

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Programa de Pós-Graduação em Química



Tese de Doutorado

**Utilização de Oxone® e ultrassom na síntese de 4-calcogenil-
1*H*-isocromen-1-onas e 4-calcogenilisoquinolínio(tosil)amidas**

Helen Afonso Goulart

Pelotas, 28 de fevereiro de 2023.

Helen Afonso Goulart

Utilização de ultrassom e Oxone[®] na síntese de 4-calcogenil-1*H*-
isocromen-1-onas e 4-calcogenilisoquinolínio(tosil)amidas

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Pelotas como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Gelson Perin

Coorientador: Dr. José Sebastião dos Santos Neto

Pelotas, 28 de fevereiro de 2023.

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

G694u Goulart, Helen Afonso

Utilização de Oxone® e ultrassom na síntese de 4-calcogenil-1*H*-isocromen-1-onas e 4-calcogenilisoquinolínio(tosil)amidas / Helen Afonso Goulart ; Gelson Perin, orientador ; José Sebastião dos Santos Neto, coorientador. — Pelotas, 2023.

274 f.

Tese (Doutorado) — Química, Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos, Universidade Federal de Pelotas, 2023.

1. Compostos heterocíclicos. 2. Compostos organocalcogênios. 3. Irradiação ultrassônica. 4. Oxone®. I. Perin, Gelson, orient. II. Santos Neto, José Sebastião dos, coorient. III. Título.

CDD : 547.59

Elaborada por Ubirajara Buddin Cruz CRB: 10/901

Helen Afonso Goulart

Título: Utilização de ultrassom e Oxone® na síntese de 4-calcogenil-1H-isocromen-1-onas e 4-calcogenilisoquinolínio(tosil)amidas

Data: 28 de Fevereiro de 2023

Banca Examinadora:



Prof. Dr. Gelson Perin - Orientador - UFPel



Prof. Dr. Thiago Barcellos da Silva – UCS



Prof. Dr. Eder João Lenardão - UFPel



Prof. Dr. Marcio Santos da Silva - UFPel

“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana”.

Carl Jung

À minha amada vó Margarida, por todo o incentivo, amor, e compreensão. Esta conquista é dedicada à senhora!

AGRADECIMENTOS

Ao Programa de Pós-Graduação em Química.

À CAPES, FINEP, CNPq e à FAPERGS pelo auxílio financeiro durante estes anos.

Aos meus pais Simone e Carlos, ao meu irmão Lucas e a minha vó Margarida, muito obrigada por todo amor, apoio e incentivo de sempre.

Ao meu noivo Pedro, por ser meu amigo e companheiro há tantos anos.

Aos demais familiares que sempre estão torcendo por mim e pelas minhas realizações.

Ao professor Gelson Perin, meus agradecimentos pelos ensinamentos científicos transmitidos ao longo de toda a minha iniciação científica, mestrado e doutorado e por toda contribuição na minha formação profissional. Aos demais professores do grupo: Raquel Guimarães Jacob, Diego Alves, Daniela Hartwig e Márcio Silva pelos ensinamentos e suporte.

Um agradecimento especial ao professor Eder João Lenardão por toda ajuda, ensinamentos e parceria de sempre e pela colaboração nos trabalhos.

Um agradecimento especial ao José Sebastião dos Santos Neto pela coorientação prestada durante o período de mestrado e doutorado e por todos os conhecimentos transmitidos.

À família 411, incluindo os que já saíram do laboratório (Angelita Barcellos, Patrick Nobre, Thiago Jacobsen, Daniela Mailahn, Guilherme Stach, Daniela Rodrigues e Liane Soares) e os que ainda estão desenvolvendo as suas atividades (Paola Hellwig, Ricardo Bartz, Lucas Iarocz, Bruna Pizzi, Jonatan Guedes, Krigor Silva, Marcela Alvarez, Rafaela dos Santos e Emily Gonçalves) obrigada por toda a ajuda, pela troca de conhecimentos e pela convivência harmoniosa que conseguimos construir. Torço pela felicidade e sucesso de todos vocês.

Um agradecimento especial ao Elton Borges, Liane Soares e Angelita Barcellos que me ensinaram a trabalhar no laboratório e sempre tiveram paciência e disposição para me auxiliar. Hoje eu entendo que até mesmo as “repreensões” foram muito construtivas para a minha formação.

A Daniela Rodrigues, pela amizade que construímos desde a graduação, pela parceria nos trabalhos e por todo o incentivo.

Aos demais colegas do LASOL que de uma forma geral contribuíram com a minha formação.

Ao Professor Thiago Barcellos, pelas análises de massa de alta resolução e pela disponibilidade em avaliar esta tese.

À Djanira, secretária da pós-graduação, por todos os serviços prestados.

A todos que de alguma forma contribuíram com este trabalho e com a minha formação.

RESUMO

Título: Utilização de ultrassom e Oxone® na síntese de 4-calcogenil-1*H*-isocromen-1-onas e 4-calcogenilisoquinolínio(tosil)amidas

Autor: Helen Afonso Goulart

Orientador: Prof. Dr. Gelson Perin

Coorientador: Dr. José Sebastião dos Santos Neto

No presente trabalho foi descrito um método para a síntese de 4-calcogenil-1*H*-isocromen-1-onas a partir da reação entre 2-(organiletinil)benzoatos de alquila e espécies eletrofílicas de calcogênio. Estas espécies foram geradas *in situ* pela reação entre dicalcogenetos de diorganoíla e Oxone®, utilizando etanol ou glicerol como solvente e irradiação de ultrassom. Empregando o método desenvolvido foi possível sintetizar vinte e cinco produtos de maneira satisfatória (74-95%) com tempos curtos de reação (30-70 minutos). Além disso, as 4-calcogenil-1*H*-isocromen-1-onas foram aplicadas como substratos na reação de tionação, utilizando reagente de Lawesson e irradiação de micro-ondas em meio livre de solvente, obtendo os compostos tio-derivados em rendimentos de até 99% em 15 minutos de reação.

Adicionalmente, um método *one-pot* de duas etapas foi desenvolvido para a síntese de 4-calcogenilisoquinolínio(tosil)amidas, através do uso de Oxone® e ultrassom. Primeiramente as *N'*-(2-alquinilbenzilideno)hidrazidas foram sintetizadas sob irradiação de ultrassom, para posterior adição de dicalcogenetos de diorganoíla e Oxone® ao meio reacional. Este método demonstrou ser eficiente para uma vasta gama de dicalcogenetos de diorganoíla e *N'*-(2-alquinilbenzilideno)hidrazidas, possibilitando a síntese de vinte e oito 4-calcogenilisoquinolínio(tosil)amidas com rendimentos de bons a excelentes (70-95%) em tempos curtos de reação (50-140 min).

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Tese de Doutorado - Doutorado em Ciências

Pelotas, 28 de fevereiro de 2023.

ABSTRACT

Title: Use of ultrasound and Oxone[®] in the synthesis of 4-chalcogenyl-1*H*-isochromen-1-ones and 4-chalcogenylisoquinolinium(tosyl)amides

Author: Helen Afonso Goulart

Academic Advisor: Prof. Dr. Gelson Perin

Academic Co-advisor: Dr. José Sebastião dos Santos Neto

In the present work, a method for the synthesis of 4-chalcogenyl-1*H*-isochromen-1-ones from the reaction between alkyl 2-(organylethynyl)benzoates and electrophilic chalcogen species was described. These species were generated in situ by the reaction between diorganyl dichalcogenides and Oxone[®], using ethanol or glycerol as solvent and ultrasound irradiation. Using the developed method, it was possible to synthesize twenty-five products satisfactorily (74-95%) in short reaction times (30-70 min). Furthermore, 4-chalcogenyl-1*H*-isochromen-1-ones were applied as substrates in the thionation reaction, employing Lawesson's reagent and microwave irradiation in a solvent-free medium, obtaining the thio-derivatives compounds in yields of up to 99% in 15 min of reaction time.

Additionally, a one-pot two-step method for the synthesis of 4-(chalcogenyl)isoquinolinium(tosyl)amides using Oxone[®] and ultrasound was developed. Firstly, *N'*-(2-alkynylbenzylidene)hydrazides were synthesized under ultrasound irradiation, for subsequent addition of diorganyl dichalcogenides and Oxone[®] to the reaction medium. This method proved to be efficient for a wide range of diorganyl dichalcogenides and *N'*-(2-alkynylbenzylidene)hydrazides, allowing the synthesis of twenty-eight 4-chalcogenylisoquinolinium(tosyl)amides with good to excellent yields (70-95%) and in short reaction times (50-140 min).

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

PhD Thesis

Pelotas, February 28th, 2023.

ÍNDICE

RESUMO.....	ix
ÍNDICE	xi
ÍNDICE DE FIGURAS.....	xiii
ÍNDICE DE TABELAS.....	xv
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	xvi
1. Introdução e Objetivo	2
2. Revisão da literatura.....	7
2.1. Compostos organocalcogênios.....	7
2.1.1. Espécies eletrofílicas de selênio e telúrio.....	9
2.2. Compostos heterocíclicos.....	11
2.2.1. Isocromenonas e seus derivados.....	12
2.2.1.1. Síntese de isocromenonas	13
2.2.2. Síntese de 4-calcogenilisocromenonas	17
2.2.3. Isoquinolínio(organil)amidas	25
2.2.3.1. Síntese de isoquinolínio(tosil)amidas	26
2.2.3.2. Síntese de 4-calcogenilisoquinolínio(tosil)amidas.....	29
2.3. Utilização de Oxone® em síntese orgânica.....	31
2.3.1. Utilização de Oxone® na calcogenação de compostos heterocíclicos.....	32
3. Apresentação e Discussão dos Resultados	43
3.1. Síntese de 4-calcogenil-1 <i>H</i> -isocromen-1-onas 5 utilizando Oxone® e ultrassom.....	43
3.1.1. Síntese dos materiais de partida.....	43
3.1.2. Otimização das condições reacionais para a síntese das 4-calcogenil-1 <i>H</i> -isocromen-1-onas 5.....	45
3.1.3. Estudo de versatilidade do método	49
3.1.4. Estudo do mecanismo	55
3.1.5. Aplicação sintética.....	58

3.1.6. Apresentação e discussão dos dados espectrais	60
3.2. Síntese de 4-calcogenilisoquinolínio(tosil)amidas 6 utilizando Oxone® e ultrassom	70
3.2.1. Síntese dos materiais de partida.....	70
3.2.2. Otimização das condições reacionais para a síntese de 4-calcogenilisoquinolínio(tosil)amidas 6.....	71
3.2.3. Estudo da versatilidade do método.....	74
3.2.4. Estudo do mecanismo.....	78
3.2.5. Aplicações sintéticas	80
3.2.6. Apresentação e discussão dos dados espectrais.....	81
4. Considerações finais.....	94
5. Parte Experimental	95
6. Espectros	127

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Estruturas de derivados de isocromen-1-ona contendo atividades farmacológicas.....	2
Figura 2: Estruturas de compostos isoquinolínicos contendo atividades farmacológicas.....	3
Figura 3: Compostos organocalcogênicos farmacologicamente ativos.....	8
Figura 4: Estruturas de antibióticos β -lactâmicos e AZT®	12
Figura 5: Isocromenona com atividade antitumoral.....	12
Figura 6: Estrutura química dos produtos naturais Ocratoxina A, Tazettina e Nitidina....	13
Figura 7: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto 5j.....	61
Figura 8: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do composto 5j.	62
Figura 9: Experimento DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do composto 5j.....	63
Figura 10: RMN-2D HSQC (400 MHz, CDCl_3) do composto 5j.	64
Figura 11: Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto 5j.	64
Figura 12: Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto 5j.	65
Figura 13: Expansão RMN-2D COSY (400 MHz, CDCl_3) do composto 5j.	66
Figura 14: Expansão RMN-2D HSQC (400 MHz, CDCl_3) do composto 5j.....	66
Figura 15: Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto 5j.	67
Figura 16: Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto 5j.	67
Figura 17: Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto 5j.	68
Figura 18: Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto 5j.	68
Figura 19: Expansão RMN-2D HSQC (400 MHz, CDCl_3) do composto 5j.....	69
Figura 20: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto 5j.	69
Figura 21: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 6w.	82
Figura 22: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do composto 6w.	83
Figura 23: Experimento DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do composto 6w.....	84
Figura 24: Expansão RMN-2D HSQC (400 MHz, CDCl_3) do composto 6w.....	85
Figura 25: Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto 6w.....	85
Figura 26: Expansão RMN-2D COSY (400 MHz, CDCl_3) do composto 6w.	86
Figura 27: Expansão RMN-2D HSQC (400 MHz, CDCl_3) do composto 6w.	86
Figura 28: Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto 6w.....	87

Figura 29: Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl ₃) do composto 6w.....	88
Figura 30: Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl ₃) do composto 6w.....	88
Figura 31: Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl ₃) do composto 6w.....	89
Figura 32: Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl ₃) do composto 6w.....	90
Figura 33: Expansão RMN-2D HSQC (400 MHz, CDCl ₃) do composto 6w.	90
Figura 34: Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl ₃) do composto 6w.....	91
Figura 35: Expansão RMN-2D HSQC (400 MHz, CDCl ₃) do composto 6w.	91
Figura 36: Espectro de RMN de ⁷⁷ Se{ ¹ H} (76 MHz, CDCl ₃) do composto 6w.....	92
Figuras 37-44: Espectros de RMN dos compostos inéditos 1.....	128
Figuras 45-118: Espectros de RMN dos compostos 5.....	132
Figuras 119-127: Espectros de RMN dos compostos 23.....	181
Figuras 128-133: Estudos do mecanismo.....	188
Figuras 134-145: Espectros de RMN dos compostos 47.....	190
Figuras 146-234: Espectros de RMN dos compostos 6.....	198
Figuras 235-238: Espectros de RMN do composto 50.....	256
Figuras 239-256: Espectros de RMN do composto 51.....	258

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Otimização das condições reacionais para síntese do composto 5a..... 47

Tabela 2: Otimização das condições reacionais para síntese do composto 6a..... 72

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

J	Constante de Acoplamento (em Hz)
δ	Deslocamento Químico (em ppm)
EM	Espectrometria de Massas
EMAR	Espectrometria de Massas de Alta Resolução
CG-EM	Cromatografia a Gás Acoplado a Espectrometria de Massas
Int. Rel.	Intensidade Relativa
m/z	Razão Massa/Carga
$[M]^+$	Íon Molecular
MO	Micro-ondas
p.f.	Ponto de Fusão
RMN de ^{13}C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono Treze
RMN de ^1H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN de ^{77}Se	Ressonância Magnética Nuclear de Selênio Setenta e Sete
RMN de ^{125}Te	Ressonância Magnética Nuclear de Telúrio Cento e Vinte e Cinco
TEMPO	2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxila
TMS	Tetrametilsilano
US	Ultrassom

1.Introdução e Objetivo

Os compostos heterocíclicos são aqueles em que um ou mais átomos de carbono de um carbociclo são substituídos por um heteroátomo. De forma geral, os heteroátomos mais comumente encontrados nestas estruturas são o nitrogênio e o oxigênio. Além de ser a maior e a mais diversificada classe de substâncias orgânicas presentes na natureza, os compostos heterocíclicos têm importante participação em processos biológicos, tais como, respiração aeróbia e síntese proteica.¹

Entre as diversas classes de compostos heterocíclicos que vêm sendo sintetizadas, destaca-se a das α -pironas (2H-piran-2-onas) que são heterociclos oxigenados de seis membros, e o seu análogo benzanulado 1H-isocromen-1-ona, também chamado de isocumarina (Figura 1). As 1H-isocromen-1-onas e seus derivados são encontrados na natureza como metabólitos secundários de uma variedade de espécies de fungos, bactérias, plantas, esponjas marinhas, feromônios e toxinas de insetos.² Esta classe é uma subunidade estrutural de produtos naturais que exibem bioatividades notáveis (Figura 1), por exemplo, estas mostram aplicações terapêuticas como anticâncer, antibacteriano, antidiabético, antifúngico e antimalárico.^{2,3}

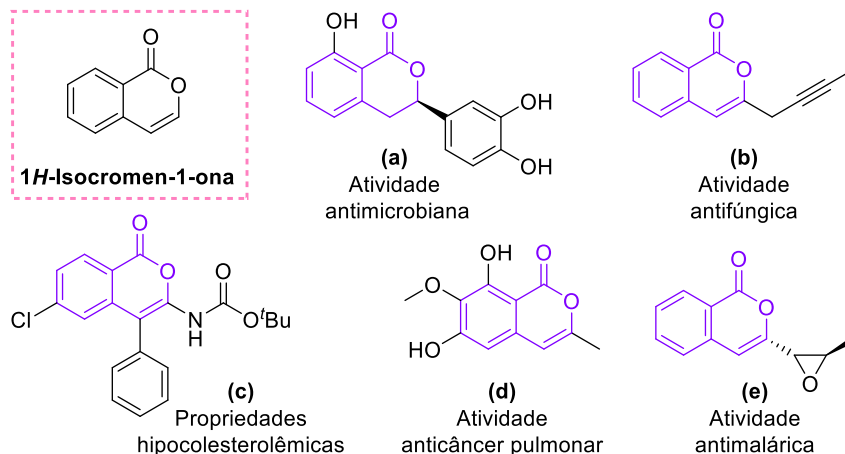


Figura 1: Estruturas de derivados de isocromen-1-ona contendo atividades farmacológicas.

¹ (a) Dinges, J.; Lamberth, C. in: *Bioactive Heterocyclic Compound Classes*, Wiley-VCH Verlag & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2012**. (b) Pozharshii, A. F.; Soldatenkov, A. T.; Katritzky, A. R. in: *Heterocycles in Life and Society: An Introduction to Heterocyclic Chemistry*, Biochemistry and Applications 2 ed., John Wiley & Sons, Ltd, West Sussex, United Kingdom, **2011**.

² (a) Pal, S.; Chatare, V.; Pal, M. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 782. (b) Saddiqa, A.; Usman, M.; Çakmak, O. *Turk J. Chem.* **2017**, *41*, 153. (c) Saikia, P.; Gogoi, S. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2063.

³ (a) Saeed, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *116*, 290. (b) Hussain, H.; Green, I. R. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2017**, *27*, 1267. (c) Salloum, R. M.; Jaskowiak, N. T.; Mauceri, H. J.; Seetharam, S.; Beckett, M. A.; Koons, A. M.; Hari, D. M.; Gupta, V. K.; Reimer, C.; Kalluri, R.; Posner, M. C.; Hellman, S.; Kufe, D. W.; Weichselbaum, R. R. *Cancer Res.* **2000**, *60*, 6958.

Outro importante representante dos compostos heterocíclicos é o núcleo isoquinolínico, o qual é classificado como uma benzopiridina, que consiste em um anel piridínico fundido a um anel benzênico. O interesse científico acerca das isoquinolinas e seus análogos iniciou no século XIX, quando o alcaloide isoquinolínico bioativo papaverina foi isolado da polpa do ópio e desde então estes compostos ocupam uma posição de destaque na pesquisa mundial.⁴ Compostos isoquinolínicos e seus análogos são conhecidos por apresentarem promissoras atividades farmacológicas (Figura 2), como por exemplo anti-Alzheimer, anti-inflamatória e antioxidante.⁵

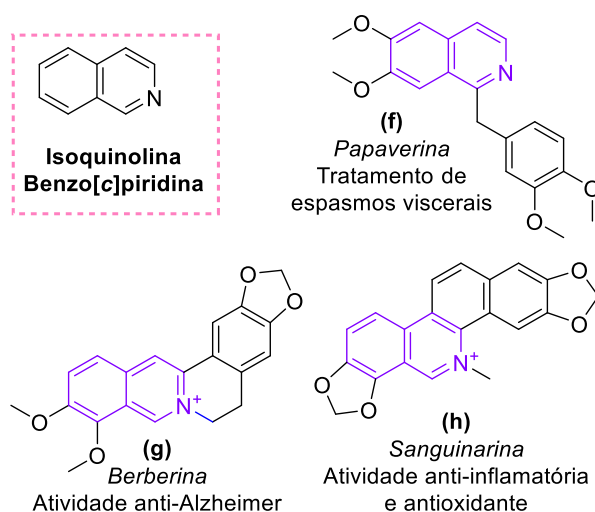


Figura 2: Estruturas de compostos isoquinolínicos contendo atividades farmacológicas.

Atualmente, aliar o potencial farmacológico de compostos heterocíclicos à compostos organocalcogênicos é um campo crescente de pesquisa. Vários artigos demonstram que a inserção de uma porção organocalcogênio em um heterociclo pode potencializar as atividades farmacológicas já apresentadas.⁶ Além disso, como é de conhecimento científico, diversas moléculas contendo calcogênio apresentam propriedades antioxidantes, antinociceptivas, antidepressivas, anticâncer, antibacterianas e antifúngicas.⁷

⁴ Gujjarappa, R.; Vodnala, N.; Malakar, C. C. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, 362, 4896.

⁵ (a) Shang, X. -F.; Yang, C. -J.; Morris-Natschke, S. L.; Li, J. -C.; Yin, X. -D.; Liu, Y. -Q.; Guo, X.; Peng, J. -W.; Goto, M.; Zhang, J. -Y.; Lee, K. -H. *Med. Res. Rev.* **2020**, 40, 2212. (b) Gaba, S.; Saini, A.; Singh, G.; Monga, V. *Bioorg. Med. Chem.* **2021**, 38, 116143.

⁶ (a) Ninomiya, M.; Garud, D. R.; Koketsu, M. *Chem. Rev.* **2011**, 255, 2968. (b) Ruberte, A. C.; Sanmartin, C.; Aydillo, C.; Sharma, A. K.; Plano, D. J. *Med. Chem.* **2020**, 63, 1473.

⁷ (a) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255. (b) Santi, C. *Organoselenium Chemistry: Between Synthesis e Biochemistry*; Santi, C., Ed.; Bentham Science Publishers, **2014**. (c) Lenardão, E. J.; Santi, C.; Sancineto, L. *New Frontiers in Organoselenium Compounds*; Springer International Publishing: Cham, **2018**. (d) Nogueira, C. W.; Barbosa, N. V.; Rocha, J. B. T. *Arch. Toxicol.* **2021**, 95, 1179.

Paralelamente, a busca pela sustentabilidade em reações químicas tornou-se um dos principais temas de pesquisa na área da química orgânica, sendo de grande interesse a utilização de fontes de energia não clássicas e mais eficientes para preparar compostos orgânicos de interesse econômico e farmacológico. Nesse sentido, a utilização da irradiação ultrassônica, também conhecida como sonoquímica, vem sendo considerada como uma ferramenta valiosa para promover reações químicas, cujos bons resultados vêm sendo reportados em livros e artigos de revisão.⁸ A sonoquímica tem como efeito físico de origem a cavitação acústica que é definida por criar, aumentar e implodir microbolhas de vapor e gases em um líquido através de ciclos de rarefação e compressão. As microbolhas formadas podem atingir no seu interior alta temperatura (~5000 K) e pressão (~10000 atm) e quando implodem elas promovem efeitos de ativação em reações químicas.^{8a}

Concomitantemente, o emprego de reagentes alternativos, considerados ambientalmente amigáveis, é uma área de pesquisa em desenvolvimento. Neste sentido, podemos destacar o agente oxidante comercializado como Oxone®, sendo este considerado de baixo custo, estável, de fácil manuseio e de baixa toxicidade.⁹ Nos últimos anos, a utilização deste reagente vem sendo relatada, principalmente, na síntese de compostos heterocíclicos¹⁰ e na geração *in situ* de espécies eletrofílicas e radicalares de calcogênio.¹¹

Desta forma, considerando a importância dos compostos heterocíclicos e de compostos organocalcogênios, atrelado com a importância do desenvolvimento de métodos mais brandos e eficientes em síntese orgânica, esta tese tem como objetivo principal aplicar o sistema Oxone® e ultrassom na síntese de compostos heterocíclicos funcionalizados com calcogênios. O primeiro estudo apresenta a ciclização de 2-(organiletinil)benzoatos de alquila **1**

⁸ (a) Ley, S. V.; Low, C. M. R. *Ultrasound in Synthesis*, Springer-Verlag: Berlin, **1989**. (b) Chen, D.; Sharma, S. K.; Mudhoo, A. (Eds.) *Handbook on Applications of Ultrasound. Sonochemistry for Sustainability*, CRC Press, Boca Raton, **2012**. (c) Banerjee, B. *Ultrason. Sonochem.* **2017**, 35, 1. (d) Penteado, F.; Peglow, T. J.; Silva, M. S.; Perin, G.; Lenardão, E. J. *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* **2020**, 26, 100372. (e) Penteado, F.; Bettanin, L.; Machado, K.; Perin, G.; Alves, D.; Lenardão, E. J. *Asian J. Org. Chem.* **2020**, 9, 1631.

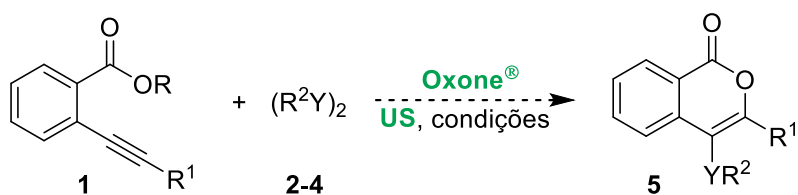
⁹ Hussain, H.; Green, I. R.; Ahmed, I. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 3329.

¹⁰ Goulart, H. A.; Araujo, D. R.; Penteado, F.; Jacob, R. G.; Perin, G.; Lenardão, E. J. *Molecules* **2021**, 26, 7523.

¹¹ (a) Araujo, D. R.; Goulart, H. A.; Barcellos, A. M.; Cargnelutti, R.; Lenardão, E. J.; Perin, G. J. *Org. Chem.* **2021**, 86, 1721. (b) Goulart, H. A.; Bartz, R. H.; Peglow, T. J.; Barcellos, A. M.; Cervo, R.; Cargnelutti, R.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Perin, G. J. *Org. Chem.* **2022**, 87, 4273.

e dicalcogenetos de diorganoíla **2-4** para a obtenção de 4-calcogenil-1*H*-isocromen-1-onas **5** (Esquema 1). Ainda, impulsionados pela versatilidade química dos compostos heterocíclicos, a presente tese tem como segundo estudo a síntese de 4-calcogenilisoquinolínio(tosil)amidas **6** a partir da reação entre *N'*-(2-alquinilbenzilideno)hidrazidas **7** e dicalcogenetos de diorganoíla **2-4** (Esquema 1).

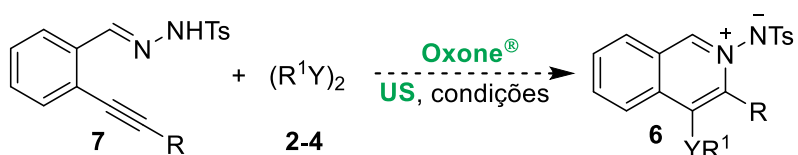
Objetivo 1



R = alquila; R¹ = arila, alquila, H, TMS

R² = arila, alquila; Y = S, Se, Te

Objetivo 2



R = arila, alquila, H, TMS; R¹ = arila, heteroarila, alquila

Y = S, Se, Te

Esquema 1

2.Revisão da Literatura

2. Revisão da literatura

A seguir, será apresentada, de forma resumida, uma revisão sobre temas pertinentes a esse trabalho. Serão abordadas inicialmente considerações sobre compostos organocalcogênios, seguido por considerações sobre compostos heterocíclicos, mais especificamente metodologias sintéticas para a obtenção de isocromenonas, 4-calcogenilisocromenonas, isoquinolínio(organil)amidas e 4-calcogenilisoquinolínio(tosil)amidas. Logo após serão apresentados métodos relatando o uso de Oxone® na obtenção de compostos heterocíclicos funcionalizados com calcogênio.

2.1. Compostos organocalcogênios

A família dos calcogênios (grupo 16 da tabela periódica) é composta por oxigênio (O), enxofre (S), selênio (Se), telúrio (Te), polônio (Po) e livermório (Lv), todos possuindo seis elétrons em sua camada de valência. A palavra calcogênio deriva do grego antigo *chalcos*, que significa minério e foi proposta em 1932 por Biltz.¹²

Atualmente existe um grande interesse pela síntese de compostos organocalcogênios, que são aqueles que possuem em sua estrutura um átomo de calcogênio ligado diretamente a um ou dois átomos de carbono. Dentre estes, recebem destaque os compostos orgânicos de enxofre, selênio e telúrio, uma vez que estes apresentam importantes aplicações, tais como intermediários em síntese orgânica,¹³ catalisadores¹⁴ e, principalmente, por suas aplicações na área farmacológica.⁷ O átomo de enxofre, por exemplo, está presente na estrutura de vários medicamentos e moléculas farmacologicamente ativas, como é o caso do derivado do tiofeno (**i**),¹⁵ considerado um candidato a medicamento contra o vírus da hepatite C e o tiosulfonato de propil-propano (PTSO) (**j**),¹⁶ que

¹² Fischer, W. J. *Chem. Educ.* **2001**, 78, 1333.

¹³ (a) Wirth, T. *Organoselenium Chemistry: Modern Developments in Organic Synthesis*; Ed Springer: Berlin, **2000**. (b) Kim, Y. J.; Kim, D. Y. *Org. Lett.* **2019**, 21, 1021. (c) Wu, P.; Wu, K.; Wang, L.; Yu, Z. *Org. Lett.* **2017**, 19, 5450. (d) Temperini, A.; Piazzolla, F.; Minuti, L.; Curini, M.; Siciliano, C. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 4588.

¹⁴ (a) Lenardão, E. J.; Santi, C.; Sancineto, L. *Organoselenium Compounds as Reagents and Catalysts to Develop New Green Protocols*, Springer, Cham, **2018**. (b) Handoko; Benslimane, Z.; Arora, P. S. *Org. Lett.* **2020**, 22, 5811. (c) Xavier, M. C. D. F.; Hartwig, D.; Valente, L. C. L.; Silva, M. S. *Tetrahedron* **2022**, 120, 132879.

¹⁵ Wang, N.-Y.; Zuo, W.-Q.; Xu, Y.; Gao, C.; Zeng, X.-X.; Zhang, L.-D.; You, X.-Y.; Peng, C.-T.; Shen, Y.; Yang, S.-Y.; Wei, Y.-Q.; Yu, L.-T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 1581.

¹⁶ Sorlozano-Puerto, A.; Albertuz-Crespo, M.; Lopez-Machado, I.; Gil-Martinez, L.; Ariza-Romero, J. J.; Maroto-Tello, A.; Baños-Arjona, A.; Gutierrez-Fernandez, J. *Pharmaceuticals* **2021**, 14, 21.

apresenta atividade antimicrobiana (Figura 3). O átomo de selênio, por sua vez, também faz parte da estrutura de diversos candidatos a fármacos, como o derivado quinolínico 4-fenilselenil-7-cloroquinolina (4-PSQ) **(k)** que é bastante estudado em virtude da sua atividade hepatoprotetora e antinociceptiva (Figura 3).¹⁷ No campo da pesquisa antiviral, o Ebselen **(l)** que já foi relatado por apresentar atividade antiviral contra muitos vírus, incluindo o vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1),¹⁸ vírus da hepatite C¹⁹ e o Zika Virus,²⁰ também se mostrou eficaz em estudos de inibição da principal protease (Mpro) do vírus SARS-CoV-2, ocasionando uma diminuição do ciclo de vida do vírus (Figura 3).²¹ Ainda, compostos organotelúrio possuem atividade antitumoral²² e antidepressiva,²³ como representado pelas moléculas **(m)** e **(n)**, respectivamente (Figura 3).

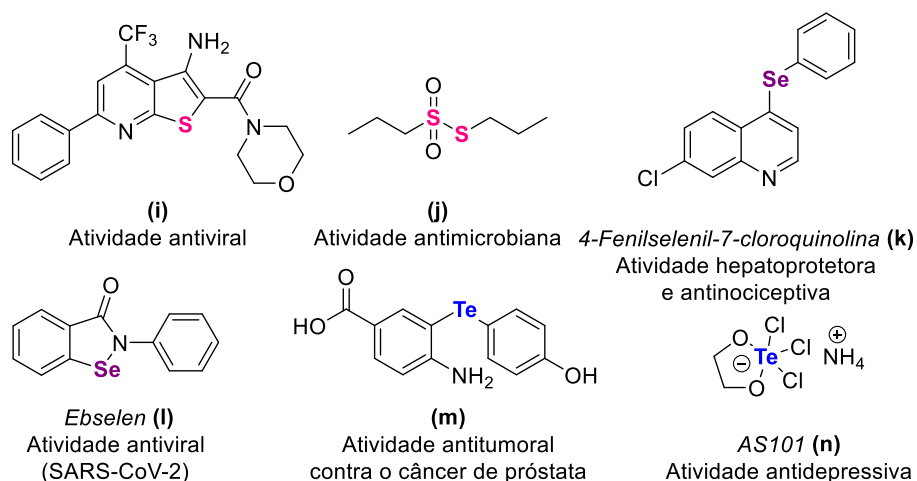


Figura 3: Compostos organocalcogênicos farmacologicamente ativos.

Quanto à incorporação de grupos organocalcogênicos em substratos orgânicos, três estratégias podem ser mencionadas: o uso de espécies de

¹⁷ Rodrigues, K. C.; Bortolatto, C. F.; Oliveira, R. L.; Paltian, J. J.; Larroza, A.; Soares, M. P.; Alves, D.; Wilhelm, E. A.; Luchese, C. *Life Sci.* **2021**, *280*, 119751.

¹⁸ Zhang, D.-W.; Yan, H.-L.; Xu, X.-S.; Xu, L.; Yin, Z.-H.; Chang, S.; Luo, H. *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.* **2020**, *35*, 906.

¹⁹ Mukherjee, S.; Weiner, W. S.; Schroeder, C. E.; Simpson, D. S.; Hanson, A. M.; Sweeney, N. L.; Marvin, R. K.; Ndjomou, J.; Kolli R.; Isailovic D.; Schoenen F. J.; Frick D. N. *ACS Chem. Biol.* **2014**, *9*, 2393.

²⁰ Simanjuntak, Y.; Liang, J.-J.; Chen, S.-Y.; Li J.-K.; Lee, Y.-L.; Wu, H.-C.; Lin, Y.-L. *PLoS Pathog.* **2018**, *14*, e1006854.

²¹ Jin, Z.; Du, X.; Xu, Y.; Deng, Y.; Liu, M.; Zhao, Y.; Zhang, B.; Li, X.; Zhang, L.; Peng, C.; Duan, Y.; Yu, J.; Wang, L.; Yang, K.; Liu, F.; Jiang, R.; Yang, X.; You, T.; Liu, X.; Yang, X.; Bai, F.; Liu, H.; Liu, X.; Guddat, L. W.; Xu, W.; Xiao, G.; Qin, C.; Shi, Z.; Jiang, H.; Rao, Z.; Yang, H. *Nature* **2020**, *582*, 289.

²² Al-Asadi, R. H.; Al-Masoudi, W. A.; Abdual-Rassol, K. S. *Asian J. Chem.* **2016**, *28*, 1171.

²³ Hagar, M.; Roman, G.; Eitan, O.; Noam, B.-Y.; Abrham, Z.; Benjamin, S. *NeuroMolecular Med.* **2020**, *22*, 437.

calcogênio nucleofílicas,²⁴ radicalares²⁵ e eletrofílicas.²⁶ Para isto, normalmente são utilizados os dicalcogenetos de diorganoíla uma vez que estes são, em geral, compostos estáveis e de fácil manuseio. A ligação calcogênio-calcogênio pode ser rompida heteroliticamente por mecanismos de oxidação ou redução, proporcionando espécies eletrofílicas ou nucleofílicas, respectivamente. Ainda, sob condições radicalares, a ligação calcogênio-calcogênio pode ser rompida de maneira homolítica, originando espécies radicalares de calcogênio.

2.1.1. Espécies eletrofílicas de selênio e telúrio

Conforme mencionado anteriormente, há dois tipos de clivagem da ligação calcogênio-calcogênio e estas fornecem três tipos de espécies reativas para a incorporação de átomos de calcogênio em compostos orgânicos. No entanto, tendo em vista o objetivo deste trabalho, a seguir será destacada a reatividade e versatilidade das espécies eletrofílicas de organosselênio e organotelúrio, formadas a partir da clivagem heterolítica das ligações Se-Se e Te-Te.

Os reagentes eletrofílicos de selênio podem ser preparados de diversas maneiras, como por exemplo a partir da clivagem oxidativa do disseleneto de diorganoíla **2** com bromo ou cloro molecular, obtendo-se os correspondentes brometo de arilselenenila **8a** e cloreto de arilselenenila **8b** (Esquema 2a) que também podem ser obtidos comercialmente, entretanto, possuem um custo elevado.²⁷ Devido à instabilidade e dificuldade no preparo de espécies de selênio halogenadas, novas alternativas têm sido descritas na literatura para a geração de espécies eletrofílicas de selênio, como o uso de sais inorgânicos. Neste sentido, a formação de espécies de selênio eletrofílico pode ocorrer através da oxidação do disseleneto de diorganoíla **2** com persulfato de amônio,²⁸ ou potássio,²⁹ gerando as espécies de sulfato de arilselenenila **8c** (Esquema 2b).

²⁴ Iwaoka, M. *Nucleophilic Selenium, in Organoselenium Chemistry: Synthesis and Reactions*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.: Germany, **2011**.

²⁵ Nomoto, A.; Higuchi, Y.; Kobiki, Y.; Ogawa, A. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2013**, 13, 814.

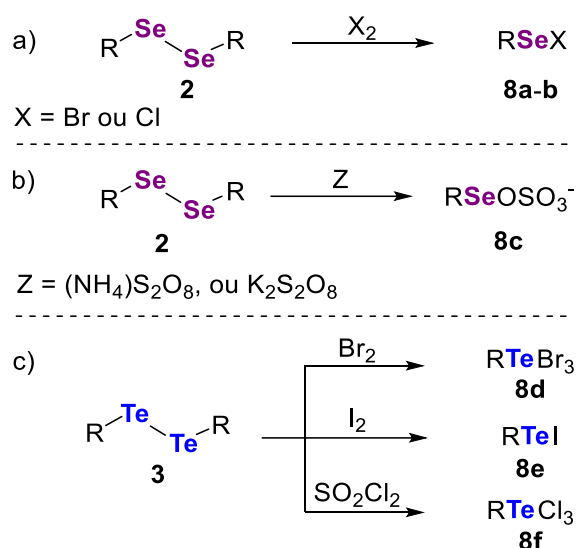
²⁶ Sancineto, L.; Palomba, M.; Bagnoli, L.; Marini, F.; Santi, C. *Curr. Org. Chem.* **2016**, 20, 122.

²⁷ Santi, C. *Organoselenium Chemistry Between Synthesis and Biochemistry*, e-book, Bentham Science, **2014**.

²⁸ (a) Santoro, S.; Battistelli, B.; Gjoka, B.; Si, C-W. S.; Testaferri, L.; Tiecco, M.; Santi, C. *Synlett* **2010**, 1402. (b) Santi, C.; Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tomassini, C.; Santoro, S.; Bizzoca, G. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2008**, 183, 956.

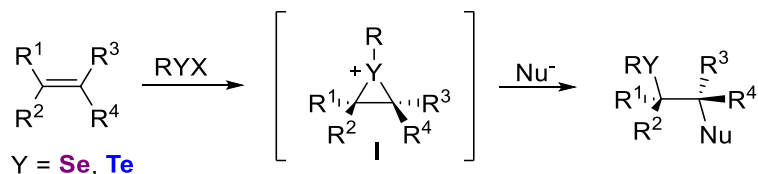
²⁹ Santi, C.; Tidei, C. *Addition Reactions with Formation of Carbon–Sulfur and Carbon Selenium Bonds*, Oxford: Elsevier, Reino Unido, **2014**.

Já as espécies eletrofílicas de telúrio podem ser obtidas a partir de reações de diteluretos de diorganoíla **3** com bromo ou iodo molecular, gerando as espécies **8d** e **8e** (Esquema 2c) e podem ser obtidas também a partir da reação de diteluretos de diorganoíla **3** com cloreto de tionila (SO₂Cl₂) formando a espécie **8f** (Esquema 2c), no entanto a desvantagem apresentada na geração dessas espécies é a grande instabilidade que possuem.³⁰



Esquema 2

Essas espécies eletrofílicas podem reagir com compostos insaturados através de uma reação de adição seletiva do tipo *anti*, na qual inicialmente ocorre a formação do íon intermediário **I** e, após ocorre a abertura desse intermediário por uma espécie nucleofílica externa, gerando os produtos de adição (Esquema 3).²⁷

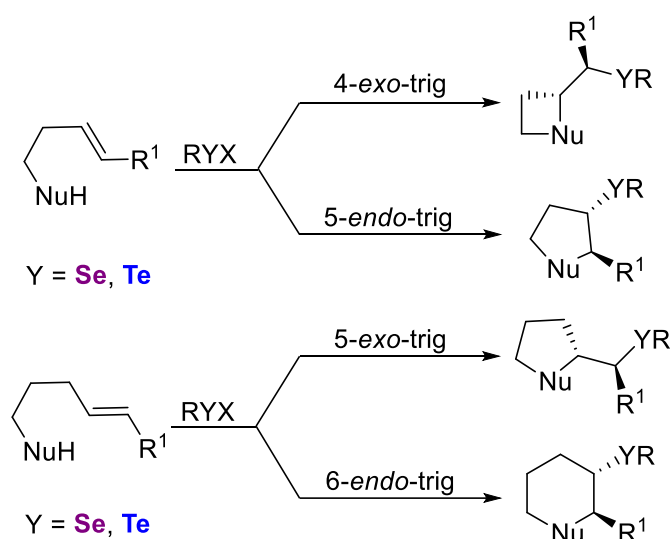


Esquema 3

A abertura do intermediário **I** pelo ataque de uma espécie nucleofílica interna, ou seja, pelo ataque intramolecular, produz um derivado cíclico (Esquema 4). Dependendo das condições reacionais, os intermediários formados podem sofrer endociclicização ou exociclicização para formar derivados

³⁰ Santi, C.; Tidei, C. *Electrophilic selenium/tellurium reagents: Reactivity and their contribution to Green Chemistry*. John Wiley & Sons: New York, **2013**.

heterocíclicos com anéis de diferentes tamanhos. Dentre os muitos exemplos descritos na literatura, observa-se que a maioria dos produtos possuem anéis de cinco ou seis membros, formados pelas vias 5-*endo*-trig, 5-*exo*-trig ou 6-*endo*-trig, conforme demonstrado no Esquema 4.²⁷ Esse relativo favoritismo das reações de fechamento de anel pode ser descrito de acordo com as regras de Baldwin, as quais descrevem pelo prefixo numérico o tamanho do anel formado, classificam em *endo* ou *exo*, dependendo se a ligação que quebra-se durante o fechamento do anel está dentro (*endo*) ou fora (*exo*) do anel que se forma e em tet, trig e dig, dependendo se o carbono eletrofílico é tetraédrico/sp³ (tet), trigonal/sp² (trig) ou digonal/sp (dig).³¹



Esquema 4

2.2. Compostos heterocíclicos

Em virtude da importância dos compostos heterocíclicos, a química dos compostos heterocíclicos de origem sintética vem sendo intensamente estudada e esta classe tornou-se alvo de interesse de diversos setores importantes para a economia mundial, como as indústrias farmacêuticas e agroquímicas. Um dado que vem a respaldar essa afirmação, é que 85% dos fármacos disponíveis são de origem sintética e destes, 62% apresentam núcleos heterocíclicos em sua composição.³² Como exemplo disso, tem-se os fármacos Cefalexina® e Amoxicilina®, constituídos por um anel β -lactâmico responsável por sua ação

³¹ Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734.

³² (a) Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos*, Artemed Editora, Porto Alegre, Brasil, **2001**. (b) Dinges, J.; Lamberth, C. in: *Bioactive Heterocyclic Compound Classes*, Wiley-VCH Verlag & Co. KGaA: Weinheim, Germany, **2012**.

antimicrobiana e o anti-HIV AZT[®], que contém um núcleo furano e a pirimidina (Figura 4).³²

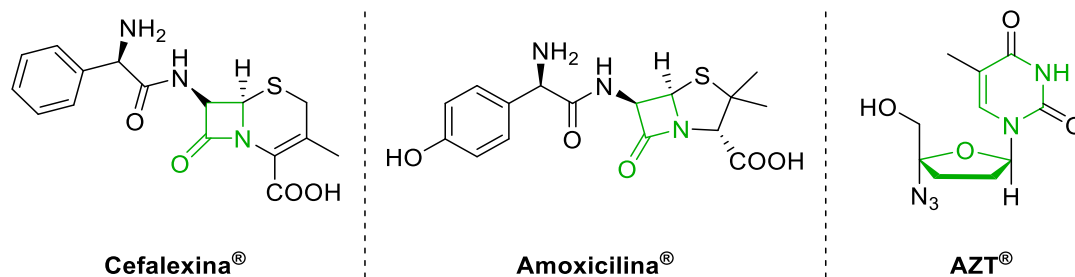


Figura 4: Estruturas de antibióticos β -lactâmicos e AZT[®].

Entre as diversas classes de compostos heterocíclicos que vêm sendo sintetizadas, destaca-se a das isocromenonas e isoquinolínio(tosil)amidas, as quais são serão abordadas a seguir por serem o alvo de estudo desta tese.

2.2.1. Isocromenonas e seus derivados

As isocromenonas representam uma classe de lactonas de ocorrência natural, as quais são conhecidas por exibirem uma gama de atividades farmacológicas.³ Um importante representante da classe é o inibidor de angiogênese (essencial para o crescimento da massa tumoral e a formação das metástases) **NM-3** que contém a isocromenona em sua estrutura (Figura 5). A importância do **NM-3** possui relação com a sua promissora atividade antitumoral, uma vez que, quando este foi administrado em combinação com outros agentes quimioterápicos ou radiação, atuou realizando reduções significativas no volume tumoral pulmonar de ratos em comparação com qualquer tratamento isolado.^{3c}

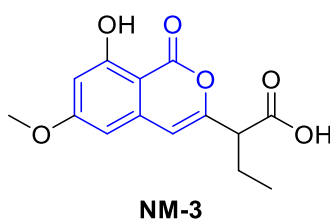


Figura 5: Isocromenona com atividade antitumoral.

Além das relatadas atividades farmacológicas, as isocromenonas também são empregadas como precursoras na síntese de produtos naturais como a **ocratoxina A**,³³ uma micotoxina produzida por algumas espécies de fungos filamentosos pertencentes ao gênero *Aspergillus* e *Penicillium*; a **tazettina**,³⁴ um alcaloide isolado de plantas do gênero *Hymenocallis* e que apresenta significativa

³³ Lenz, C. A.; Rychlik, M. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 883.

³⁴ Abelman, M. M.; Overman, L. E.; Tran, V. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6959.

atividade citotóxica frente a certas linhagens de células humanas e a **nitidina**,³⁵ um alcaloide isolado de plantas do gênero *Zanthoxylum* e que apresenta atividade antimalárica *in vivo* (Figura 6).

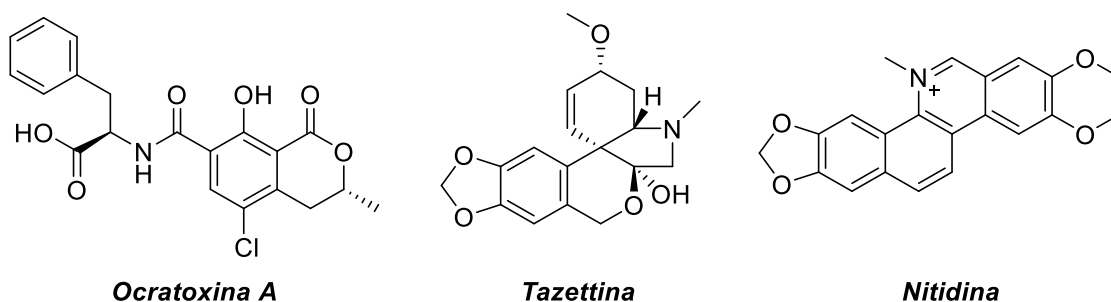


Figura 6: Estrutura química dos produtos naturais Ocratoxina A, Tazettina e Nitidina.

2.2.1.1. Síntese de isocromenonas

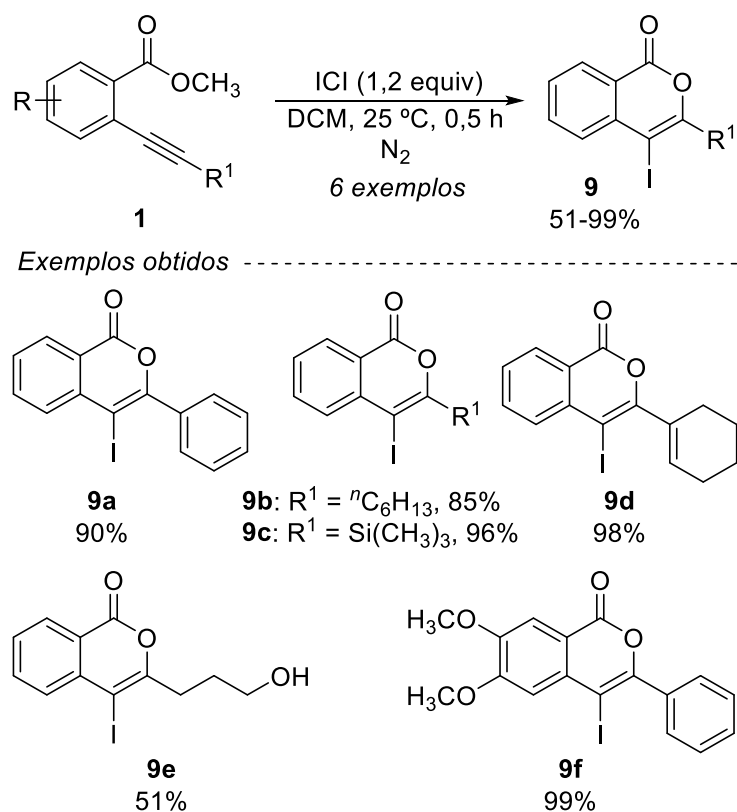
As inúmeras publicações de artigos que abordam estudos sobre as propriedades farmacológicas das isocromenonas e suas aplicações em síntese orgânica têm resultado no desenvolvimento de vários métodos para a sua obtenção.^{3,36} Tendo em vista o objetivo deste trabalho, a seguir serão descritos alguns trabalhos publicados na literatura, os quais descrevem a obtenção de isocromenonas via ciclização de 2-(organiletinil)benzoatos de alquila ou de ácidos 2-(organiletinil)benzóicos.

Em 2002, Yao e Larock³⁷ propuseram a síntese de derivados de isocromenonas **9** através da iodociclização de 2-(organiletinil)benzoatos de metila substituídos **1** e monocloreto de iodo (ICI) (1,2 equiv), utilizando dicloro metano (DCM) como solvente a 25 °C (Esquema 5). Desta forma, foram obtidas seis isocromenonas **9a-f** em rendimentos de moderados a excelentes (51-99%) após 0,5 h de reação.

³⁵ Minami, T.; Nishimoto, A.; Hanaoka, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9505.

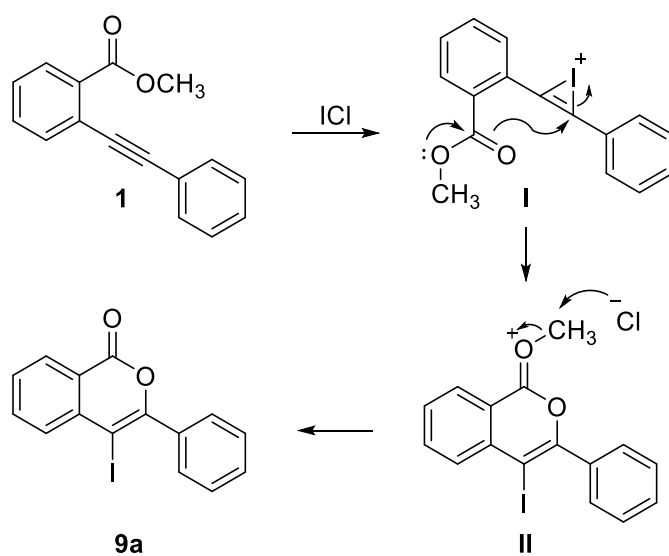
³⁶ (a) Saikia, P.; Gogoi, S. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 2063. (b) Saeed, A.; Larik, F. A.; *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, 52, 450.

³⁷ Yao, T.; Larock, R. C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7401.



Esquema 5

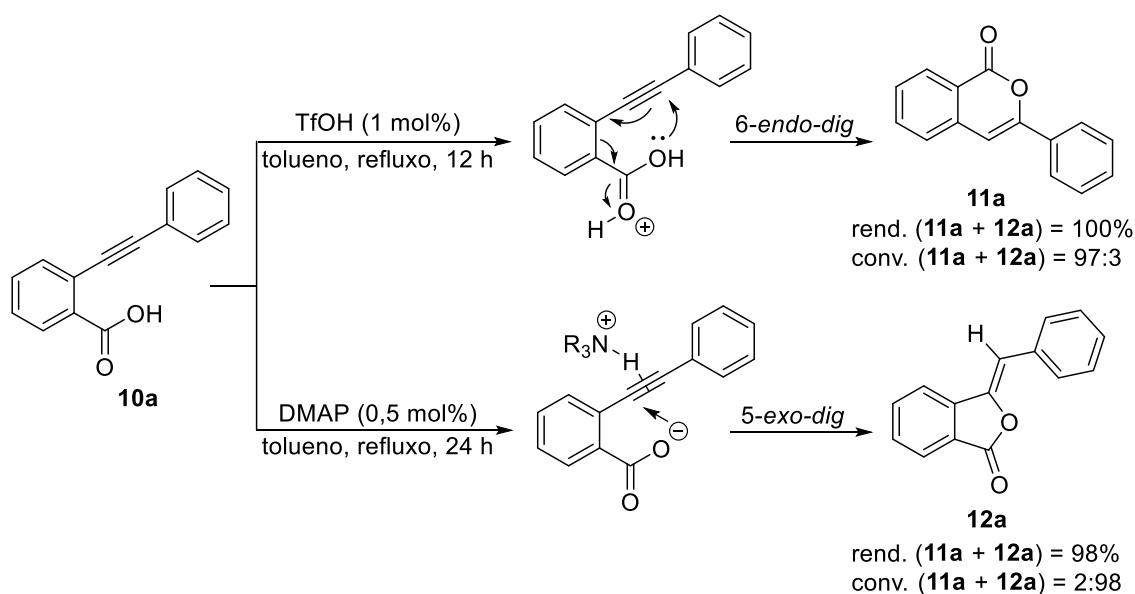
De acordo com o mecanismo descrito pelos autores, a etapa inicial de reação envolve o ataque nucleofílico do oxigênio da carbonila na tripla ligação do 2-(feniletinil)benzoato de metila **1a** ativada pela coordenação com a espécie de I⁺. Seguido por um ataque S_N2 do cloreto no grupo metila do intermediário **II**, formando a isocromenona **9a** (Esquema 6).



Esquema 6

Em 2006, foi publicado um trabalho que investigou a relação entre o efeito ácido/base na reação de ciclização do ácido 2-(feniletinil)benzóico.³⁸ Para isso as reações foram realizadas utilizando o ácido 2-(feniletinil)benzóico **10a** em refluxo de tolueno na presença de uma quantidade catalítica de ácido forte (1 mol%) ou base (0,5 mol%) obtendo-se os produtos **11a** e **12a**, respectivamente, com alta seletividade e com elevados rendimentos (Esquema 7). Neste trabalho os autores constataram que a catálise com ácido forte (ácido trifluorometanossulfônico) direcionou a seletividade da reação e favoreceu a ciclização 6-*endo-dig* para a obtenção do produto derivado de isocromenona **11a**. Enquanto a utilização de um catalisador de caráter básico *N,N*-4-dimetilaminopiridina (DMAP), induziu a regioseletividade oposta, levando a formação seletiva do produto de ciclização 5-*exo-dig* **12a**.

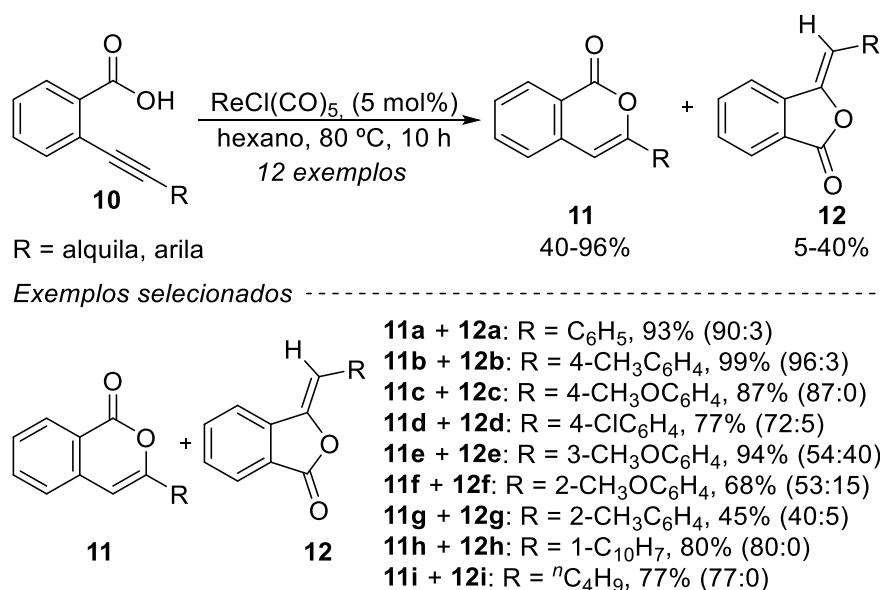
Ainda, de acordo com os autores, a etapa determinante para a regioseletividade destas reações é a protonação ou desprotonação do ácido carboxílico **10a**. Na presença de catalisadores ácidos fortes o grupo carbonila do ácido **10a** é protonado e com isso tem-se o favorecimento da ciclização 6-*endo-dig*. Enquanto na presença de catalisadores básicos, o ânion carboxilato pode ser gerado via desprotonação do ácido carboxílico **10a**, proporcionando o intermediário inicial para a ciclização 5-*exo-dig* e formação do produto **12a** (Esquema 7).



Esquema 7

³⁸ Uchiyama, M.; Yonehara, M.; Ozawa, H.; Hiroya, K.; Takuma, K.; Sakamoto, T.; Matsumoto, Y. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5517.

Em 2015, Umeda et al.³⁹ relataram a ciclização do ácido 2-(organiletinil)benzóico **10** utilizando como catalisador o complexo $\text{ReCl}(\text{CO})_5$ (5 mol%), o qual favoreceu a ciclização intramolecular 6-*endo*-dig e forneceu as isocromenonas **11** com alta seletividade (Esquema 8). O escopo reacional foi ampliado de forma satisfatória mantendo a seletividade quando os ácidos 2-(organiletinil)benzóicos **10** contendo substituintes doadores de elétrons ligados ao anel aromático na posição *para* foram utilizados, enquanto a utilização de um substituinte retirador de elétrons ligado ao anel aromático na posição *para*, bem como a presença de grupos doadores de elétrons ligados ao anel aromático na posição *orto* ou *meta*, diminuíram a seletividade da reação. Nestas reações, junto aos respectivos produtos de ciclização intramolecular 6-*endo*-dig **11** houve a formação do produto de ciclização intramolecular 5-*exo*-dig **12** em rendimentos de 5-40%. Além disso, também foi possível obter de forma satisfatória as isocromenonas **11h-i** contendo os substituintes 1-naftila e butila.



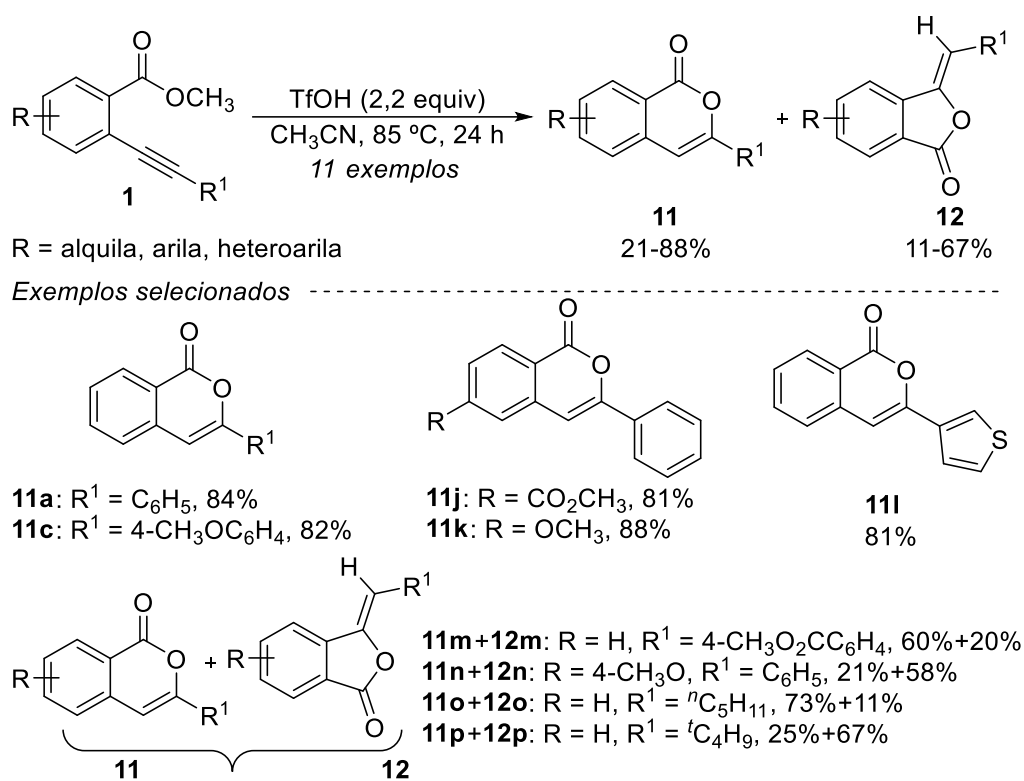
Esquema 8

Recentemente, Domaradzki et al.⁴⁰ descreveram a obtenção das isocromenonas **11** a partir da ciclização intramolecular de 2-(organiletinil)benzoatos de metila **1** utilizando ácido trifluorometanossulfônico (2,2 equiv) e acetonitrila como solvente a 85 °C por 24 h (Esquema 9). O método desenvolvido tornou possível a síntese de onze isocromenonas **11** em

³⁹ Umeda, R.; Yoshikawa, S.; Yamashita, K.; Nishiyama, Y. *Heterocycles* **2015**, *91*, 2172.

⁴⁰ Domaradzki, M. E.; Liu, X.; Ong, J.; Yu, G.; Zhang, G.; Simantov, A.; Perl, E.; Chen, Y. *Tetrahedron* **2020**, *76*, 131437.

rendimentos que variaram de baixos a bons (21-88%). Neste trabalho foi observado que a regioseletividade desta síntese foi induzida de acordo com os substituintes presentes no substrato **1**, uma vez que um par de regioisômeros de isocromenonas **11** e isobenzofuranonas **12** foi obtido quando foi utilizado o substrato **1** contendo um grupo retirador de elétrons ligado ao anel aromático na posição *para* ($R^1 = 4\text{-CH}_3\text{O}_2\text{CC}_6\text{H}_4$) (Esquema 9, produtos **11m** e **12m**), quando foi utilizado o substrato **1** contendo um grupo doador de elétrons ligado ao anel aromático na posição 4 ($R = 4\text{-CH}_3\text{O}$) (**11n** e **12n**) e quando o grupo R^1 era alquílico (**11o**, **12o**, **11p** e **12p**).

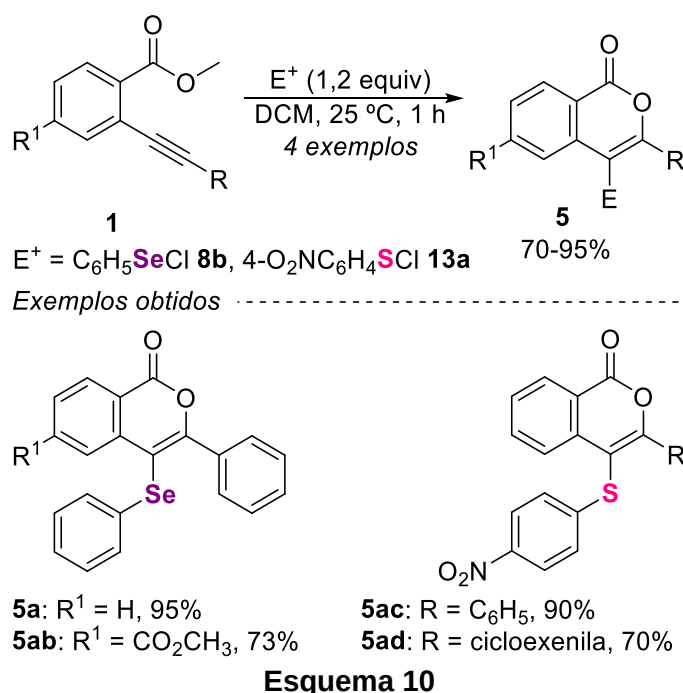


Esquema 9

2.2.2. Síntese de 4-calcogenilisocromenonas

A síntese de isocromenonas contendo uma porção organocalcogênio era pouco explorada até os últimos anos. No entanto, tem crescido o interesse dos pesquisadores pelo desenvolvimento de novos métodos para realizar a hibridização molecular dessas duas classes bioativas. A seguir, serão abordadas as metodologias que descrevem a incorporação de calcogênio para a geração de 4-calcogenilisocromenonas.

O primeiro relato sobre a síntese destes compostos foi descrito por Yao e Larock⁴¹ em 2003, em que além da síntese de isocromenonas, foi também descrito a síntese de α -pironas. A obtenção das 4-calcogenilisocromenonas **5** foi relatada a partir da ciclização eletrofílica de 2-(organiletinil)benzoatos de metila **1** utilizando cloreto de arilselenenila ($\text{C}_6\text{H}_5\text{SeCl}$) **8b** e 4- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{SCl}$ **13a** (1,2 equiv) como espécies eletrofílicas e diclorometano como solvente, a temperatura ambiente pelo período de 1 h (Esquema 10). O método pôde ser ampliado a ésteres contendo substituintes arílicos e alquílicos e as respectivas isocromenonas **5** foram obtidas em rendimentos que variaram de bons a excelentes (70-95%).

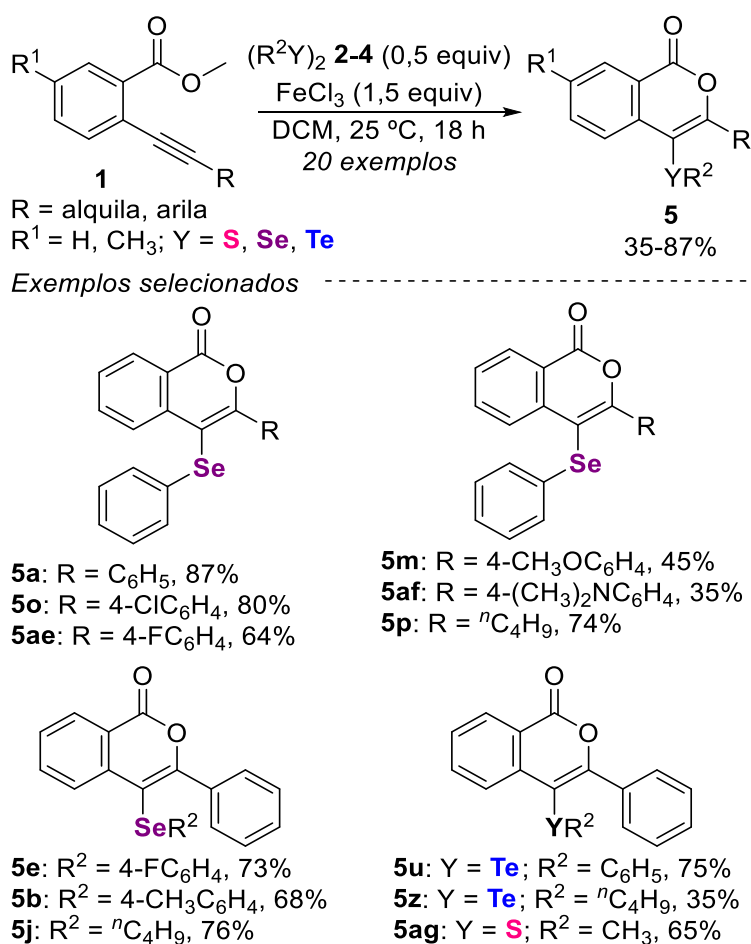


Em 2011, Sperança et al.⁴² desenvolveram um método para a síntese de isocromenonas **5** a partir da ciclização entre 2-(organiletinil)benzoatos de metila **1** e dicalcogenetos de diorganoíla **2-4** (0,5 equiv) empregando FeCl_3 (1,5 equiv) e diclorometano como solvente (Esquema 11). O escopo reacional foi ampliado de forma satisfatória mantendo a seletividade quando diferentes 2-(organiletinil)benzoatos de metila **1** e dicalcogenetos de diorganoíla **2-4** foram utilizados.

⁴¹ Yao, T.; Larock R. C. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5936.

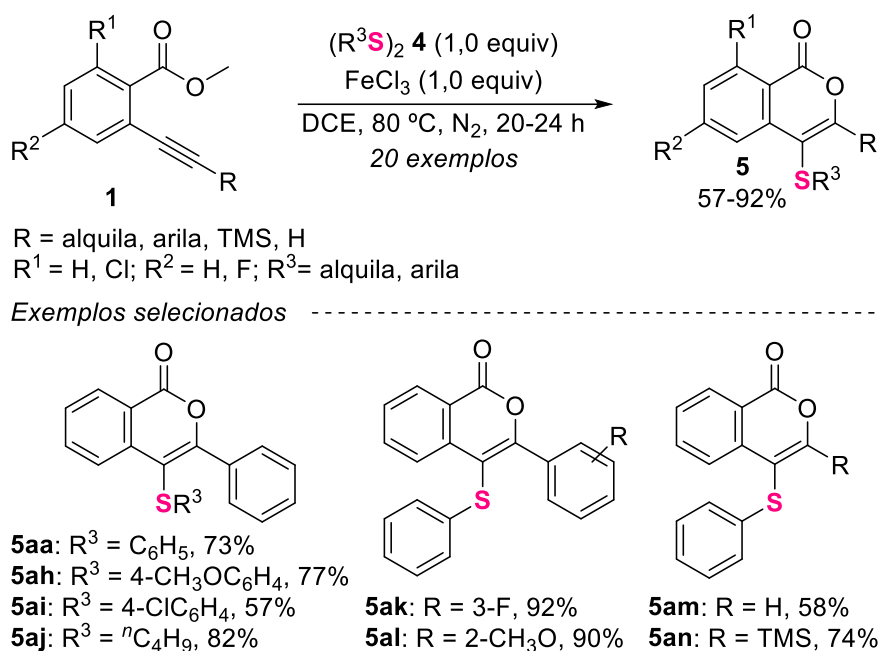
⁴² Sperança, A.; Godoi, B.; Pinton, S.; Back, D. F.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 6789.

Ao analisar o comportamento reacional frente a diferentes ésteres **1**, os autores relataram que a reação se mostrou sensível aos efeitos eletrônicos, uma vez que, quando ésteres contendo substituintes retiradores de elétrons ligados ao anel aromático foram utilizados, as isocromenonas **5o** e **5ae** foram obtidas em bons rendimentos, enquanto o uso de ésteres contendo substituintes doadores de elétrons ligados ao anel aromático levou a obtenção dos produtos **5m** e **5af** em baixos rendimentos. Ainda, de acordo com os resultados obtidos, esta reação de ciclização não foi sensível aos efeitos eletrônicos dos substituintes presentes no anel aromático do disseleneto de diorganoíla e os produtos **5e**, **5b** e **5j** foram obtidos em bons rendimentos. Ainda, é importante pontuar que o escopo desta metodologia foi aplicado a disseleneto de dibutila **2j**, ditelureto de difenila **3a**, ditelureto de dibutila **3e**, e dissulfeto de dimetila **4b** (Esquema 11).



Esquema 11

De maneira semelhante, Li et al.⁴³ descreveram em 2012 a síntese de isocromenonas a partir da ciclização de 2-(organiletinil)benzoatos de metila **1** com dissulfetos de diorganoíla **4**, utilizando dicloroetano (DCE) como solvente e FeCl₃ para a geração de espécies eletrofílicas de enxofre (Esquema 12). Ao variar o escopo reacional, foi constatado que o efeito eletrônico dos substituintes do anel aromático dos dissulfetos de diarila tem impacto significativo no rendimento das isocromenonas **5**, uma vez que um melhor rendimento foi obtido quando o dissulfeto contendo substituinte doador de elétrons ligado ao anel aromático foi utilizado, em comparação com a utilização do dissulfeto contendo substituinte retirador de elétrons ligado ao anel aromático (produto **5ah** vs. produto **5ai**). Além disso, o método foi tolerante ao uso de dissulfeto de dibutila e uma variedade de ésteres, obtendo-se as isocromenonas **5aj-an** em rendimentos que variaram de bons a excelentes (57-92%).

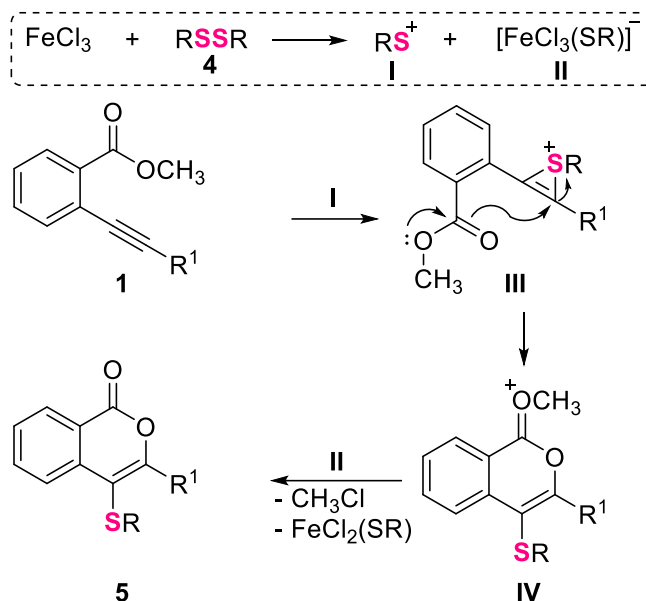


Esquema 12

O mecanismo proposto pelos autores sugere que inicialmente o sal de ferro reage com o dissulfeto de diorganoíla **4**, promovendo a clivagem da ligação S-S e gerando o cátion RS⁺ **I** e o ânion [FeCl₃(SR)]⁻ **II** (Esquema 13). Posteriormente, ocorre a adição do eletrófilo **I** a tripla ligação do 2-(organiletinil)benzoato de metila **1** levando a formação do intermediário cíclico **III**. Em seguida, ocorre uma O-ciclização intramolecular, seguida por um ataque

⁴³ Li, Z.; Hong, J.; Weng, L.; Zhou, X. *Tetrahedron* **2012**, 68, 1552.

nucleofílico do ânion $[\text{FeCl}_3(\text{SR})]^-$ **II** para a remoção do grupo metila resultando no produto **5**.

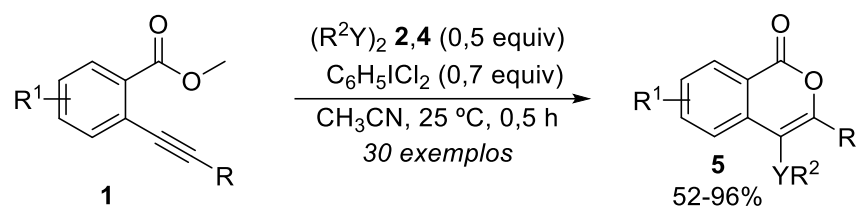


Esquema 13

Alternativamente, Xing et al.⁴⁴ descreveram a síntese de 4-calcogenilisocromenonas **5** através da reação entre 2-(organiletinil)benzoatos de metila **1** e cloreto de organilsulfenenila/cloreto de fenilselenenila, utilizando acetonitrila como solvente a 25 °C por um período de 0,5 h. As espécies eletrofílicas empregadas nesta reação foram geradas *in situ* utilizando dissulfetos de diorganoíla/disseleneto de difenila (0,5 equiv) e $\text{C}_6\text{H}_5\text{ICl}_2$ (0,7 equiv). Por este método, foram obtidos de forma seletiva trinta produtos **5** com rendimentos bons a excelentes (52-96%) (Esquema 14).

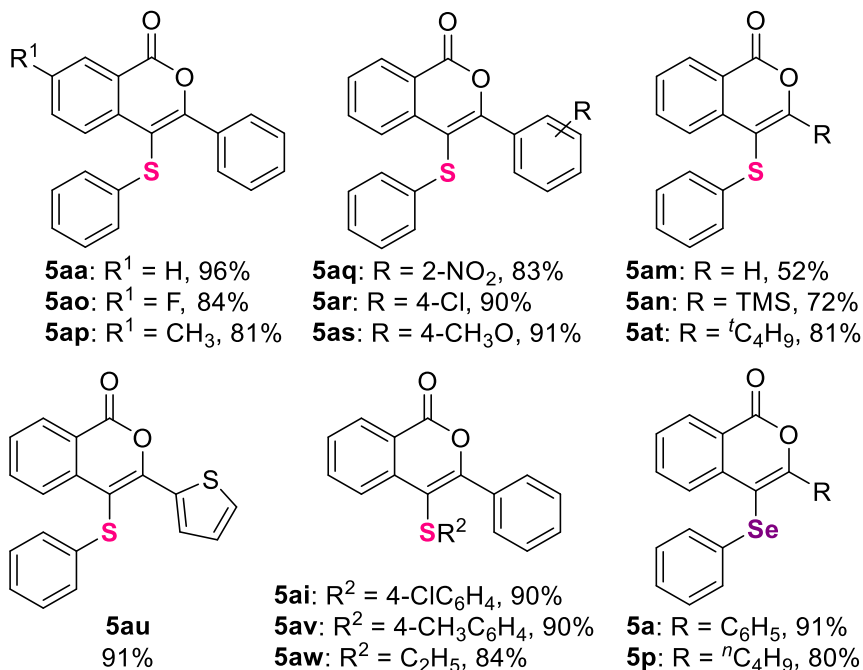
Ainda, um mecanismo para esta reação foi proposto, em que inicialmente RS-SR **4** reage com a espécie de iodo hipervalente, levando a formação do intermediário **I**, o qual é convertido no intermediário **II** após a eliminação de $\text{C}_6\text{H}_5\text{I}$ (Esquema 15). Em seguida, o intermediário **II** sofre um ataque pela espécie nucleofílica presente no meio (ânion cloreto) para formar a espécie reativa RSCl . Posteriormente, o intermediário **III** é gerado a partir da reação entre o substrato **1** e RSCl . Então ocorre a etapa de ciclização intramolecular gerando o intermediário **IV**, que após a remoção do grupo metila pelo íon cloreto resulta na formação do produto **5**.

⁴⁴ Xing, L.; Zhang, Y.; Li, B.; Du, Y. *Org. Lett.* **2019**, 21, 3620.

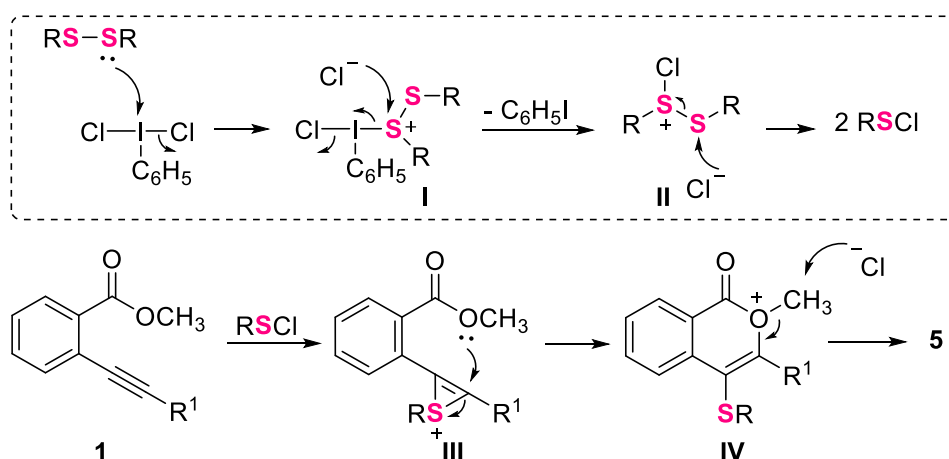


R = alquila, arila, heteroarila, TMS, H
 R¹ = 4-Cl, 4-F, 5-NO₂, 5-Cl, 5-F, 5-CH₃
 R² = alquila, arila; Y = **S**, **Se**

Exemplos selecionados



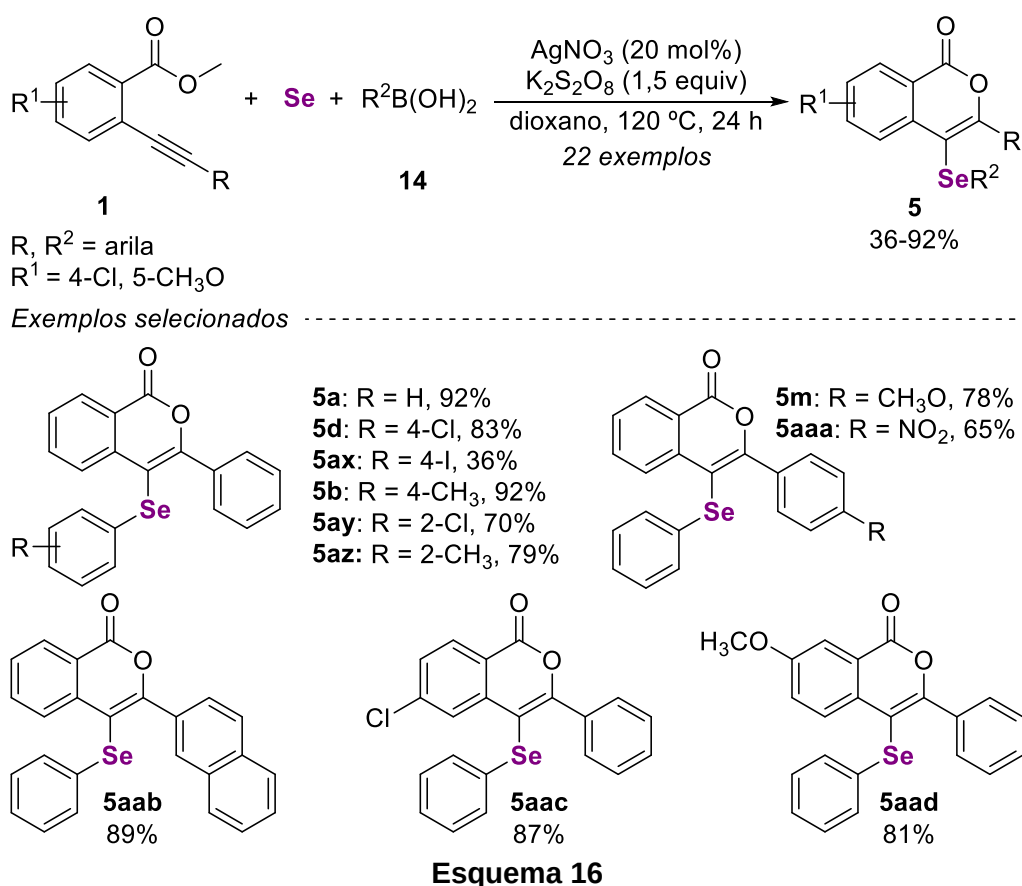
Esquema 14



Esquema 15

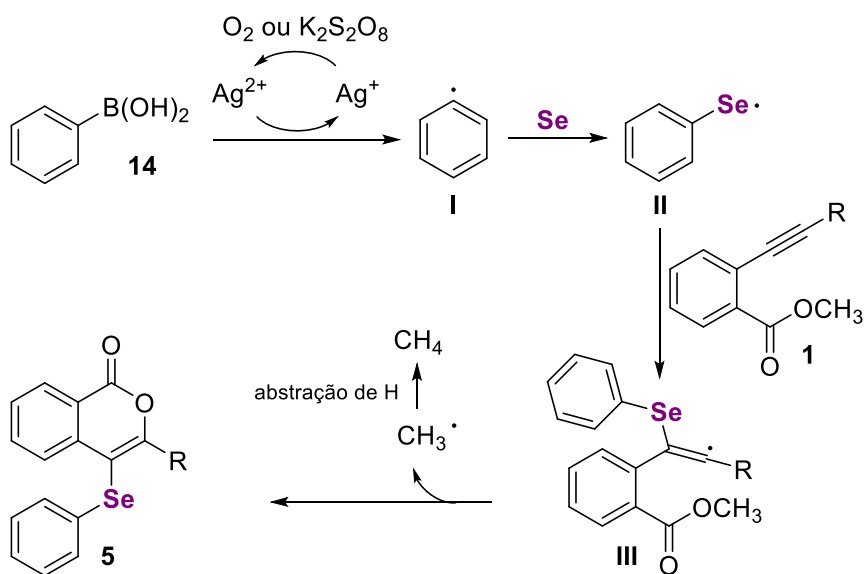
Recentemente, foi relatada a obtenção de 4-organosselanilisocromenonas **5** através da reação de ciclização radicalar envolvendo 2-(organiletinil)benzoatos de metila **1**, selênio elementar (2 equiv),

ácidos aril borônicos **14** (2 equiv) e o sistema catalítico contendo AgNO₃ (20 mol%) e K₂S₂O₈ (1,5 equiv). O método multicomponente desenvolvido apresentou boa eficiência frente a uma variedade de ácidos arilborônicos **14** e 2-(organiletinil)benzoatos de metila **1** e permitiu a obtenção de 22 selenoisocromenonas **5** com rendimentos entre 36-96% após 24 h de reação utilizando dioxano como solvente a 120 °C (Esquema 16).⁴⁵



Ainda, um mecanismo para esta reação foi proposto, em que inicialmente ocorre a formação do intermediário radicalar **I** formado a partir da reação entre ácido aril borônico **14** e AgNO₃ (Esquema 17). Após, o intermediário **I** reage com o selênio elementar formando o intermediário **II**, que possui um radical centrado no átomo de selênio. Em seguida ocorre uma interação entre o intermediário radicalar **II** e a tripla ligação do éster **1** formando o intermediário radical vinila **III**. Por fim, o intermediário **III** sofre ciclização radicalar intramolecular para formar o produto **5**.

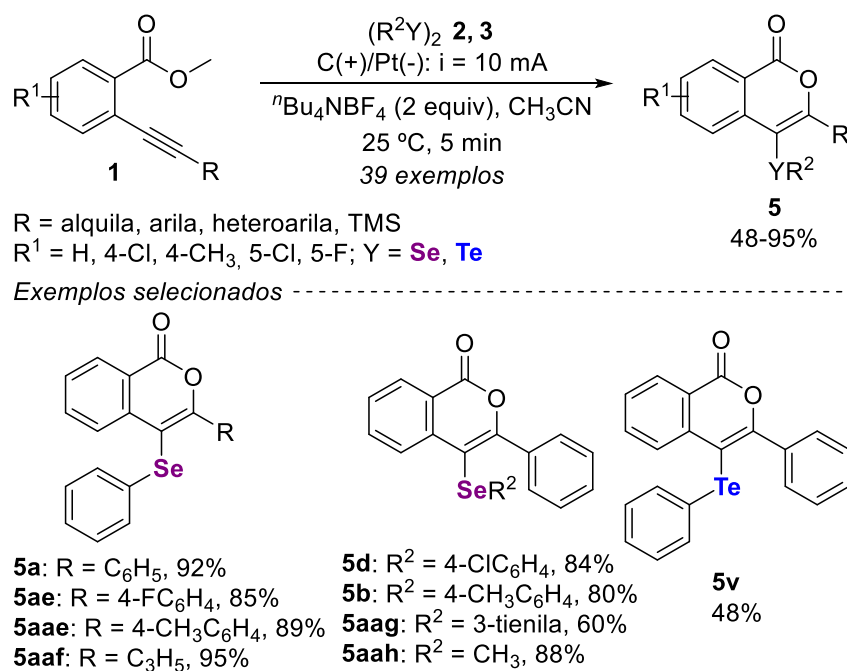
⁴⁵ Jin, G.-Q.; Gao, W.-X.; Zhou, Y.-B.; Liu, M.-C.; Wu, H.-Y. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 30439.



Esquema 17

Por fim, Lin et al.⁴⁶ descreveram a ciclização eletroquímica envolvendo 2-(organiletinil)benzoatos de metila **1** e dicalcogenetos de diorganoíla **2** ou **3** (1,2 equiv) para obtenção de 4-calcogenilisocromenonas **5** (Esquema 18). Neste trabalho foi utilizado um microrreator eletroquímico operando em fluxo contínuo, com eletrodo de platina e solução eletrolítica de $t\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ (2 equiv). O método se mostrou eficiente para uma vasta gama de substratos resultando na obtenção de 38 isocromenonas funcionalizados com selênio **5** com rendimentos que variaram de 60-95% após 5 minutos de reação. Além disso, o escopo foi estendido também a um ditelureto de diorganoíla e o respectivo produto **5v** foi obtido em um rendimento moderado (48%).

⁴⁶ Lin, X.; Fang, Z.; Zeng, C.; Zhu, C.; Pang, X.; Liu, C.; He, W.; Duan, J.; Qin, N.; Guo, K. *Chem. Eur. J.* **2020**, 26, 13738.



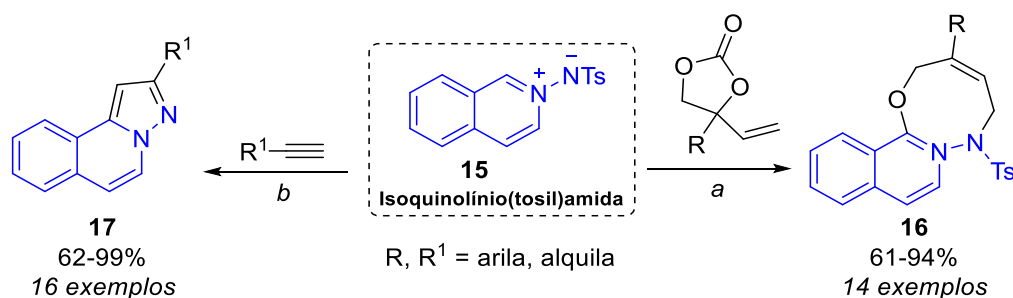
Esquema 18

2.2.3. Isoquinolínio(tosil)amidas

Conforme relatado anteriormente, compostos isoquinolínicos e seus análogos apresentam relevada importância em virtude das promissoras atividades farmacológicas que possuem.⁵ Além disso, as isoquinolínio(tosil)amidas **15** vêm sendo relatadas como excelentes substratos em reações de cicloadição dipolar para a obtenção de moléculas altamente funcionalizadas. Por exemplo, Yuan et al.⁴⁷ sintetizaram uma série de heterociclos de oito membros contendo nitrogênio e oxigênio **16** a partir da cicloadição [5+3] de isoquinolínio(tosil)amidas **15** com intermediários zwitteriônicos de alilpaládio (Esquema 19a). Chen et al.⁴⁸ demonstraram que as isoquinolínio(tosil)amidas **15** podem ser geradas *in situ* e utilizadas em reações de cicloadição [3+2] com alquinos para a obtenção de pirazol[5,1-a]isoquinolinas **17** (Esquema 19b).

⁴⁷ Yuan, C.; Wu, Y.; Wang, D.; Zhang, Z.; Wang, C.; Zhou, L.; Zhang, C.; Song B.; Guo, H. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 652.

⁴⁸ Chen, Z.; Yang, X.; Wu, J. *Chem. Commun.* **2009**, 3469.



Reagentes e condições: a) Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (2,5 mol%), L3 (oxidi-2,1-fenileno)bis(difenilfosfina) (7,5 mol%), DCM, 25 °C, 3-24 h. b) AgOTf (10 mol%), DBU (3 equiv), DCE:CCl₄ (1:2), 25 °C, 12 h.

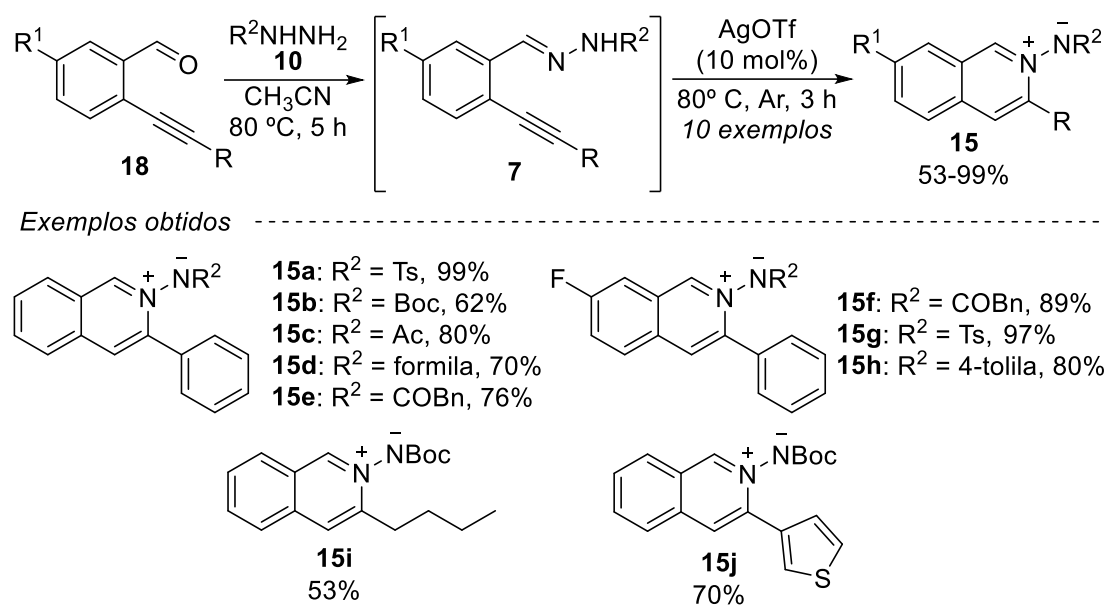
Esquema 19

2.2.3.1. Síntese de isoquinolínio(organil)amidas

Os métodos para a obtenção de isoquinolínio(organil)amidas ainda são limitados na literatura. Poucos relatos foram descritos até o presente momento, sendo estes obtidos com um escopo bastante limitado. Abaixo serão apresentados os métodos relatados na literatura.

O primeiro trabalho que relatou a síntese de isoquinolínio(organil)amidas **15** foi publicado por Peshkov et al.⁴⁹ em 2011 (Esquema 20). As reações foram realizadas empregando um método *one-pot* de duas etapas, no qual inicialmente foi realizada a síntese das *N'*-(2-alquinilbenzilideno)hidrazidas **7** a partir da reação entre 2-organiletinilbenzaldeídos **18** e hidrazidas **19** (1,1 equiv) em CH₃CN a 80 °C por 5 h. Após esse período foi adicionado AgOTf (10 mol%) para promover a etapa de fechamento do anel e para isso a reação foi agitada a 80 °C por mais 3 h sob atmosfera de argônio. O método foi aplicado a diferentes 2-organiletinilbenzaldeídos **18** e hidrazidas **19** e os respectivos produtos foram obtidos em rendimentos que variaram de bons a excelentes (53-99%). Os autores destacam que os rendimentos mais baixos obtidos nas reações com *tert*-butoxicarbonilhidrazida **19b** podem estar relacionados com o menor caráter retirador de elétrons do grupo Boc (*tert*-butoxicarbonila), uma vez que a carga negativa nas isoquinolínio(organil)amidas **15b**, **15i** e **15j** formadas é menos estabilizada (Esquema 20).

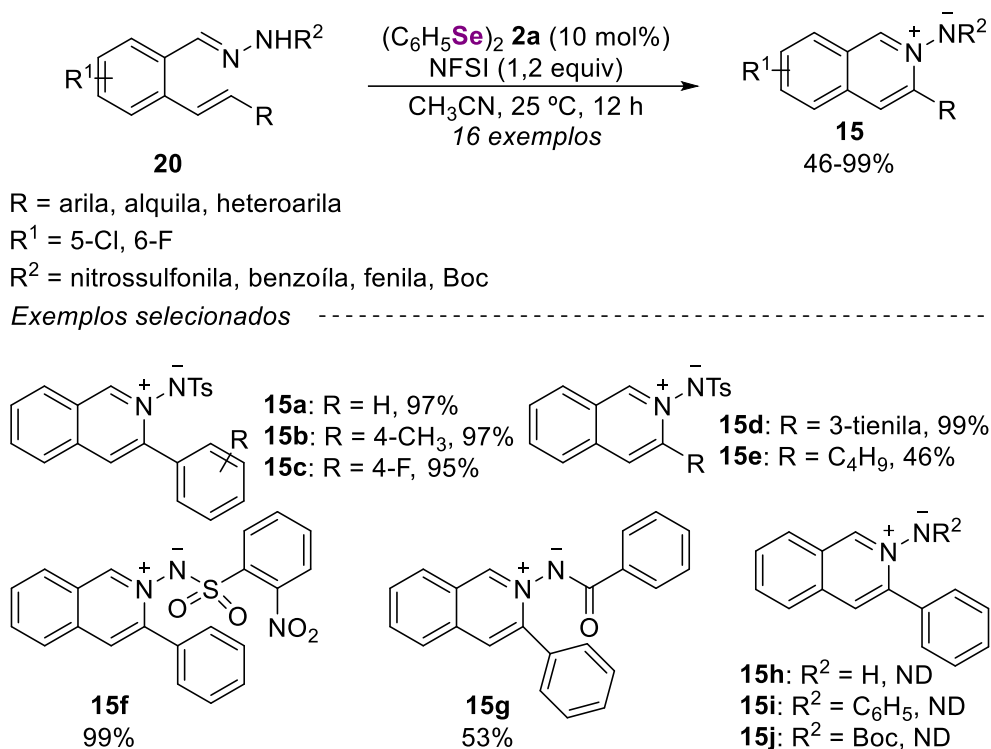
⁴⁹ Peshkov, V. A.; Pereshivko, O. P.; Hove, S. V.; Ermolat'ev, D. S.; Eycken, E. V. V. *Synthesis* **2011**, 20, 3371.



Esquema 20

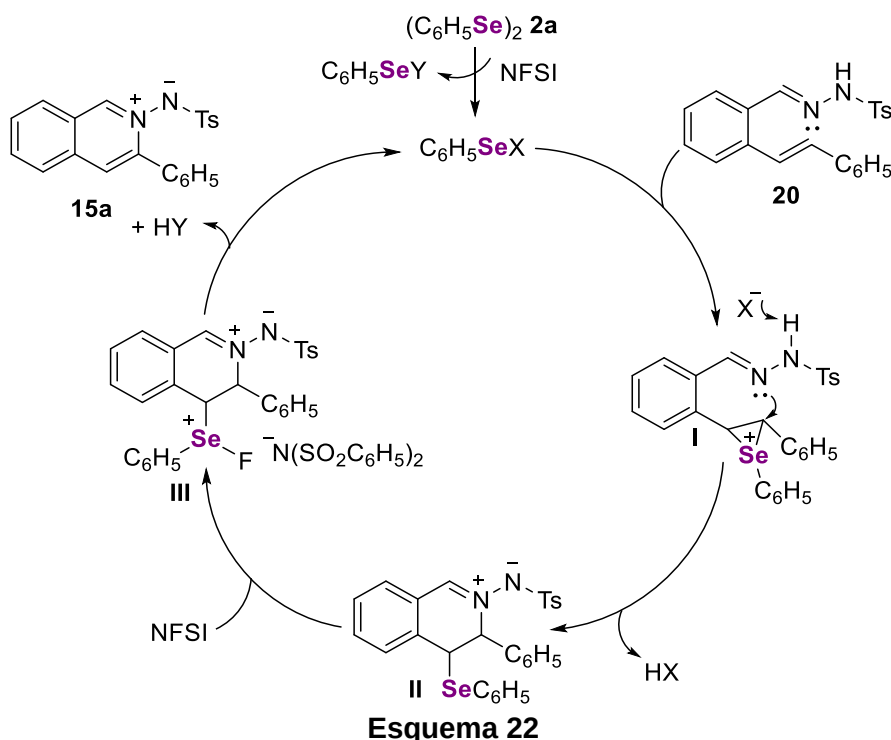
Em 2019, Li et al.⁵⁰ relataram que isoquinolínio(organil)amidas **15** podem ser sintetizadas por reação intramolecular do tipo aza-Wacker catalisada por selênio eletrofílico (Esquema 21). A reação ocorreu através da utilização de hidrazonas olefínicas **20**, *N*-fluordibenzenosulfonimida (NFSI) (1,2 equiv), disseleneto de difenila **2a** (10 mol%) e CH₃CN a temperatura ambiente por 12 h. Empregando a condição otimizada foi possível expandir o escopo dos produtos a várias hidrazonas olefínicas **20** gerando as isoquinolínio(organil)amidas **15** com diferentes grupos funcionais nas porções R e R¹ em rendimentos moderados a excelentes (46-99%). O moderado rendimento obtido para o produto **15e** (46%) pode estar associado a baixa reatividade observada quando a hidrazona **20** contendo um grupo alquílico (R = C₄H₉) foi utilizada. A utilização de hidrazonas **20** contendo diferentes grupos protetores (R² = nitrossulfonila e benzoíla) levou a obtenção dos correspondentes produtos **15f** e **15g** em 99% e 53%, respectivamente. Além disso, limitações foram encontradas quando hidrazonas **20** contendo R² = NH livre, fenila e Boc foram utilizadas e os produtos desejados **15h**, **15i**, **15j** não foram obtidos (Esquema 21).

⁵⁰ Li, H.; Liao, I.; Zhao, X. *Synlett* **2019**, 30, 1688.



Esquema 21

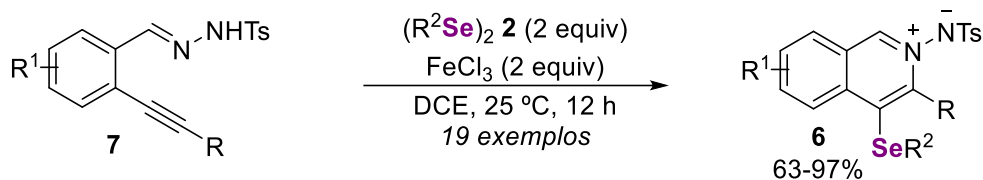
Os autores propuseram um mecanismo que se inicia com NFSI oxidando o disseleneto de difenila **2a** para formar as espécies C₆H₅SeX e C₆H₅SeY (X = N(SO₂C₆H₅)₂, Y = F) (Esquema 22). Após, C₆H₅SeX interage com o substrato **20** para gerar o intermediário selenirânio **I**. Em seguida ocorre um ataque nucleofílico do nitrogênio tipo imina, seguido de desprotonação pelo contra-íon X⁻ levando a formação do intermediário **II**. Por fim após a oxidação e posterior eliminação, a isoquinolínio(tosil)amida **15** é formada e o catalisador eletrofílico PhSeX é regenerado.



2.2.3.2. Síntese de 4-calcogenilisoquinolínio(tosil)amidas

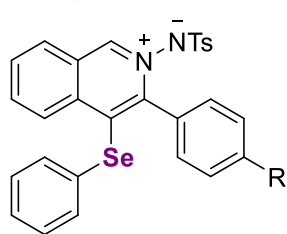
O único trabalho descrito até o momento sobre a síntese de 4-calcogenilisoquinolínio(organil)amidas **6** foi desenvolvido por Yao et al.⁵¹ em 2020. A obtenção de organosselanilisoquinolínio(tosil)amidas **6** foi realizada a partir da reação de ciclização entre *N'*-(2-alquinilbenzilideno)hidrazidas **7** e disselenetos de diorganoíla **2** (2 equiv), utilizando FeCl₃ (2 equiv) e dicloroetano a 25 °C por 12 h (Esquema 23). A avaliação do escopo reacional, demonstrou que o método desenvolvido é eficiente para a reação de diversas *N'*-(2-alquinilbenzilideno)hidrazidas **7** e disselenetos de diorganoíla contendo grupos doadores (4-CH₃OC₆H₄) **2c** e retiradores de elétrons (2,5-Cl₂C₆H₃) **2k** ligados ao anel aromático, grupo alquílico (C₄H₉) **2j** e grupo heteroaromático (3-tienila) **2l**. Na maioria dos casos os produtos **6** foram obtidos com rendimentos que variaram de moderados a bons (63-97%). No entanto, o procedimento apresentou como limitação o uso de disselenetos de dipiridina, uma vez que não foi possível obter os produtos esperados **6o** e **6am**.

⁵¹ Yao, H.-F.; Wang, D.-L.; Li, F.-H.; Wu, B.; Cai, Z.-J.; Ji, S.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 7577.



R, R² = arila, alquila, heteroarila; R¹ = 5-Cl, 5-F, 5-CH₃O, 6-F

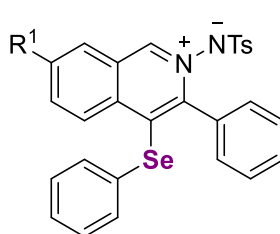
Exemplos selecionados



6a: R = H, 97%

6r: R = 4-Cl, 91%

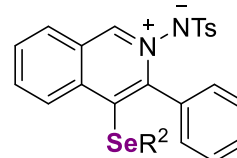
6af: R = 4-CH₃O, 89%



6ag: R¹ = Cl, 90%

6ah: R¹ = F, 85%

6ai: R¹ = CH₃O, 75%



6c: R² = 4-CH₃OC₆H₄, 95%

6aj: R¹ = 3,5-(Cl)₂C₆H₃, 63%

6ak: R¹ = 3-tienila, 71%

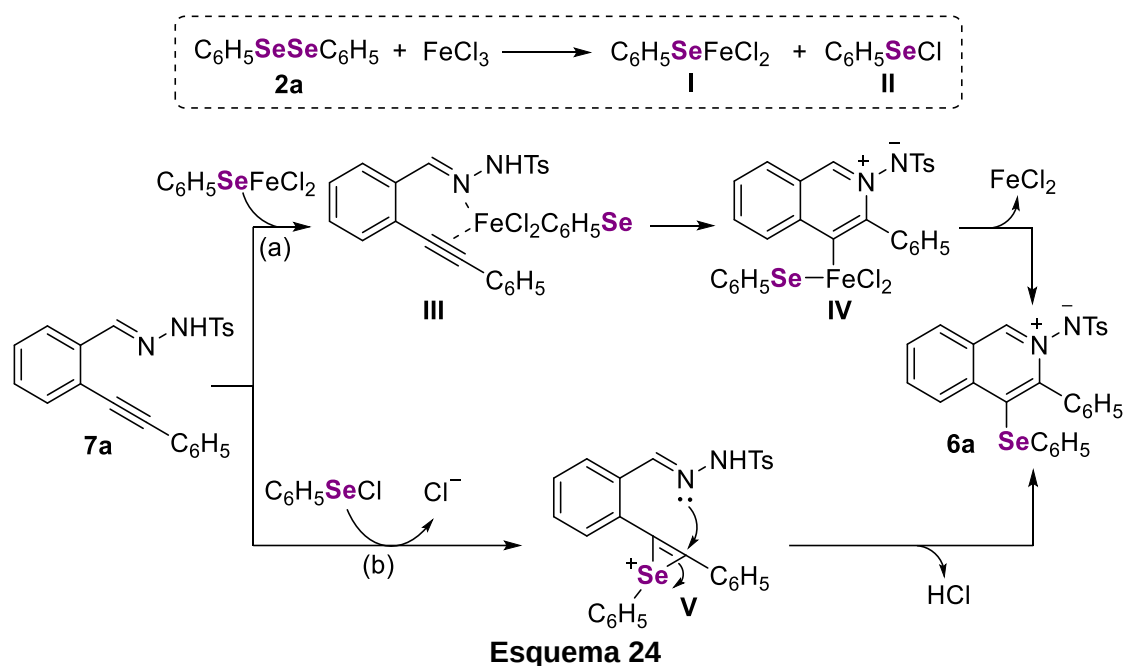
6al: R¹ = ⁿC₅H₁₃, 94%

6o: R¹ = 2-piridina, ND

6am: R¹ = 3-piridina, ND

Esquema 23

O mecanismo para a formação das organosselanilisoquinolinolium(tosil)amidas **6** pode seguir duas vias concomitantes (Esquema 24). Primeiramente as espécies reativas C₆H₅SeFeCl₂ **I** e C₆H₅SeCl **II** são formadas a partir da reação entre disseleneto de difenila **2** e FeCl₃. Então, a ligação tripla do substrato **7** se coordena com a espécie de selenolato de ferro **I** para gerar o intermediário **III**, que em seguida passa por uma ciclização 6-*endo* para fornecer o intermediário **IV**. Finalmente ocorre uma eliminação redutora para formar o produto **6** (Esquema 24, caminho a). Na segunda via a espécie de cloreto de fenilselenenila **II** ativa a ligação tripla do substrato **7** para formar o intermediário selenirânio **V**. Então ocorre um ataque nucleofílico do átomo de nitrogênio a ligação tripla ativada do intermediário **V** para formar o produto **6** (Esquema 24, caminho b).



2.3. Utilização de Oxone® em síntese orgânica

O Oxone® é uma mistura composta por três sais inorgânicos ($\text{KHSO}_5 \cdot \frac{1}{2}\text{KHSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{K}_2\text{SO}_4$), sendo o peroximonsulfato de potássio (KHSO_5) a espécie ativa capaz de realizar diversas transformações. Este reagente tem sido amplamente utilizado como oxidante verde em síntese orgânica, gerando KHSO_4 como subproduto atóxico derivado do oxidante. Além disso, as vantagens do uso desse oxidante frente aos habitualmente utilizados também estão associadas à facilidade de manuseio, solubilidade em água, estabilidade sob diversas condições reacionais e baixo custo.⁹

Com isso, o Oxone® vem sendo empregado em síntese orgânica para realizar diversas transformações químicas, por exemplo reações clássicas de oxidação de grupos funcionais,⁵² reações de acoplamento cruzado,⁵³ epoxidação de olefinas,⁵⁴ e reações de ciclização para a preparação de compostos heterocíclicos.¹⁰ Descrevemos recentemente uma revisão abordando os recentes avanços do uso de Oxone® na síntese de compostos heterocíclicos através de uma ampla diversidade de estratégias sintéticas.¹⁰

⁵² (a) Parida, K. N.; Moorthy, J. N. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8354. (b) Soldatova, N.; Postnikov, P.; Troyan, A. A.; Yoshimura, A.; Yusubov, M. S.; Zhdankin, V. V. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4254.

⁵³ Ramakrishna, I.; Bhajammanavar, V.; Mallik, S.; Baidya, M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 516.

⁵⁴ (a) Solladie-Cavallo, A.; Bouerat, L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3531. (b) Tian, H.; She, X.; Xu, J.; Shi, Y. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1929.

Tendo em vista a importância associada ao uso desse oxidante, nos últimos anos, o nosso grupo de pesquisa deu início a estudos sobre a reatividade dos compostos organocalcogênicos frente ao Oxone®. Nesses estudos tem sido observado que espécies de calcogênio de caráter eletrofílico ou radicalar podem ser formadas *in situ* sob condições brandas de reação a partir da reação entre um composto organocalcogênio e Oxone®. Essa estratégia foi utilizada para realizar a calcogenação de importantes núcleos, por exemplo, pirazóis,⁵⁵ dihidroisoxazóis,⁵⁶ *N*-óxidos,^{11a} dibenzocicloheptenonas/espiro[5,5]trienonas,^{11b} calcogenofenos,⁵⁷ 2,3-dihidrobenzofuranos,⁵⁸ isocromenonas fundidas a selenofenos,⁵⁹ cromonas⁶⁰ e tieno[2,3-*b*]piridinas.⁶¹

Tendo em vista o objetivo desse trabalho, a seguir serão descritos os trabalhos mais relevantes para a formação da ligação C-calcogênio em heterociclos a partir de dicalcogenetos de diorganoíla e Oxone®.

2.3.1. Utilização de Oxone® na calcogenação de compostos heterocíclicos

Conforme mencionado acima, o Oxone® tem sido amplamente utilizado nos últimos anos, principalmente como oxidante na geração *in situ* de espécies eletrofílicas ou radicalares de calcogênio. Esta estratégia é uma alternativa ao uso de oxidantes fortes na clivagem da ligação calcogênio-calcogênio. Em muitos casos, ainda é possível aliar o uso deste oxidante a uma fonte alternativa de energia, como a radiação ultrassônica, tornando o método mais eficiente.

⁵⁵ (a) Perin, G.; Nobre, P. C.; Mailahn, D. H.; Silva, M. S.; Barcellos, T.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Santi, C.; Roehrs, J. A. *Synthesis* **2019**, 51, 2293. (b) Jacob, R. G.; Oliveira, D. H.; Peglow, T. J.; Nascimento, J. E. R.; Bartz, R. H. *J. Braz. Chem. Soc.* **2019**, 30, 2144.

⁵⁶ Araujo, D. R.; Lima, Y. R.; Barcellos, A. M.; Silva, M. S.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Bagnoli, L.; Santi, C.; Perin, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 586.

⁵⁷ (a) Soares, L. K.; Barcellos, A. M.; Neto, J. S. S.; Alves, D.; Lenardão, E. J.; Rosati, O.; Santi, C.; Perin, G. *ChemistrySelect* **2020**, 5, 9813. (b) Hellwig, P. S.; Guedes, J. S.; Barcellos, A. M.; Perin, G.; Lenardão, E. J. *Molecules* **2021**, 26, 2378. (c) Perin, G.; Soares, L. K.; Hellwig, P. S.; Silva, M. S.; Neto, J. S. S.; Roehrs, J. A.; Barcellos, T.; Lenardão, E. J. *New J. Chem.* **2019**, 43, 6323. (d) Hellwig, P. S.; Guedes, J. S.; Barcellos, A. M.; Jacob, R. G.; Silveira, C. C.; Lenardão, E. J.; Perin, G. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, 19, 596.

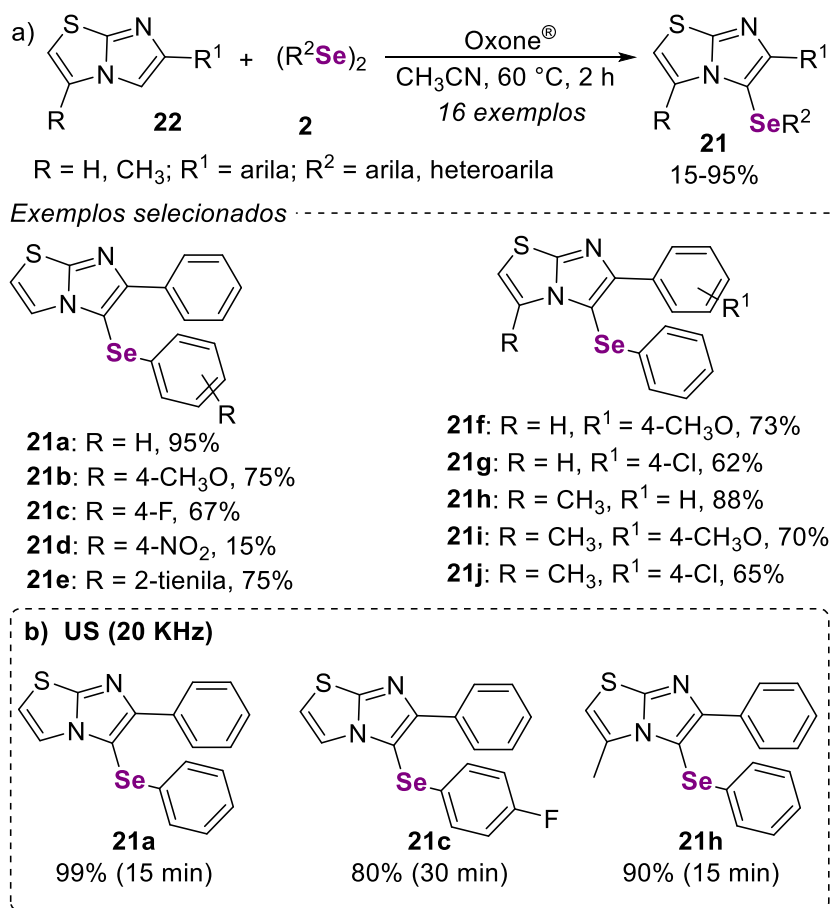
⁵⁸ Hellwig, P. S.; Barcellos, A. M.; Furst, C. G.; Alberto, E. E.; Perin, G. *ChemistrySelect* **2021**, 6, 13884.

⁵⁹ Goulart, H. A.; Neto, J. S. S.; Barcellos, A. M.; Barcellos, T.; Silva, M. S.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Perin, G. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 3403.

⁶⁰ Araujo, D. R.; Lima, Y. R.; Barcellos, A. M.; Jacob, R. G.; Silva, M. S.; Perin, G. *Arkivoc* **2020**, vi, 276.

⁶¹ Peglow, T. J.; Bartz, R. H.; Barcellos, T.; Schumacher, R. F.; Cargnelutti, R.; Perin, G. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, 10, 1198.

Em 2019, o nosso grupo de pesquisa relatou pela primeira vez o uso de Oxone® e disselenetos de diorganoíla **2** na obtenção de compostos heterocíclicos.⁶² A síntese de 5-arilselanil-imidazo[2,1-*b*]tiazóis **21** foi realizada através da funcionalização da ligação C-H de imidazo[2,1-*b*]tiazóis **22** utilizando disselenetos de diorganoíla **2**, Oxone® e acetonitrila como solvente (Esquema 25). O método otimizado utilizando aquecimento convencional a 60 °C pôde ser aplicado a diversos imidazo[2,1-*b*]tiazóis **22** e disselenetos de diarila **2** e os respectivos produtos **21a-j** foram obtidos em rendimentos moderados a excelentes após 2 h de reação (Esquema 25a). Além disso, foi demonstrado que o uso da irradiação ultrassônica como uma fonte de energia alternativa é capaz de reduzir significativamente o tempo de reação para a obtenção dos produtos **21** (Esquema 25b).

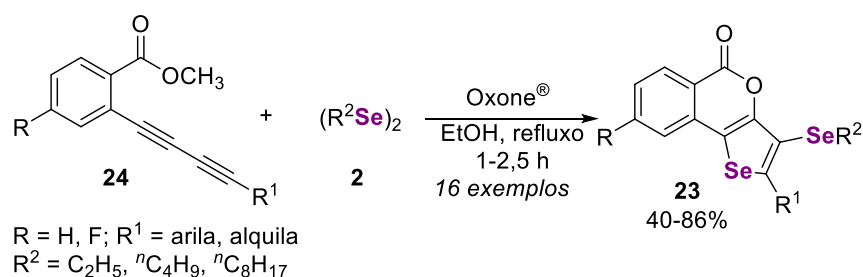


Esquema 25

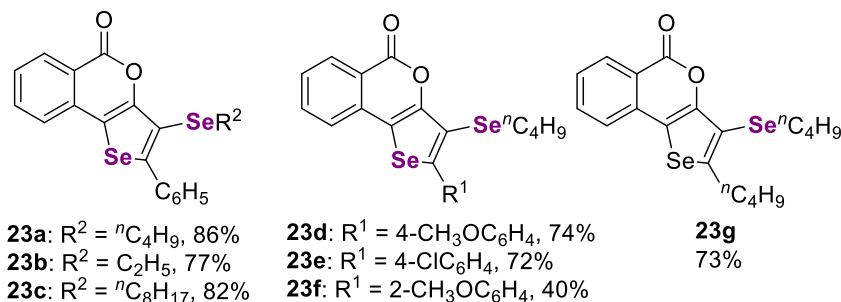
Ainda neste ano realizamos a síntese de isocromenonas fundidas a selenofenos **23** através da dupla ciclização intramolecular de 2-(organil-1,3-

⁶² Rodrigues, I.; Barcellos, A. M.; Belladonna, A. L.; Roehrs, J. A.; Cargnelutti, R.; Alves, D.; Perin, G.; Schumacher, R. F. *Tetrahedron* **2018**, 74, 4242.

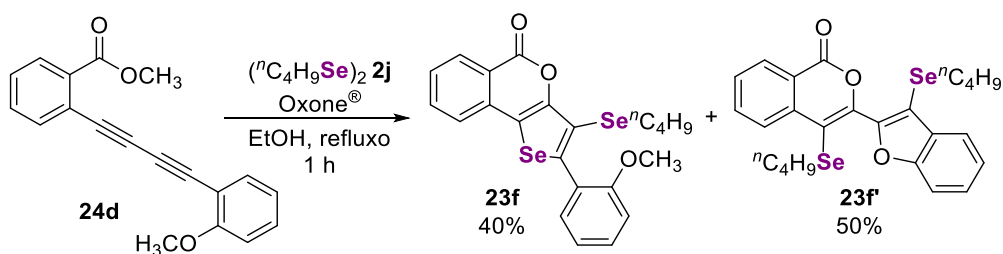
diinil)benzoatos **24** promovida por espécies eletrofílicas de selênio geradas *in situ* pela reação de disselenetos de dialquila **2** com Oxone[®], utilizando etanol como solvente à temperatura de refluxo (Esquema 26).⁵⁹ Neste estudo, disselenetos de dialquila **2i**, **2j**, **2m** ($R^2 = C_2H_5$, nC_4H_9 e $^nC_8H_{17}$) foram empregados satisfatoriamente, levando a obtenção das isocromenonas **23a-c** em bons rendimentos (77-86%), enquanto o disseleneto de dibenzila **2n**, disseleneto de bis(2-naftilmetila) **2h**, ditelureto de dibutila **3e** e dissulfeto de dimetila **4b** não foram substratos adequados para esta reação e os respectivos produtos não foram obtidos. Além disso, o método pode ser estendido a vários 1,3-diinos substituídos **24**, fornecendo os produtos **23d-g** em rendimentos que variaram de baixos a bons (40-74%)(Esquema 26). O baixo rendimento obtido para o produto **23f** está associada à formação paralela do derivado de benzofurano **23f'**, que foi obtido com rendimento de 50% (Esquema 27).



Exemplos selecionados



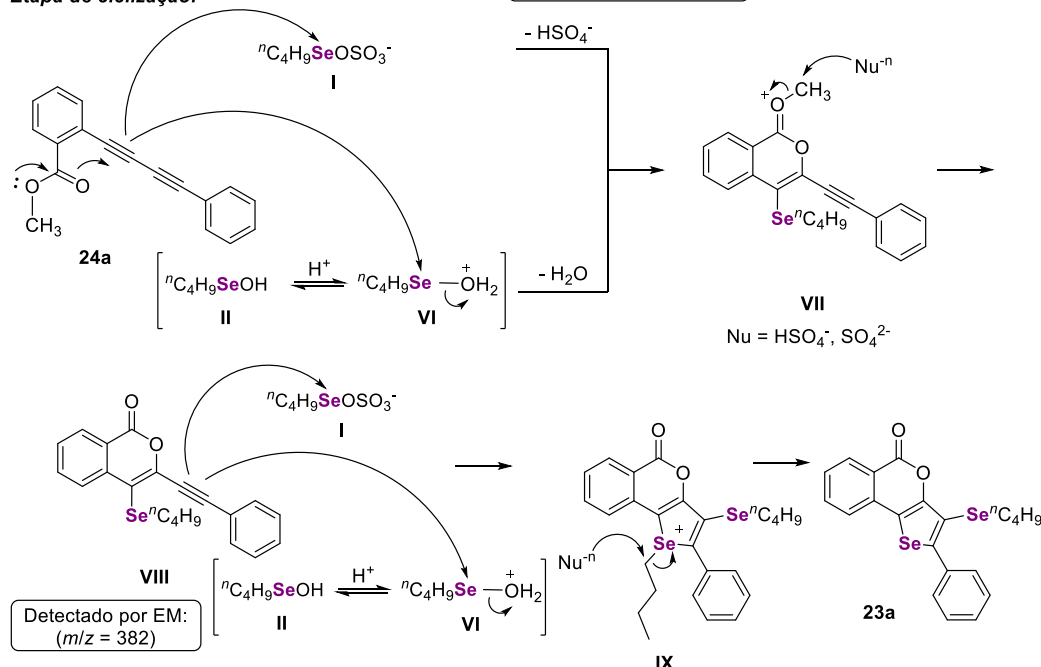
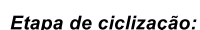
Esquema 26



Esquema 27

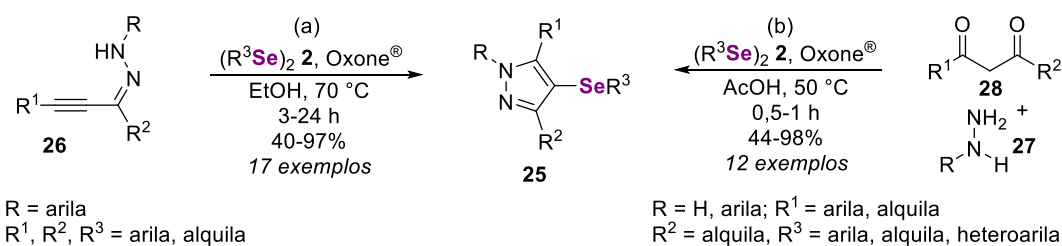
Com base em experimentos de controle, que foram monitorados por RMN de ^{77}Se e análise CG/EM, um possível mecanismo para a reação foi

Formação dos eletrófilos:

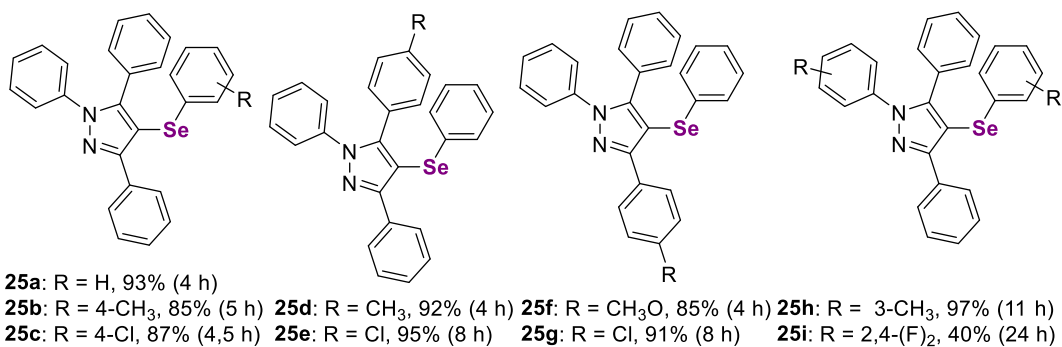


Em seguida, o nosso grupo de pesquisa relatou dois trabalhos que descrevem a síntese de 4-(organosselanil)-1*H*-pirazóis **25**. No primeiro a síntese

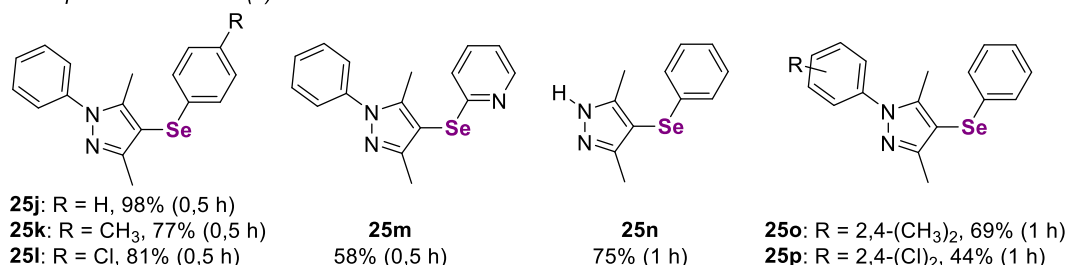
dos produtos **25** foi realizada a partir da reação de ciclização eletrofílica de α,β -alquinil hidrazonas **26** promovida pelo sistema Oxone®/RSeSeR **2**, utilizando EtOH como solvente a 70 °C (Esquema 29a).^{55a} O escopo dos produtos foi ampliado utilizando diferentes disselenetos de diorganoíla **2** e hidrazonas **26**, proporcionando a obtenção de dezessete 4-(organosselanil)-1*H*-pirazóis **25** em rendimentos que variaram de moderados a excelentes (40-97%). No segundo trabalho os 4-(organosselanil)-1*H*-pirazóis **25** foram obtidos a partir de uma reação multicomponente realizada entre hidrazinas **27**, 1,3-dicetonas **28** e disselenetos de diorganoíla **2**, na presença de Oxone® e AcOH como solvente a 50 °C (Esquema 29b).^{55b} A condição otimizada foi aplicada a diferentes disselenetos de diorganoíla **2**, *N*-aril hidrazinas **27** e 1,3-dicetonas **28** obtendo os respectivos produtos **25** com rendimentos que variaram de moderados a excelentes (44-98%) após tempos curtos de reação (0,5-1 h).



Exemplos selecionados (a)



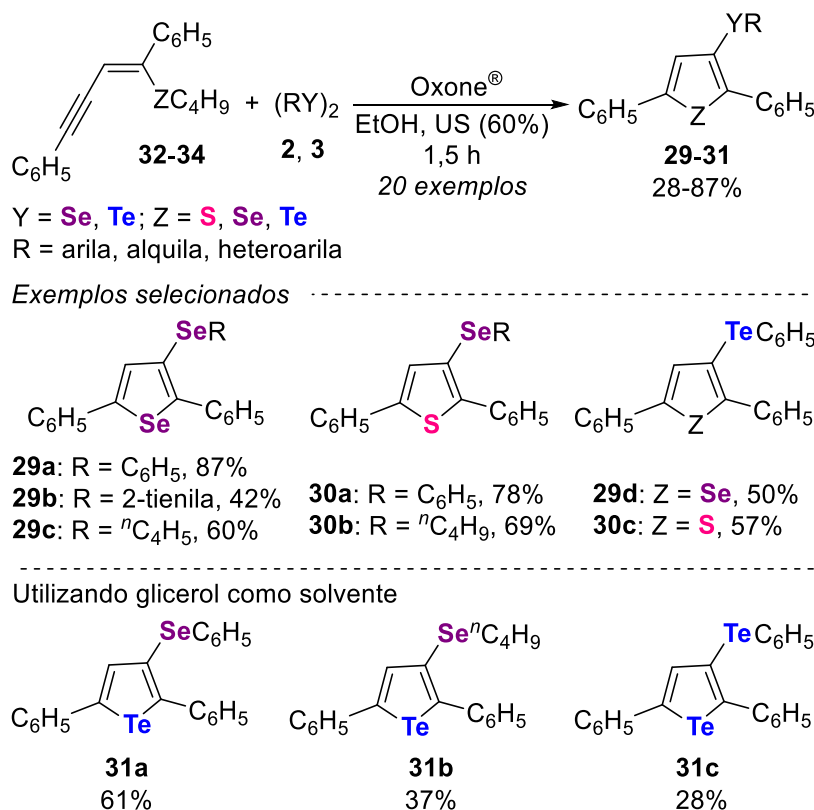
Exemplos selecionados (b)



Esquema 29

Em 2020, o nosso grupo de pesquisa descreveu a obtenção de 3-calcogenil-calcogenofenos **29-31** a partir da ciclização de (*Z*)-calcogenoeninos **32-34** utilizando Oxone® e dicalcogenetos de diorganoíla **2** ou **3** sob irradiação

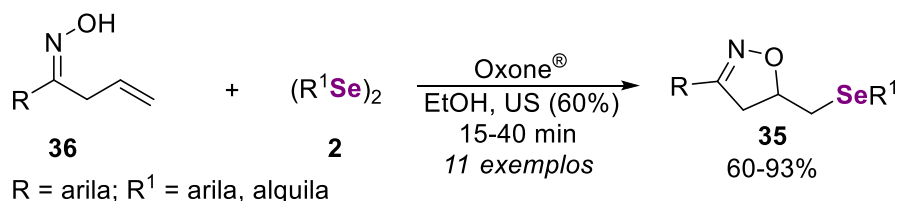
ultrassônica (Esquema 30).^{57a} A obtenção dos 3-calcogenil-selenofenos **29** e dos 3-calcogenil-tiofenos **30** foi realizada utilizando etanol como solvente, enquanto a obtenção dos 3-calcogenil-telurofenos **31** foi realizada empregando glicerol como solvente. Cabe destacar que a reação para a obtenção dos 3-calcogenil-telurofenos **31** não ocorreu sob as condições otimizadas utilizando etanol como solvente (aproximadamente 68 °C). Assim, os autores relataram o uso do glicerol como solvente, o qual possibilitou o acréscimo da temperatura interna gerada na reação (aproximadamente 100 °C), levando a formação dos produtos de interesse **31**. Ainda, é importante mencionar que este trabalho foi o precursor na funcionalização de heterociclos utilizando espécies eletrofílicas de telúrio geradas *in situ* com Oxone®.



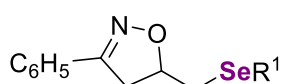
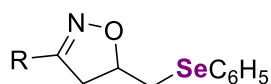
Esquema 30

No mesmo ano, descrevemos também a síntese promovida por ultrassom de 4,5-di-hidroisoxazóis contendo selênio **35** a partir de oximas β,γ-insaturadas **36** e disselenetos de diorganoíla **2** na presença de Oxone® e etanol como solvente (Esquema 31).⁵⁶ O método pôde ser estendido a vários disselenetos de diorganoíla **2**, bem como diferentes oximas **36** como materiais de partida, permitindo a obtenção de onze produtos em rendimentos que variaram de bons a excelentes (60-93%) em apenas 15-40 min de sonicação. Além disso, após

alguns estudos foi constatado que o uso de ultrassom atuou direcionando a reação por uma via radicalar, enquanto o uso de micro-ondas ou aquecimento convencional favoreceu um mecanismo iônico. Na via radicalar, a etapa inicial do mecanismo proposto (Esquema 32a) é a formação do radical hidroxila ($\text{HO}^\bullet$) e da espécie $^\bullet\text{OSO}_3\text{K}$ a partir da dissociação do Oxone[®] promovida por ultrassom. Em seguida, o radical hidroxila reage com a oxima **36** para formar o intermediário radicalar **I**, que sofre uma ciclização radicalar levando ao radical 5-metil-4,5-di-hidroisoxazol **II**. Então, o intermediário **II** reage com disseleneto de difenila **2a** para formar o produto **35a** e a espécie radicalar $\text{C}_6\text{H}_5\text{Se}^\bullet$ que é recuperada como disseleneto ao final da reação. No mecanismo iônico (Esquema 32b), a primeira etapa é a formação das espécies eletrofílicas de selênio **III** e **IV**, a partir da reação de disseleneto **2a** com o Oxone[®]. Em seguida, a espécie **IV** é protonada pelo meio reacional ácido para formar o eletrófilo **V**. Então, a oxima **36** reage com **III** e/ou **V** para formar o intermediário selenirânio **VI**, que após ciclização intramolecular, seguida de desprotonação leva a formação do produto **35a**.



Exemplos selecionados -----

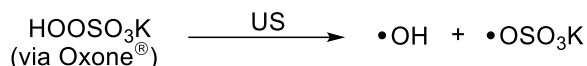


- | | |
|--|--|
| 35a: R = 4-ClC ₆ H ₄ , 70% (30 min) | 35d: R ¹ = C ₆ H ₅ , 85% (30 min) |
| 35b: R = 4-CH ₃ C ₆ H ₄ , 72% (30 min) | 35e: R ¹ = 4-ClC ₆ H ₄ , 93% (20 min) |
| 35c: R = 2-naftila, 75% (40 min) | 35f: R ¹ = 4-CH ₃ OC ₆ H ₄ , 60% (20 min) |
| | 35g: R ¹ = C ₄ H ₉ , 85% (20 min) |

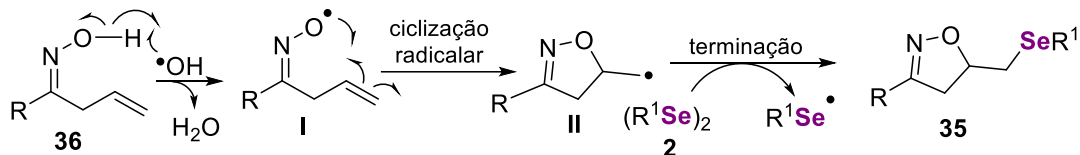
Esquema 31

a) Mecanismo radicalar

Dissociação da espécie ativa (via Oxone[®])

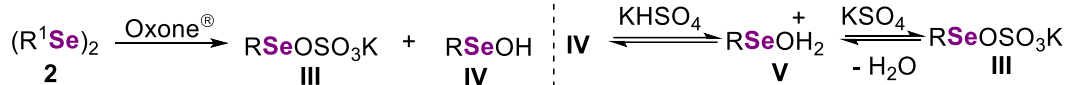


Etapa de ciclização

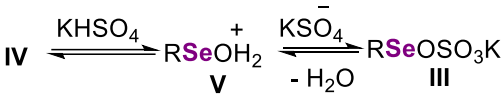


b) mecanismo iônico

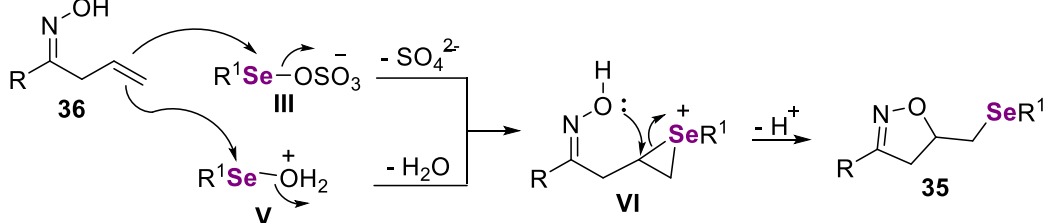
Formação dos eletrófilos



Ativação do intermediário **IV**

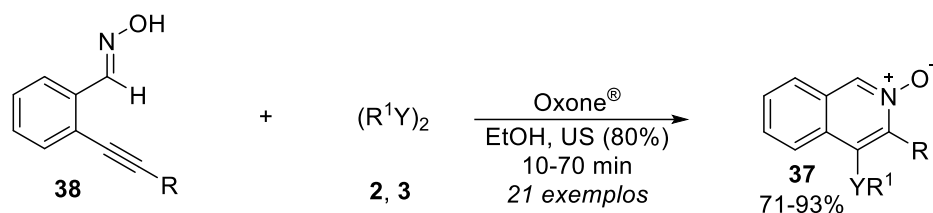


Etapa de ciclização



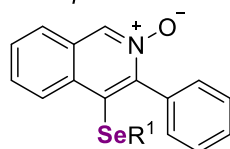
Esquema 32

Em 2020, relatamos a síntese de 4-(calcogenil)isoquinolina-*N*-óxidos **37** a partir da reação de ciclização de alquiniilbenzaldoximas **38** e dicalcogenetos de diorganoíla **2** ou **3** utilizando Oxone[®] como oxidante verde e irradiação ultrassônica (Esquema 33).^{11a} O método apresentou alta regioseletividade e possibilitou um amplo estudo de escopo reacional, sendo os produtos **37a-f** e **37i** obtidos com rendimentos de bons a excelentes (71-93%). No entanto, limitações foram encontradas quando alquiniilbenzaldoxima contendo um grupo alquila ($\text{R} = \text{'Bu}$) **38c** foi empregada como substrato e a conversão para o produto esperado **37g** não foi observada. Ainda, a utilização da alquiniilbenzaldoxima contendo um grupo TMS ligado à tripla ligação ($\text{R} = \text{Si}(\text{CH}_3)_3$) **38d** como substrato não levou a formação do produto esperado **37h** e a reação foi direcionada para a obtenção do produto **37i**, obtido com 88% de rendimento. O mesmo produto **37i** também foi obtido a partir da alquiniilbenzaldoxima terminal ($\text{R} = \text{H}$) **38e** com rendimento de 85%. Adicionalmente, o escopo dos produtos pôde ser estendido a isoquinolina-2-óxidos funcionalizados com telúrio **37j-m** em bons rendimentos (Esquema 33).



Y = **Se**, **Te**; R = H, arila, alquila
 R¹ = arila, alquila

Exemplos selecionados



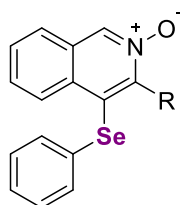
37a: R¹ = C₆H₅, 90%

37b: R¹ = 4-CH₃OC₆H₄, 92%

37c: R¹ = 4-ClC₆H₄, 93%

37d: R¹ = 4-SO₂NH₂C₆H₄, 71%

37e: R¹ = *n*-C₄H₉, 82%

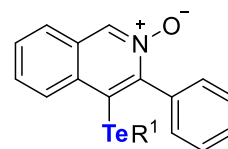


37f: R = *n*-C₄H₉, 84%

37g: R = *t*-C₄H₉, ND

37h: R = Si(CH₃)₃, ND

37i: R = H, 88% e 85%



37j: R = C₆H₅, 80%

37k: R = 4-CH₃C₆H₄, 76%

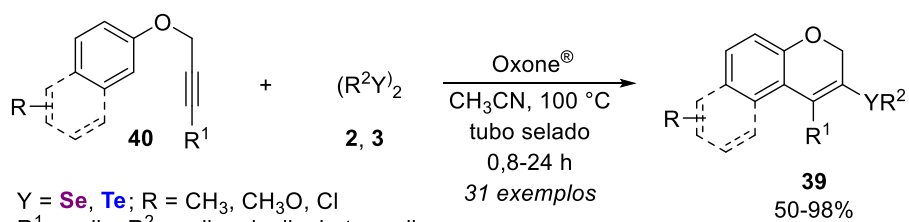
37l: R = 4-ClC₆H₄, 70%

37m: R = *n*-C₄H₉, 70%

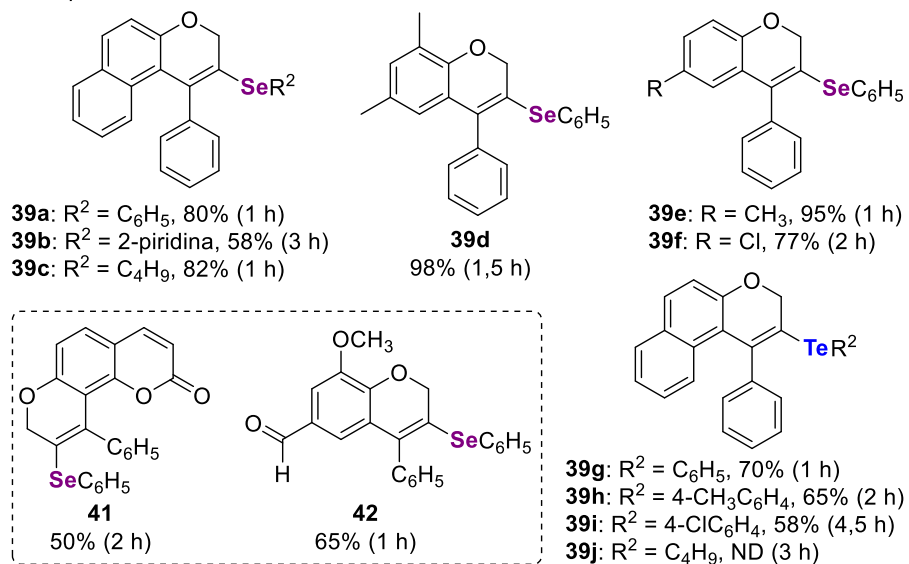
Esquema 33

Recentemente o nosso grupo de pesquisa descreveu a obtenção de calconylcromenos **39** a partir da reação de ciclização eletrofílica ou radicalar de éteres arilpropargílicos **40**, na presença de dicalcogenetos de diorganoila **2** ou **3**, Oxone® e acetonitrila como solvente em um tubo selado a 100 °C (Esquema 34).⁶³ O método pôde ser estendido a vários dicalcogenetos de diorganoila **2** e **3** (Y = Se, Te), bem como diferentes éteres propargil arílicos **40** como materiais de partida, permitindo a obtenção de 31 produtos em rendimentos que variam de bons a excelentes (50-98%). Curiosamente, a utilização do ditelureto de dibutila **3e** não levou a formação do produto esperado **39j**, uma vez que a porção organotelúrio não permaneceu na molécula, levando a formação do 1-fenil-3*H*-benzo[*f*]cromeno em 95% de rendimento. Por fim, a síntese de selanilcromenos derivados de produtos naturais **41** e **42** também foi demonstrada ampliando o escopo a éteres propargil arílicos sintetizados a partir da umbeliferona e vanilina (Esquema 34).

⁶³ Hellwig, P. S.; Barcellos, A. M.; Cargnelutti, R.; Barcellos, T.; Perin, G. J. *Org. Chem.* **2022**, 87, 15050.



Exemplos selecionados



Esquema 34

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

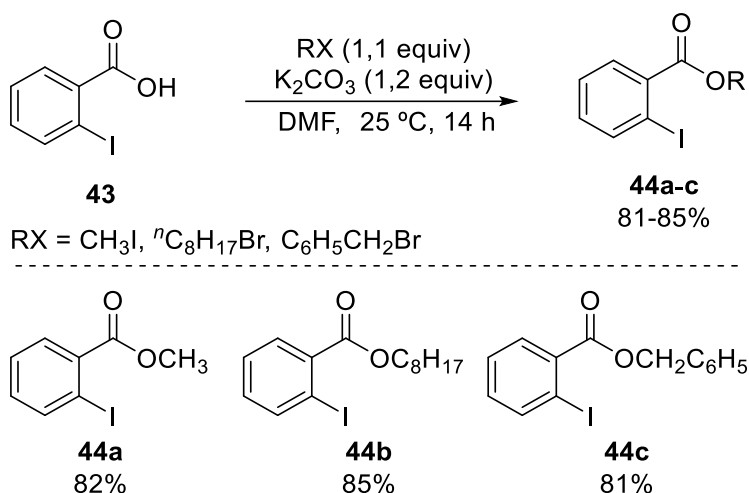
3. Apresentação e Discussão dos Resultados

A seguir, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos para a síntese de 4-calcogenil-1*H*-isocromen-1-onas e 4-calcogenilisoquinolínio(tosil)amidas. Primeiramente, serão abordados os testes iniciais para determinação da melhor condição reacional, seguido da ampliação do escopo reacional com a exploração das limitações do método. Após, serão discutidos os mecanismos propostos e os dados espectrais. Por fim, serão demonstradas as aplicações sintéticas para os compostos obtidos.

3.1. Síntese de 4-calcogenil-1*H*-isocromen-1-onas **5** utilizando Oxone® e ultrassom

3.1.1. Síntese dos materiais de partida

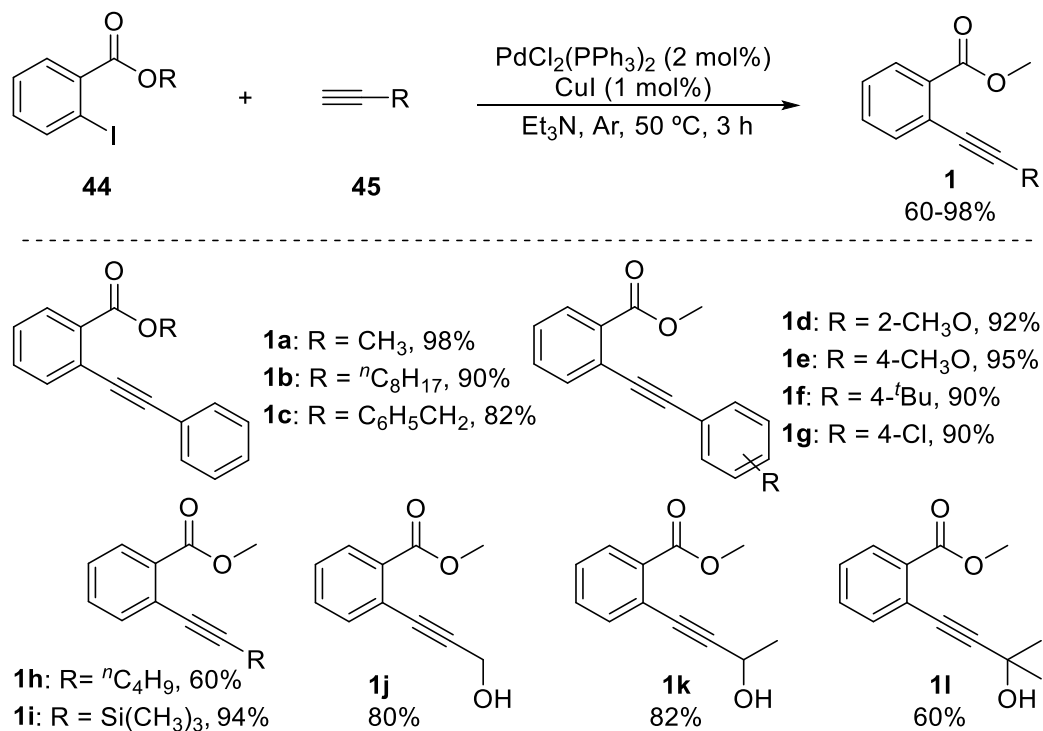
Inicialmente, foi necessária a preparação dos 2-(organiletinil)benzoatos de metila **1a-m**, os quais foram sintetizados empregando métodos descritos na literatura, visto que estes não estão disponíveis comercialmente.⁶⁴ No primeiro momento, foi realizada a alquilação do ácido 2-iodobenzóico **43**, a qual ocorreu a partir da reação entre o ácido **43** e K₂CO₃ (1,2 equiv) na presença de DMF, em frasco aberto à temperatura ambiente. Após 10 min, adicionou-se o respectivo haleto de alquila (1,1 equiv) e deixou-se reagir por 14 h, para a obtenção dos 2-iodobenzoato de metila **44a-c** em 81-85% de rendimento (Esquema 35).^{64a}



Esquema 35

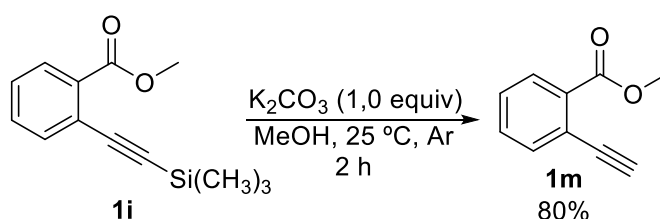
⁶⁴ (a) Crawford, L. A.; McNab, H.; Mount, A. R.; Wharton, S. I. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6642. (b) Gianni, J.; Pirovano, V.; Abbiati, G. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 3213. (c) Ye, F.; Chen, J.; Ritter, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 7184.

Posteriormente, os compostos **44a-c** foram submetidos ao acoplamento cruzado do tipo Sonogashira, utilizando $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (2 mol%) e CuI (1 mol%) como catalisadores, o respectivo alquino terminal **45** (1,2 equiv), e trietilamina como base e solvente da reação. A reação permaneceu à 50 °C sob atmosfera de argônio pelo período de 3 h, obtendo assim os 2-(organiletinil)benzoatos de alquila **1a-l** (60-98%) (Esquema 36).^{64b}



Esquema 36

Ainda, para a obtenção do substrato **1m** foi necessário realizar a desproteção do alquino terminal através da remoção do grupo trimetilsilano (TMS). Para isto, reagiu-se o composto **1i** com K_2CO_3 (1,0 equiv) na presença de metanol, sob atmosfera de argônio e temperatura ambiente por um período de 2 h, obtendo-se o 2-etinilbenzoato de metila **1m** em 80% de rendimento isolado (Esquema 37).^{64c}



Esquema 37

Por fim, também sintetizamos o ácido 2-(feniletinil)benzóico **10a** a partir do acoplamento cruzado do tipo Sonogashira, utilizando o ácido 2-iodobenzóico

Esquema 38

De forma geral a síntese e purificação de todos os substratos **1** foi simples e estes foram estáveis quando armazenados sob refrigeração. A maior dificuldade encontrada foi para a purificação dos compostos **1j**, **1k** e **1l** porque estes possuem R_f próximo do R_f dos respectivos dímeros formados como subprodutos na reação de Sonogashira. Os compostos inéditos sintetizados para esse trabalho (**1f**, **1j**, **1k** e **1l**) foram caracterizados por ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ¹H) e carbono-13 (RMN de ¹³C), bem como espectrometria de massas de baixa (EM) e alta resolução (EMAR).

3.1.2. Otimização das condições reacionais para a síntese das 4-calcogenil-1*H*-isocromen-1-onas 5

De posse dos materiais de partida realizou-se um estudo para determinar as melhores condições reacionais para a obtenção de 3-fenil-4-(fenilselanil)-1*H*-isocromen-1-ona **5a**. Desta forma, escolheu-se o 2-(feniletinil)benzoato de metila **1a** (0,25 mmol) e o disseleneto de difenila **2a** como substratos padrão para a reação com o Oxone®. Cabe destacar que todas as reações demonstradas a seguir foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD) e após o término das reações, foi feita a extração do produto/reação, no qual a fase orgânica foi separada e concentrada sob vácuo e o bruto reacional foi purificado por coluna cromatográfica empregando uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5) como eluentes.

Assim, em um primeiro experimento, uma mistura de **1a** (0,250 mmol), **2a** (0,125 mmol) e Oxone® (0,250 mmol) em etanol (2,0 mL) foi agitada à temperatura ambiente por 24 h em um sistema convencional. Mesmo após 24 h de reação, observou-se o consumo incompleto dos materiais de partida

(monitorado por CCD), e após purificação a isocromenona **5a** foi obtida com apenas 30% de rendimento (Tabela 1, linha 1). Com o objetivo de aumentar o rendimento do produto **5a**, a temperatura da reação foi elevada para temperatura de refluxo do etanol e após 3 h o produto **5a** foi obtido em 77% de rendimento (Tabela 1, linha 2).

Para obter o produto **5a** com um bom rendimento e em um curto tempo de reação, decidiu-se mudar a estratégia inicial e passou-se a realizar a reação utilizando irradiação ultrassônica (US) (Cole Parmer modelo CPX 130, frequência de 20 KHz, e potência máxima de 130 W) a uma amplitude de 60%. Quando a reação foi sonicada por 1 h, o produto **5a** foi obtido em 71% de rendimento, provando que a transferência eficiente de energia realizada pela irradiação ultrassônica pode reduzir o tempo de reação (Tabela 1, linha 3).

Considerando o resultado descrito na linha 3, foram realizados testes adicionais utilizando irradiação ultrassônica a 60% de amplitude. Primeiramente, empregando 0,250 mmol de **1a**, 0,250 mmol de Oxone® e 2 mL de etanol, foi estudado o efeito da quantidade de disseleneto de difenila **2a** na reação (Tabela 1, linhas 4-7). O uso de um pequeno excesso de **2a** (0,150 mmol), levou a obtenção do produto **5a** em 95% de rendimento, após apenas 0,5 h de sonicação (Tabela 1, linha 4). No entanto, quantidades maiores de **2a** (0,170, 0,200 e 0,250 mmol) não ocasionaram no aumento do rendimento da reação, sendo o produto **5a** obtido em 93%, 93% e 96% de rendimento, respectivamente (Tabela 1, linhas 5-7).

Em continuação aos estudos, fixou-se o uso de **1a** (0,250 mmol) e **2a** (0,150 mmol) e verificou-se a influência do solvente na reação, realizando a reação na presença de solventes polares próticos e apróticos (Tabela 1, linhas 8-16). Nas reações utilizando etanol/água (1:1), polietileno glicol-400 (PEG-400), glicerol, acetonitrila, acetato de etila e tetraidrofurano, o produto **5a** foi obtido com rendimentos mais baixos em comparação à reação realizada em etanol (Tabela 1, linha 4 vs. 8-10, 13, 15 e 16). Não foi observada a formação do produto **5a** quando água ou diclorometano foram utilizados como solvente, enquanto apenas traços do produto **5a** foram obtidos utilizando dimetilformamida como solvente, em todos os casos os materiais de partida foram recuperados (Tabela 1, linhas 11-12 e 14).

Depois de fixar etanol como o solvente ideal, passou-se a avaliar a quantidade de Oxone® necessária à reação (Tabela 1, linhas 17 e 18). No

entanto, rendimentos inferiores foram observados quando a reação foi realizada com quantidade maior (0,375 mmol) ou menor (0,187 mmol) de Oxone[®], resultando na obtenção do produto **5a** em 92% e 93% de rendimento após 0,5 h e 1,0 h de sonicação, respectivamente (Tabela 1, linhas 17 e 18).

Tabela 1: Otimização das condições reacionais para síntese do composto **5a**.^a

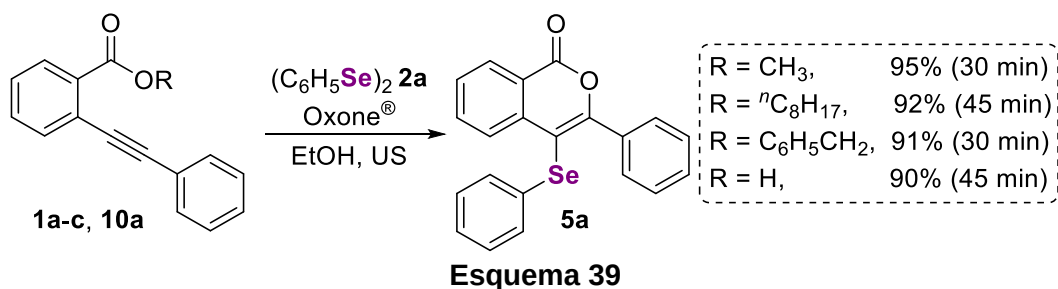
#	2a (mmol)	Oxone [®] (mmol)	Tempo (h)	Amplitude	Solvente	Rend. (%) ^b
1 ^c	0,125	0,250	24	-	EtOH	30
2 ^d	0,125	0,250	3,0	-	EtOH	77
3	0,125	0,250	1,0	60%	EtOH	71
4	0,150	0,250	0,5	60%	EtOH	95
5	0,170	0,250	0,5	60%	EtOH	93
6	0,200	0,250	0,5	60%	EtOH	93
7	0,250	0,250	0,5	60%	EtOH	96
8	0,150	0,250	1,5	60%	EtOH/H ₂ O	72
9	0,150	0,250	1,5	60%	PEG-400	69
10	0,150	0,250	1,5	60%	Glicerol	60
11	0,150	0,250	1,5	60%	H ₂ O	ND
12	0,150	0,250	1,5	60%	DCM	ND
13	0,150	0,250	1,5	60%	CH ₃ CN	50
14	0,150	0,250	1,5	60%	DMF	traços
15	0,150	0,250	1,5	60%	AcOEt	16
16	0,150	0,250	1,5	60%	THF	10
17	0,150	0,375	0,5	60%	EtOH	92
18	0,150	0,187	1,0	60%	EtOH	93
19	0,150	0,250	0,5	80%	EtOH	91
20	0,150	0,250	1,25	40%	EtOH	93

^a Condições reacionais: **1a** (0,250 mmol), disseleneto de difenila **2a**, Oxone[®] e solvente (2,0 mL) sob irradiação ultrassônica. ^b Rendimentos isolados obtidos por coluna cromatográfica. ^c Reação realizada sob agitação magnética à temperatura ambiente. ^d Reação realizada sob aquecimento convencional (temperatura de refluxo do EtOH) e agitação magnética. ND = não detectado.

Por fim, a influência da amplitude da irradiação ultrassônica na performance da reação foi estudada (Tabela 1, linhas 19 e 20). Foi observado que, ao aumentar a amplitude para 80%, não houve alteração significativa no tempo de reação (0,5 h) e no rendimento do produto isolado **5a** (Tabela 1, linha 19). No entanto, ao testar a reação com 40% de amplitude, foi necessário um tempo de reação mais longo (1,25 h) para o consumo dos materiais de partida, enquanto o rendimento não mudou significativamente (Tabela 1, linha 20).

Com base nos resultados mostrados na Tabela 1, a melhor condição de reação foi definida como a sonicação da mistura de 0,250 mmol do 2-(feniletinil)benzoato de metila **1a**, 0,150 mmol de disseleneto de difenila **2a**, 0,250 mmol de Oxone® e etanol como solvente (2,0 mL) a 60% de amplitude (Tabela 1, linha 4).

Logo em seguida, foi avaliada a reatividade dos substratos 2-alquinilbenzoatos **1b** (R = ${}^n\text{C}_8\text{H}_{17}$), **1c** (R = $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$) e do ácido 2-(feniletinil)benzóico **10a** sob as condições otimizadas (Esquema 39). Quando o 2-(feniletinil)benzoato de octila **1b** foi utilizado, o produto **5a** foi obtido com um rendimento de 92%, necessitando de um tempo maior para o consumo dos materiais de partida (45 minutos) em comparação com a reação realizada com 2-(feniletinil)benzoato de metila **1a**. A utilização de 2-(feniletinil)benzoato de benzila **1c** e de ácido 2-(feniletinil)benzóico **10a**, levou a formação do produto **5a** após 30 e 45 minutos de sonicação com rendimentos de 91% e 90%, respectivamente (Esquema 39). De acordo com a literatura as reações utilizando o ácido 2-(feniletinil)benzóico **10a** geralmente produzem uma mistura de produtos com anéis de cinco e seis membros.^{38,39,65} No entanto, o método desenvolvido se mostrou altamente regioseletivo para esse substrato, fornecendo apenas o produto com anel de seis membros.



⁶⁵ Zheng, Y.; Liu, M.; Qiu, G.; Xie, W.; Wu, J. *Tetrahedron* **2019**, 75, 1663.

3.1.3. Estudo de versatilidade do método

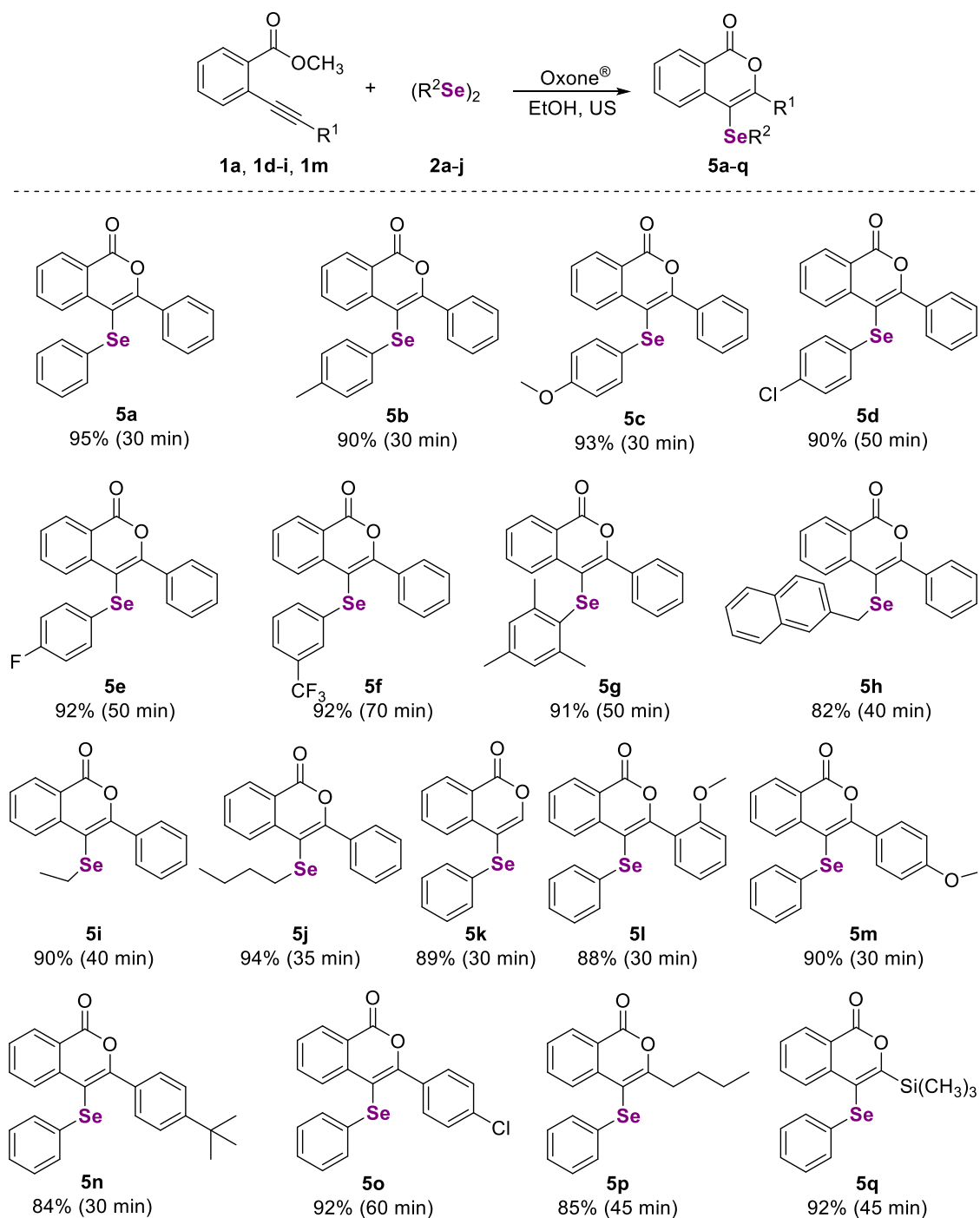
De posse da condição otimizada para a síntese dos compostos **5**, diferentes 2-(organiletinil)benzoatos de alquila **1** e dicalcogenetos de diorganoíla **2** ou **3** foram aplicados ao método desenvolvido com o intuito de avaliar sua robustez (Esquemas 40, 41, 43). Inicialmente, investigou-se o escopo dos disselenetos de diorganoíla **2** na reação com 2-(feniletinil)benzoato de metila **1a**, Oxone® e etanol. Quando foram utilizados disselenetos de diarila contendo grupos doadores de elétrons na posição *para* do anel aromático **2b** ($R^2 = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$) e **2c** ($R^2 = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$), os respectivos produtos **5b** e **5c** foram obtidos com rendimentos de 90% e 93%, ambos após 30 minutos de reação (Esquema 40). Quando foram utilizados disselenetos de diarila contendo substituintes retiradores de elétrons ligados ao anel aromático **2d** ($R^2 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$), **2e** ($R^2 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$) e **2f** ($R^2 = 3\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$) os produtos **5d**, **5e** e **5f** foram obtidos em 90%, 92% e 92% de rendimento, respectivamente, após tempos de reação de 50-70 minutos (Esquema 40). A presença de substituintes que retiram elétrons ligados ao anel aromático diminuiu a reatividade do disseleneto de diarila **2**, exigindo maiores tempos de reação para o consumo dos materiais de partida em comparação com os disselenetos contendo grupos doadores de elétrons ligados ao anel aromático.

Quando foi utilizado o disseleneto de dimesitila **2g**, o produto correspondente **5g** foi obtido com um rendimento de 91% após 50 minutos de reação (Esquema 40). Além disso, as reações foram eficientemente conduzidas com disselenetos de dialquila como o disseleneto de bis(2-naftilmetila) **2h**, disseleneto de dietila **2i** e o disseleneto de dibutila **2j**, fornecendo os produtos **5h**, **5i** e **5j** em 82%, 90% e 94% de rendimento, respectivamente (Esquema 40).

A seguir, foi estudada a influência do grupo R^1 ligado aos substratos **1d-m** na reação com disseleneto de difenila **2a** (Esquemas 40-41). Quando o 2-etinilbenzoato de metila **1m** reagiu com **2a** sob a condição otimizada, produziu a isocromen-1-ona **5k** com 89% de rendimento após 30 minutos de reação (Esquema 40).

O uso dos substratos **1d-e** contendo grupos substituintes doadores de elétrons na posição *orto* ou *para* do anel aromático levou a formação dos compostos **5l** ($R^1 = 2\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$) e **5m** ($R^1 = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$) em rendimentos de 88% e 90%, respectivamente (Esquema 40). A utilização do substrato **1d** ($R^1 = 2\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$) substituído por um grupo metoxila na posição *orto* poderia

favorecer a reação de O-ciclização, levando à formação do derivado de benzofurano, no entanto, o método foi seletivo para a formação exclusiva da isocromen-1-ona **5l**. Além disso, o substrato 2-[4-(*t*-butil)feniletinil]benzoato de metila **1f** também demonstrou um bom desempenho quando reagido com o disseleneto **2a** sob a condição otimizada, produzindo a isocromen-1-ona **5n** com 84% de rendimento após 30 minutos de sonicação.

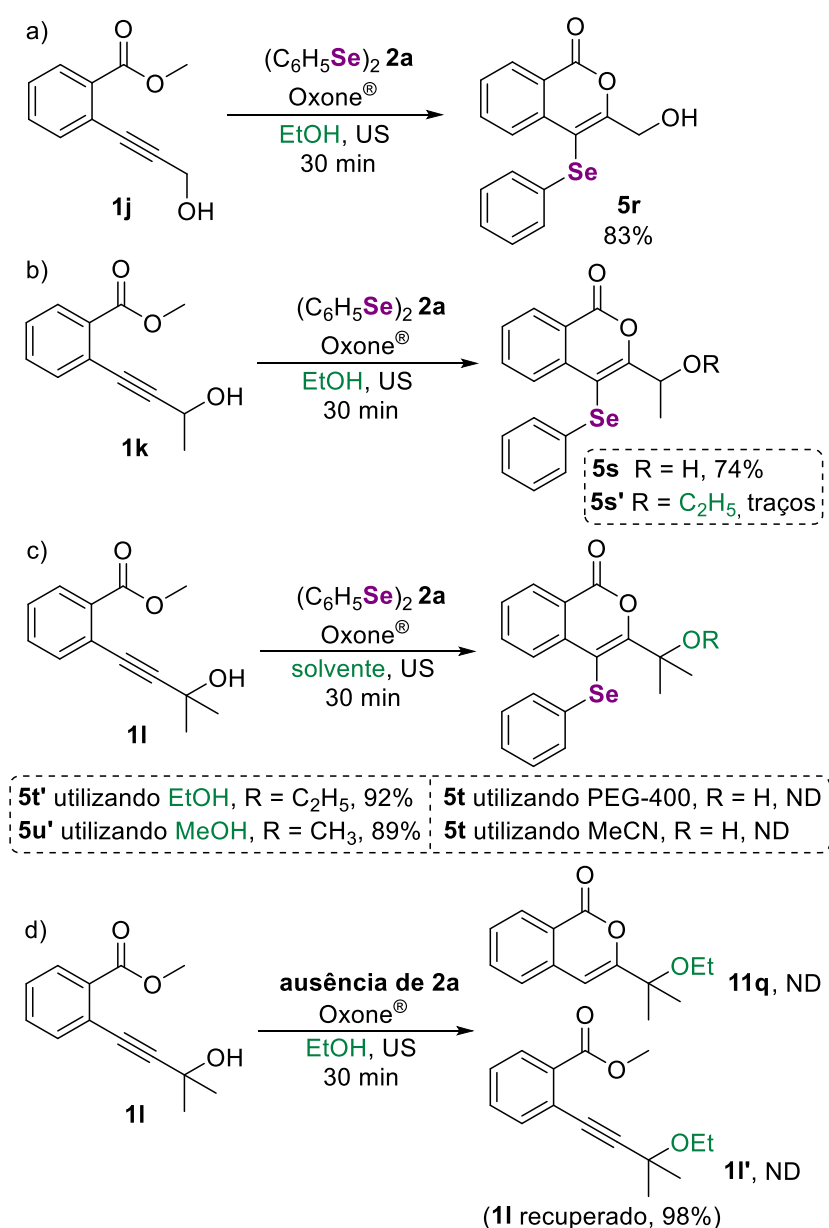


Esquema 40

A presença de um substituinte retirador de elétrons ligado ao anel aromático do substrato **1g** ($R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$) reduziu a reatividade do substrato **1**,

e foram necessários 60 minutos para obter o produto **5o** com 92% de rendimento. Além disso, os substratos com um grupo $R^1 = n$ butila **1h** ou $R^1 = \text{TMS}$ **1i** foram aplicados e os respectivos produtos **5p** e **5q** foram obtidos com eficiência em rendimentos de 85% e 92%, respectivamente (Esquema 40).

Em seguida, avaliamos a presença de substratos contendo um grupo hidroxila ligado na porção 2-alquinil do éster **1j-l** (Esquema 41). O 2-(3-hidroxiprop-1-in-1-il)benzoato de metila **1j** reagiu com o disseleneto **2a** sob as condições otimizadas para produzir o produto **5r** com 83% de rendimento isolado (Esquema 41a).



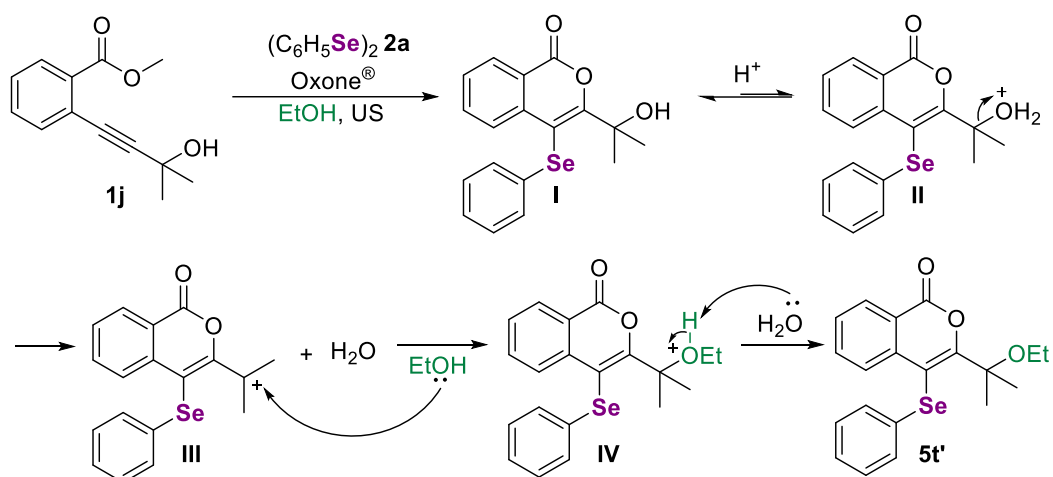
Esquema 41

Quando o 2-(3-hidroxibut-1-in-1-il)benzoato de metila **1k** foi utilizado como substrato na reação com **2a**, a isocromen-1-ona **5s** (R = H) foi isolada com um

rendimento de 74% e inesperadamente o produto **5s'** ($R = C_2H_5$) foi obtido em traços (conforme indicado pela análise CG/EM) (Esquema 41b). Interessados neste resultado, buscou-se uma estratégia para obter seletivamente o produto com o grupo éter na estrutura. Para isso, passou-se a utilizar o 2-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)benzoato de metila **1l** como substrato na reação com o disseleneto **2a** sob as condições otimizadas, utilizando etanol como solvente. Após 30 minutos de reação, foi obtido um excelente resultado para a síntese seletiva de **5t'** e este composto foi isolado com 92% de rendimento (Esquema 41c). A fim de constatar que o solvente da reação também atua como nucleófilo, foi realizada a reação entre o 2-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)benzoato de metila **1j** e o disseleneto **2a** sob as condições otimizadas, utilizando metanol como solvente. Após 30 minutos, o produto contendo a porção (CH_3O) **5u'** foi obtido com um rendimento de 89% (Esquema 41c).

Ainda, tentou-se a obtenção seletiva do produto contendo a porção hidroxila na estrutura **5t** e para isso realizou-se dois testes substituindo o solvente por PEG-400 e CH_3CN (Esquema 41c). Quando PEG-400 foi utilizado como solvente foi observada somente a decomposição do substrato **1l**, enquanto o uso de CH_3CN como solvente não levou a formação do produto **5t** mesmo após 60 min de reação e o material de partida **1l** pode ser totalmente recuperado.

Com o objetivo de coletar evidências para auxiliar na elucidação do mecanismo destas reações empregando os substratos **1j-l**, realizamos um experimento utilizando apenas o substrato **1l**, Oxone[®] e etanol (na ausência de disseleneto de difenila **2a**) e após 30 min de sonicação não foram detectados os produtos **11q** ou **1j'** (Esquema 41d). Com isso, propõe-se que primeiramente ocorre a formação do intermediário **I** e este rapidamente sofre uma reação S_N1 , com protonação do álcool propargílico e eliminação de água do intermediário **II**, levando à formação do intermediário **III**. Finalmente, a molécula de etanol reage com o carbocátion terciário e, após a desprotonação do intermediário formado **IV**, leva à formação do produto **5t'** (Esquema 42).



Esquema 42

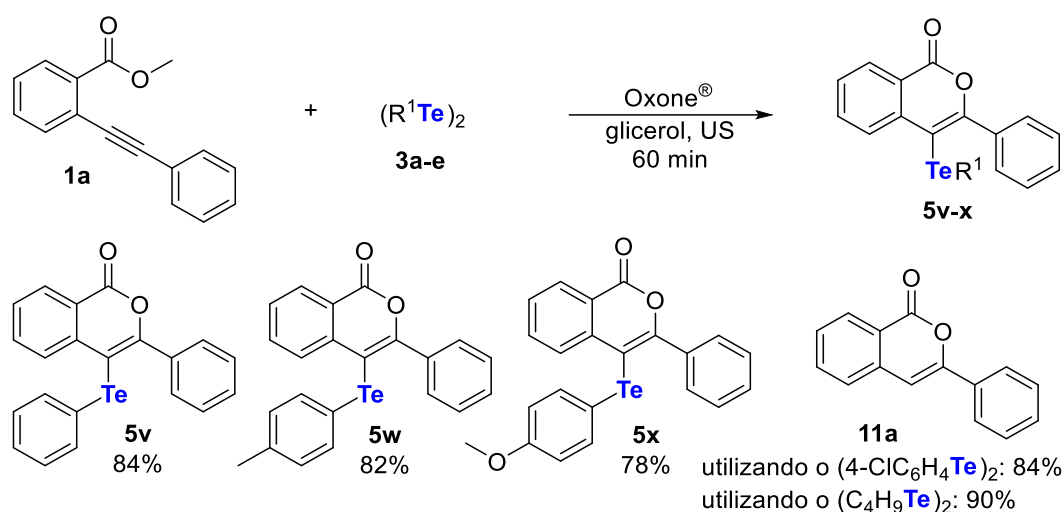
Na sequência, tentou-se expandir o escopo dos produtos para compostos contendo telúrio em sua estrutura. Para isso, foi realizada a reação entre o substrato **1a** e o ditelureto de difenila **3a** sob as condições otimizadas, utilizando etanol como solvente (aproximadamente 68 °C). No entanto, mesmo após 60 minutos de sonicação não ocorreu reação. Segundo Soares et al.^{57a} o uso de glicerol como solvente favorece a obtenção de temperaturas mais altas (aproximadamente 100 °C) sob irradiação ultrassônica e, conseqüentemente, auxilia na formação de produtos contendo telúrio em sua estrutura.

Assim, realizou-se a reação entre o substrato **1a** e o ditelureto de difenila **3a** sob as condições otimizadas utilizando glicerol (2,0 mL) como solvente, e o produto esperado **5v** foi obtido com 84% de rendimento após 60 minutos de reação (Esquema 43). Normalmente, os produtos que contêm o átomo de telúrio são instáveis ao ar e se decompõem mais facilmente no meio reacional, necessitando de atmosfera inerte. Entretanto no método desenvolvido, o produto **5v** foi facilmente obtido sob a condição otimizada sem o uso de atmosfera inerte e nenhuma decomposição foi observada.

Em seguida, testou-se as mesmas condições de reação com diferentes diteluretos de diarila **3b-d** (4-CH₃, 4-CH₃O, 4-Cl) e ditelureto de dibutila **3e** (Esquema 40). Quando diteluretos de diarila contendo grupos doadores de elétrons ligados ao anel aromático **3b** (R¹ = 4-CH₃C₆H₄) e **3c** (R¹ = 4-CH₃OC₆H₄) foram utilizados, os produtos **5w** e **5x** foram obtidos em 82% e 78% de rendimento, respectivamente. Quando a reação prosseguiu com o ditelureto de diarila deficiente em elétrons **3d** (R¹ = 4-ClC₆H₄) e o ditelureto de dialquila **3e** (R¹ = C₄H₉), os produtos esperados **5y** e **5z** não foram obtidos. Para ambas as

reações, o produto obtido foi identificado como 3-fenil-1*H*-isocromen-1-ona **11a**, formado a partir da perda dos respectivos grupos organocalcogênio da molécula (Esquema 43).

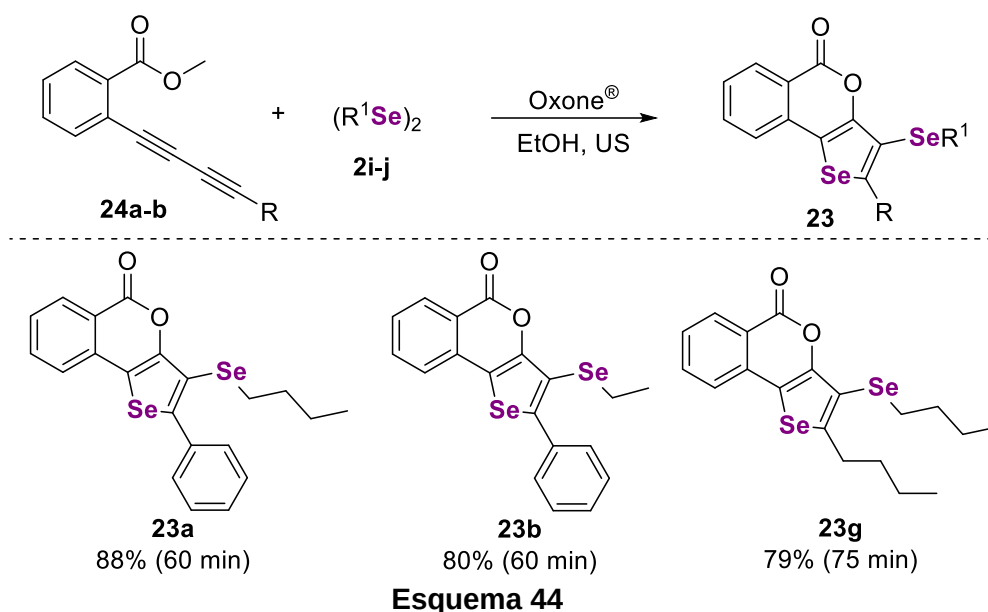
Além disso, tentou-se expandir o escopo dos produtos à compostos contendo enxofre em sua estrutura. Para isso, empregando-se as condições otimizadas realizou-se a reação entre o substrato **1a**, dissulfeto de difenila **4a** e Oxone[®], utilizando etanol ou glicerol como solvente para estas reações. Infelizmente, em ambos os casos, o produto desejado **5aa** não foi obtido, mesmo após 1 h de sonicação, e apenas o produto da oxidação do dissulfeto de difenila foi observado.



Esquema 43

Adicionalmente, considerando que os selenofenos destacam-se por suas aplicações no campo dos materiais e na área farmacológica,⁶⁶ decidimos estender o método desenvolvido também para a síntese de isocromenonas fundidas a selenofenos **23** (Esquema 44). Para isso, 2-(fenilbuta-1,3-diin-1-il)benzoato de metila **24a** e 2-(octa-1,3-diin-1-il)benzoato de metila **24b** foram utilizados como substratos nas reações com **2i** e **2j**, Oxone[®] e etanol. Assim, as reações de dupla ciclização intramolecular prosseguiram de forma satisfatória e os produtos esperados **23a**, **23b** e **23g** foram obtidos com rendimento de 88%, 80% e 79%, respectivamente, após tempos de reação de 60-75 min (Esquema 44).

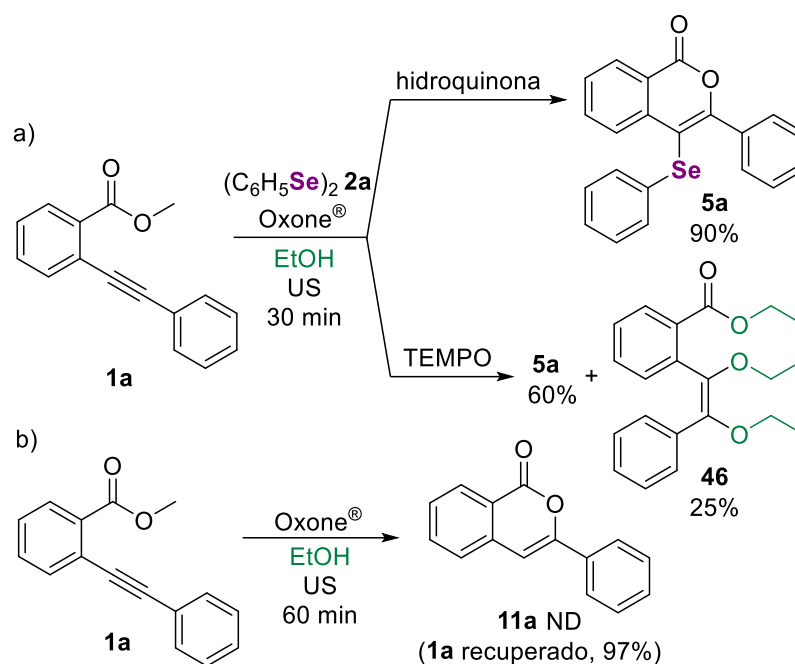
⁶⁶ (a) Wilhelm, E. A.; Jesse, C. R.; Bortolatto, C. F.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2009**, 93, 419. (b) Shiah, H.-S.; Lee, W.-S.; Juang, S.-H.; Hong, P.-C.; Lung, C.-C.; Chang, C.-J.; Chou, K.-M.; Chang, J.-Y. *Biochem. Pharmacol.* **2007**, 73, 610. (c) Lee, W.-H.; Lee, S. K.; Son, S. K.; Choi, J.-E.; Shin, W. S.; Kim, K.; Lee, S.-H.; Moon, S.-J.; Kang, I.-N.; *J. Polym. Sci. A* **2012**, 50, 551.



3.1.4. Estudo do mecanismo

Em continuidade ao trabalho, foram realizados alguns experimentos de controle para elucidar o mecanismo para a síntese de 4-calcogenil-1*H*-isocromen-1-onas **5** (Esquema 45). Inicialmente, foi avaliada a possibilidade de formação de espécies radiculares no meio reacional ao reagir o substrato **1a**, o disseleneto de difenila **2a** e Oxone® na presença de 3 equivalentes dos inibidores radiculares benzeno-1,4-diol (hidroquinona) e 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxil (TEMPO) (Esquema 45a). Após 30 minutos, a isocromen-1-ona **5a** foi isolada com 90% e 60% de rendimento utilizando hidroquinona e TEMPO, respectivamente. O baixo rendimento do produto **5a** na reação utilizando TEMPO como inibidor radicalar é atribuído à formação paralela do produto **46**, formado através das reações de transesterificação e de adição do solvente à ligação tripla. Estes resultados obtidos sugerem que a reação não ocorre por uma via radicalar.

Em outro experimento, foi realizada uma reação entre o substrato **1a** e Oxone® sem a utilização do disseleneto de difenila **2a**, para verificar a formação do produto de ciclização 3-fenil-1*H*-isocromen-1-ona **11a** como um possível intermediário reacional. Entretanto, mesmo após 60 minutos de reação, a formação do produto **11a** não foi observada e o material de partida **1a** foi recuperado (Esquema 45b). Este teste sugere que a formação da ligação C-Se não ocorre após a etapa de fechamento do anel, e a 3-fenil-1*H*-isocromen-1-ona **11a** não é um possível intermediário desta reação.



Esquema 45

Em seguida, procurou-se identificar os possíveis intermediários reativos gerados pela reação do disseleneto **2a** com o Oxone[®] por meio da análise de EMAR. Para isso, uma mistura de **2a** (0,150 mmol) e Oxone[®] (0,250 mmol) foi solubilizada em etanol e mantida à temperatura ambiente sob agitação constante. Após 1 h, uma alíquota (0,05 mL) foi removida, solubilizada em metanol (2 mL), filtrada, injetada imediatamente em uma fonte de ionização APCI e analisada nos modos positivo e negativo.

Analisando o EMAR obtido em modo negativo, é observado com baixa intensidade o íon com $m/z = 252,9073$. A análise da fórmula molecular, do padrão isotópico e da fragmentação, permite inferir a fórmula elementar $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_4\text{SSe}$ **I** (Esquema 46a), que se refere ao intermediário proposto resultante da oxidação do disseleneto **2a** na reação com Oxone[®] (Figuras 130-131). Também foi observado o íon com $m/z = 268,9022$. A análise da fórmula molecular, do padrão isotópico e da fragmentação, permite inferir que se refere à fórmula elementar $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_5\text{SSe}$, que corresponde ao produto oxidado do intermediário **I**, cuja oxidação pode ter ocorrido na fonte de ionização (Figuras 130-131).

No modo positivo, os íons com $m/z = 173,9584$, $190,9600$ e $204,9759$ foram registrados com maior intensidade (Figuras 132-133). O íon com $m/z = 173,9584$ é atribuído à fórmula $\text{C}_6\text{H}_6\text{OSe}$ **[M]⁺**, correspondente ao intermediário fenilselenol **II** proposto no Esquema 46. O íon com $m/z = 190,9600$ é atribuído

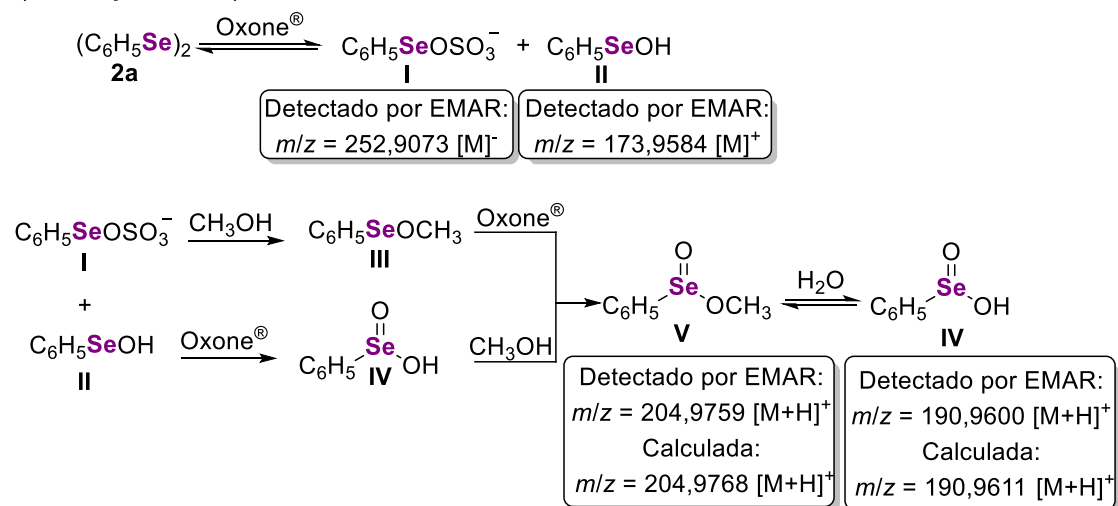
ao ácido benzenosselenínico (**IV**) ($\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_2\text{Se} [\text{M}+\text{H}]^+$). Finalmente, o íon com $m/z = 204,9759$ é atribuído ao éster metílico do ácido selenínico (**V**).

Durante os estudos mecanísticos realizados no EMAR, não foram observados picos relacionados aos intermediários **VII** e **VIII**. Assim, com base nos resultados obtidos e em estudos relatados na literatura,^{55a,59} um mecanismo plausível para a síntese de 4-(organilselanil)-1*H*-isocromen-1-onas **5** é descrito no Esquema 46.

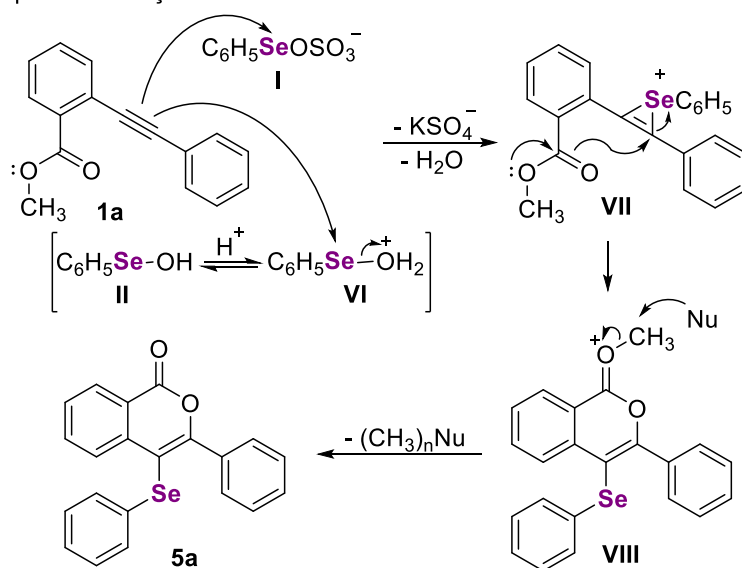
Propõe-se que a isocromen-1-ona **5a** seja obtida através da ciclização eletrofílica 6-*endo*-dig entre o substrato **1a** e o disseleneto **2a** promovida pelo Oxone[®]. Inicialmente, o disseleneto **2a** reage com o Oxone[®] para fornecer duas espécies eletrofílicas de selênio, $\text{C}_6\text{H}_5\text{SeOSO}_3^-$ **I** e $\text{C}_6\text{H}_5\text{SeOH}$ **II** (Esquema 46). Os eletrófilos **I** e **II**, na presença de solvente e Oxone[®], podem ser transformados em ácido benzenosselenínico **IV** e benzenosseleninato de metila **V** (quando $\text{R} = \text{CH}_3$). A espécie **II** é ativada em meio ácido para formar $\text{C}_6\text{H}_5\text{SeOH}_2^+$ **VI**, um eletrófilo forte.

Os intermediários **I** e **VI** são provavelmente os eletrófilos ativos na reação com o substrato **1a**. Após a formação das espécies reativas, ocorre a etapa de ciclização, na qual o substrato 2-(feniletinil)benzoato de metila **1a** reage com as espécies eletrofílicas **I** ou **VI**, proporcionando o intermediário selenirânio **VII** e liberando o ânion sulfato (KSO_4^-) e a água (H_2O) no meio reacional. Em seguida, ocorre um ataque intramolecular pela ligação dupla do grupo carbonila, originando o cátion isocromen-1-ona como intermediário **VIII**. Na última etapa, um deslocamento do grupo metila do intermediário **VIII** por um nucleófilo presente no meio reacional (HSO_4^- ou SO_4^{2-}), fornece a isocromen-1-ona **5a**.

a) Formação das espécies eletrofílicas:



b) Etapa de ciclização:



Esquema 46

3.1.5. Aplicação sintética

Posteriormente foi estudado o potencial sintético das isocromen-1-onas **5**, utilizando-as como substratos nas reações de tionação. Muitos procedimentos relatados na literatura descrevem a reação de tionação a partir de métodos de reação convencionais, que exigem um grande excesso de reagente de Lawesson, refluxo de tolueno ou benzeno, várias horas de reação e atmosfera inerte.⁶⁷

Considerando o objetivo do nosso grupo de pesquisa no desenvolvimento de métodos ambientalmente benignos para a obtenção de compostos

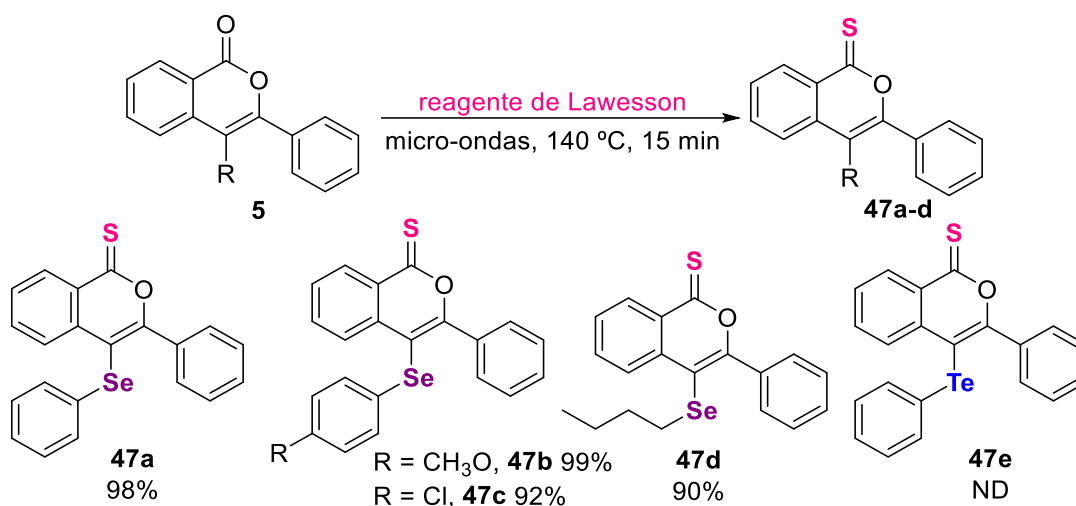
⁶⁷ (a) Manivel, P.; Roopan, S. M.; Kumar, D. P.; Khan, F. N. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2009**, *184*, 2576. (b) Manivel, P.; Sharma, A.; Maiyalagan, T.; Rajeswari, M. R.; Khan, F. N. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2010**, *185*, 387. (c) Espinosa, Z. Y. D.; Saeed, A.; Mahmood, S.; Echeverría, G. A.; Piro, O. E.; Erben, M. F. *New J. Chem.* **2017**, *41*, 5770.

organocalcogênios, testou-se a possibilidade de usar a irradiação por ultrassom como fonte de energia para a reação de tionação. Para isso, testou-se inicialmente a reação entre o composto **5a** (0,250 mmol) e 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditiofosfetano-2,4-dissulfeto (reagente de Lawesson) (0,130 mmol), utilizando etanol (2,0 mL) como solvente e irradiação ultrassônica a 60% de amplitude. No entanto, mesmo após 1 h de sonicação acompanhando por CCD, a formação do composto 1*H*-isocromeno-1-tiona **47a** não foi observada e o substrato **5a** foi recuperado.

Ainda objetivando a síntese do produto **47a** em um bom rendimento e em um curto tempo de reação a partir de um método verde, adaptou-se um procedimento relatado na literatura e realizou-se a reação de tionação em um micro-ondas científico.⁶⁸ Assim, uma mistura de **5a** (0,250 mmol) e reagente de Lawesson (0,130 mmol) foi irradiada em micro-ondas a 140 °C, utilizando 200 W de potência e 100 psi de pressão, sob condições livres de solvente. Após 15 minutos (monitorados por CCD), o produto **47a** foi obtido com 98% de rendimento isolado após purificação por coluna cromatográfica (Esquema 47).

Neste trabalho foi demonstrada pela primeira vez a síntese de 3-organil-4-(organilselanil)-1*H*-isocromeno-1-tionas **47**. Considerando este resultado, avaliou-se a reatividade de uma variedade de 4-(organilselanil)-1*H*-isocromeno-1-onas **5**. Em geral, o método mostrou-se eficiente, fornecendo os correspondentes **47a-d** em rendimentos excelentes (90-99%) em 15 minutos de reação. No entanto, quando o substrato 4-(feniltelanil)-1*H*-isocromeno-1-ona **5v** foi utilizado na reação de tionação, o produto **47e** não foi formado (o material de partida **5v** foi recuperado) (Esquema 47).

⁶⁸ Saeed, A.; Ashraf, Z. *J. Heterocyclic Chem.* **2008**, 45, 679.



Esquema 47

3.1.6. Apresentação e discussão dos dados espectrais

Todos os compostos sintetizados foram caracterizados por ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H), carbono treze (RMN de ^{13}C), selênio setenta e sete (RMN de ^{77}Se) ou telúrio cento e vinte e cinco (RMN de ^{125}Te), espectrometria de massas de baixa (EM) e alta resolução (EMAR). Para uma melhor elucidação e determinação estrutural dos compostos **5**, escolheu-se o composto **5j** para demonstrar os experimentos de RMN realizados. (Figuras 7 e 8).

Iniciando pelos espectros de RMN unidimensionais, foram realizados os experimentos de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C do composto **5j** para dar início à elucidação da molécula. Assim, a Figura 7 ilustra o espectro de RMN de ^1H deste composto, o qual foi solubilizado em clorofórmio deuterado (CDCl_3) e submetido à um campo magnético de 9,4 T na frequência de 400 MHz. Analisando a região de campo baixo do RMN de ^1H pode-se observar na região de 8,37-8,33 ppm um multipeto com integral relativa igual a 1 H, referente ao hidrogênio H-1. Após, na região de 8,28-8,24 ppm pode-se observar outro multipeto com integral relativa igual a 1 H, referente ao hidrogênio H-4. Em 7,85-7,80 ppm é observado um multipeto com integral relativa igual a 1 H, referente ao hidrogênio H-3. Na região de 7,72-7,67 ppm encontra-se um multipeto com integral relativa igual a 2 H, referentes aos hidrogênios quimicamente equivalentes H-11 e H-11'. Em 7,58-7,53 ppm se observa outro multipeto integral relativa igual a 1 H, referente ao hidrogênio H-2. Ainda, na região de 7,47-7,42 ppm é observado outro multipeto com integral relativa igual a 3 H referentes aos hidrogênios quimicamente equivalentes H-12, H-12' e H13.

Analisando a região de campo alto do espectro observa-se em 2,54 ppm um tripleto com constante de acoplamento $J = 7,3$ Hz e integral relativa igual a 2 H referente aos dois átomos de hidrogênio H-14. Na região de 1,40 ppm observa-se um quinteto com constante de acoplamento $J = 7,3$ Hz e integral relativa igual a 2 H referente aos dois átomos de hidrogênio H-15. Na região de 1,16 ppm observa-se um sexteto com constante de acoplamento $J = 7,3$ Hz e integral relativa igual a 2 H referente aos dois átomos de hidrogênio H-16. Por fim, em 0,74 ppm observa-se um tripleto com constante de acoplamento $J = 7,3$ Hz e integral relativa igual a 3 H referente aos três átomos de hidrogênios H-17.

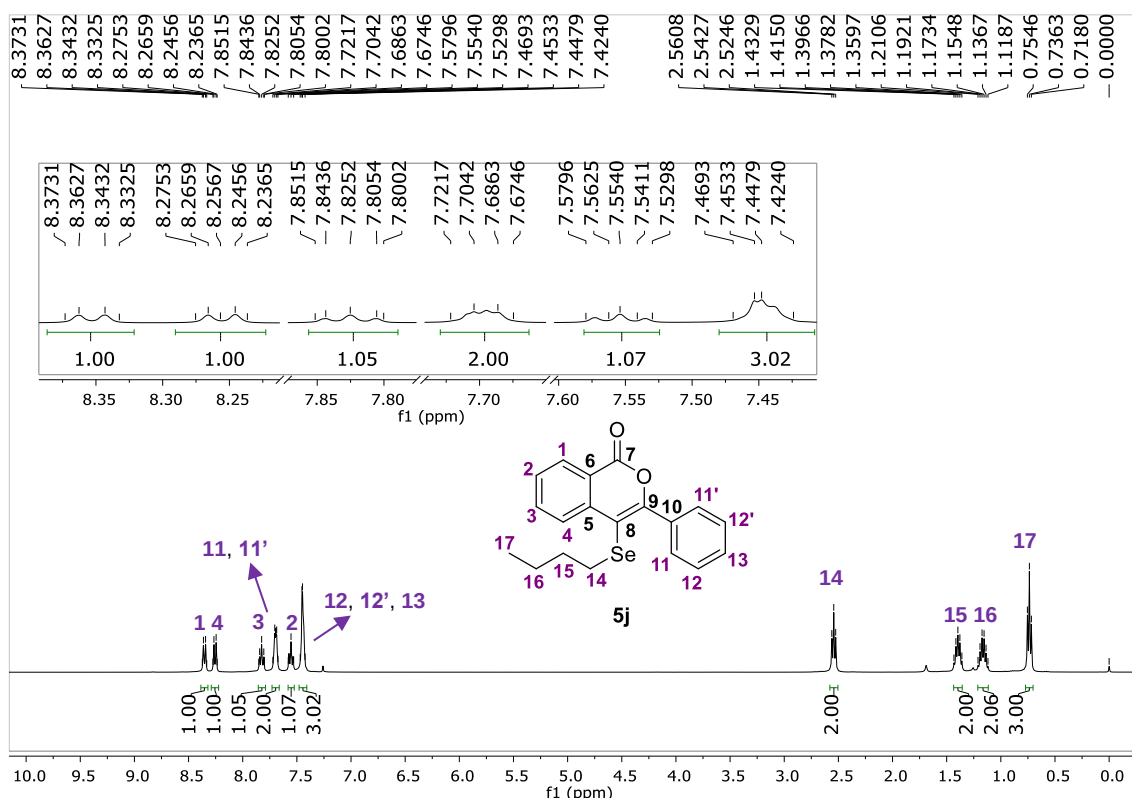


Figura 7: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto **5j**.

A Figura 8 ilustra o espectro de RMN de ^{13}C do composto **5j**, o qual foi solubilizado em clorofórmio deuterado (CDCl_3) e submetido à ressonância magnética nuclear na frequência de 100 MHz. No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 8) do composto **5j** é possível observar 16 sinais referentes aos 19 carbonos existentes na estrutura do composto de interesse. Os primeiros sinais observados em campo baixo, na região entre 162,1 e 158,1 ppm correspondem ao carbono da carbonila C-7 e ao carbono quaternário C-9, respectivamente. Seguido pelo carbono quaternário C-5 em 139,1 ppm. Em seguida, na região de 135,3 e 134,5 ppm podem ser observados os sinais dos carbonos C-3 e C-10, respectivamente. Em 130,3 ppm é observado um sinal referente aos dois

carbonos quimicamente equivalentes C-11 e C-11' da fenila. Já em 129,9 ppm é observado um sinal referente a sobreposição dos sinais dos carbonos C-1 e C-13. Os sinais referentes aos carbonos C-2 e C-4 podem ser observados em 128,6 e 128,3 ppm. Em 127,8 ppm é observado o sinal característico aos demais carbonos quimicamente equivalentes da fenila C-12 e C-12'. Seguido pelos sinais em 120,9 e 105,3 ppm correspondentes aos carbonos quaternários C-6 e C-8.

Na região de campo alto do espectro, de 31,7 a 13,6 ppm pode-se observar os sinais referentes aos carbonos alquílicos da molécula, sendo os sinais em 31,7, 29,0, 22,7 e 13,6 ppm correspondentes aos quatro carbonos da butila, C-15, C-14, C-16 e C-17, respectivamente.

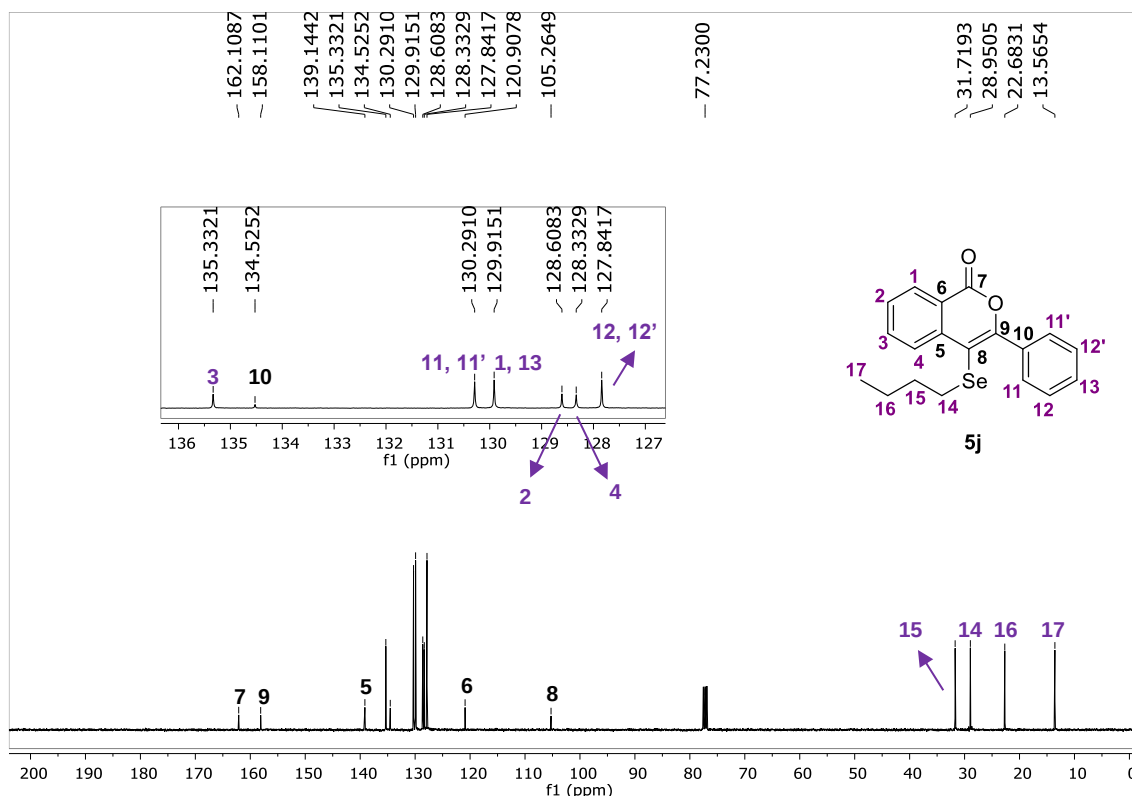


Figura 8: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do composto **5j**.

Adicionalmente, foram realizados experimentos de RMN em duas dimensões e DEPT-135, a fim de confirmar as atribuições efetuadas a partir dos espectros de hidrogênio e carbono-13. Inicialmente foi realizado o experimento DEPT-135 (*Distortionless Enhancement by Polarization Transfer*), que apresenta os sinais referentes aos carbonos metílicos (CH_3) e metínicos (CH) em fase positiva e os carbonos metilênicos (CH_2) em fase oposta, além do desaparecimento dos sinais referentes a carbonos quaternários. Desta forma, analisando o espectro de DEPT-135 do composto **5j** (Figura 9) foi possível

identificar os carbonos quaternários por comparação ao experimento de RMN de ^{13}C , pois os mesmos não se apresentam neste experimento. Além disso, foi observada a sobreposição de dois carbonos metínicos, uma vez que o esperado eram 7 sinais referentes aos 9 carbonos metínicos.

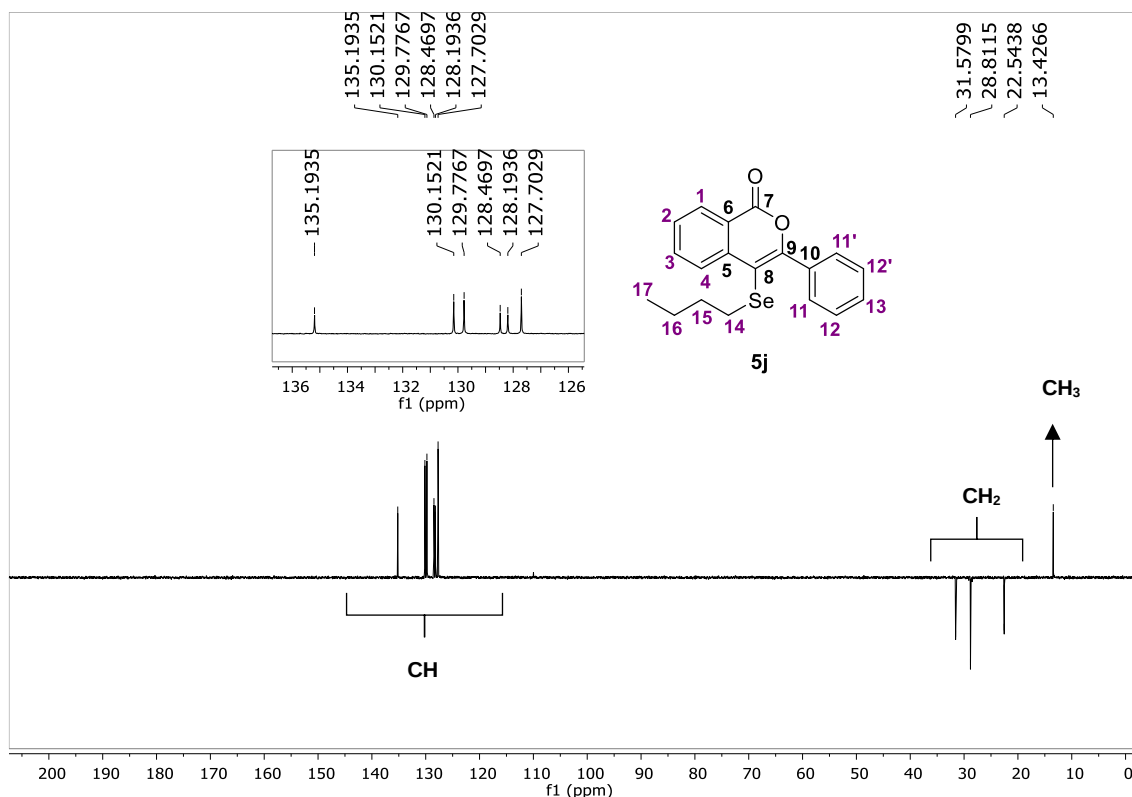


Figura 9: Experimento DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do composto **5j**.

Conhecendo-se através do seu deslocamento químico, os hidrogênios H-14, H-15, H-16 e H-17, puderam ser determinados os carbonos C-14, C-15, C-16 e C-17 através do experimento de HSQC (*Heteronuclear Single-Quantum Correlation*), que mostra a correlação direta entre um hidrogênio e seu respectivo carbono (Figura 10).

Partindo-se dos hidrogênios H-14, através do experimento HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Correlation*), que mostra a correlação entre carbonos e prótons separados por duas ou três ligações, pode-se observar a correlação de H-14 com três carbonos, sendo dois deles secundários e um quaternário. Conhecendo-se os carbonos secundários C-15 e C-16 o quaternário foi identificado como C-8 (Figura 11).

A análise da estrutura **5j** nos mostra que o único átomo de hidrogênio capaz de se correlacionar com o carbono da carbonila C-7 (característico como um sinal em aproximadamente 160 ppm) é o H-1, através da análise desta correlação utilizando o experimento HMBC é possível identificar H-1 (Figura 12).

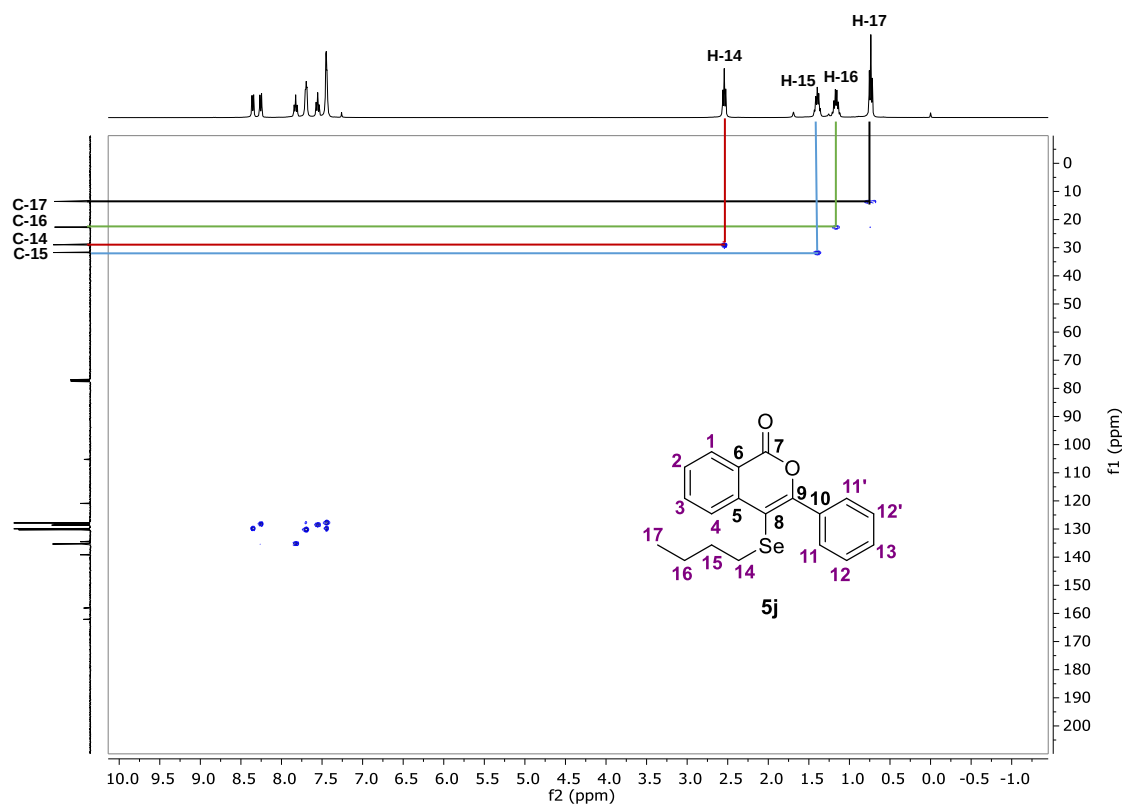


Figura 10: RMN-2D HSQC (400 MHz, CDCl_3) do composto **5j**.

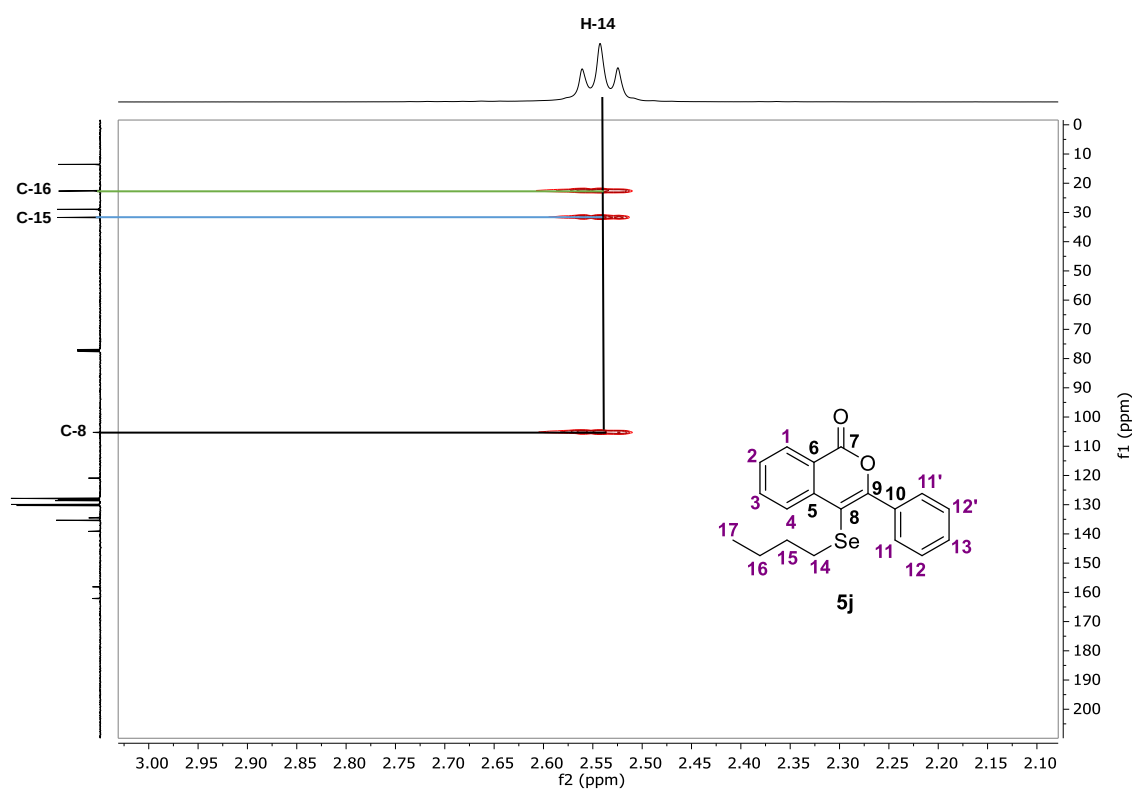


Figura 11: Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto **5j**.

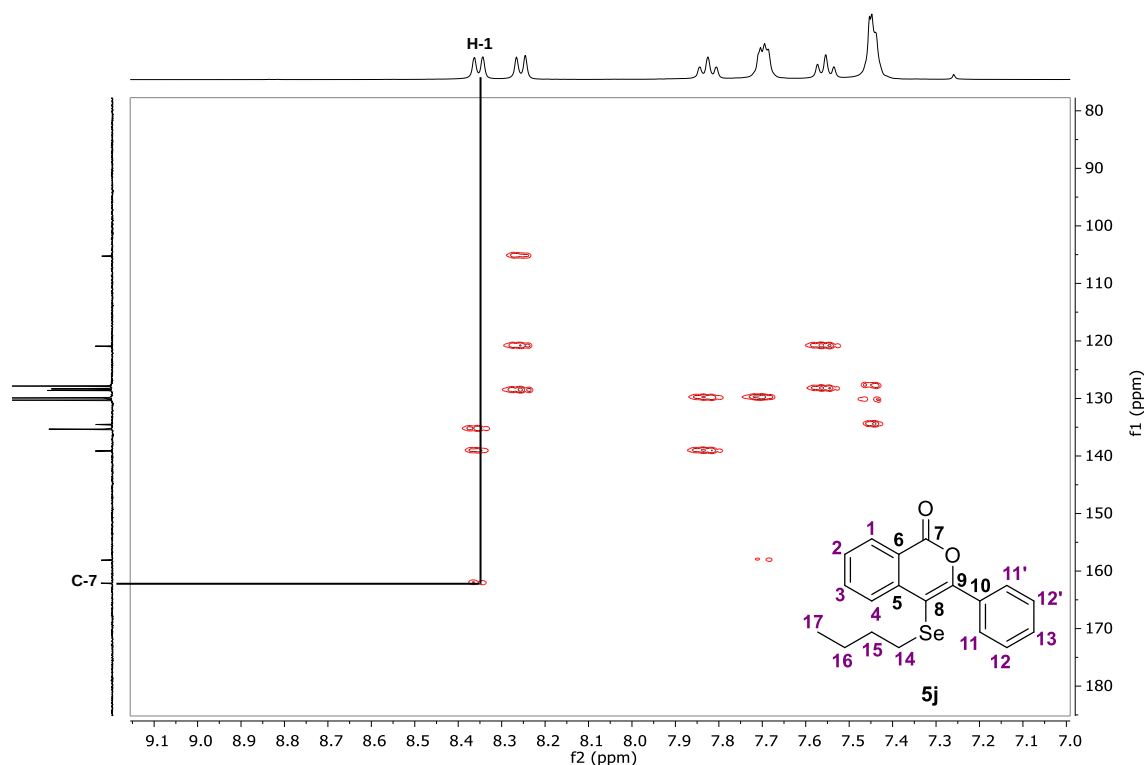


Figura 12: Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto **5j**.

Utilizando o experimento COSY (*Correlation Spectroscopy*), experimento que mostra as conectividades vicinais dos prótons e partindo do H-1, conseguiu-se identificar os hidrogênios H-2, H-3 e H-4 (Figura 13). Assim, pode-se observar na Figura 13 que o hidrogênio H-1 apresenta uma correlação forte (3J) com o hidrogênio H-2 e correlação fraca (4J) com o hidrogênio H-3. Assim como o hidrogênio H-4 que apresenta uma correlação forte (3J) com o hidrogênio H-3 e correlação fraca (4J) com o hidrogênio H-2. Os respectivos carbonos C-1, C-2, C-3 e C-4 foram identificados por experimento de HSQC (Figura 14).

Conhecendo H-3 e H-1 se torna possível a utilização da técnica HMBC novamente para a identificação de C-5 que está a 3 ligações de distância de H-3 e de H-1 e apresenta uma forte correlação com ambos, além de ser o único carbono quaternário que H-3 se correlaciona (Figura 15). Da mesma forma, conhecendo H-4 e H-2 se torna possível a utilização da técnica HMBC novamente para a identificação de C-6 que está a 3 ligações de distância de H-4 e de H-2 e apresenta uma forte correlação com ambos, além de ser o único carbono quaternário que estes se correlacionam (Figura 16).

O carbono C-9 pode ser caracterizado de acordo com a literatura e por sua forte correlação com os hidrogênios H-11 e H-11' (3J) (Figura 17). Enquanto o carbono C-10 pode ser caracterizado considerando a sua forte correlação com

os hidrogênios H-12 e H-12', além de ser o único carbono quaternário que estes se correlacionam (Figura 18).

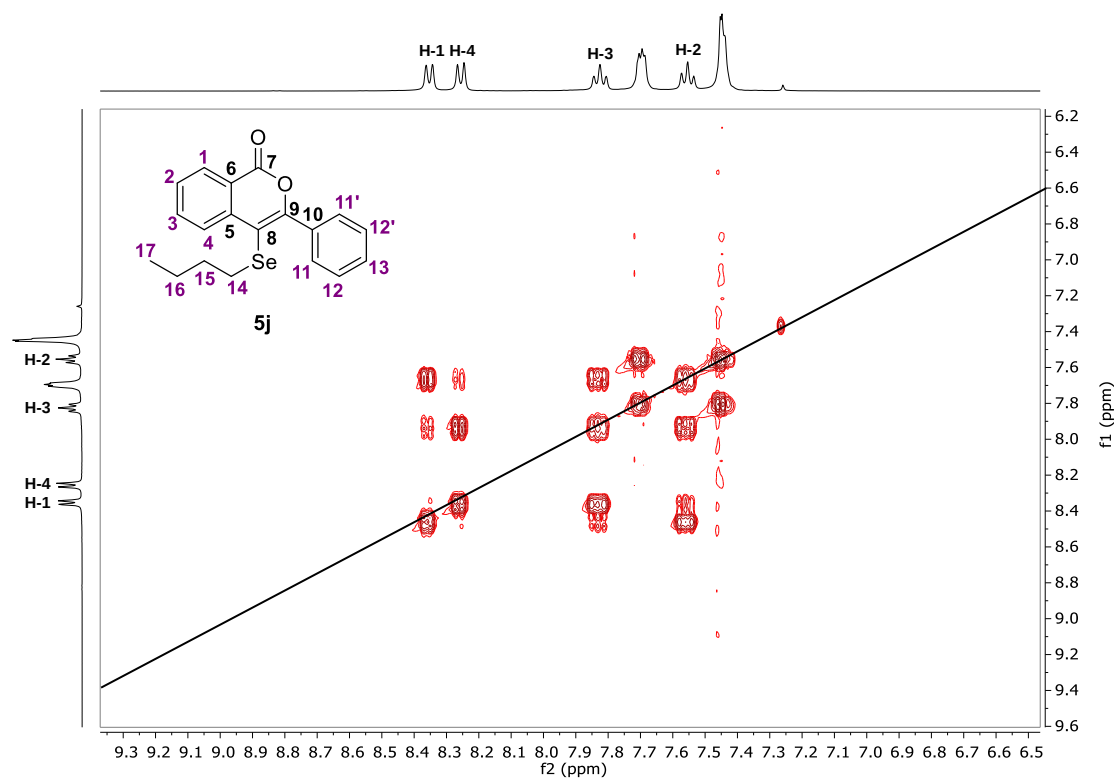


Figura 13: Expansão RMN-2D COSY (400 MHz, CDCl_3) do composto **5j**.

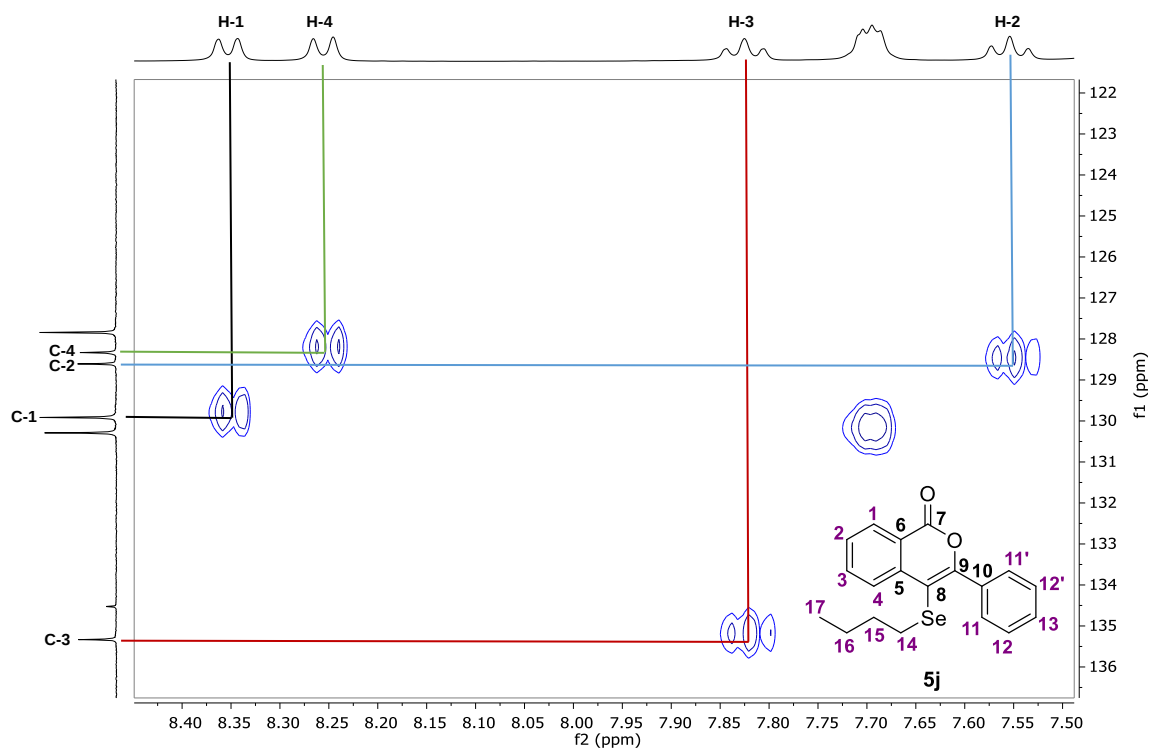


Figura 14: Expansão RMN-2D HSQC (400 MHz, CDCl_3) do composto **5j**.

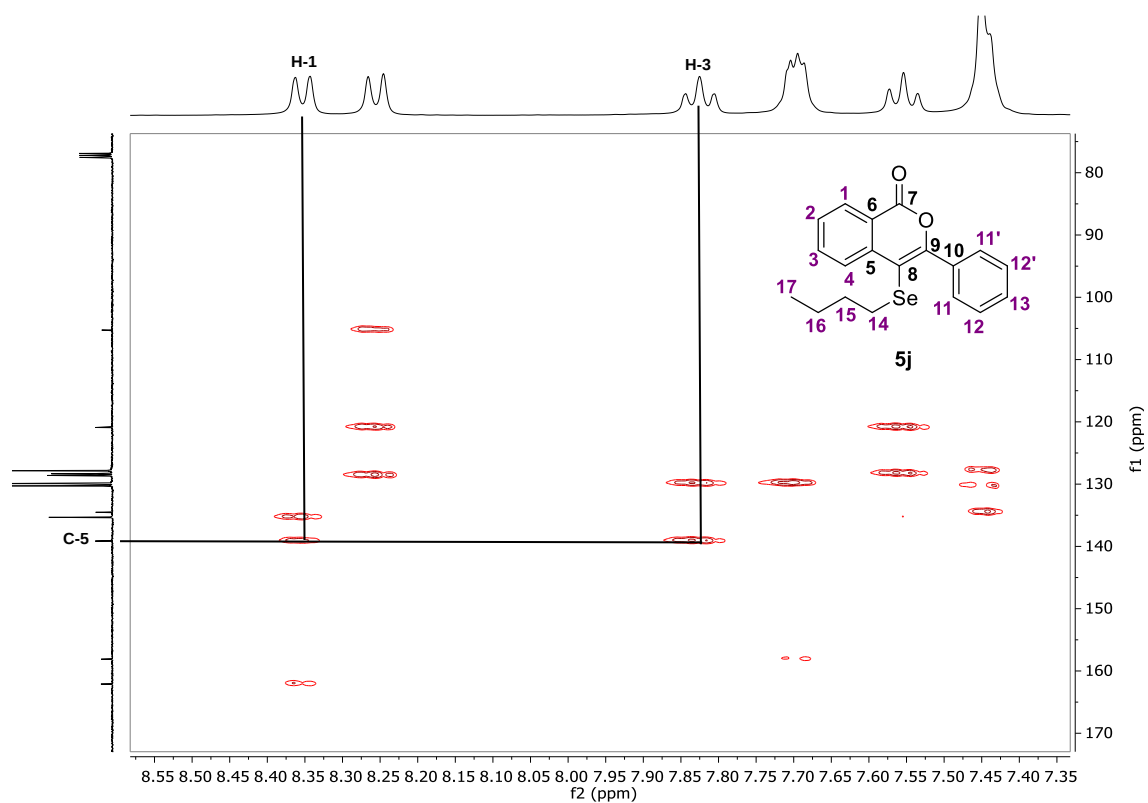


Figura 15: Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto **5j**.

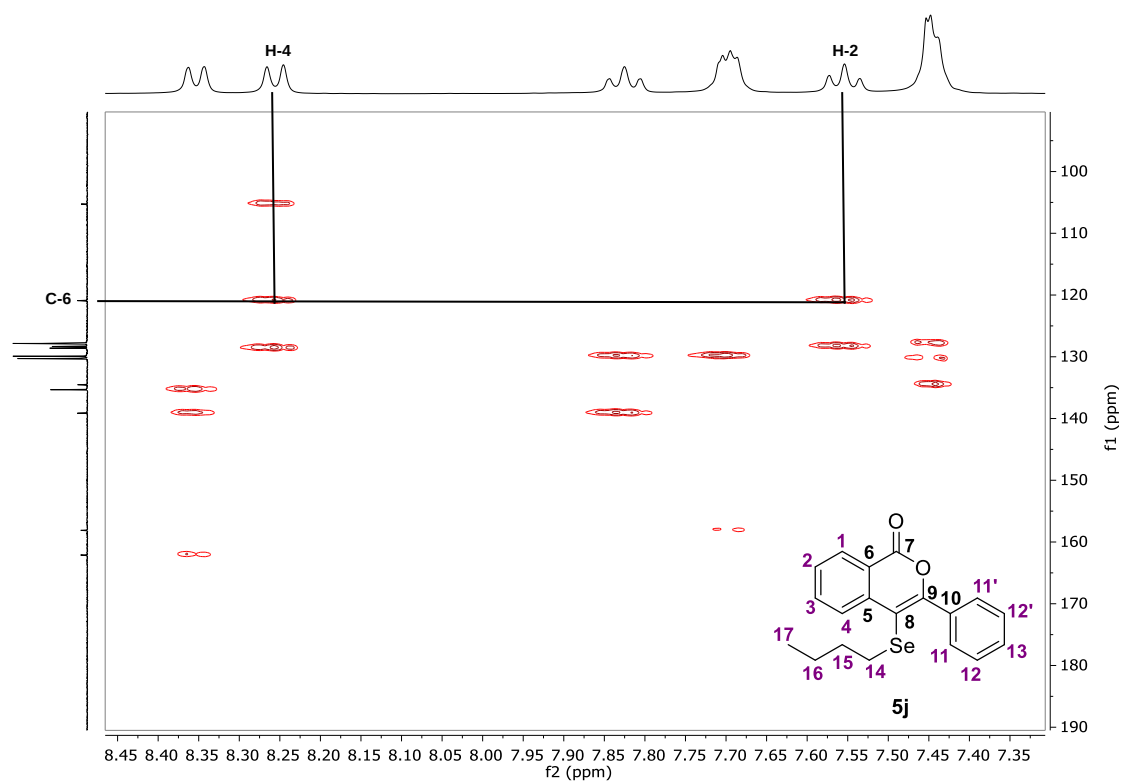


Figura 16: Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto **5j**.

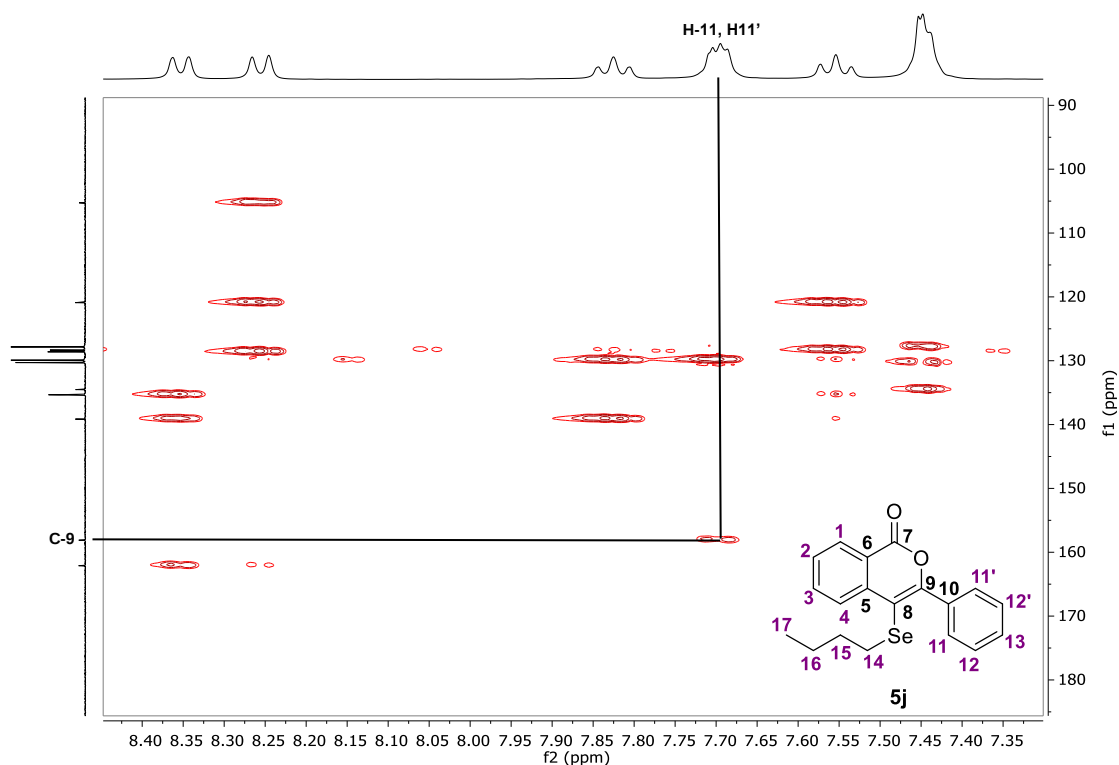


Figura 17: Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto **5j**.

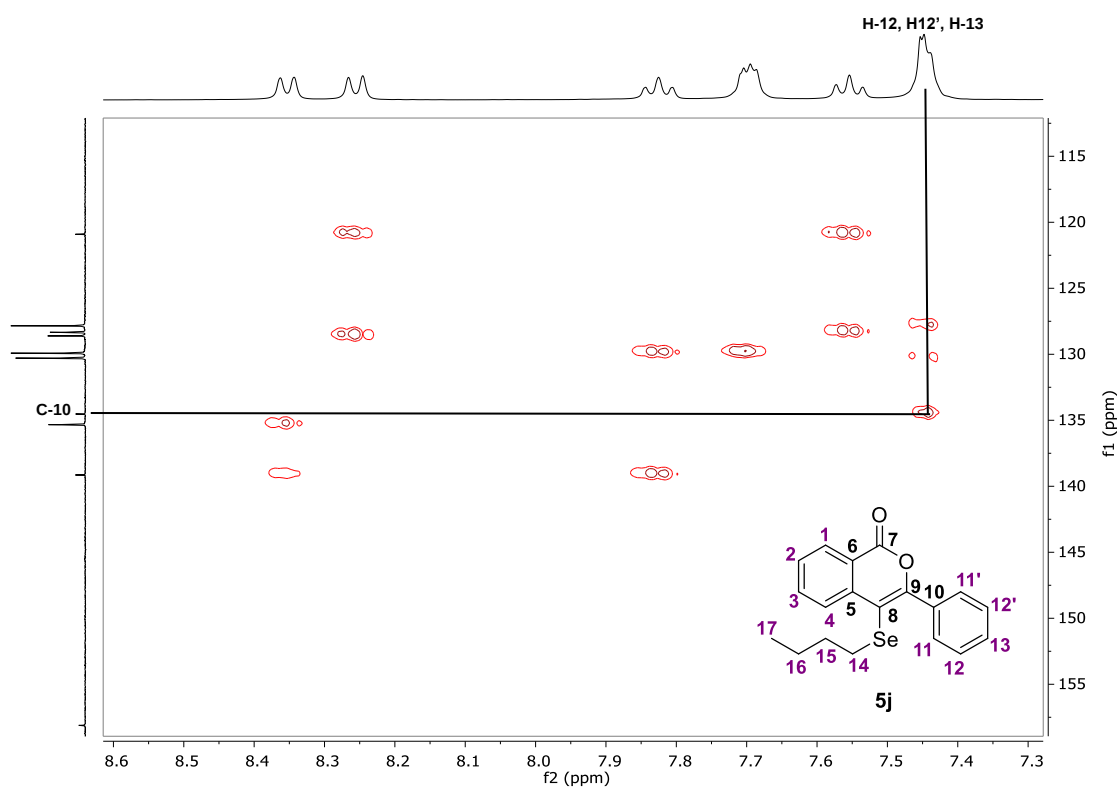


Figura 18: Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto **5j**.

Por fim, conhecendo-se os hidrogênios H-11, H-11', H-12, H-12' e H-13, puderam ser determinados os carbonos C-11, C-11', C-12, C-12' e C-13 através do experimento de HSQC (Figura 19). Como pode ser observada na ampliação

na figura 19 os sinais referentes aos carbonos C-1 e C-13 ficaram sobrepostos na análise.

Adicionalmente, a fim de complementar a elucidação do composto **5j** foi realizado um experimento de RMN de ^{77}Se onde obteve-se um sinal em 156,7 ppm referente ao átomo de selênio da molécula (Figura 20).

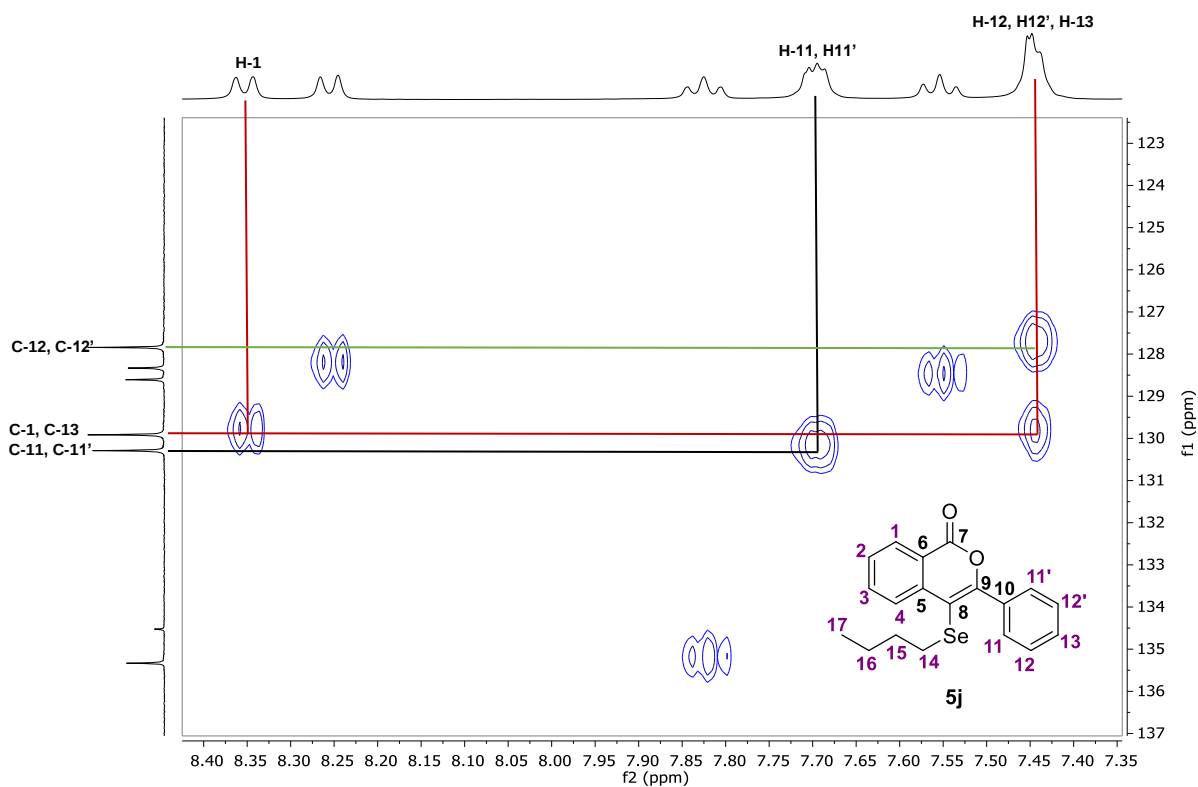


Figura 19: Expansão RMN-2D HSQC (400 MHz, CDCl_3) do composto **5j**.

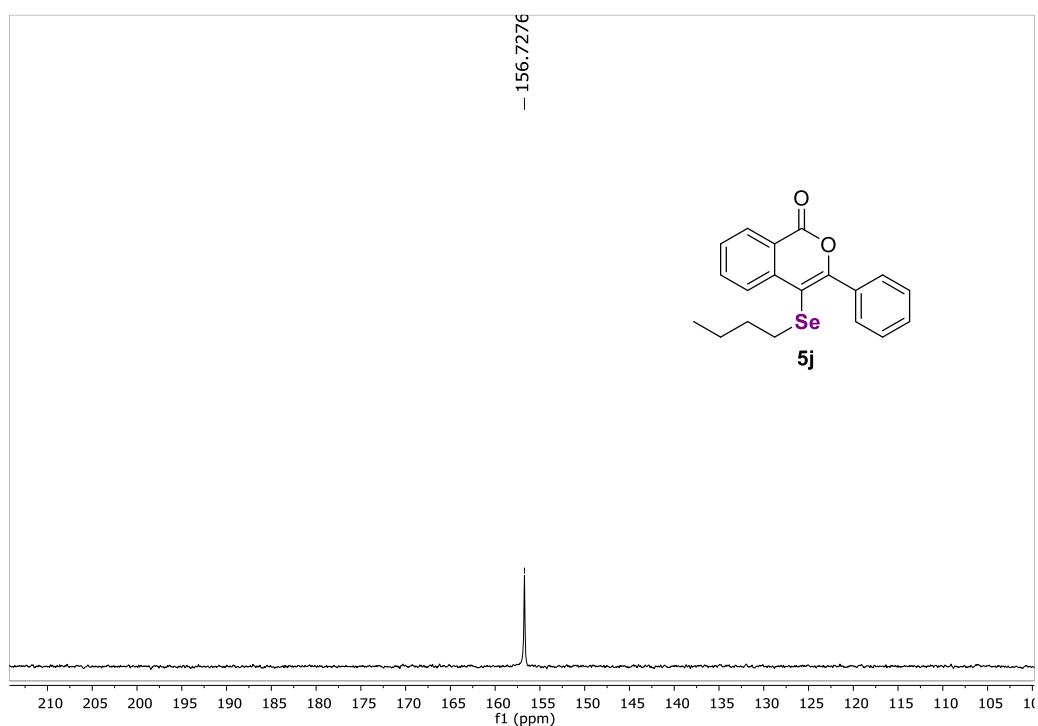
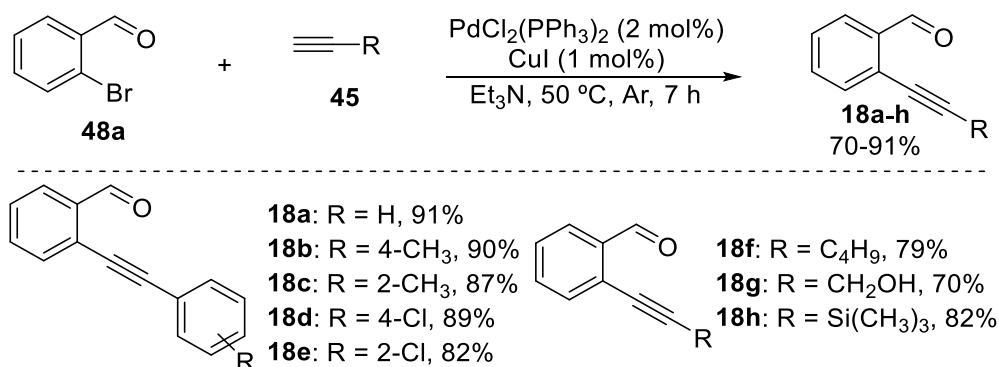


Figura 20: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto **5j**.

3.2. Síntese de 4-calcogenilisoquinolínio(tosil)amidas **6** utilizando Oxone® e ultrassom

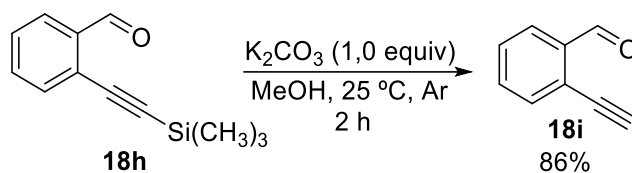
3.2.1. Síntese dos materiais de partida

Inicialmente, fez-se necessária a preparação da 4-metil-*N'*-[2-(organiletinil)benzilideno]benzenossulfono-hidrazida **7a**, uma vez que esta não está disponível comercialmente. Assim, com base em procedimentos descritos na literatura,^{69,51,64c} inicialmente o substrato 2-bromobenzaldeído **48a** foi submetido a reação de acoplamento cruzado do tipo Sonogashira, utilizando o PdCl₂(PPh₃)₂ (2 mol%) e CuI (1 mol%) como catalisadores, o respectivo alquino terminal **45** (1,2 equiv), trietilamina como base e solvente da reação e atmosfera de argônio. A reação permaneceu à 50 °C pelo tempo necessário para o completo consumo do material de partida **48a**, obtendo assim os 2-(organiletinil)benzaldeídos **18a-h** (70-91%) (Esquema 48).⁶⁹



Esquema 48

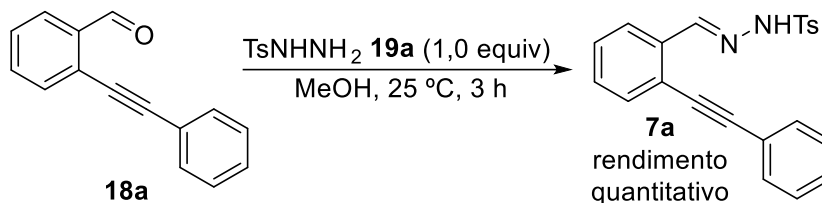
Para a obtenção do substrato **18i** foi necessário realizar a desproteção do alquino terminal através da remoção do grupo trimetilsilano (TMS). Para isto, reagiu-se o composto **18h** com K₂CO₃ (1,0 equiv) na presença de metanol, sob atmosfera de argônio e temperatura ambiente por um período de 2 h, obtendo-se o 2-etinilbenzaldeído **18i** em 86% de rendimento isolado (Esquema 49).^{64c} De forma geral a síntese e purificação dos compostos **18** foi simples e estes foram estáveis quando armazenados sob refrigeração.



Esquema 49

⁶⁹ Mariaule, G.; Newsome, G.; Toullec, P. Y.; Belmont, P.; Michelet, V. *Org. Lett.* **2014**, 16, 17, 4570.

Após a síntese dos aldeídos **18**, o substrato **18a** foi submetido a uma reação de condensação com benzenossulfonohidrazida **19a** (1,0 equiv), empregando metanol como solvente à 25 °C por 3 h para a formação da 4-metil-*N'*-[2-(feniletinil)benzilideno]benzenossulfono-hidrazida **7a** em rendimento quantitativo (Esquema 50).⁵¹



Esquema 50

3.2.2. Otimização das condições reacionais para a síntese de 4-calcogenilisoquinolínio(tosil)amidas **6**

De posse dos materiais de partida, realizou-se um estudo para determinar as melhores condições reacionais para a obtenção das 4-calcogenilisoquinolínio(tosil)amidas **6**. Para dar início ao estudo escolheu-se a 4-metil-*N'*-[2-(feniletinil)benzilideno]benzenossulfono-hidrazidas **7a**, disseleneto de difenila **2a** e o Oxone[®] como reagentes para esta reação. No teste inicial, foi utilizada a hidrazida **7a** (0,25 mmol), disseleneto de difenila **2a** (0,125 mmol), Oxone[®] (0,25 mmol) e etanol (2,0 mL) como solvente sob aquecimento convencional empregando temperatura de refluxo do etanol. Mesmo após 24 h de reação, observou-se o consumo incompleto dos materiais de partida (monitorado por CCD), e após realizar a etapa de extração do produto/reação, no qual a fase orgânica foi separada e concentrada sob vácuo, o bruto reacional foi purificado por coluna cromatográfica empregando uma mistura de hexano/acetato de etila (30:70) como eluentes e o produto (3-fenil-4-(fenilselanil)isoquinolin-2-ilo-2-il)(tosil)amida **6a** foi obtido em apenas 48% de rendimento (Tabela 2, linha 1).

Então, interessados em reduzir o tempo de reação e aumentar o rendimento obtido do composto **6a**, foi realizada uma reação utilizando sonda ultrassônica (Cole Parmer modelo CPX 130, frequência de 20 KHz, e potência máxima de 130 W) (60% de amplitude) e, após 1 h de sonicação, o produto esperado foi obtido em apenas 38% de rendimento (Tabela 2, linha 2). Considerando a diminuição do tempo de reação, e o desempenho semelhante

em relação ao aquecimento convencional, decidiu-se seguir os estudos utilizando o ultrassom como fonte alternativa de energia.

Tabela 2: Otimização das condições reacionais para síntese do composto **6a**.^a

#	2a (mmol)	Oxone® (mmol)	Amplitude (%)	Solvente	Rend. (%) ^b
1 ^c	0,125	0,25	-	EtOH	48
2	0,125	0,25	60	EtOH	38
3	0,15	0,25	60	EtOH	50
4	0,25	0,25	60	EtOH	70
5	0,25	0,375	60	EtOH	60
6	0,25	0,5	60	EtOH	47
7	0,25	0,25	80	EtOH	69
8	0,25	0,25	40	EtOH	32
9	0,25	0,25	60	MeOH	92
10	0,25	0,25	60	H ₂ O	ND
11	0,25	0,25	60	MeCN	50
12	0,25	0,25	60	AcOH	53
13	0,25	0,25	60	DMF	24
14	0,25	0,25	60	Glicerol	ND
15	0,25	0,25	60	PEG-400	ND
16	0,25	0,25	60	EtOH:H ₂ O	ND
17 ^d	0,25	0,25	60	MeOH	52
18^e	0,25	0,25	60	MeOH	95

^a Condições reacionais: **7a** (0,250 mmol), disseleneto de difenila **2a**, Oxone® e solvente (2,0 mL) sob irradiação ultrassônica (60% de amplitude) por 60 min. ^b Rendimentos isolados obtidos por coluna cromatográfica. ^c Reação realizada sob aquecimento convencional (temperatura de refluxo do EtOH) e agitação magnética por 24 h. ^d Uma solução de **18a** (0,25 mmol), **19a** (0,25 mmol), **2a** (0,25 mmol) e Oxone® (0,25 mmol) em 2,0 mL de metanol foi sonicada por 50 min. ^e Uma solução de (2-organiletinil)benzaldeído **18a** (0,25 mmol) e tosilhidrazina **19a** (0,25 mmol) em 2,0 mL de metanol foi sonicada durante 20 min. Em seguida, **2a** e Oxone® foram adicionados e a mistura resultante foi sonicada por mais 30 min. ND = não detectado.

Em seguida, foi avaliada a influência da quantidade de disseleneto de difenila **2a** na reação e foi verificado que quando um pequeno excesso de **2a**

(0,15 mmol) foi utilizado, o produto **6a** foi obtido com 50% de rendimento (Tabela 2, linha 3), enquanto um aumento para 0,25 mmol de **2a** proporcionou a obtenção do produto **6a** em 70% de rendimento (Tabela 2, linha 4).

Em continuação aos estudos, fixou-se o uso de **7a** (0,250 mmol) e **2a** (0,25 mmol) e passou-se a avaliar a quantidade de Oxone® necessária à reação (Tabela 2, linhas 5 e 6). Foi observado que o rendimento do produto **6a** diminuiu ao usar 0,375 mmol e 0,5 mmol de Oxone® (Tabela 2, linhas 5 e 6 vs. linha 4). Assim, foi fixada a quantidade de 0,25 mmol de Oxone® para os próximos testes.

Também foi investigada a influência da amplitude da irradiação ultrassônica na performance da reação e foi observado que ao aumentar a amplitude para 80%, não houve variação significativa no rendimento do produto **6a** quando comparado a linha 4 da Tabela 1 (Tabela 2, linha 7 vs. linha 4). No entanto, ao testar a reação com 40% de amplitude, foi observada a diminuição do rendimento do produto **6a** para 32% (Tabela 2, linha 8), sendo assim, a amplitude de 60% foi mantida.

Finalmente, diferentes solventes foram testados na reação, incluindo metanol, água, acetonitrila, ácido acético, dimetilformamida, glicerol, polietilenoglicol 400 (PEG-400) e uma mistura de etanol:água (1:1) (Tabela 2, linhas 9-16). Nas reações utilizando acetonitrila, ácido acético, e dimetilformamida o produto **6a** foi obtido com rendimentos mais baixos em comparação à reação realizada em metanol (Tabela 2, linhas 11, 12 e 13 vs. 9). Não foi observada a formação do produto **6a** quando água ou a mistura de etanol:água (1:1) foram utilizados como solvente e os materiais de partida foram recuperados (Tabela 2, linhas 10 e 16). Quando, glicerol e PEG-400 foram utilizados como solvente foi observada somente a decomposição do substrato **7a** (Tabela 2, linhas 14 e 15). Entre os solventes testados, a utilização de metanol apresentou o melhor desempenho fornecendo o produto **6a** com 92% de rendimento, sendo portanto escolhido como solvente ideal para essas reações (Tabela 2, linha 9). Comparando-se o rendimento obtido utilizando etanol e metanol como solvente, atribui-se o melhor desempenho da reação utilizando metanol como solvente devido a melhor solubilização do meio reacional.

Uma vez que a alta conversão do 2-(feniletinil)benzaldeído **18a** em 4-metil-*N'*-[2-(feniletinil)benzilideno]benzenossulfono-hidrazida **7a** em ultrassom

utilizando metanol já é descrita na literatura,⁷⁰ direcionamos os nossos esforços para realizar a reação *one-pot*, a fim de minimizar as etapas reacionais e diminuir o tempo de reação. Então, uma solução de 2-(feniletinil)benzaldeído **18a** (0,25 mmol), benzenossulfonohidrazida **19a** (0,25 mmol), disseleneto de difenila **2a** (0,25 mmol), e Oxone® (0,25 mmol), em metanol foi sonicada por 50 min. No entanto empregando esta condição o produto **6a** foi obtido em 52% de rendimento e outros produtos também foram observados por CCD (Tabela 2, linha 17).

Em outro experimento, testamos uma reação *one-pot* de duas etapas, na qual inicialmente reagimos 2-(feniletinil)benzaldeído **18a** e benzenossulfonohidrazida **19a**, utilizando metanol como solvente e irradiação ultrassônica até o completo consumo dos substratos **18a** e **19a** e formação de **7a** (20 min) e então adicionamos disseleneto de difenila **2a** e Oxone® ao meio reacional. A mistura resultante foi sonicada por mais 30 min, proporcionando o produto **6a** com 95% de rendimento (Tabela 2, linha 18).

Assim, foi estabelecido que a melhor condição para a síntese da (3-fenil-4-(fenilselanil)isoquinolin-2-ilo-2-il)(tosil)amida **6a** foi realizando a reação *one-pot* de duas etapas utilizando 2-(feniletinil)benzaldeído **18a** (0,25 mmol), benzenossulfonohidrazida **19a** (0,25 mmol), disseleneto de difenila **2a** (0,25 mmol), Oxone® (0,25 mmol) e metanol (2 mL) sob irradiação ultrassônica (amplitude de 60%) (Tabela 2, linha 18).

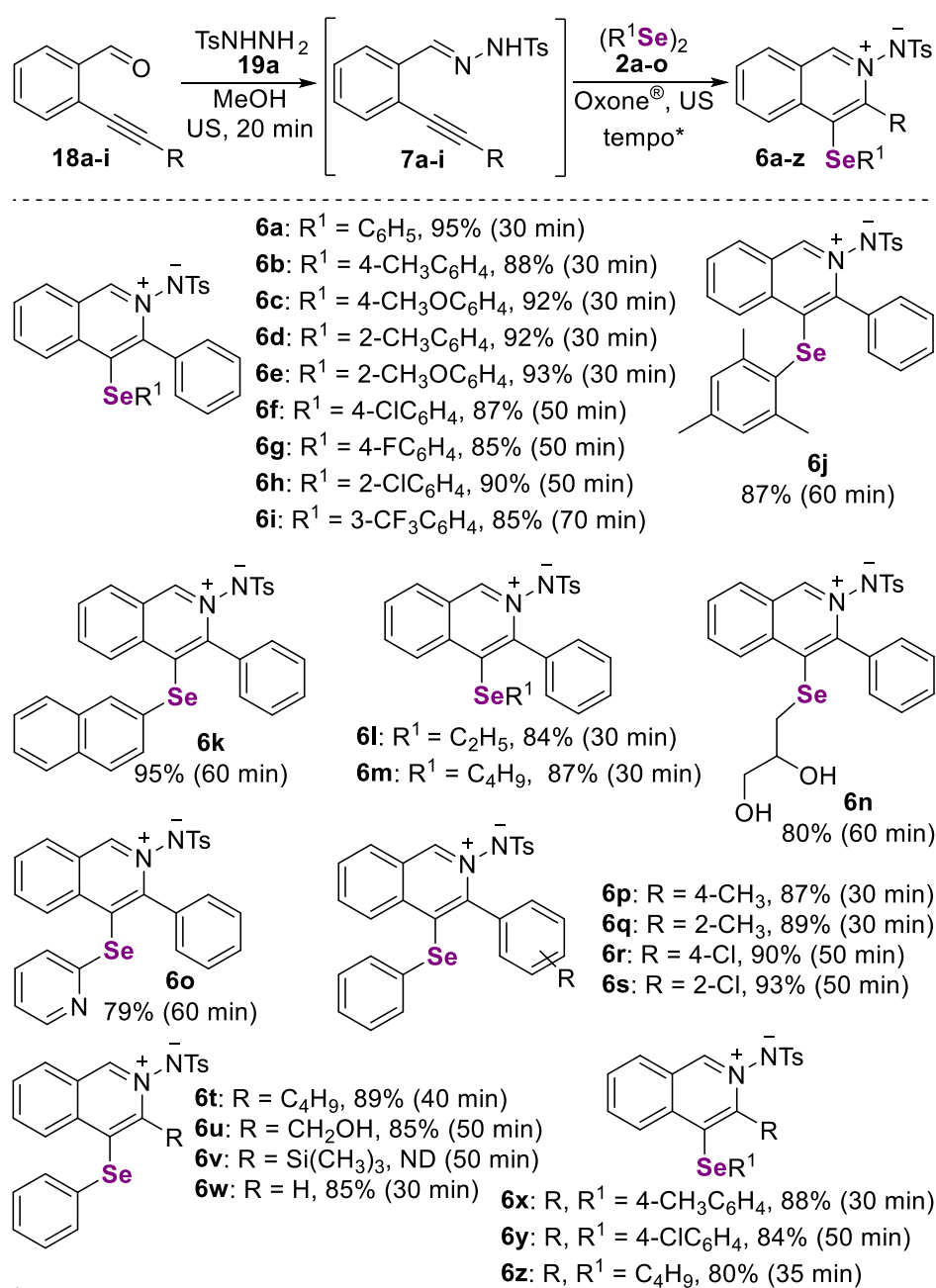
3.2.3. Estudo da versatilidade do método

Após determinar a melhor condição reacional, a metodologia foi estendida a diferentes substratos, para avaliar sua generalidade e robustez na síntese de diferentes 4-calcogenilisoquinolínio(tosil)amidas **6** (Esquema 51). Primeiramente, foi avaliado o efeito de grupos doadores e retiradores de elétrons ligados ao anel aromático nas posições *para*, *orto* e *meta* do disseleneto **2**, na reação com **7a** (formado *in situ* a partir de 2-(feniletinil)benzaldeído **18a** e benzenossulfonohidrazida **19a**) (Esquema 51).

A presença de grupos doadores de elétrons (CH₃ e CH₃O) ligados nas posições *para* e *orto* dos anéis aromáticos dos disselenetos de diarila **2b**, **2c**, **2o** e **2p**, resultou na formação dos produtos **6b-e** em rendimentos similares de 88%, 92%, 92% e 93%, após 30 min, respectivamente. Por outro lado, o efeito

⁷⁰ Brachet, E.; Marzo, L.; Selkti, M.; Köning, B.; Belmont, P. *Chem. Sci.* **2016**, 7, 5002.

retirador de elétrons exercido pelos átomos de flúor ou cloro no anel aromático dos disselenetos de diarila **2d**, **2e**, **2f** e **2q** foi considerável. Nestes casos, foi requerido maior tempo reacional (50-70 min) e, rendimentos ligeiramente inferiores aos dos produtos sintetizados a partir de disselenetos contendo substituintes doadores de elétrons ligados ao anel aromático foram obtidos (Esquema 51, compostos **6b-e** vs. **6f-i**). Por exemplo, disselenetos de diarila substituídos **2d** ($R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$), **2e** ($R^1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$), **2q** ($R^1 = 2\text{-ClC}_6\text{H}_4$), e **2f** ($R^1 = 3\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$) reagiram com **7a** para fornecer os respectivos produtos **6f**, **6g**, **6h** e **6i** após 50 min, 50 min, 50 min e 70 min em rendimentos de 87%, 85%, 90% e 85%, respectivamente (Esquema 51).



Esquema 51

Bons resultados foram obtidos utilizando o disseleneto de dimesitila estericamente impedido **2g** e o disseleneto de 2-naftila **2h**, que após 60 min de sonicação foram convertidos nos respectivos produtos **6j** e **6k** em 87% e 95% de rendimento. O método também pode ser estendido a disselenetos alifáticos **2i** ($R^1 = C_2H_5$) e **2j** ($R^1 = C_4H_9$) fornecendo os produtos **6l** e **6m** em 84% e 87% de rendimento (Esquema 51).

Quando utilizou-se o disseleneto **2r** derivado do glicerol, o produto desprotegido **6n** foi obtido em 80% de rendimento. Conforme relatado anteriormente na literatura, esse resultado está associado à capacidade de desproteção do grupo cetel promovida pelo Oxone[®].⁷¹ Além disso, também obteve-se um bom resultado utilizando o disseleneto heteroaromático **2s**, que após 60 min de reação forneceu o produto desejado **6o** com 79% de rendimento (Esquema 51).

Nos experimentos seguintes foi investigada a possibilidade de aplicar esse método *one-pot* de duas etapas a diferentes (2-organiletinil)hidrazidas **7b-i** formadas *in situ*. Assim, (2-organiletinil)hidrazidas **7b** ($R = 4-CH_3C_6H_4$) e **7c** ($R = 2-CH_3C_6H_4$), contendo grupos doadores de elétrons ligados ao anel aromático, reagiram com **2a** na presença de Oxone[®] para gerar os respectivos produtos **6p** e **6q** em 87% e 89% de rendimento, respectivamente, após 30 min de sonicação (Esquema 51).

Conforme observado para os disselenetos de diarila deficientes em elétrons, as (2-organiletinil)hidrazidas cloro-substituídas **7d** ($R = 4-ClC_6H_4$) e **7e** ($R = 2-ClC_6H_4$) foram menos reativas, sendo necessários 50 min de sonicação para obter os respectivos produtos **6r** e **6s** em 90% e 93% de rendimento, respectivamente (Esquema 51). Ainda, as (2-organiletinil)hidrazidas contendo um substituinte alifático **7f** ($R = ^nC_4H_9$), e derivado propargílico **7g** demonstraram ser bons substratos na reação com **2a**, fornecendo os produtos **6t** (40 min, 89% de rendimento) e **6u** (50 min, 85% de rendimento) (Esquema 51).

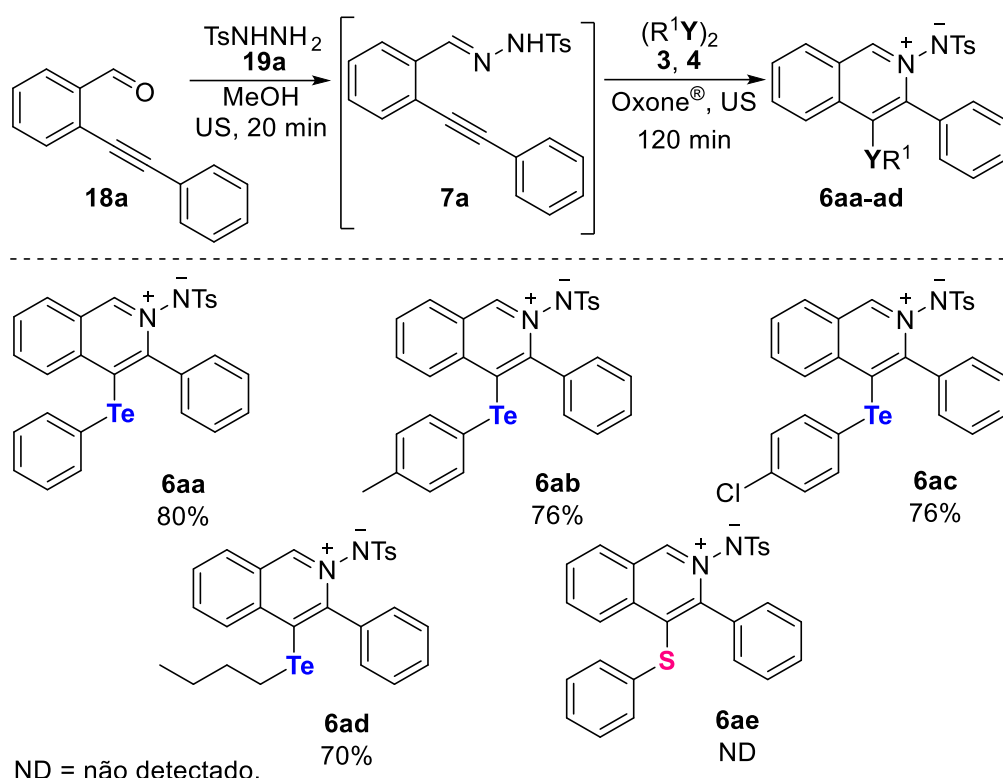
Também investigamos a reação utilizando (2-etinil)hidrazidas **7h-i** (**h**, $R = Si(CH_3)_3$; **i**, $R = H$). No entanto, quando a reação foi realizada utilizando o substrato **7h** ($R = Si(CH_3)_3$), o produto **6v** não foi formado e ao final da reação obteve-se uma mistura complexa de produtos. Por outro lado, a reação entre **7i**

⁷¹ Perin, G.; Araujo, D. R.; Nobre, P. C.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Silva, M. S.; Roehrs, J. A. *PeerJ* **2018**, 6, e4706.

e disseleneto **2a** na presença de Oxone[®] forneceu o produto esperado **6w** com 85% de rendimento, após 30 min de sonicação (Esquema 51).

Adicionalmente, estendemos o método variando tanto a (2-organiletinil)hidrazida **7** quanto o disseleneto de diorganoíla **2**. Desta forma, quando realizamos a reação gerando a (2-organiletinil)hidrazida **7b** *in situ* e reagindo-a com disseleneto **2b** na presença de Oxone[®] por 30 min, obtivemos o produto **6x** ($R = R^1 = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$) com 88% de rendimento. Também foi realizada a reação entre a (2-organiletinil)hidrazida **7d** e disseleneto **2d** na presença de Oxone[®], formando o produto **6y** ($R = R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$) com 84% de rendimento após 50 min de sonicação. Por fim, a reação entre dois substratos alifáticos, **7f** e **2j**, forneceu o produto esperado **6z** ($R = R^1 = {}^n\text{C}_4\text{H}_9$) com 80% de rendimento, após 35 min de sonicação (Esquema 51).

Para finalizar a sistematização desta metodologia bem como o estudo de seu alcance e limitações, verificou-se o desempenho da reação frente a diferentes dicalcogenetos de diorganoíla **3** e **4** contendo átomos de telúrio e enxofre (Esquema 52). Assim, após a geração de **7a** *in situ*, adicionou-se o ditelureto de difenila **3a** e Oxone[®] ao meio reacional, e a mistura resultante foi sonicada (60% de amplitude) utilizando as condições otimizadas anteriormente. No entanto, o produto esperado **6aa** foi obtido com apenas 45% de rendimento após 120 min de reação. Devido a este baixo rendimento, optou-se por realizar a reação empregando uma amplitude de 80%, o que tornou possível a obtenção do produto **6aa** em 80% de rendimento após 120 min de sonicação (Esquema 52).



Esquema 52

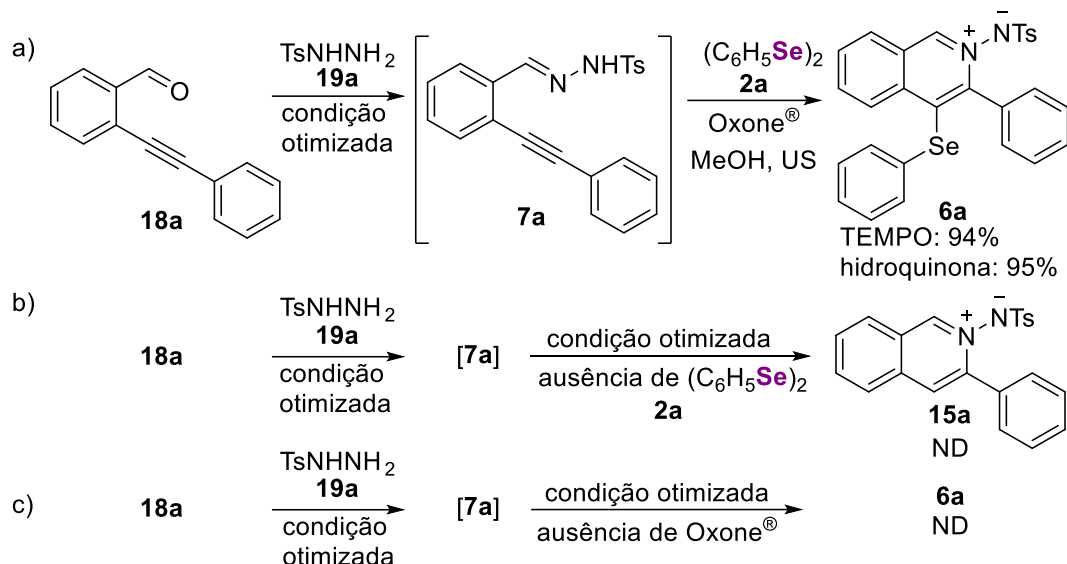
Diante desse resultado optou-se por seguir o estudo a respeito do uso dos diteluretos de diorganoíla **3** empregando 80% de amplitude no ultrassom. Nos testes seguintes não foi observada diferença quanto ao efeito eletrônico dos substituintes no anel aromático do ditelureto de diarila, uma vez que os diteluretos **3b** ($R = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$) e **3d** ($R = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$) forneceram os produtos **6ab** e **6ac** ambos com 76% de rendimento após 120 min de reação. Um bom desempenho também foi observado quando ditelureto de dibutila **3e** foi utilizado como fonte de telúrio, e o respectivo produto **6ad** foi obtido com 70% de rendimento após 120 min de reação (Esquema 52).

Posteriormente, a reação foi realizada empregando dissulfeto de difenila **4a**, no entanto mesmo após 120 min não foi observada a formação do produto **6ae** e apenas a formação do produto de oxidação do dissulfeto foi observado por CG-EM (Esquema 52).

3.2.4. Estudo do mecanismo

Com o objetivo de obter suporte substancial para elucidar o mecanismo da síntese de 4-calco-genilisoquinolínio(tosil)amidas **6**, alguns experimentos de controle foram realizados (Esquema 53). Primeiramente, foi avaliada a possibilidade de formação de espécies radicalares no meio reacional ao reagir a (2-feniletinil)hidrazida **7a** (formada *in situ*) e disseleneto de difenila **2a** na

presença de 3 equivalentes dos inibidores radiculares TEMPO e hidroquinona. Nessas condições, o produto **6a** foi obtido com rendimentos de 94% e 95%, respectivamente. Esses resultados sugerem que uma via radical não está envolvida no mecanismo dessa reação (Esquema 53a).



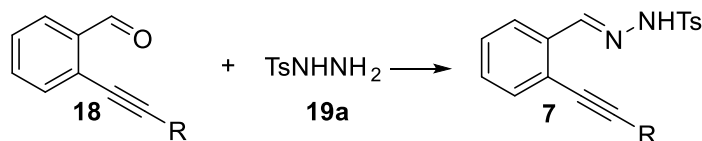
Esquema 53

Em outro experimento, a reação foi realizada na ausência do disseleneto de difenila **2a** (Esquema 53b), para verificar se o Oxone® seria capaz de promover a ciclização do alquino **7a** a 3-fenilisoquinolin-2-ilo-2-il(tosil)amida **15a**. Neste caso, no entanto, não foi observada a formação do produto **15a**, indicando que este não é um intermediário na reação. Por fim, realizamos a reação *one-pot* de duas etapas na presença de todos os reagentes exceto Oxone® (Esquema 53c), porém não foi observada a formação do produto **6a**, (conforme observado por GC-MS), mostrando que este oxidante é essencial na reação.

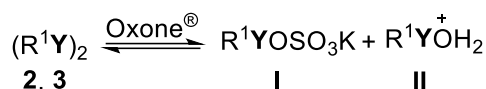
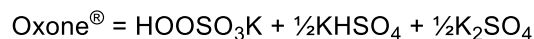
Assim, com base nos resultados obtidos nos experimentos controle e em estudos anteriores,^{11a,55a,59} um mecanismo plausível para a ciclização eletrofílica 6-*endo*-dig de (2-organiletinil)hidrazidas **7** com dicalcogenetos de diorganoíla/Oxone® em metanol é representado no Esquema 54. Primeiramente, o (2-organiletinil)benzaldeído **18** reage com TsNHNH₂ **19a**, formando o intermediário **7**. Paralelamente, o dicalcogeneto de diorganoíla **2** ou **3** reage com Oxone® para produzir duas espécies eletrofílicas de calcogênio **I** e **II**. Então, a reação da (2-organiletinil)hidrazida **7** com os intermediários **I** e **II** leva à formação do intermediário calcogenirânio **III**, liberando KSO₄⁻ e H₂O no meio reacional. Logo após, ocorre um ataque intramolecular pelo par de elétrons do nitrogênio

formando o intermediário **IV**. Por fim, ocorre a desprotonação do intermediário **IV** fornecendo o produto esperado **6**.

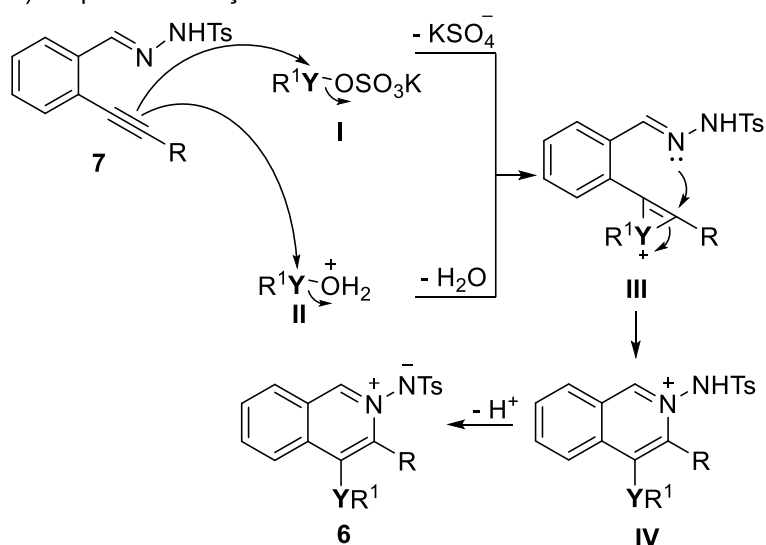
a) Formação do intermediário **7**:



b) Formação das espécies eletrofílicas:



c) Etapa de ciclização:



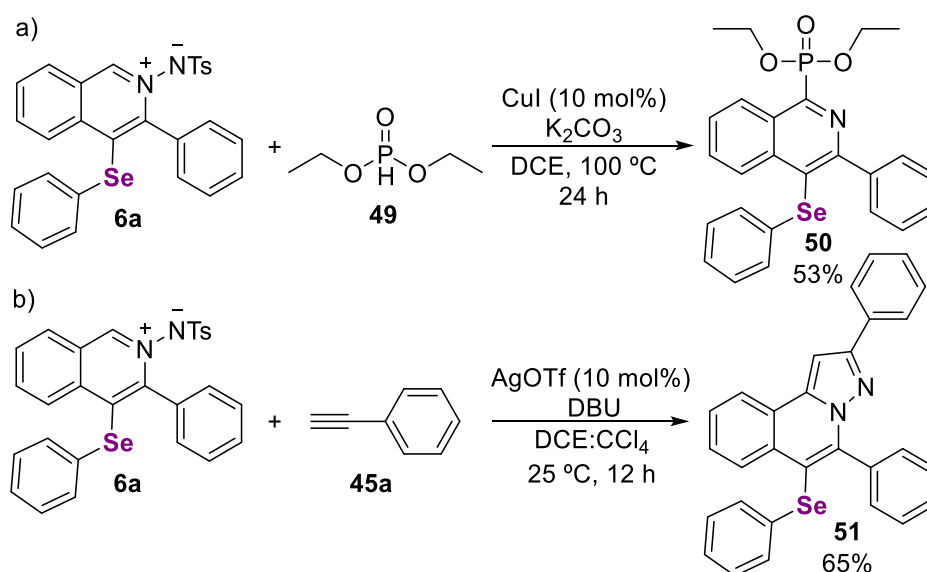
Esquema 54

3.2.5. Aplicações sintéticas

Buscando explorar a aplicabilidade sintética dos compostos obtidos, utilizou-se o composto **6a** como substrato nas duas transformações sintéticas representadas no Esquema 55. Inicialmente, o derivado de isoquinolina **6a** foi submetido a reação de fosforilação, empregando fosfonato de dietila **49** (2,0 equiv), CuI (10 mol%), K₂CO₃ (2,0 equiv) e dicloroetano como solvente, para formar a fosforoisoquinolina **50** com rendimento de 53% após 24 h (Esquema 55a). É importante ressaltar que o grupo *N*-amida atuou como grupo dirigente e foi eliminado da molécula durante a reação.

Adicionalmente, a pirazol[5,1-*a*]isoquinolina **51** foi obtida com 65% de rendimento após a reação de cicloadição [3+2] entre **6a** e fenilacetileno **45a** (1,5 equiv) utilizando AgOTf (10 mol%), DBU (3,0 equiv) e uma mistura de DCE:CCl₄

(1:2) como solvente (Esquema 55b). Estes resultados forneceram alternativas viáveis para a obtenção de dois compostos altamente funcionalizados.



Esquema 55

3.2.6. Apresentação e discussão dos dados espectrais

Todos os compostos sintetizados foram caracterizados por EMAR e RMN de ¹H, RMN de ¹³C e RMN de ⁷⁷Se ou RMN de ¹²⁵Te. Para uma melhor elucidação e determinação estrutural dos compostos **6**, escolheu-se o composto **6w** para demonstrar os experimentos de RMN realizados (Figuras 21 e 22).

Iniciando pelos espectros de RMN unidimensionais, foram realizados os experimentos de RMN de ¹H e RMN de ¹³C do composto **6w**. Assim, a Figura 21 ilustra o espectro de RMN de ¹H deste composto, o qual foi solubilizado em clorofórmio deuterado (CDCl₃) e submetido à um campo magnético de 9,4 T na frequência de 400 MHz. Analisando a região de campo baixo do RMN de ¹H pode-se observar na região de 9,19 ppm um singleto com integral relativa igual a 1 H, referente ao hidrogênio H-7. Em seguida em 8,19 ppm pode-se observar um dubleto com constante de acoplamento *J* = 8,2 Hz e integral relativa igual a 1 H, referente ao hidrogênio H-4. Seguido de outro dubleto, em 8,05 ppm, com constante de acoplamento *J* = 8,2 Hz e integral relativa igual a 1 H, referente ao hidrogênio H-1. Na região de 7,98-7,93 ppm e 7,85-7,80 ppm são observados dois multipletos com integral relativa igual a 1 H cada, referente aos hidrogênios H-3 e H-2, respectivamente. Após, em 7,68 ppm encontra-se um singleto característico do hidrogênio H-9. Também se observa um dubleto na região de 7,54 ppm, com constante de acoplamento *J* = 8,0 Hz e integral relativa igual a 2

H, referente aos dois átomos de hidrogênio H-11 e H-11'. Na região de 7,45-7,39 ppm encontra-se um multipeto com integral relativa igual a 3 H referente a sobreposição dos sinais característicos dos hidrogênios quimicamente equivalentes H-16 e H-16' e do hidrogênio H-18. Em 7,36-7,32 ppm pode ser observado outro multipeto, referente aos hidrogênios quimicamente equivalentes H-17 e H-17'. Ainda, na região de 7,13 ppm é observado um dubleto, com constante de acoplamento $J = 8,0$ Hz e integral relativa igual a 2 H, referente aos dois átomos de hidrogênio H-12 e H12'.

Analisando a região de campo alto do espectro observa-se em 2,39 ppm um singlete com integral relativa igual a 3 H referente aos três átomos de hidrogênio H-14 do grupo metila.

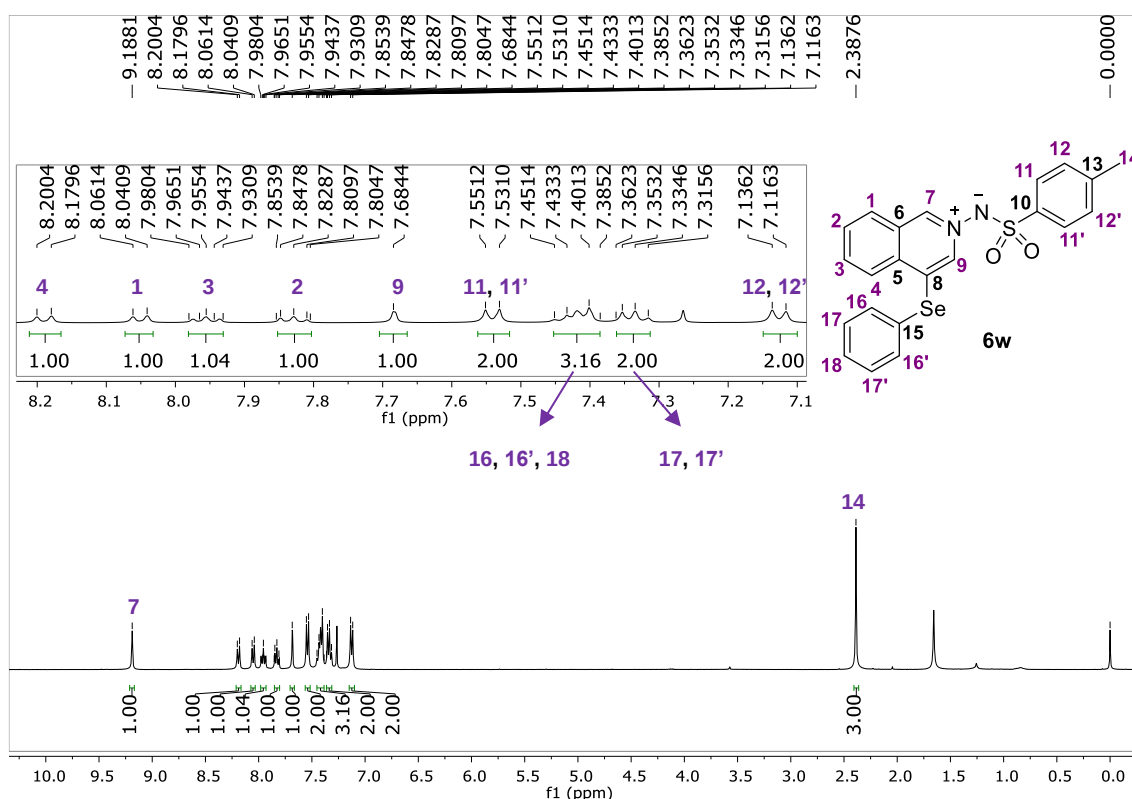


Figura 21: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **6w**.

A Figura 22 ilustra o espectro de RMN de ^{13}C do composto **6w**, o qual foi solubilizado em clorofórmio deuterado (CDCl_3) e submetido à ressonância magnética nuclear na frequência de 100 MHz. Analisando o espectro, é possível observar 18 sinais referentes aos 22 carbonos da estrutura. O primeiro sinal observado em campo baixo, na região de 145,6 ppm corresponde ao carbono C-7 que está diretamente ligado ao átomo de nitrogênio. Na região de 141,5 e 139,3 ppm podem ser observados os sinais referentes aos carbonos quaternários C-13 e C-10, respectivamente. Em 138,1 ppm encontra-se o sinal característico do

carbono C-9, que também está diretamente ligado ao átomo de nitrogênio. Em seguida, em 135,4 e 134,6 ppm podem ser observados os sinais dos carbonos quimicamente equivalentes C-16 e C-16' e do carbono C-3, respectivamente. Os sinais correspondentes aos carbonos quaternários C-5 e C-8 podem ser observados na região de 134,4 e 132,5 ppm. Na região de 130,8, 130,6, 130,0, 129,6 e 129,4 ppm são observados cinco sinais referentes aos carbonos C-2, C-17 e C-17' (quimicamente equivalentes), C-18, C-1 e C-12 e C-12' (quimicamente equivalentes), respectivamente. Enquanto os sinais correspondentes aos carbonos C-6, C-11 e C-11' (quimicamente equivalentes), C-4 e C-15 são observados em 127,7, 127,3, 125,9 e 125,2. Com relação a região de campo alto do espectro, pode-se observar em 21,7 ppm o sinal do carbono da metila C-14.

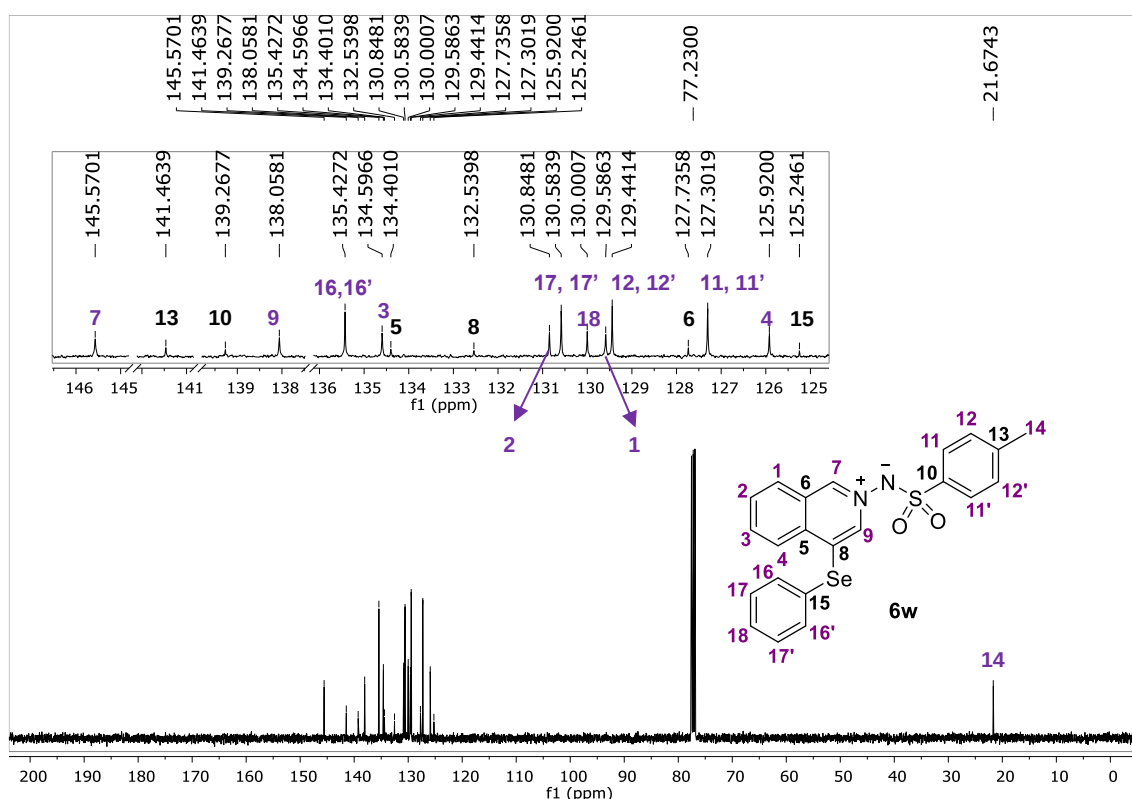


Figura 22: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do composto **6w**.

Adicionalmente, foram realizados experimentos de RMN em duas dimensões, além de DEPT-135 e ^{77}Se , a fim de confirmar as atribuições efetuadas a partir dos espectros de hidrogênio e carbono-13. Desta forma, analisando o espectro de DEPT-135 do composto **6w** (Figura 23) foi possível identificar os carbonos quaternários por comparação ao experimento de RMN de ^{13}C , pois os mesmos não se apresentam neste experimento.

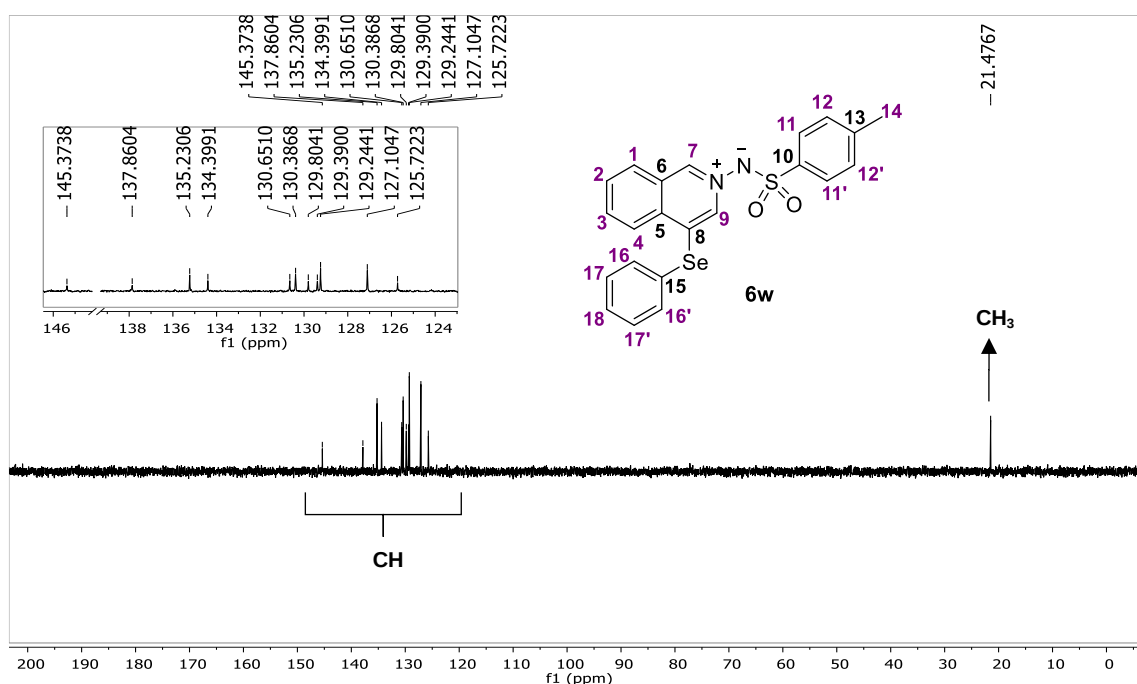


Figura 23: Experimento DEPT-135 (100 MHz, CDCl_3) do composto **6w**.

Conhecendo-se através do seu deslocamento químico, os hidrogênios H-7 e H-9, puderam ser determinados os carbonos C-7 e C-9 através do experimento de HSQC, que mostra a correlação direta entre um hidrogênio e seu respectivo carbono (Figura 24). Conhecendo C-7 se torna possível a utilização da técnica HMBC, que mostra a correlação entre carbonos e prótons separados por duas ou três ligações, para a identificação de H-1 que está a 3 ligações de distância de C-7 e por isso apresenta uma forte correlação. Ainda, C-7 apresenta uma forte correlação com H-9, conforme esperado (Figura 25).

Utilizando o experimento COSY, experimento que mostra as conectividades vicinais dos prótons e partindo do H-1, conseguiu-se identificar os hidrogênios H-2, H-3 e H-4 (Figura 26). Assim, pode-se observar na Figura 26 que o hidrogênio H-1 apresenta uma correlação forte (3J) com o hidrogênio H-2, que o hidrogênio H-4 apresenta uma correlação forte (3J) com o hidrogênio H-3, enquanto o hidrogênio H-2 apresenta uma correlação forte (3J) com os hidrogênios H-3 e H-1 e correlação fraca (4J) com o hidrogênio H-4. Os respectivos carbonos C-1, C-2, C-3 e C-4 foram identificados por experimento de HSQC (Figura 27).

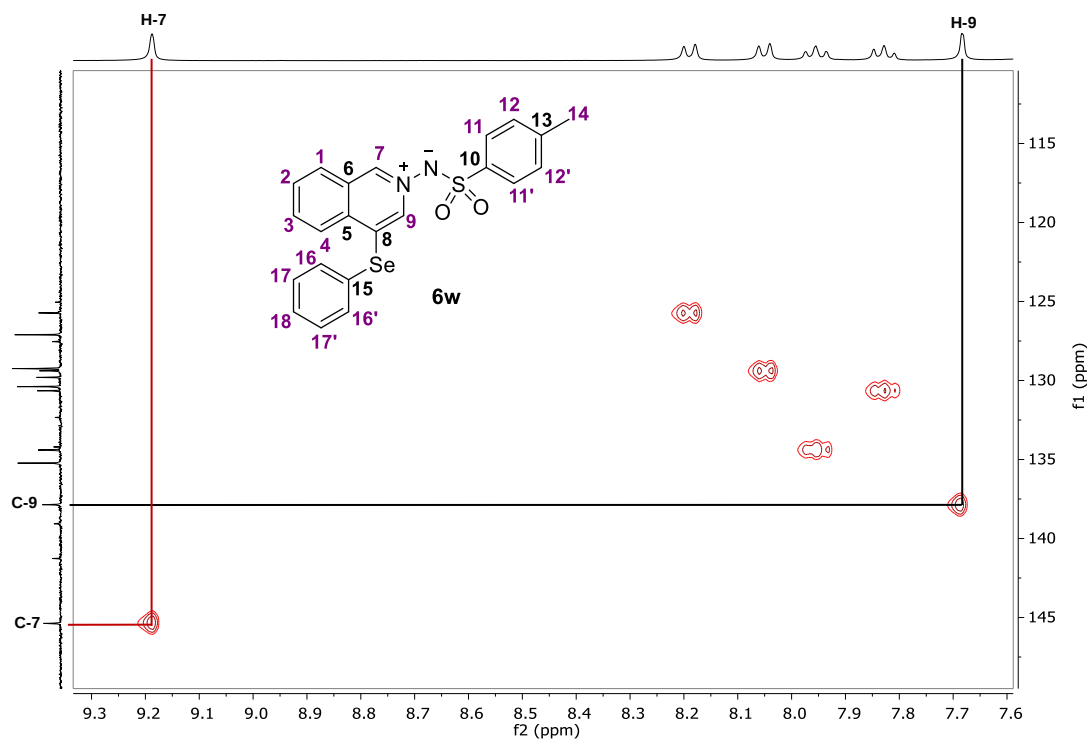


Figura 24: Expansão RMN-2D HSQC (400 MHz, CDCl_3) do composto **6w**.

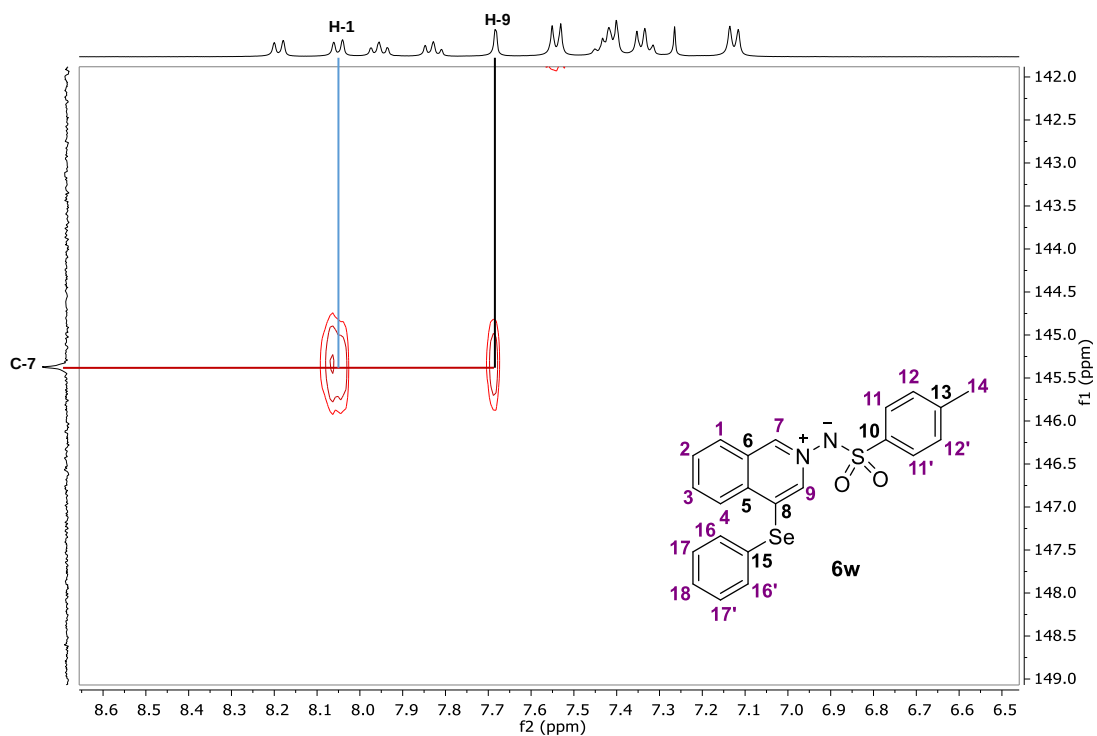


Figura 25: Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto **6w**.

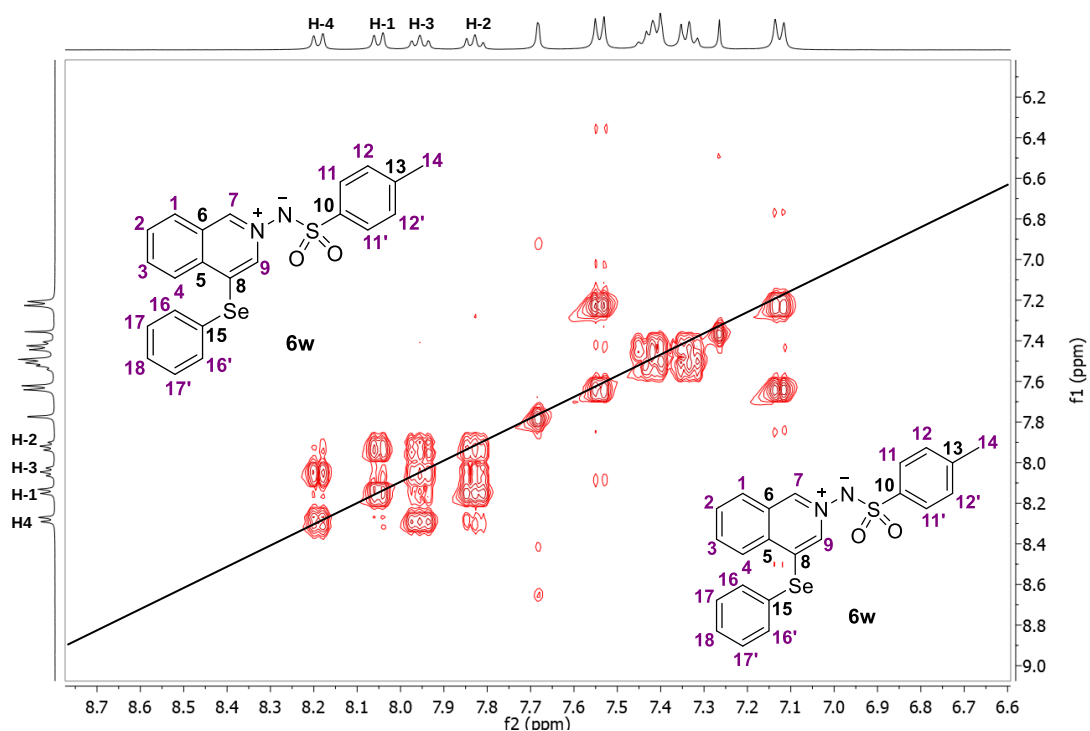


Figura 26: Expansão RMN-2D COSY (400 MHz, CDCl_3) do composto **6w**.

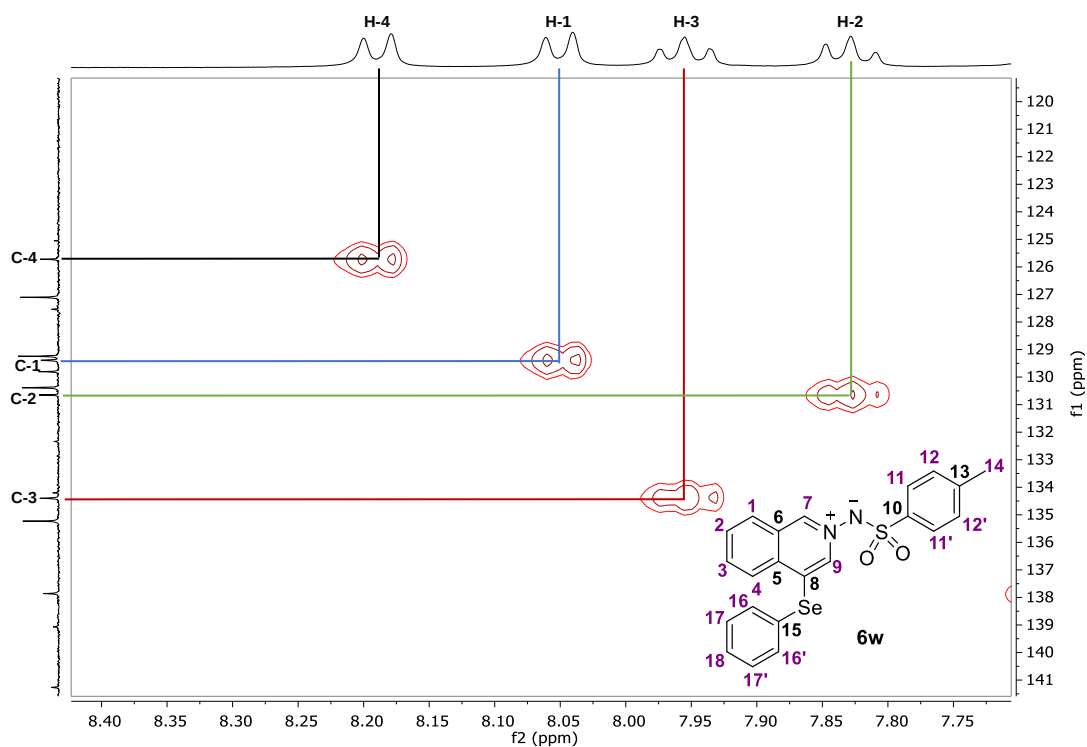


Figura 27: Expansão RMN-2D HSQC (400 MHz, CDCl_3) do composto **6w**.

Conhecendo H-2 e H-4 se torna possível a utilização da técnica HMBC novamente para a identificação de C-6 que está a 3 ligações de distância ambos e por isso apresenta uma forte correlação, além de ser o único carbono quaternário que H-2 se correlaciona (Figura 28). Da mesma forma, conhecendo

H-9 se torna possível a utilização da técnica HMBC para a identificação de C-5 que está a 3 ligações de distância de H-9 e por isso apresenta uma forte correlação, além de ser o único carbono quaternário que H-9 se correlaciona (Figura 29). Conforme esperado, H-9 também apresenta uma forte correlação com C-7.

O carbono C-8 pode ser caracterizado por sua forte correlação com o hidrogênio H-4 (3J) (Figura 30), além disso conforme esperado H-4 também se correlaciona com C-2 e C-6. Ao analisar as correlações apresentadas pelos hidrogênios H-14 se torna possível identificar os carbonos C-12, C-12' e o carbono quaternário C-13 (Figura 31).

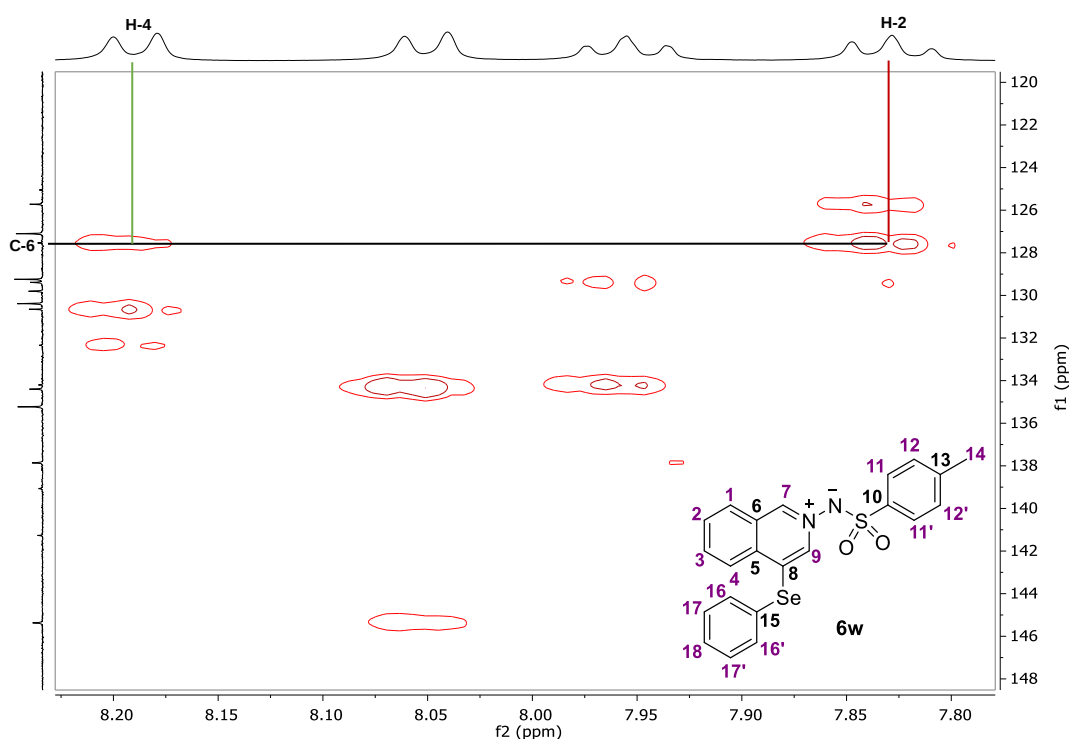


Figura 28: Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto **6w**.

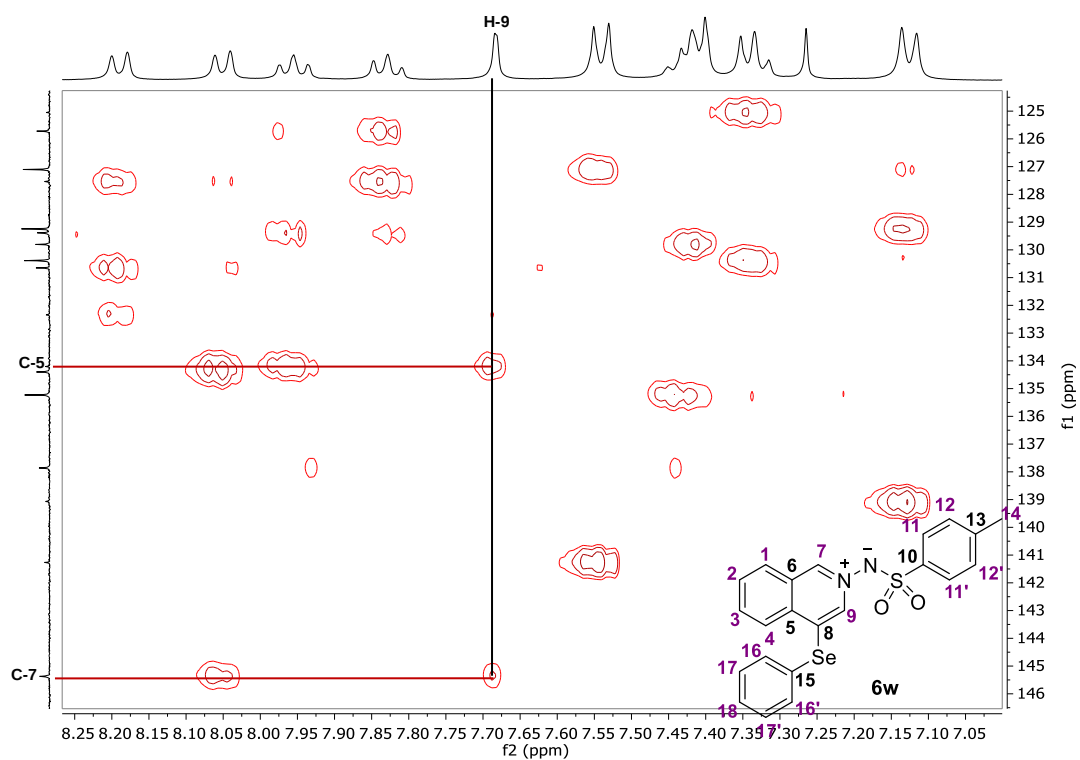


Figura 29: Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl₃) do composto **6w**.

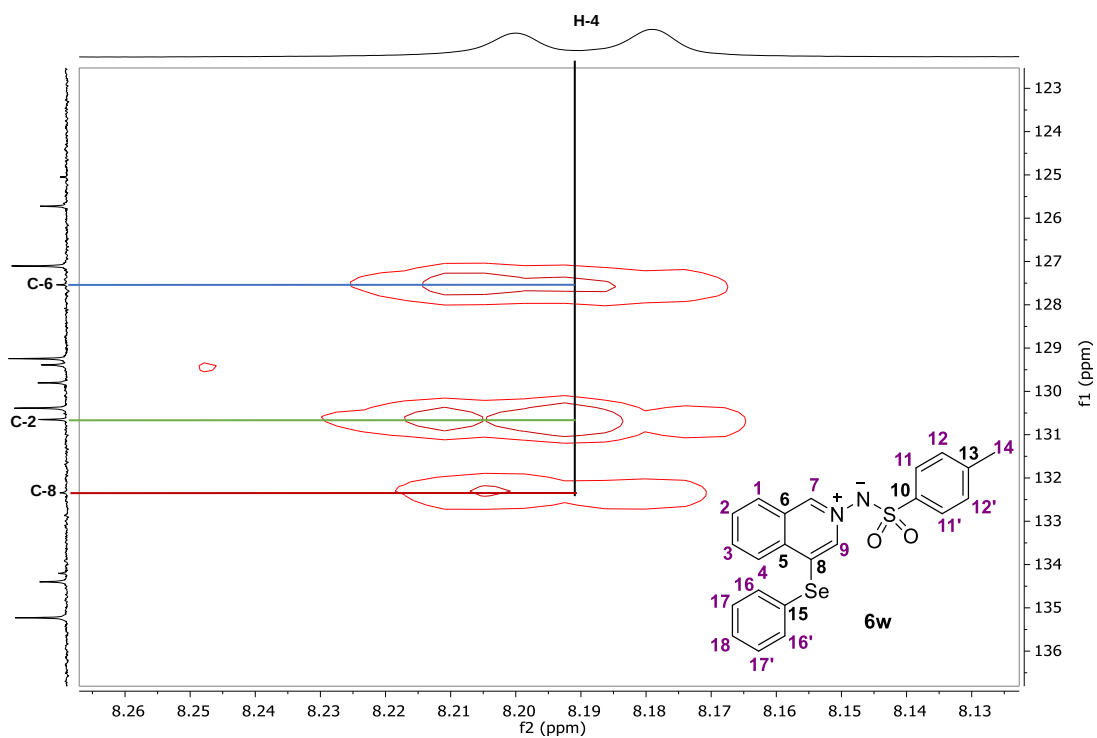


Figura 30: Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl₃) do composto **6w**.

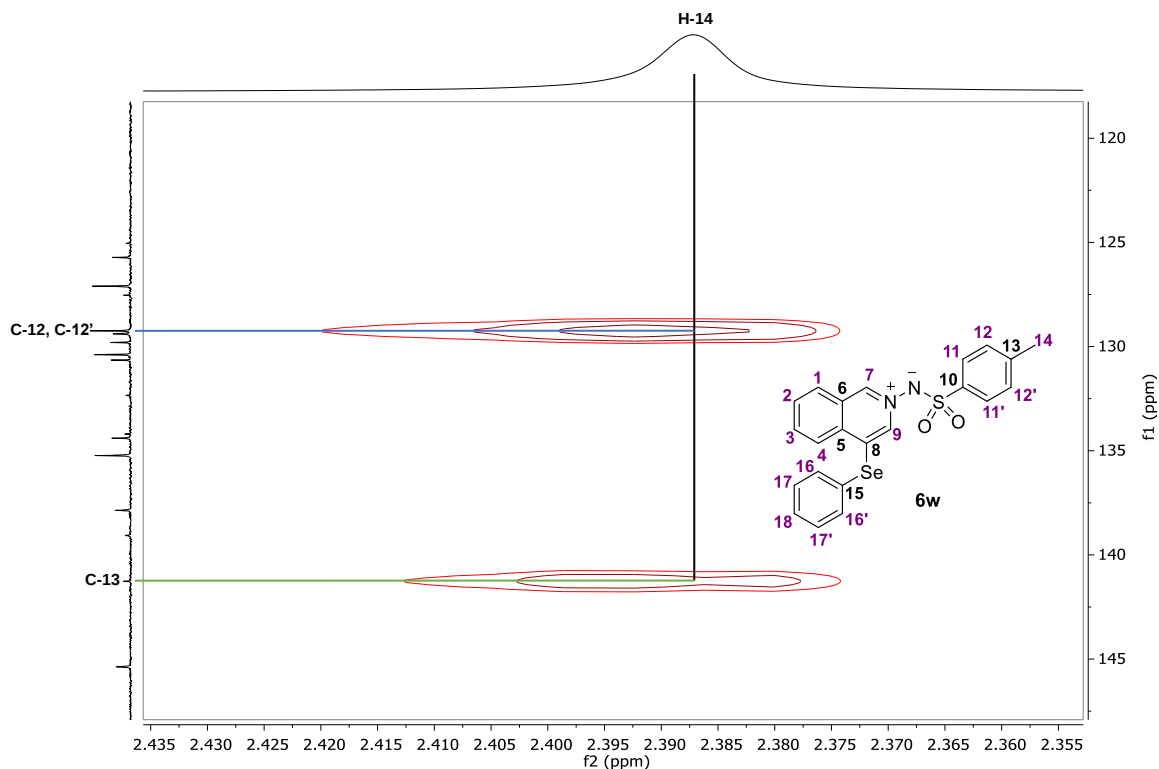


Figura 31: Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto **6w**.

A caracterização dos hidrogênios H-11 e H-11' pode ser confirmada ao observar a sua forte correlação com o carbono quaternário C-13, enquanto a confirmação dos hidrogênios H-12 e H-12' pode ser confirmada ao observar a forte correlação com o carbono quaternário C-10 (Figura 32). Os respectivos carbonos C-11, C-11', C-12 e C-12' foram identificados por experimento de HSQC (Figura 33).

O carbono quaternário C-15 pode ser caracterizado considerando a sua forte correlação com os hidrogênios H-17 e H-17' (3J) (Figura 34). Os respectivos carbonos C-16, C-16', C-17, C-17' e C-18 foram identificados por experimento de HSQC (Figura 35).

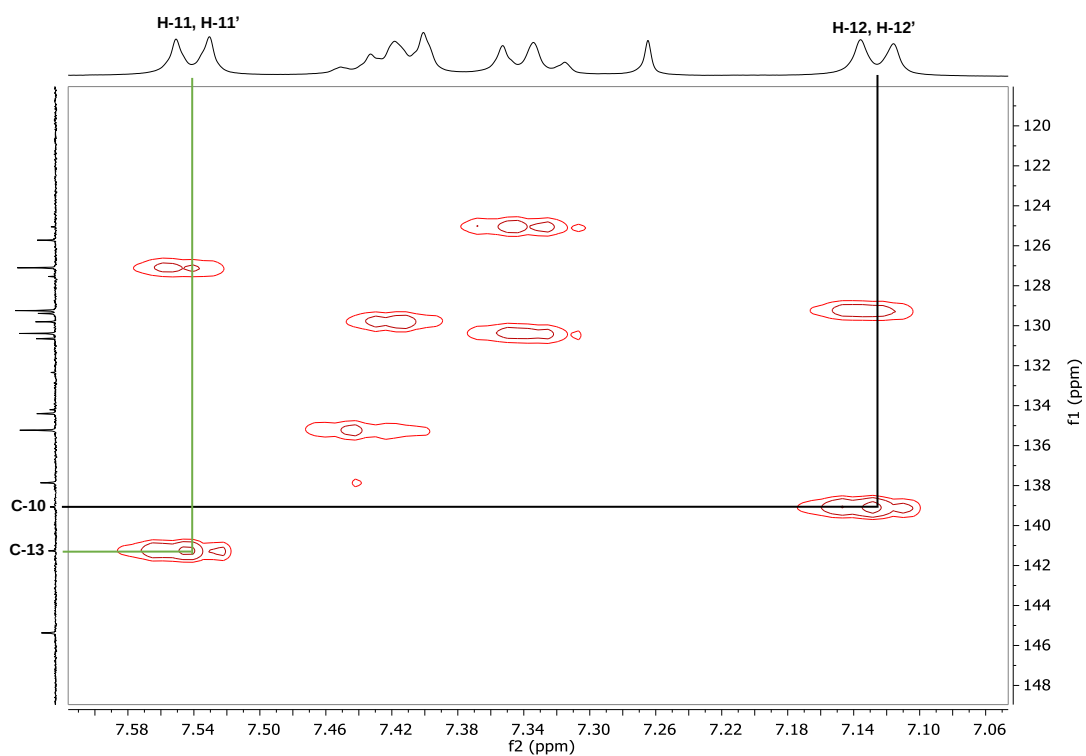


Figura 32: Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto **6w**.

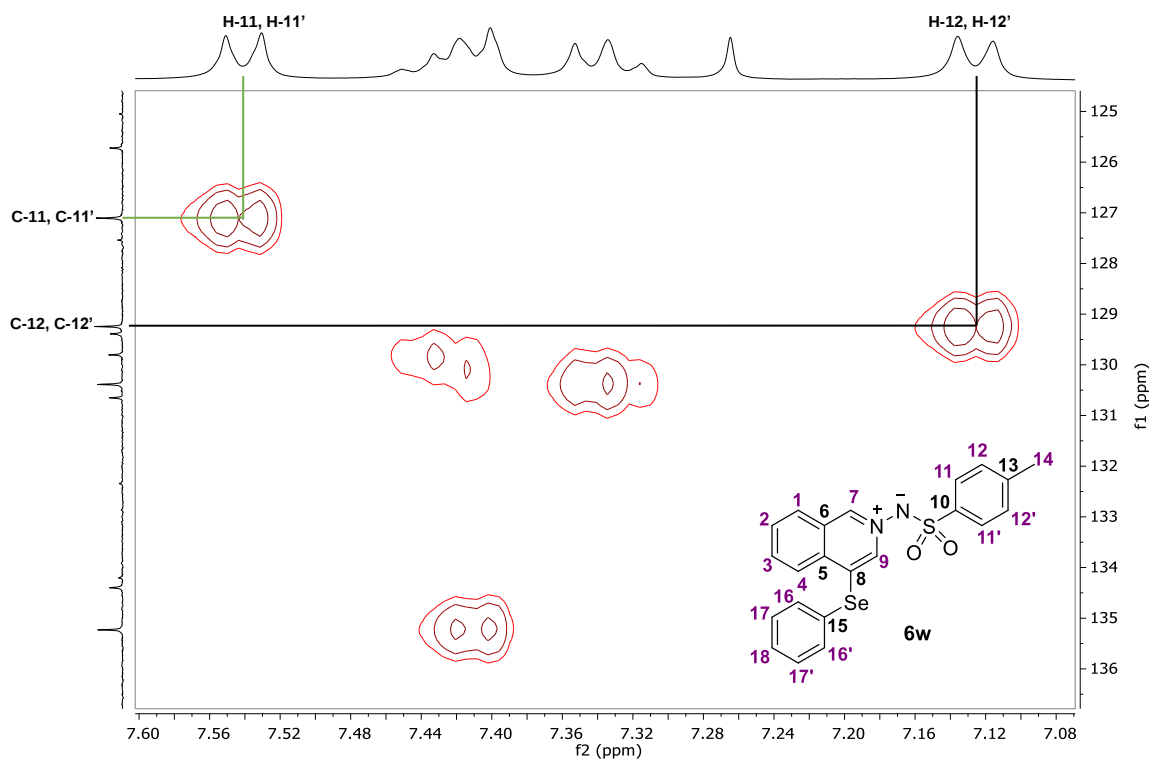


Figura 33: Expansão RMN-2D HSQC (400 MHz, CDCl_3) do composto **6w**.

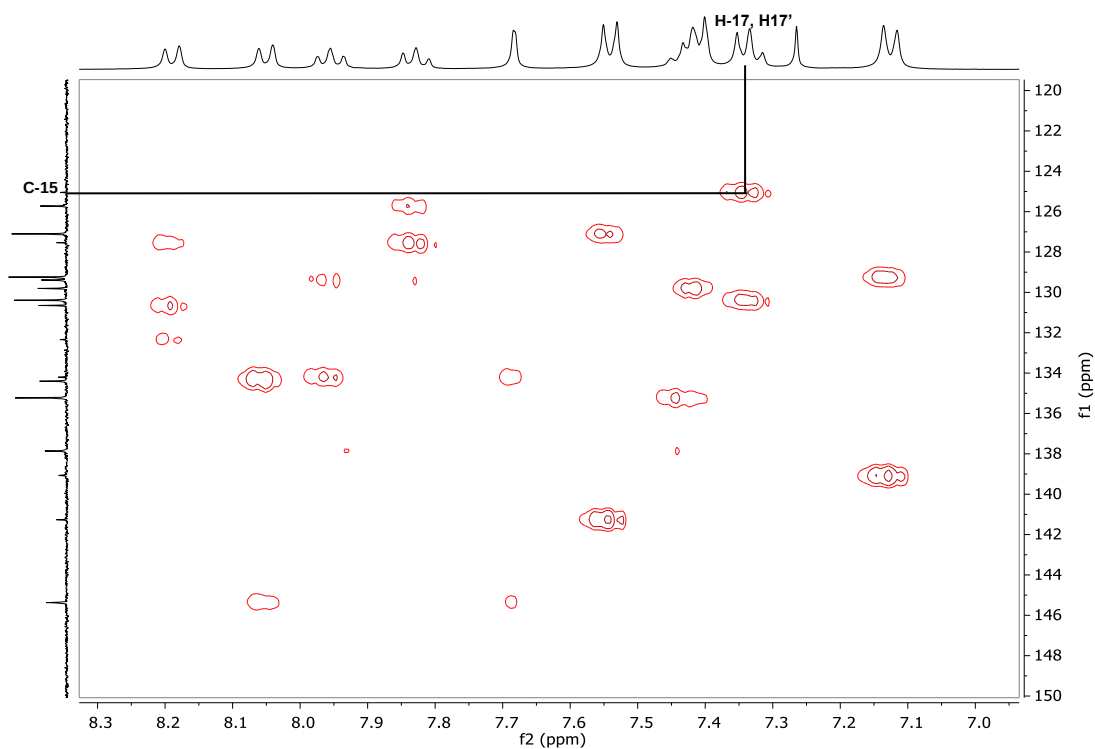


Figura 34: Expansão RMN-2D HMBC (400 MHz, CDCl_3) do composto **6w**.

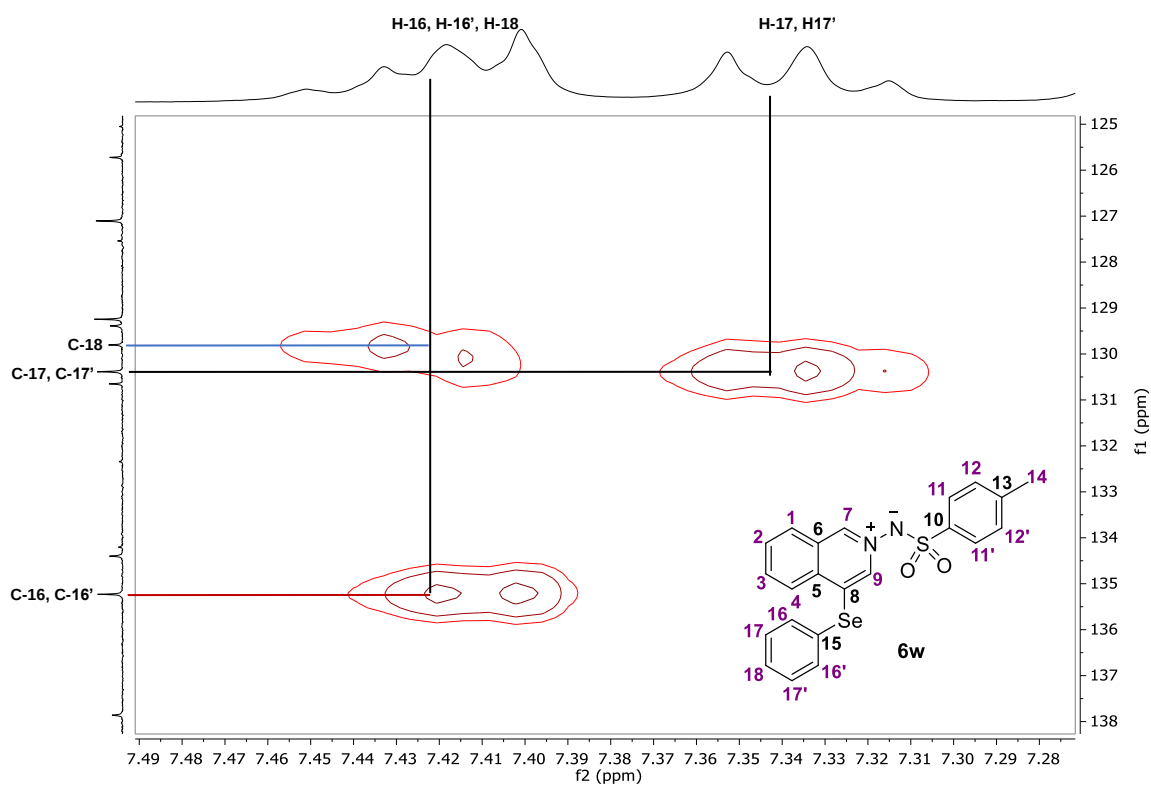


Figura 35: Expansão RMN-2D HSQC (400 MHz, CDCl_3) do composto **6w**.

Ainda, a fim de complementar a elucidação do composto **6w** foi realizado um experimento de RMN de ^{77}Se onde foi obtido um sinal em 363,2 ppm referente ao átomo de selênio da molécula (Figura 36).

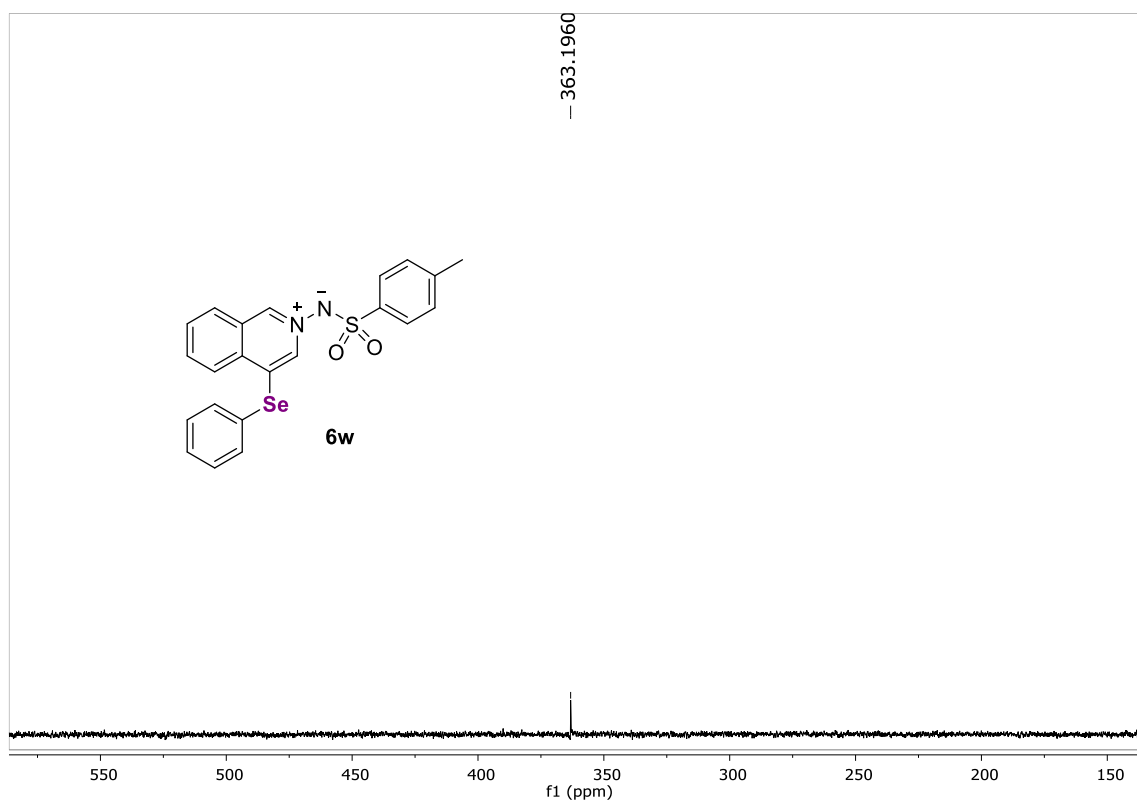


Figura 36: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto **6w**.

4.Considerações Finais

4. Considerações finais

Com base no que foi proposto inicialmente, foi desenvolvido um método alternativo para a obtenção seletiva de 4-calcogenil-1*H*-isocromen-1-onas **5**. Os produtos foram obtidos através da reação de ciclização eletrofílica 6-*endo*-dig de 2-(organiletinil)benzoatos de alquila **1** com espécies eletrofílicas geradas *in situ* a partir da reação entre dicalcogenetos de diorganoíla e Oxone[®], utilizando etanol ou glicerol como solvente e irradiação de ultrassom. Foram obtidos 25 compostos (14 inéditos na literatura) com rendimentos de bons a excelentes (74-95%) e em tempos curtos de reação (30-70 min). Além disso, o potencial sintético das 4-calcogenil-1*H*-isocromen-1-onas **5** foi demonstrado e seus respectivos compostos tio-derivados **47** foram obtidos a partir da reação de tionação utilizando reagente de Lawesson e irradiação por micro-ondas em condição livre de solvente.

Como conclusão do segundo trabalho, a obtenção das 4-calcogenilisoquinolínio(tosil)amidas **6** foi possível a partir de um método *one-pot* de duas etapas. Primeiramente foi realizada a formação *in situ* de *N'*-(2-alquinilbenzilideno)hidrazidas **7** sob irradiação ultrassônica, seguido da adição de dicalcogenetos de diorganoíla e Oxone[®] ao meio reacional. Desta forma, foi possível obter 25 isoquinolínio(tosil)amidas funcionalizados com organosselênio (22 inéditos) com rendimentos que variaram de bons a excelentes (79-95%) e em tempos de reação curtos (50-90 min). A metodologia foi estendida também a diteluretos de diorganoíla, descrevendo-se o primeiro relato de isoquinolínio(tosil)amidas funcionalizados com organotelúrio, os quais foram obtidos com bons rendimentos (70-80%) após 140 min de reação. Além disso, foi explorado o potencial sintético das 4-organosselanil(tosil)amidas, por meio de duas reações que proporcionaram satisfatoriamente a síntese de derivados de fosforoisoquinolina **50** e pirazol[5,1-*a*]isoquinolina **51**.

5. Parte Experimental

5.1. Materiais e Métodos

5.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , ^{77}Se e ^{125}Te foram obtidos em espectrômetros de RMN Bruker Avance III HD, que opera na frequência de 400 MHz (Laboratório de RMN - Universidade Federal de Pelotas – UFPel – Pelotas – RS). Os deslocamentos químicos (δ) estão reportados em parte por milhão (ppm) em relação ao padrão interno (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN de ^1H e CDCl_3 para os espectros de RMN de ^{13}C). Colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singleto, sl = singleto largo, d = dubleto, dd = duplo dubleto, t = tripleto, td = triplo dubleto, q = quarteto, quint = quinteto, sext = sexteto e m = multipletto), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

5.1.2. Espectrometria de massas de baixa resolução

Os espectros de massa (EM) de baixa resolução foram adquiridos em um cromatógrafo a gás acoplado a um espectrômetro de massas Shimadzu GCMS-QP2010 (Central Analítica – Centro de Ciências Química, Farmacêuticas e de Alimentos – Universidade Federal de Pelotas – UFPel – Pelotas – RS). Seus fragmentos estão descritos na relação entre unidade de massa molecular e sua carga (m/z), com sua abundância relativa expressa em porcentagem (%).

5.1.3. Espectrometria de massas de alta resolução

As análises de espectrometria de massas de alta resolução (EMAR) por APCI (ionização química a pressão atmosférica) foram realizadas em um instrumento Bruker Daltonics micrQTOF-Q II operando em modo positivo e negativo. As amostras foram solubilizadas em acetonitrila de grau *HPLC* e injetadas na fonte APCI por meio de uma seringa a uma taxa de fluxo de $5,0\ \mu\text{L}\ \text{min}^{-1}$. Os seguintes parâmetros do instrumento foram aplicados: as voltagens de capilar e cone foram ajustadas para +3500 V e -500 V, respectivamente, com uma temperatura de dessolvatação de 180 °C. Para a aquisição e processamento dos dados, utilizou-se o *software* Compass 1.3 para o micrQTOF-Q II (Bruker daltonics, USA). Os dados foram coletados na faixa m/z de 50-1200 à velocidade de duas varreduras por segundo.

5.1.4. Ponto de fusão

Os valores de ponto de fusão (p. f.) foram determinados em um aparelho Marte, modelo PDF III.

5.1.5. Solventes e reagentes

Os solventes hexano, acetato de etila e diclorometano foram purificados através de destilação fracionada. Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação. Os materiais de partida não disponíveis comercialmente ou de difícil aquisição utilizados foram sintetizados no Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos da UFPel, sendo que os reagentes necessários para as sínteses dos mesmos, foram obtidos comercialmente.

Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna (CC), utilizando-se sílica gel 60 (230-400 mesh – MERCK) e, como eluente hexano ou uma mistura de hexano/acetato de etila, de acordo com as polaridades dos produtos obtidos. As placas de cromatografia em camada delgada (CCD) foram obtidas de fontes comerciais (Sílica G/UV₂₅₄ 0,20 mm). Utilizou-se, como método de revelação, luz ultravioleta, iodo, e solução ácida de vanilina.

5.1.6. Ultrassom

Para a realização das reações no ultrassom, foi utilizado um aparelho da marca Cole Parmer modelo CPX 130, com uma frequência de 20 KHz, e potência máxima de 130 W.

5.1.7. Micro-ondas

As reações de micro-ondas foram conduzidas usando um aparelho da marca CEM Discover, com sistema operacional trabalhando a 2,45 GHz, com uma potência programável de 1 a 300 W.

5.2. Procedimentos Experimentais

5.2.1. Procedimento para preparação dos dicalcogenetos de diorganoíla

Dicalcogenetos de diarila e disseleneto de dietila: Em um balão de 100 mL de duas bocas munido de agitação magnética e sob atmosfera de argônio, conectou-se um condensador de refluxo, adicionou-se magnésio metálico (0,75 g; 31,0 mmol), iodo e THF seco (5,0 mL). Em seguida, com a ajuda de um funil de adição de líquidos foram adicionados aproximadamente 17% de uma solução

de brometo de arila/brometo de etila (30,0 mmol) em THF seco (25,0 mL). Após alguns minutos de agitação (ou seja, após o desaparecimento da coloração do iodo, indicando o início da reação), foi adicionado gota-a-gota o restante da solução de brometo de arila/brometo de etila, e mantido sob agitação até que praticamente todo o magnésio fosse consumido. Em seguida, substituiu-se rapidamente o funil de adição de líquidos por um de adição de sólidos, através do qual passou-se a adicionar calcogênio elementar (31 mmol) em pequenas porções por um período de 30 minutos. Após o consumo de todo o calcogênio adicionou-se, cuidadosamente, uma solução saturada de cloreto de amônio. Deixou-se o sistema aberto por 12 horas para que ocorresse a oxidação para dicalcogeneto de diorganoíla. A reação foi extraída com acetato de etila (5x 50,0 mL), seca sobre sulfato de magnésio anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto, quando sólido, foi obtido puro após recristalização em hexano.

Dicalcogeneto de dibutila: Em uma suspensão do calcogênio elementar (50 mmol) e THF (50,0 mL), adicionou-se lentamente $n\text{BuLi}$ a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (1,1 equiv). A mistura foi agitada durante 1,0 h a temperatura ambiente. Após este período, adicionou-se etanol e, após alguns minutos adicionou-se lentamente uma solução saturada de cloreto de amônio (25,0 mL) e a solução foi diluída com acetato de etila (30,0 mL). Agitou-se a mistura por 24,0 h em contato com o ar atmosférico. Posteriormente a fase orgânica foi separada e lavada com água (3 x 20,0 mL) e solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e o solvente evaporado sob pressão reduzida.

Disseleneto de dipiridina: Em um balão reacional de 100 mL de duas bocas foi adicionado 2,4 mmol de selênio elementar, juntamente com 12 mL de PEG-400 (Polietilenoglicol), deixando sob atmosfera inerte de argônio a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Em seguida foi adicionado 4,4 mmol de NaBH_4 , levando aproximadamente 0,5 h para redução parcial do selênio, passando a apresentar uma coloração clara. Em seguida foi adicionado 2 mmol de 2-cloropiridina, já solubilizada em 4 mL de PEG-400 com 4 mmol de ácido *p*-toluenossulfônico mono-hidratado. Então, a mistura reacional foi agitada por 2 h a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Após esse período adicionou-se, cuidadosamente, uma solução aquosa de bicarbonato de sódio 1% até a neutralização completa do meio reacional e agitou-se a mistura por 0,5 h em contato com o ar atmosférico. Posteriormente foi realizada sua extração

utilizando acetato de etila (20 mL), sendo a lavagem da fase orgânica realizada utilizando água (3x 10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando hexano e acetato de etila como eluentes (97:3).

Disseleneto derivado do glicerol: Em um balão reacional de 100 mL foi adicionado 2 mmol de selênio elementar, juntamente com 2 mL de THF, deixando sob atmosfera inerte (N_2) a temperatura ambiente. Em seguida foi adicionado 2 mmol de trietil boro-hidreto de lítio (2 mL de uma solução 1 M em THF), levando aproximadamente 0,5 h para redução parcial do selênio, apresentando uma coloração avermelhada. Então, foi adicionado 0,85 mmol do solketal tosilato, já solubilizada em 7,5 mL de THF. A reação ficou sob agitação magnética e a temperatura ambiente por 3,5 h. Após esse período adicionou-se, cuidadosamente, uma solução saturada de cloreto de amônio (5 mL) e agitou-se a mistura por 0,5 h em contato com o ar atmosférico. Posteriormente foi realizada a extração utilizando diclorometano (20 mL), sendo a lavagem da fase orgânica realizada com água (3x 10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando hexano e acetato de etila como eluentes (97:3).

5.2.2. Preparação do $PdCl_2(PPh_3)^{72}$

À uma suspensão de $PdCl_2$ (0,301g; 1,7 mmol) em água (2,5 mL), adicionou-se NaCl (0,198g; 3,4 mmol) à temperatura ambiente. A mistura foi aquecida de forma lenta e cuidadosa, em chapa de aquecimento, sob agitação, até quase a secura. Resfriou-se a reação, adicionou-se água (2,5 mL) e repetiu-se a evaporação até a secura total da mistura. Em seguida, adicionou-se etanol (50,0 mL), aqueceu-se a 60 °C e então adicionou-se PPh_3 (1,780 g; 6,8 mmol). Depois de 1-2 minutos, observou-se a formação de um precipitado amarelo. Então, retirou-se o aquecimento e manteve-se a agitação por mais 2-3 minutos. Após esse período foi observada a formação de um sólido amarelo esverdeado. Essa suspensão foi filtrada em funil de Büchner, lavada com éter etílico (2x 10,0

⁷² Hartley, F. R. *Organometal. Chem. Rev. A.* **1970**, 6, 119.

mL) e seca em bomba de alto vácuo. O $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ foi obtido em 97% de rendimento na forma de um sólido amarelo.

5.2.3. Procedimento para a síntese de 2-iodobenzoato de alquila **44a-c**^{64a}

Em um balão reacional de 50 mL munido de agitação magnética, adicionou-se o ácido 2-iodobenzóico **43** (10,0 mmol; 2,497 g), K_2CO_3 (12,0 mmol; 1,655 g) e DMF (7,5 mL). Após 10 min, adicionou-se o haleto de alquila (11,0 mmol; 1,560 g; 0,68 mL) e a mistura reacional foi mantida sob agitação magnética em frasco aberto e temperatura ambiente por 14 h. Após, a mistura foi recebida em água (50,0 mL), e o produto foi extraído utilizando acetato de etila (3x 25,0 mL). A fase orgânica foi separada, seca com sulfato de magnésio anidro (MgSO_4) e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo orgânico foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando hexano/acetato de etila (90:10) como eluente para obter os produtos **44a-c** (81-85%).

5.2.4. Procedimento geral para a síntese de 2-(organiletinil)benzoato de alquila **1a-l**^{64b}

Em um balão reacional de 100 mL e duas bocas, adicionou-se $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (2 mol%; 0,140 g), o respectivo 2-iodobenzoato de alquila **44** (10,0 mmol; 2,619 g), o alquino apropriado **45** (12 mmol) e trietilamina (40,0 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética, atmosfera de argônio e temperatura ambiente por 10 minutos. Em seguida, adicionou-se CuI (1 mol%; 0,019 g) e a reação permaneceu sob agitação magnética a 50 °C por 3 h. O progresso da reação foi monitorado por CCD para avaliar o consumo de materiais de partida. Após, adicionou-se uma solução saturada de NH_4Cl (40,0 mL) e o produto foi extraído utilizando acetato de etila (3x 20,0 mL). A fase orgânica foi separada, seca com sulfato de magnésio anidro (MgSO_4) e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo orgânico foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando hexano/acetato de etila como eluente para obter os compostos **1a-l** (60-98%). Os compostos inéditos **1f**, **1j**, **1k** e **1l** foram caracterizados adequadamente por EM, EMAR e RMN de ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$.

2-[4-(*terc*-Butil)feniletinil]benzoato de metila **1f**: Rendimento: 2,629 g (90%); óleo marrom. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,96 (dd, J = 7,9 e 1,1 Hz,

1H); 7,63 (dd, $J = 7,9$ e $1,1$ Hz, 1H); 7,52-7,46 (m, 3H); 7,39-7,36 (m, 3H); 3,96 (s, 3H); 1,33 (s, 9H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 167,1; 152,0; 134,1; 132,1; 131,8; 131,7; 130,6; 127,9; 125,6; 124,1; 120,5; 94,8; 87,8; 52,4; 35,0; 31,4. EM (int. rel., %) m/z : 292 (59,9); 277 (100,0); 202 (15,5); 109 (11,2). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 293,1542, encontrada: 293,1543.

2-(3-Hidroxiprop-1-in-1-il)benzoato de metila 1j: Rendimento: 1,521 g (80%); óleo marrom. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,90 (dd, $J = 7,7$ e $1,2$ Hz, 1H); 7,52 (dd, $J = 7,7$ e $1,2$ Hz, 1H); 7,43 (td, $J = 7,7$ e $1,2$ Hz, 1H); 7,34 (td, $J = 7,7$ e $1,2$ Hz, 1H); 4,55 (s, 2H); 3,90 (s, 3H); 3,47 (sl, 1H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 166,8; 134,3; 131,9; 131,6; 130,4; 128,0; 123,5; 93,2; 83,9; 52,4; 51,6. EM (int. rel., %) m/z : 190 (38,1); 147 (100,0); 101 (37,7); 77 (55,5). EMAR (ESI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 213,0528, encontrada: 213,0524.

2-(3-Hidroxibut-1-in-1-il)benzoato de metila 1k: Rendimento: 1,673 g (82%); óleo amarelo. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,89 (dd, $J = 7,8$ e $1,0$ Hz, 1H); 7,50 (dd, $J = 7,8$ e $1,0$ Hz, 1H); 7,41 (td, $J = 7,8$ e $1,0$ Hz, 1H); 7,32 (td, $J = 7,8$ e $1,0$ Hz, 1H); 4,83 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H); 3,98 (sl, 1H); 3,89 (s, 3H); 1,58 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 166,7; 134,1; 131,7; 131,6; 130,2; 127,8; 123,4; 96,7; 82,2; 58,5; 52,2; 24,1. EM (int. rel., %) m/z : 204 (38,1); 187 (33,2); 147 (100,0); 101 (33,2); 77 (15,5). EMAR (ESI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 227,0684, encontrada: 227,0674.

2-(3-Hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)benzoato de metila 1l: Rendimento: 1,309 g (60%); óleo amarelo. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,91 (dd, $J = 7,8$ e $1,2$ Hz, 1H); 7,51 (dd, $J = 7,8$ e $1,2$ Hz, 1H); 7,44 (td, $J = 7,8$ e $1,2$ Hz, 1H); 7,34 (td, $J = 7,8$ e $1,2$ Hz, 1H); 3,91 (s, 3H); 2,85 (sl, 1H); 1,64 (s, 6H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 166,9; 134,1; 132,2; 131,8; 130,5; 128,1; 123,5; 99,2; 81,1; 65,8; 52,3; 31,5. EM (int. rel., %) m/z : 218 (0,5); 203 (30,4); 171 (100,0); 129 (35,2). EMAR (ESI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 241,0841, encontrada: 241,0832.

5.2.5. Procedimento para a síntese de 2-(etinil)benzoato de metila **1m**^{64c}

Em um balão reacional de 25 mL adicionou-se o 2-[(trimetilsilil)etinil]benzoato de metila **1i** (2,0 mmol; 0,464 g), K₂CO₃ (2,0 mmol; 0,276 g) e metanol (3,0 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética, atmosfera de argônio e temperatura ambiente por 2 h. O progresso da reação foi monitorado por CCD para avaliar o consumo do substrato **1i**. Após, adicionou-se uma solução de NaCl (10,0 mL) e o produto foi extraído utilizando acetato de etila (3x 10,0 mL). A fase orgânica foi separada, seca com sulfato de magnésio anidro (MgSO₄) e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo orgânico foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando hexano/acetato de etila (90:10) como eluente e o produto **1m** foi obtido em 80% de rendimento na forma de um óleo amarelo.

5.2.6. Procedimento para a síntese do ácido 2-(feniletinil)benzóico **10a**^{64b}

Em um balão reacional de 100 mL e duas bocas, adicionou-se PdCl₂(PPh₃)₂ (2 mol%; 0,140 g), o ácido 2-iodobenzóico **43** (10,0 mmol; 2,497 g), o fenilacetileno **45a** (12 mmol; 1,226 g) e trietilamina (40,0 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética, atmosfera de argônio e temperatura ambiente por 10 minutos. Em seguida, adicionou-se CuI (1 mol%; 0,019 g) e a reação permaneceu sob agitação magnética a 50 °C por 2 h. O progresso da reação foi monitorado por CCD para avaliar o consumo de materiais de partida. Após, adicionou-se uma solução saturada de NH₄Cl (40,0 mL) e o produto foi extraído utilizando acetato de etila (3x 20,0 mL). A fase orgânica foi separada, seca com sulfato de magnésio anidro (MgSO₄) e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo orgânico foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando hexano/acetato de etila (80:20) como eluente e o produto **10a** foi obtido em 70% de rendimento na forma de um sólido branco.

5.2.7. Procedimento para a síntese das 3-organil-4-(organilcalcogenil)-1H-isocromen-1-onas **5a-x**

A um tubo de ensaio, foram adicionados o apropriado 2-(organiletinil)benzoato de alquila **1** (0,250 mmol), dicalcogeneto de diorganoíla **2** ou **3** (0,15 mmol), Oxone[®] (0,25 mmol; 0,076 g) e solvente (2,0 mL). A sonda de ultrassom foi colocada no frasco de reação e a mistura foi sonicada (20 KHz,

60% de amplitude) pelo tempo indicado nos Esquemas 37, 38 e 40 (foram realizadas pausas de 3 min a cada 15 min de reação). O progresso da reação foi monitorado por CCD para avaliar o consumo de materiais de partida. Depois disso, a mistura resultante foi recebida em água destilada (10,0 mL) e o produto foi extraído com acetato de etila (3x 10,0 mL), a fase orgânica foi separada, seca sobre MgSO₄ e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo orgânico foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando hexano/acetato de etila como eluente para obter os compostos **5a-x** (74-95%). Todos os compostos foram caracterizados adequadamente por EM, RMN de ¹H, ¹³C{¹H} e ⁷⁷Se{¹H} ou ¹²⁵Te{¹H} e EMAR (quando inéditos).

3-Fenil-4-(fenilselanil)-1H-isocromen-1-ona 5a:⁴² Rendimento: 0,090 g (95%); sólido branco, p.f. = 134-136 °C. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 8,27 (dd, *J* = 7,9 e 1,0 Hz, 1H); 7,98-7,95 (m, 1H); 7,63-7,56 (m, 3H); 7,46-7,42 (m, 1H); 7,36-7,28 (m, 3H); 7,12-7,06 (m, 5H). RMN de ¹³C{¹H} (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 161,9; 159,8; 138,6; 135,6; 134,2; 132,0; 130,3; 129,9; 129,86; 129,7; 129,0; 128,9; 128,4; 128,0; 126,7; 121,0; 104,9. RMN de ⁷⁷Se{¹H} (CDCl₃, 76 MHz) δ (ppm) = 295,5. EM (int. rel., %) *m/z*: 378 (24,8); 193 (14,7); 105 (100,0); 77 (19,2).

3-Fenil-4-(4-tolilselanil)-1H-isocromen-1-ona 5b:⁴² Rendimento: 0,088 g (90%); sólido branco, p.f. = 170-173 °C. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 8,26 (dd, *J* = 7,9 e 1,0 Hz, 1H); 8,00-7,96 (m, 1H); 7,63-7,57 (m, 3H); 7,45-7,41 (m, 1H); 7,37-7,29 (m, 3H); 7,02-6,99 (m, 2H); 6,92-6,89 (m, 2H); 2,17 (s, 3H). RMN de ¹³C{¹H} (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 161,9; 159,5; 138,7; 136,7; 135,5; 134,3; 130,5; 130,2; 129,9; 129,8; 129,3; 128,8; 128,5; 128,1; 128,0; 121,0; 105,2; 21,1. RMN de ⁷⁷Se{¹H} (CDCl₃, 76 MHz) δ (ppm) = 288,6. EM (int. rel., %) *m/z*: 392 (18,2); 287 (10,8); 105 (100,0); 77 (18,8).

4-(4-Metoxifenilselanil)-3-fenil-1H-isocromen-1-ona 5c: Rendimento: 0,095 g (93%); sólido branco, p.f. = 94-97 °C. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 8,24 (dd, *J* = 7,9 e 1,1 Hz, 1H); 8,04-8,01 (m, 1H); 7,64-7,60 (m, 1H); 7,58-7,56 (m, 2H); 7,43-7,39 (m, 1H); 7,36-7,30 (m, 3H); 7,05-7,01 (m, 2H); 6,64-6,60 (m, 2H); 3,62 (s, 3H). RMN de ¹³C{¹H} (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 161,9; 159,14; 159,1; 138,7; 135,4; 134,3; 131,7; 130,2; 130,0; 129,8; 128,7; 128,4; 127,9;

121,6; 121,0; 115,3; 106,2; 55,4. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 279,8. EM (int. rel., %) m/z : 408 (27,4); 223 (37,9); 105 (100,0); 77 (28,1). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 409,0343, encontrada: 409,0338.

4-(4-Clorofenilselanil)-3-fenil-1*H*-isocromen-1-ona 5d:⁴² Rendimento: 0,093 g (90%); sólido branco, p.f. = 139-142 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,28 (dd, J = 7,9 e 1,0 Hz, 1H); 7,93-7,90 (m, 1H); 7,65-7,61 (m, 1H); 7,56-7,53 (m, 2H); 7,48-7,44 (m, 1H); 7,37-7,30 (m, 3H); 7,07-7,01 (m, 4H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 161,7; 160,0; 138,3; 135,7; 134,0; 132,8; 130,44; 130,4; 130,2; 130,0; 129,8; 129,1; 128,2; 128,1; 121,0; 104,8. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 295,9. EM (int. rel., %) m/z : 412 (9,9); 304 (4,2); 105 (100,0); 77 (23,8).

4-(4-Fluorfenilselanil)-3-fenil-1*H*-isocromen-1-ona 5e:⁴² Rendimento: 0,091 g (92%); sólido branco, p.f. = 137-140 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,35 (dd, J = 7,8 e 1,0 Hz, 1H); 8,07-8,04 (m, 1H); 7,75-7,70 (m, 1H); 7,65-7,62 (m, 2H); 7,56-7,53 (m, 1H); 7,45-7,39 (m, 3H); 7,18-7,13 (m, 2H); 6,91-6,85 (m, 2H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 162,1 (d, $^1J_{\text{C-F}}$ = 245,0 Hz); 161,8; 159,7; 138,4; 135,6; 134,1; 131,4 (d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 7,8 Hz); 130,4; 130,0; 129,9; 129,0; 128,3; 128,0; 126,2 (d, $^4J_{\text{C-F}}$ = 3,3 Hz); 121,1; 116,9 (d, $^2J_{\text{C-F}}$ = 21,8 Hz); 105,6. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 289,7. EM (int. rel., %) m/z : 396 (20,1); 288 (10,6); 105 (100,0); 77 (21,7).

3-Fenil-4-[3-(trifluormetil)fenilselanil]-1*H*-isocromen-1-ona 5f: Rendimento: 0,103 g (92%); sólido branco, p.f. = 81-83 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,37 (dd, J = 7,9 e 0,7 Hz, 1H); 8,02-7,98 (m, 1H); 7,75-7,70 (m, 1H); 7,64-7,59 (m, 2H); 7,58-7,52 (m, 1H); 7,47-7,37 (m, 5H); 7,31-7,24 (m, 2H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 161,6; 160,3; 138,1; 135,7; 133,9; 133,1; 132,3; 131,8 (q, $^2J_{\text{C-F}}$ = 32,3 Hz); 130,5; 130,1; 130,0; 129,8; 129,1; 128,1; 128,0; 125,8 (q, $^3J_{\text{C-F}}$ = 3,8 Hz); 123,7 (q, $^1J_{\text{C-F}}$ = 271,2 Hz); 123,6 (q, $^3J_{\text{C-F}}$ = 3,6 Hz); 121,0; 104,5. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 305,1. EM (int. rel., %) m/z : 446 (36,2); 338 (25,1); 105 (100,0); 77 (33,1). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{O}_2\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 447,0111, encontrada: 447,0104.

4-(Mesitylselanil)-3-fenil-1*H*-isocromen-1-ona 5g: Rendimento: 0,096 g (91%); sólido branco, p.f. = 110-113 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,23 (dd, J = 7,8 e 0,9 Hz, 1H); 7,76-7,73 (m, 1H); 7,57-7,53 (m, 1H); 7,42-7,36 (m, 3H); 7,35-7,28 (m, 3H); 6,62 (s, 2H); 2,09 (s, 6H); 2,07 (s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 162,1; 156,3; 141,3; 138,7; 137,9; 135,0; 134,3; 130,0; 129,91; 129,9; 129,2; 128,6; 128,2; 127,9; 127,4; 120,8; 107,5; 23,9; 20,9. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 210,3. EM (int. rel., %) m/z : 420 (28,7); 105 (100,0); 77 (19,8). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 421,0707, encontrada: 421,0700.

4-(Naftalen-2-ilmetilselanil)-3-fenil-1*H*-isocromen-1-ona 5h: Rendimento: 0,091 g (82%); sólido branco, p.f. = 98-101 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,25 (dd, J = 7,7 e 0,8 Hz, 1H); 8,17-8,14 (m, 1H); 7,72-7,64 (m, 2H); 7,48-7,43 (m, 3H); 7,36-7,32 (m, 2H); 7,28-7,22 (m, 1H); 7,13-7,11 (m, 4H); 7,06-7,04 (m, 1H); 6,88-6,85 (m, 1H); 3,80 (s, 2H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 161,9; 159,5; 139,0; 135,4; 135,0; 134,0; 133,3; 132,5; 130,2; 130,0; 129,8; 128,6; 128,3; 128,2; 127,7; 127,6; 127,5; 127,4; 127,1; 126,4; 126,1; 120,8; 105,1; 32,6. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 251,5. EM (int. rel., %) m/z : 442 (3,3), 141 (100,0), 105 (2,9). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 443,0550, encontrada: 443,0547.

4-(Etilselanil)-3-fenil-1*H*-isocromen-1-ona 5i:⁴² Rendimento: 0,074 g (90%); sólido amarelo, p.f. = 120-123 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,36 (dd, J = 7,8 e 0,7 Hz, 1H); 8,26-8,23 (m, 1H); 7,85-7,80 (m, 1H); 7,71-7,67 (m, 2H); 7,58-7,54 (m, 1H); 7,46-7,43 (m, 3H); 2,56 (q, J = 7,4 Hz, 2H); 1,17 (t, J = 7,4 Hz, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 162,1; 158,3; 139,2; 135,4; 134,6; 130,3; 129,9; 128,6; 128,3; 127,9; 120,9; 105,0; 22,6; 15,2. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 189,6. EM (int. rel., %) m/z : 330 (40,9), 193 (100,0), 105 (17,3), 77 (37,0).

4-(*n*-Butilselanil)-3-fenil-1*H*-isocromen-1-ona 5j:⁴² Rendimento: 0,084 g (94%); sólido amarelo, p.f. = 62-64 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,37-8,33 (m, 1H); 8,28-8,24 (m, 1H); 7,85-7,80 (m, 1H); 7,72-7,67 (m, 2H); 7,58-7,53 (m, 1H); 7,47-7,42 (m, 3H); 2,54 (t, J = 7,3 Hz, 2H); 1,40 (quint, J = 7,3 Hz, 2H); 1,16 (sext, J = 7,3 Hz, 2H); 0,74 (t, J = 7,3 Hz, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100

MHz) δ (ppm) = 162,1; 158,1; 139,1; 135,3; 134,5; 130,3; 129,9; 128,6; 128,3; 127,8; 120,9; 105,3; 31,7; 29,0; 22,7; 13,6. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 156,7. EM (int. rel., %) m/z : 358 (48,1); 193 (100,0); 105 (69,1); 77 (47,5).

4-(Fenilselanil)-1H-isocromen-1-ona 5k: Rendimento: 0,067 g (89%); sólido branco, p.f. = 111-113 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,30 (dd, J = 7,9 e 1,0 Hz, 1H); 7,82-7,79 (m, 1H); 7,76 (s, 1H); 7,72-7,67 (m, 1H); 7,54-7,50 (m, 1H); 7,36-7,32 (m, 2H); 7,23-7,18 (m, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 161,7; 150,0; 137,1; 135,5; 130,4; 130,2; 130,1; 129,6; 129,3; 127,3; 127,2; 122,1; 107,9. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 286,1. EM (int. rel., %) m/z : 302 (61,4); 165 (72,5); 105 (100,0); 77 (36,5). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 302,9924, encontrada: 302,9921.

3-(2-Metoxifenil)-4-(fenilselanil)-1H-isocromen-1-ona 5l:⁴² Rendimento: 0,090 g (88%); sólido branco, p.f. = 109-111 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,35 (dd, J = 7,9 e 1,0 Hz, 1H); 7,97-7,95 (m, 1H); 7,69-7,64 (m, 1H); 7,53-7,49 (m, 1H); 7,43-7,38 (m, 1H); 7,37-7,35 (m, 1H); 7,21-7,18 (m, 2H); 7,15-7,10 (m, 3H); 7,0-6,96 (m, 1H); 6,93-6,90 (m, 1H); 3,71 (s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 162,4; 157,4; 157,3; 138,3; 135,3; 131,8; 131,6; 131,0; 129,9; 129,7; 129,3; 128,7; 128,0; 126,5; 123,9; 121,3; 120,3; 111,1; 107,7; 55,5. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 296,7. EM (int. rel., %) m/z : 408 (34,9); 300 (67,8); 135 (100,0); 77 (46,6).

3-(4-Metoxifenil)-4-(fenilselanil)-1H-isocromen-1-ona 5m:⁴² Rendimento: 0,092 g (90%); sólido branco, p.f. = 155-158 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,34 (dd, J = 8,3 e 1,2 Hz, 1H); 8,04-8,0 (m, 1H); 7,70-7,63 (m, 3H); 7,52-7,48 (m, 1H); 7,21-7,13 (m, 5H); 6,92-6,88 (m, 2H); 3,83 (s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 162,0; 161,2; 159,7; 138,9; 135,5; 132,2; 131,6; 129,8; 129,7; 128,8; 128,6; 128,3; 126,6; 126,5; 120,8; 113,4; 103,9; 55,5. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 297,0. EM (int. rel., %) m/z : 408 (31,1); 300 (91,9); 135 (100,0); 77 (21,0).

3-[4-(*terc*-Butil)fenil]-4-(fenilselanil)-1H-isocromen-1-ona 5n: Rendimento: 0,091 g (84%); sólido marrom, p.f. = 51-53 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,37-8,33 (m, 1H); 8,04-8,01 (m, 1H); 7,70-7,66 (m, 1H); 7,65-7,61 (m,

2H); 7,53-7,48 (m, 1H); 7,43-7,39 (m, 2H); 7,22-7,14 (m, 5H); 1,33 (s, 9H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 162,0; 159,9; 153,7; 138,8; 135,5; 132,2; 131,3; 129,8; 129,7; 128,9; 128,7; 128,4; 126,6; 125,0; 121,0; 104,3; 35,1; 31,4. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 294,1. EM (int. rel., %) m/z : 434 (32,8); 326 (30,7); 161 (100,0); 77 (9,2). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 435,0863, encontrada: 435,0858.

3-(4-Clorofenil)-4-(fenilselanil)-1H-isocromen-1-ona 5o:⁴² Rendimento: 0,095 g (92%); sólido branco, p.f. = 105-108 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,27-8,23 (m, 1H); 8,0-7,94 (m, 1H); 7,63-7,58 (m, 1H); 7,52-7,50 (m, 2H); 7,45-7,41 (m, 1H); 7,27-7,24 (m, 2H); 7,10-7,05 (m, 5H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 161,6; 158,5; 138,4; 136,4; 135,6; 132,5; 131,7; 131,2; 129,9; 129,8; 129,1; 128,9; 128,4; 128,3; 126,8; 120,9; 105,3. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 295,0. EM (int. rel., %) m/z : 412 (25,5); 304 (16,1); 139 (100,0); 111 (14,7).

3-(*n*-Butil)-4-(fenilselanil)-1H-isocromen-1-ona 5p:⁴² Rendimento: 0,076 g (85%); sólido amarelo, p.f. = 51-54 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,31-8,27 (m, 1H); 7,96-7,93 (m, 1H); 7,68-7,63 (m, 1H); 7,49-7,44 (m, 1H); 7,26-7,15 (m, 5H); 3,04 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 1,69 (quint, J = 7,4 Hz, 2H); 1,38 (sext, J = 7,4 Hz, 2H); 0,90 (t, J = 7,4 Hz, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 164,0; 162,3; 138,6; 135,4; 131,5; 129,8; 129,6; 129,0; 128,2; 127,5; 126,6; 120,6; 104,4; 34,6; 30,4; 22,5; 14,0. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 264,0. EM (int. rel., %) m/z : 358 (98,3); 274 (84,9); 159 (86,6); 57 (100,0).

4-(Fenilselanil)-3-(trimetilsilil)-1H-isocromen-1-ona 5q: Rendimento: 0,086 g (92%); sólido amarelo, p.f. = 108-110 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,31-8,28 (m, 1H); 7,80-7,77 (m, 1H); 7,63-7,59 (m, 1H); 7,50-7,46 (m, 1H); 7,19-7,12 (m, 5H); 0,42 (s, 9H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 170,4; 162,9; 137,0; 135,1; 131,9; 129,6; 129,3; 128,3; 127,1; 126,4; 122,2; 116,5; -0,2. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 271,1. EM (int. rel., %) m/z : 374 (13,3); 359 (11,5); 217 (22,2); 73 (100,0). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{SeSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 375,0320, encontrada: 375,0312.

3-(Hidroximetil)-4-(fenilselanil)-1H-isocromen-1-ona 5r: Rendimento: 0,069 g (83%); óleo marrom. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,32-8,29 (m, 1H); 8,03-8,0 (m, 1H); 7,73-7,69 (m, 1H); 7,55-7,50 (m, 1H); 7,31-7,28 (m, 2H); 7,23-7,18 (m, 3H); 4,95 (s, 2H); 2,69 (sl, 1H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 161,6; 159,5; 137,9; 135,7; 130,1; 129,9; 129,8; 129,7; 129,2; 128,0; 127,2; 121,2; 105,9; 62,8. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 252,7. EM (int. rel., %) m/z : 332 (87,4); 273 (48,7); 165 (100,0); 77 (36,2). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 333,0030, encontrada: 333,0030.

3-(1-Hidroxietil)-4-(fenilselanil)-1H-isocromen-1-ona 5s: Rendimento: 0,064 g (74%); óleo amarelo. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,31 (dd, J = 7,9 e 1,0 Hz, 1H); 8,03-8,0 (m, 1H); 7,73-7,69 (m, 1H); 7,54-7,50 (m, 1H); 7,29-7,26 (m, 2H); 7,23-7,18 (m, 3H); 5,67-5,61 (m, 1H); 2,48 (sl, 1H); 1,51 (d, J = 6,6 Hz, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 161,9; 161,6; 138,0; 135,7; 130,8; 130,0; 129,8; 129,5; 129,0; 128,0; 127,1; 121,2; 104,0; 68,1; 22,0. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 249,9. EM (int. rel., %) m/z : 346 (51,8); 273 (29,2); 193 (67,6); 147 (100,0); 77 (37,8). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 347,0186, encontrada: 347,0181.

3-(2-Etoxipropan-2-il)-4-(fenilselanil)-1H-isocromen-1-ona 5t': Rendimento: 0,089 g (92%); óleo amarelo. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,69-7,66 (m, 1H); 7,44-7,40 (m, 1H); 7,36-7,32 (m, 1H); 7,24-7,15 (m, 6H); 4,20 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 2,25 (s, 3H); 2,18 (s, 3H); 1,20 (t, J = 7,1 Hz, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 195,5; 168,0; 154,5; 140,4; 131,9; 131,6; 131,0; 130,8; 130,6; 129,23; 129,2; 128,7; 126,8; 124,9; 61,7; 26,7; 23,7; 14,1. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 357,3. EM (int. rel., %) m/z : 388 (2,6); 231 (100,0); 149 (74,2); 77 (18,2). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 389,0656, encontrada: 389,0652.

3-(2-Metoxipropan-2-il)-4-(fenilselanil)-1H-isocromen-1-ona 5u': Rendimento: 0,083 g (89%); óleo amarelo. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,68-7,65 (m, 1H); 7,43-7,39 (m, 1H); 7,36-7,32 (m, 1H); 7,23-7,19 (m, 3H); 7,17-7,13 (m, 3H); 3,62 (s, 3H); 2,25 (s, 3H); 2,17 (s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 195,3; 168,4; 154,2; 140,3; 131,4; 131,3; 130,9;

130,8; 130,6; 129,2; 129,1; 128,5; 126,7; 124,8; 52,4; 26,5; 23,6. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 357,8. EM (int. rel., %) m/z : 374 (3,0); 217 (100,0); 163 (59,1); 77 (19,7). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 375,0499, encontrada: 375,0494.

3-Fenil-4-(feniltelanil)-1H-isocromen-1-ona 5v:⁴² Rendimento: 0,090 g (84%); sólido branco, p.f. = 135-137 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,31 (dd, J = 7,9 e 1,1 Hz, 1H); 8,10-8,05 (m, 1H); 7,67-7,63 (m, 1H); 7,56-7,52 (m, 2H); 7,49-7,45 (m, 1H); 7,43-7,33 (m, 5H); 7,16-7,06 (m, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 162,3; 161,6; 140,0; 136,5; 135,7; 135,3; 133,0; 130,2; 130,1; 129,9; 129,8; 128,9; 127,9; 127,7; 120,7; 115,8; 94,0. RMN de $^{125}\text{Te}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 127 MHz) δ (ppm) = 508,5. EM (int. rel., %) m/z : 428 (30,5); 312 (7,6); 91 (100,0).

3-Fenil-4-(4-toliltelanil)-1H-isocromen-1-ona 5w: Rendimento: 0,091 g (82%); sólido amarelo, p.f. = 114-117 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,31 (dd, J = 7,9 e 1,0 Hz, 1H); 8,13-8,10 (m, 1H); 7,70-7,66 (m, 1H); 7,56-7,53 (m, 2H); 7,51-7,47 (m, 1H); 7,43-7,37 (m, 3H); 7,29-7,25 (m, 2H); 6,95-6,91 (m, 2H); 2,26 (s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 162,3; 161,3; 140,0; 137,8; 136,5; 135,7; 135,6; 133,0; 130,7; 130,2; 130,1; 129,8; 128,8; 127,9; 120,6; 111,3; 94,0; 21,3. RMN de $^{125}\text{Te}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 127 MHz) δ (ppm) = 497,9. EM (int. rel., %) m/z : 442 (40,8); 312 (62,0); 105 (100,0); 77 (45,1). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{Te}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 443,0291, encontrada: 443,0286.

4-(4-Metoxifeniltelanil)-3-fenil-1H-isocromen-1-ona 5x: Rendimento: 0,089 g (78%); sólido amarelo, p.f. = 130-132 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,31 (dd, J = 7,8 e 0,8 Hz, 1H); 8,17-8,14 (m, 1H); 7,73-7,69 (m, 1H); 7,55-7,52 (m, 2H); 7,51-7,48 (m, 1H); 7,45-7,39 (m, 3H); 7,36-7,32 (m, 2H); 6,68-6,65 (m, 2H); 3,72 (s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 162,4; 161,0; 159,9; 140,1; 138,3; 136,6; 135,5; 132,9; 130,22; 130,2; 129,9; 128,8; 127,9; 120,7; 115,7; 104,2; 94,5; 55,3. RMN de $^{125}\text{Te}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 127 MHz) δ (ppm) = 491,9. EM (int. rel., %) m/z : 458 (36,5); 328 (100,0); 105 (92,2); 77 (67,1). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{Te}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 459,0240, encontrada: 459,0239.

3-Fenil-1*H*-isocromen-1-ona 11a:⁴² Rendimento a partir do (4-ClC₆H₄Te)₂: 0,047 g (84%) e rendimento a partir do (C₄H₉Te)₂: 0,050 g (90%); sólido branco, p.f. = 87-90 °C. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 8,31-8,28 (m, 1H); 7,89-7,85 (m, 2H); 7,73-7,69 (m, 1H); 7,51-7,40 (m, 5H); 6,94 (s, 1H). RMN de ¹³C{¹H} (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 162,5; 153,8; 137,7; 135,1; 132,2; 130,2; 129,9; 129,0; 128,3; 126,2; 125,4; 120,7; 102,0. EM (int. rel., %) *m/z*: 222 (100,0); 194 (79,1); 105 (27,0); 77 (46,0).

5.2.8. Procedimento para a síntese de 3-(alquilselanil)-2-(organil)-5*H*-selenofeno[3,2-*c*]isocromen-5-onas 23

A um tubo de ensaio, foram adicionados o apropriado diino **24** (0,250 mmol), disseleneto de diorganoíla **2** (0,30 mmol), Oxone[®] (0,50 mmol; 0,076 g) e solvente (2,0 mL). A sonda de ultrassom foi colocada no frasco de reação e a mistura foi sonicada (20 KHz, 60% de amplitude) pelo tempo indicado no Esquema 41 (foram realizadas pausas de 3 min a cada 15 min de reação). O progresso da reação foi monitorado por CCD para avaliar o consumo de materiais de partida. Depois disso, a mistura resultante foi recebida em água destilada (10,0 mL) e o produto foi extraído com acetato de etila (3x 10,0 mL), a fase orgânica foi separada, seca sobre MgSO₄ e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo orgânico foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando hexano/acetato de etila como eluente para obter os compostos **23a**, **23b** e **23g** (79-88%). Todos os compostos foram caracterizados adequadamente por EM e RMN de ¹H, ¹³C{¹H} e ⁷⁷Se{¹H}.

3-(Butilselanil)-2-fenil-5*H*-selenofeno[3,2-*c*]isocromen-5-ona 23a:⁵⁹

Rendimento: 0,102 g (88%); sólido amarelo, p.f. = 80-82 °C (lit.¹⁶ 80-82 °C). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 8,39-8,34 (m, 1H); 7,74 (td, *J* = 7,7 e 1,3 Hz, 1H); 7,62-7,58 (m, 2H); 7,52-7,41 (m, 5H); 2,89 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,52 (quint, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,28 (sext, *J* = 7,4 Hz, 2H); 0,79 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). RMN de ¹³C{¹H} (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 162,0; 152,7; 148,8; 135,8; 135,6; 135,5; 131,1; 129,9; 129,1; 128,7; 128,2; 123,8; 119,4; 118,1; 114,4; 32,3; 28,3; 22,8; 13,7. RMN de ⁷⁷Se{¹H} (CDCl₃, 76 MHz) δ (ppm) = 536,2; 194,9. EM (int. rel., %) *m/z*: 462 (79,0); 406 (89,6); 326 (100,0); 189 (72,6); 89 (25,5).

3-(Etilselanil)-2-fenil-5*H*-selenofeno[3,2-*c*]isocromen-5-ona **23b**:⁵⁹

Rendimento: 0,087 g (80%); sólido amarelo, p.f. = 155-158 °C (lit.¹⁶ 155-157 °C). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 8,39-8,35 (m, 1H); 7,74 (td, *J* = 7,7 e 1,1 Hz, 1H); 7,62-7,58 (m, 2H); 7,52-7,42 (m, 5H); 2,93 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H); 1,29 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). RMN de ¹³C{¹H} (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 162,1; 152,7; 148,9; 135,8; 135,6; 135,5; 131,1; 129,9; 129,1; 128,7; 128,2; 123,8; 119,4; 118,2; 114,2; 22,1; 15,7. RMN de ⁷⁷Se{¹H} (CDCl₃, 76 MHz) δ (ppm) = 536,8; 227,1. EM (int. rel., %) *m/z*: 434 (100,0); 406 (29,7); 326 (61,7); 297 (54,4); 207 (27,9).

2-Butil-3-(butilselanil)-5*H*-selenofeno[3,2-*c*]isocromen-5-ona **23g**:⁵⁹

Rendimento: 0,087 g (79%); sólido amarelo, p.f. = 60-63 °C (lit.¹⁶ 60-62 °C). RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 8,32-8,28 (m, 1H); 7,68 (td, *J* = 7,9 e 1,3 Hz, 1H); 7,45-7,41 (m, 1H); 7,38-7,35 (m, 1H); 3,11 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 2,91 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,69 (quint, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,60 (quint, *J* = 7,4 Hz, 2H); 1,50-1,36 (m, 4H); 0,98 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); 0,88 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). RMN de ¹³C{¹H} (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 162,2; 154,7; 152,2; 135,8; 135,3; 130,9; 127,6; 123,3; 119,1; 115,6; 114,6; 34,6; 33,0; 32,6; 28,2; 22,9; 22,4; 14,0; 13,7. RMN de ⁷⁷Se{¹H} (CDCl₃, 76 MHz) δ (ppm) = 521,8; 168,7. EM (int. rel., %) *m/z*: 442 (70,6); 385 (43,4); 343 (62,3); 305 (37,4); 263 (100,0).

2-(1,2-dietoxi-2-fenilvinil)benzoato de etila 46: Rendimento: 0,021 g (25%); sólido branco, p.f. = 70-73 °C. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 8,05-8,02 (m, 2H); 7,75-7,72 (m, 1H); 7,41-7,37 (m, 3H); 7,35-7,32 (m, 1H); 7,31-7,26 (m, 2H); 4,30 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H); 3,47-3,41 (m, 4H); 1,34 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H); 1,19 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H). RMN de ¹³C{¹H} (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 194,2; 169,9; 135,9; 135,4; 132,9; 132,5; 130,0; 129,96; 128,8; 128,7; 128,5; 128,1; 102,2; 61,4; 58,7; 15,1; 14,2. EM (int. rel., %) *m/z*: 311 (M⁺ - C₂H₅, 5,3); 251 (68,1); 149 (100,0); 105 (19,4); 77 (20,6). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para C₂₁H₂₄O₄ [M - C₂H₅]⁺: 311,1283, encontrada: 311,1282.

5.2.9. Procedimento para a síntese de 1*H*-isocromeno-1-tiona 47a-d

Os compostos **47** foram sintetizados realizando algumas modificações em um procedimento relatado na literatura.⁶⁸ A um tubo de ensaio, foram adicionados o reagente de Lawesson (0,13 mmol; 0,053 g) e o respectivo

composto **5** (0,25 mmol). Então a mistura reacional foi irradiada em um micro-ondas científico a 140 °C por 15 minutos (utilizando 200 W de potência de irradiação e 100 psi de pressão). O progresso da reação foi monitorado por CCD para avaliar o consumo de materiais de partida. Depois disso, a mistura resultante foi recebida em água destilada (10,0 mL) e o produto foi extraído com acetato de etila (3x 10,0 mL), a fase orgânica foi separada, seca sobre MgSO₄ e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo orgânico foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando hexano/acetato de etila como eluente para obter os compostos **47a-d** (90-99%). Todos os compostos foram caracterizados adequadamente por EM, EMAR, e RMN de ¹H, ¹³C{¹H} e ⁷⁷Se{¹H}.

3-Fenil-4-(fenilselanil)-1H-isocromeno-1-tiona 47a: Rendimento: 0,097 g (98%); sólido amarelo, p.f. = 140-142 °C. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 8,79-8,74 (m, 1H); 8,08-8,04 (m, 1H); 7,71-7,66 (m, 3H); 7,51-7,39 (m, 4H); 7,19-7,14 (m, 5H). RMN de ¹³C{¹H} (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 200,2; 162,1; 135,8; 133,8; 133,3; 133,2; 131,7; 130,6; 130,5; 130,1; 129,8; 129,3; 128,7; 128,1; 126,9; 108,3. RMN de ⁷⁷Se{¹H} (CDCl₃, 76 MHz) δ (ppm) = 295,3. EM (int. rel., %) *m/z*: 394 (63,4); 237 (100,0); 105 (60,4); 77 (57,8). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para C₂₁H₁₄OSSe [M]⁺: 393,9931, encontrada: 393,9932.

4-(4-Metoxifenilselanil)-3-fenil-1H-isocromeno-1-tiona 47b: Rendimento: 0,105 g (99%); sólido amarelo, p.f. = 111-113 °C. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 8,76-8,71 (m, 1H); 8,16-8,12 (m, 1H); 7,73-7,68 (m, 3H); 7,49-7,40 (m, 4H); 7,11 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 6,70 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 3,70 (s, 3H). RMN de ¹³C{¹H} (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 200,1; 161,5; 159,2; 135,6; 133,8; 133,3; 133,2; 132,1; 130,5; 130,4; 130,2; 129,6; 128,6; 128,2; 121,2; 115,4; 109,6; 55,4. RMN de ⁷⁷Se{¹H} (CDCl₃, 76 MHz) δ (ppm) = 282,5. EM (int. rel., %) *m/z*: 424 (18,3); 165 (30,5); 105 (100,0); 77 (42,6). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para C₂₂H₁₆O₂SSe [M]⁺: 424,0036, encontrada: 424,0032.

4-(4-Clorofenilselanil)-3-fenil-1H-isocromeno-1-tiona 47c: Rendimento: 0,098 g (92%); sólido amarelo, p.f. = 123-125 °C. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 8,78-8,75 (m, 1H); 8,03-8,0 (m, 1H); 7,74-7,70 (m, 1H); 7,68-7,65 (m, 2H); 7,54-7,50 (m, 1H); 7,47-7,40 (m, 3H); 7,16-7,08 (m, 4H). RMN de ¹³C{¹H}

(CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 199,9; 162,2; 135,9; 133,6; 133,4; 133,2; 132,9; 130,7; 130,6; 130,0; 129,9; 129,8; 128,4; 128,2; 108,1. RMN de ⁷⁷Se{¹H} (CDCl₃, 76 MHz) δ (ppm) = 295,3. EM (int. rel., %) *m/z*: 428 (32,2); 237 (100,0), 165 (56,8); 105 (97,5). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para C₂₁H₁₃ClOSse [M]⁺: 427,9541, encontrada: 427,9556.

4-(*n*-Butilselanil)-3-fenil-1*H*-isocromeno-1-tiona 47d: Rendimento: 0,084 g (90%); sólido amarelo, p.f. = 66-68 °C. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 8,80-8,77 (m, 1H); 8,29-8,26 (m, 1H); 7,85-7,81 (m, 1H); 7,75-7,73 (m, 2H); 7,57-7,52 (m, 1H); 7,48-7,45 (m, 3H); 2,56 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H); 1,40 (quint, *J* = 7,2 Hz, 2H); 1,17 (sext, *J* = 7,2 Hz, 2H); 0,74 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). RMN de ¹³C{¹H} (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 200,3; 160,8; 135,7; 134,1; 133,9; 133,4; 130,5; 130,3; 130,2; 129,5; 128,6; 128,0; 125,6; 31,8; 29,3; 22,7; 13,6. RMN de ⁷⁷Se{¹H} (CDCl₃, 76 MHz) δ (ppm) = 164,1. EM (int. rel., %) *m/z*: 374 (25,1), 165 (33,1), 105 (100,0), 77 (72,7). EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para C₁₉H₁₈OSse [M]⁺: 374,0244, encontrada: 374,0260.

5.2.10. Procedimento para a síntese de 2-(organiletinil)benzaldeídos 18a-h⁶⁹

Em um balão reacional de 100 mL e duas bocas, adicionou-se o 2-bromobenzaldeído **48** (10 mmol; 1,840 g), PdCl₂(PPh₃)₂ (2 mol%; 0,140 g), CuI (1 mol%; 0,019 g) e trietilamina (40,0 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética, atmosfera de argônio e temperatura ambiente por 10 minutos. Em seguida, adicionou-se o alquino apropriado **45** (12 mmol) e a reação permaneceu sob agitação magnética a 50 °C por 7 h. O progresso da reação foi monitorado por CCD para avaliar o consumo de materiais de partida. Após, adicionou-se uma solução saturada de NH₄Cl (40,0 mL) e o produto foi extraído utilizando acetato de etila (3x 20,0 mL). A fase orgânica foi separada, seca com sulfato de magnésio anidro (MgSO₄) e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo orgânico foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando hexano/acetato de etila como eluente para obter os compostos **18a-h** (70-91%).

5.2.11. Procedimento para a síntese de 2-(etinil)benzaldeído 18i^{64c}

Em um balão reacional de 25 mL adicionou-se o 2-[(trimetilsilil)etinil]benzaldeído **18h** (2,0 mmol; 0,404 g), K₂CO₃ (2,0 mmol; 0,276 g) e metanol (3,0 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética, atmosfera de argônio e temperatura ambiente por 2 h. O progresso da reação foi monitorado por CCD para avaliar o consumo do substrato **18h**. Após, adicionou-se uma solução de NaCl (10,0 mL) e o produto foi extraído utilizando acetato de etila (3x 10,0 mL). A fase orgânica foi separada, seca com sulfato de magnésio anidro (MgSO₄) e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo orgânico foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando hexano/acetato de etila (90:10) como eluente e o produto **18i** foi obtido em 86% de rendimento na forma de um óleo amarelo.

5.2.12. Síntese da 4-metil-*N'*-[2-(feniletinil)benzilideno]benzenossulfono-hidrazida **7a⁵¹**

Em um balão reacional de 25 mL adicionou-se o substrato **18a** (2,0 mmol; 0,404 g), benzenossulfonohidrazida **19a** (2,0 mmol; 0,372 g) e metanol (4,0 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética, atmosfera de argônio e temperatura ambiente por 3 h. Após, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto **7a** foi obtido em rendimento quantitativo na forma de um sólido branco.

5.2.13. Procedimento para a síntese das 4-calcogenilisoquinolínio(tosil)amidas **6a-ad**

A um tubo de ensaio, foram adicionados o apropriado 2-(etinil)benzaldeído **18** (0,25 mmol), 4-metilbenzenossulfonohidrazida **19a** (0,25 mmol, 0,047 g) e MeOH (2,0 mL). A mistura resultante foi sonicada usando uma sonda de ultrassom (20 kHz, 60% da amplitude sônica) por 20 min. Em seguida, dicalcogeneto de diorganoíla **2** ou **3** (0,25 mmol) e Oxone[®] (0,25 mmol, 0,076 g) foram adicionados e a mistura foi sonicada (60% da amplitude sônica para os compostos **6a-z**; 80% para os compostos **6aa-ad**) pelo tempo adicional indicado nos Esquemas 48 e 49 (foram realizadas pausas de 3 min a cada 15 min de reação). O progresso da reação foi monitorado por CCD para avaliar o consumo de materiais de partida. Após, adicionou-se uma solução de NaCl (10,0 mL) e o produto foi extraído utilizando dicloro metano (3x 10,0 mL), a fase orgânica foi separada, seca sobre MgSO₄ e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O

resíduo orgânico foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando hexano/acetato de etila como eluente para obter os compostos **6a-ad** (70-95%). Todos os compostos foram caracterizados adequadamente por EMAR e RMN de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ e $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ ou $^{125}\text{Te}\{^1\text{H}\}$.

[3-fenil-4-(fenilselanil)isoquinolin-2-io-2-il](tosil)amida 6a:⁵¹ Rendimento: 0,126 g (95%); sólido amarelo, p.f. = 197-199 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 9,84 (s, 1H); 8,48 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 8,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,91-7,87 (m, 1H); 7,82-7,78 (m, 1H); 7,30-7,27 (m, 1H); 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,13-7,05 (m, 5H); 6,96 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 6,92-6,90 (m, 2H); 6,73-6,71 (m, 2H); 2,34 (s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 152,7; 150,3; 140,8; 140,6; 137,2; 135,2; 133,7; 131,3; 130,9; 130,4; 130,1; 129,8; 129,6; 129,2; 129,1; 128,7; 127,5; 127,44; 127,4; 126,7; 21,5. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 353,0. EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{SSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 531,0645, encontrada: 531,0638.

[3-Fenil-4-(4-tolilselanil)isoquinolin-2-io-2-il](tosil)amida 6b: Rendimento: 0,120 g (88%); sólido amarelo, p.f. = 81-83 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 9,81 (s, 1H); 8,50 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 8,16 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,89 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,79 (t, J = 7,2 Hz, 1H); 7,33-7,26 (m, 1H); 7,20-7,09 (m, 4H); 6,97 (d, J = 7,3 Hz, 2H); 6,89-6,77 (m, 6H); 2,34 (s, 3H); 2,21 (s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 152,4; 150,5; 141,2; 139,9; 137,7; 137,5; 135,5; 133,6; 131,3; 130,4; 130,3; 130,2; 129,8; 129,23; 129,2; 128,8; 128,7; 127,39; 127,4; 127,3; 126,8; 21,5; 21,1. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 344,7. EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2\text{SSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 545,0802, encontrada: 545,0796.

{4-[(4-Metoxifenil)selanil]-3-fenilisoquinolin-2-io-2-il}(tosil)amida 6c:⁵¹ Rendimento: 0,129 g (92%); sólido laranja, p.f. = 81-83 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 9,77 (s, 1H); 8,55 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 8,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,90 (t, J = 7,4 Hz, 1H); 7,78 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,30 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,17-7,11 (m, 4H); 6,96 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 6,89 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 6,75 (d, J = 7,5 Hz, 2H); 6,60 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 3,68 (s, 3H); 2,34 (s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 159,5; 152,1; 150,0; 140,7; 140,6; 137,2; 135,1; 133,8; 133,6; 130,9; 130,32; 130,3; 129,5; 129,2; 129,1; 128,7; 127,4; 126,6;

120,9; 115,2; 55,4; 21,5. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 338,8. EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3\text{SSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 561,0751, encontrada: 561,0749.

[3-Fenil-4-(2-tolilselanil)isoquinolin-2-io-2-il](tosil)amida 6d: Rendimento: 0,125 g (92%); sólido laranja, p.f. = 94-97 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 9,87 (s, 1H); 8,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 8,18 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,87 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,80 (t, J = 7,4 Hz, 1H); 7,26 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,17 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,07-7,02 (m, 4H); 6,96 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 6,84-6,79 (m, 1H); 6,66 (d, J = 7,4 Hz, 2H); 6,55 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 2,32 (s, 3H); 2,06 (s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 152,5; 150,2; 140,8; 140,4; 137,7; 137,3; 135,3; 133,5; 132,5; 130,5; 130,43; 130,4; 129,75; 129,7; 129,6; 129,1; 128,9; 128,6; 127,3; 127,2; 127,0; 126,6; 21,8; 21,4. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 317,1. EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2\text{SSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 545,0802, encontrada: 545,0791.

{4-[(2-Metoxifenil)selanil]-3-fenilisoquinolin-2-io-2-il}(tosil)amida 6e: Rendimento: 0,130 g (93%); sólido amarelo, p.f. = 178-180 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 9,85 (s, 1H); 8,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 8,17 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 7,87-7,78 (m, 2H); 7,28-7,25 (m, 1H); 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,13-7,06 (m, 3H); 6,97 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 6,76-6,71 (m, 3H); 6,62 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 6,42-6,38 (m, 1H); 3,66 (s, 3H); 2,33 (s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 156,4; 152,9; 150,4; 140,9; 140,5; 137,6; 135,3; 133,6; 130,4; 130,1; 129,8; 129,5; 129,4; 129,1; 128,8; 128,7; 128,3; 127,3; 127,2; 126,7; 121,8; 120,7; 110,8; 55,8; 21,5. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 306,3. EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3\text{SSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 561,0751, encontrada: 561,0744.

{4-[(4-Clorofenil)selanil]-3-fenilisoquinolin-2-io-2-il}(tosil)amida 6f: Rendimento: 0,123 g (87%); sólido laranja, p.f. = 85-87 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 9,87 (s, 1H); 8,45 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 8,19 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,94-7,90 (m, 1H); 7,84-7,80 (m, 1H); 7,31-7,27 (m, 1H); 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,10 (t, J = 7,8 Hz, 2H); 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 6,96 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 6,83 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 6,70 (d, J = 7,4 Hz, 2H); 2,35 (s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 152,7; 150,6; 140,9; 140,6; 137,0; 135,4; 133,7;

133,5; 132,3; 130,5; 130,0; 129,75; 129,7; 129,4; 129,2; 129,1; 128,9; 128,8; 127,5; 127,4; 126,6; 21,5. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 348,2. EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{SSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 565,0256, encontrada: 565,0248.

{4-[(4-Fluorfenil)selanil]-3-fenilisoquinolin-2-io-2-il}(tosil)amida 6g:

Rendimento: 0,117 g (85%); sólido amarelo, p.f. = 87-89 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 9,84 (s, 1H); 8,51 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 8,18 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,95-7,91 (m, 1H); 7,83-7,79 (m, 1H); 7,31-7,27 (m, 1H); 7,16 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,13-7,08 (m, 2H); 6,96 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 6,91-6,88 (m, 2H); 6,78-6,71 (m, 4H); 2,34 (s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 162,3 (d, $^1J_{\text{C-F}}$ = 246,8 Hz); 152,4; 150,5; 140,9; 140,4; 137,1; 135,4; 134,9; 134,8; 133,6 (d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 8,0 Hz); 133,4; 130,5; 130,2; 129,8; 129,1; 128,9; 128,7; 127,4; 126,7; 125,4 (d, $^4J_{\text{C-F}}$ = 3,3 Hz); 116,7 (d, $^2J_{\text{C-F}}$ = 21,7 Hz); 21,4. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 344,9. RMN de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 376 MHz) δ (ppm) = -113,2. EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{FN}_2\text{O}_2\text{SSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 549,0551, encontrada: 549,0546.

{4-[(2-Clorofenil)selanil]-3-fenilisoquinolin-2-io-2-il}(tosil)amida 6h:

Rendimento: 0,127 g (90%); sólido laranja, p.f. = 94-96 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 9,90 (s, 1H); 8,35 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 8,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,93-7,88 (m, 1H); 7,86-7,82 (m, 1H); 7,31-7,24 (m, 2H); 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,11-7,06 (m, 3H); 6,98 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 6,88 (td, J = 7,8 e 1,3 Hz, 1H); 6,76-6,74 (m, 2H); 6,44 (dd, J = 7,8 e 1,3 Hz, 1H); 2,34 (s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 153,3; 151,0; 141,1; 140,3; 137,3; 135,7; 133,7; 133,4; 132,0; 130,72; 130,7; 129,92; 129,9; 129,8; 129,3; 129,08; 129,1; 128,8; 128,2; 127,8; 127,6; 127,5; 126,8; 21,6. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 345,1. EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{SSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 565,0256, encontrada: 565,0246.

{3-Fenil-4-[(3-(trifluormetil)fenil)selanil]isoquinolin-2-io-2-il}(tosil)amida 6i:

Rendimento: 0,127 g (85%); sólido marrom, p.f. = 171-174 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 9,83 (s, 1H); 8,48 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 8,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,92-7,86 (m, 1H); 7,84-7,77 (m, 1H); 7,30-7,27 (m, 1H); 7,19-7,06 (m, 6H); 6,99-6,89 (m, 4H); 6,72 (d, J = 7,3 Hz, 2H); 2,34 (s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$

(CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 152,9; 150,8; 141,0; 140,5; 137,2; 135,6; 134,5; 133,3; 131,9; 131,7 (q, $^2J_{C-F}$ = 32,4 Hz); 130,7; 130,04; 130,0; 129,9; 129,23; 129,2; 128,9; 128,8; 127,8 (q, $^3J_{C-F}$ = 3,7 Hz); 127,5; 126,7; 125,0 (q, $^1J_{C-F}$ = 271,0 Hz); 124,4 (q, $^3J_{C-F}$ = 3,7 Hz); 21,5. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl₃, 76 MHz) δ (ppm) = 357,3. RMN de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ (CDCl₃, 376 MHz) δ (ppm) = -62,9. EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para C₂₉H₂₂F₃N₂O₂SSe [M+H]⁺: 599,0519, encontrada: 599,0515.

[4-(Mesitilselanil)-3-fenilisoquinolin-2-io-2-il](tosil)amida 6j: Rendimento: 0,124 g (87%); sólido amarelo, p.f. = 86-88 °C. RMN de ^1H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 9,72 (s, 1H); 8,13-8,08 (m, 2H); 7,78-7,72 (m, 2H); 7,30-7,26 (m, 1H); 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,08 (t, J = 7,8 Hz, 2H); 6,97 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 6,70 (s, 2H); 6,66 (d, J = 7,4 Hz, 2H); 2,35 (s, 3H); 2,18 (s, 3H); 1,97 (s, 6H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 149,4; 148,6; 140,9; 140,8; 140,4; 138,7; 136,5; 134,5; 133,3; 132,3; 130,2; 129,7; 129,6; 129,3; 129,12; 129,1; 128,8; 127,6; 127,4; 126,9; 126,7; 23,9; 21,5; 20,9. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl₃, 76 MHz) δ (ppm) = 292,0. EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para C₃₁H₂₉N₂O₂SSe [M+H]⁺: 573,1115, encontrada: 573,1109.

[4-(Naftalen-2-ilselanil)-3-fenilisoquinolin-2-io-2-il](tosil)amida 6k: Rendimento: 0,138 g (95%); sólido amarelo, p.f. = 162-165 °C. RMN de ^1H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 9,83 (s, 1H); 8,41 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 8,15-8,12 (m, 1H); 7,79-7,73 (m, 4H); 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,47-7,42 (m, 1H); 7,40-7,36 (m, 1H); 7,19-7,14 (m, 3H); 7,08 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 7,00-6,88 (m, 5H); 6,69 (d, J = 7,4 Hz, 2H); 2,32 (s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 152,4; 150,2; 140,7; 140,6; 137,2; 135,2; 134,0; 133,4; 132,5; 130,5; 130,4; 130,2; 130,1; 129,9; 129,6; 129,1; 128,8; 128,78; 128,7; 128,4; 127,4; 127,3; 126,9; 126,7; 126,6; 126,0; 125,9; 21,5. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl₃, 76 MHz) δ (ppm) = 307,3. EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para C₃₂H₂₅N₂O₂SSe [M+H]⁺: 581,0802, encontrada: 581,0803.

[4-(Etilselanil)-3-fenilisoquinolin-2-io-2-il](tosil)amida 6l: Rendimento: 0,101 g (84%); sólido amarelo, p.f. = 197-200 °C. RMN de ^1H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 9,76 (s, 1H); 8,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 8,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 8,03-7,99 (m, 1H); 7,87-7,83 (m, 1H); 7,36-7,32 (m, 1H); 7,22-7,16 (m, 4H); 6,97 (d, J = 8,0 Hz,

2H); 6,90-6,87 (m, 2H); 2,50 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H); 2,35 (s, 3H); 1,06 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 152,4; 149,6; 140,8; 140,7; 137,9; 135,0; 133,9; 130,5; 130,3; 129,6; 129,5; 129,2; 129,1; 128,7; 127,4; 127,1; 126,7; 24,3; 21,5; 15,5. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 265,2. EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{SSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 483,0645, encontrada: 483,0632.

[4-(Butilselanil)-3-fenilisoquinolin-2-io-2-il](tosil)amida 6m: Rendimento: 0,111 g (87%); sólido marrom, p.f. = 150-152 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 9,77 (s, 1H); 8,62 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H); 8,16 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 8,03-7,99 (m, 1H); 7,86-7,82 (m, 1H); 7,34 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,21-7,17 (m, 4H); 6,97 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 6,88 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H); 2,47 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 2,35 (s, 3H); 1,26 (quint, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,11 (sext, $J = 7,3$ Hz, 2H); 0,71 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 152,0; 149,4; 140,7; 140,6; 137,7; 135,0; 133,7; 130,4; 130,3; 129,7; 129,5; 129,1; 129,0; 128,6; 127,3; 127,0; 126,6; 31,9; 30,3; 22,5; 21,4; 13,3. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 235,1. EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2\text{SSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 511,0958, encontrada: 511,0954.

{4-[(2,3-Dihidroxipropil)selanil]-3-fenilisoquinolin-2-io-2-il}(tosil)amida 6n: Rendimento: 0,106 g (80%); óleo amarelo. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 9,65 (s, 1H); 8,60 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H); 8,11 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H); 8,01-7,95 (m, 1H); 7,81-7,76 (m, 1H); 7,31-7,26 (m, 1H); 7,12 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 7,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 6,94 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 6,84 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H); 3,42-3,37 (m, 1H); 3,30 (dd, $J = 11,3$ e $3,1$ Hz, 1H); 3,19-3,15 (m, 1H); 3,07-2,92 (br, 2H); 2,59 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H); 2,34 (s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 152,1; 150,4; 141,1; 140,2; 138,0; 135,6; 133,7; 130,63; 130,6; 130,4; 129,9; 129,31; 129,3; 128,9; 127,5; 127,2; 126,6; 71,0; 65,3; 33,8; 21,6. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 201,0. EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{SSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 529,0700, encontrada: 529,0715.

[3-Fenil-4-(piridin-2-ilselanil)isoquinolin-2-io-2-il](tosil)amida 6o: Rendimento: 0,105 g (79%); sólido laranja, p.f. = 144-147 °C. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ (ppm) = 10,08 (s, 1H); 8,59 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 8,34-8,31 (m, 1H); 8,25-8,23 (m, 1H); 8,08-8,04 (m, 1H); 7,99-7,95 (m, 1H); 7,51 (td, $J =$

7,7 e 1,9 Hz, 1H); 7,27-7,23 (m, 1H); 7,13-7,10 (m, 1H); 7,07-7,03 (m, 4H); 6,99-6,96 (m, 2H); 6,93-6,91 (m, 1H); 6,59-6,56 (m, 2H); 2,30 (s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ (ppm) = 155,7; 152,2; 151,1; 150,1; 140,6; 140,3; 137,5; 136,8; 135,8; 134,1; 130,5; 130,0; 129,3; 129,1; 128,33; 128,3; 127,23; 127,2; 126,8; 125,9; 124,1; 121,3; 20,9. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (DMSO- d_6 , 76 MHz) δ (ppm) = 391,8. EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2\text{SSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 532,0598, encontrada: 532,0579.

[4-(Fenilselanil)-3-(4-tolil)isoquinolin-2-io-2-il](tosil)amida 6p: Rendimento: 0,118 g (87%); sólido amarelo, p.f. = 89-90 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 9,79 (s, 1H); 8,46-8,42 (m, 1H); 8,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,89-7,84 (m, 1H); 7,80-7,76 (m, 1H); 7,20-7,17 (m, 2H); 7,15-7,11 (m, 1H); 7,10-7,06 (m, 2H); 6,97-6,94 (m, 3H); 6,93-6,90 (m, 3H); 6,67-6,64 (m, 2H); 2,36 (s, 3H); 2,34 (s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 153,0; 150,3; 140,8; 140,7; 138,8; 137,2; 135,2; 131,4; 130,9; 130,8; 130,3; 130,1; 129,8; 129,6; 129,5; 129,2; 129,0; 128,1; 127,44; 127,4; 126,7; 21,7; 21,5. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 351,4. EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2\text{SSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 545,0802, encontrada: 545,0790.

[4-(Fenilselanil)-3-(2-tolil)isoquinolin-2-io-2-il](tosil)amida 6q: Rendimento: 0,121 g (89%); sólido amarelo, p.f. = 88-89 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 9,85 (s, 1H); 8,47-8,44 (m, 1H); 8,15 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,89-7,85 (m, 1H); 7,82-7,78 (m, 1H); 7,25-7,20 (m, 3H); 7,17-7,13 (m, 1H); 7,10-7,06 (m, 3H); 6,98 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 6,95-6,91 (m, 2H); 6,78 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 6,21 (dd, J = 7,5 e 0,8 Hz, 1H); 2,34 (s, 3H); 1,85 (s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 152,4; 149,1; 140,9; 140,8; 137,3; 136,8; 134,9; 133,8; 131,4; 130,7; 130,4; 129,9; 129,7; 129,6; 129,5; 129,4; 129,1; 127,7; 127,6; 126,9; 125,0; 21,5; 19,8. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 350,0. EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2\text{SSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 545,0802, encontrada: 545,0819.

3-(4-Clorofenil)-4-(fenilselanil)isoquinolin-2-io-2-il(tosil)amida 6r:⁵¹ Rendimento: 0,127 g (90%); sólido amarelo, p.f. = 220-223 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 9,77 (s, 1H); 8,54 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 8,19 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,97-7,92 (m, 1H); 7,88-7,83 (m, 1H); 7,18-7,15 (m, 3H); 7,11-7,06 (m, 2H); 7,02-6,97 (m, 4H); 6,89 (d, J = 7,4 Hz, 2H); 6,64 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 2,36

(s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 151,5; 150,7; 141,0; 140,8; 137,4; 135,5; 135,0; 131,8; 131,6; 131,2; 131,0; 130,7; 130,2; 129,7; 129,66; 129,2; 129,1; 127,7; 127,53; 127,5; 126,5; 21,6. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 352,1. EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{SSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 565,0256, encontrada: 565,0254.

[3-(2-Clorofenil)-4-(fenilselanil)isoquinolin-2-io-2-il](tosil)amida 6s:

Rendimento: 0,131 g (93%); sólido amarelo, p.f. = 97-98 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 9,81 (s, 1H); 8,45 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 8,13 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,89-7,85 (m, 1H); 7,83-7,79 (m, 1H); 7,33-7,29 (m, 4H); 7,27-7,25 (m, 1H); 7,19-7,14 (m, 1H); 7,12-7,08 (m, 2H); 7,04-7,01 (m, 3H); 6,97-6,92 (m, 1H); 6,43-6,40 (m, 1H); 2,36 (s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 149,8; 148,8; 141,3; 140,6; 136,6; 135,0; 134,2; 133,5; 131,5; 131,4; 130,8; 130,7; 130,6; 130,5; 129,7; 129,5; 129,3; 129,2; 129,1; 127,84; 127,8; 127,0; 126,1; 21,6. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 351,6. EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{SSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 565,0256, encontrada: 565,0247.

[3-Butil-4-(fenilselanil)isoquinolin-2-io-2-il](tosil)amida 6t: Rendimento: 0,113 g (89%); sólido amarelo, p.f. = 111-113 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 9,63 (s, 1H); 8,46 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 8,03 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,88-7,84 (m, 1H); 7,75-7,71 (m, 1H); 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,21-7,17 (m, 3H); 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,07-7,04 (m, 2H); 3,19-3,15 (m, 2H); 2,33 (s, 3H); 1,54-1,46 (m, 2H); 1,31 (sext, J = 7,3 Hz, 2H); 0,84 (t, J = 7,3 Hz, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 156,6; 150,4; 141,4; 140,7; 137,9; 135,3; 131,0; 130,0; 129,9; 129,7; 129,4; 129,3; 128,9; 127,4; 127,3; 126,7; 126,5; 32,9; 30,9; 23,0; 21,6; 13,7. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 311,3. EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2\text{SSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 511,0958, encontrada: 511,0946.

[3-(Hidroximetil)-4-(fenilselanil)isoquinolin-2-io-2-il](tosil)amida 6u:

Rendimento: 0,103 g (85%); óleo amarelo. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ (ppm) = 9,84 (s, 1H); 8,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 8,35-8,32 (m, 1H); 8,05-8,00 (m, 1H); 7,92-7,88 (m, 1H); 7,32-7,29 (m, 2H); 7,27-7,24 (m, 3H); 7,18-7,14 (m, 4H); 5,55 (br, 1H); 4,63 (s, 2H); 2,26 (s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz) δ

(ppm) = 152,6; 151,6; 141,0; 139,6; 136,7; 136,0; 131,1; 130,5; 130,4; 130,3; 129,8; 129,4; 129,2; 128,1; 127,3; 127,1; 126,0; 58,6; 20,9. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (DMSO- d_6 , 76 MHz) δ (ppm) = 320,2. EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{SSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 485,0438, encontrada: 485,0425.

[4-(Fenilselanil)isoquinolin-2-io-2-il](tosil)amida 6w: Rendimento: 0,096 g (85%); sólido amarelo, p.f. = 226-229 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 9,19 (s, 1H); 8,19 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 8,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,98-7,93 (m, 1H); 7,85-7,80 (m, 1H); 7,68 (s, 1H); 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,45-7,39 (m, 3H); 7,36-7,32 (m, 2H); 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 2,39 (s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 145,6; 141,5; 139,3; 138,1; 135,4; 134,6; 134,4; 132,5; 130,8; 130,6; 130,0; 129,6; 129,4; 127,7; 127,3; 125,9; 125,2; 21,7. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 363,2. EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{SSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 455,0332, encontrada: 455,0309.

[3-(4-Tolil)-4-(4-tolilselanil)isoquinolin-2-io-2-il](tosil)amida 6x: Rendimento: 0,123 g (88%); sólido amarelo, p.f. = 167-170 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 9,75 (s, 1H); 8,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 8,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,88-7,83 (m, 1H); 7,79-7,75 (m, 1H); 7,18 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 6,96-6,84 (m, 8H); 6,67 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 2,36 (s, 3H); 2,34 (s, 3H); 2,22 (s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 152,7; 150,5; 141,0; 140,3; 138,8; 137,6; 137,4; 135,3; 131,2; 130,7; 130,4; 130,3; 130,2; 129,7; 129,3; 129,0; 128,1; 127,5; 127,3; 126,8; 21,6; 21,5; 21,1. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 344,9. EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2\text{SSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 559,0958, encontrada: 559,0959.

{3-(4-Clorofenil)-4-[(4-clorofenil)selanil]isoquinolin-2-io-2-il}(tosil)amida 6y: Rendimento: 0,126 g (84%); sólido amarelo, p.f. = 205-208 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 9,81 (s, 1H); 8,50 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 8,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,99-7,95 (m, 1H); 7,88-7,85 (m, 1H); 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,06-7,03 (m, 3H); 7,01-6,98 (m, 3H); 6,84-6,81 (m, 2H); 6,67-6,64 (m, 2H); 2,37 (s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 151,6; 151,2; 141,2; 140,6; 137,3; 135,8; 135,2; 134,1; 132,5; 131,7; 131,6; 130,8; 129,94; 129,9; 129,8; 129,2; 129,0; 128,9; 127,64; 127,6; 126,6; 21,6. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76

MHz) δ (ppm) = 349,1. EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $C_{28}H_{21}Cl_2N_2O_2SSe$ $[M+H]^+$: 598,9866, encontrada: 598,9852.

[3-Butil-4-(butilselanyl)isoquinolin-2-ilo-2-il](tosil)amida 6z: Rendimento: 0,098 g (80%); sólido marrom, p.f. = 86-89 °C. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) = 9,52 (s, 1H); 8,56 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 8,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,99-7,94 (m, 1H); 7,77-7,73 (m, 1H); 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 3,23-3,19 (m, 2H); 2,77 (t, J = 7,3 Hz, 2H); 2,36 (s, 3H); 1,57-1,47 (m, 4H); 1,36 (sext, J = 7,3 Hz, 4H); 0,90-0,84 (m, 6H). RMN de $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm) = 155,9; 149,6; 141,3; 140,7; 138,1; 135,0; 129,5; 129,4; 128,9; 128,1; 126,6; 126,4; 32,9; 32,3; 30,9; 30,8; 23,0; 22,9; 21,5; 13,7; 13,5. RMN de $^{77}Se\{^1H\}$ ($CDCl_3$, 76 MHz) δ (ppm) = 199,3. EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $C_{24}H_{31}N_2O_2SSe$ $[M+H]^+$: 491,1271, encontrada: 491,1259.

[3-Fenil-4-(feniltelanyl)isoquinolin-2-ilo-2-il](tosil)amida 6aa: Rendimento: 0,116 g (80%); sólido amarelo, p.f. = 198-200 °C. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) = 9,74 (s, 1H); 8,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 8,10-8,07 (m, 1H); 7,81-7,72 (m, 2H); 7,34-7,26 (m, 3H); 7,20-7,12 (m, 5H); 7,09-7,04 (m, 2H); 6,95 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 6,76-6,72 (m, 2H); 2,34 (s, 3H). RMN de $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm) = 153,7; 150,0; 140,7; 138,5; 137,0; 136,9; 134,9; 133,6; 130,2; 130,0; 129,9; 129,6; 129,1; 129,0; 128,4; 127,7; 127,2; 126,7; 120,8; 116,2; 21,5. RMN de $^{125}Te\{^1H\}$ ($CDCl_3$, 127 MHz) δ (ppm) = 622,4. EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $C_{28}H_{23}N_2O_2STe$ $[M+H]^+$: 581,0542, encontrada: 581,0524.

[3-Fenil-4-(4-toliltelanyl)isoquinolin-2-ilo-2-il](tosil)amida 6ab: Rendimento: 0,113 g (76%); sólido laranja, p.f. = 183-185 °C. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) = 9,71 (s, 1H); 8,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 8,09-8,06 (m, 1H); 7,81-7,72 (m, 2H); 7,36-7,31 (m, 1H); 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,18-7,13 (m, 4H); 6,95 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 6,89 (d, J = 7,9 Hz, 2H); 6,77-6,74 (m, 2H); 2,35 (s, 3H); 2,25 (s, 3H). RMN de $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm) = 153,5; 149,8; 140,7; 138,7; 138,6; 137,5; 136,9; 134,8; 133,6; 130,8; 130,1; 129,6; 129,2; 129,1; 129,0; 127,8; 127,2; 126,7; 125,9; 120,9; 112,1; 21,5; 21,3. RMN de $^{125}Te\{^1H\}$ ($CDCl_3$, 127 MHz) δ (ppm) = 623,7. EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $C_{29}H_{25}N_2O_2STe$ $[M+H]^+$: 595,0699, encontrada: 595,0684.

{4-[4-Clorofenil]telanil]-3-fenilisoquinolin-2-io-2-il}(tosil)amida 6ac:

Rendimento: 0,117 g (76%); sólido amarelo, p.f. = 178-180 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 9,74 (s, 1H); 8,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 8,13-8,09 (m, 1H); 7,85-7,76 (m, 2H); 7,36-7,31 (m, 1H); 7,21-7,18 (m, 2H); 7,17-7,12 (m, 4H); 7,05-7,02 (m, 2H); 6,96 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 6,75-6,71 (m, 2H); 2,35 (s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 153,9; 150,2; 140,9; 140,7; 138,5; 138,3; 136,8; 135,1; 135,0; 133,4; 130,3; 130,2; 130,1; 129,8; 129,21; 129,2; 127,8; 127,3; 126,7; 120,6; 113,7; 21,6. RMN de $^{125}\text{Te}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 127 MHz) δ (ppm) = 621,7. EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{STe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 615,0153, encontrada: 615,0125.

4-(Butiltelanil)-3-fenilisoquinolin-2-io-2-il}(tosil)amida 6ad:

Rendimento: 0,098 g (70%); sólido marrom, p.f. = 111-113 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 9,71 (s, 1H); 8,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 8,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 8,0-7,96 (m, 1H); 7,84-7,80 (m, 1H); 7,37-7,32 (m, 1H); 7,20-7,16 (m, 4H); 6,96 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 6,85-6,82 (m, 2H); 2,58 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 2,35 (s, 3H); 1,42 (quint, J = 7,4 Hz, 2H); 1,13 (sext, J = 7,4 Hz, 2H); 0,73 (t, J = 7,4 Hz, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 153,8; 149,5; 140,8; 140,7; 139,2; 136,9; 135,0; 133,8; 130,4; 130,2; 129,8; 129,1; 128,9; 127,6; 126,9; 126,7; 118,2; 33,5; 24,8; 21,5; 13,3; 12,6. RMN de $^{125}\text{Te}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 127 MHz) δ (ppm) = 416,8. EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2\text{STe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 561,0855, encontrada: 561,0837.

5.2.14. Procedimento para a síntese de (3-fenil-4-(fenilselanil)isoquinolin-1-il)fosfonato de dietila 50

O composto **50** foi preparado de acordo com um procedimento publicado.⁷³ A um balão reacional de 25 mL equipado com barra de agitação magnética e um condensador de refluxo, foi adicionado o substrato **6a** (0,25 mmol, 0,133 g), fosfonato de dietila **49** (0,5 mmol, 0,069 g), dicloroetano (2,0 mL), CuI (10 mol%, 0,005 g) e K_2CO_3 (0,5 mmol, 0,069 g). Em seguida, a reação foi agitada a 100 °C por 24 h e após esse período a solução resultante foi resfriada à temperatura ambiente e recebida em água destilada (10,0 mL). O

⁷³ Zhan, X.-C.; Hei, Y.-Y.; Song, J.-L.; Qian, P.-C.; Zhang, X.-G.; Deng, C.-L. *Org. Chem. Front.*, **2019**, 6, 1453.

produto foi extraído com dicloro metano (3x 10,0 mL), a fase orgânica foi separada, seca sobre MgSO₄ e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo orgânico foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando hexano/acetato de etila como eluente (80:20) para obter o composto **50** com 53% de rendimento. O composto obtido foi caracterizado adequadamente por EMAR e RMN de ¹H, ¹³C{¹H}, ⁷⁷Se{¹H} e ³¹P{¹H}.

(3-Fenil-4-(fenilselanil)isoquinolin-1-il)fosfonato de etila 50: Rendimento: 0,066 g (53%); óleo amarelo. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 8,90-8,86 (m, 1H); 8,54-8,50 (m, 1H); 7,71-7,64 (m, 2H); 7,60-7,57 (m, 2H); 7,40-7,37 (m, 3H); 7,07-7,02 (m, 3H); 7,01-6,97 (m, 2H); 4,46-4,32 (m, 4H); 1,39 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H). RMN de ¹³C{¹H} (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 156,9 (d, ³J_{C-P} = 25,2 Hz); 153,2 (d, ¹J_{C-P} = 221,8 Hz); 141,6; 138,8 (d, ³J_{C-P} = 10,4 Hz); 132,7; 131,7; 130,3; 129,6; 129,5 (d, ⁴J_{C-P} = 1,9 Hz); 129,3; 128,9 (d, ²J_{C-P} = 29,1 Hz); 128,4 (d, ³J_{C-P} = 6,7 Hz); 127,7; 127,6; 126,6; 126,5; 125,9 (d, ⁴J_{C-P} = 4,1 Hz); 63,9 (d, ²J_{C-P} = 6,8 Hz); 16,5 (d, ³J_{C-P} = 6,4 Hz). RMN de ⁷⁷Se{¹H} (CDCl₃, 76 MHz) δ (ppm) = 313,3. RMN de ³¹P{¹H} (CDCl₃, 163 MHz) δ (ppm) = 4,2. EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para C₂₅H₂₅NO₃PSe [M+H]⁺: 498,0737, encontrada: 498,0728.

5.2.15. Procedimento para a síntese de 2,5-difenil-6-(fenilselanil)pirazol[5,1-a]isoquinolina 51

O composto **51** foi preparado de acordo com um procedimento publicado.⁴⁸ A um balão reacional de 25 mL equipado com uma barra de agitação magnética foi adicionada a mistura de **6a** (0,25 mmol, 0,133 g), fenilacetileno **45a** (0,375 mmol, 0,038 g), AgOTf (10 mol%, 0,006 g), DBU (0,75 mmol, 0,114 g) e DCE:CCl₄ (3,0 mL, 1:2). Em seguida, a mistura reacional foi agitada à 25 °C por 12 h. Após, a solução resultante foi diluída em água (10,0 mL) e o produto foi extraído com acetato de etila (3x 10,0 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO₄ e concentrada sob vácuo. O resíduo orgânico foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando hexano/acetato de etila como eluente (80:20) para obter o composto **51** com 65% de rendimento. O composto obtido foi caracterizado adequadamente por EMAR e RMN de ¹H, ¹³C{¹H} e ⁷⁷Se{¹H}.

2,5-Difenil-6-(fenilselanil)pirazol[5,1-a]isoquinolina 51:⁵¹ Rendimento: 0,077 g (65%); sólido branco, p.f. = 182-185 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,39-8,35 (m, 1H); 8,16-8,13 (m, 1H); 7,88-7,84 (m, 2H); 7,57-7,53 (m, 1H); 7,51-7,49 (m, 1H); 7,47-7,44 (m, 5H); 7,37-7,34 (m, 3H); 7,31-7,27 (m, 1H); 7,13-7,07 (m, 5H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 153,3; 144,6; 140,9; 135,4; 133,5; 133,2; 130,6; 130,4; 129,7; 129,4; 129,2; 129,1; 128,8; 128,77; 128,6; 128,1; 128,0; 126,7; 126,2; 124,4; 123,9; 112,5; 95,4. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 304,4. EMAR (APCI-QTOF) massa calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 477,0870, encontrada: 477,0857.

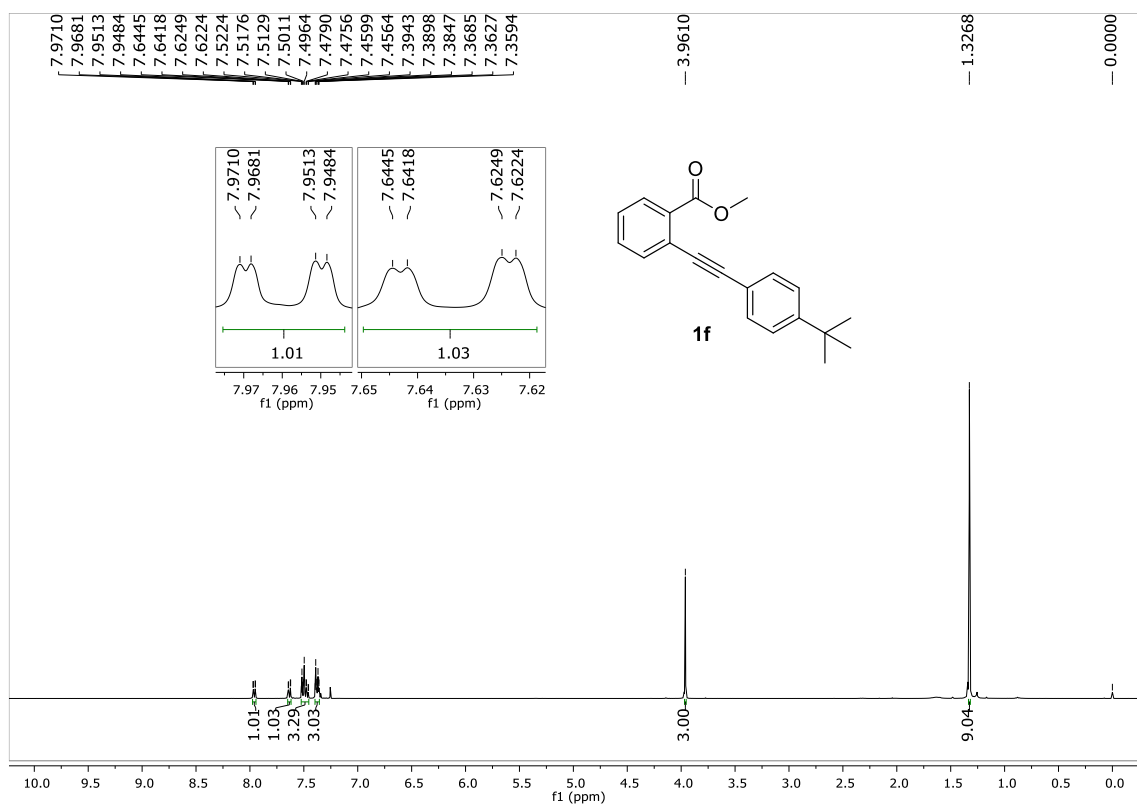


Figura 37: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **1f**.

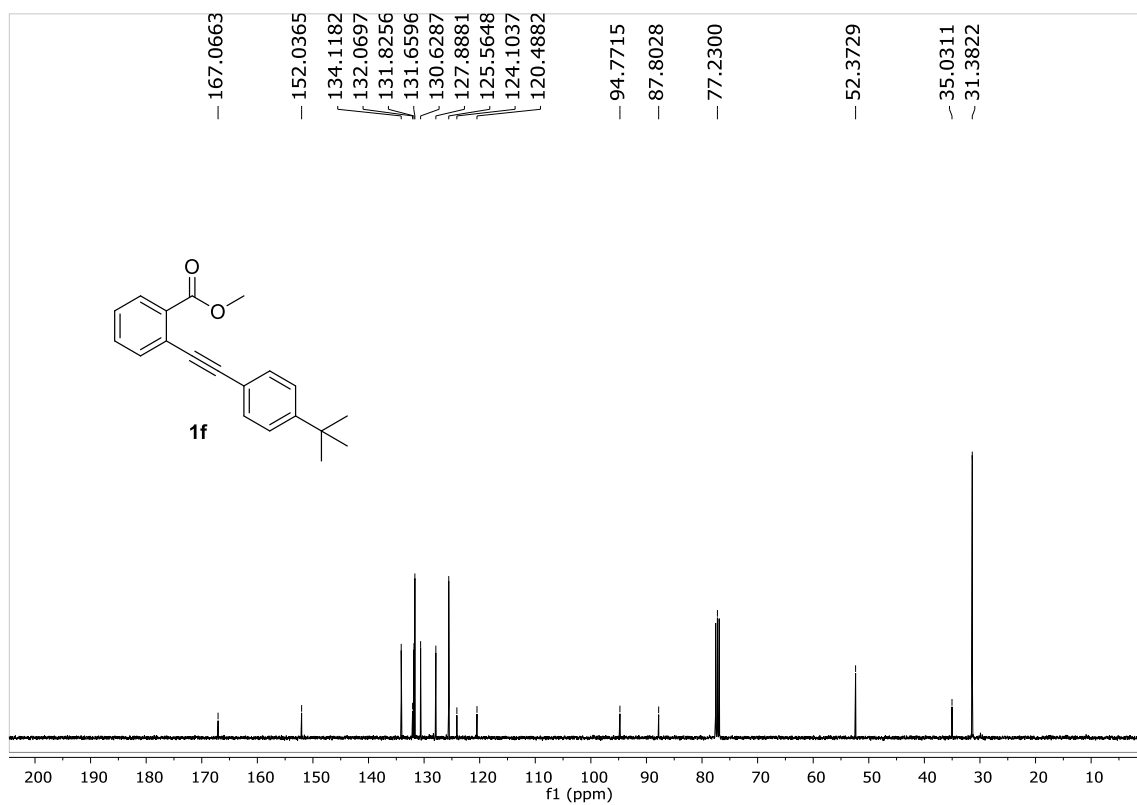


Figura 38: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do composto **1f**.

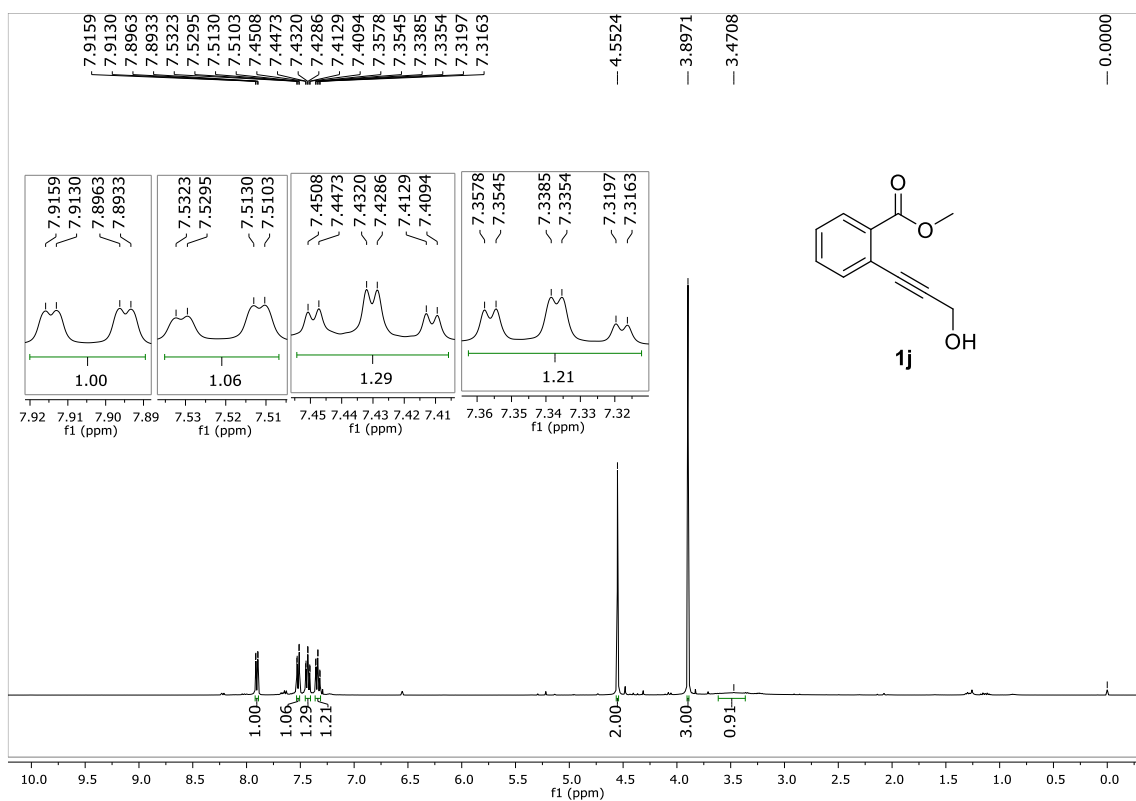


Figura 39: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **1j**.

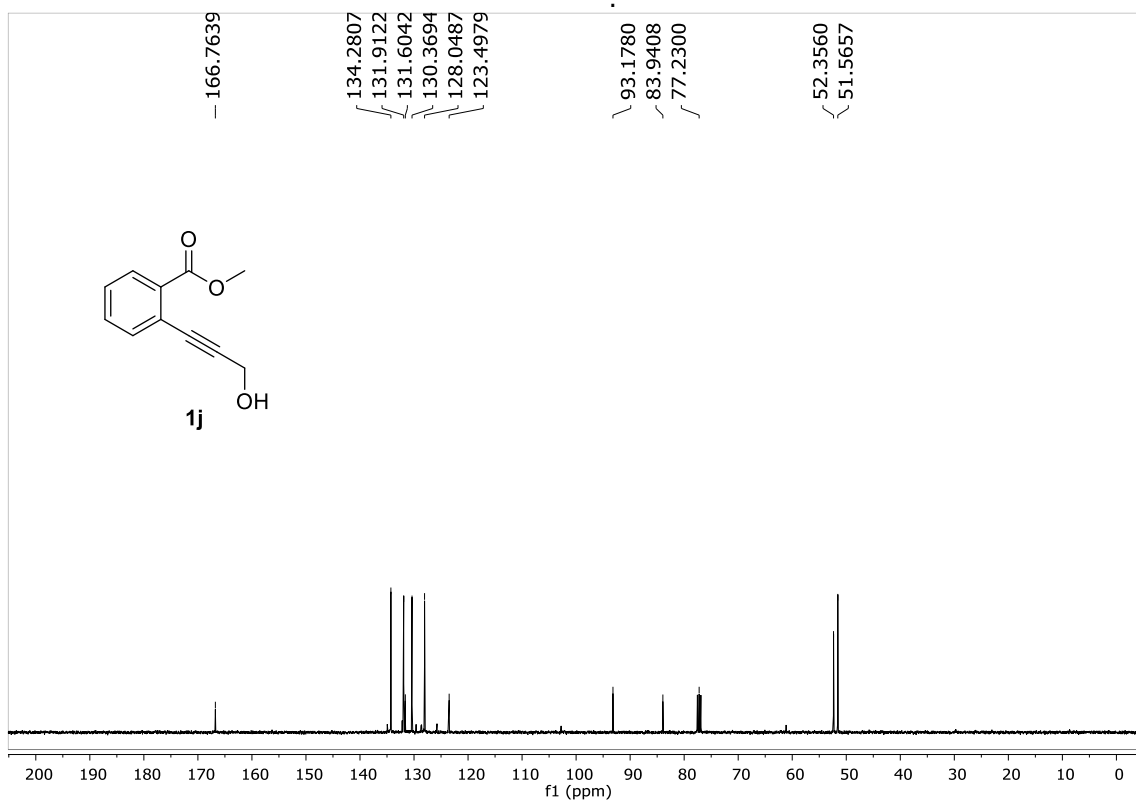


Figura 40: Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do composto **1j**.

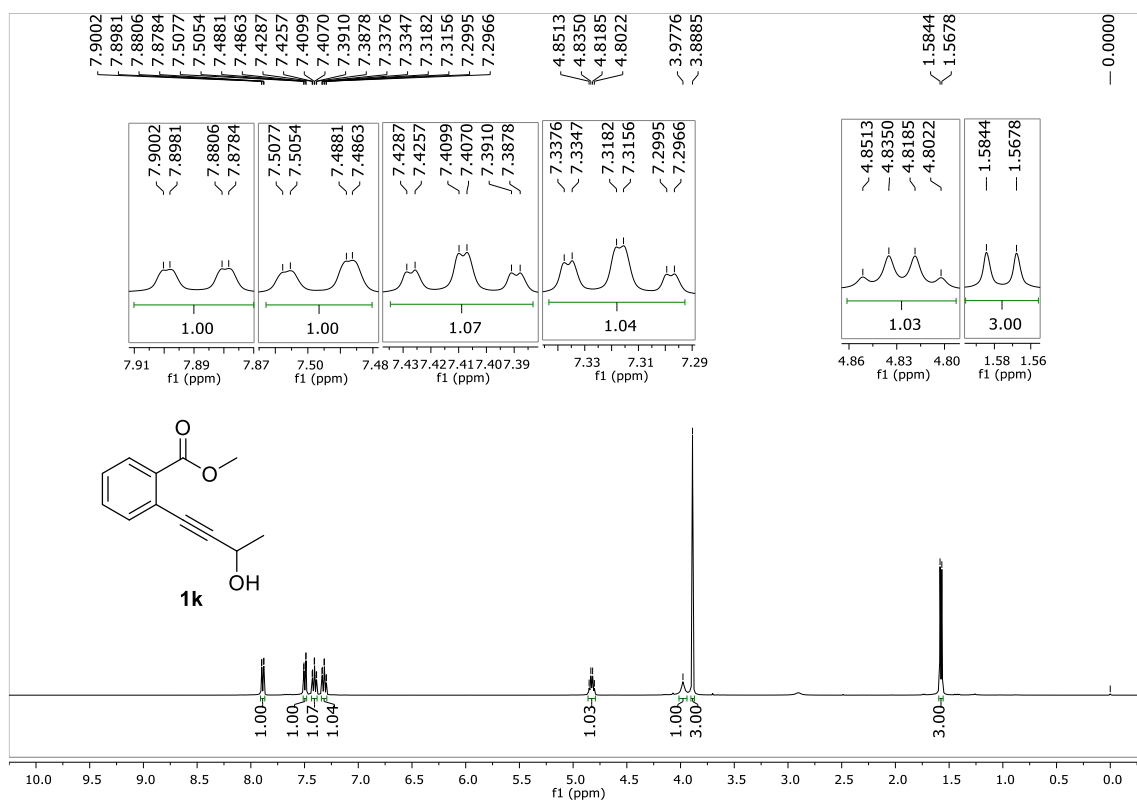


Figura 41: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **1k**.

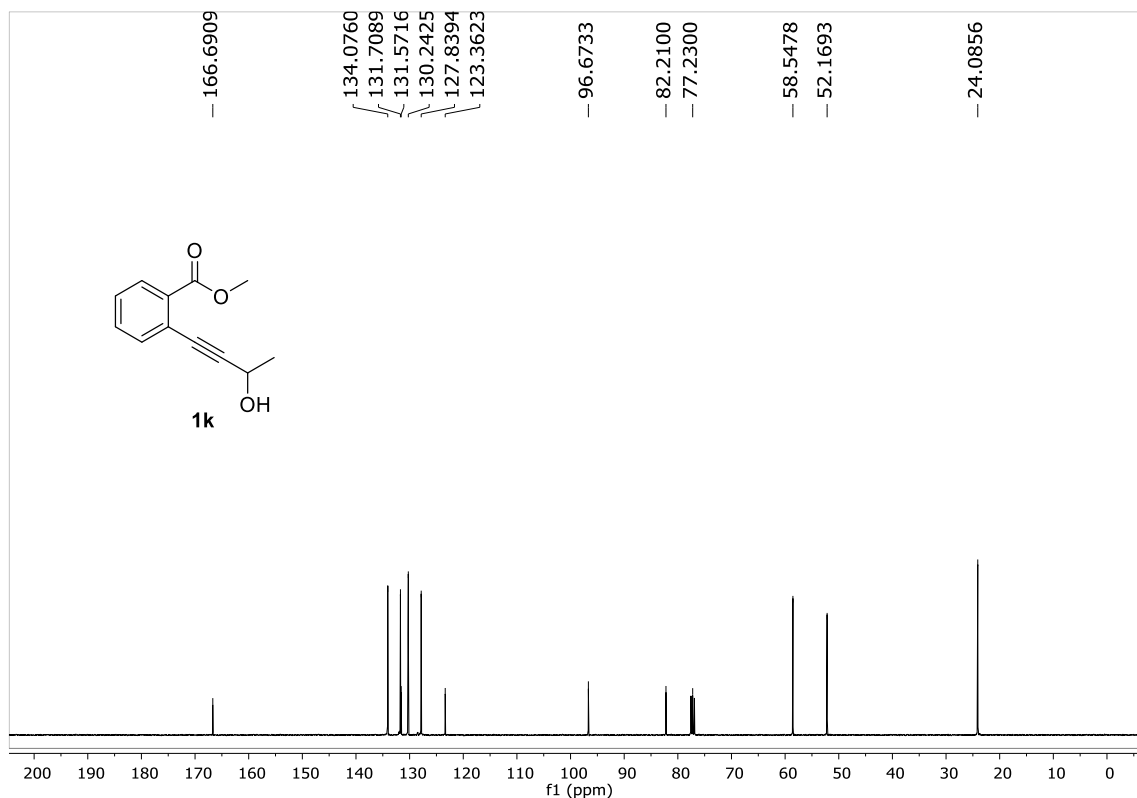


Figura 42: Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do composto **1k**.

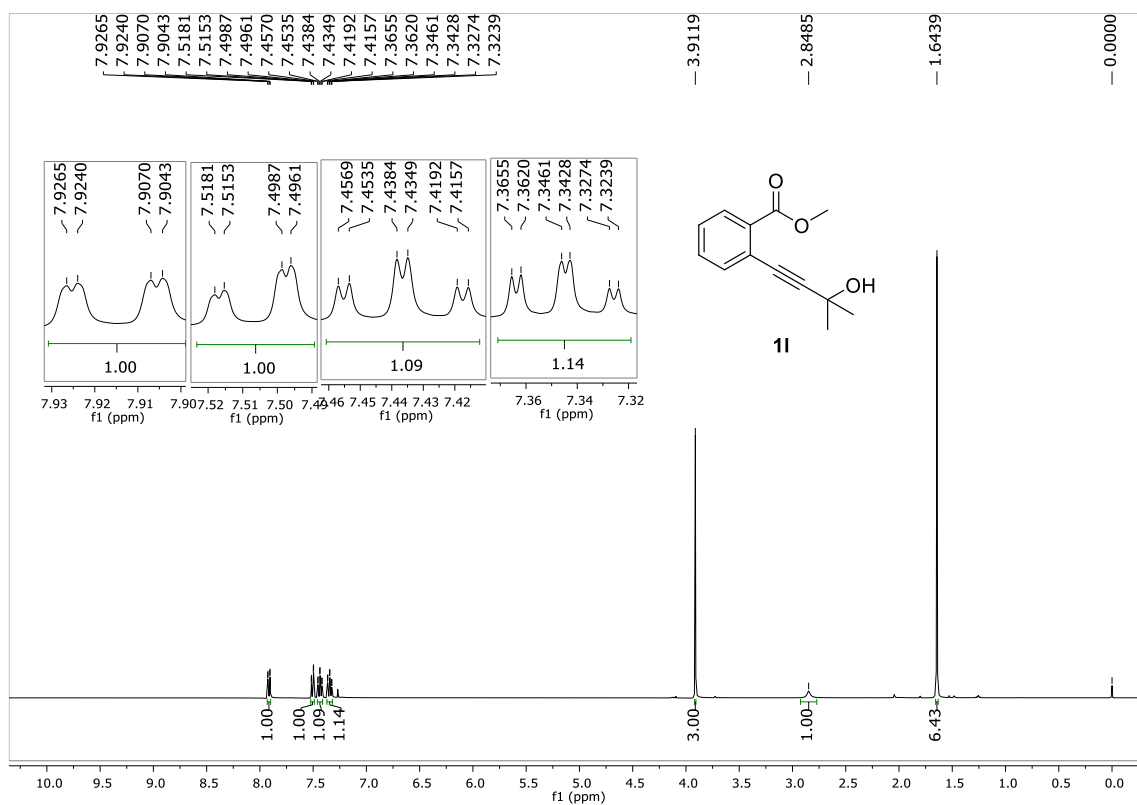


Figura 43: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **1I**.

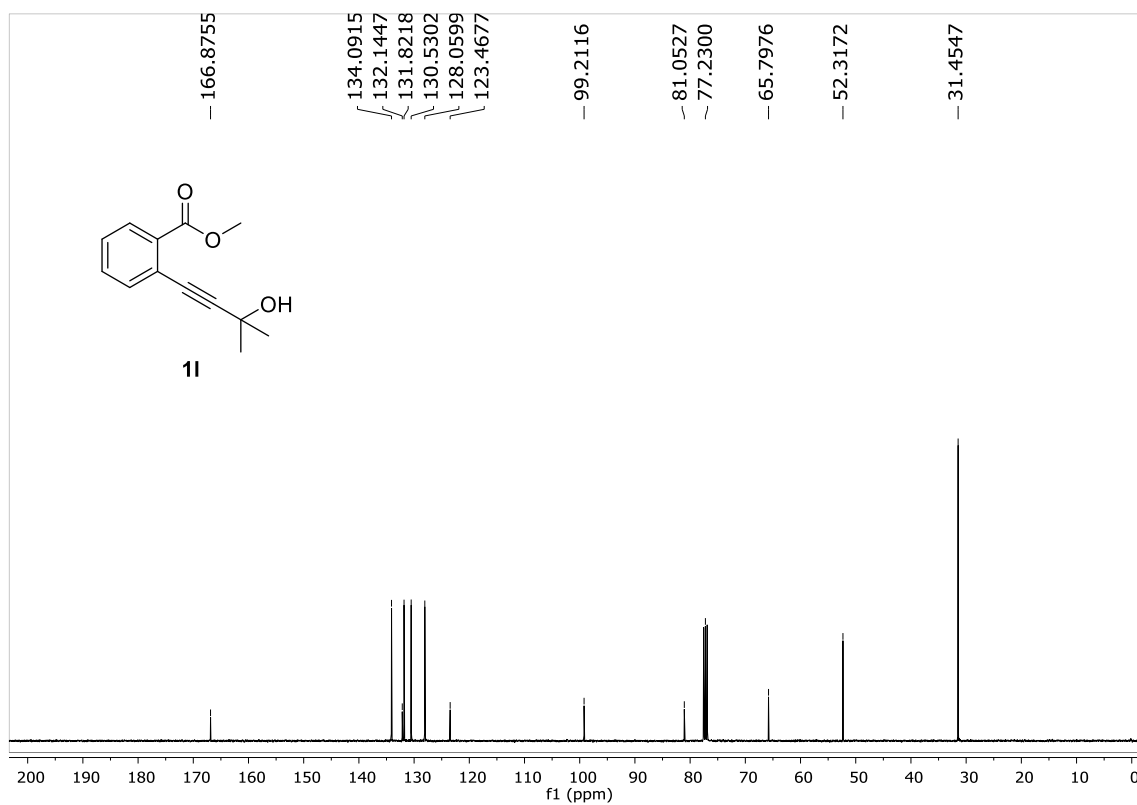


Figura 44: Espectro de RMN de ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) do composto **1I**.

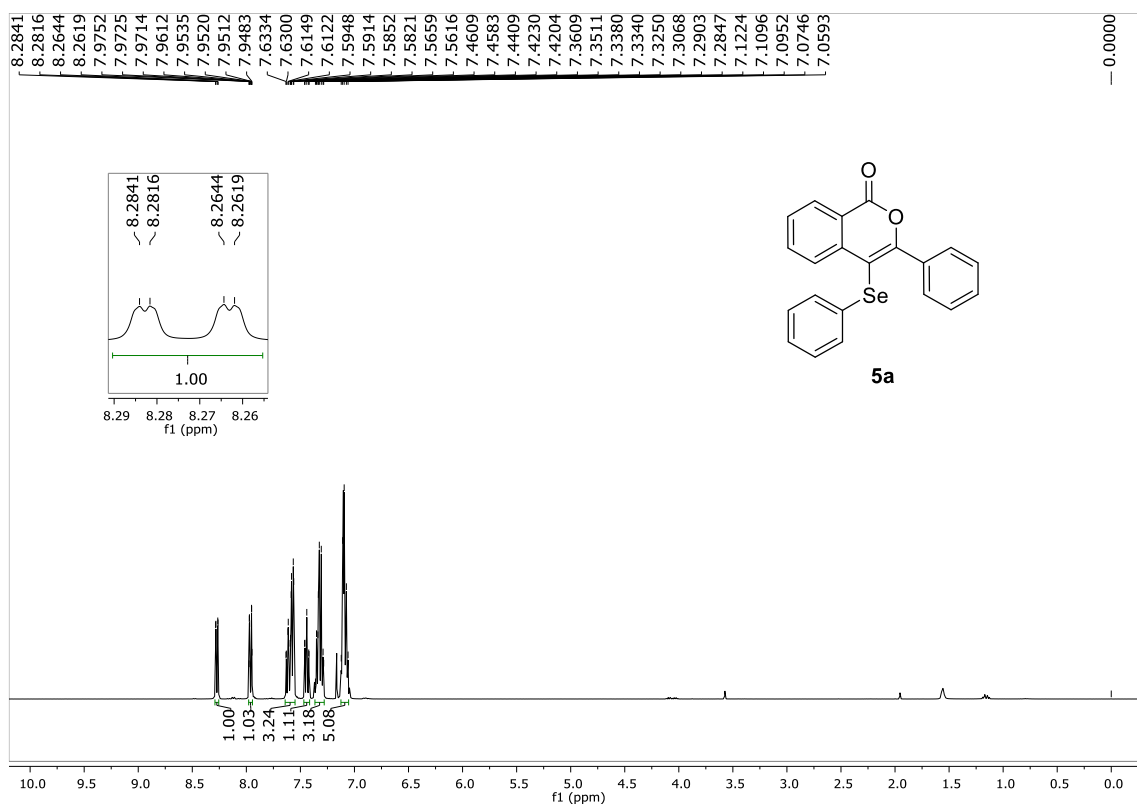


Figura 45: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **5a**.

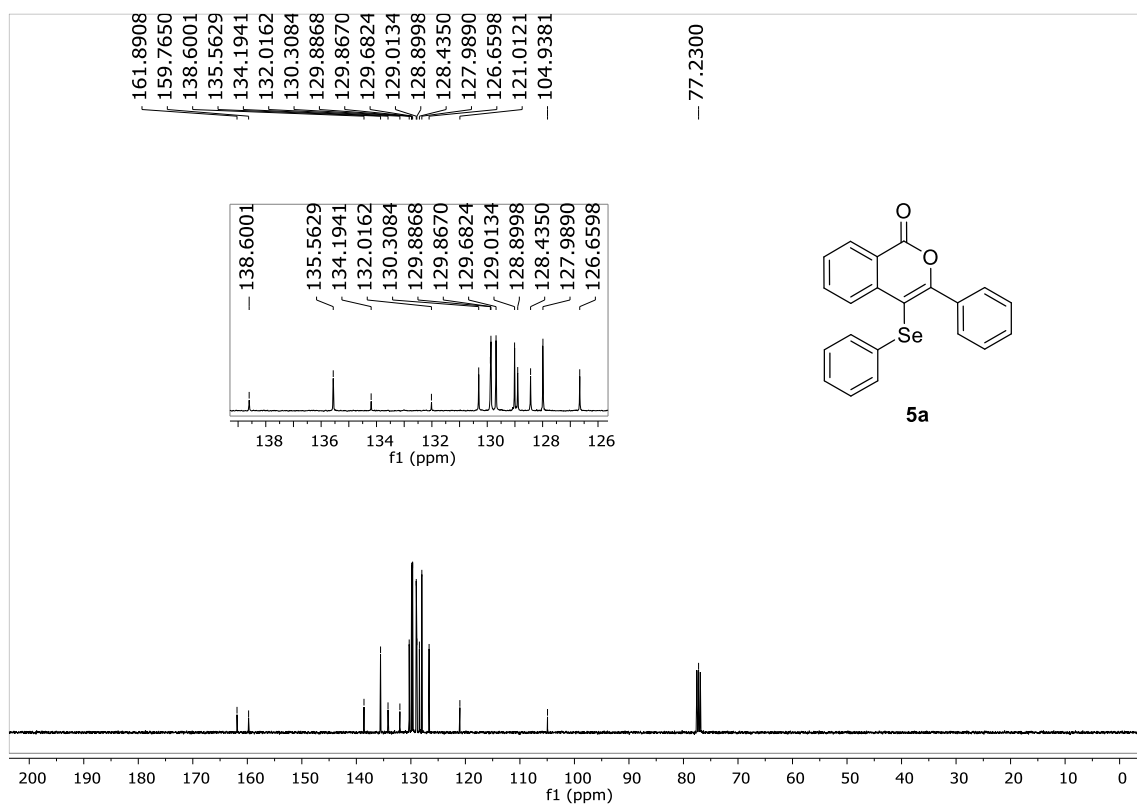


Figura 46: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do composto **5a**.

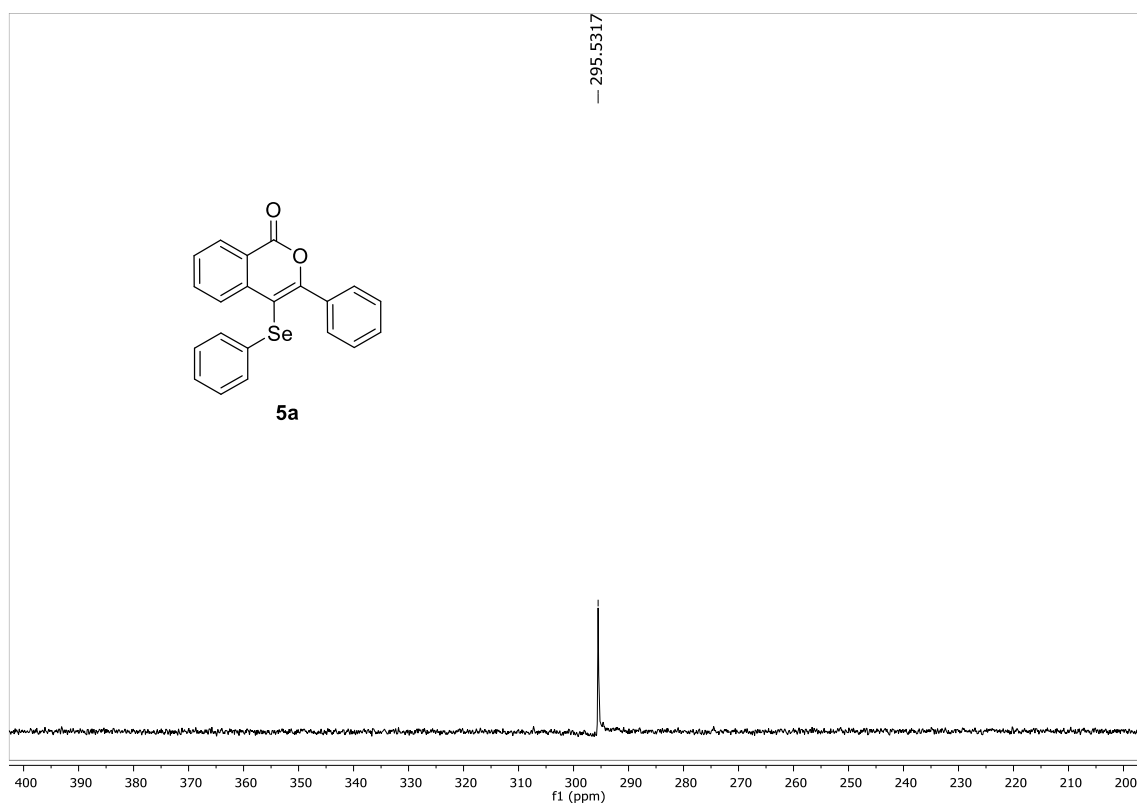


Figura 47: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto **5a**.

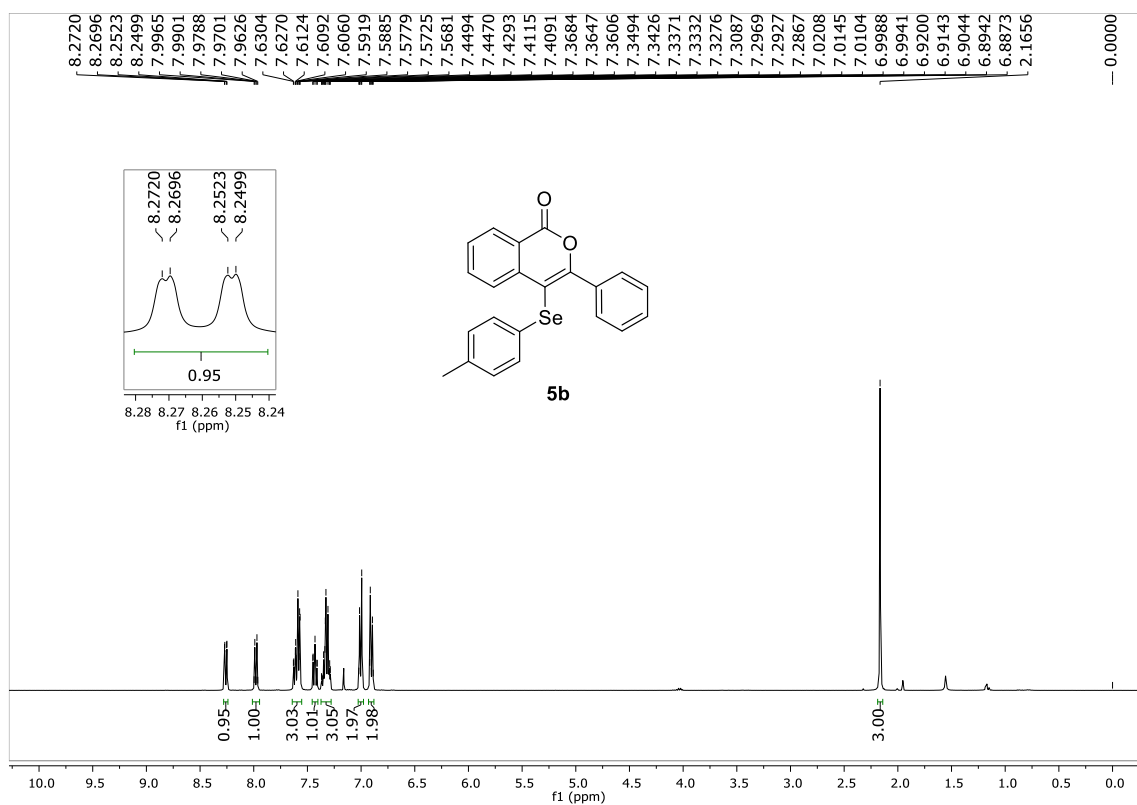


Figura 48: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **5b**.

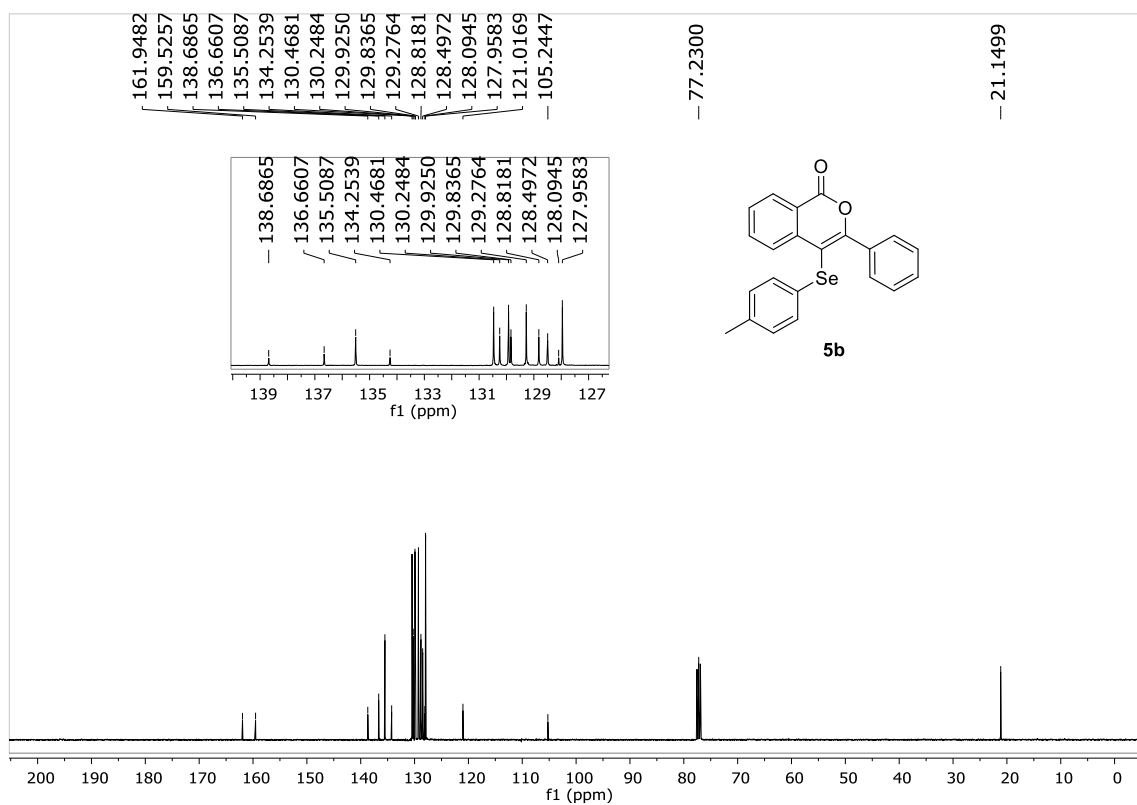


Figura 49: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do composto **5b**.

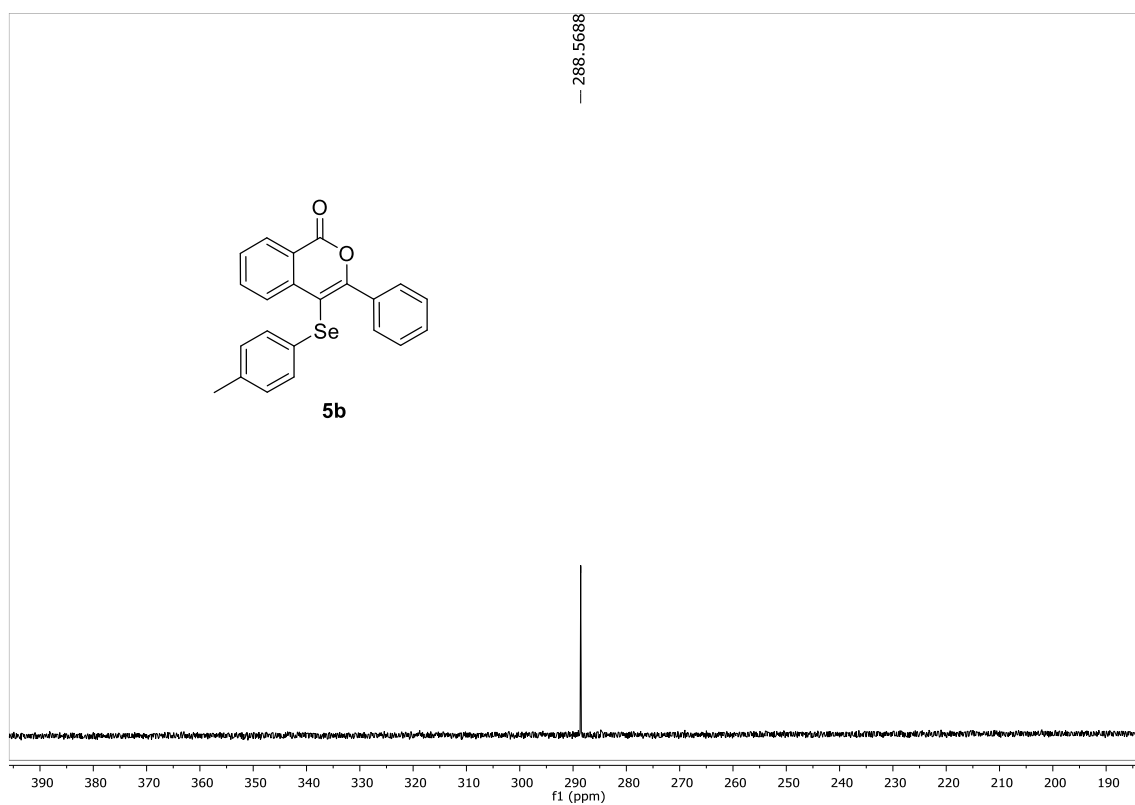


Figura 50: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto **5b**.

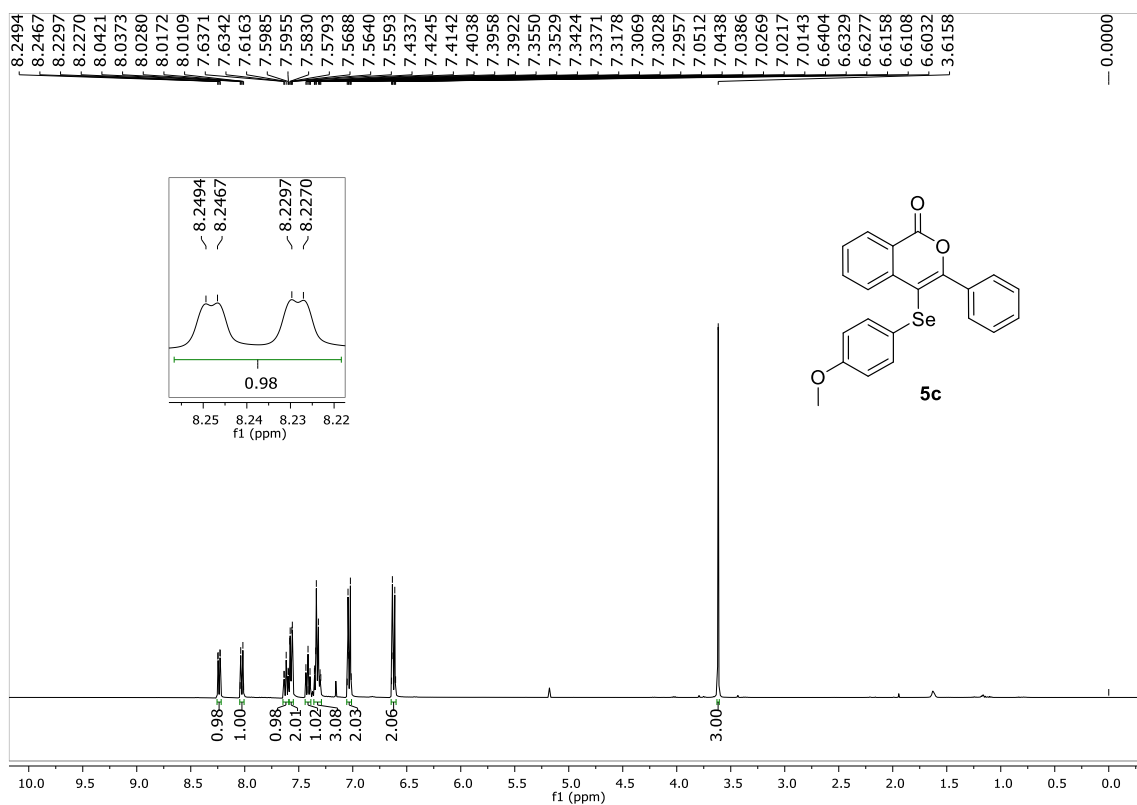


Figura 51: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **5c**.

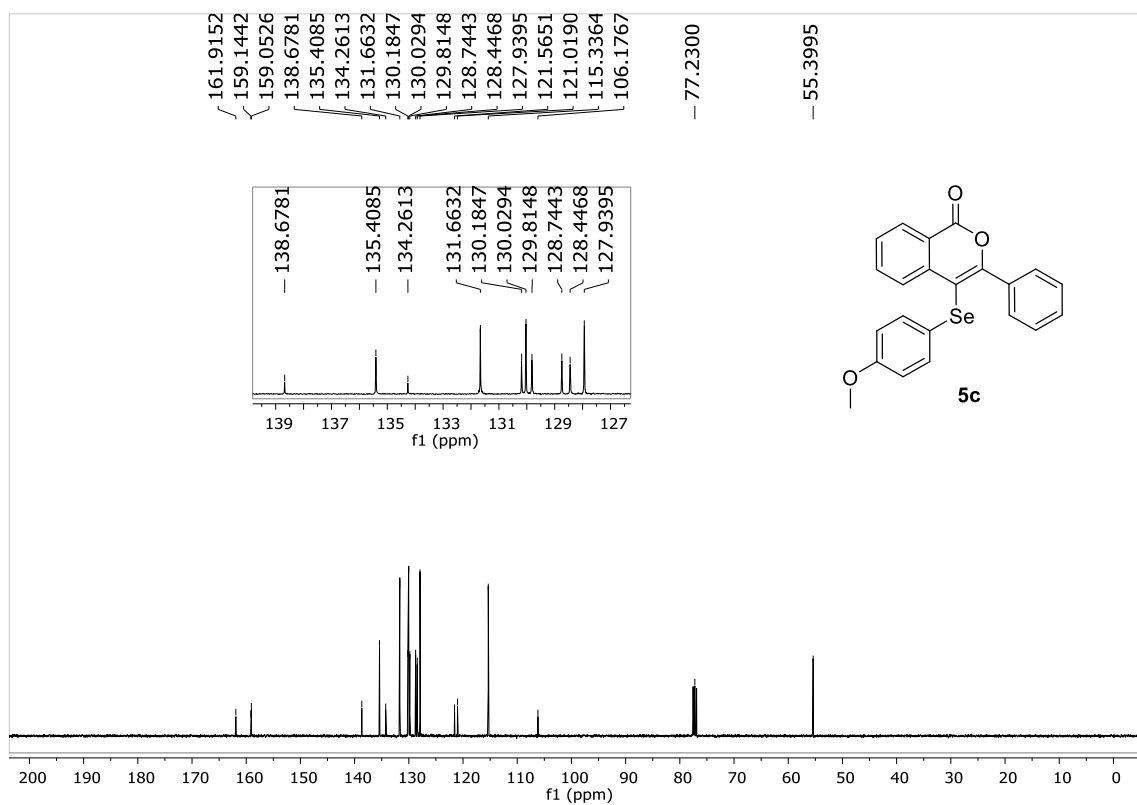


Figura 52: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do composto **5c**.

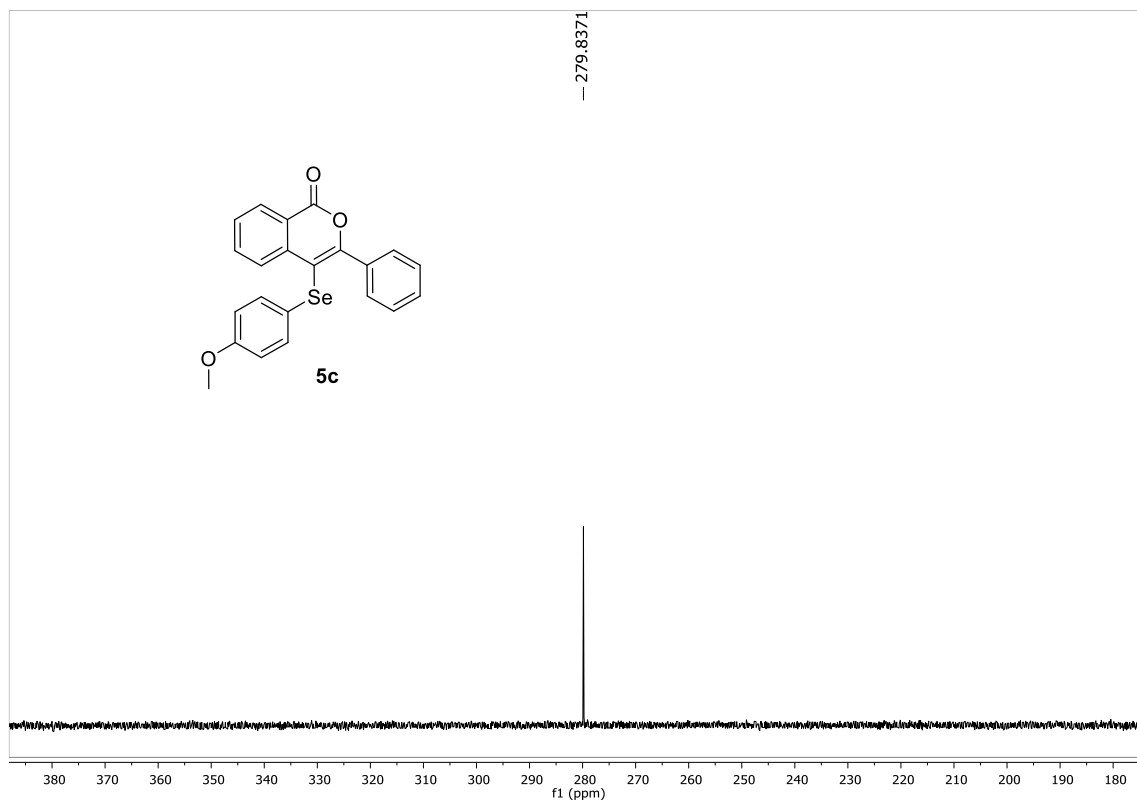
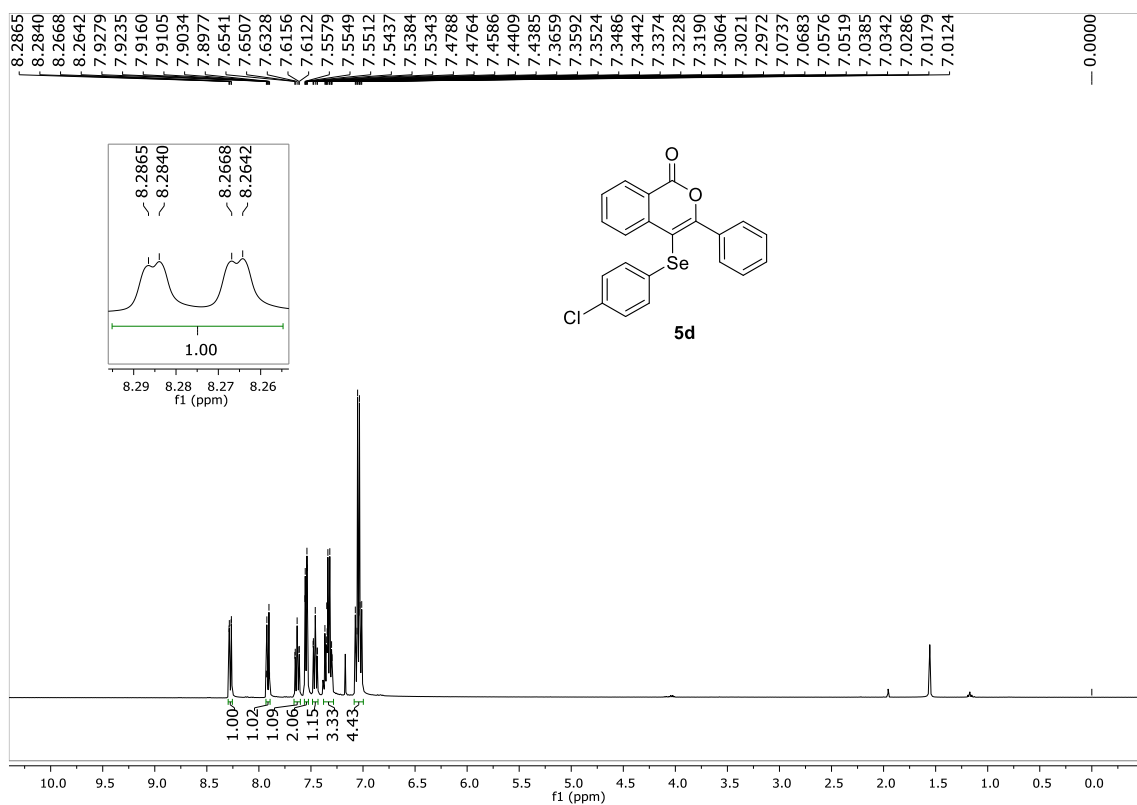


Figura 53: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto **5c**.



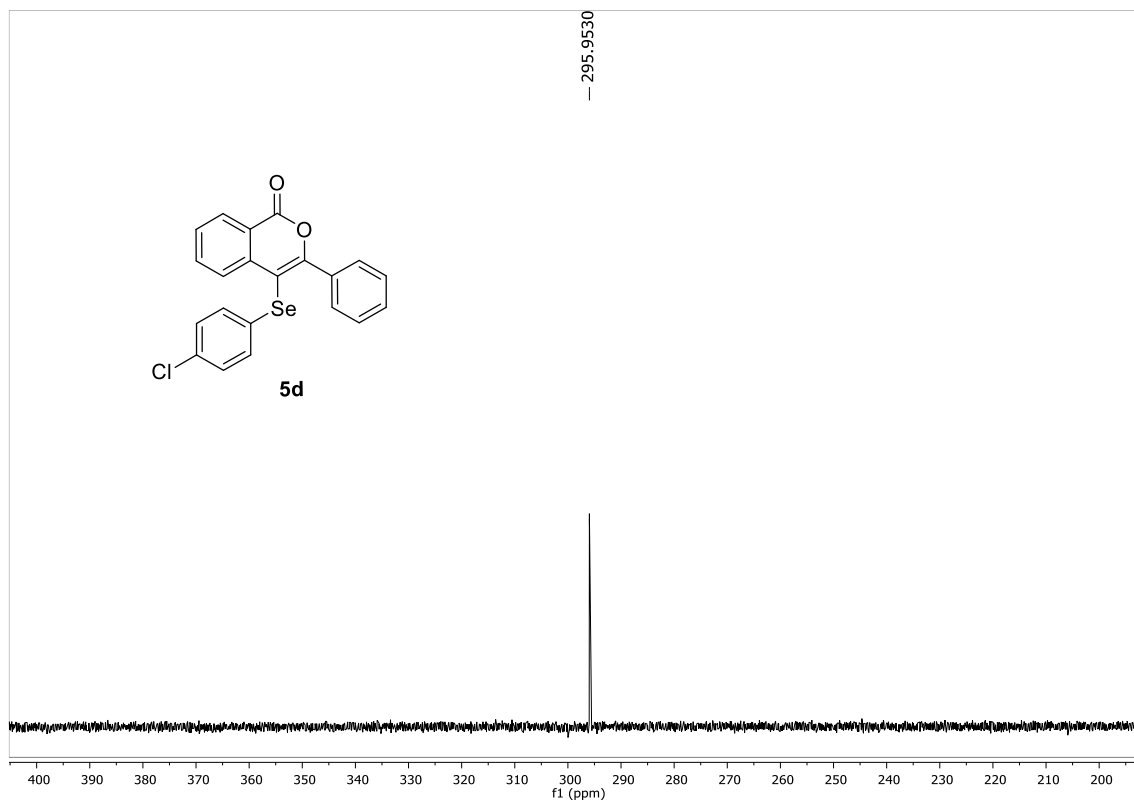


Figura 56: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto **5d**.

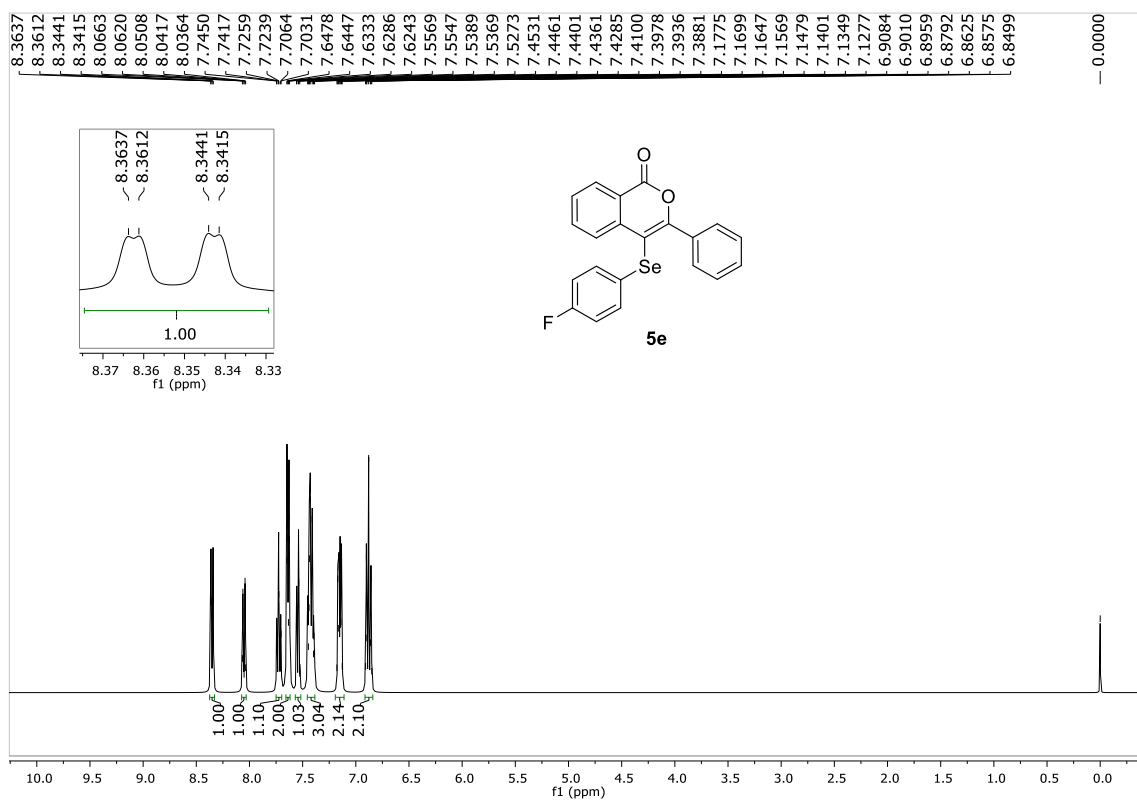


Figura 57: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **5e**.

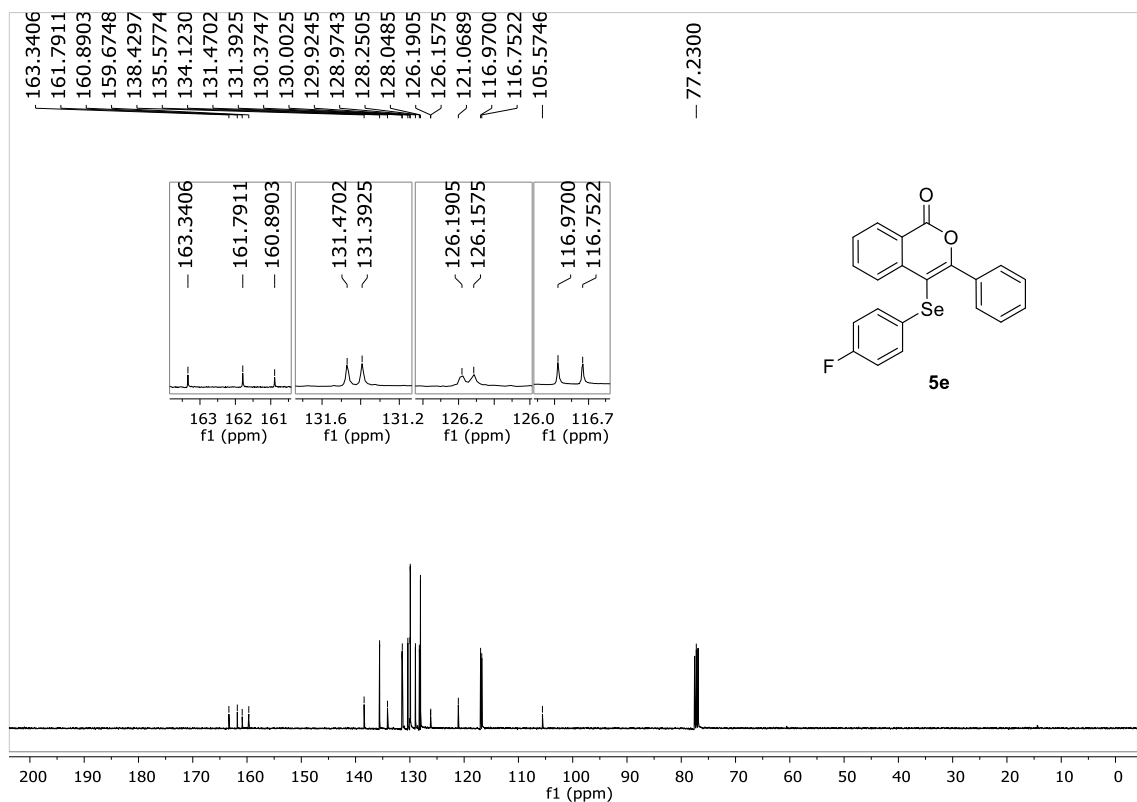


Figura 58: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do composto **5e**.

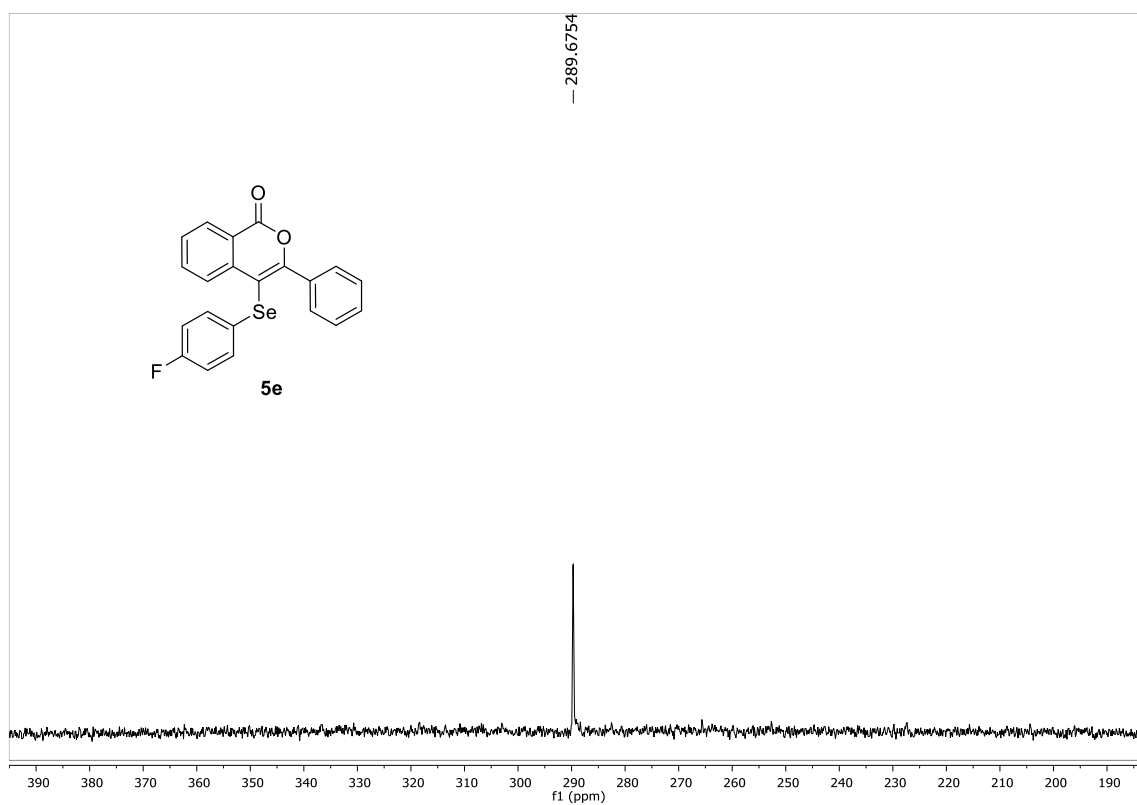


Figura 59: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto **5e**.

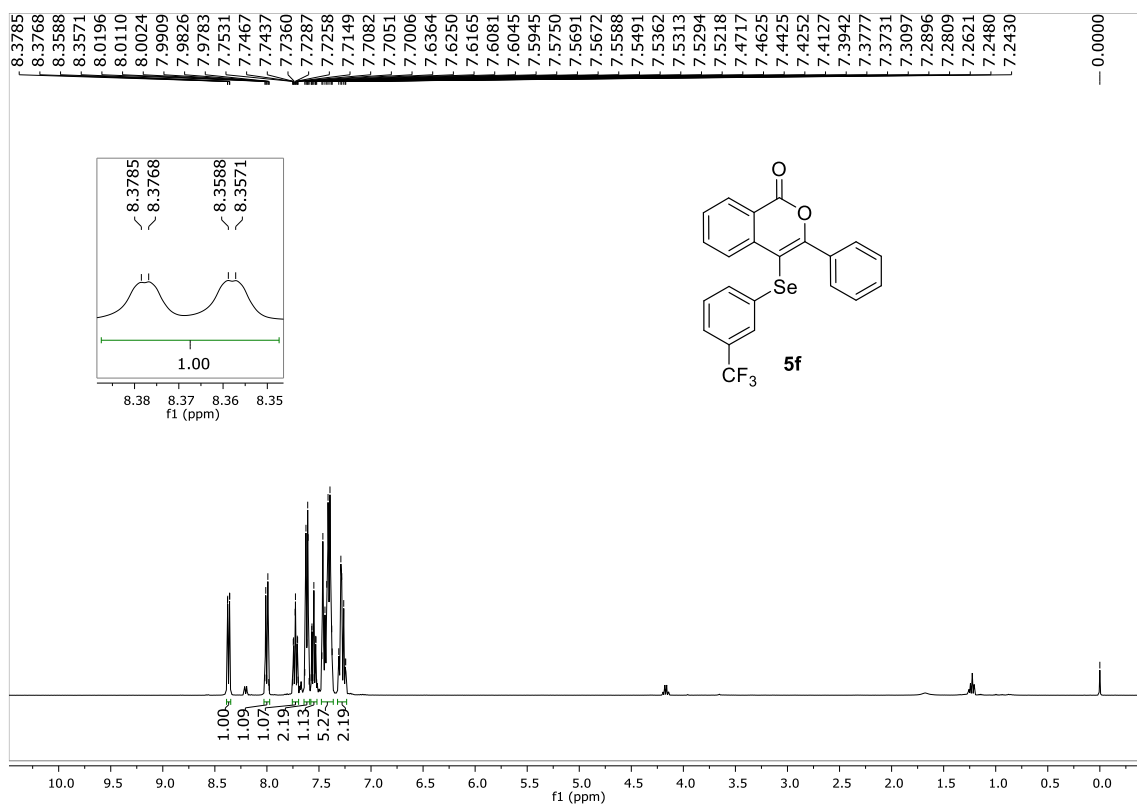


Figura 60: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **5f**.

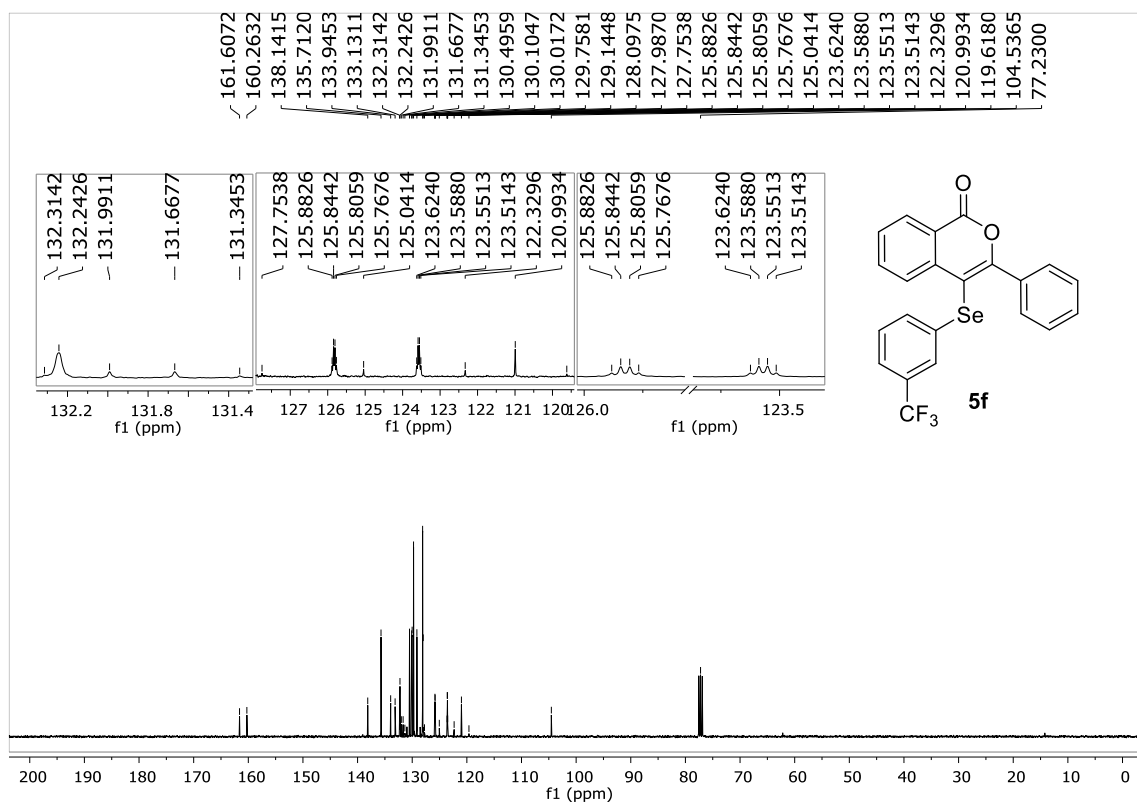


Figura 61: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do composto **5f**.

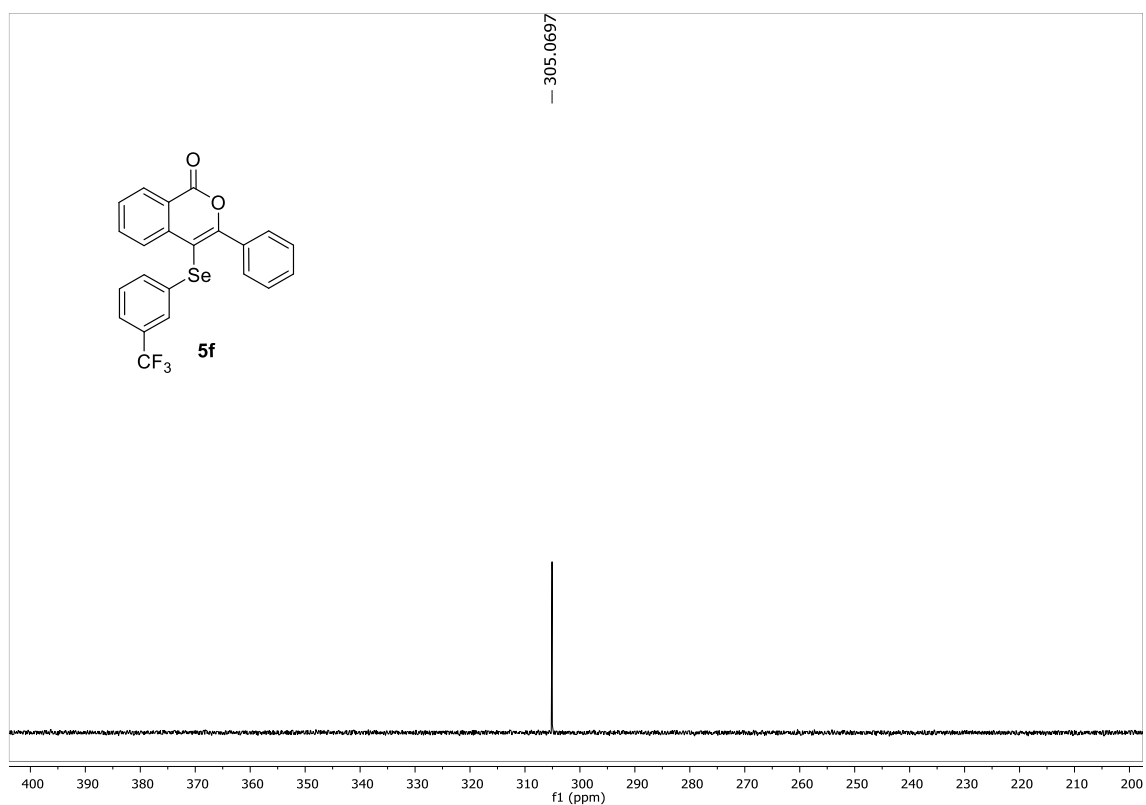


Figura 62: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto **5f**.

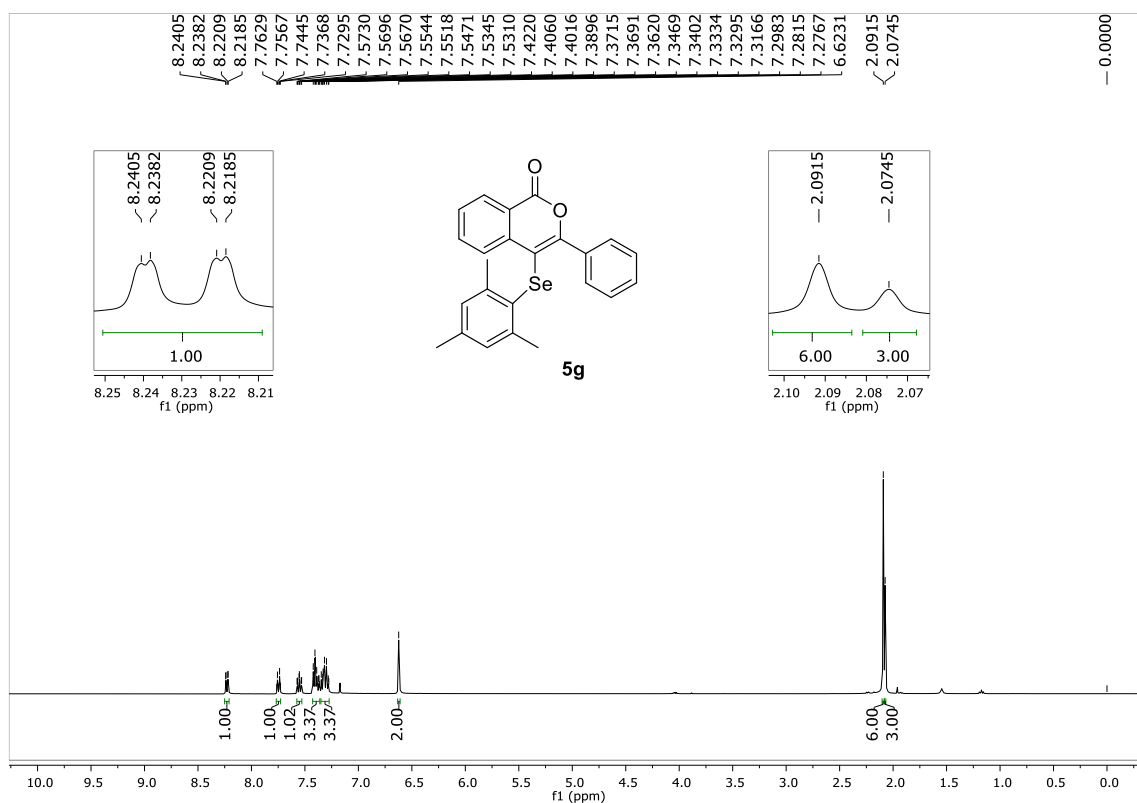


Figura 63: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **5g**.

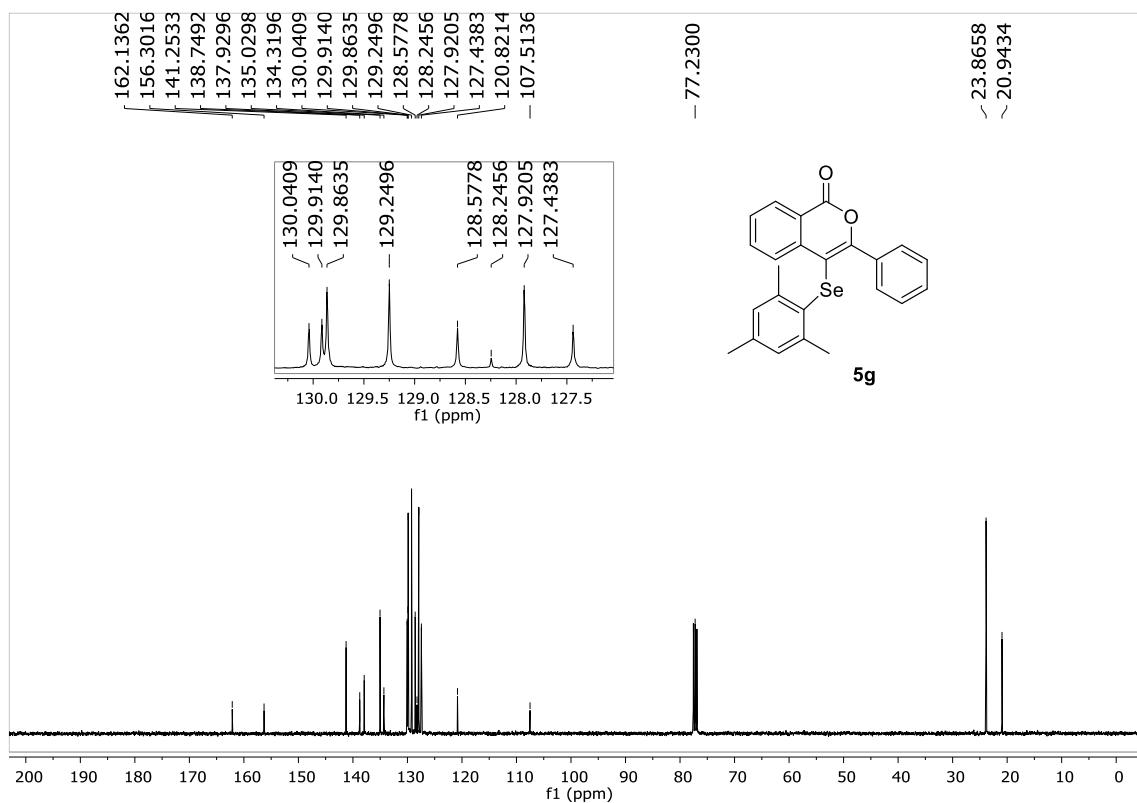


Figura 64: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do composto **5g**.

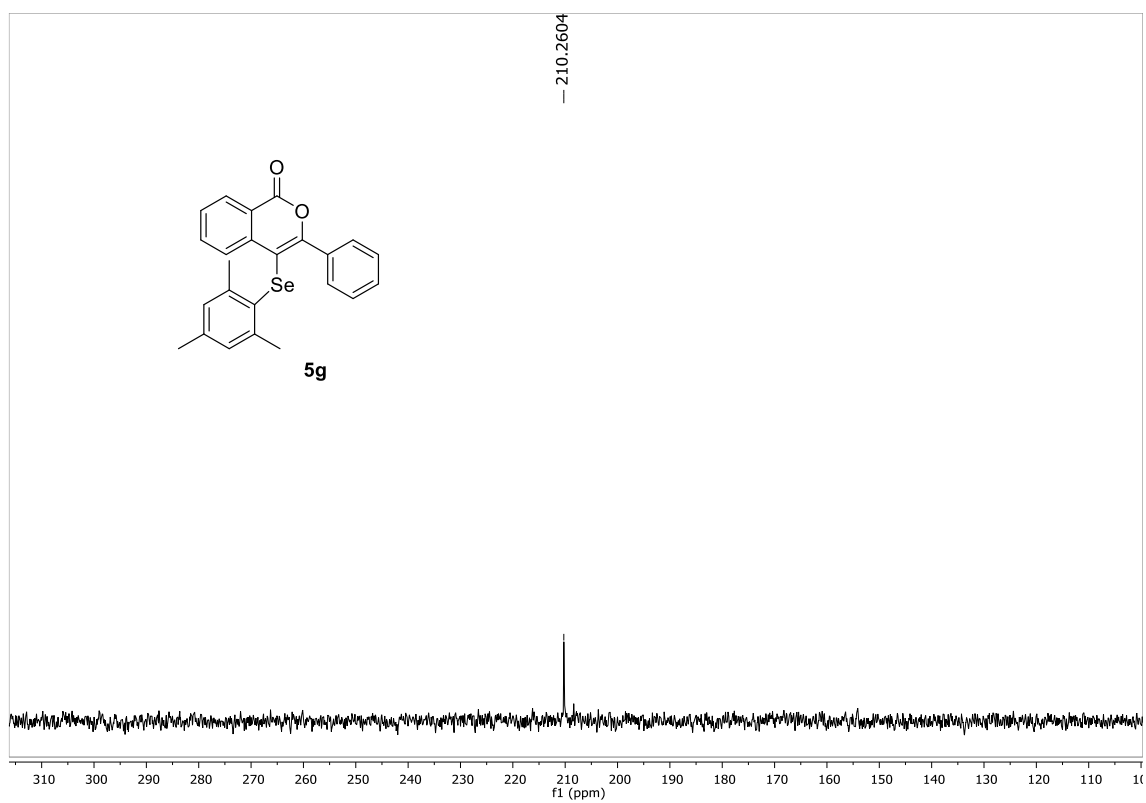
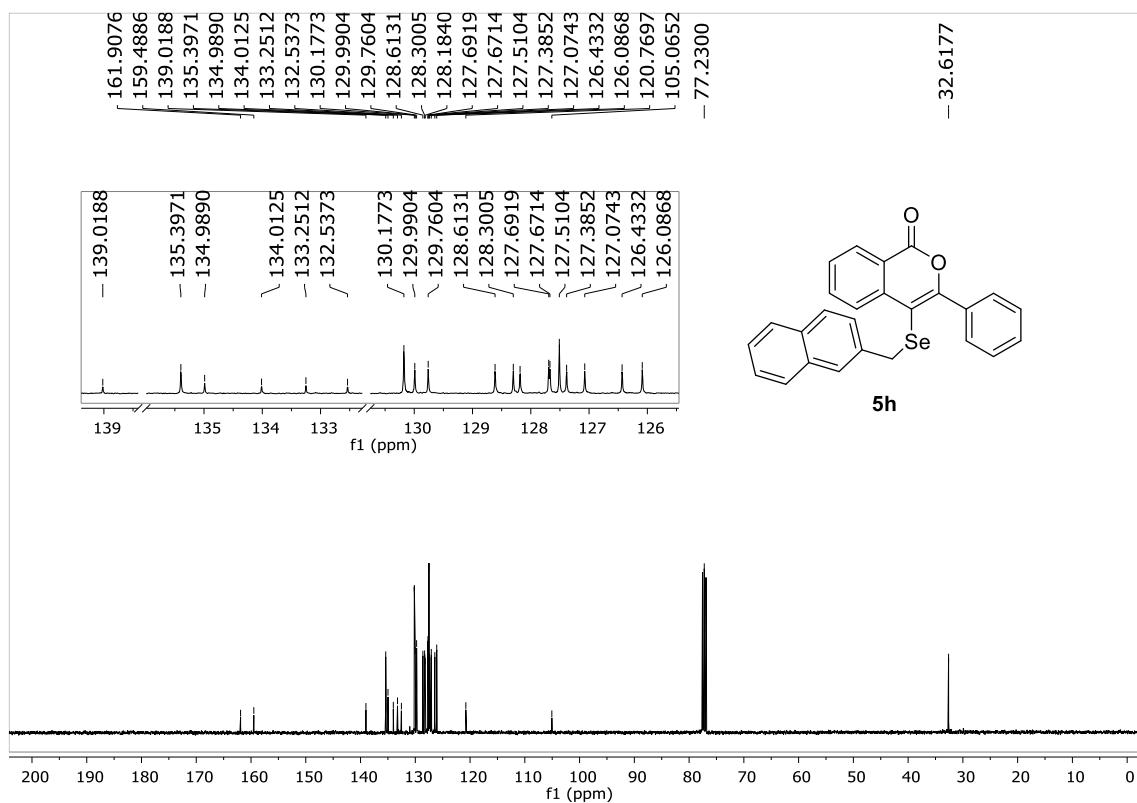
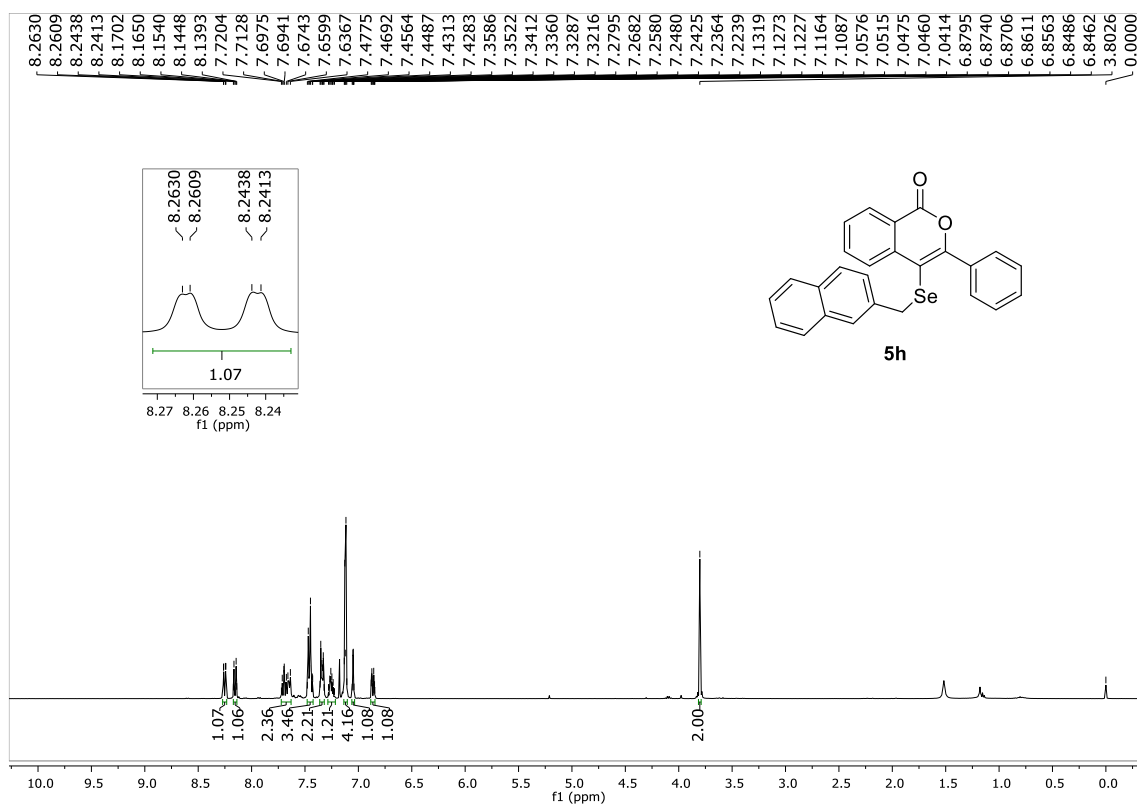


Figura 65: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto **5g**.



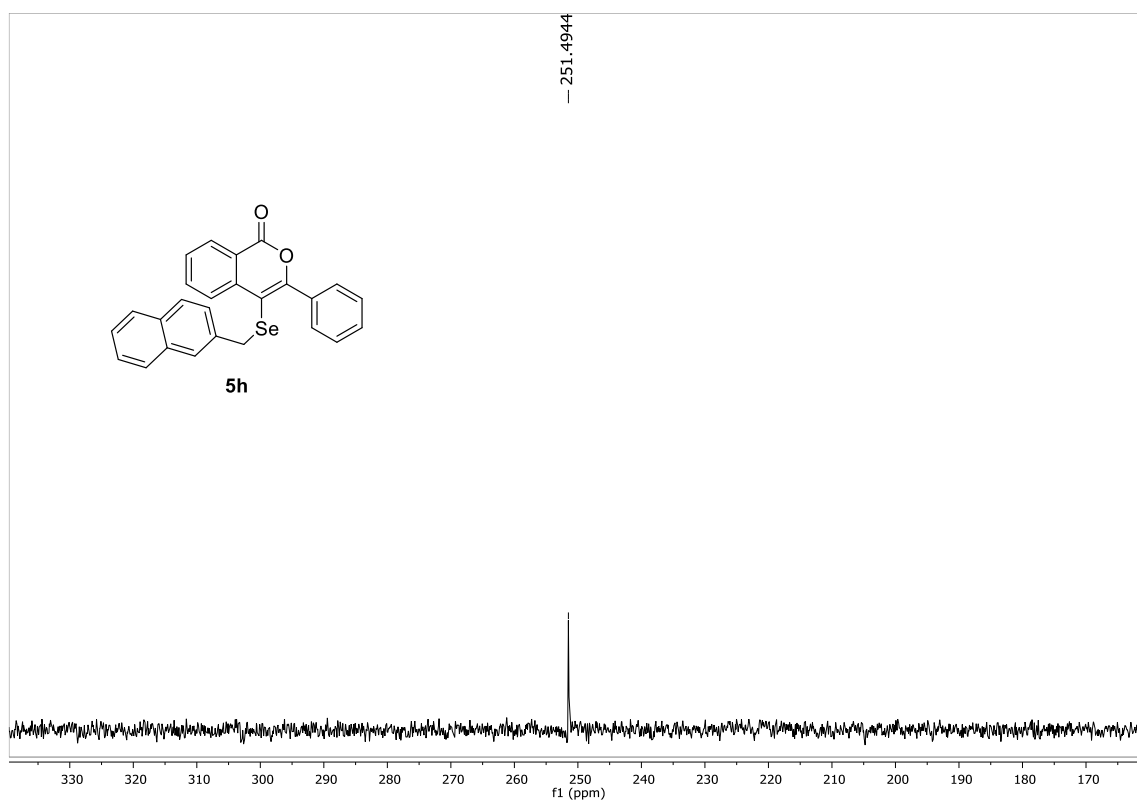


Figura 68: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto **5h**.

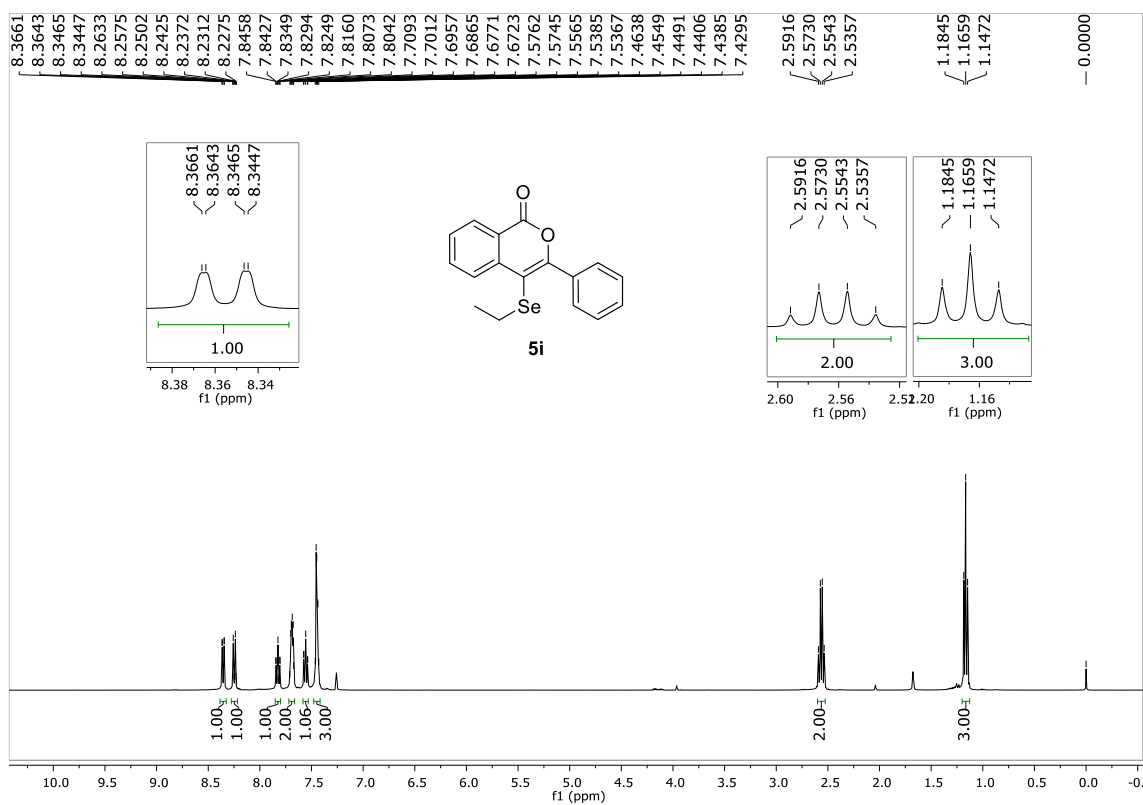


Figura 69: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 5i.

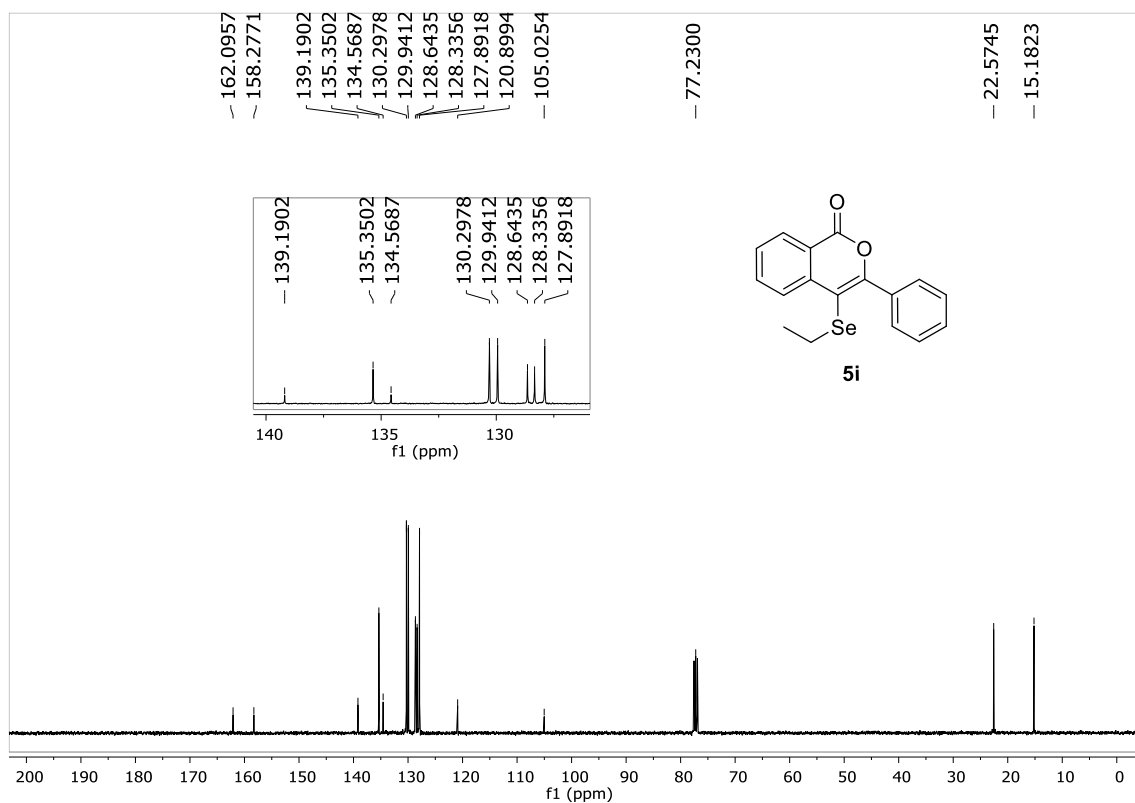


Figura 70: Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do composto 5i.

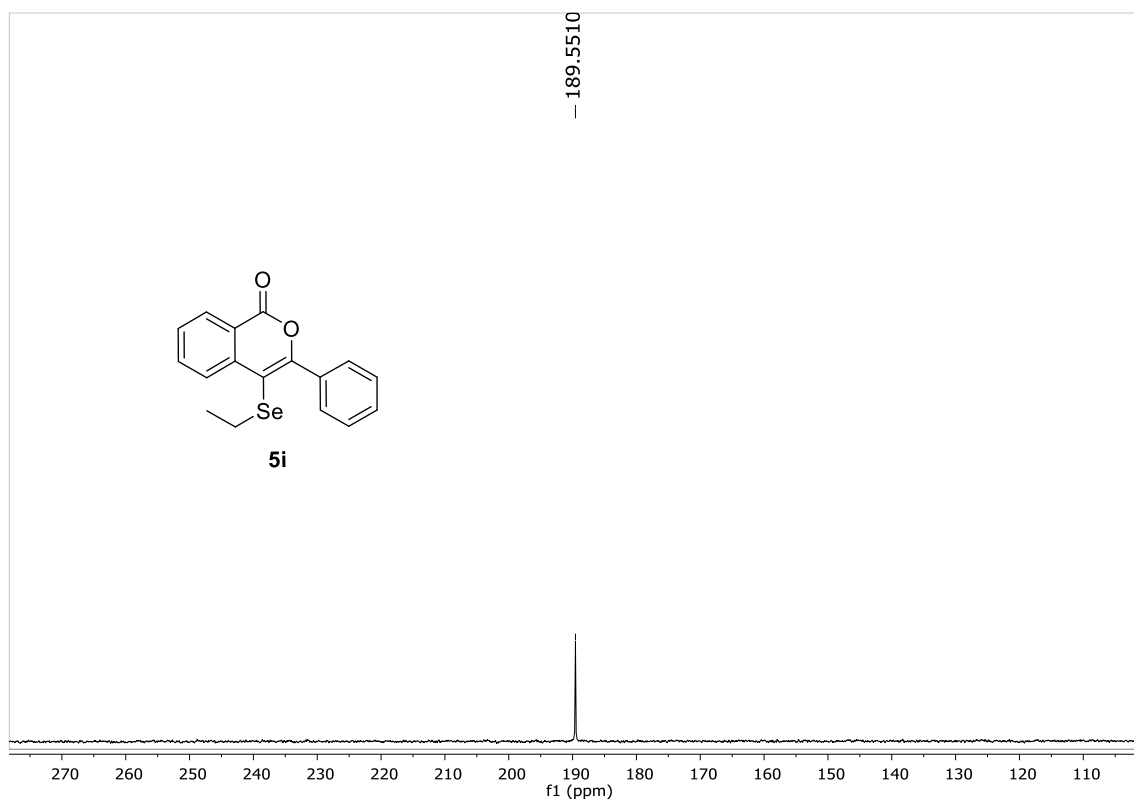


Figura 71: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto **5i**.

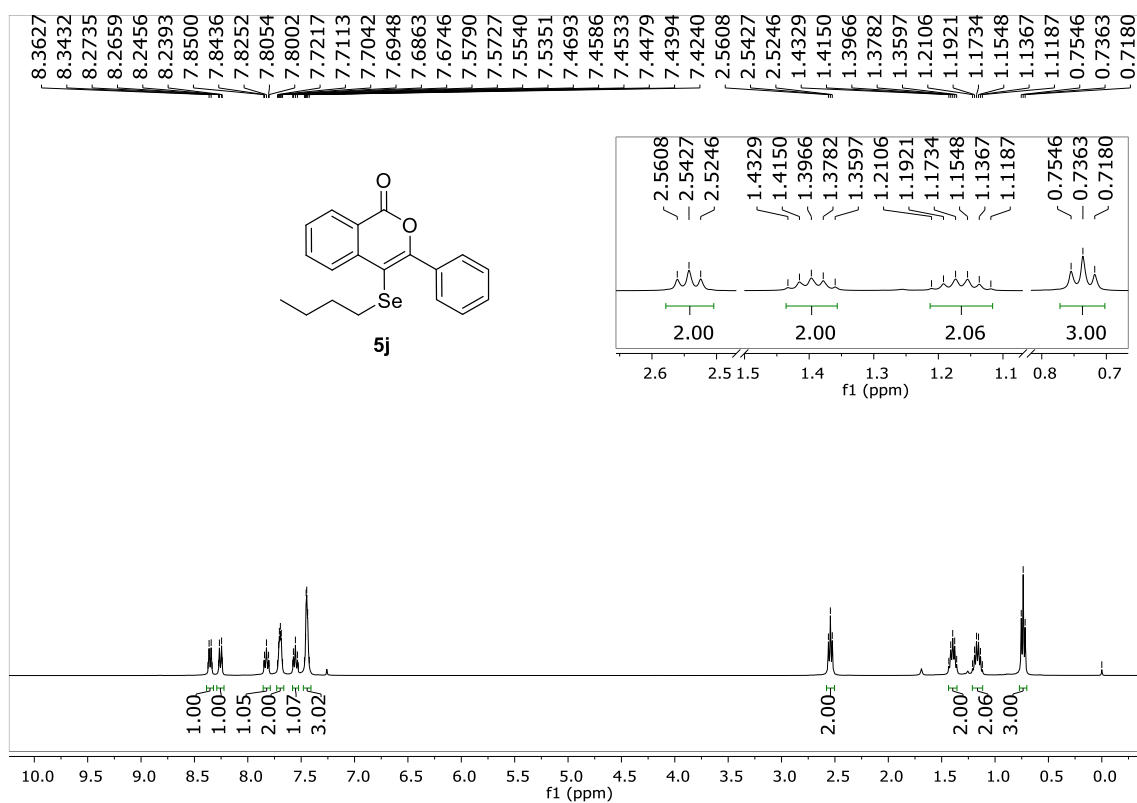


Figura 72: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **5j**.

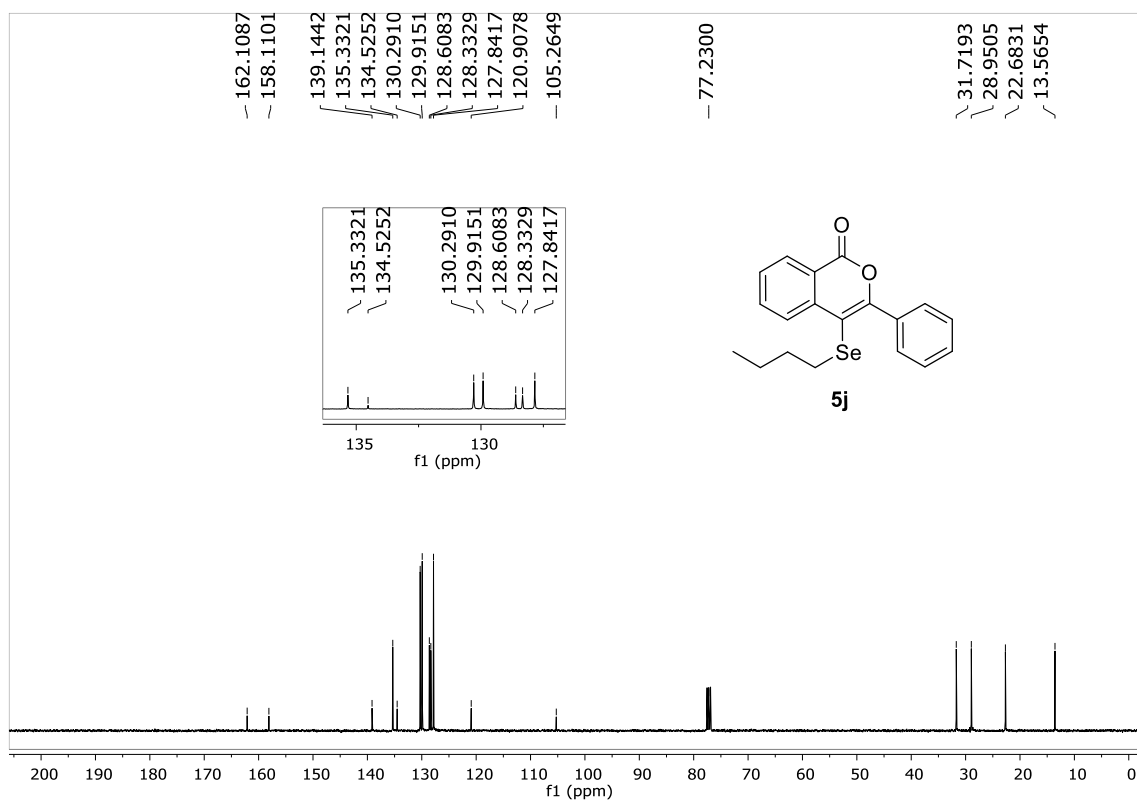


Figura 73: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do composto **5j**.



Figura 74: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto **5j**.

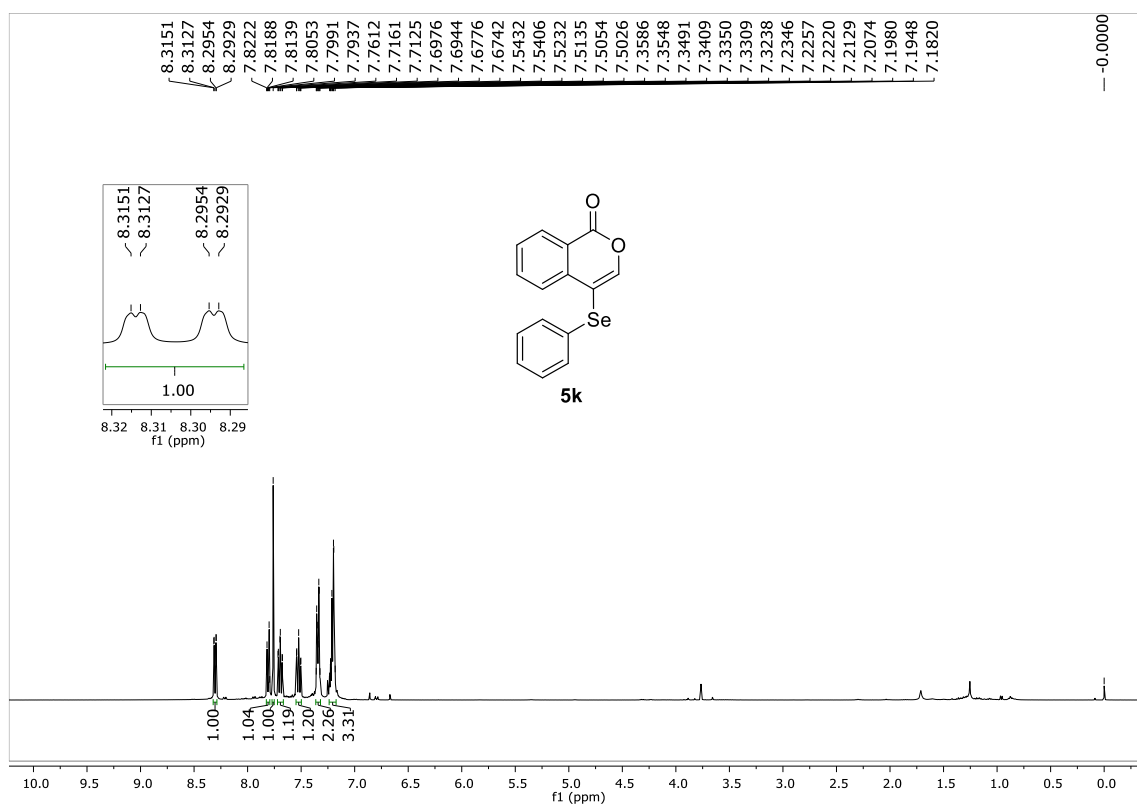


Figura 75: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **5k**.

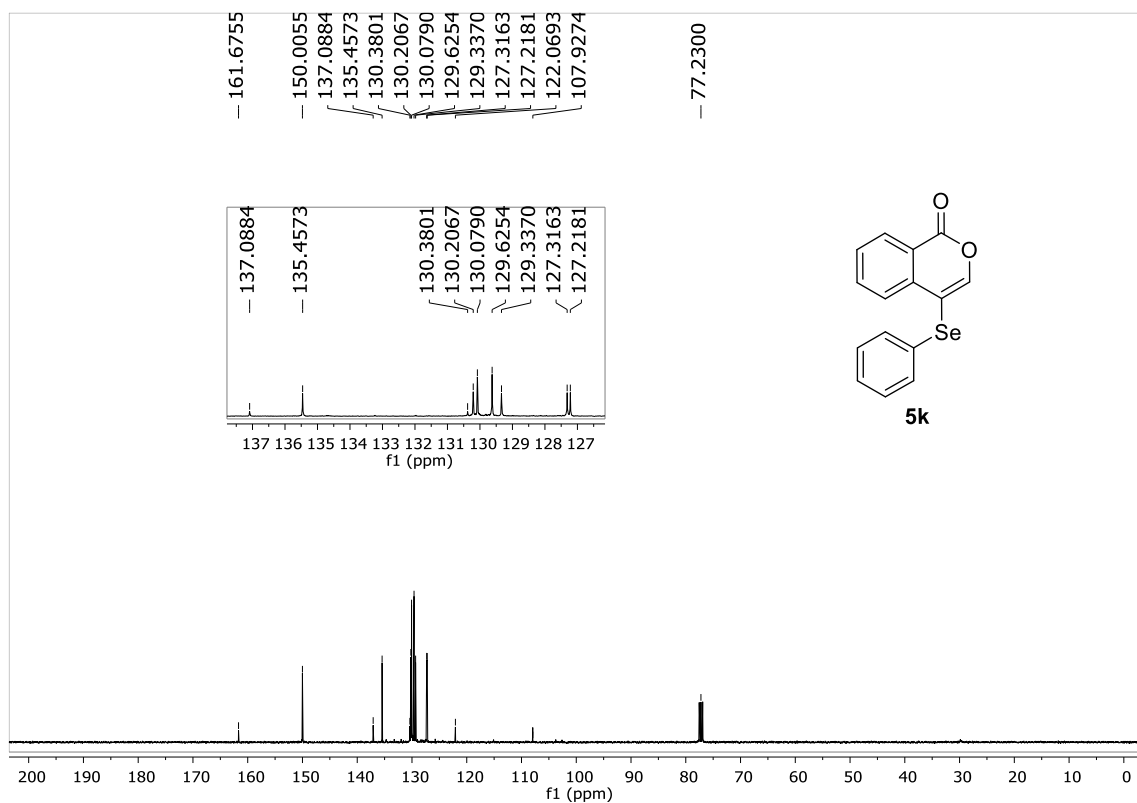


Figura 76: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do composto **5k**.

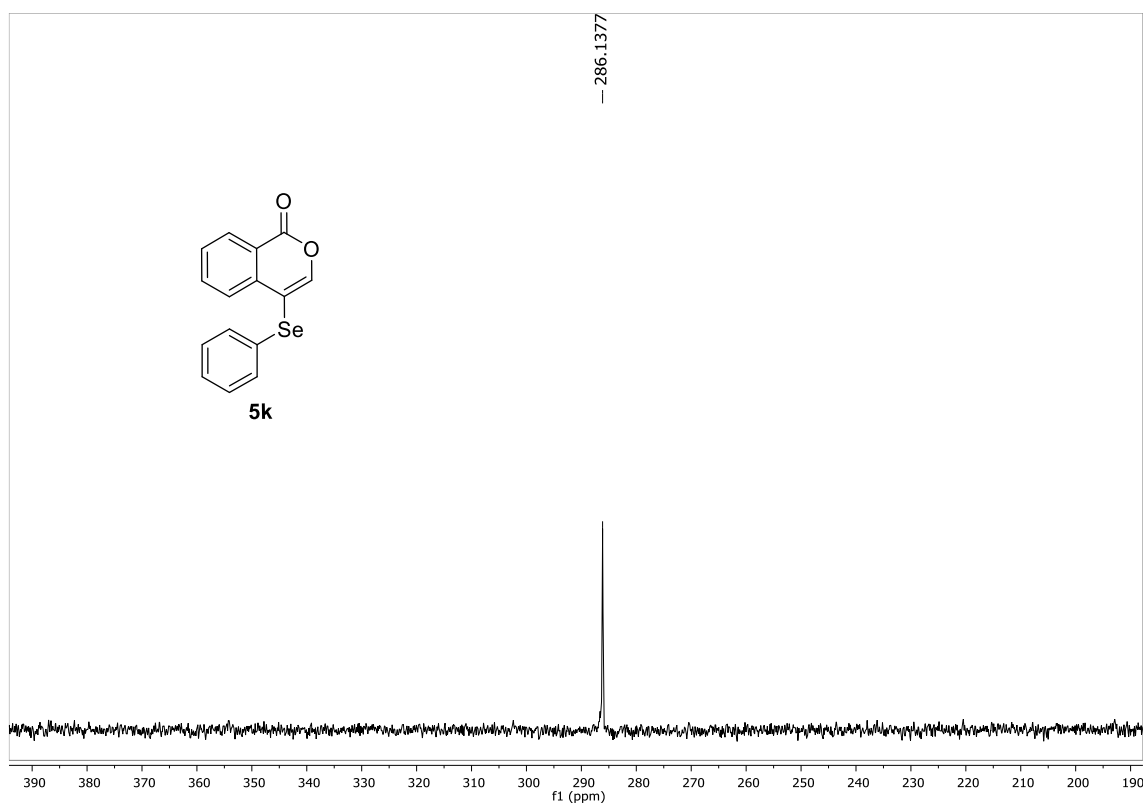


Figura 77: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto **5k**.

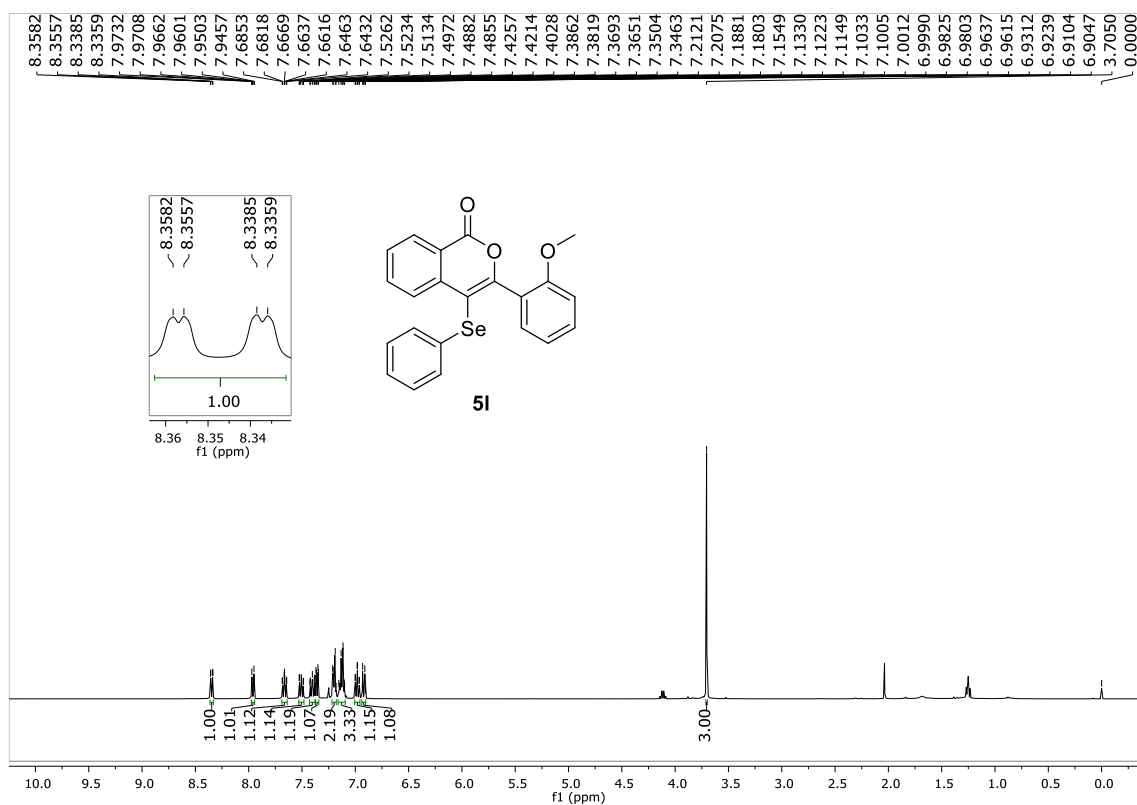


Figura 78: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **5I**.

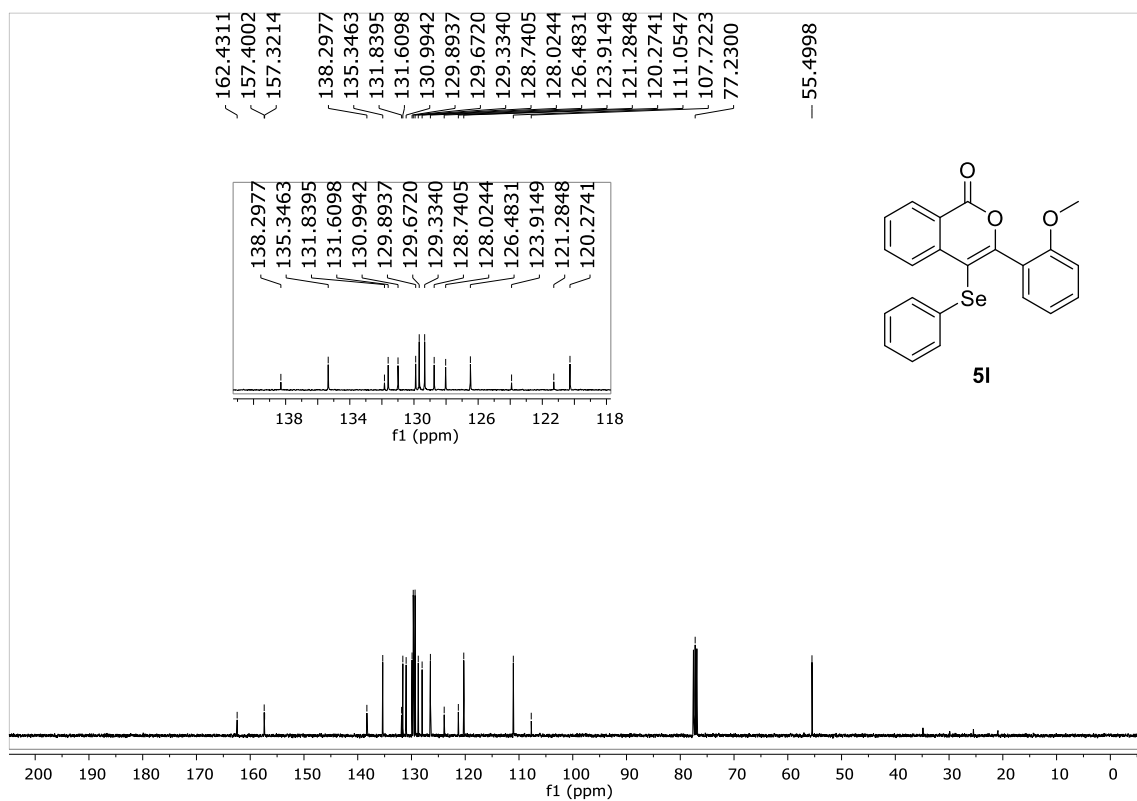


Figura 79: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do composto **5I**.

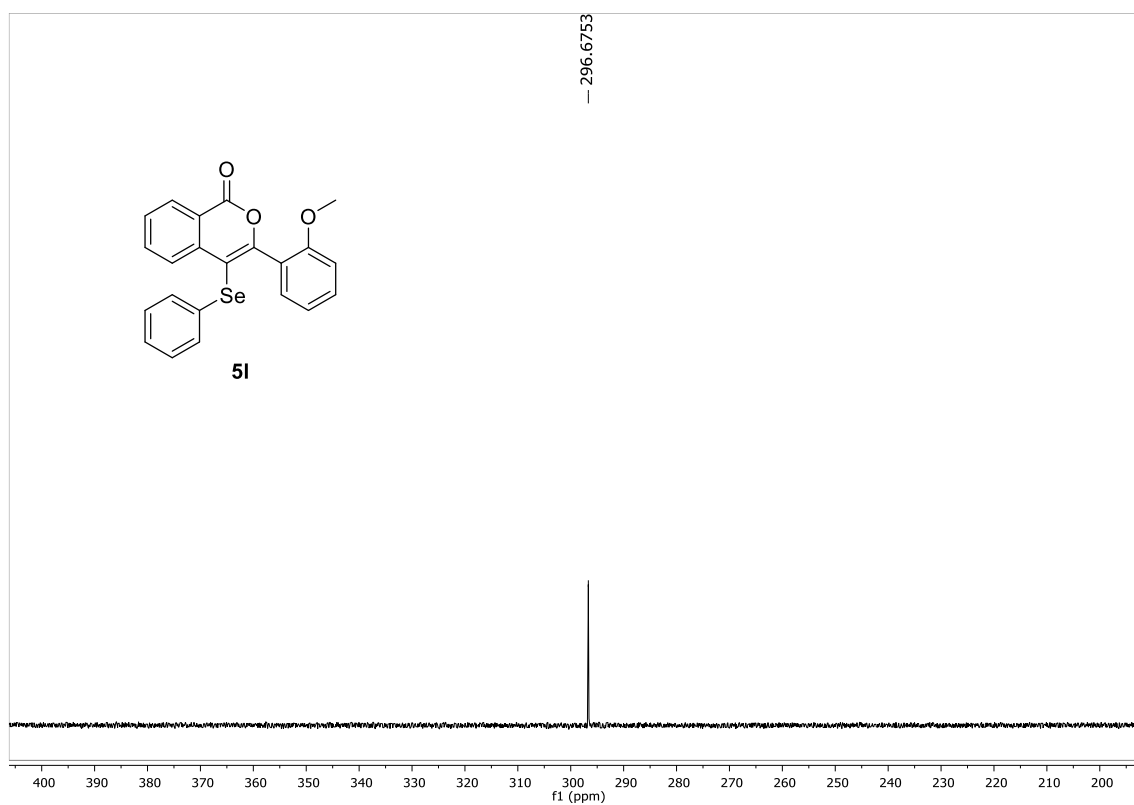


Figura 80: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto **5I**.

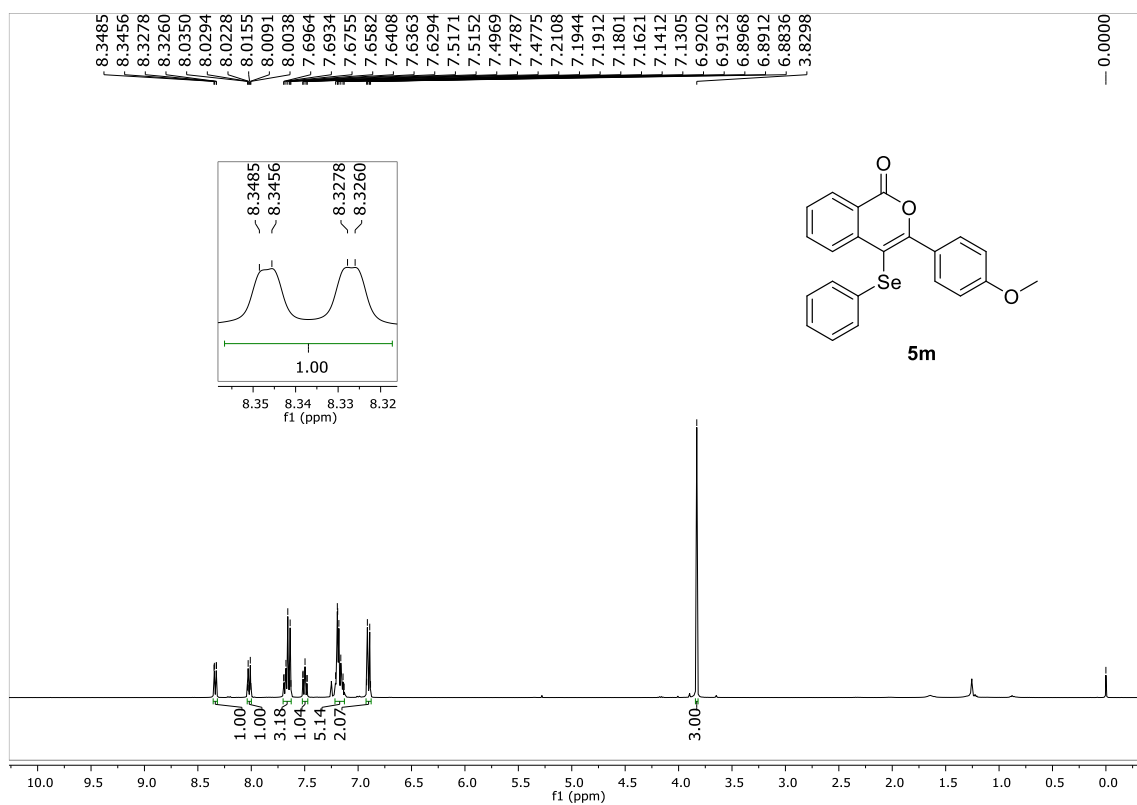


Figura 81: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **5m**.

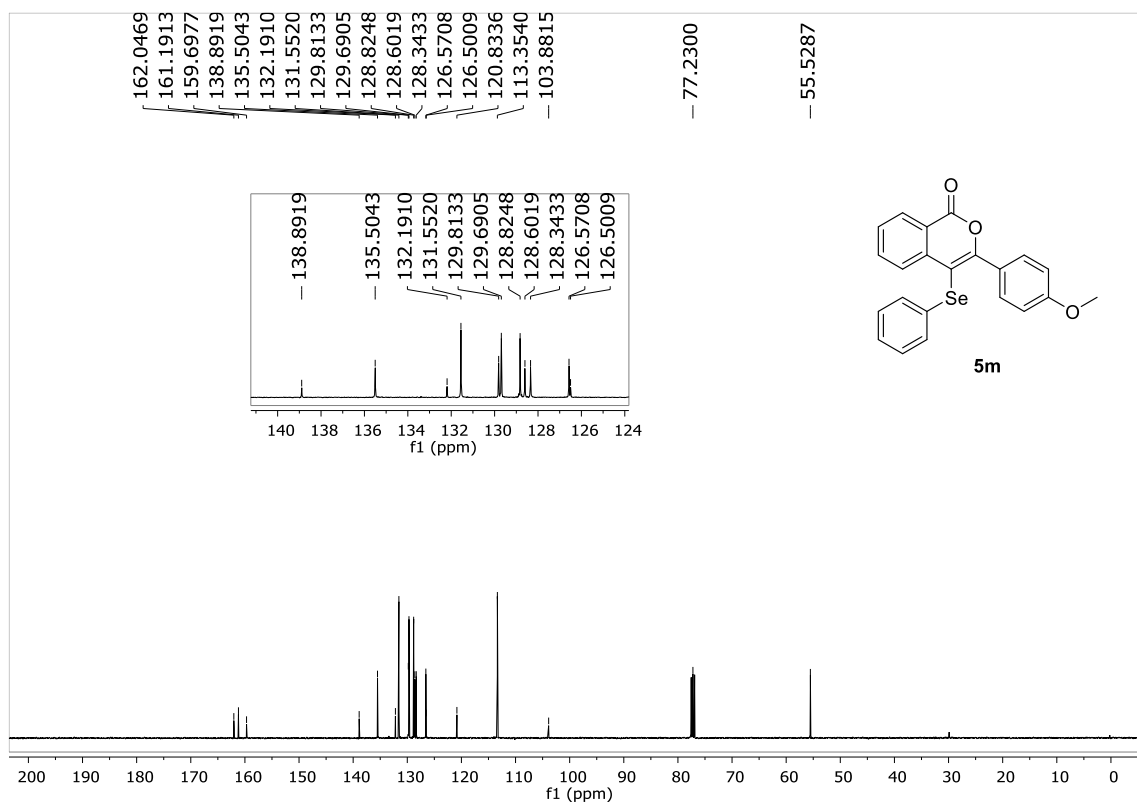


Figura 82: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do composto **5m**.

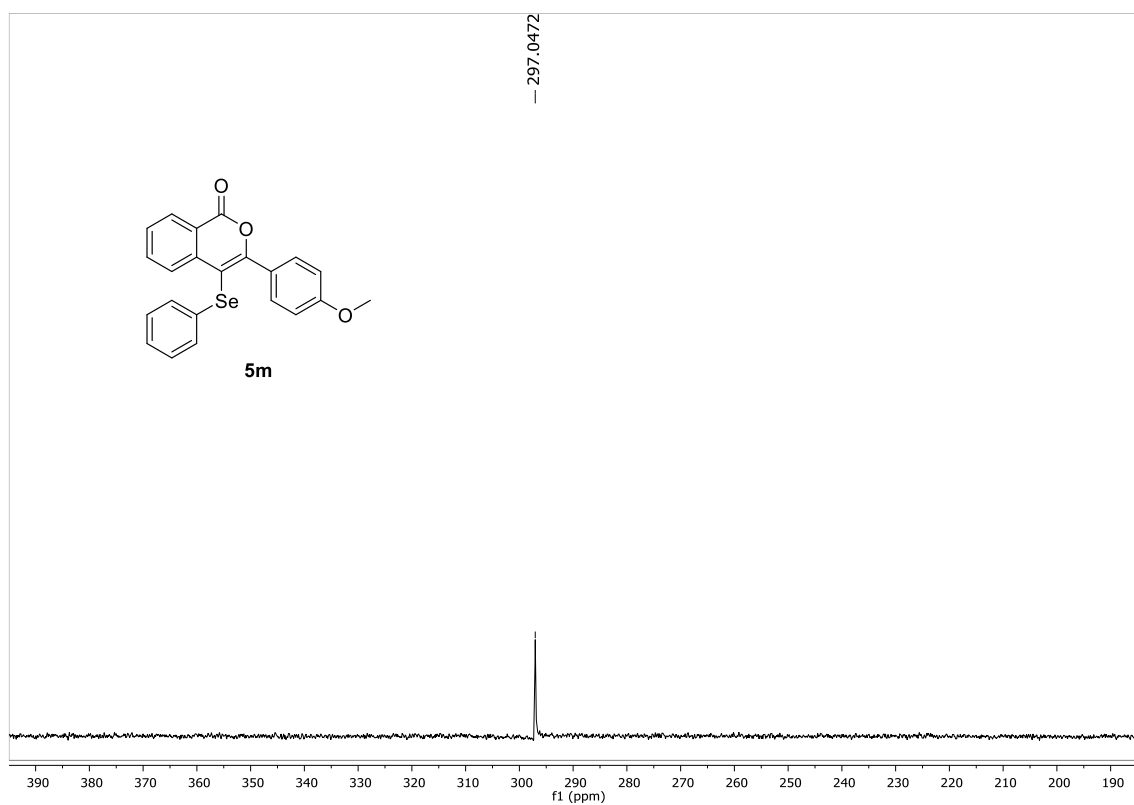


Figura 83: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto **5m**.

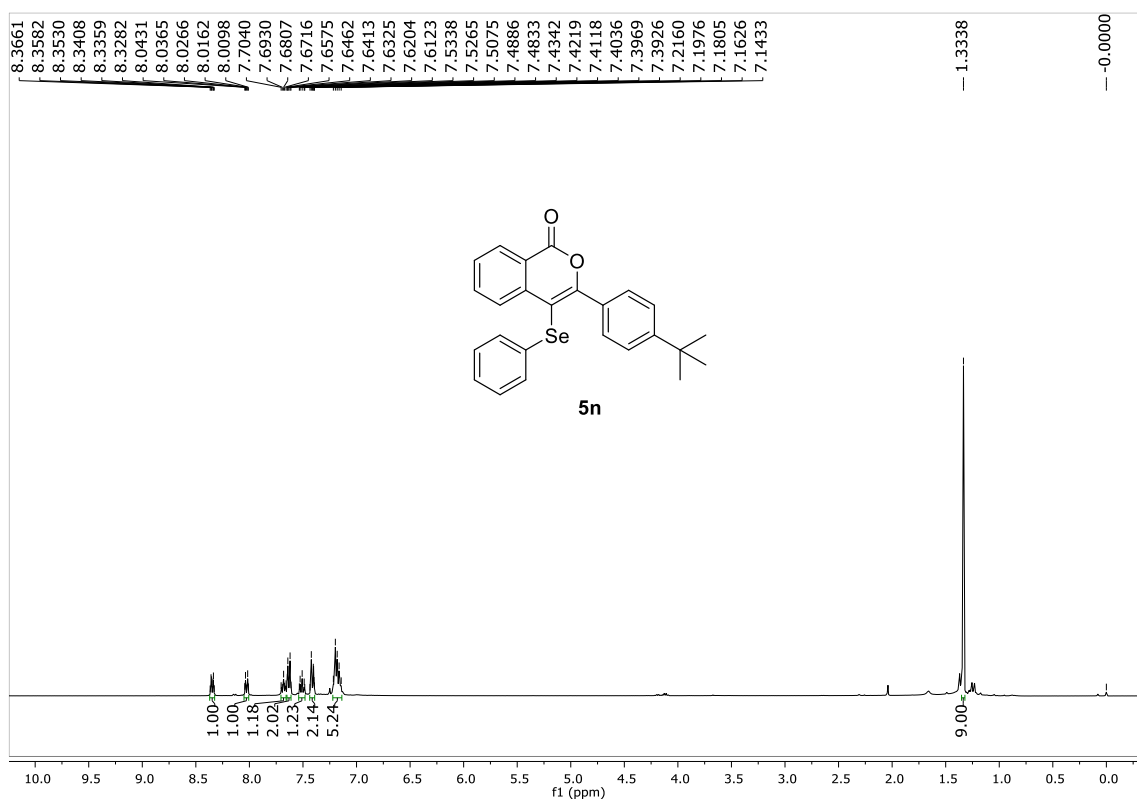


Figura 84: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **5n**.

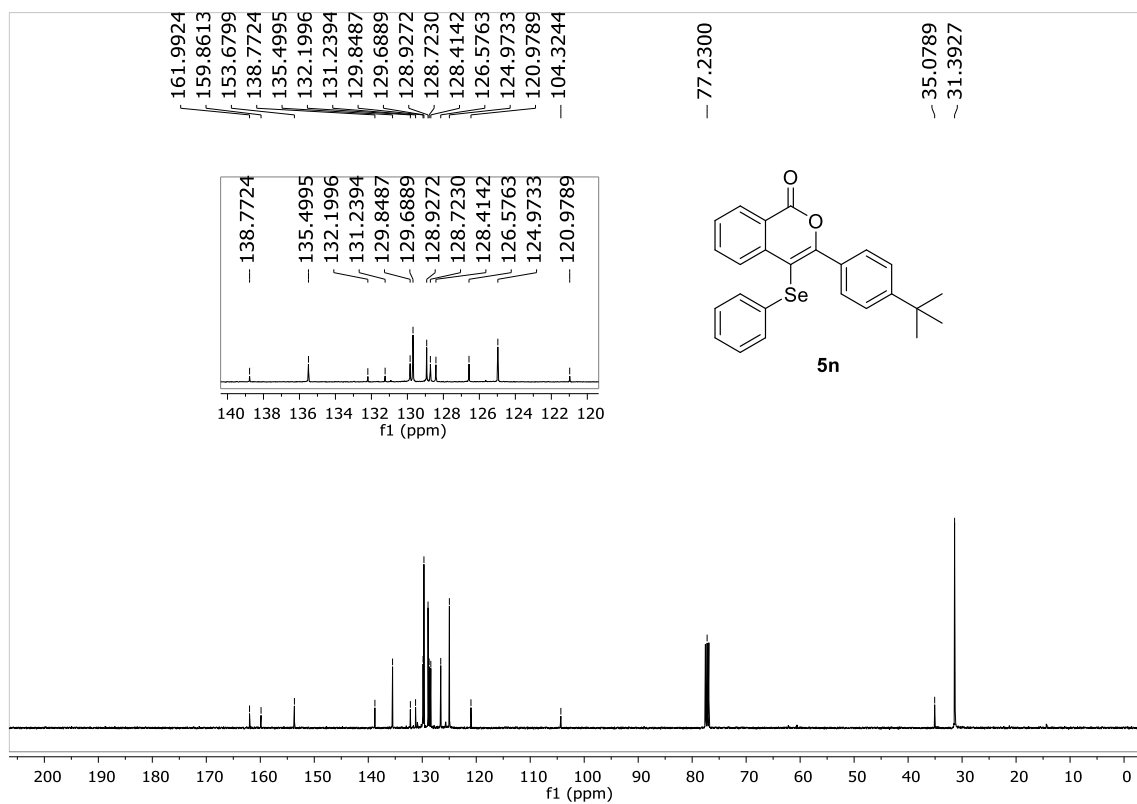


Figura 85: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do composto **5n**.

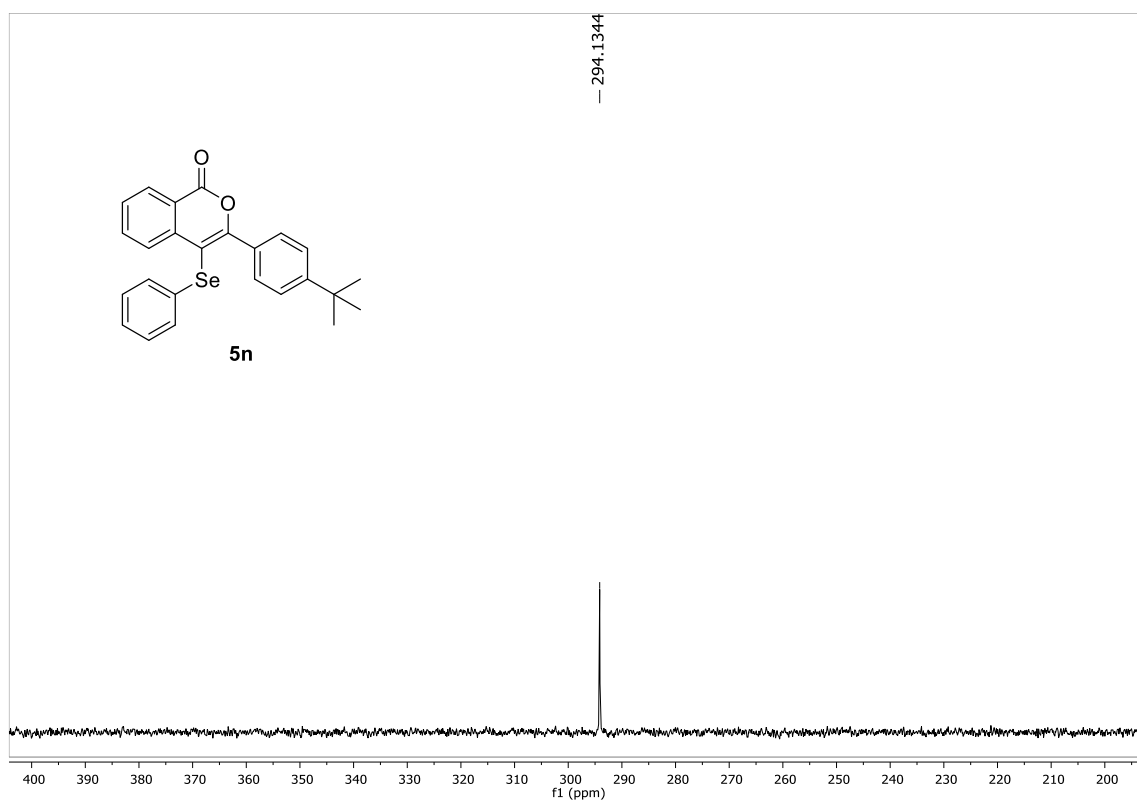


Figura 86: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto **5n**.

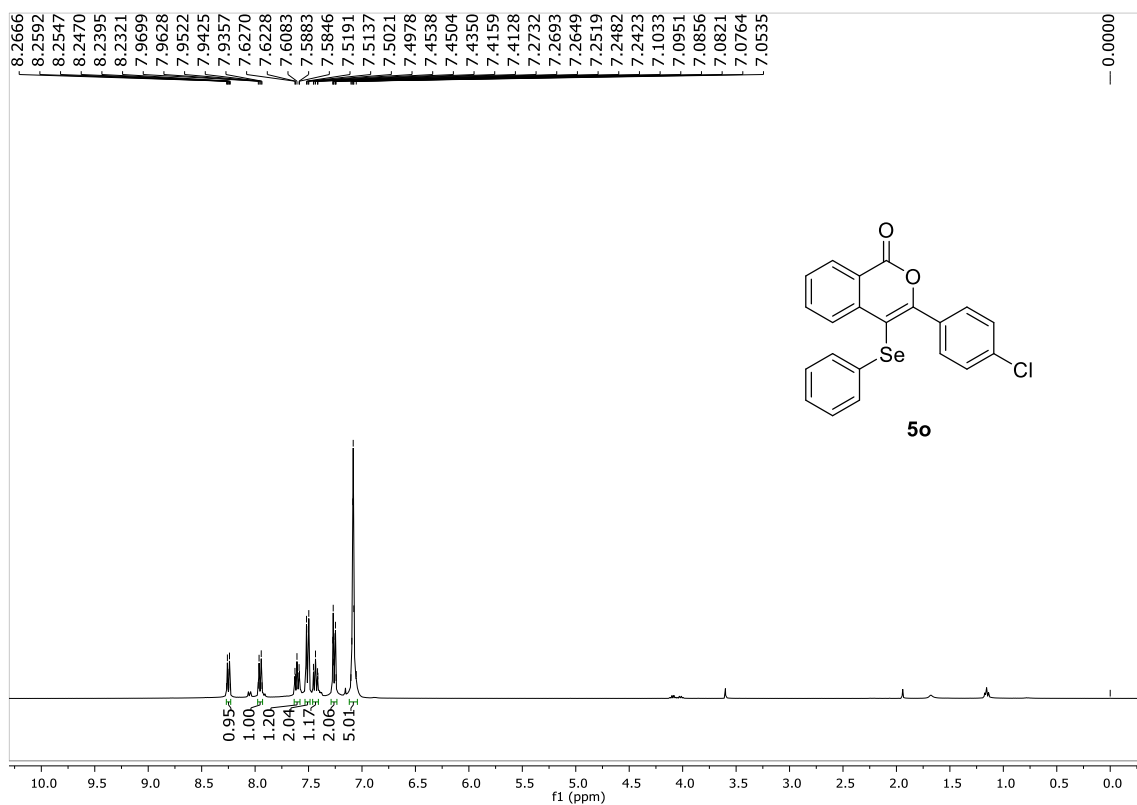


Figura 87: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **5o**.

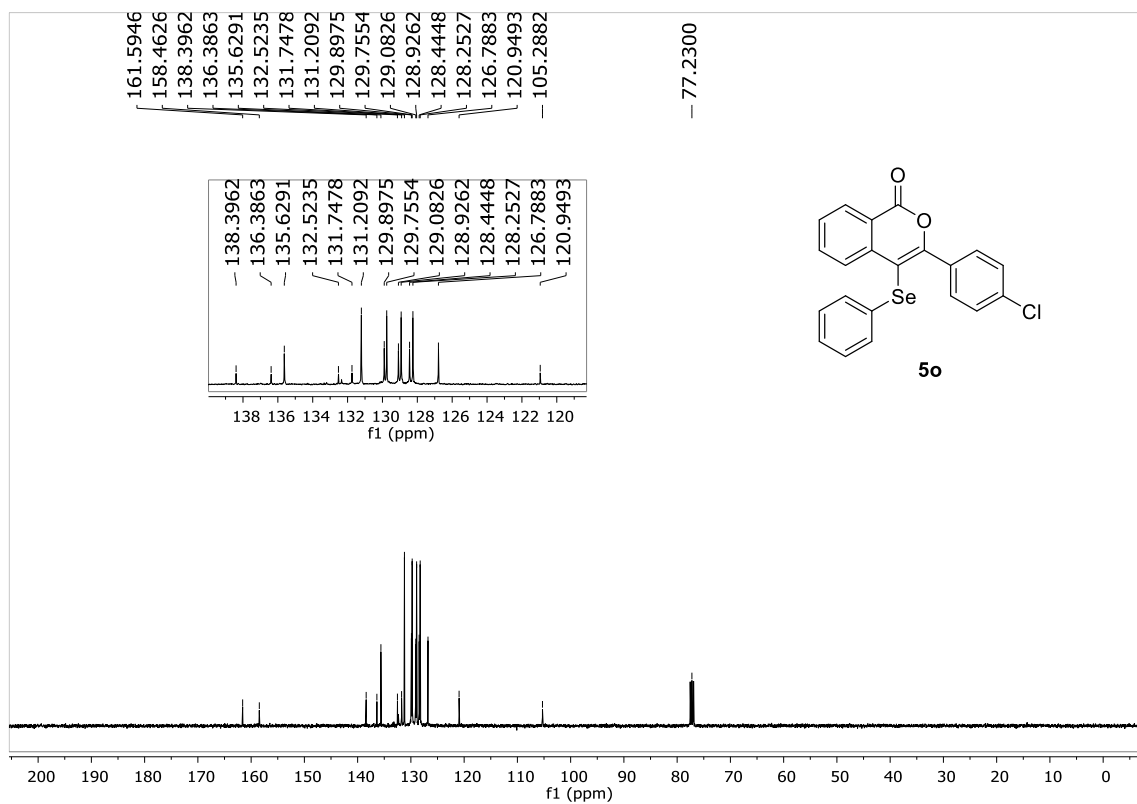


Figura 88: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do composto **5o**.

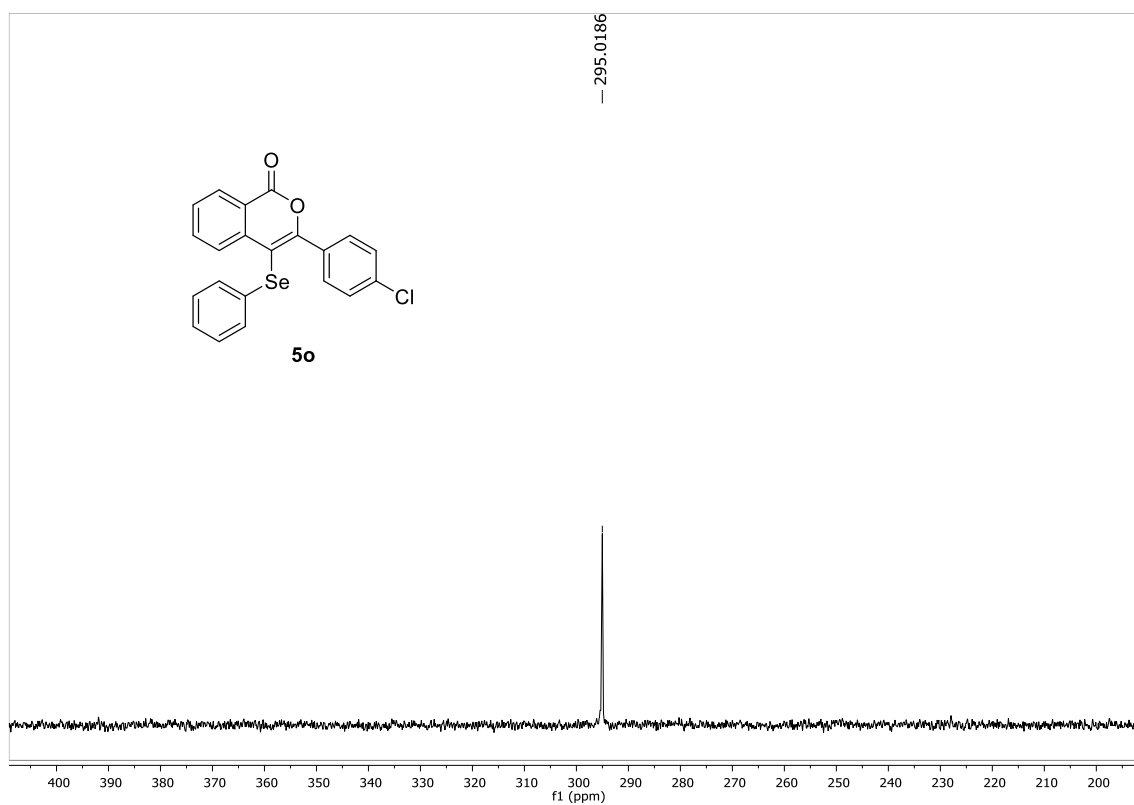


Figura 89: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto **5o**.

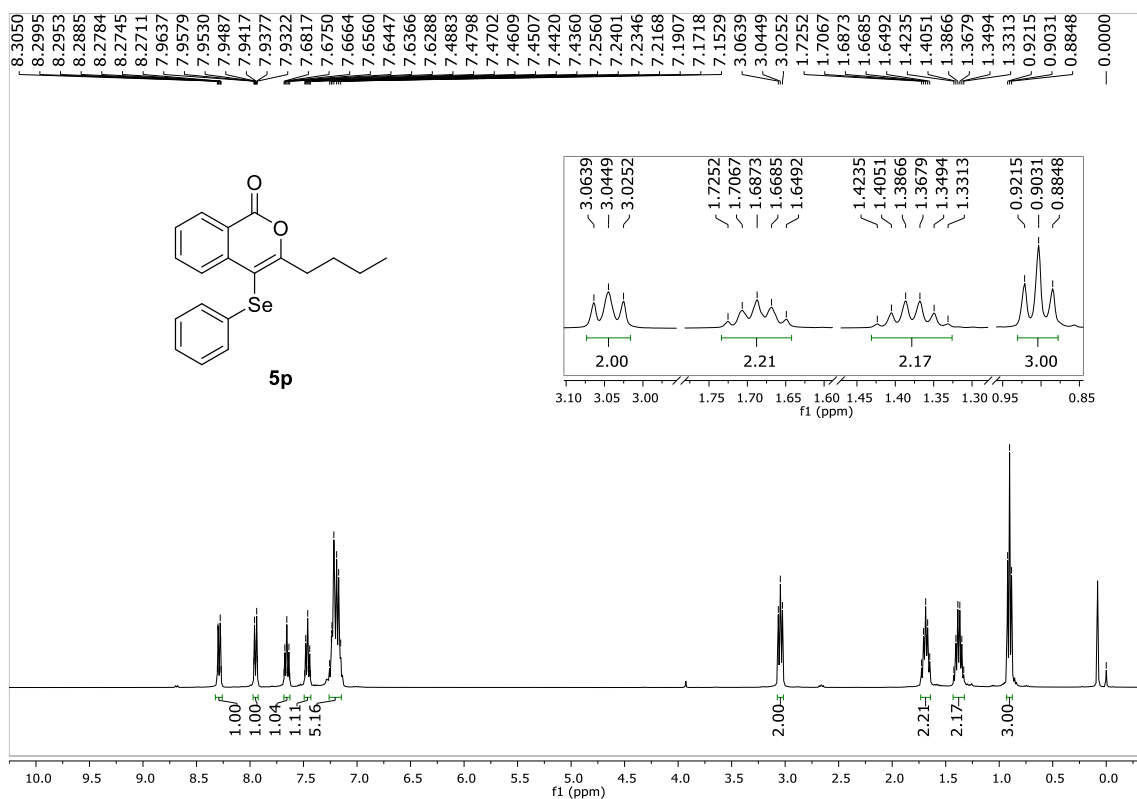


Figura 90: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **5p**.

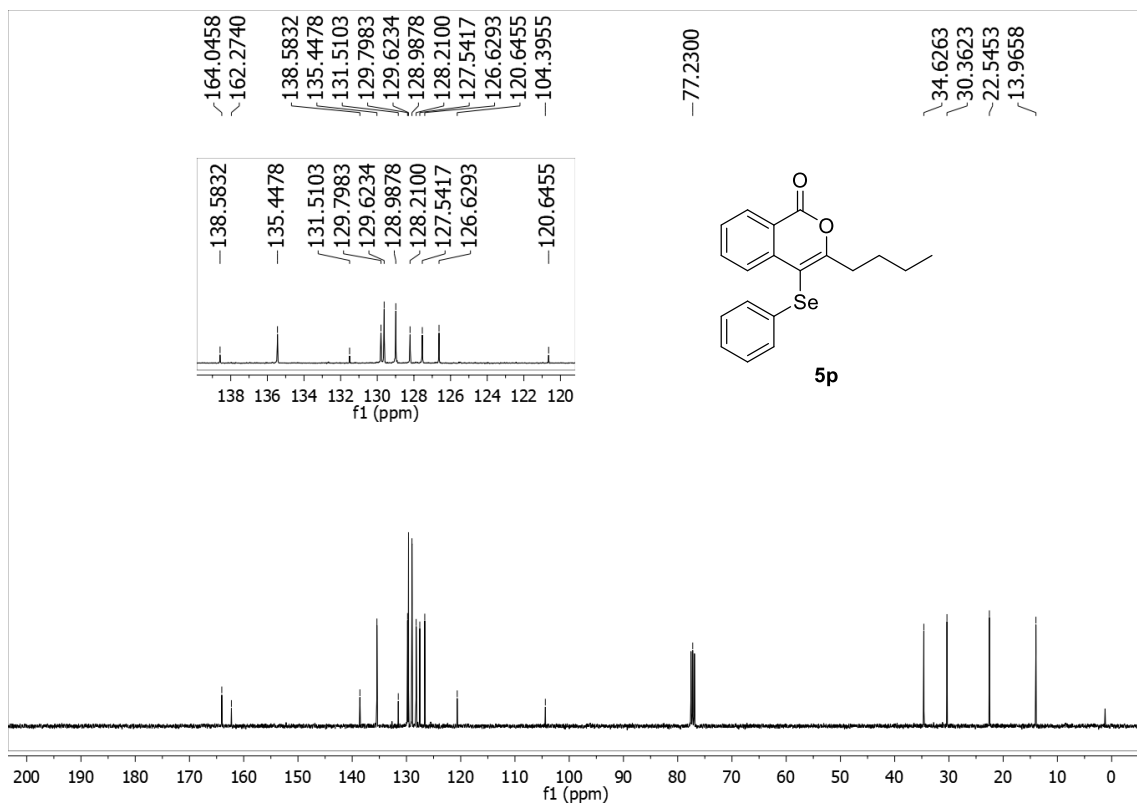


Figura 91: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do composto **5p**.

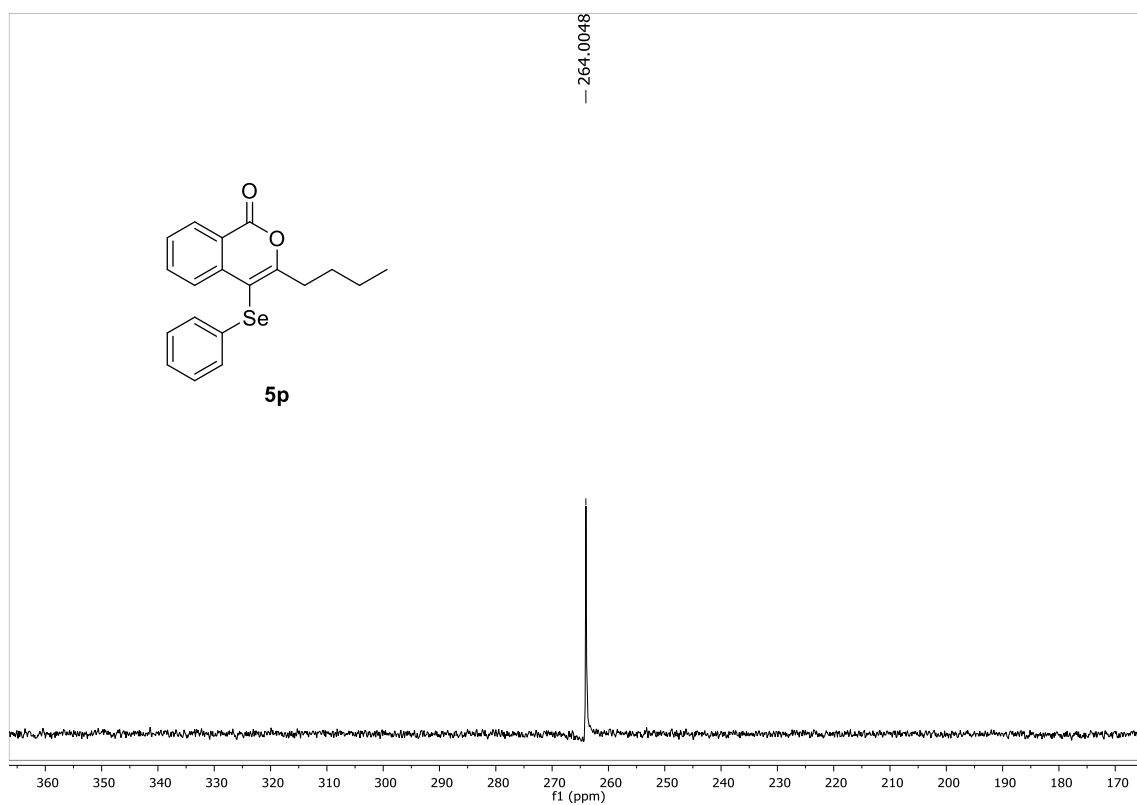


Figura 92: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto **5p**.

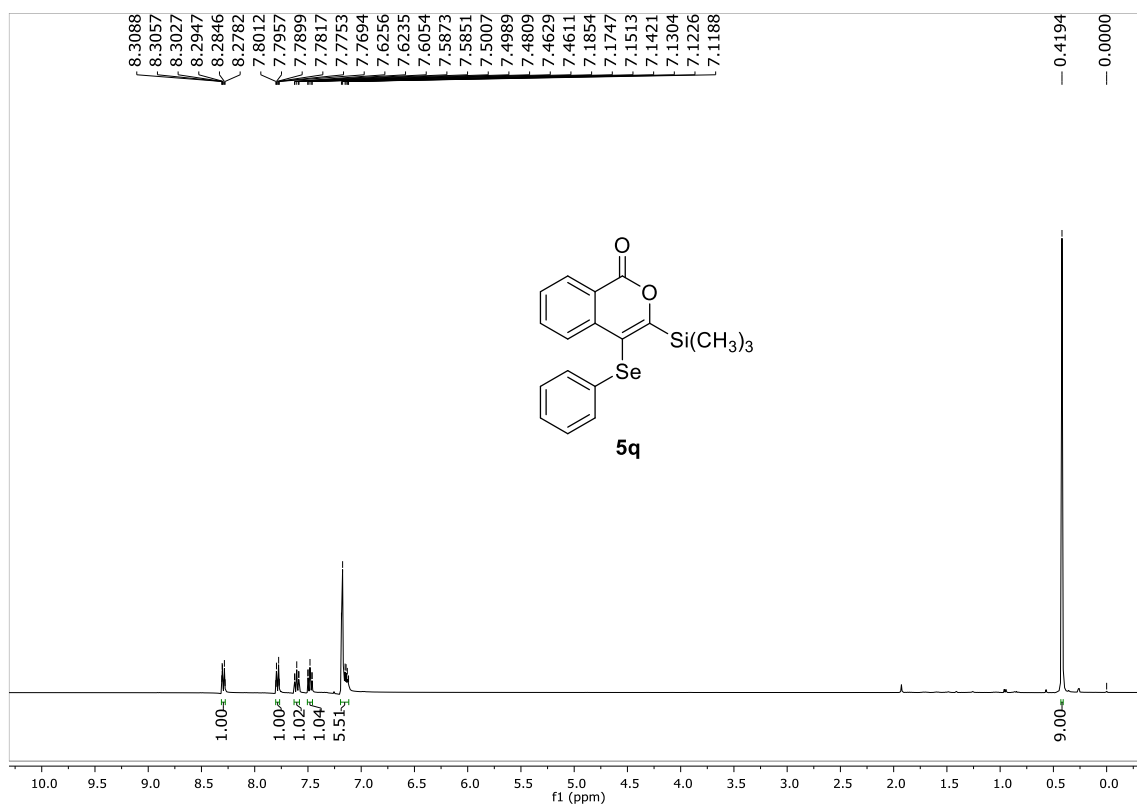


Figura 93: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **5q**.

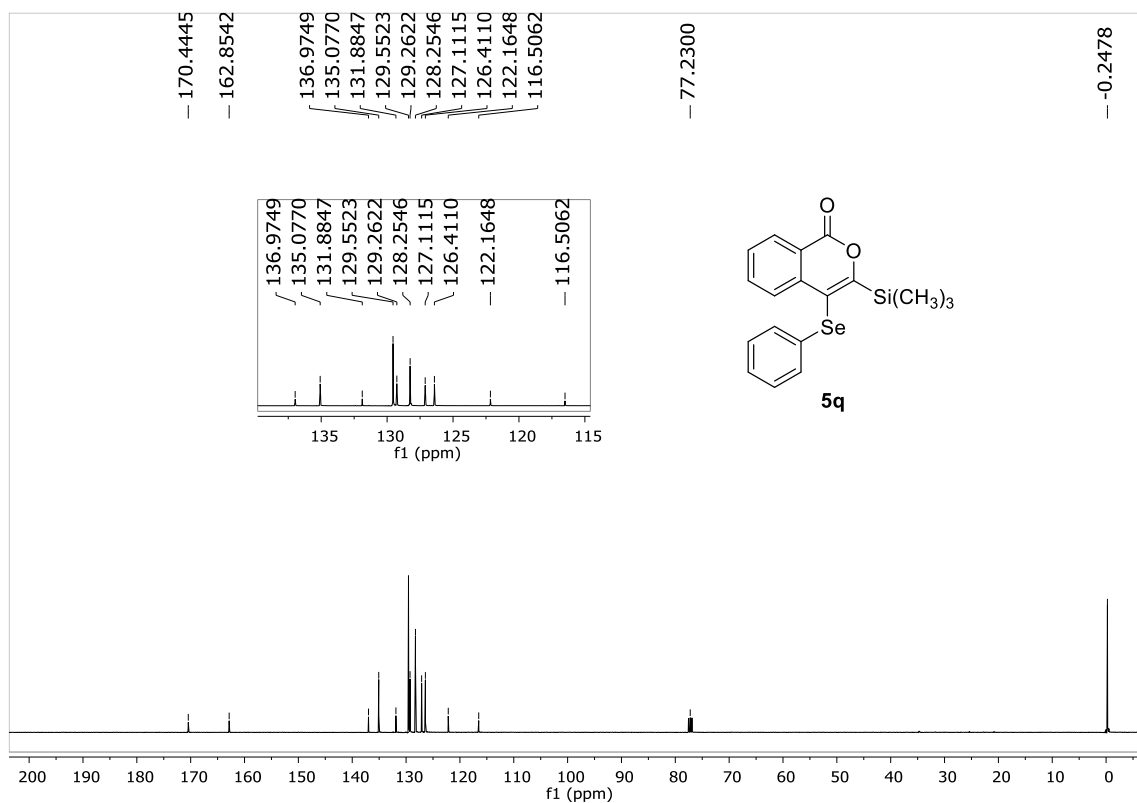


Figura 94: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do composto **5q**.

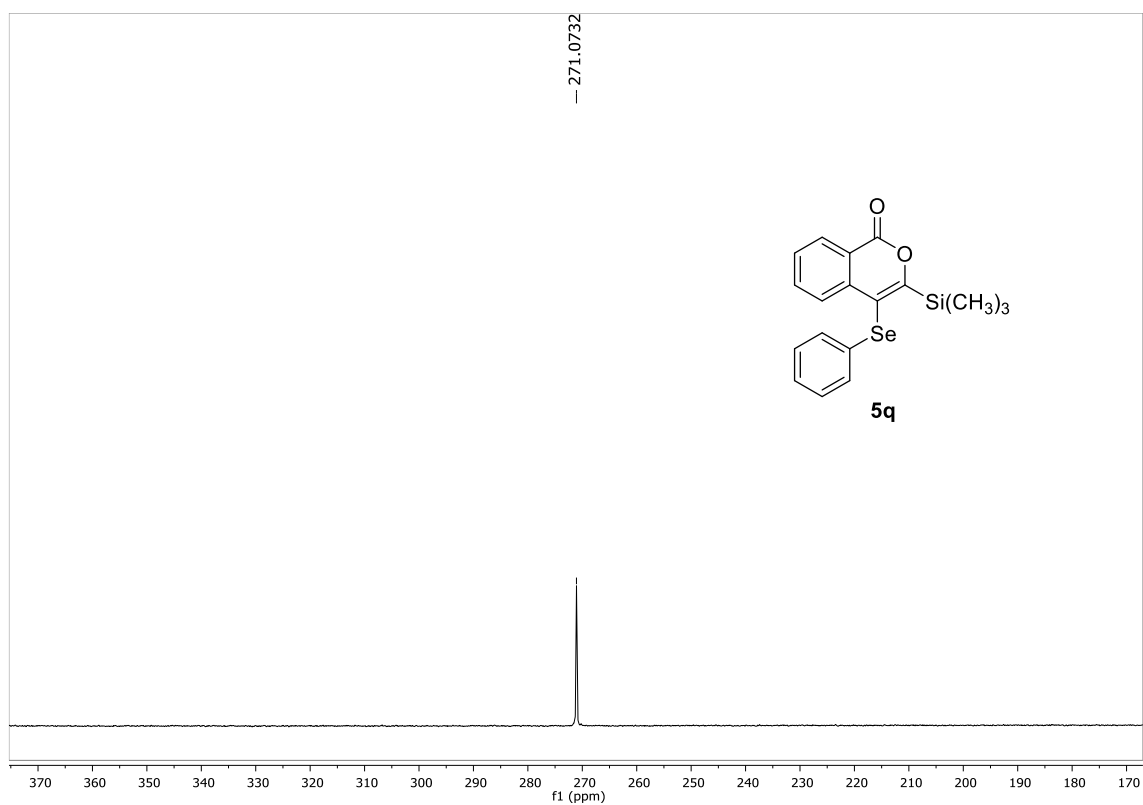


Figura 95: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto **5q**.

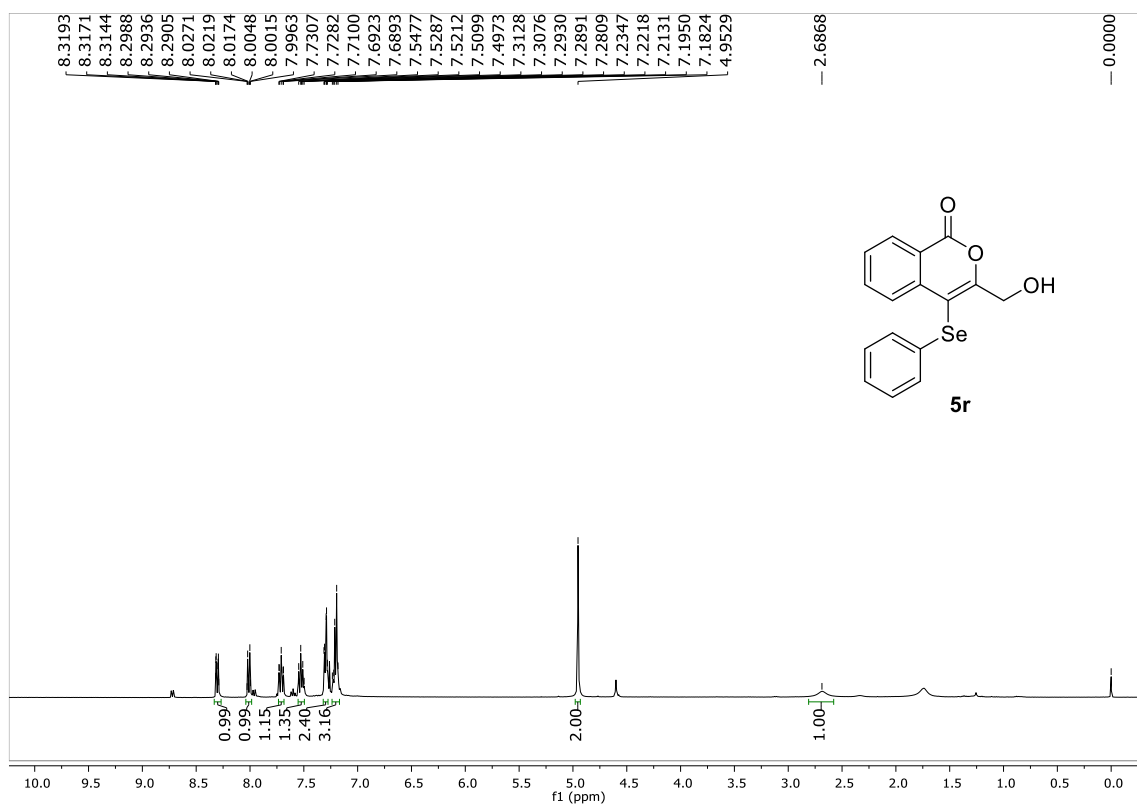


Figura 96: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **5r**.

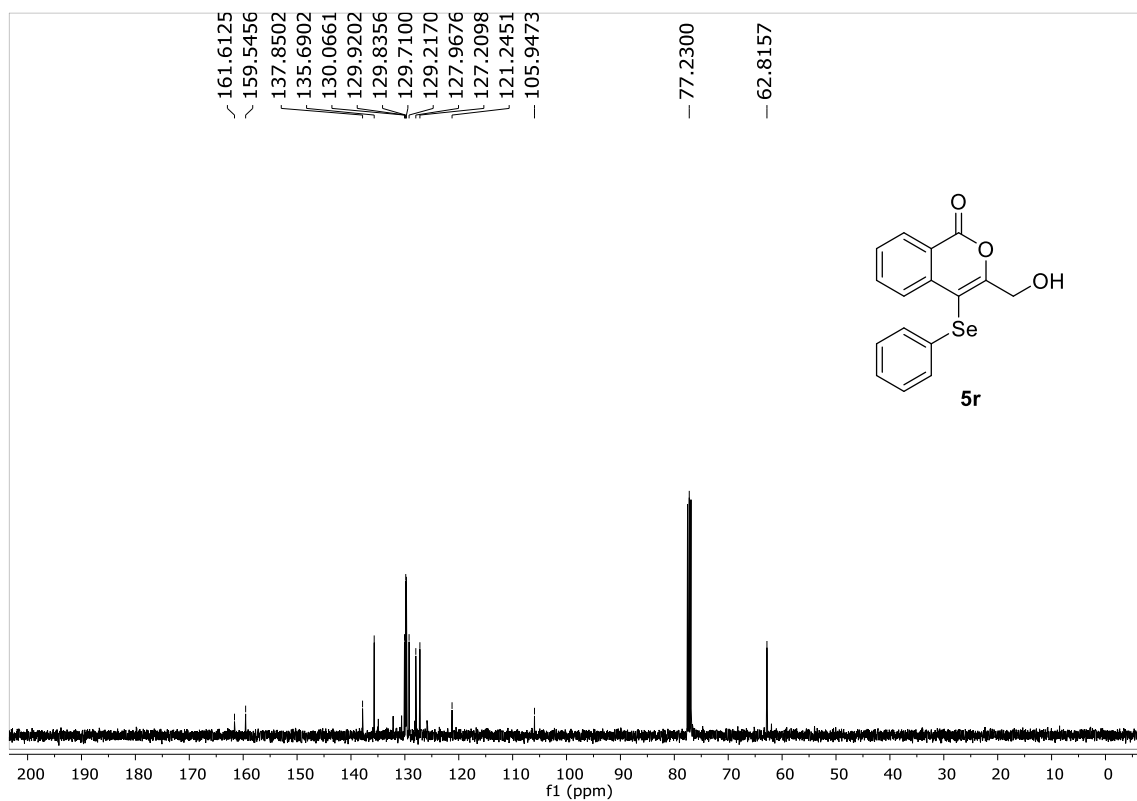


Figura 97: Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do composto **5r**.

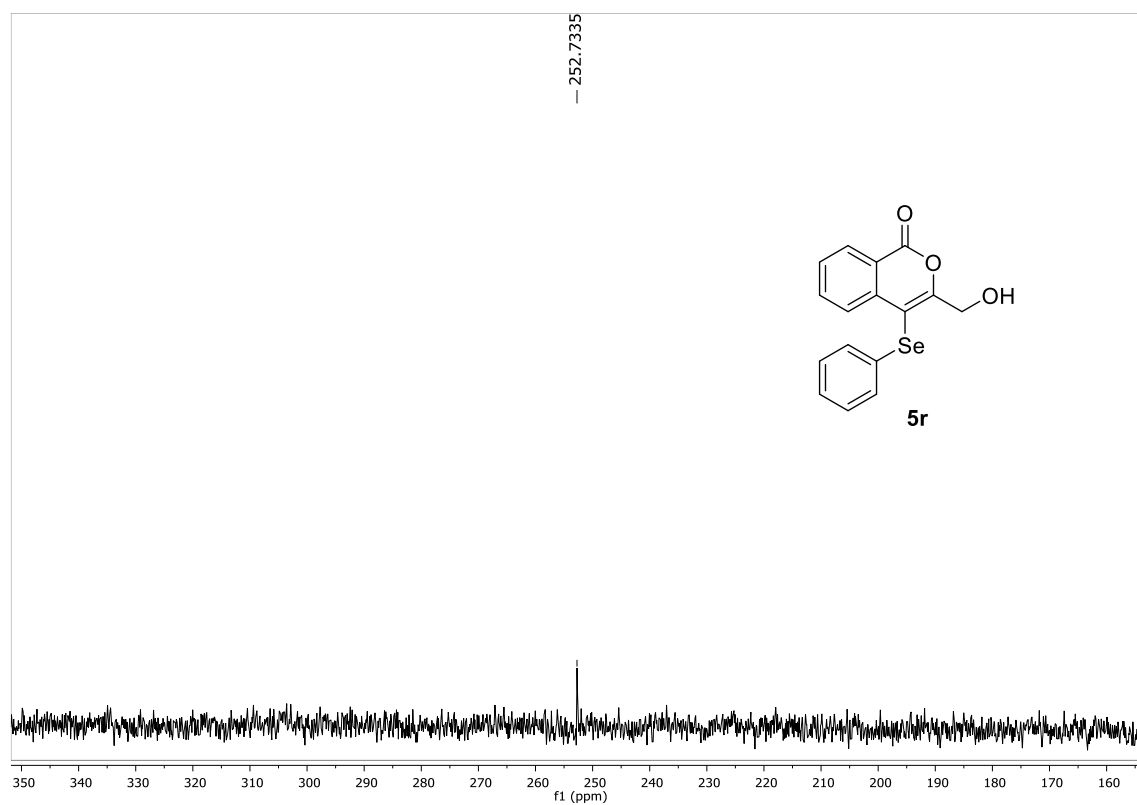


Figura 98: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto **5r**.

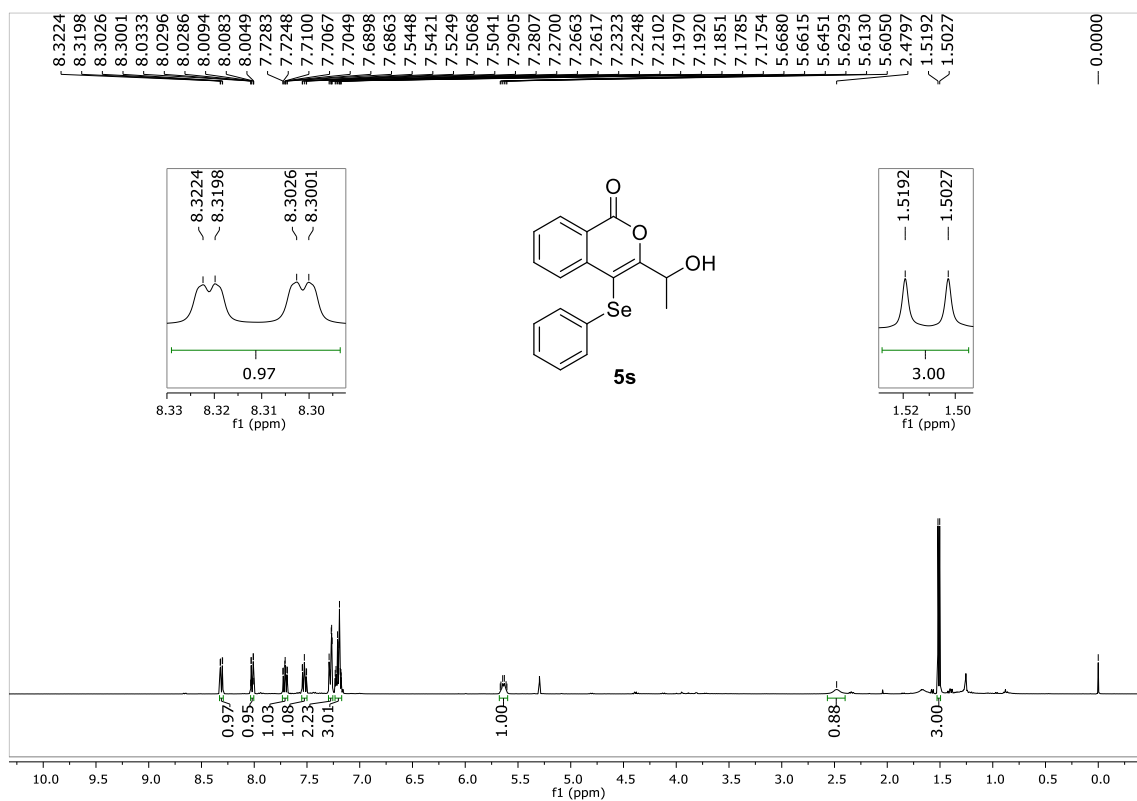


Figura 99: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **5s**.

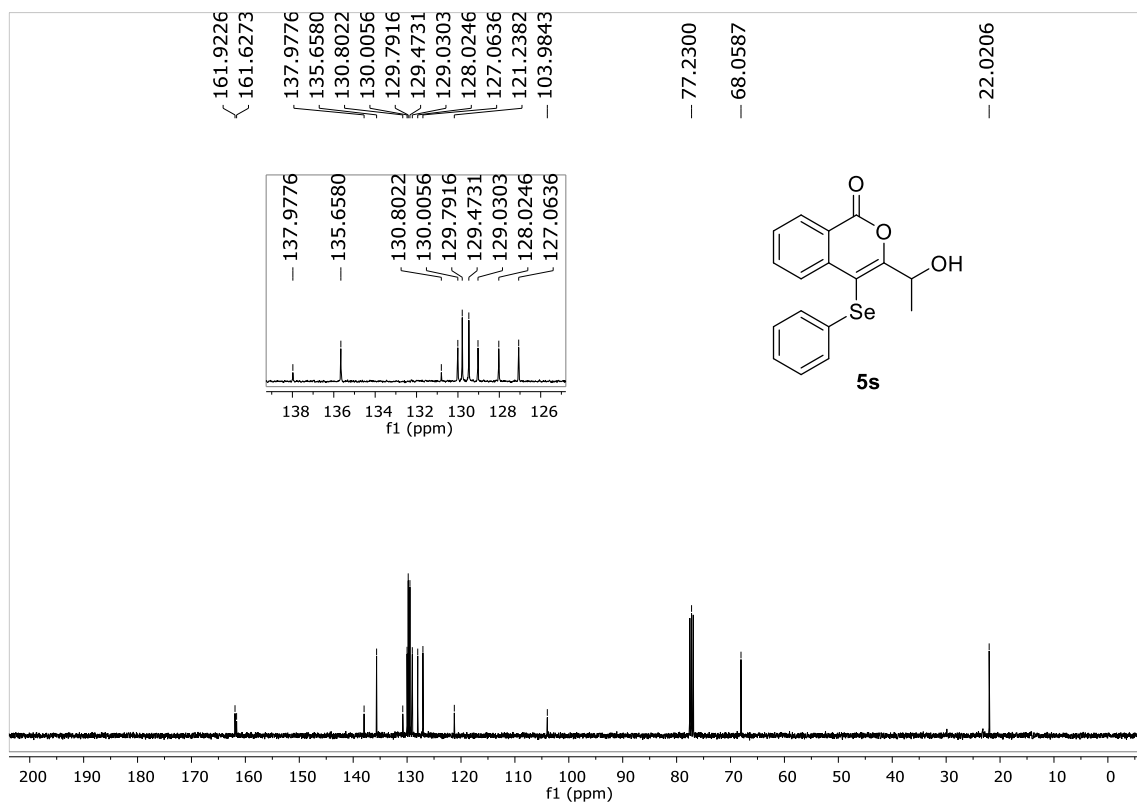


Figura 100: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do composto **5s**.

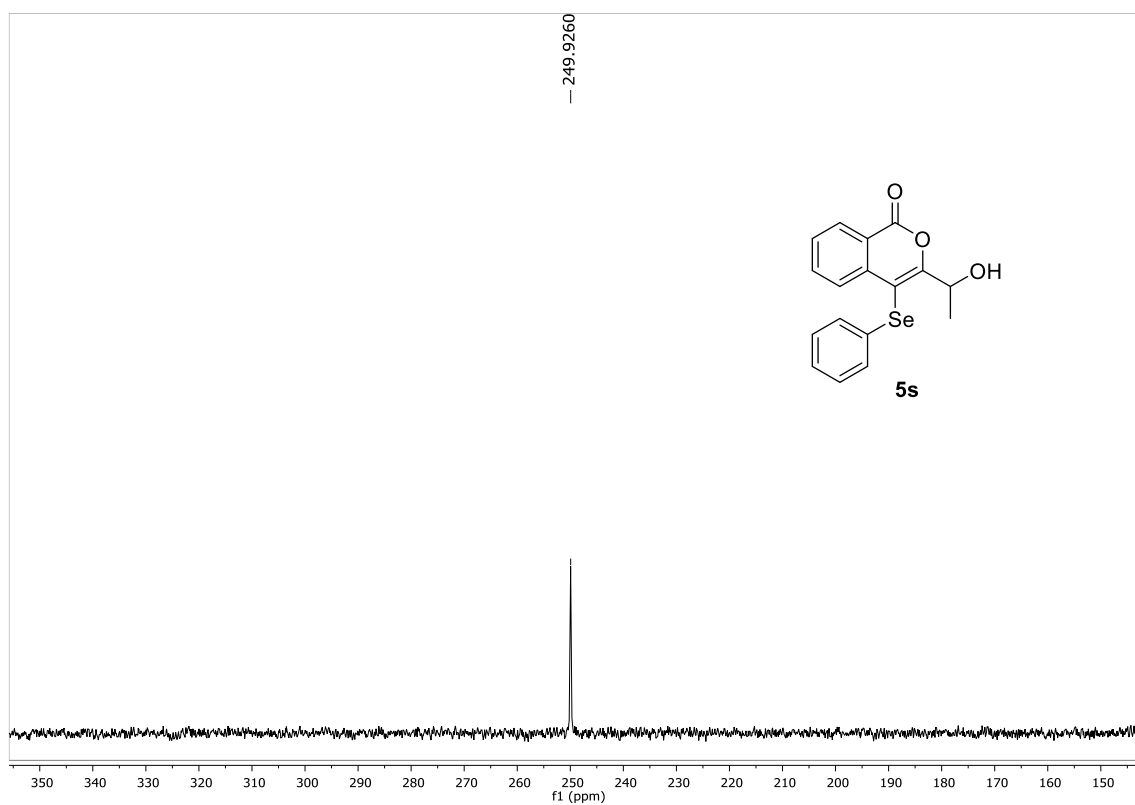


Figura 101: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto **5s**.

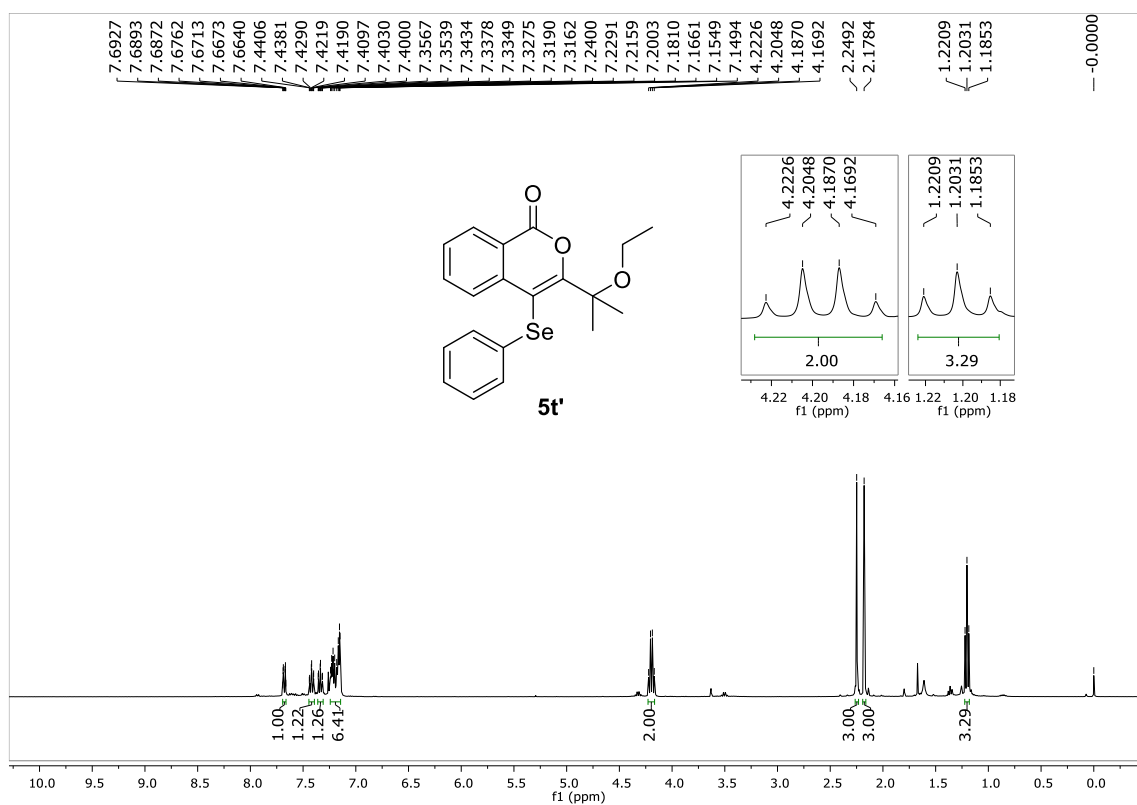


Figura 102: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **5t'**.

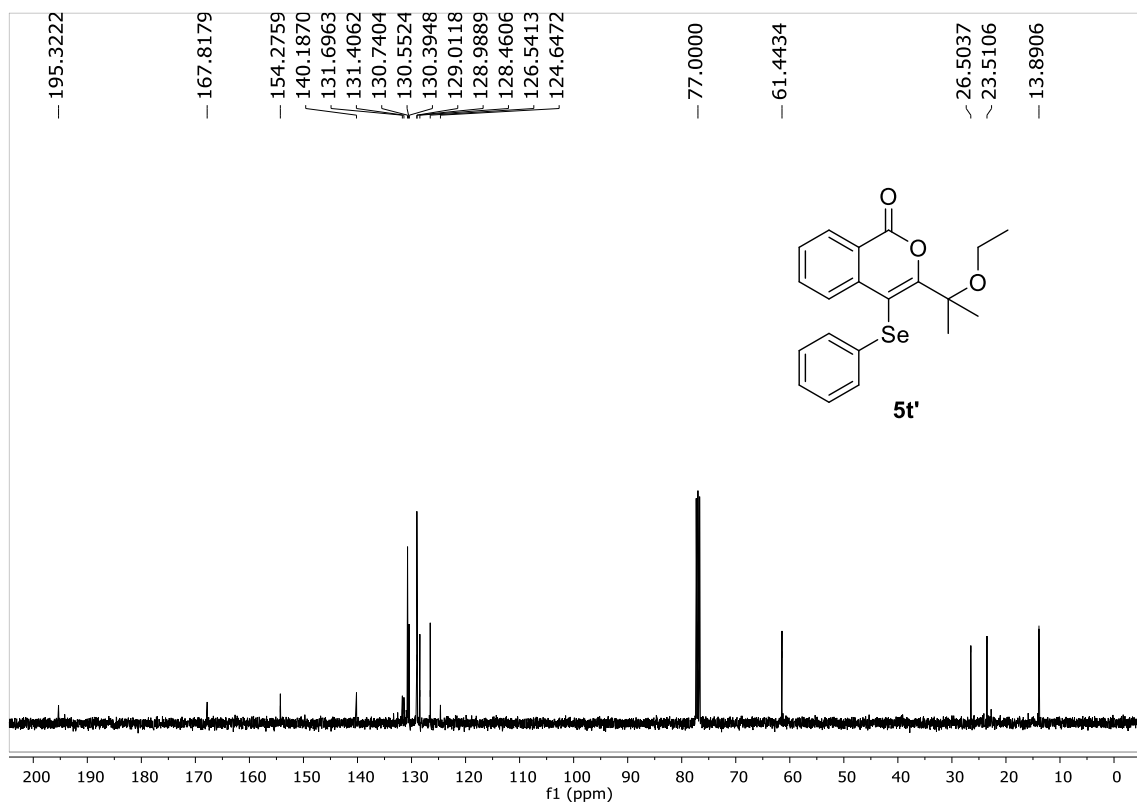


Figura 103: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do composto **5t'**.

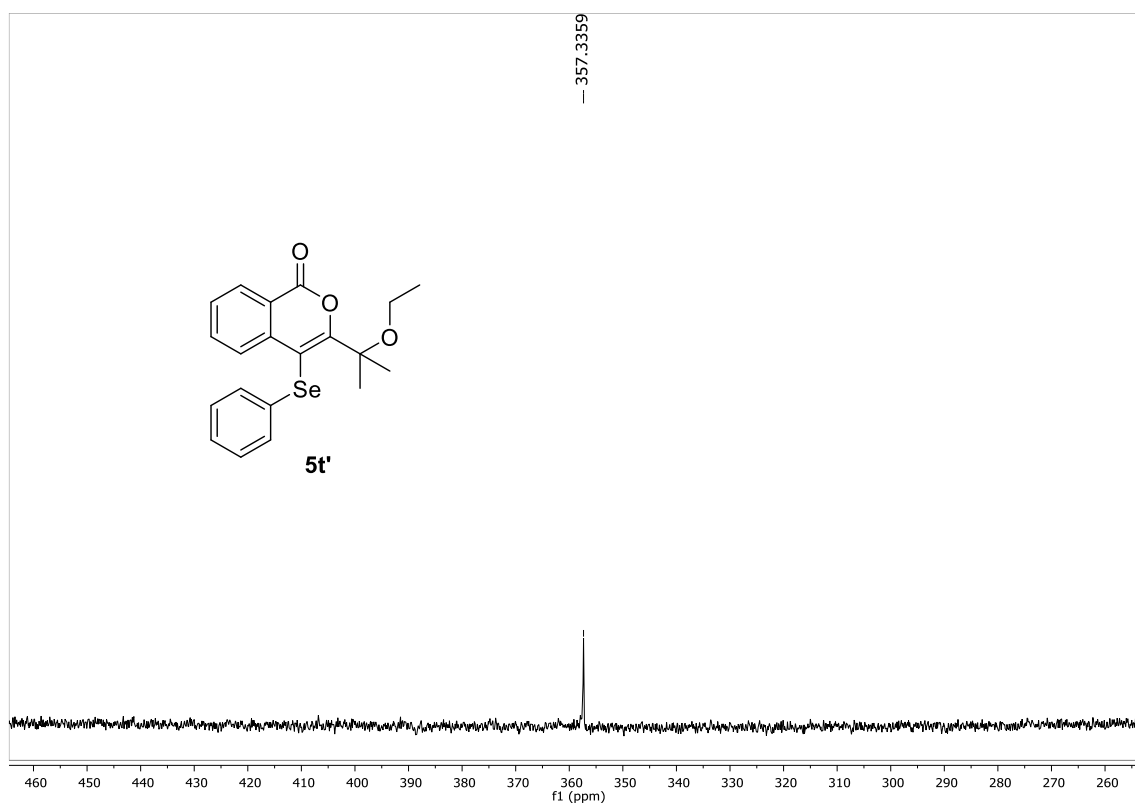


Figura 104: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto **5t'**.

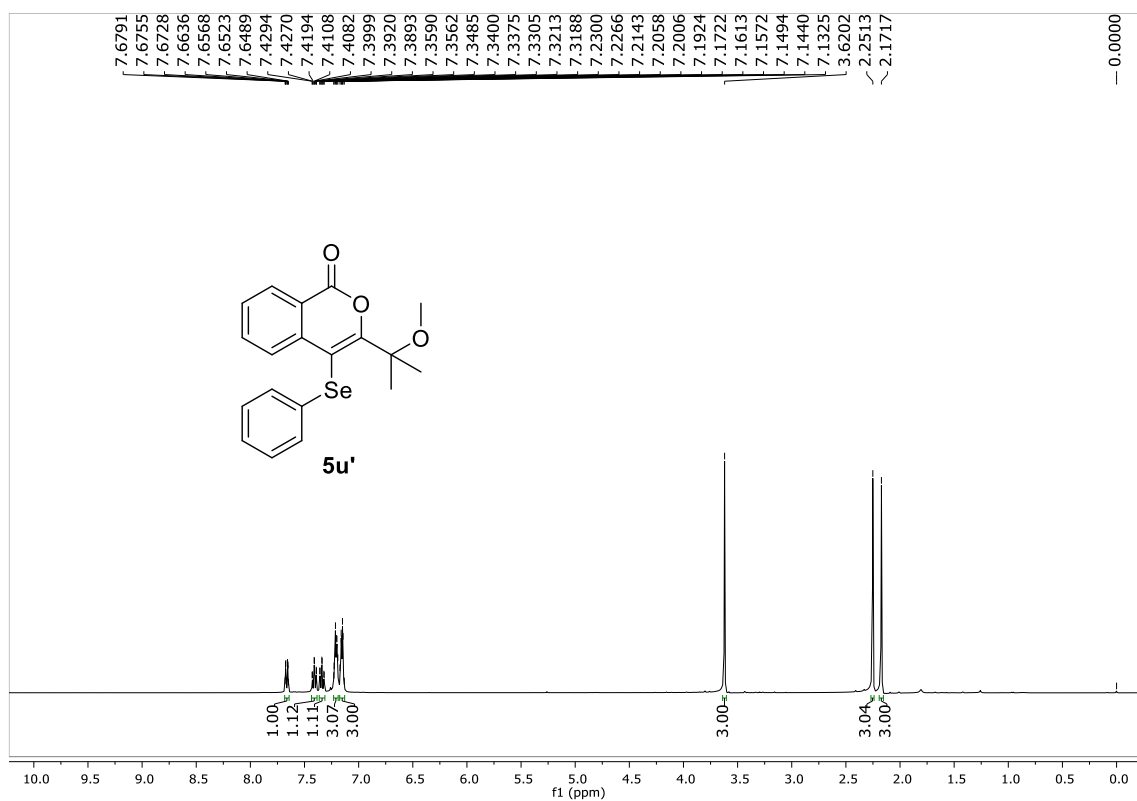


Figura 105: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **5u'**.

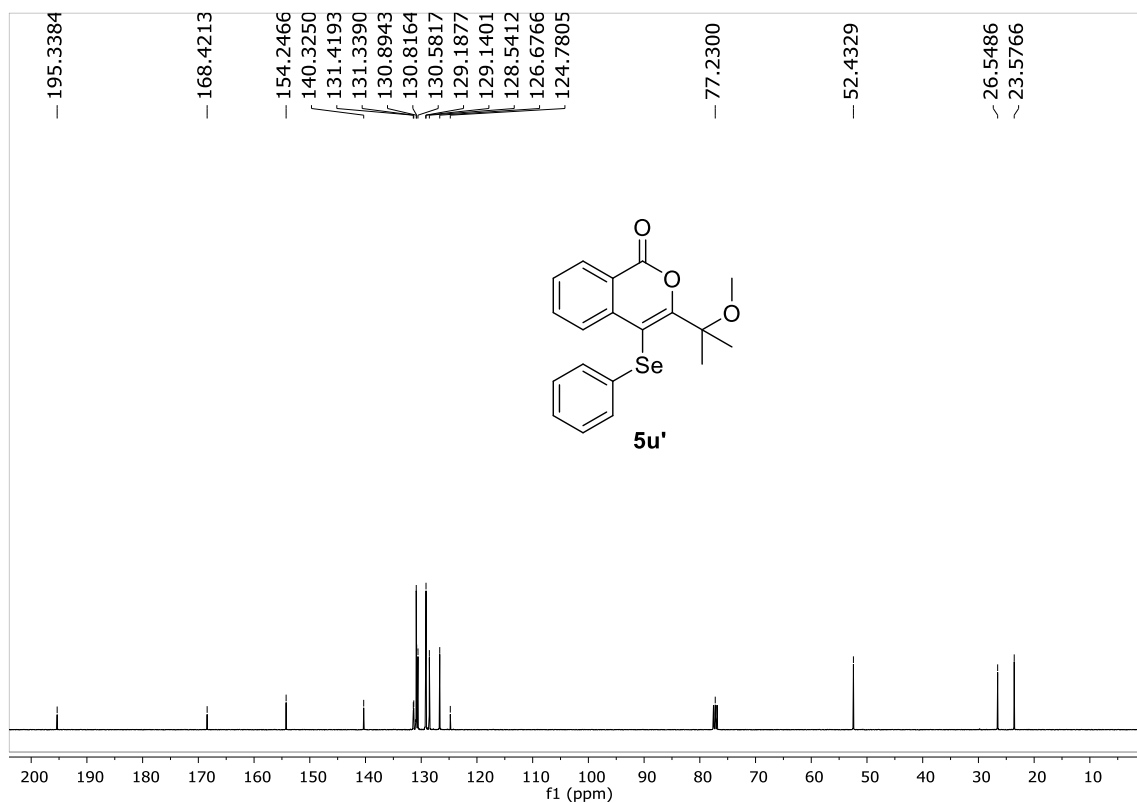


Figura 106: Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do composto **5u'**.

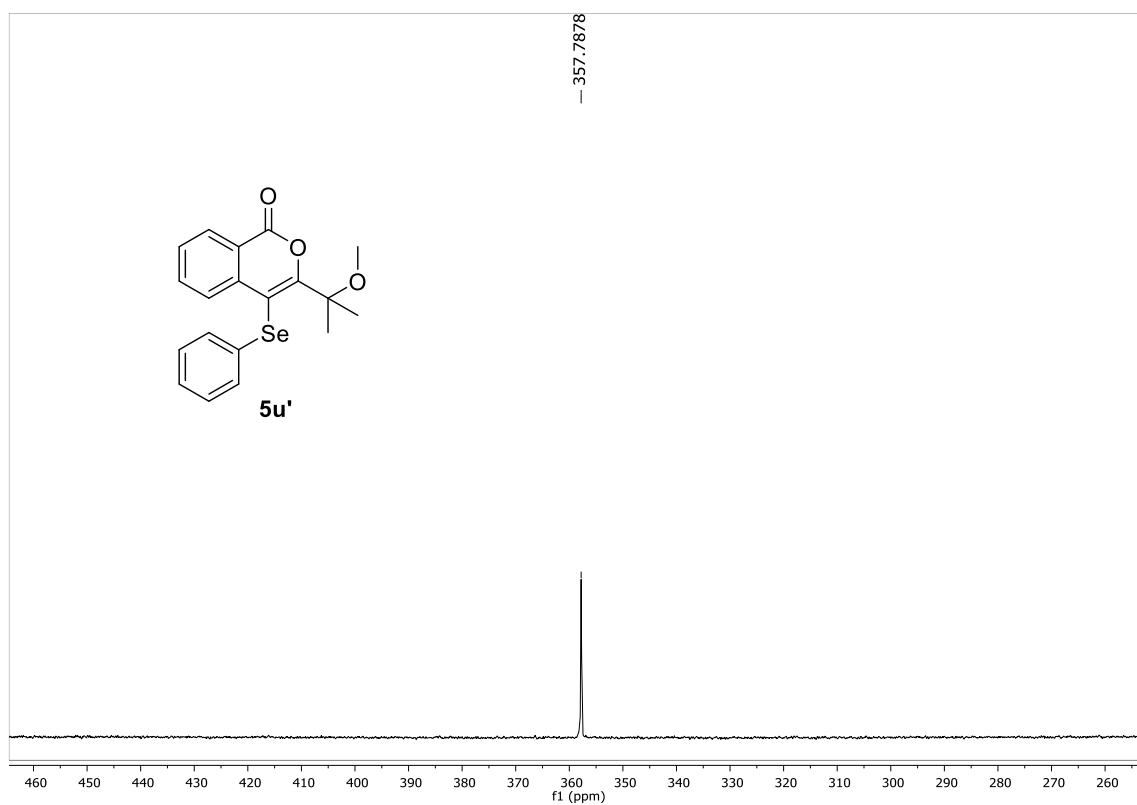


Figura 107: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto **5u'**.

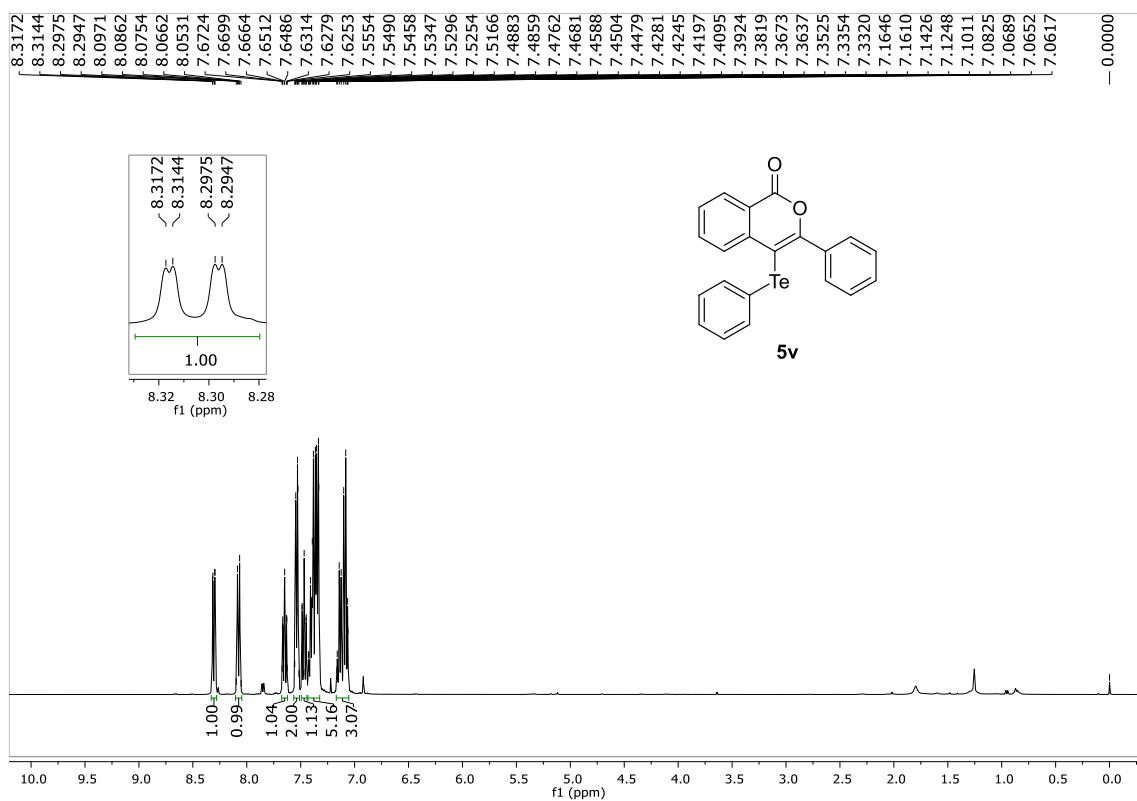


Figura 108: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **5v**.

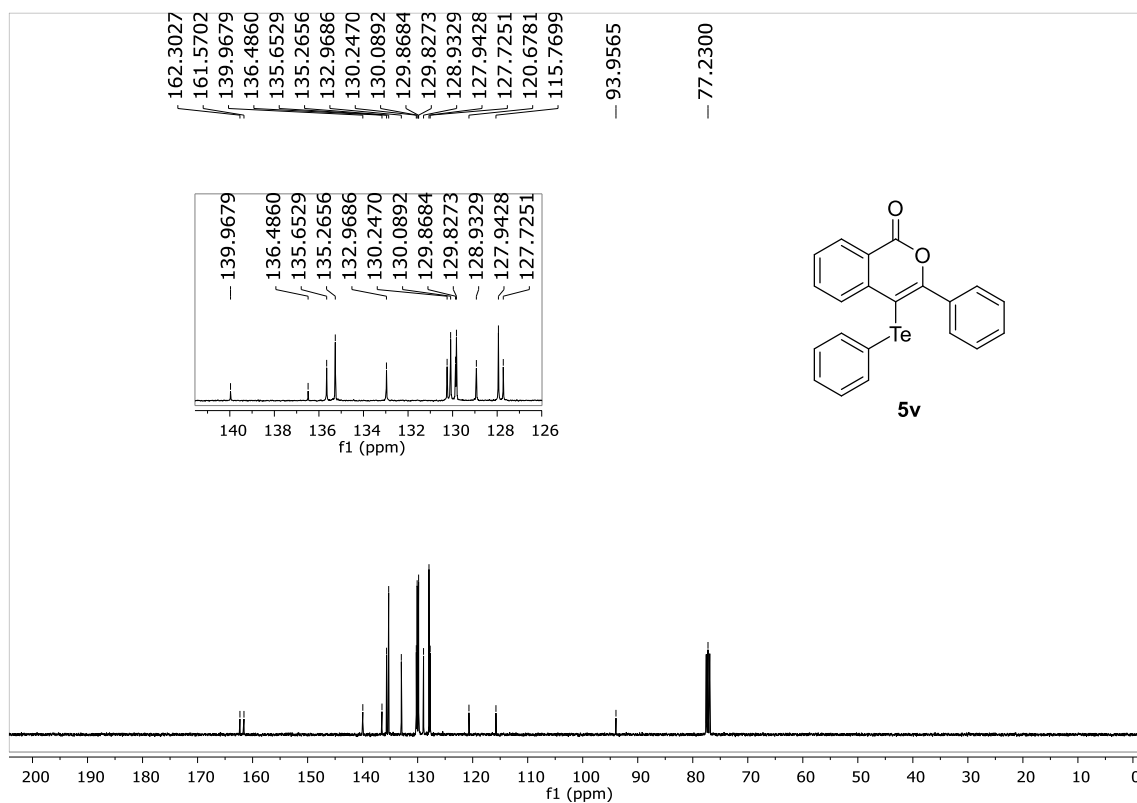


Figura 109: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do composto **5v**.

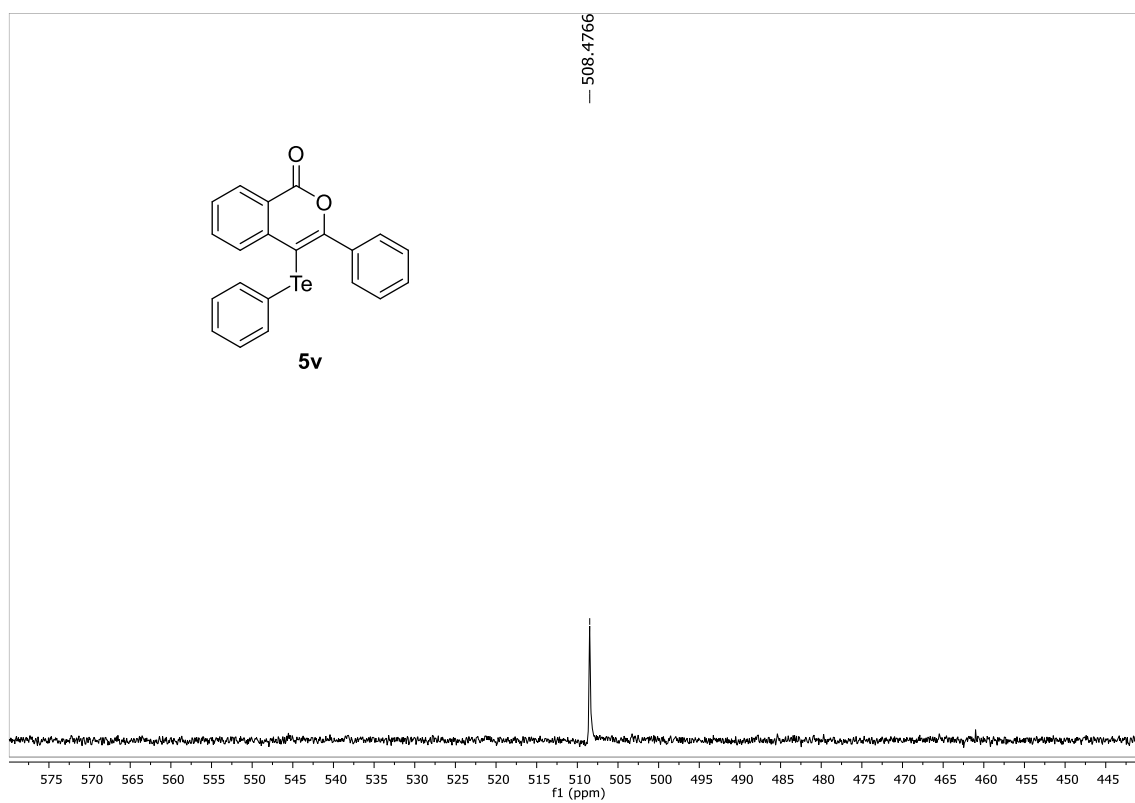


Figura 110: Espectro de RMN de $^{125}\text{Te}\{^1\text{H}\}$ (127 MHz, CDCl_3) do composto **5v**.

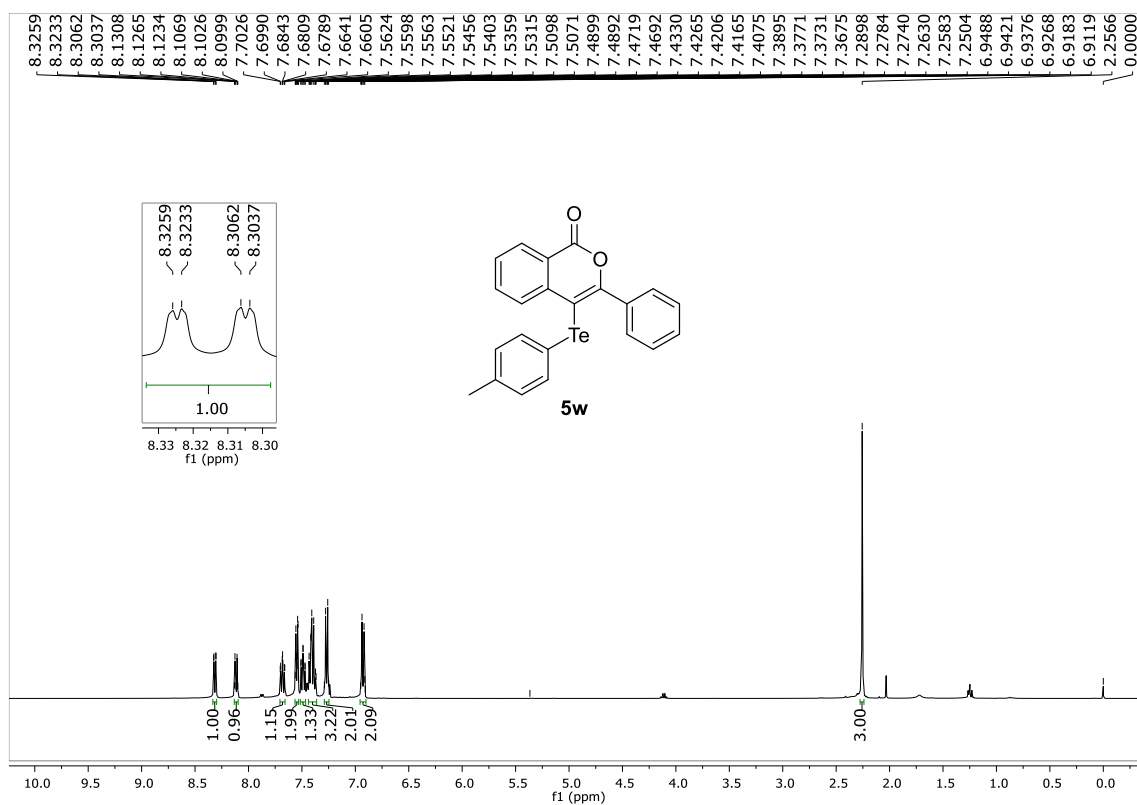


Figura 111: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **5w**.

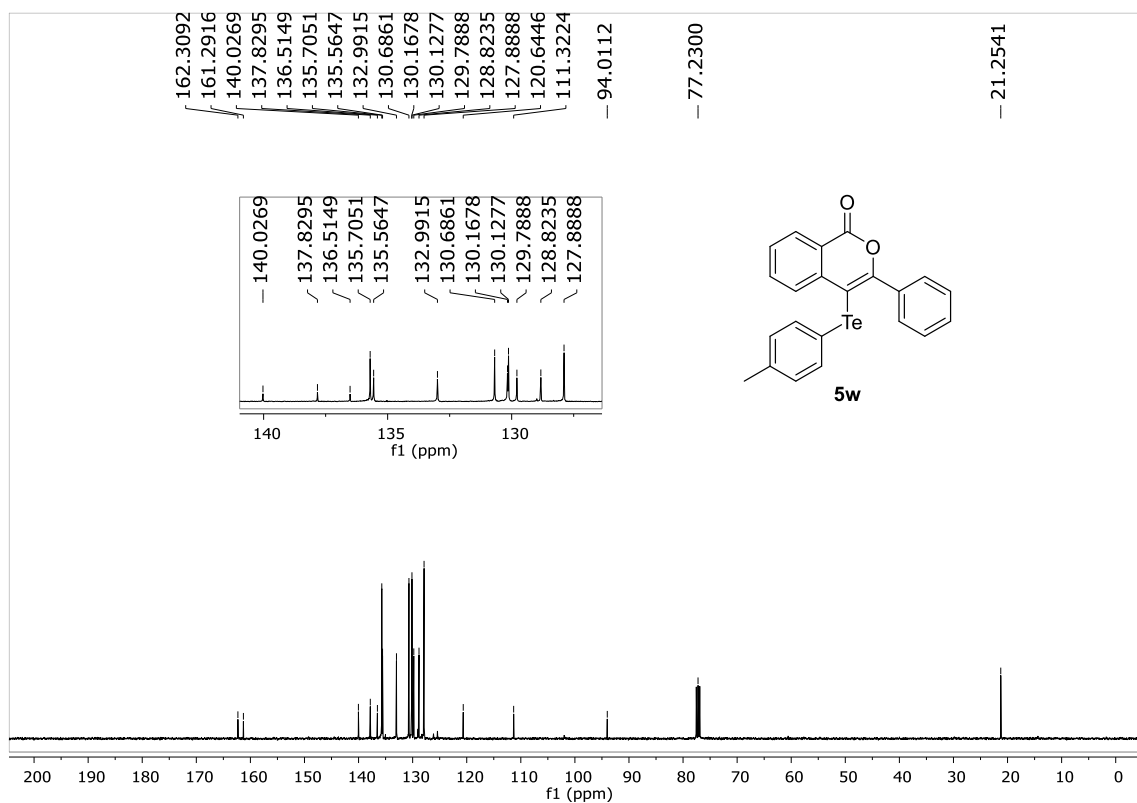


Figura 112: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do composto **5w**.

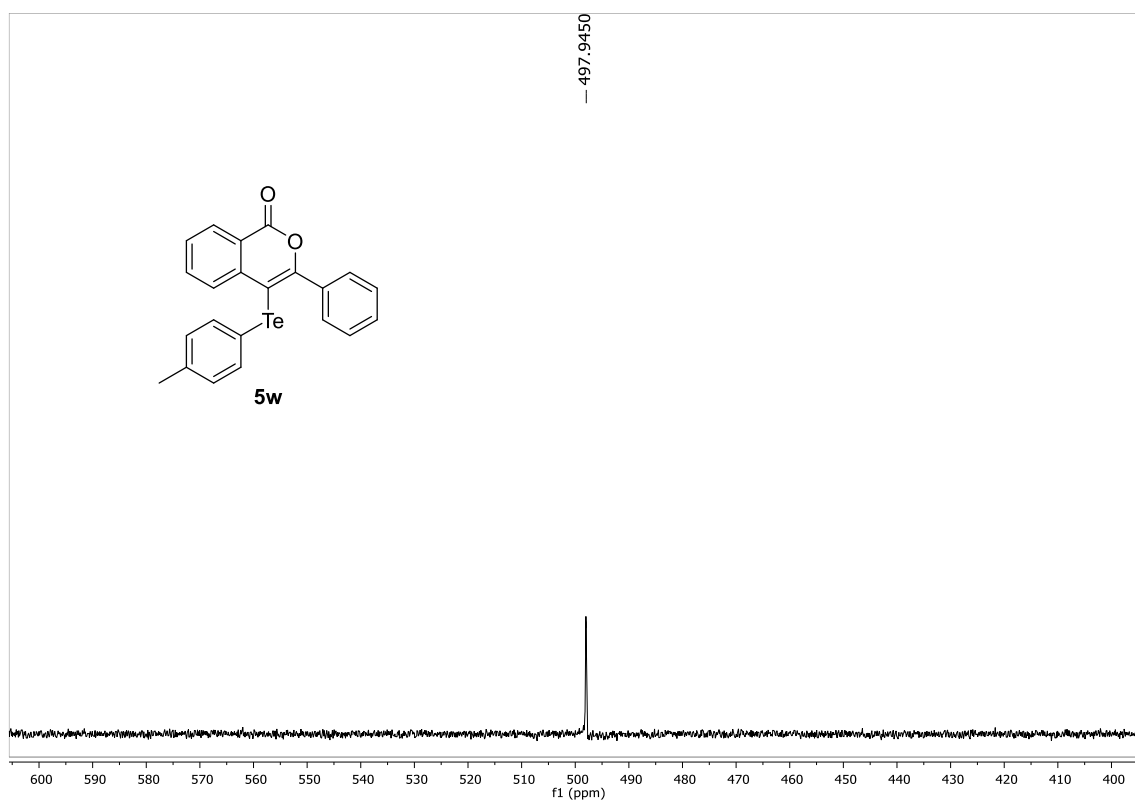


Figura 113: Espectro de RMN de $^{125}\text{Te}\{^1\text{H}\}$ (127 MHz, CDCl_3) do composto **5w**.

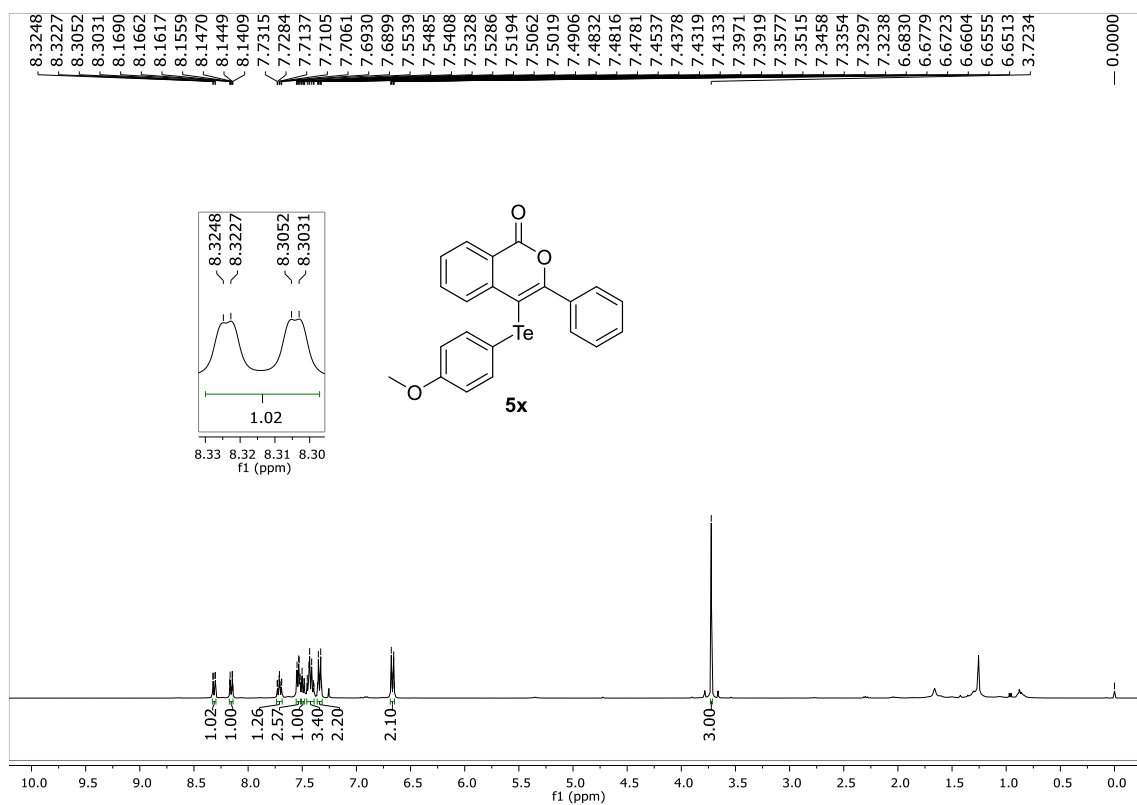


Figura 114: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **5x**.

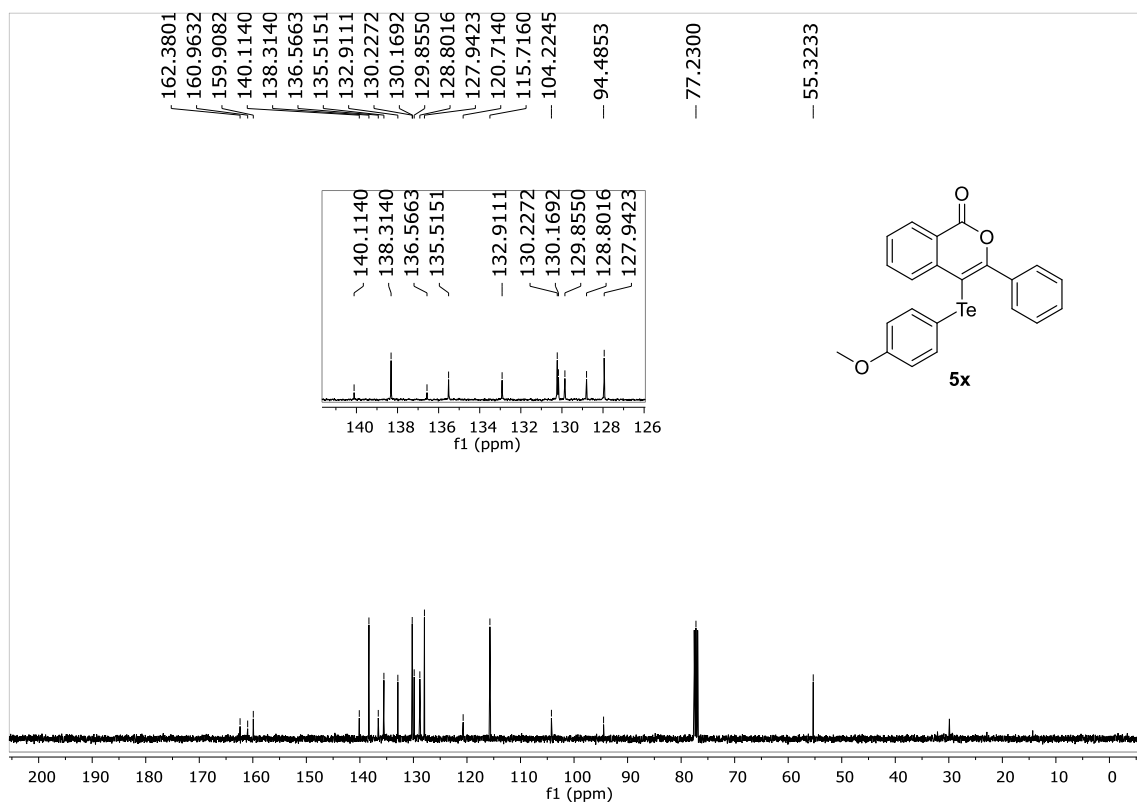


Figura 115: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do composto **5x**.

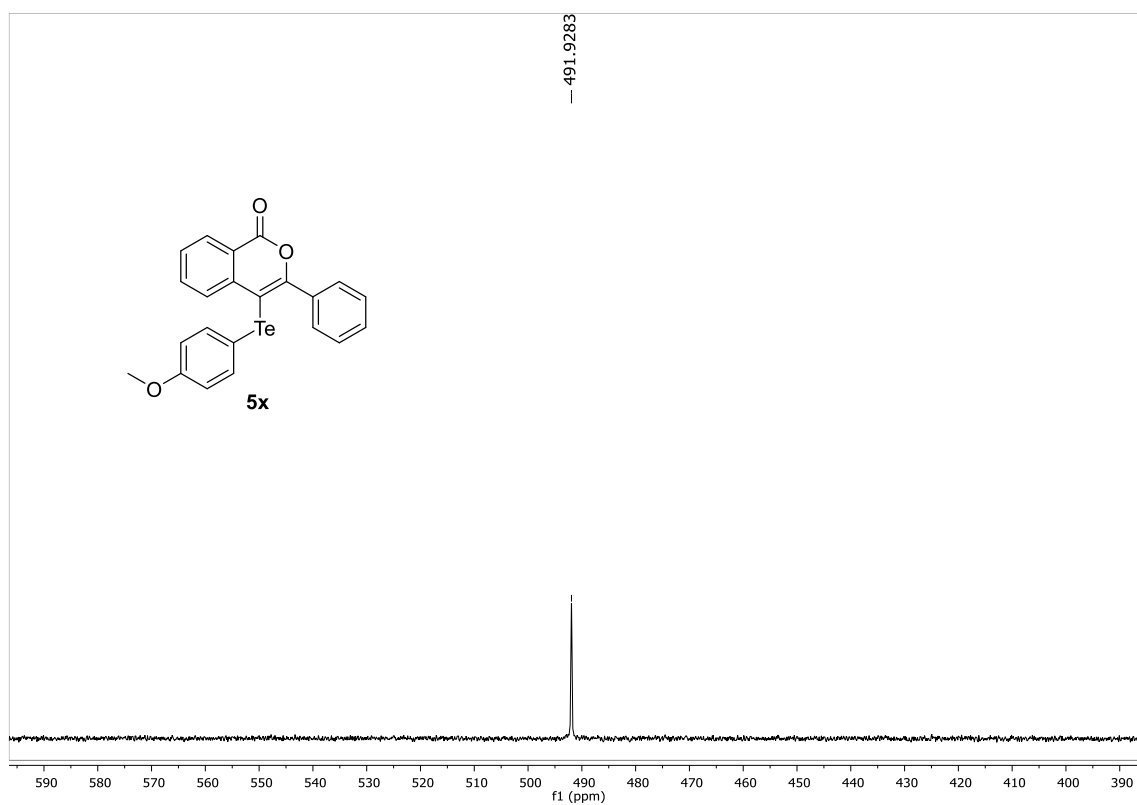


Figura 116: Espectro de RMN de $^{125}\text{Te}\{^1\text{H}\}$ (127 MHz, CDCl_3) do composto **5x**.

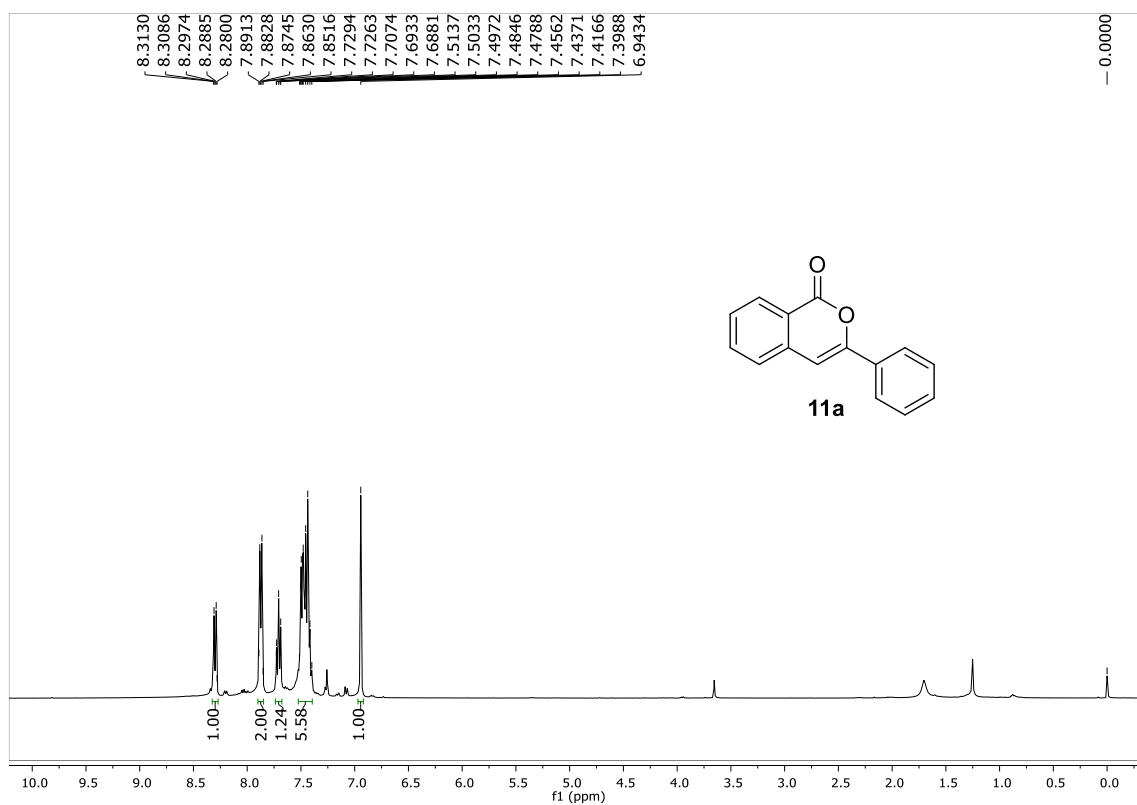


Figura 117: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **11a**.

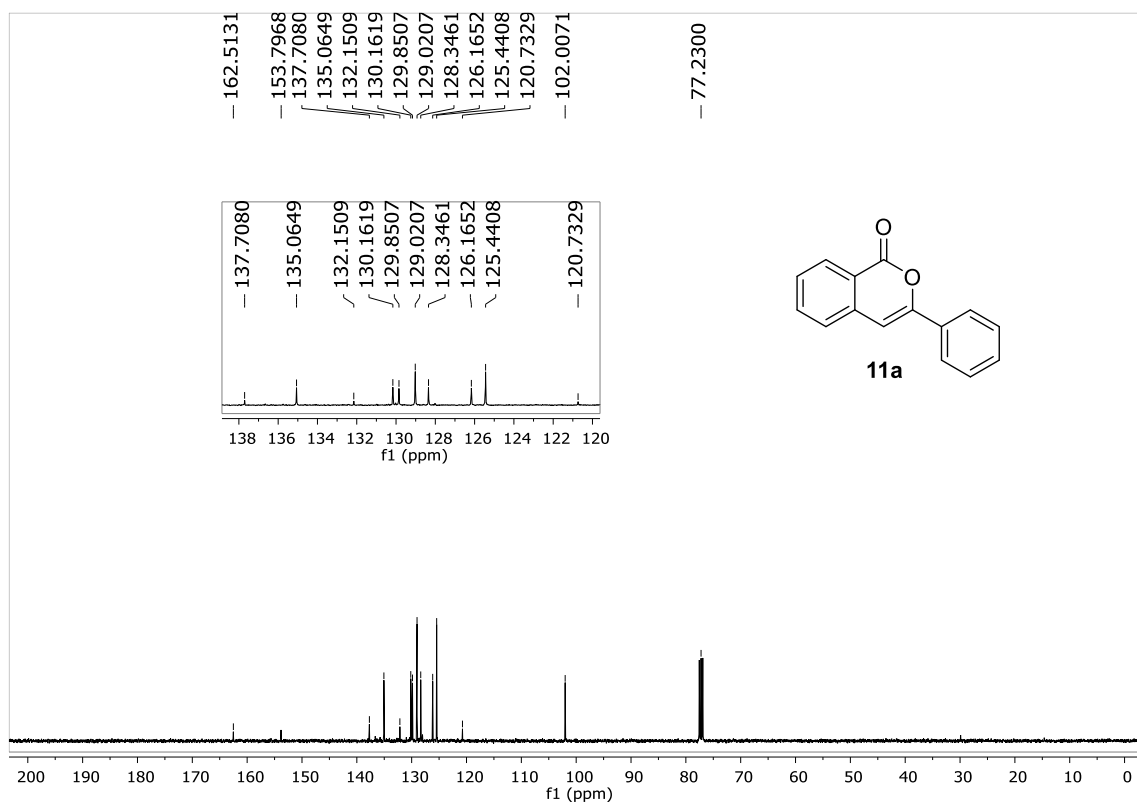


Figura 118: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do composto **11a**.

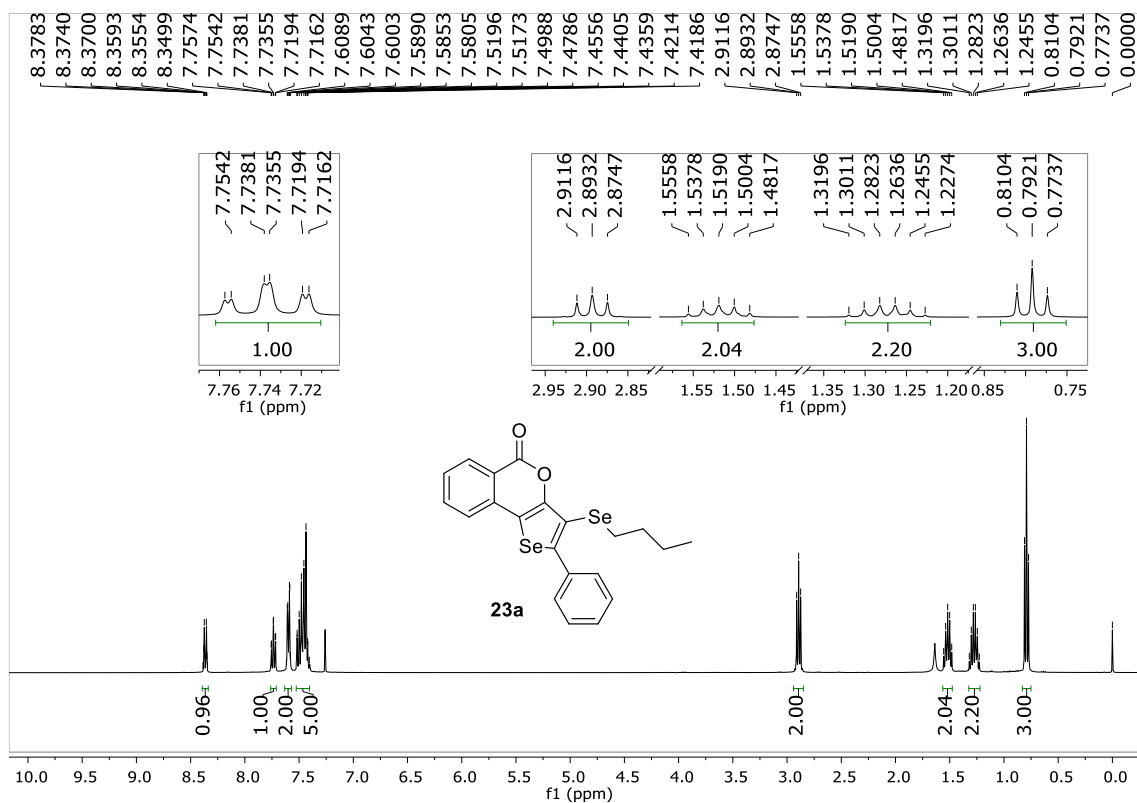


Figura 119: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **23a**.

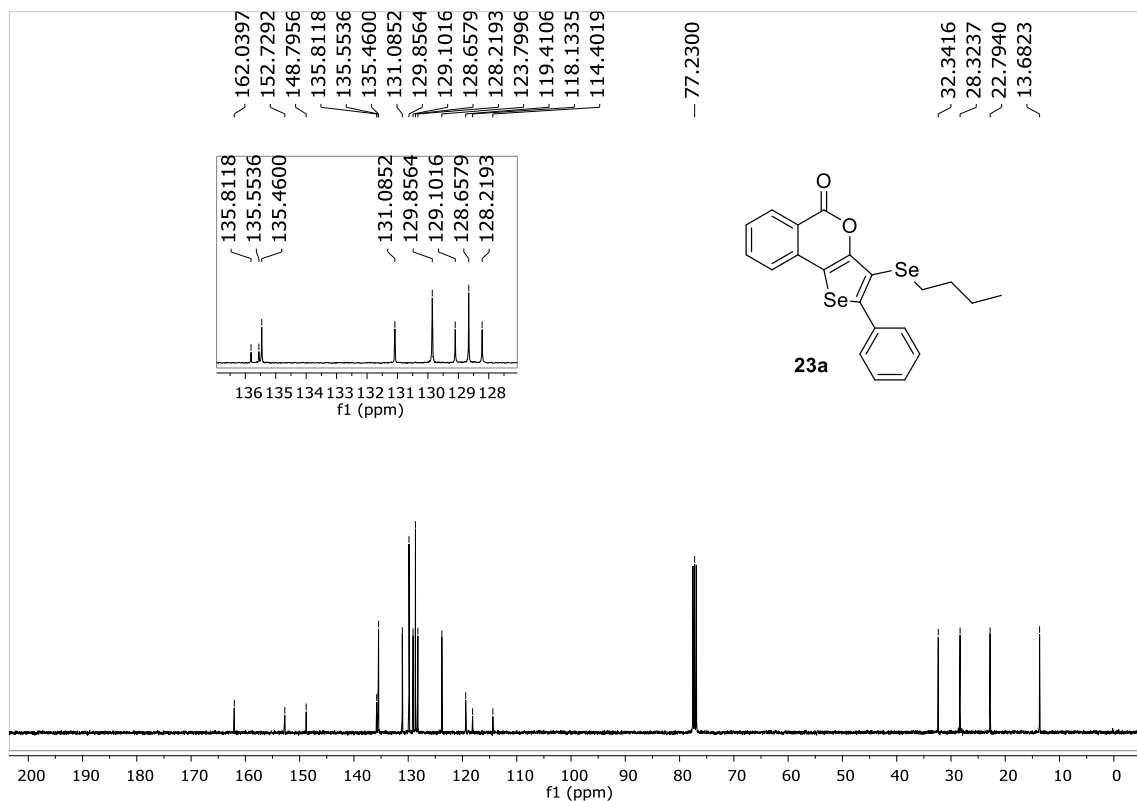


Figura 120: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do composto **23a**.

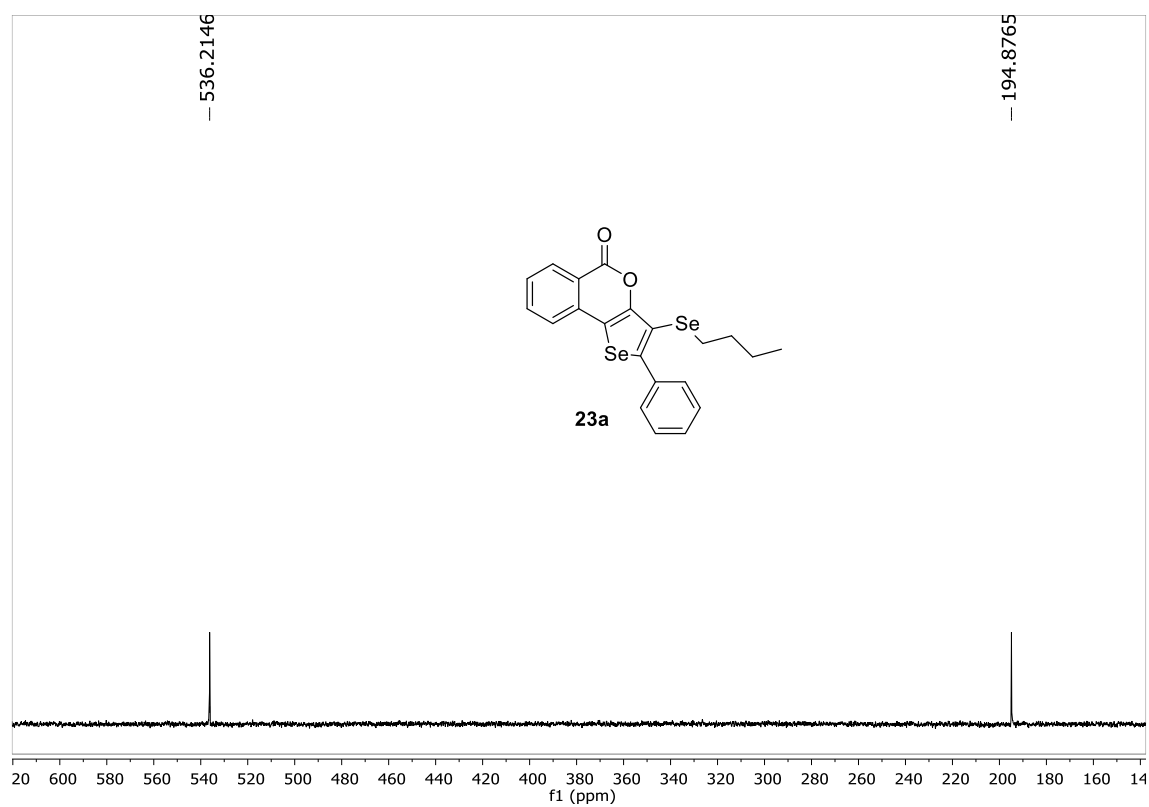


Figura 121: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto **23a**.

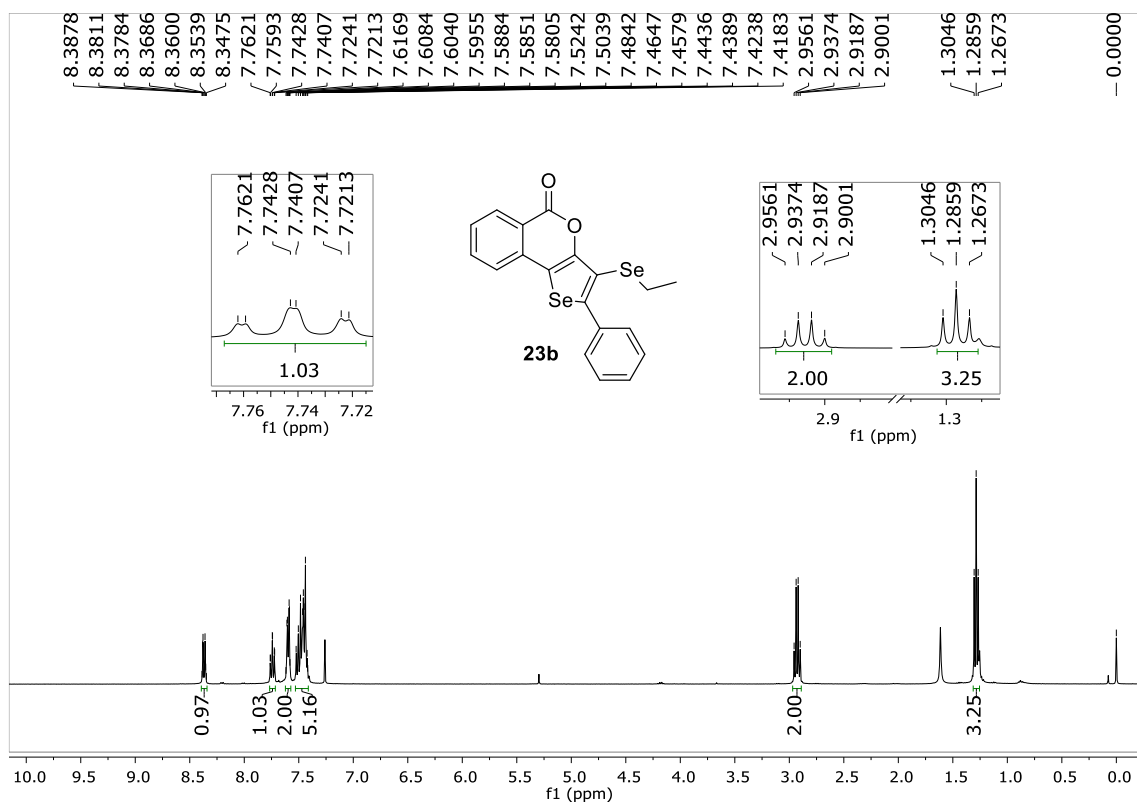


Figura 122: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **23b**.

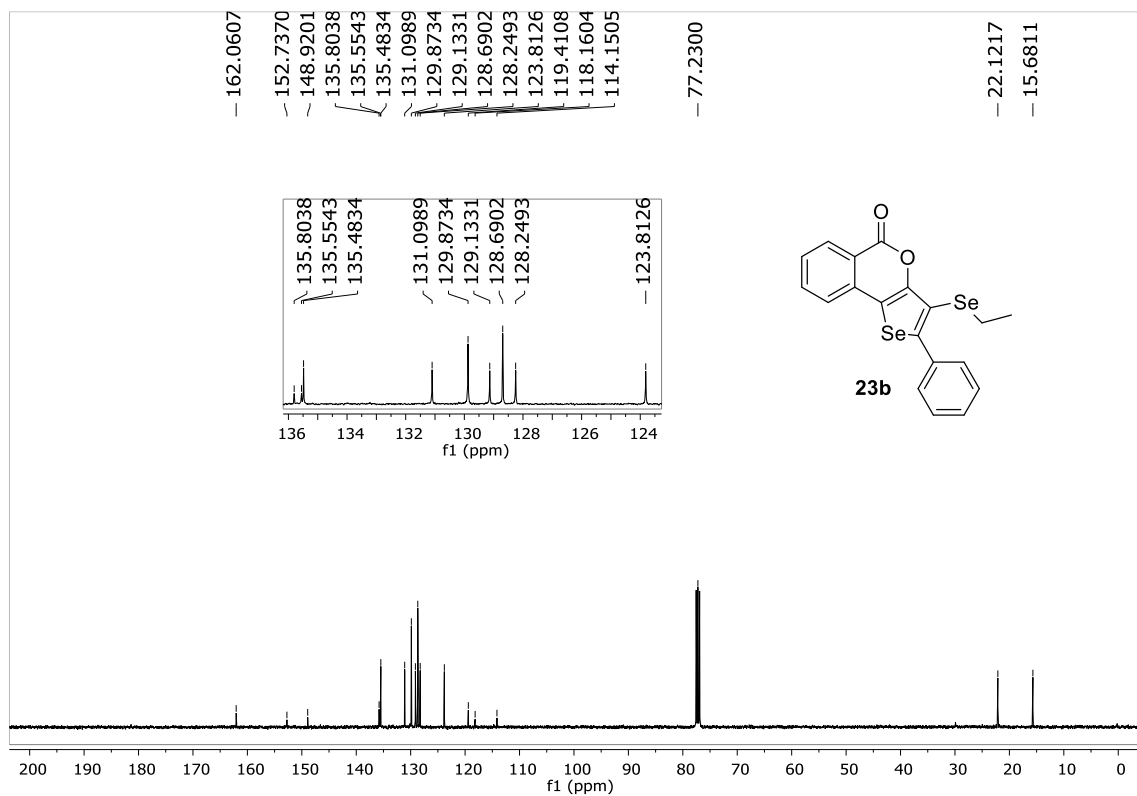


Figura 123: Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do composto **23b**.

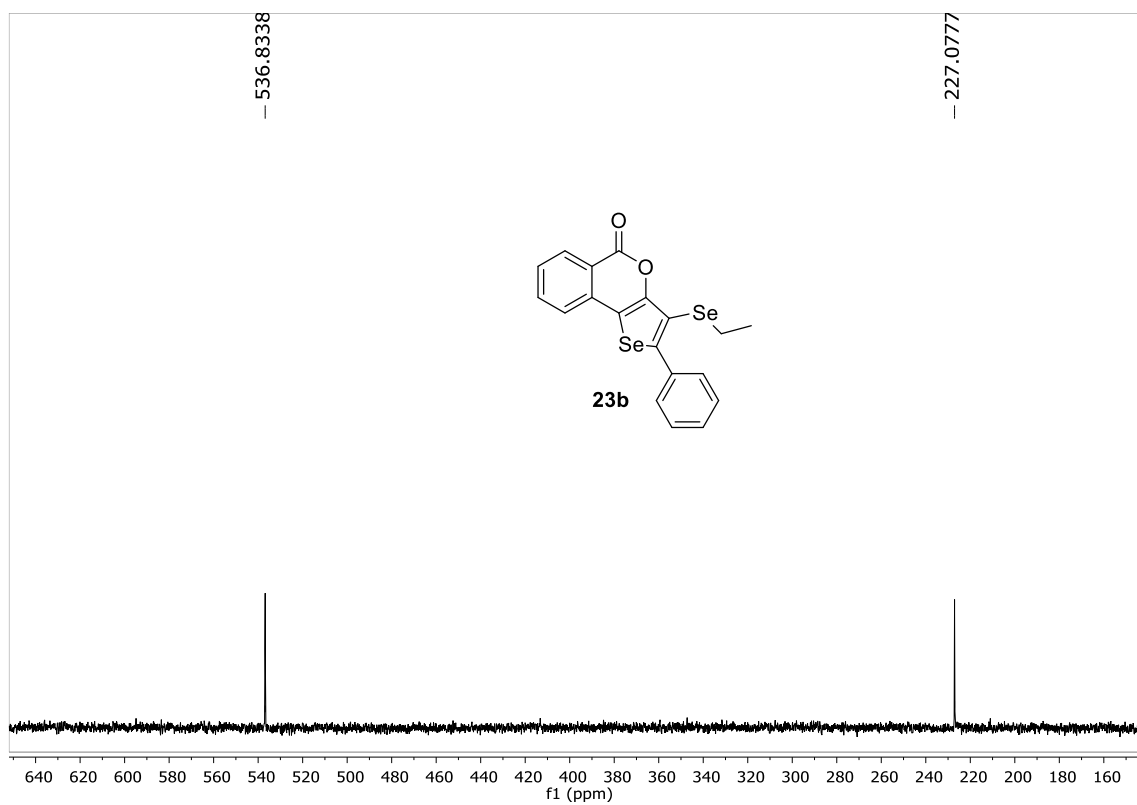


Figura 124: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto **23b**.

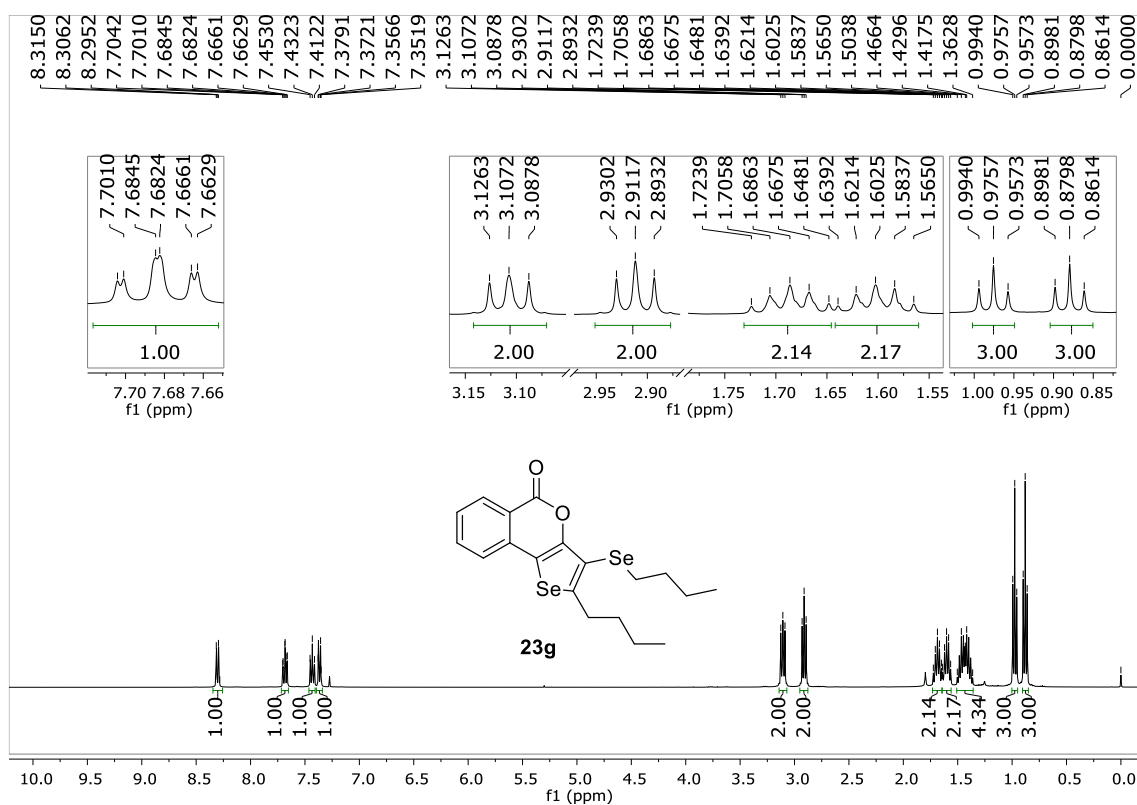


Figura 125: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **23g**.

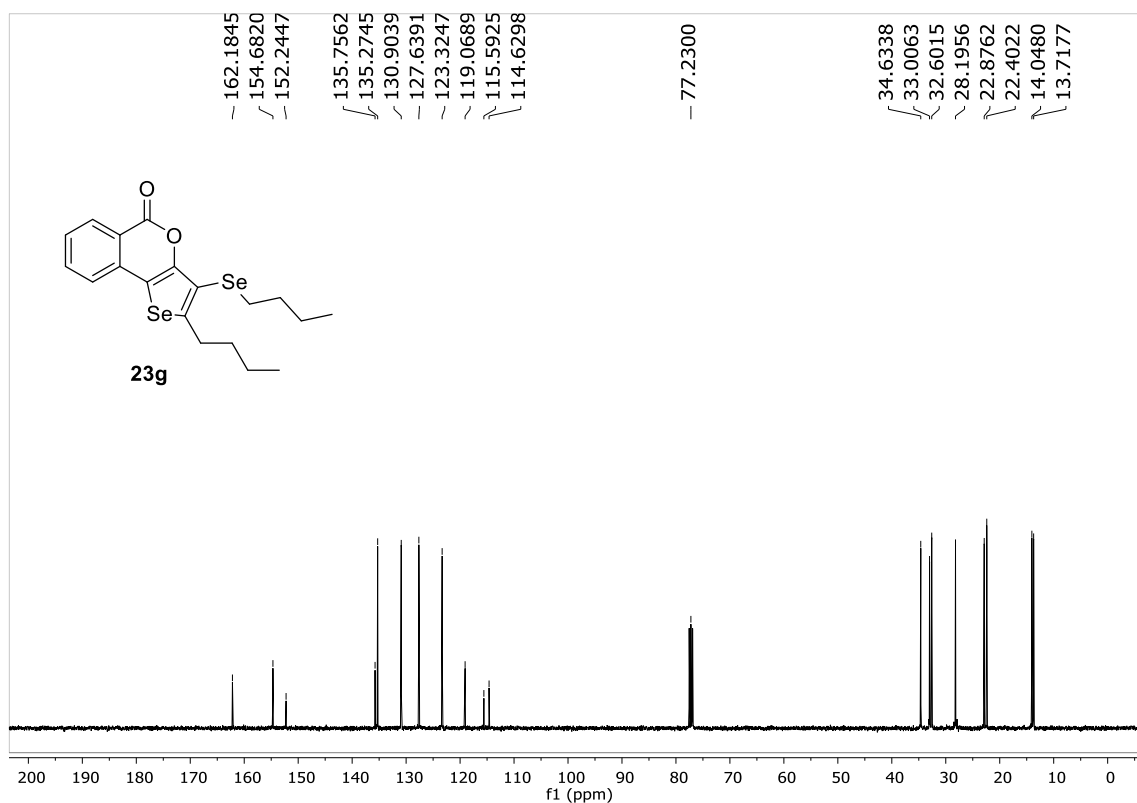


Figura 126: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do composto **23g**.

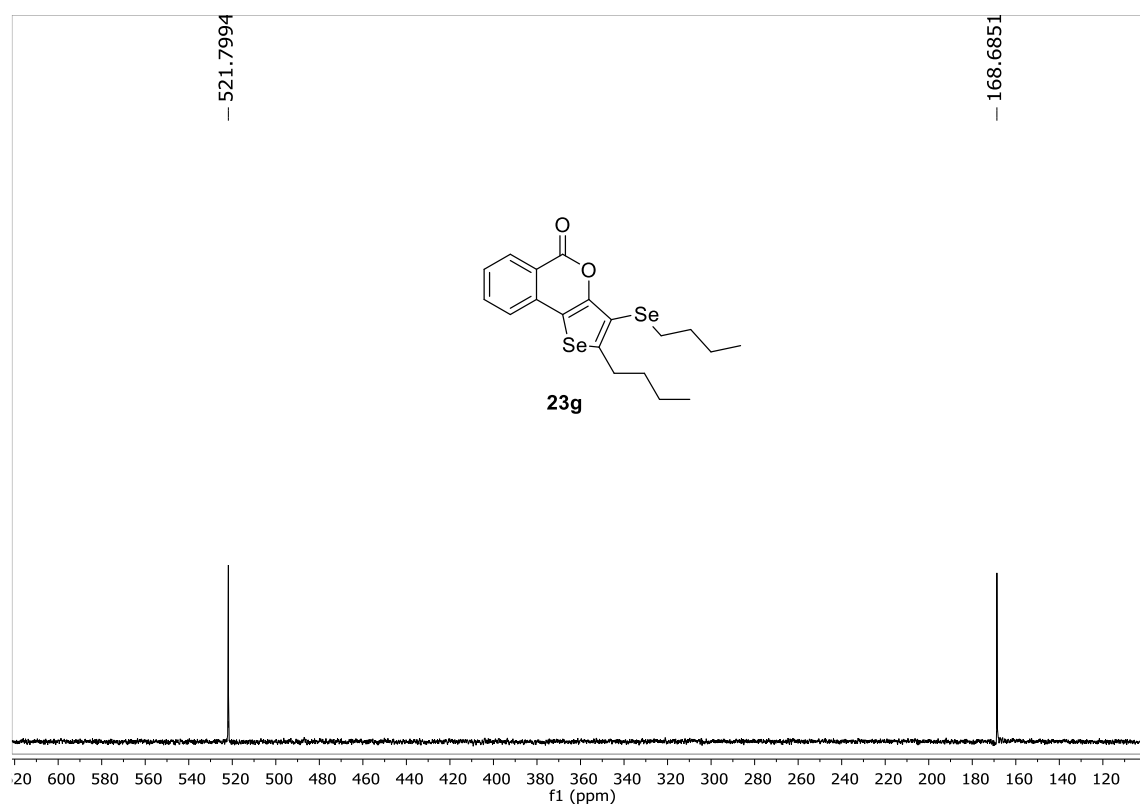


Figura 127: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto **23g**.

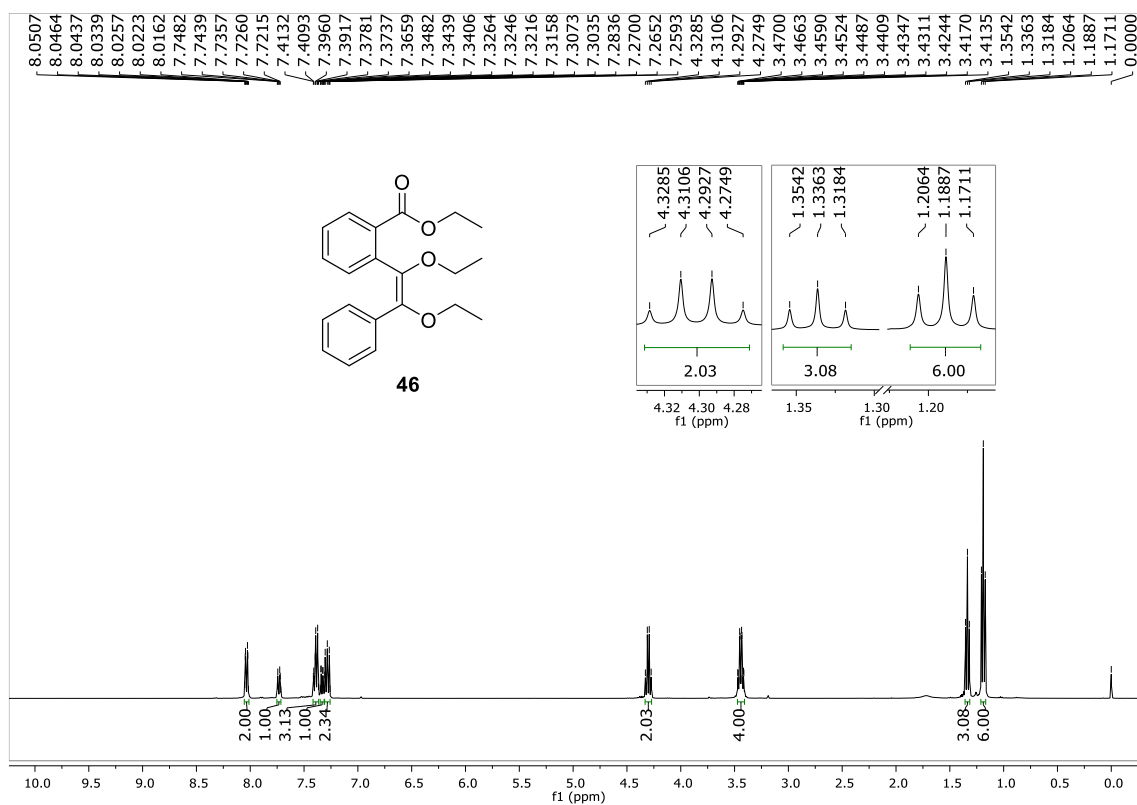


Figura 128: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 46.

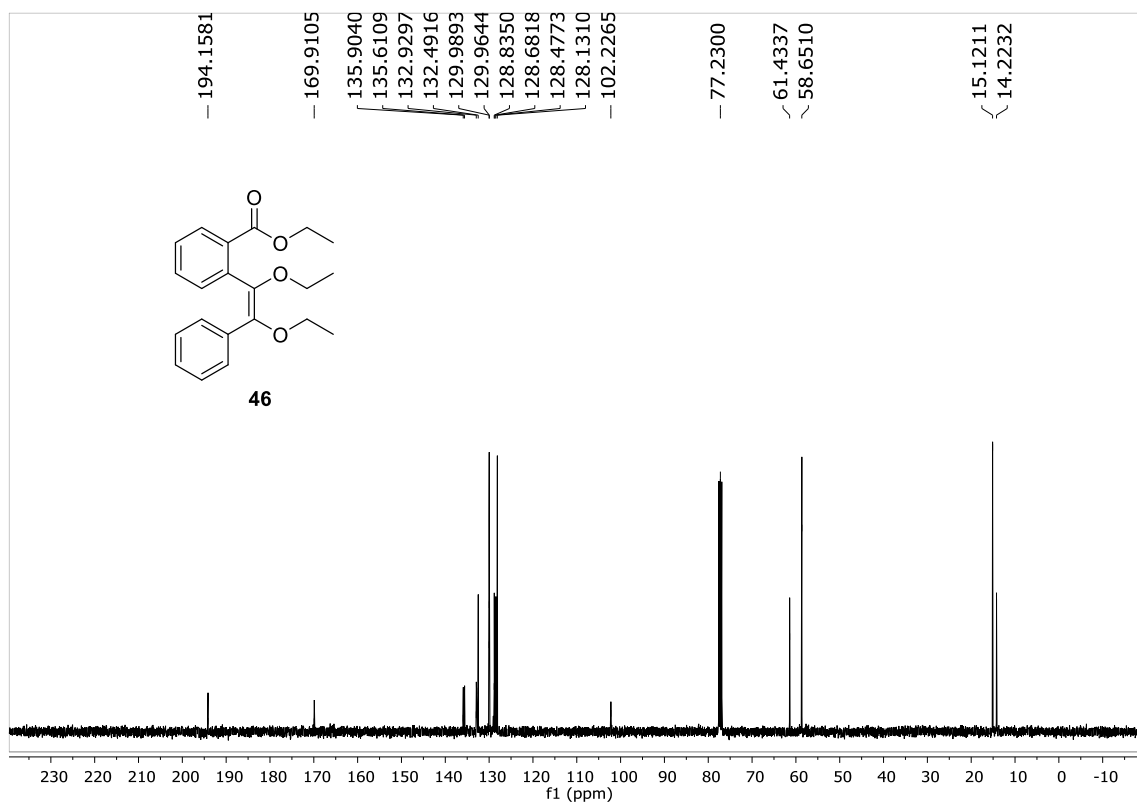


Figura 129: Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do composto 46.

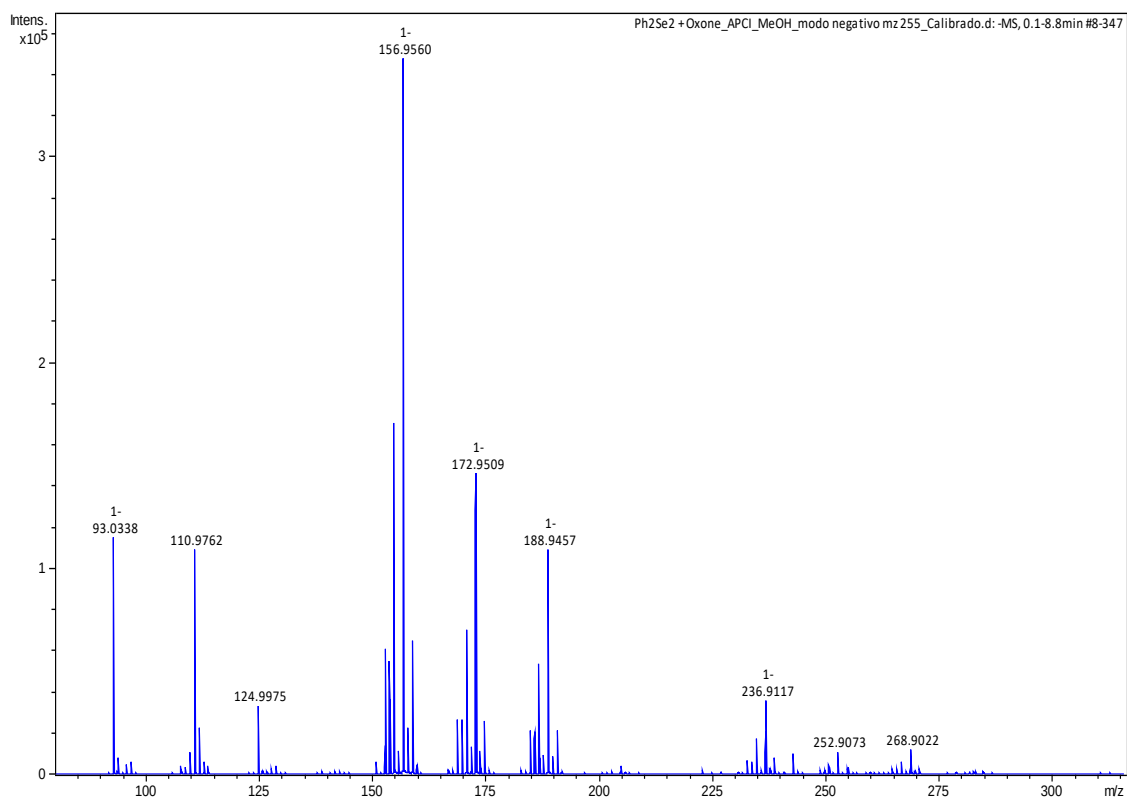


Figura 130: Espectro obtido por ionização em fonte APCI e modo negativo, a partir da reação entre $C_6H_5Se)_2$ e Oxone[®].

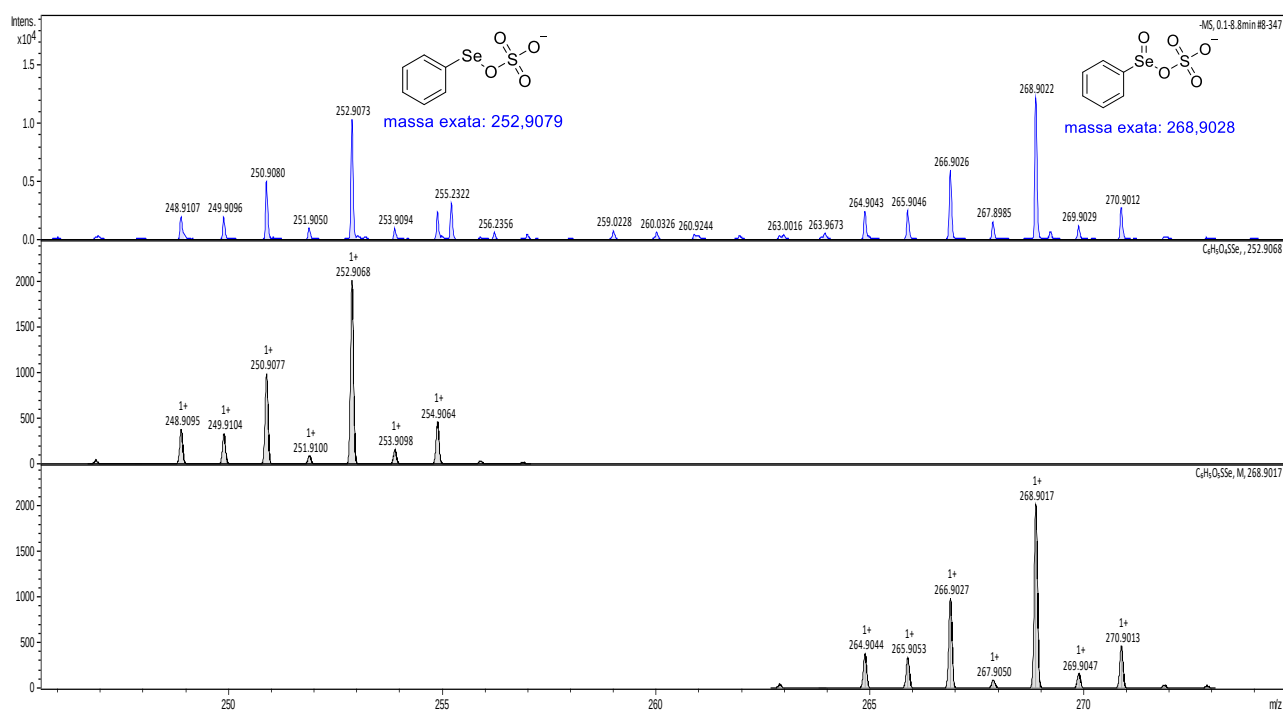


Figura 131: Expansão do espectro mostrado na Figura 130 na região dos íons de $m/z = 252,9073$ e $268,9022$, bem como o espectro simulado para as fórmulas elementares $C_6H_5O_4SSe$ e $C_6H_5O_5SSe$.

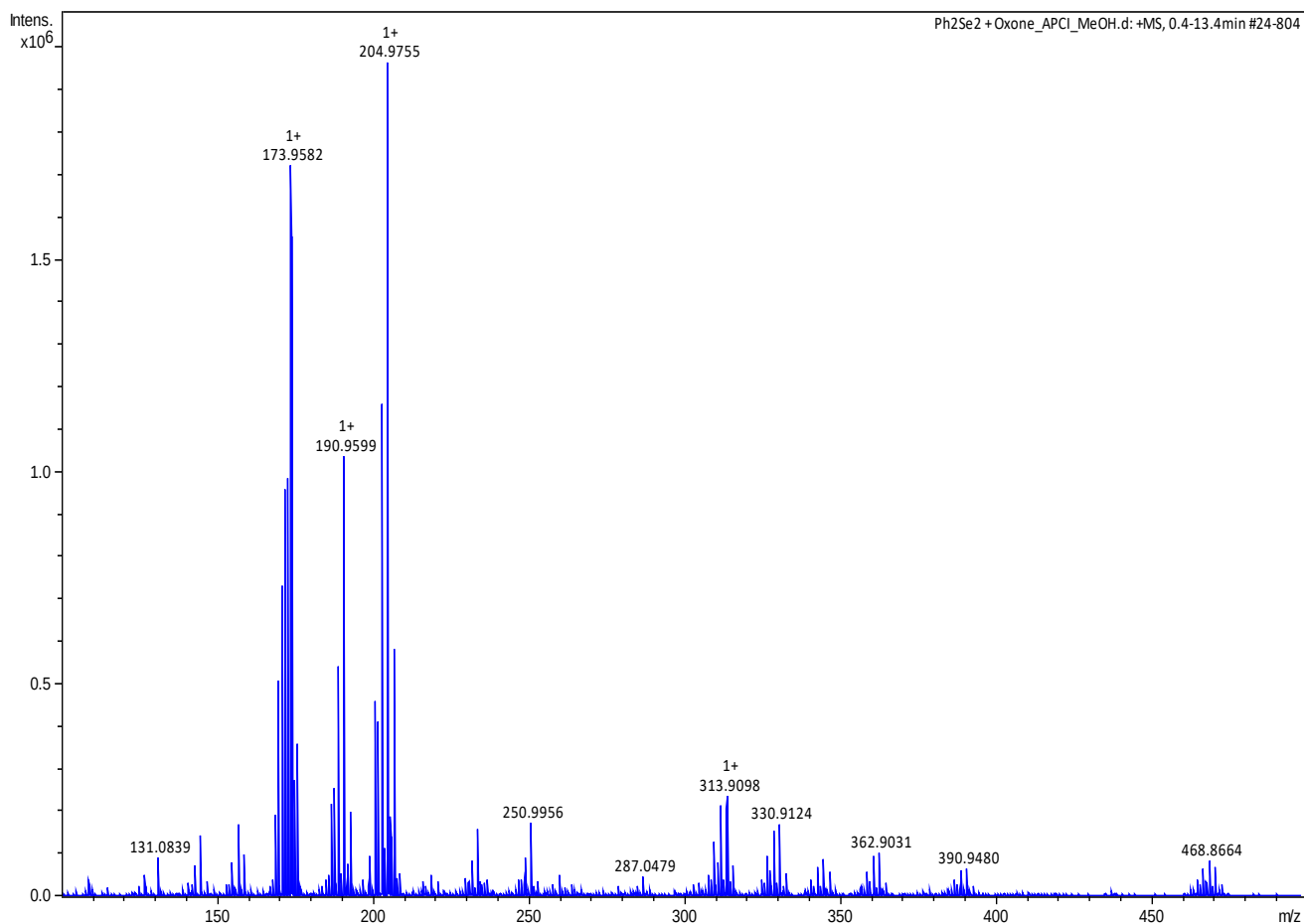


Figura 132: Espectro obtido por ionização em fonte APCI e modo positivo, a partir da reação entre $\text{C}_6\text{H}_5\text{Se}_2$ e Oxone[®].

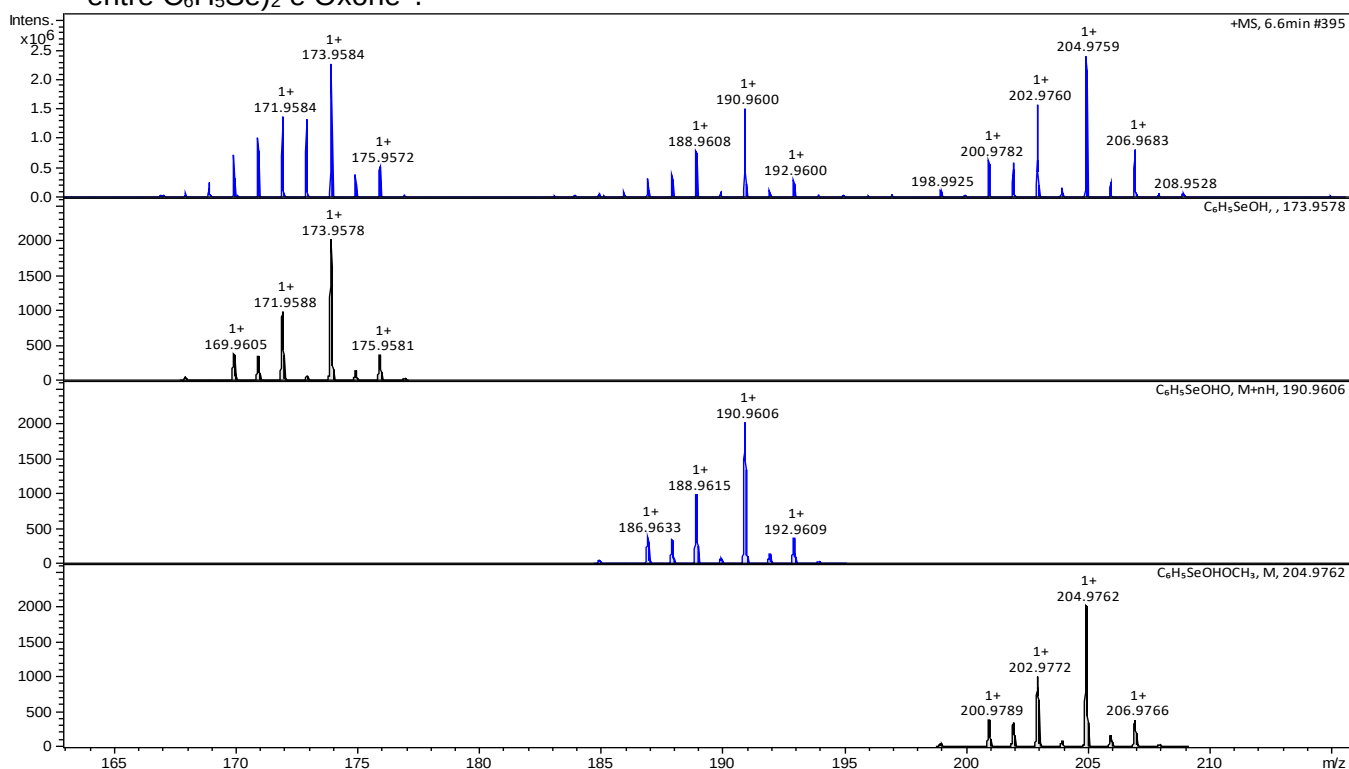


Figura 133: Expansão do espectro mostrado na Figura 132 na região dos íons de $m/z = 173,9584$, $190,9600$ e $204,9759$, bem como o espectro simulado para as fórmulas elementares $\text{C}_6\text{H}_6\text{OSe} [\text{M}]^+$, $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_2\text{Se} [\text{M}+\text{H}]^+$ e $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_2\text{Se} [\text{M}+\text{H}]^+$.

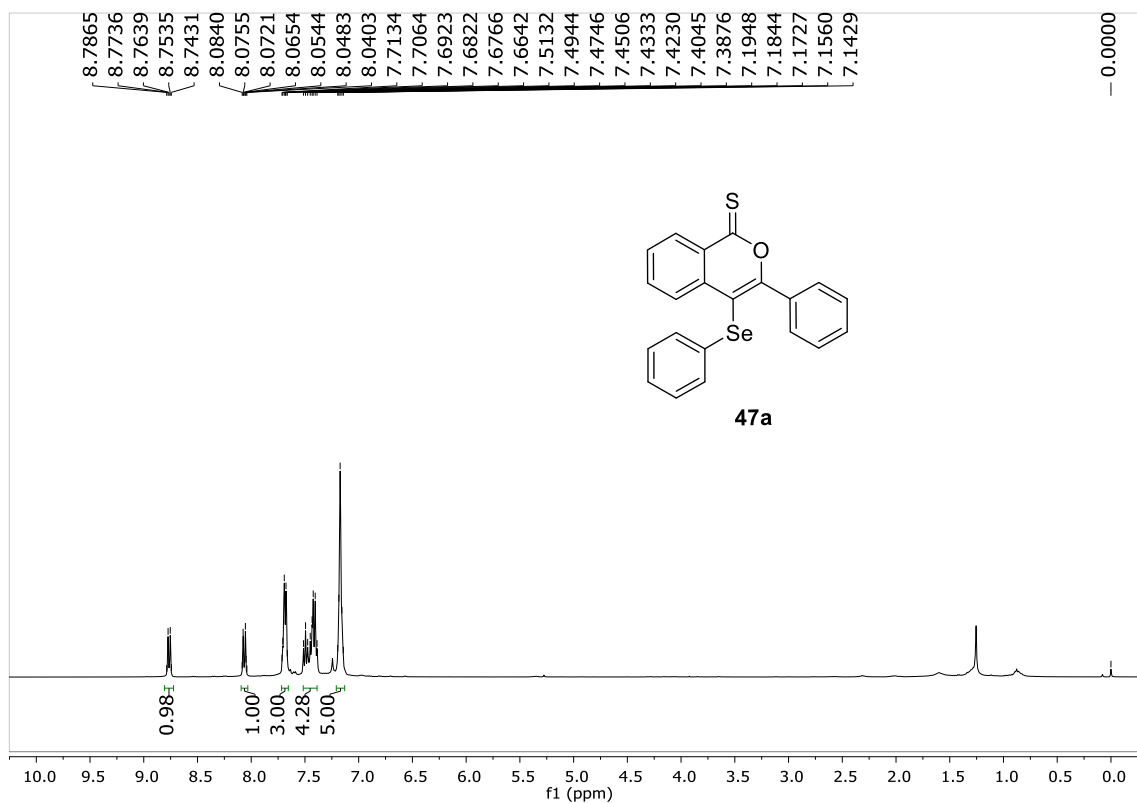


Figura 134: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **47a**.

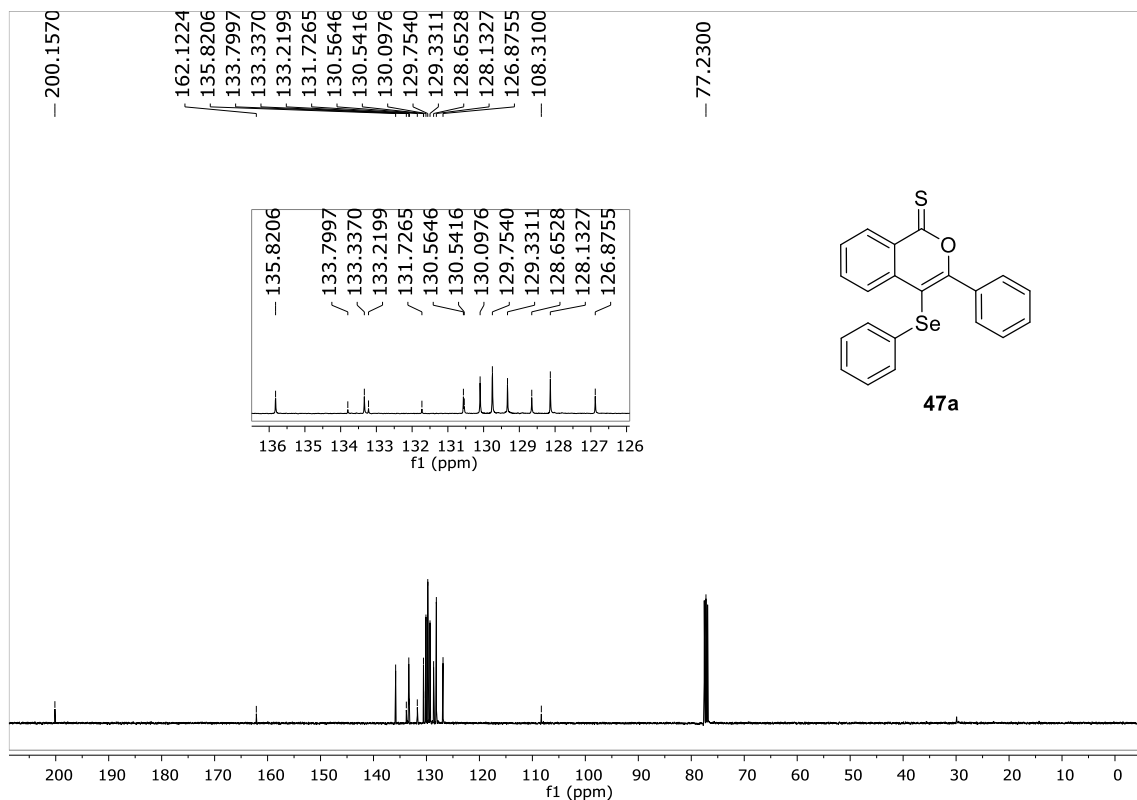


Figura 135: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do composto **47a**.

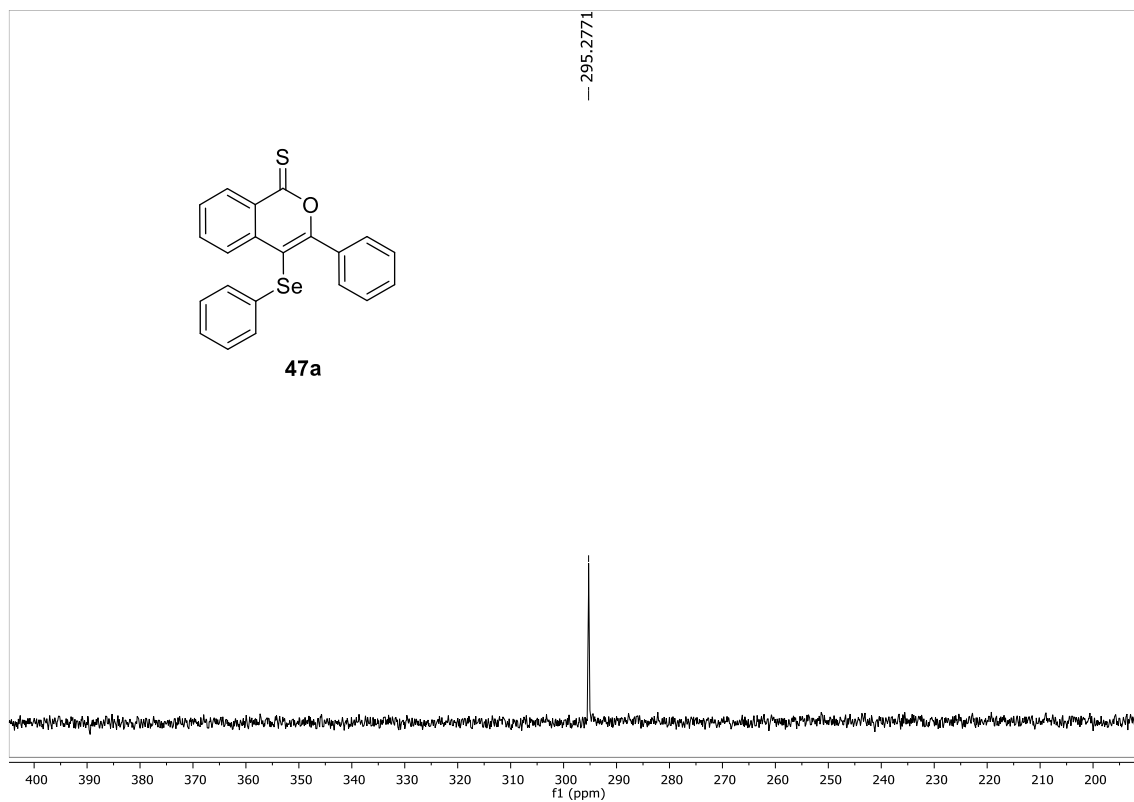


Figura 136: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto **47a**.

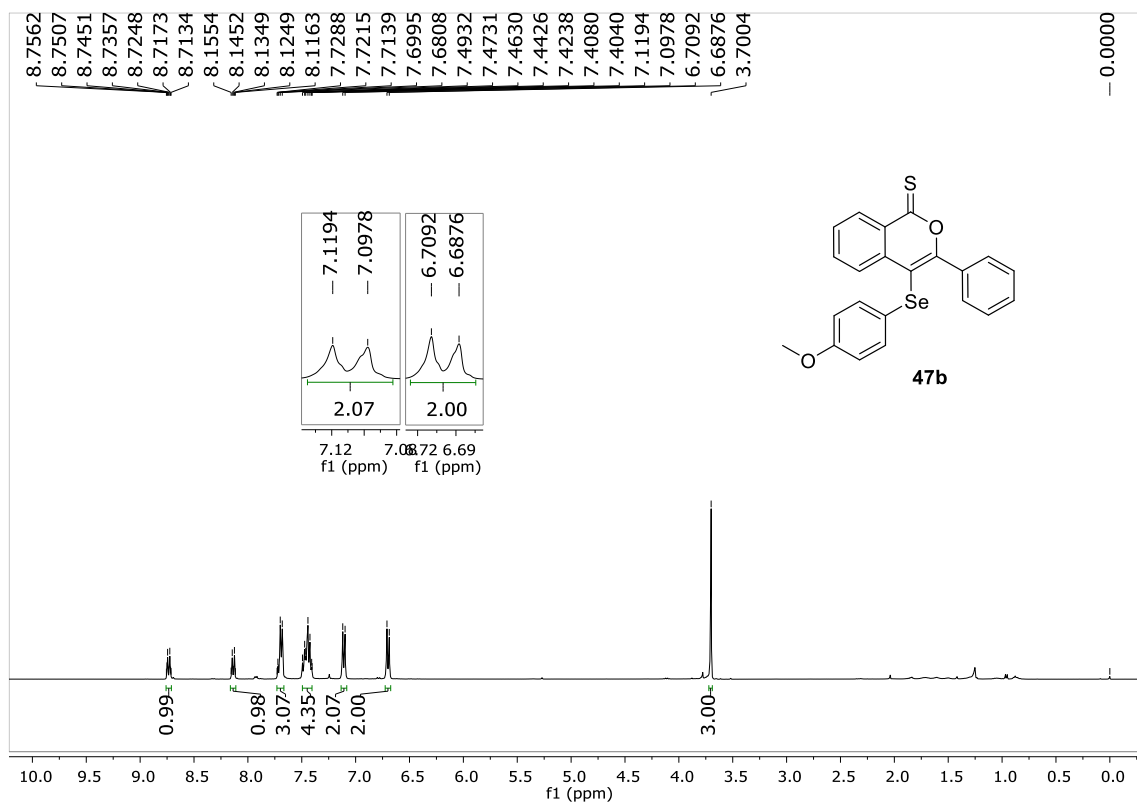


Figura 137: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **47b**.

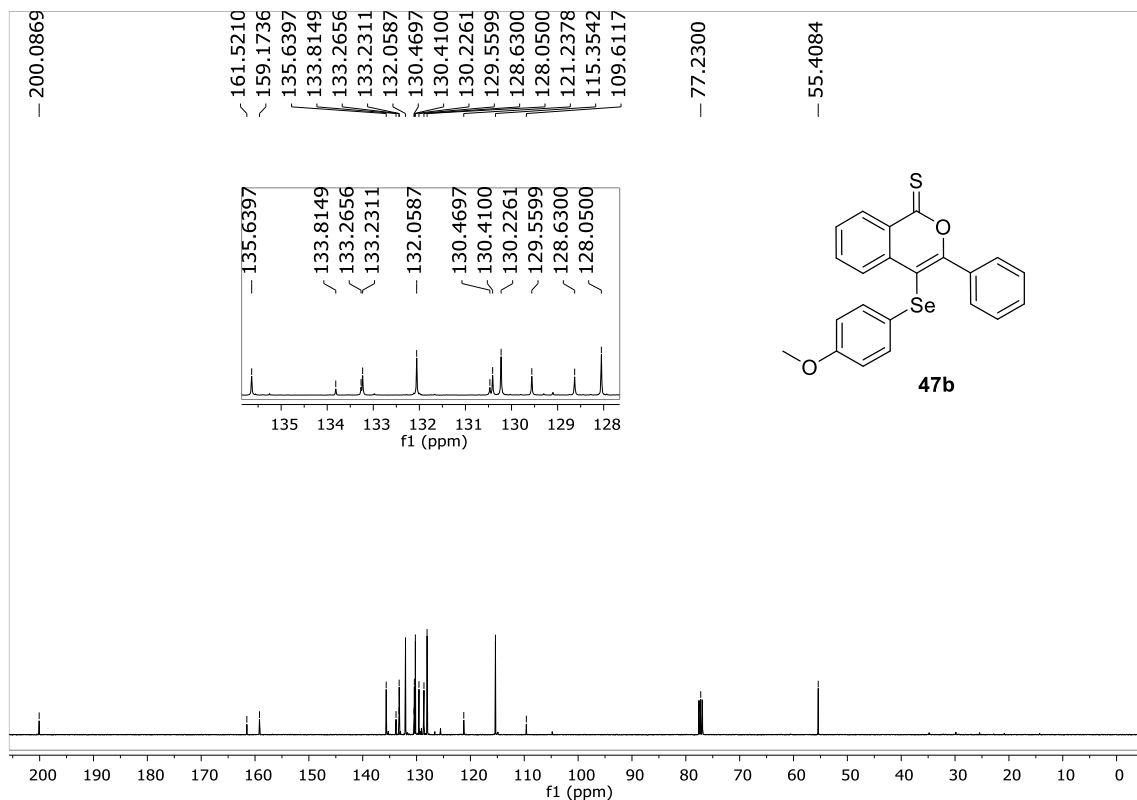


Figura 138: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do composto **47b**.

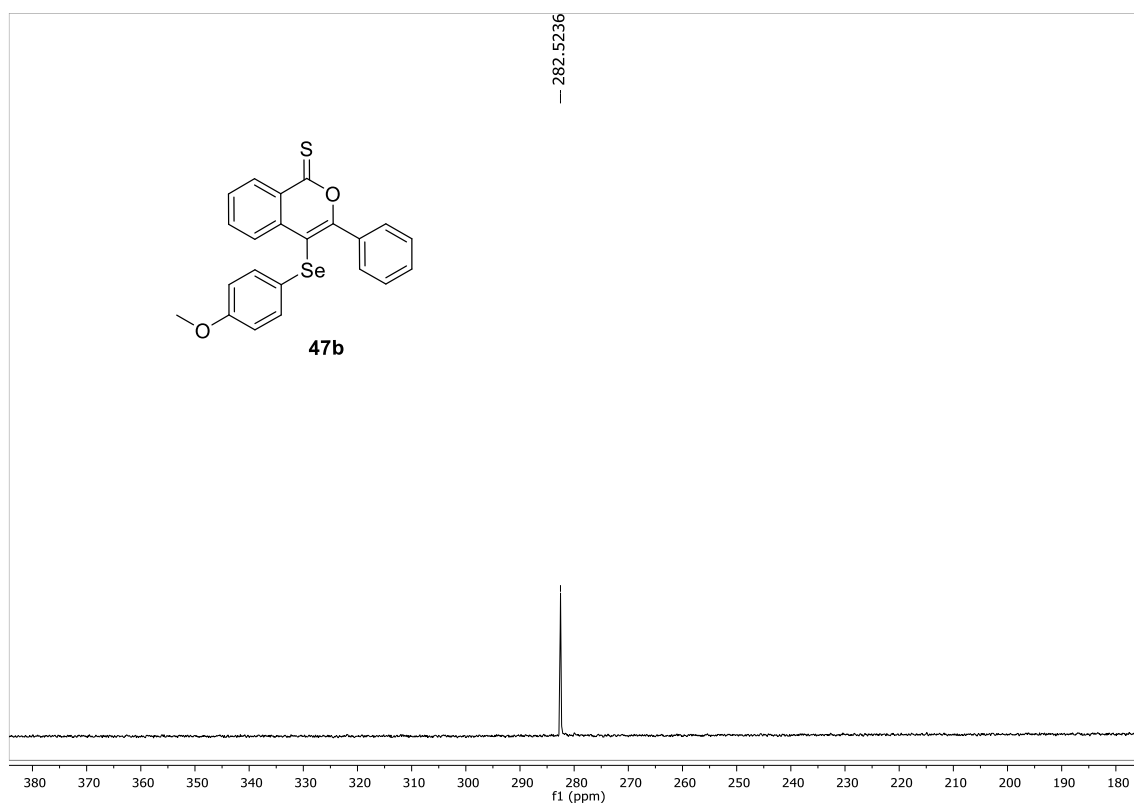


Figura 139: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto **47b**.

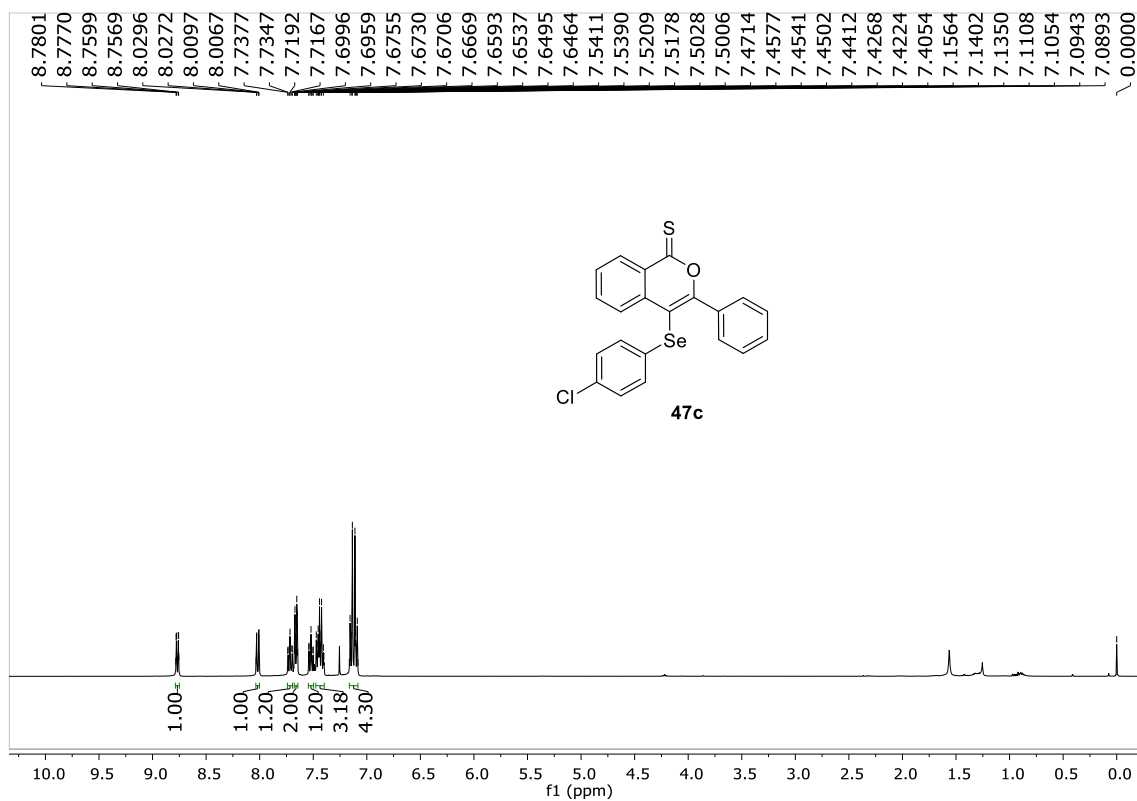


Figura 140: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **47c**.

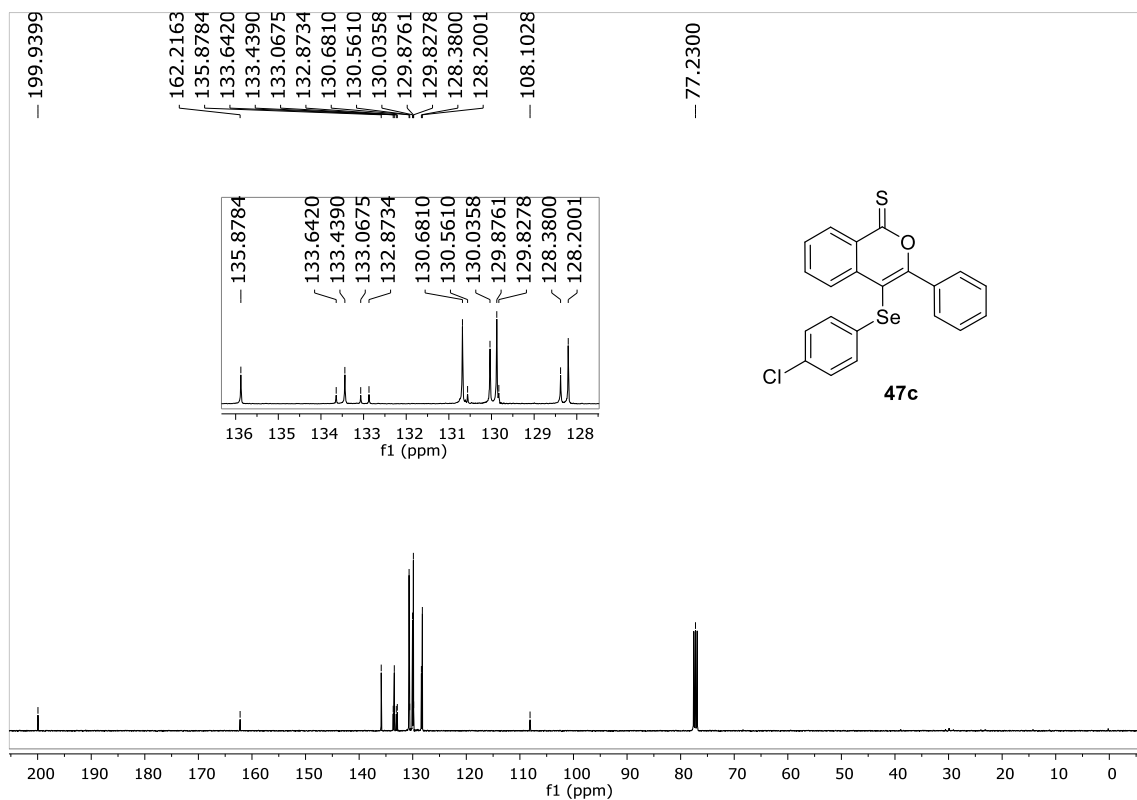


Figura 141: Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do composto **47c**.

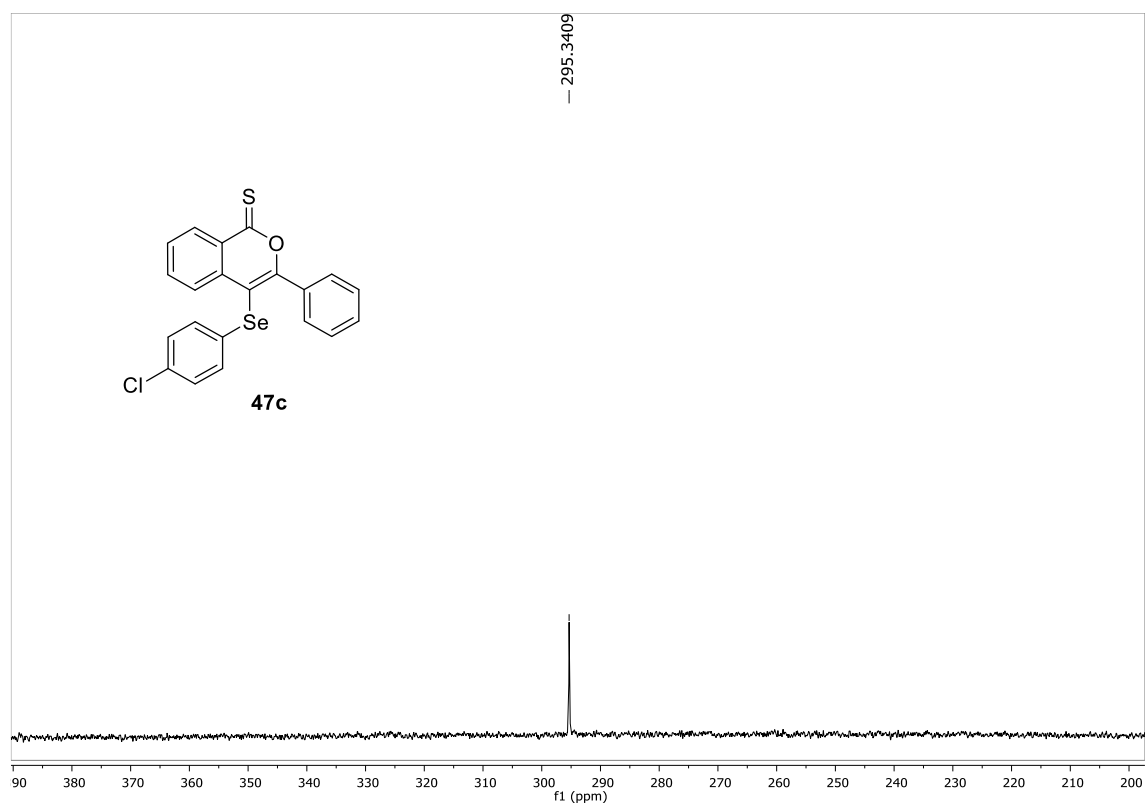


Figura 142: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto **47c**.

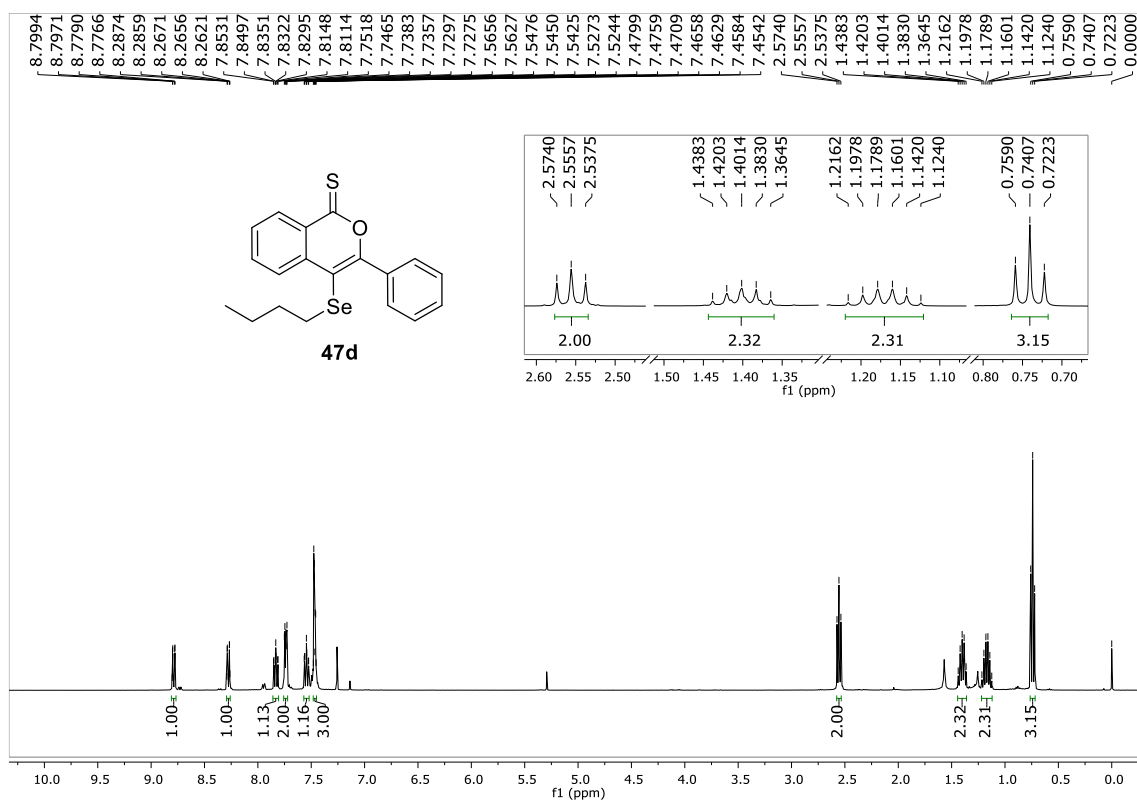


Figura 143: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **47d**.

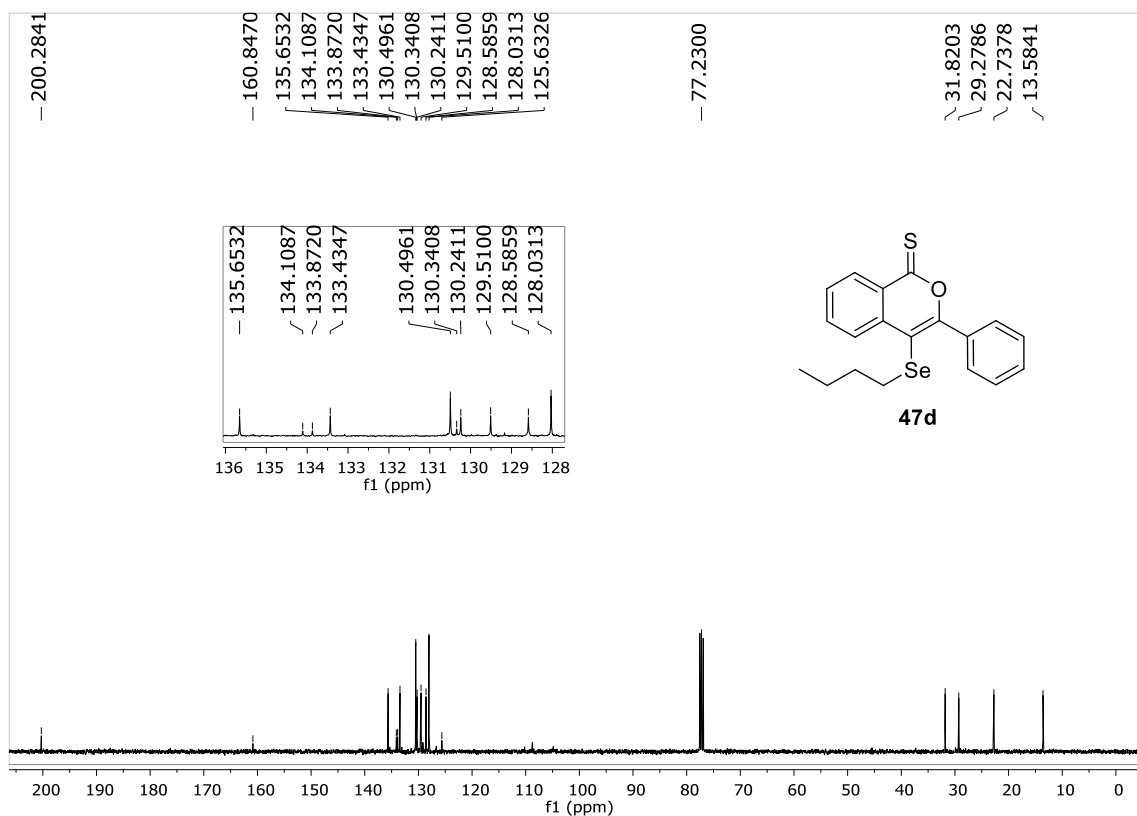


Figura 144: Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do composto **47d**.

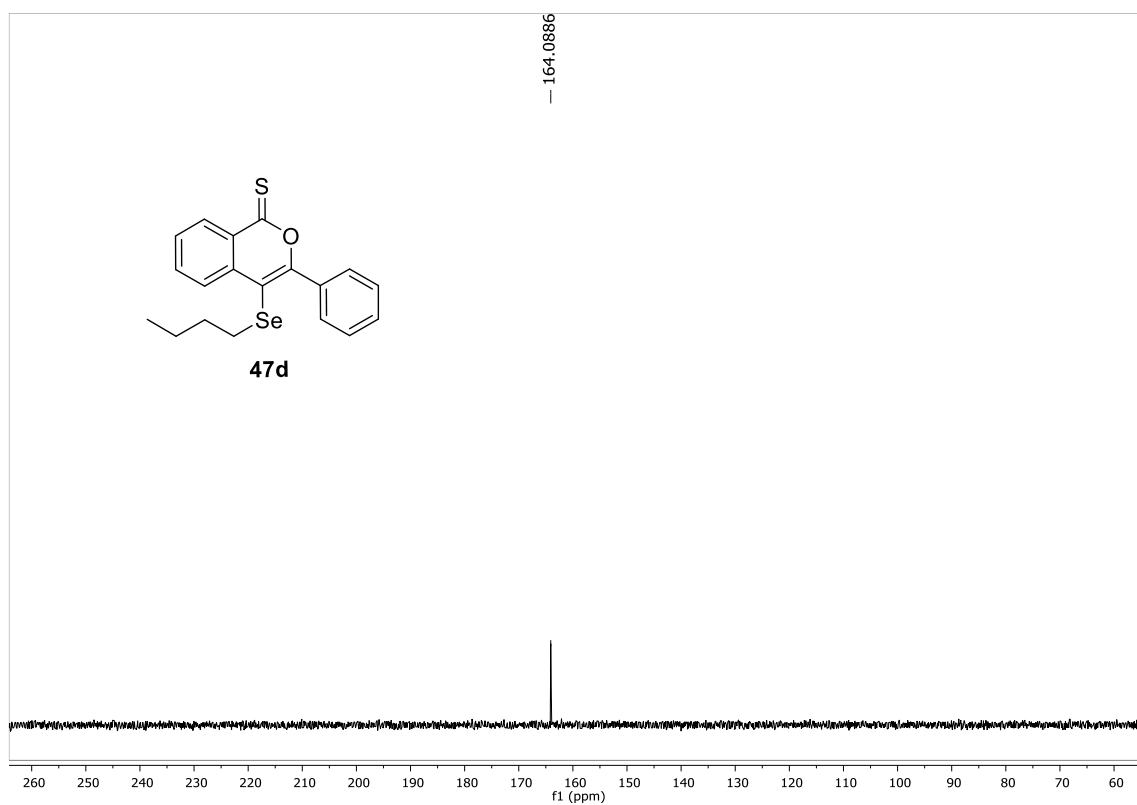


Figura 145: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto **47d**.

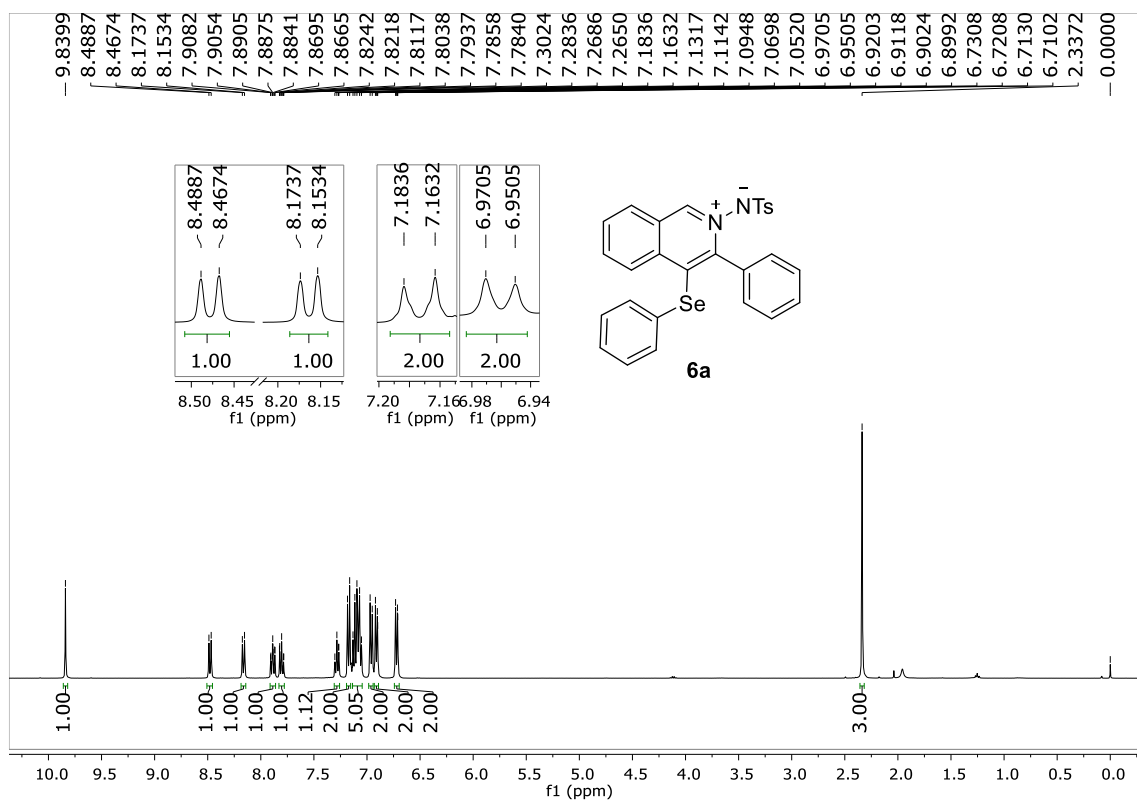


Figura 146: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **6a**.

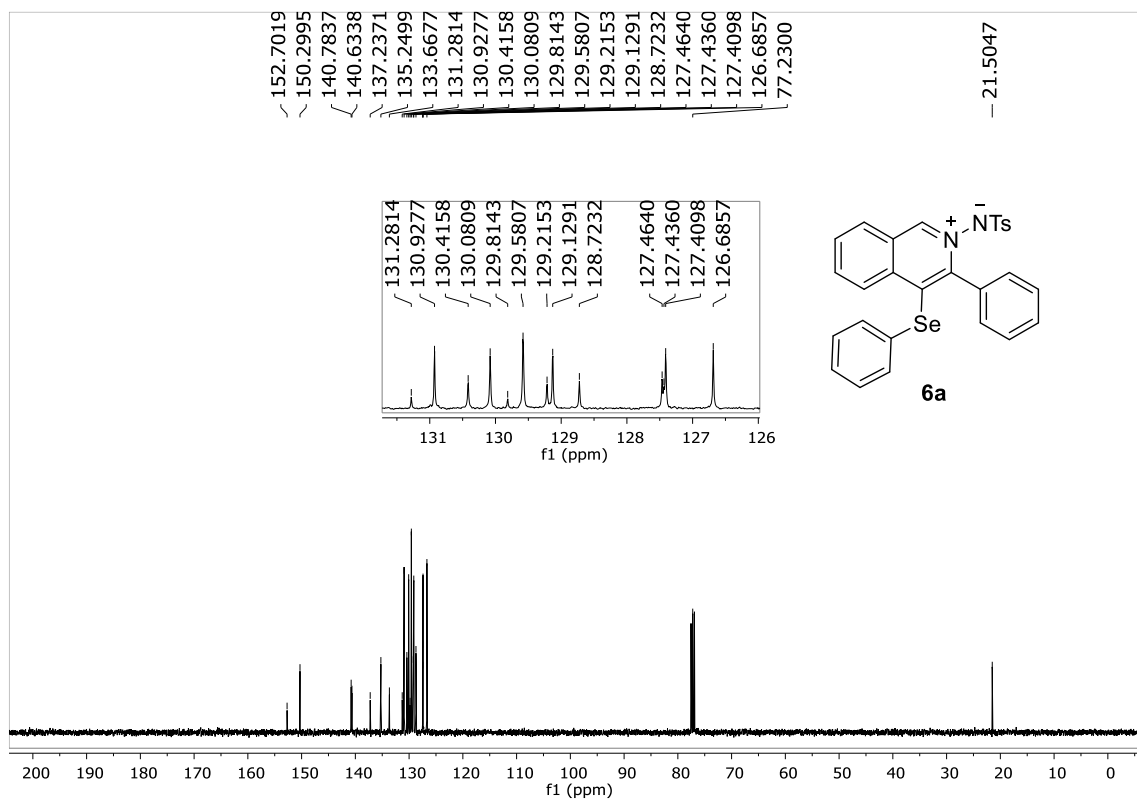


Figura 147: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do composto **6a**.

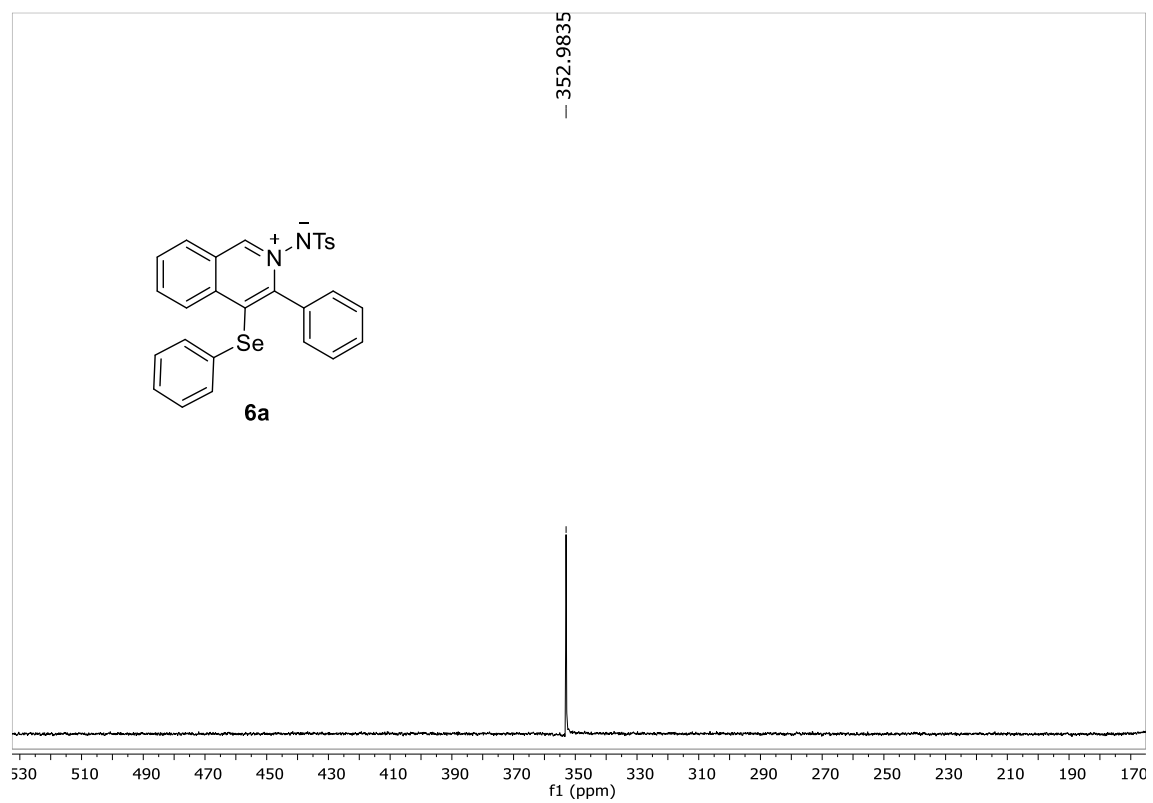


Figura 148: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto **6a**.

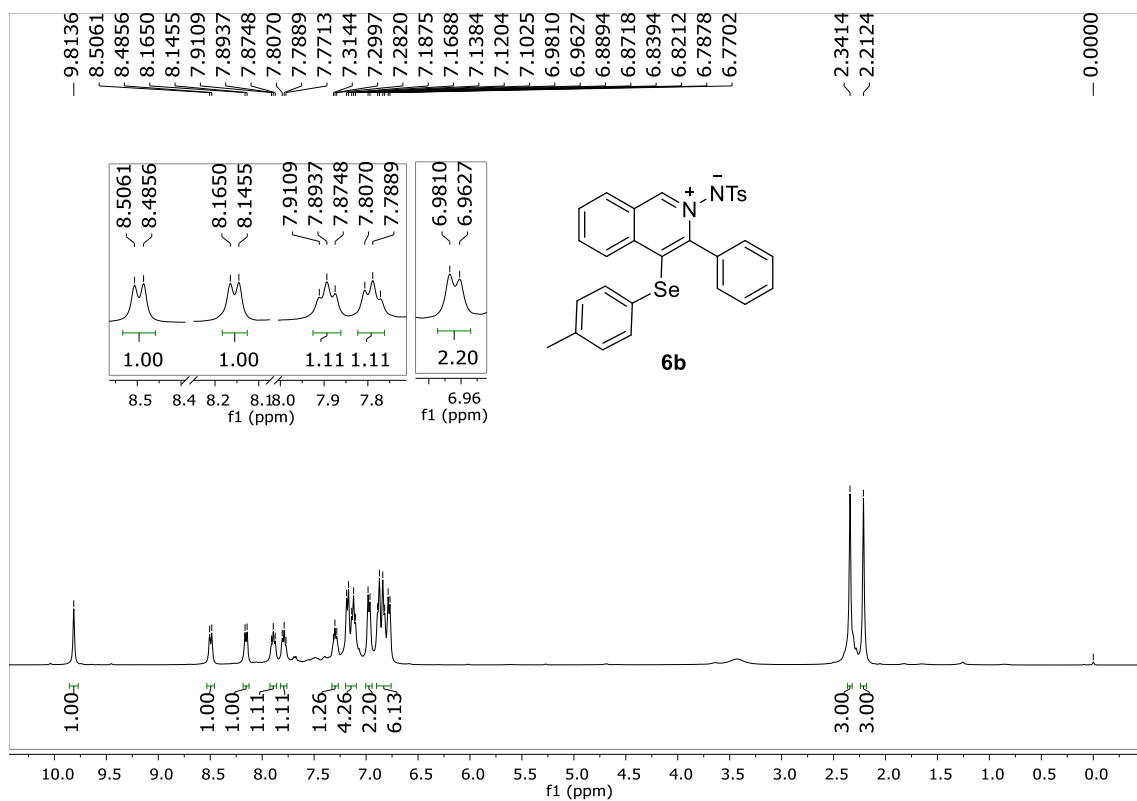


Figura 149: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **6b**.

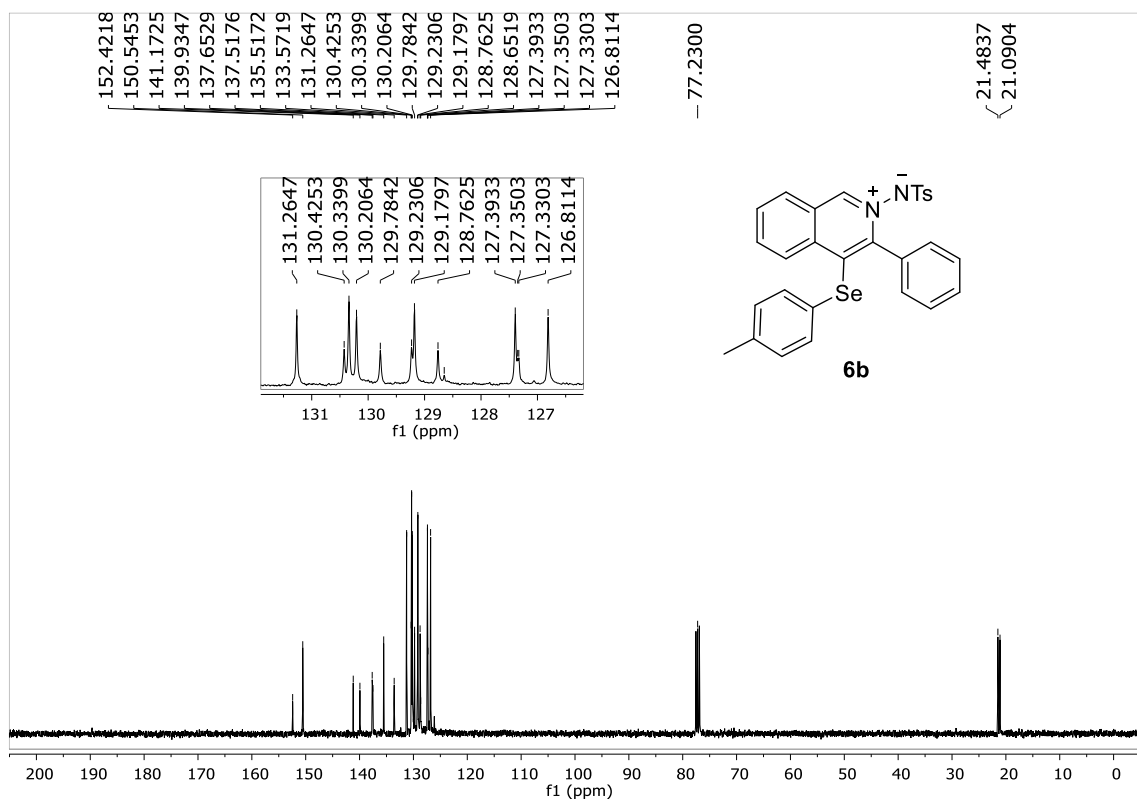


Figura 150: Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do composto **6b**.

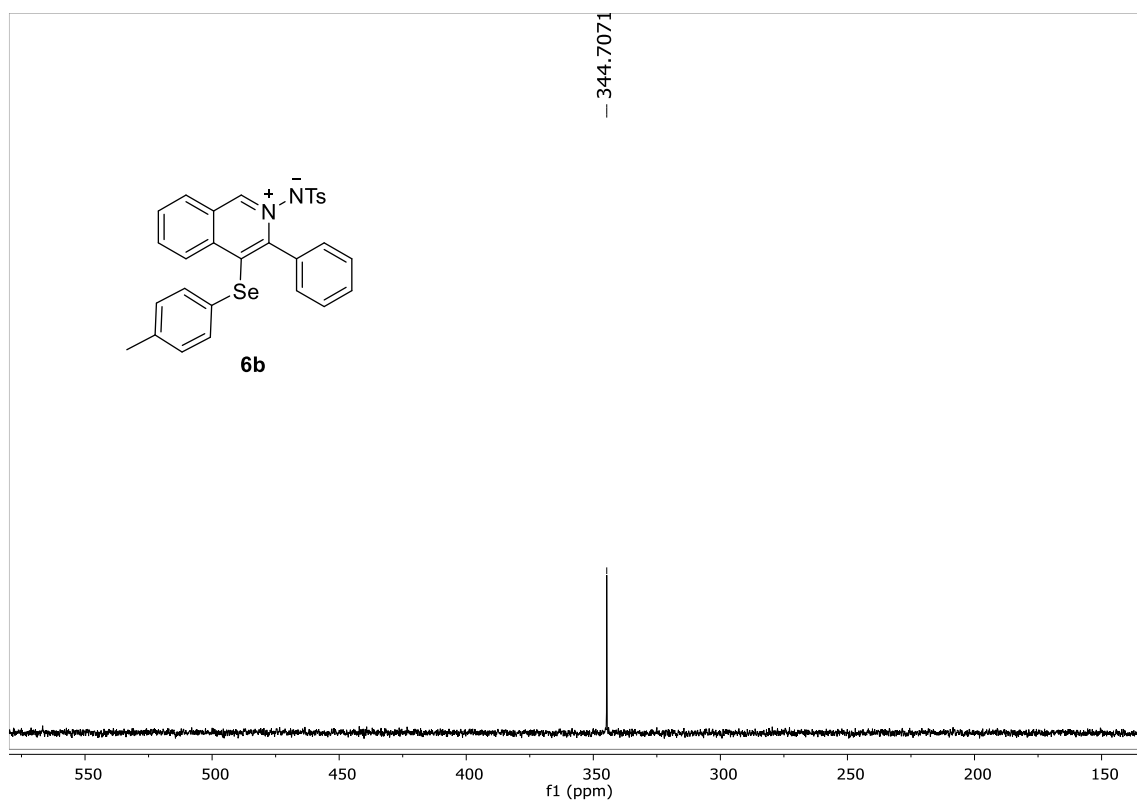


Figura 151: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto **6b**.

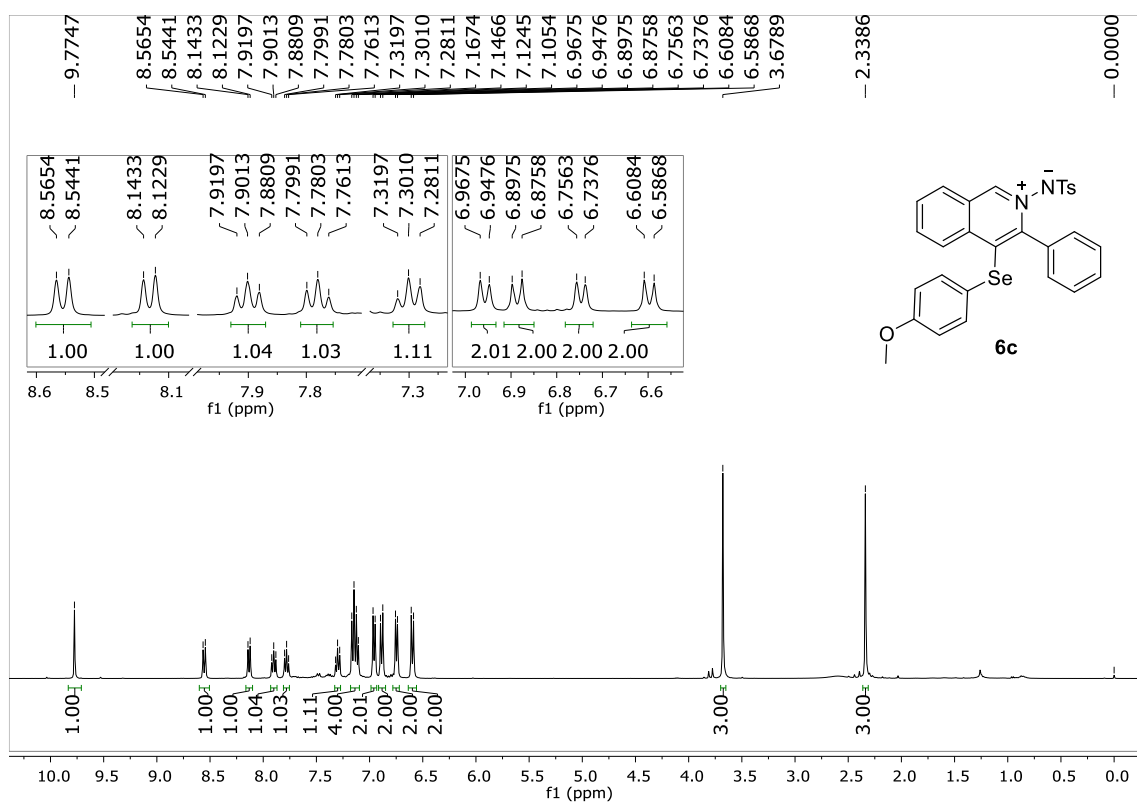


Figura 152: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **6c**.

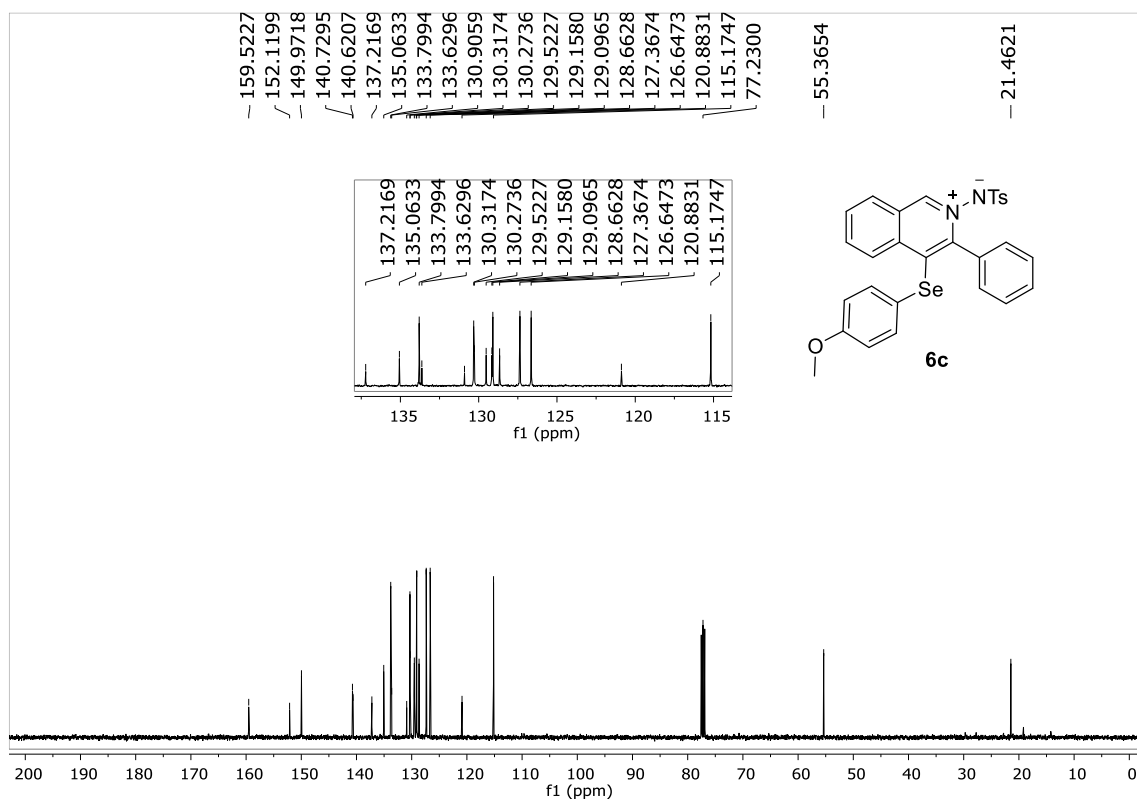


Figura 153: Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do composto **6c**.

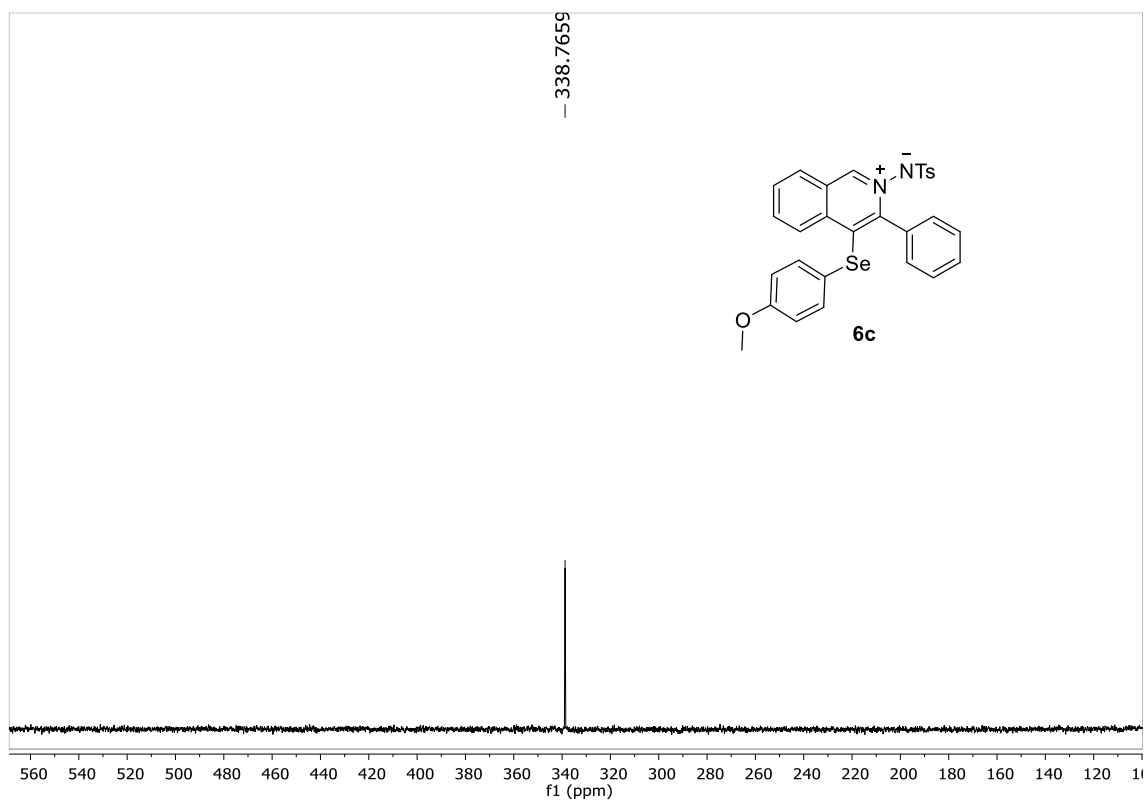
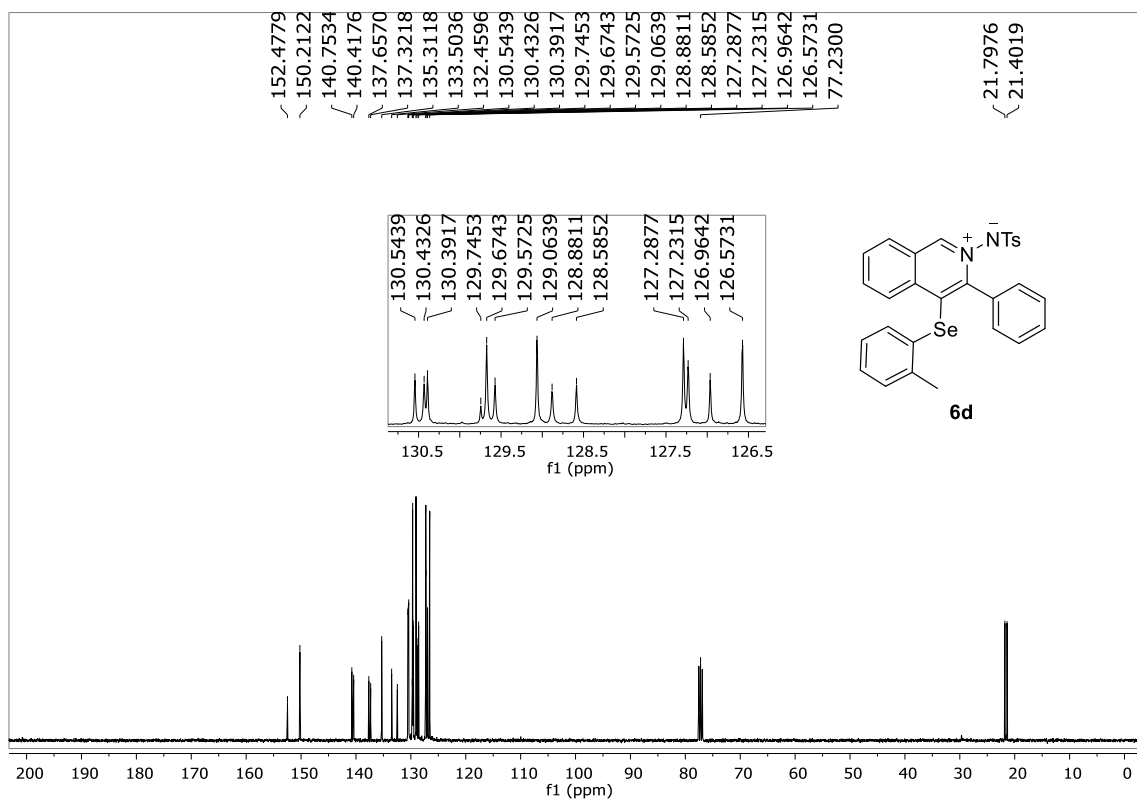
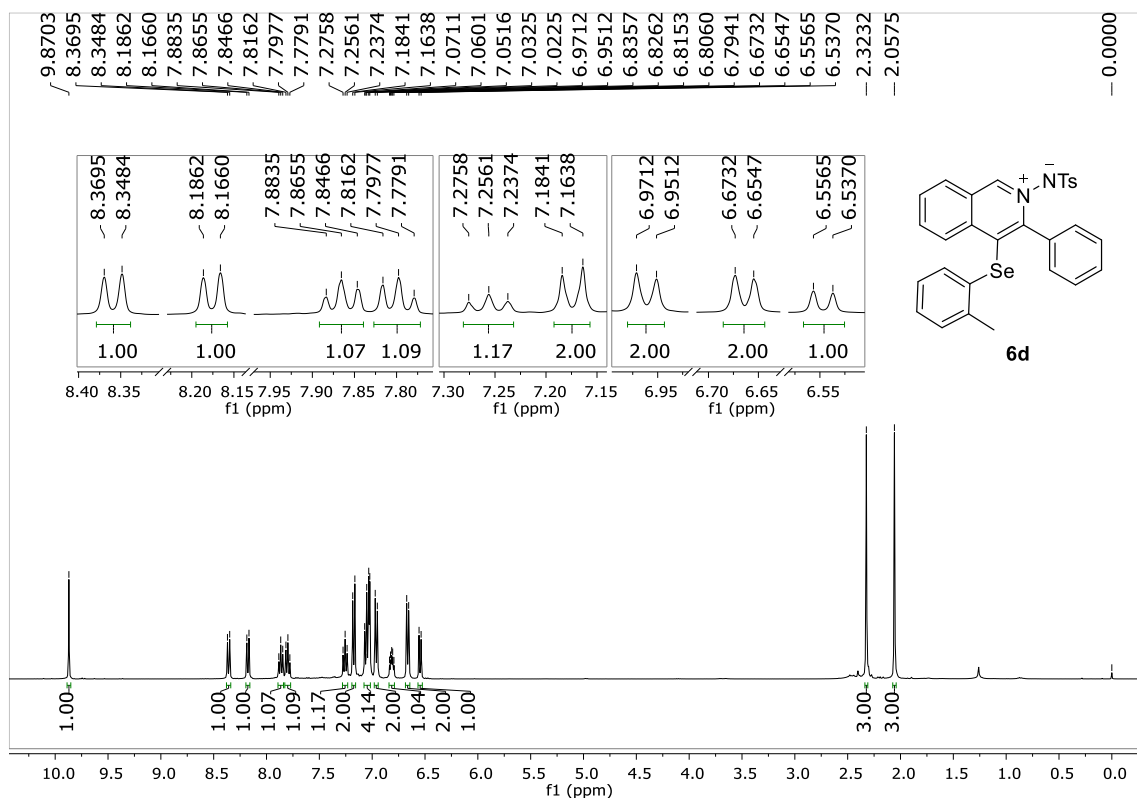


Figura 154: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto **6c**.



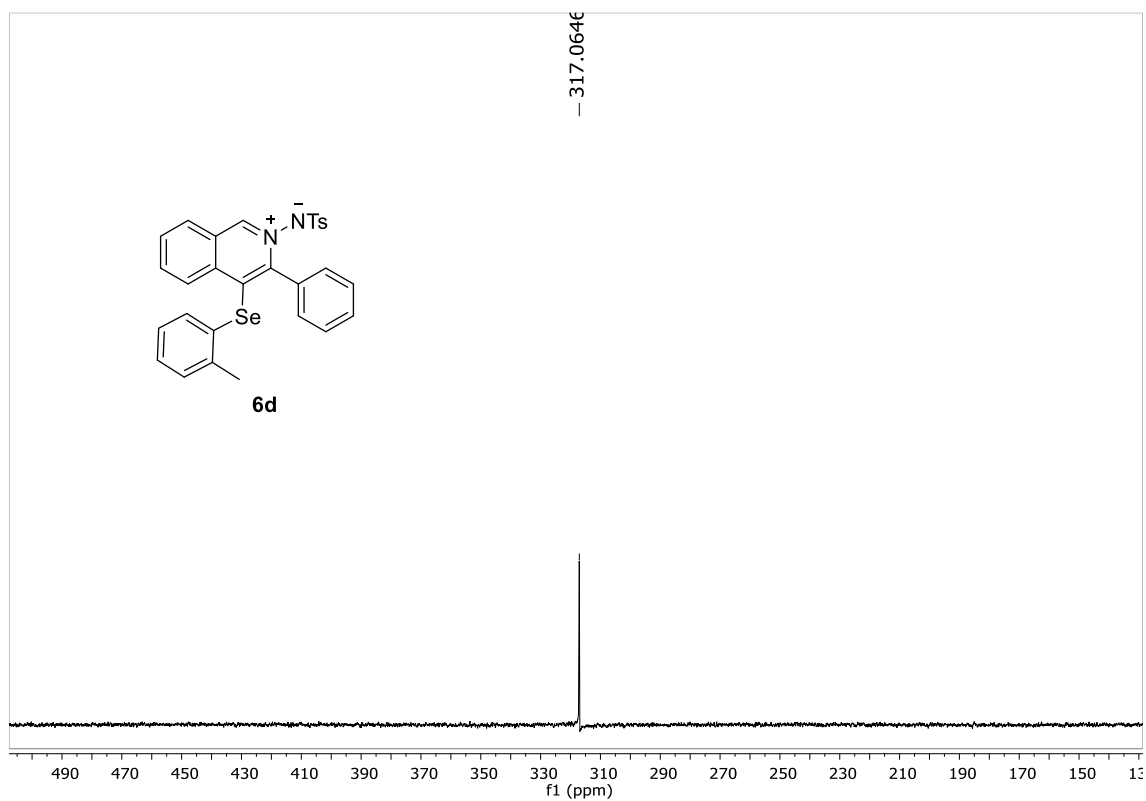


Figura 157: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto **6d**.

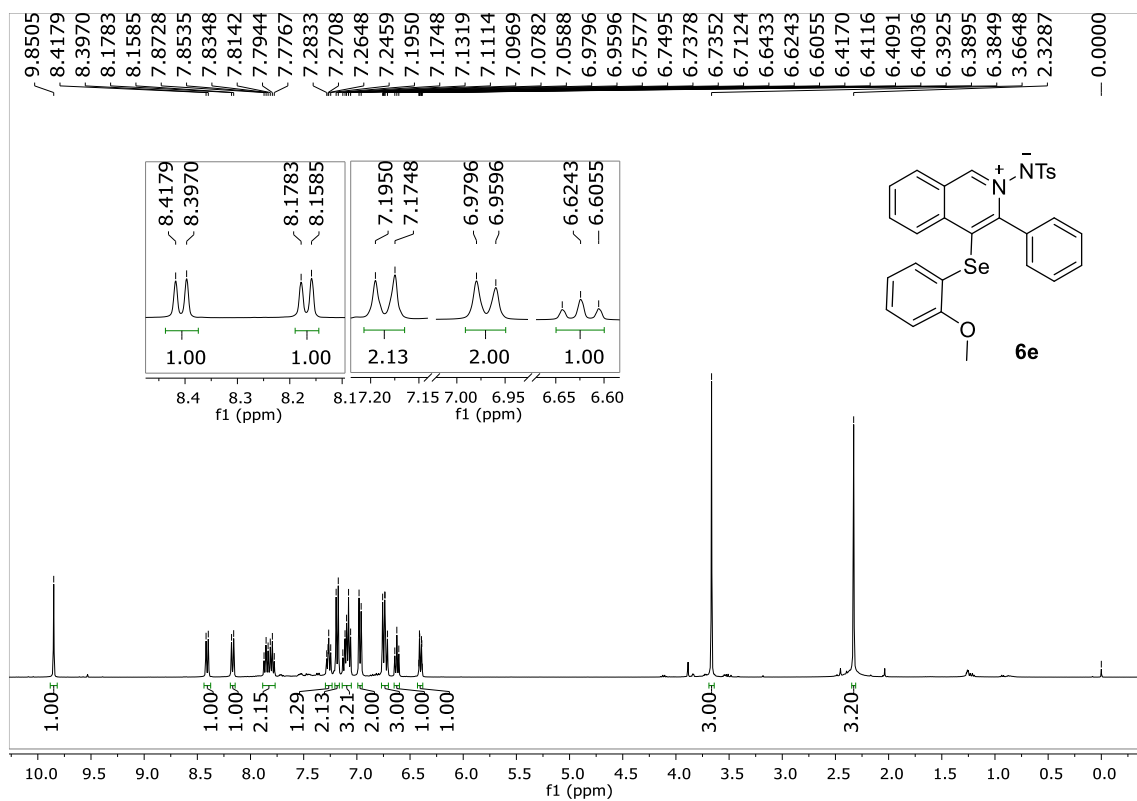


Figura 158: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **6e**.

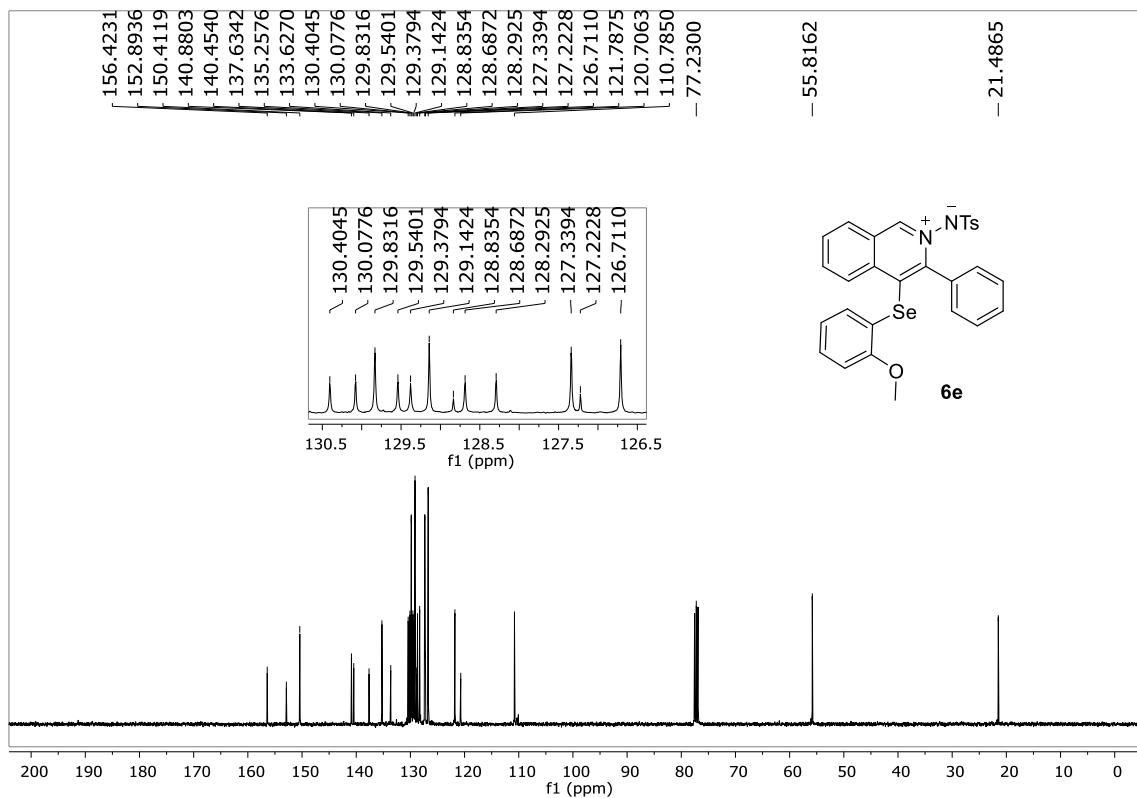


Figura 159: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do composto **6e**.

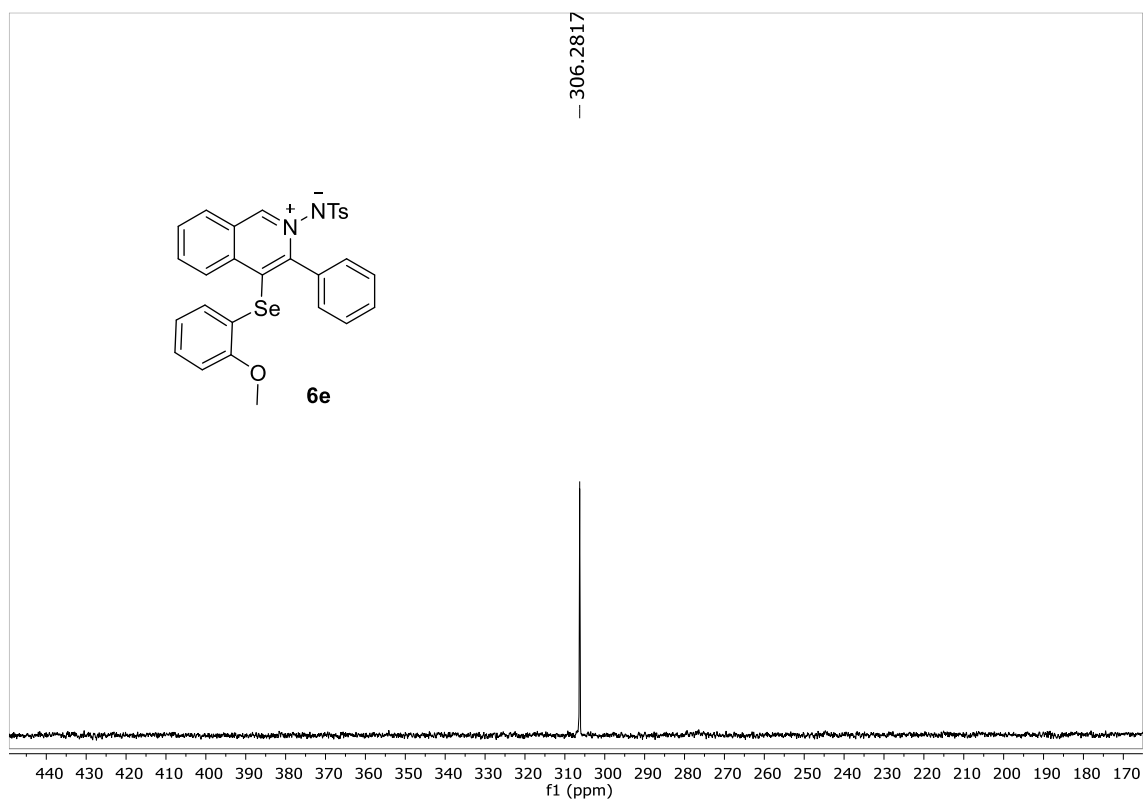


Figura 160: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto **6e**.

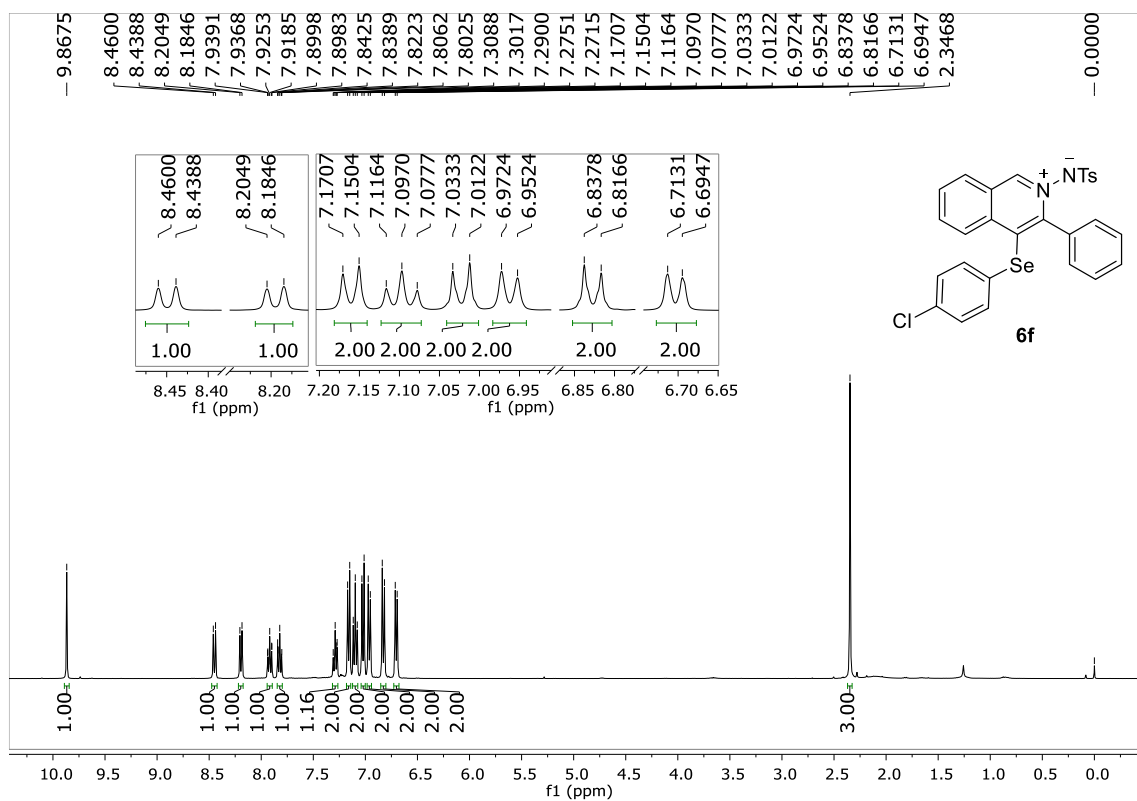


Figura 161: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **6f**.

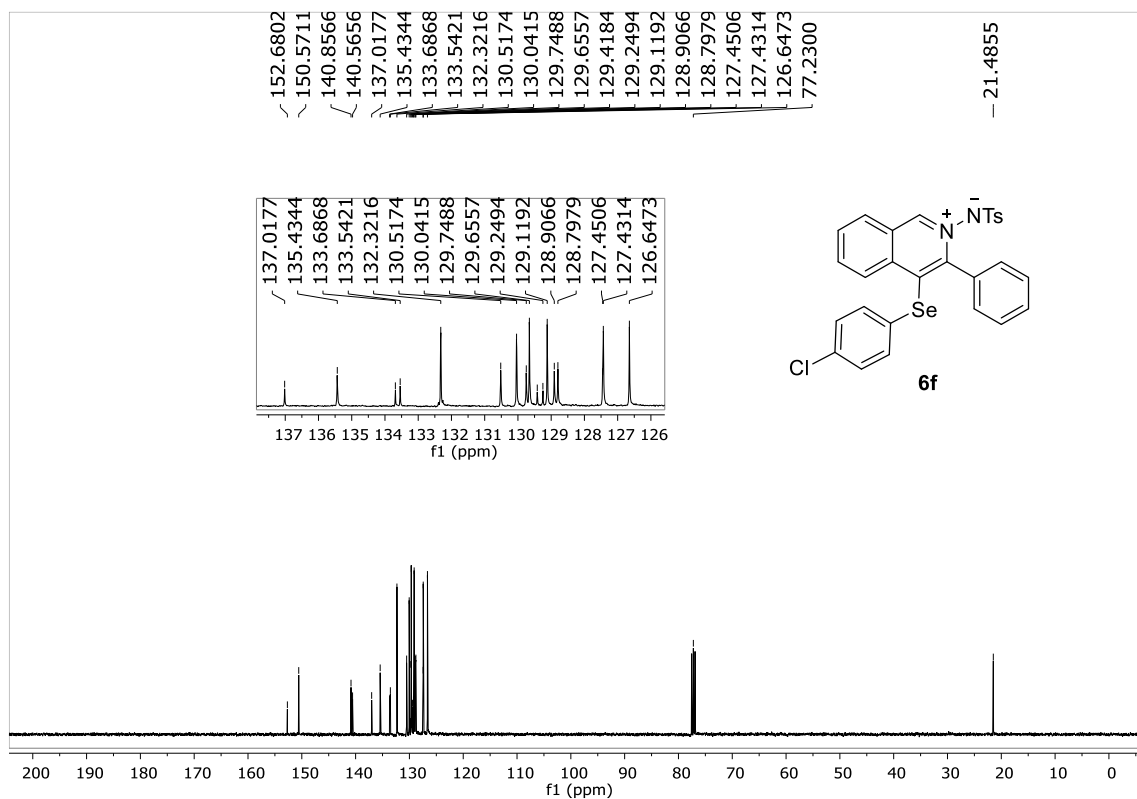


Figura 162: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do composto **6f**.

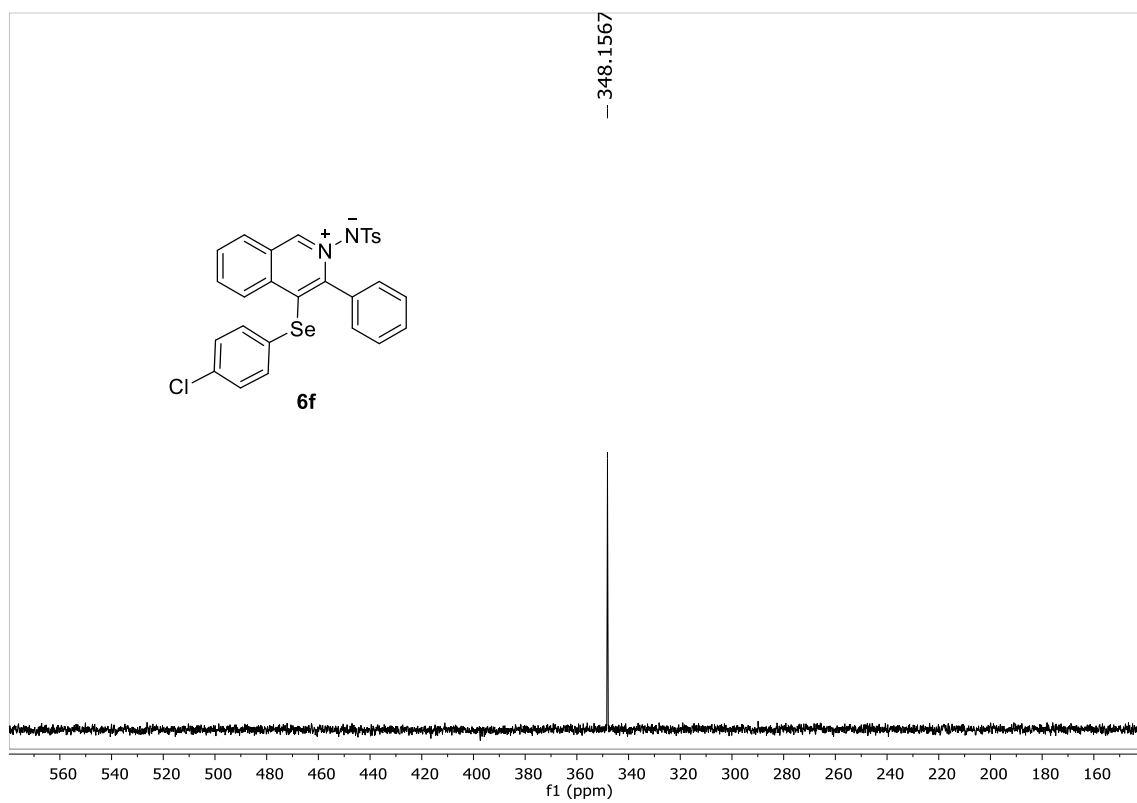


Figura 163: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto **6f**.

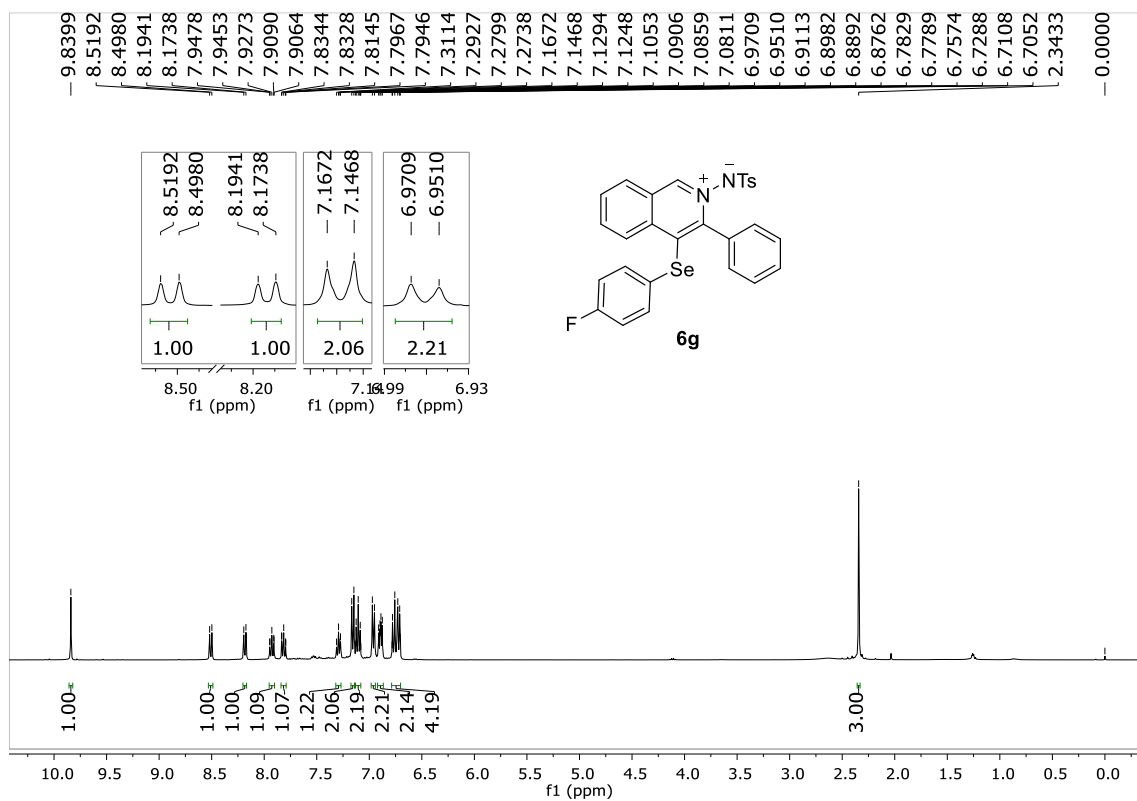


Figura 164: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **6g**.

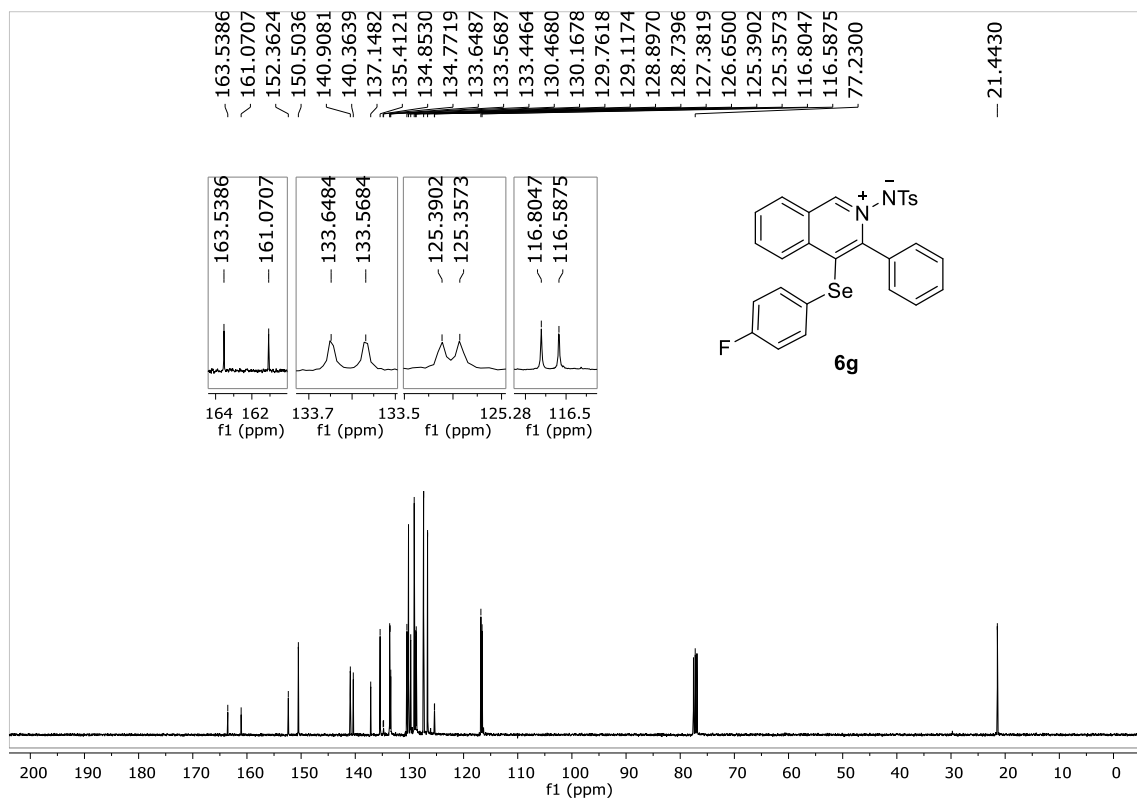


Figura 165: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do composto **6g**.

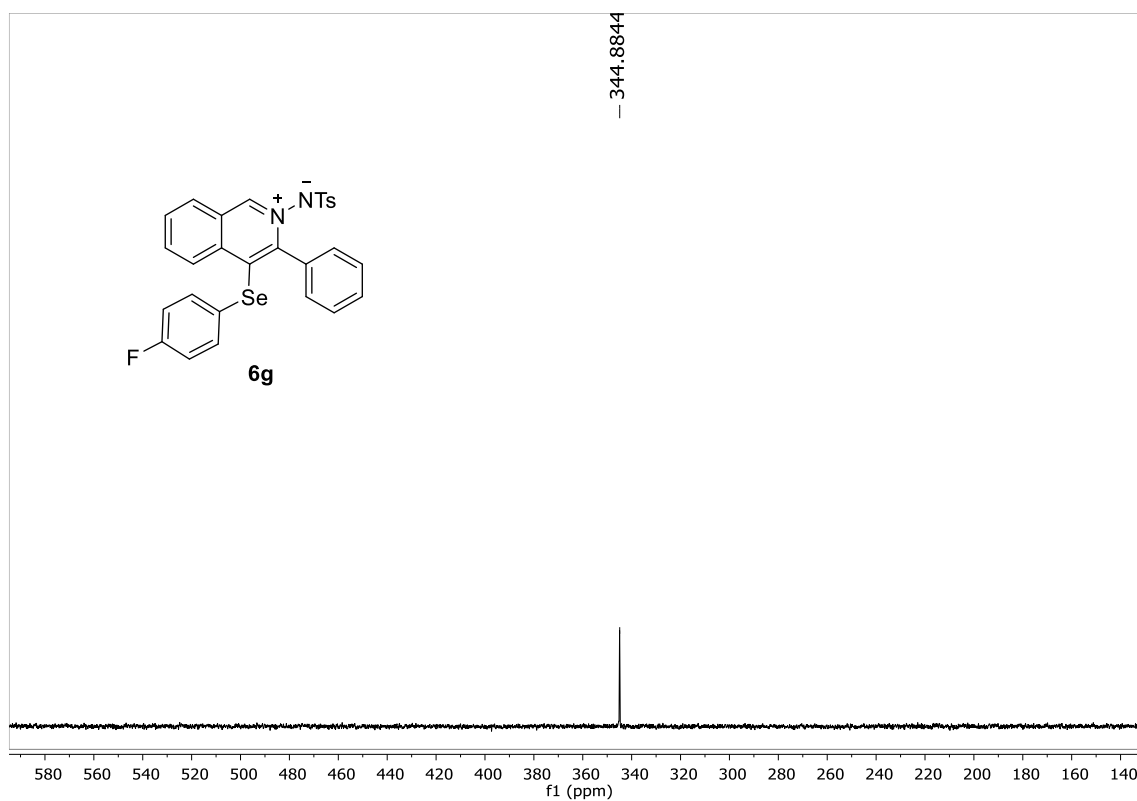


Figura 166: Espectro de RMN de ⁷⁷Se{¹H} (76 MHz, CDCl₃) do composto **6g**.

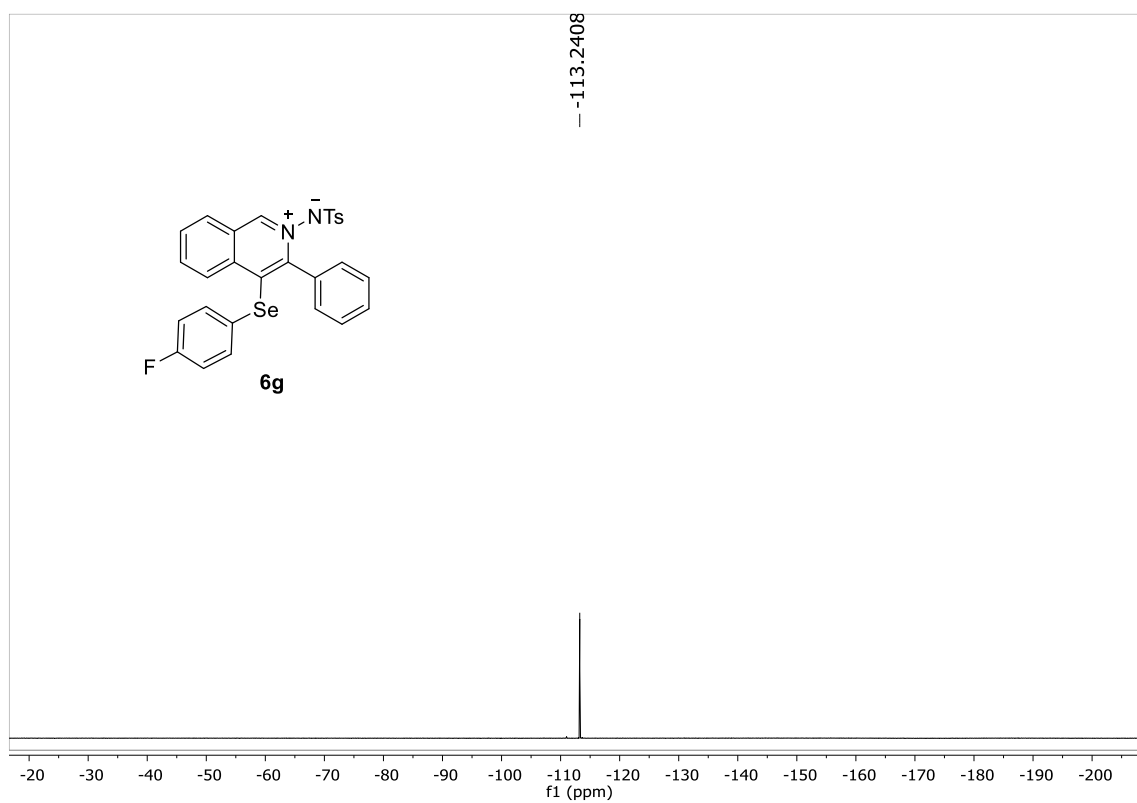
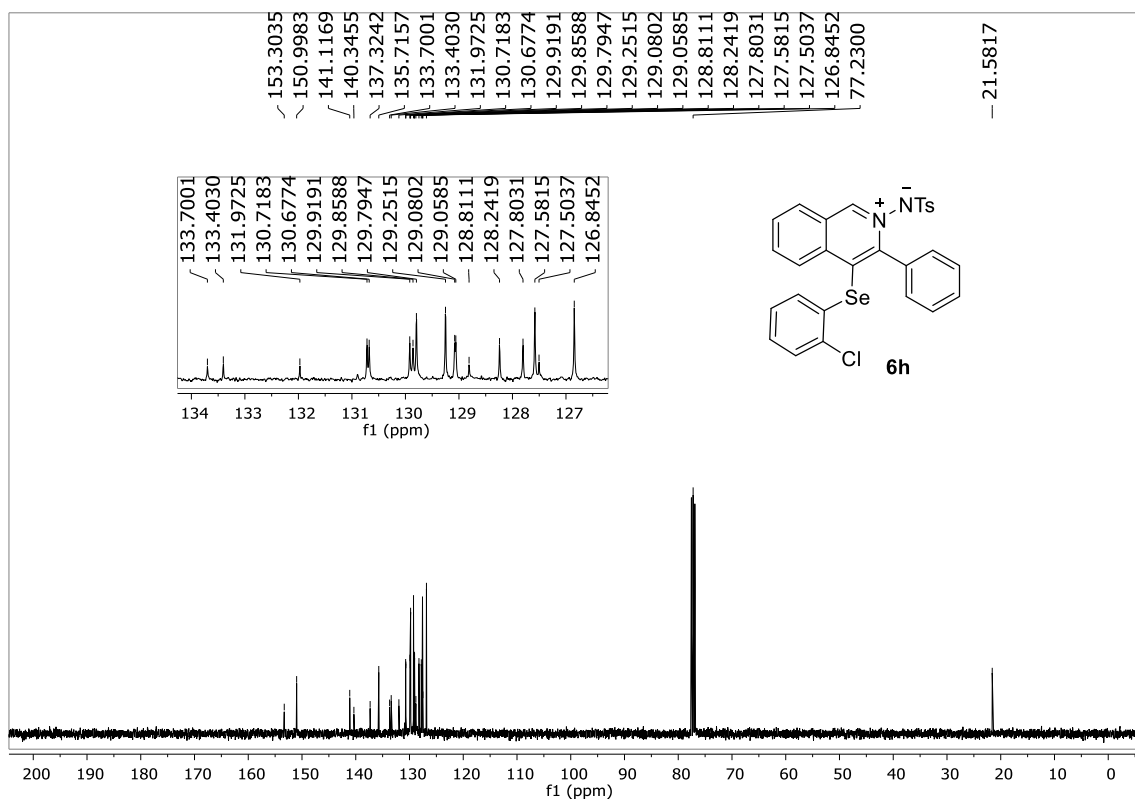
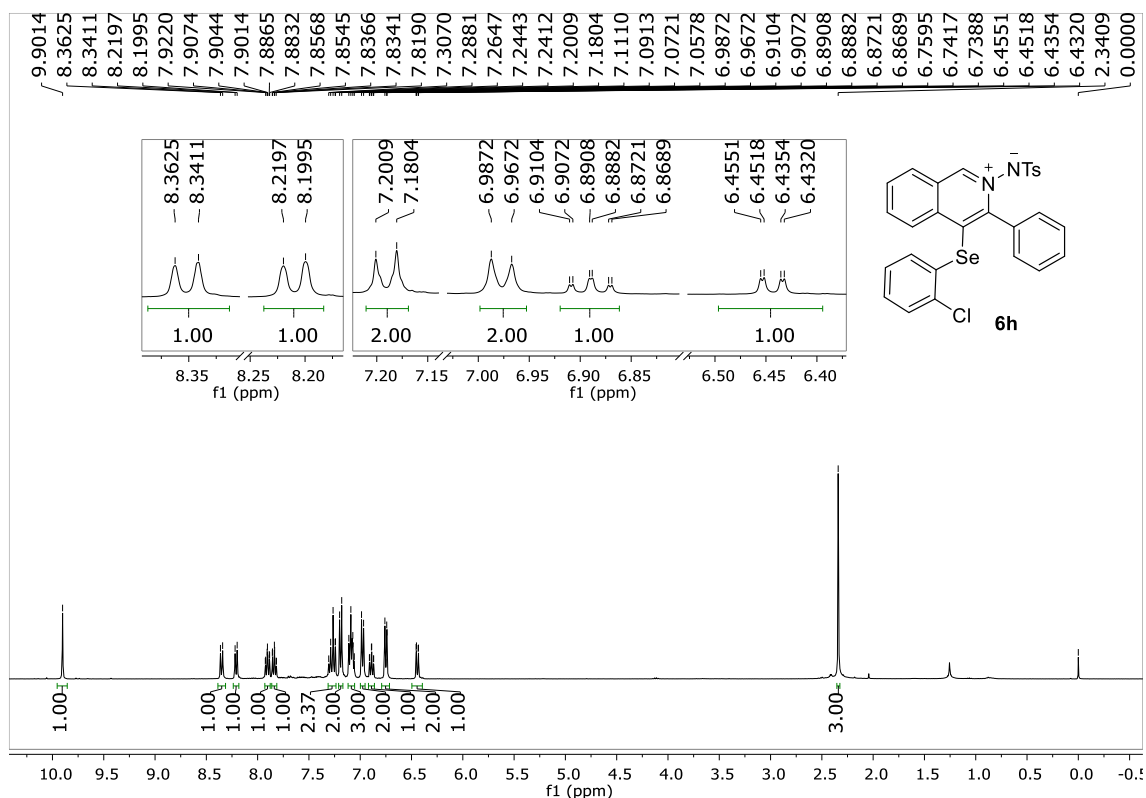


Figura 167: Espectro de RMN de ¹⁹F{¹H} (376 MHz, CDCl₃) do composto **6g**.



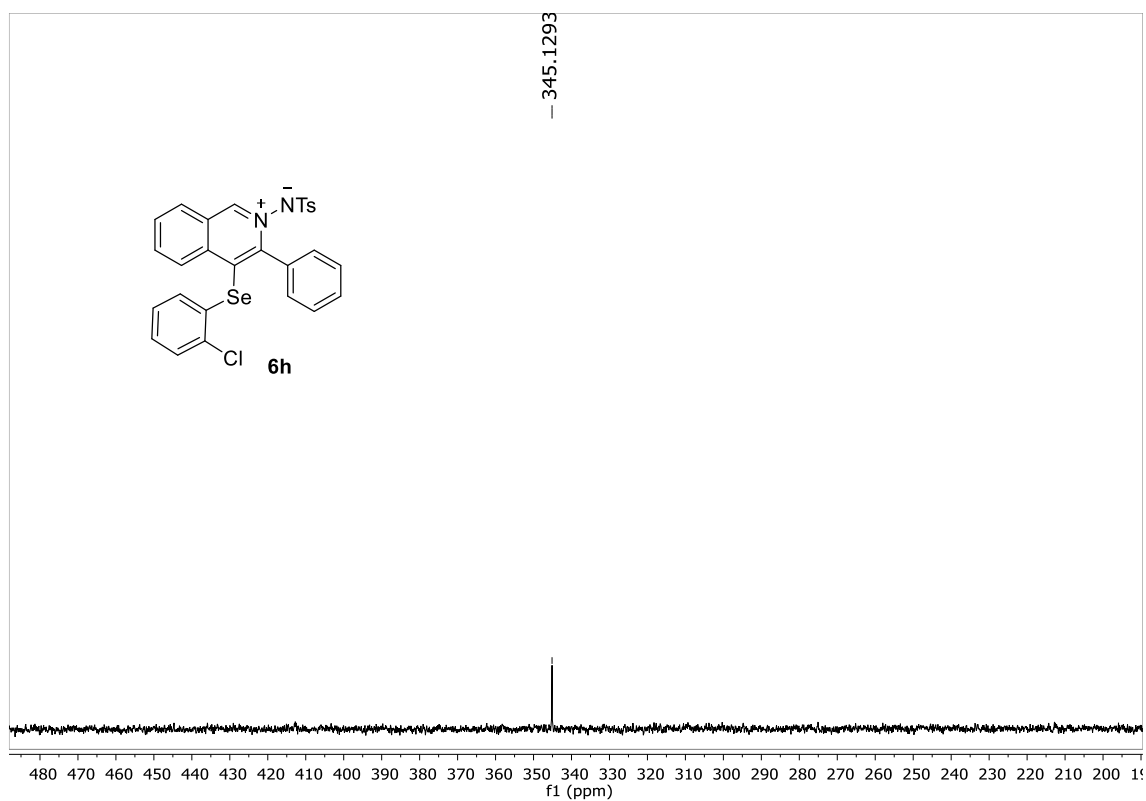


Figura 170: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto **6h**.

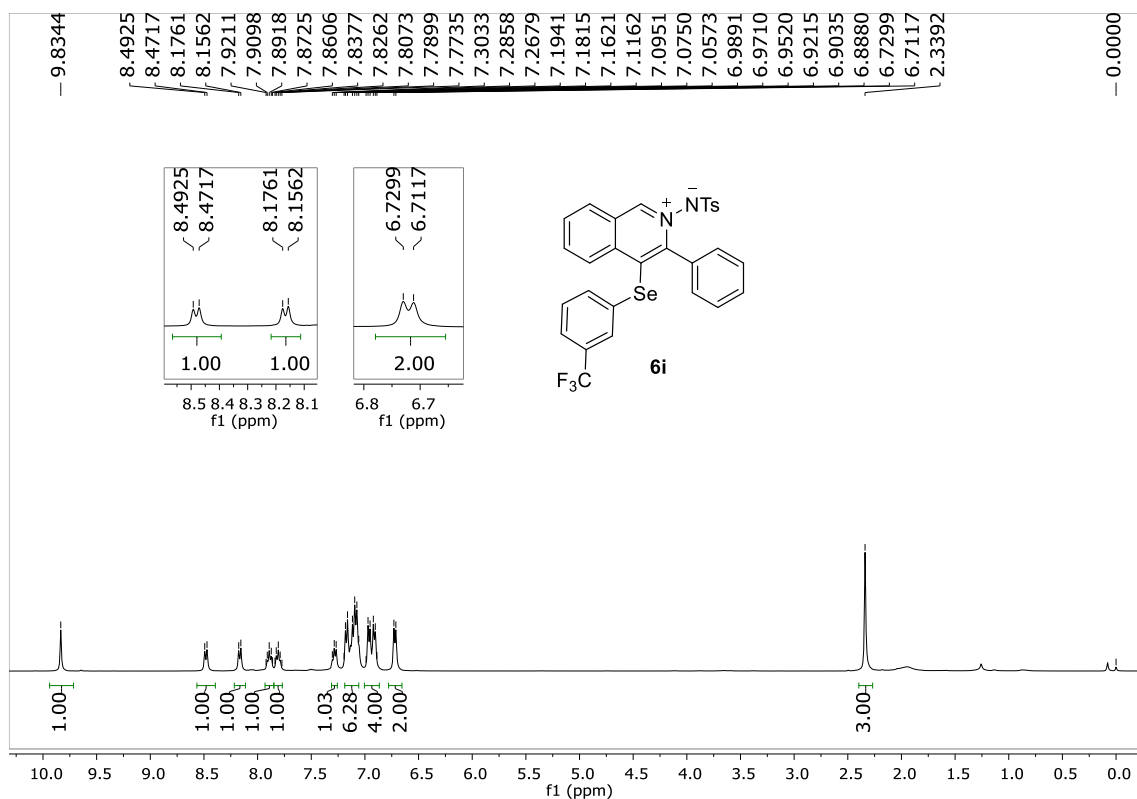


Figura 171: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **6i**.

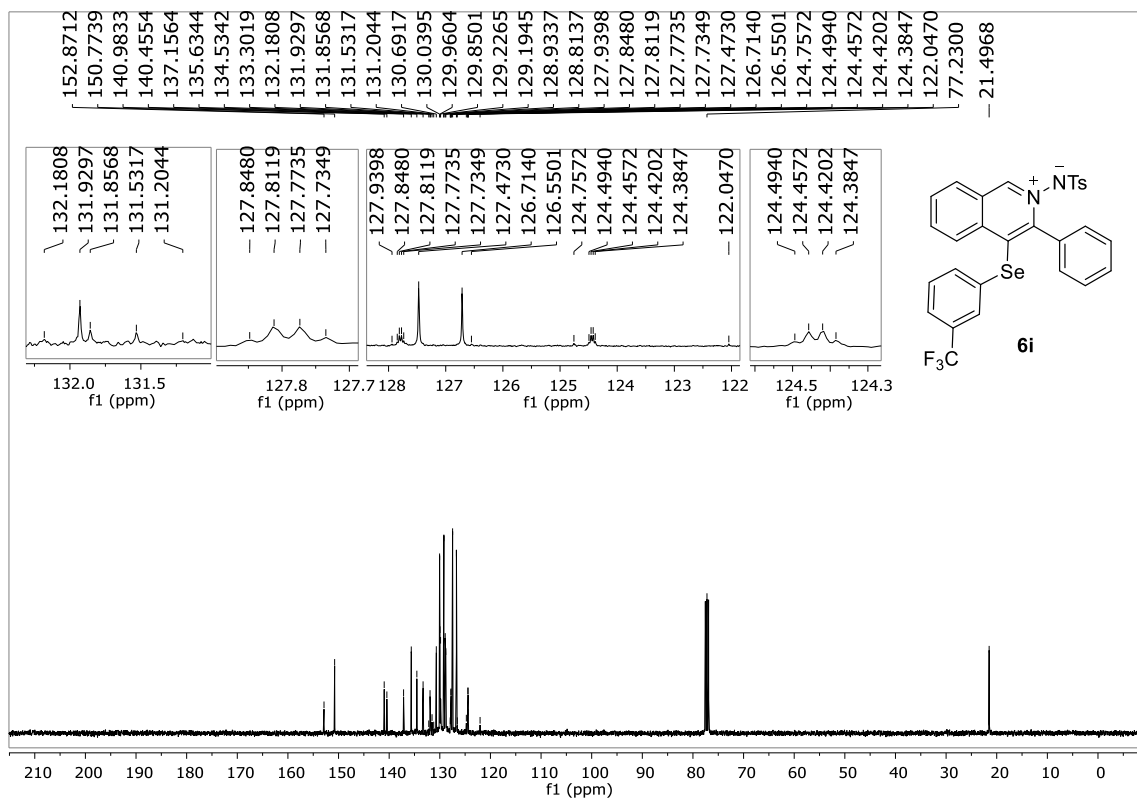


Figura 172: Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do composto **6i**.

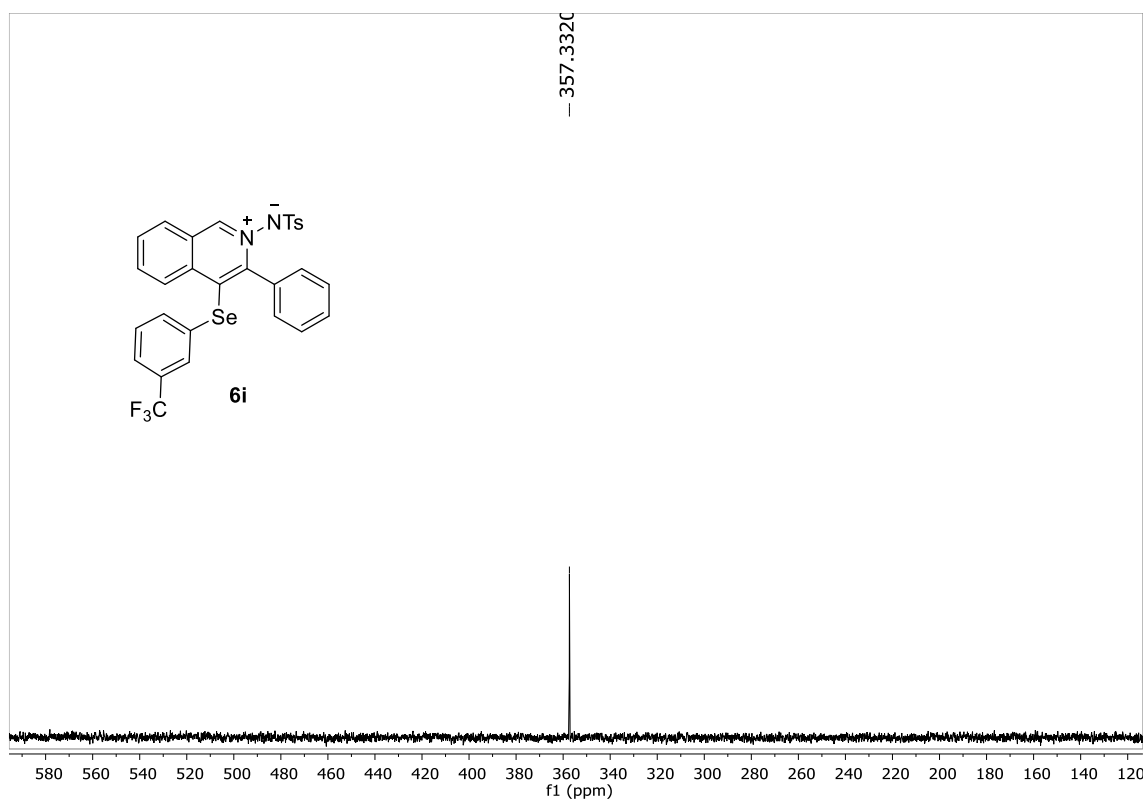


Figura 173: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto **6i**.

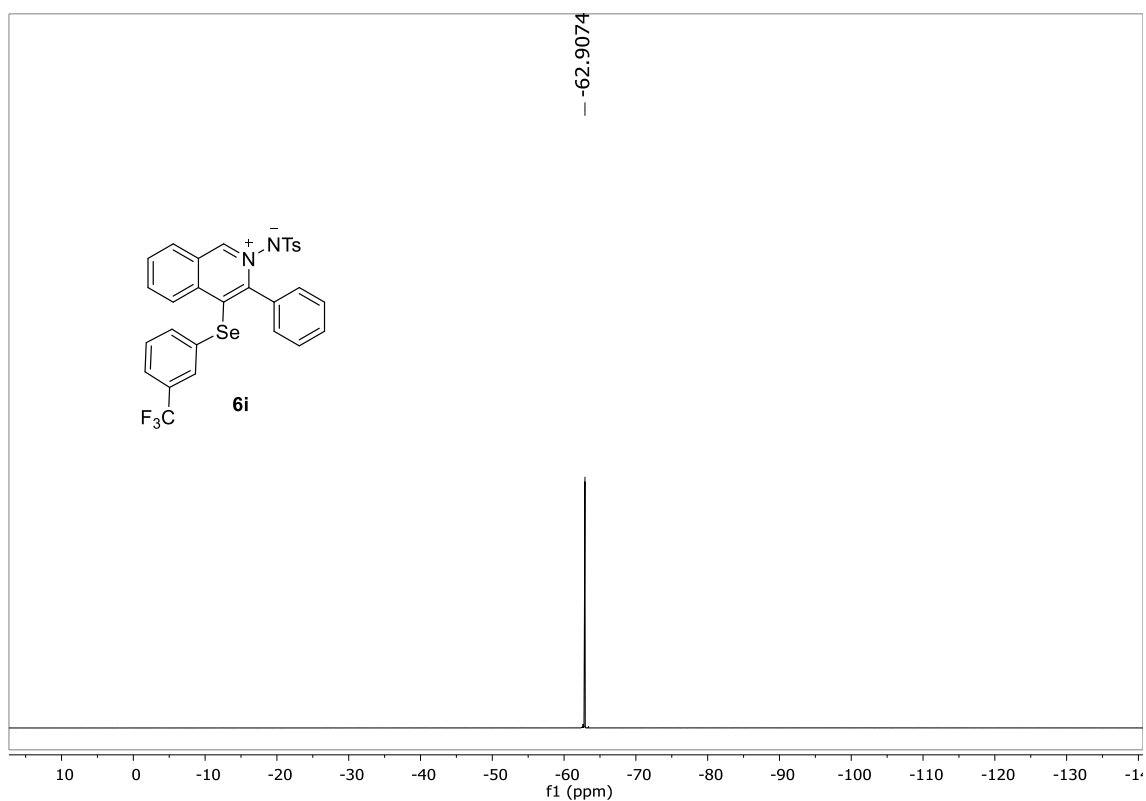


Figura 174: Espectro de RMN de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ (376 MHz, CDCl_3) do composto **6i**.

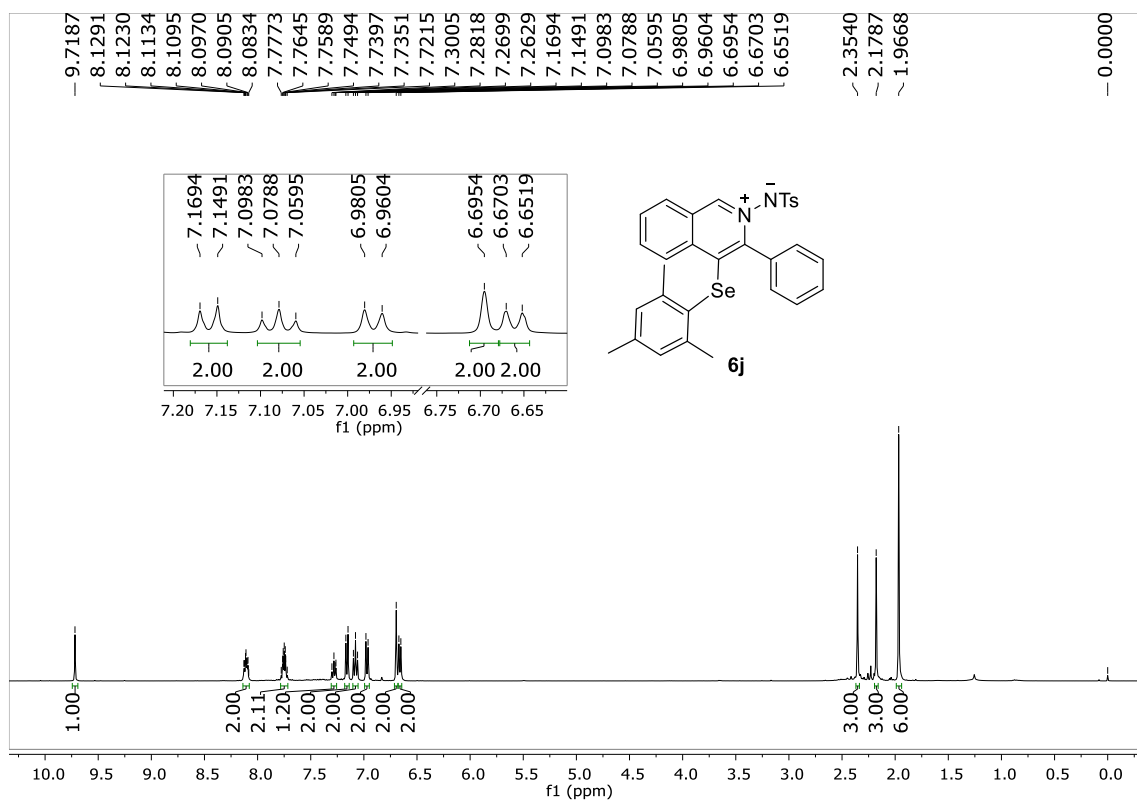


Figura 175: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **6j**.

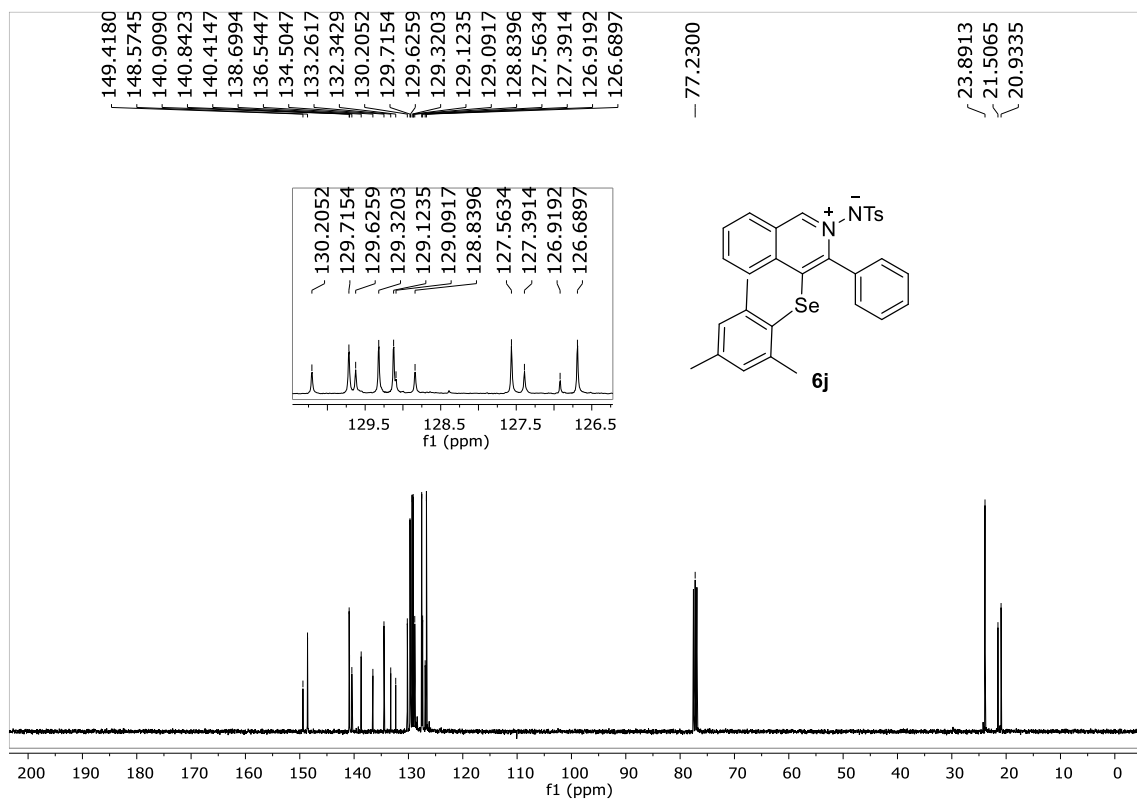


Figura 176: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do composto **6j**.

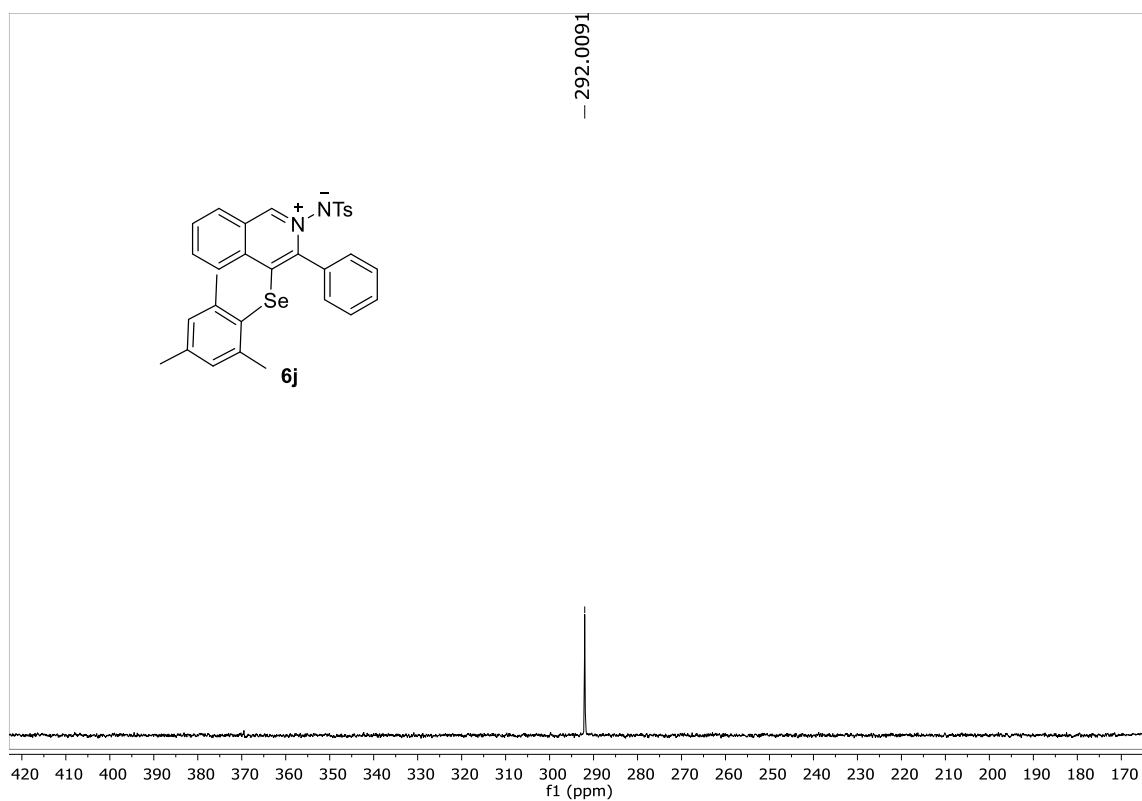


Figura 177: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto **6j**.

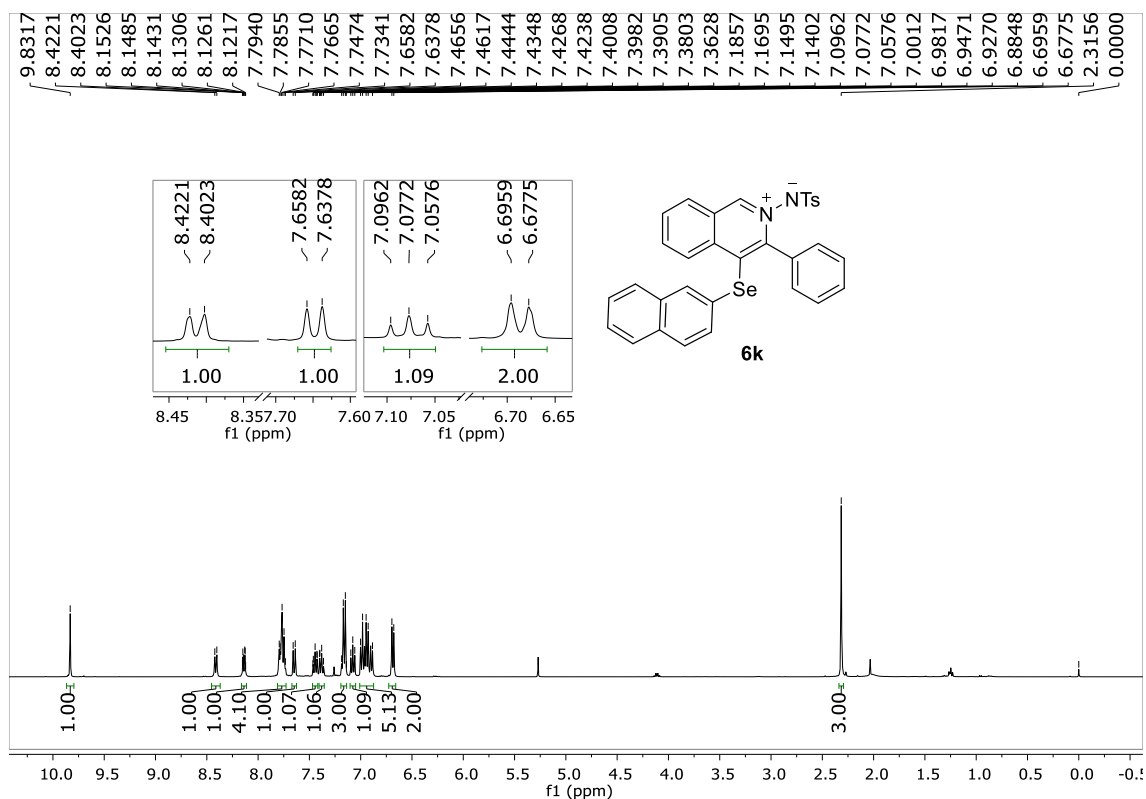


Figura 178: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 6k.

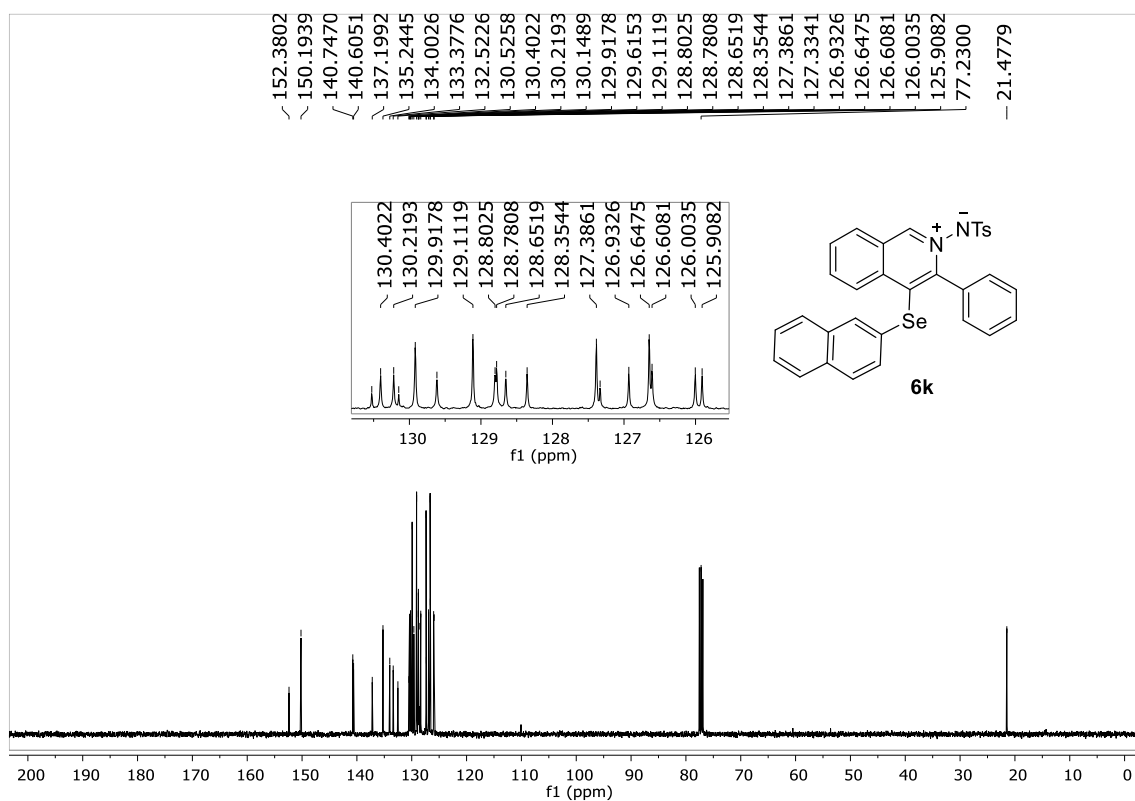


Figura 179: Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do composto 6k.

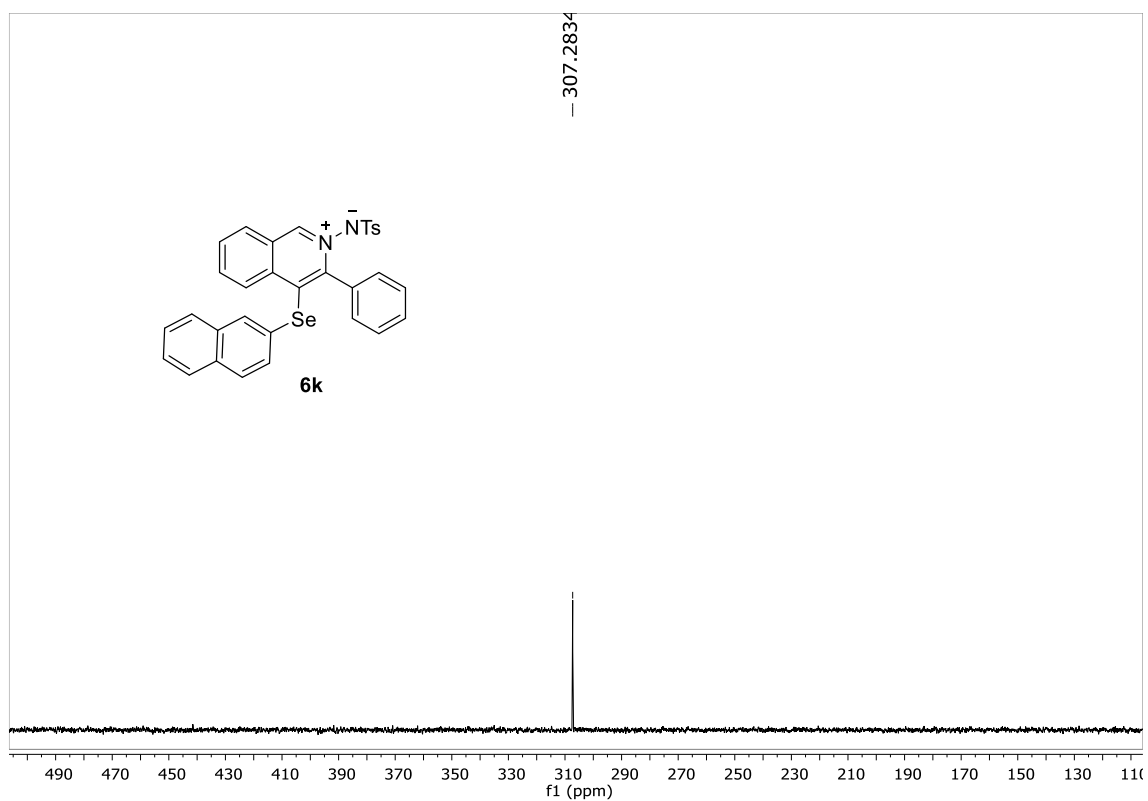


Figura 180: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ NMR (76 MHz, CDCl_3) do composto **6k**.

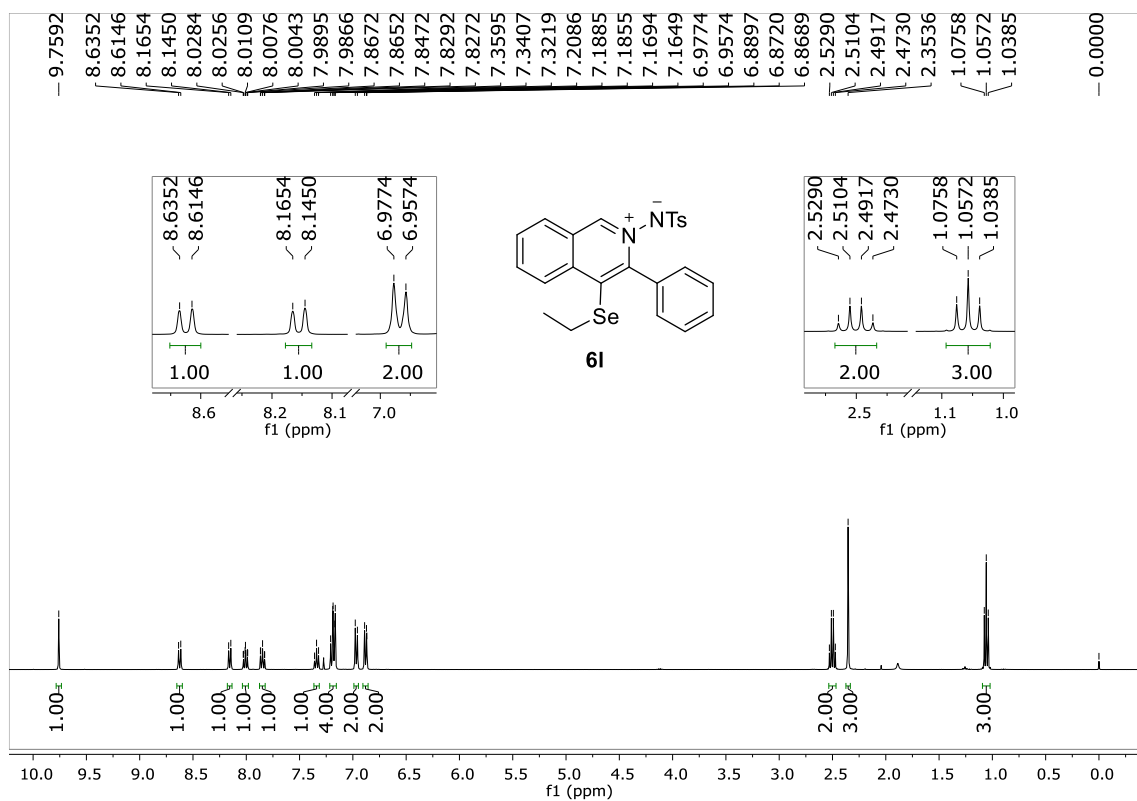


Figura 181: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **6I**.

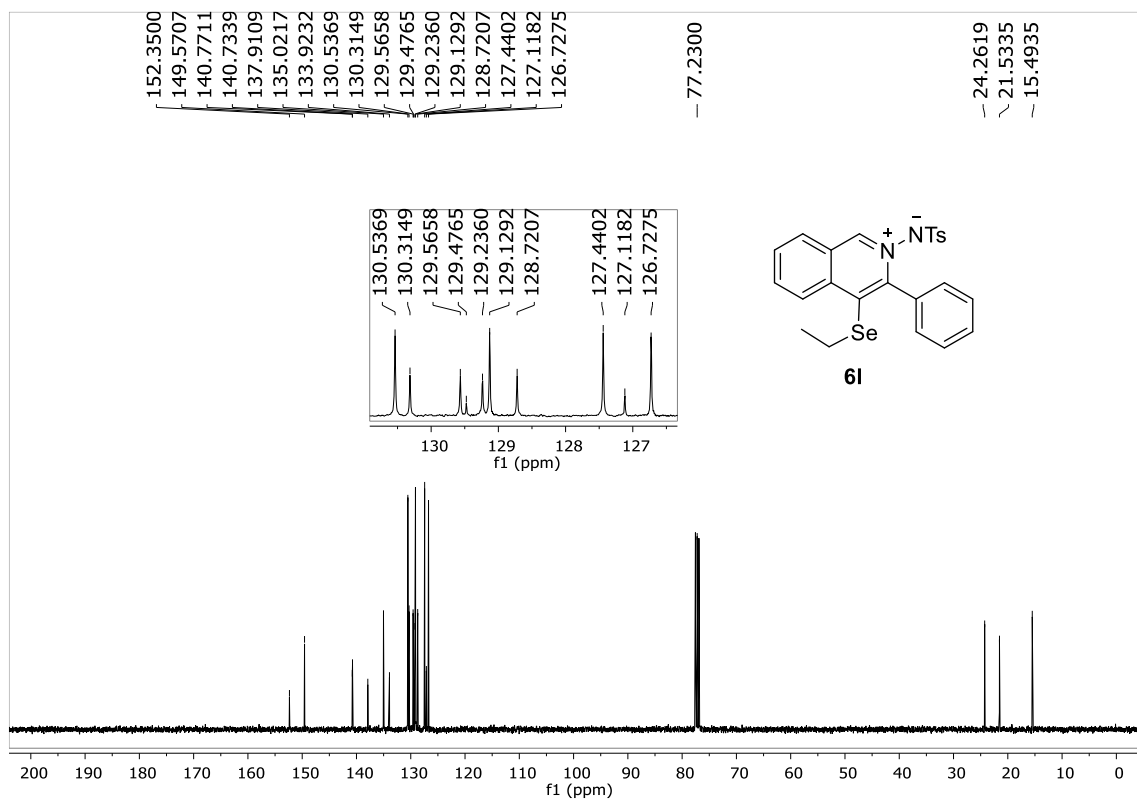


Figura 182: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do composto **6I**.

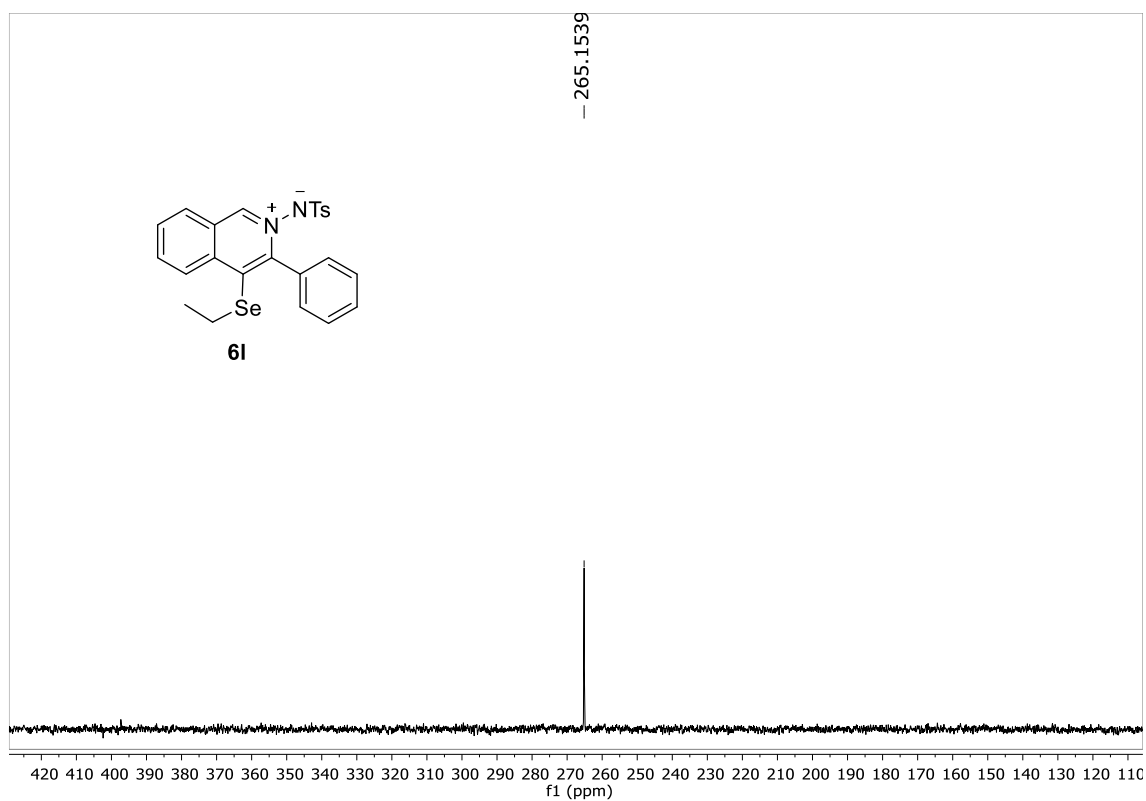


Figura 183: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto **6I**.

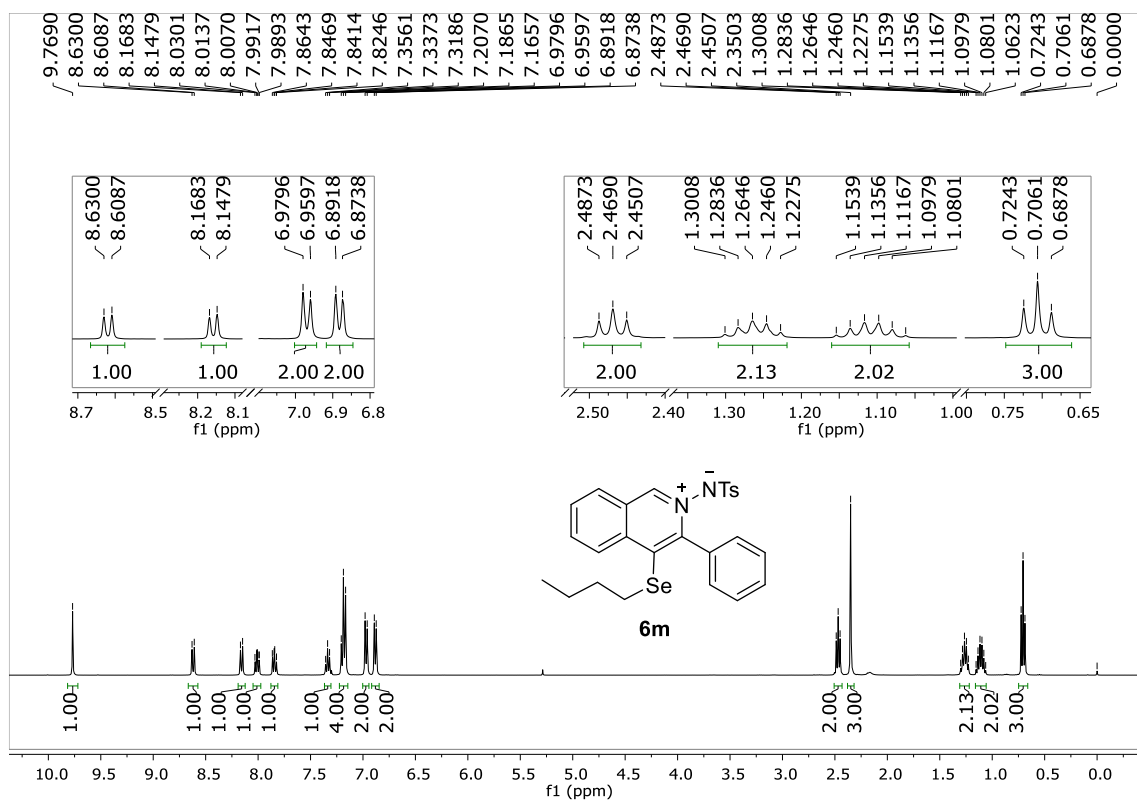


Figura 184: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **6m**.

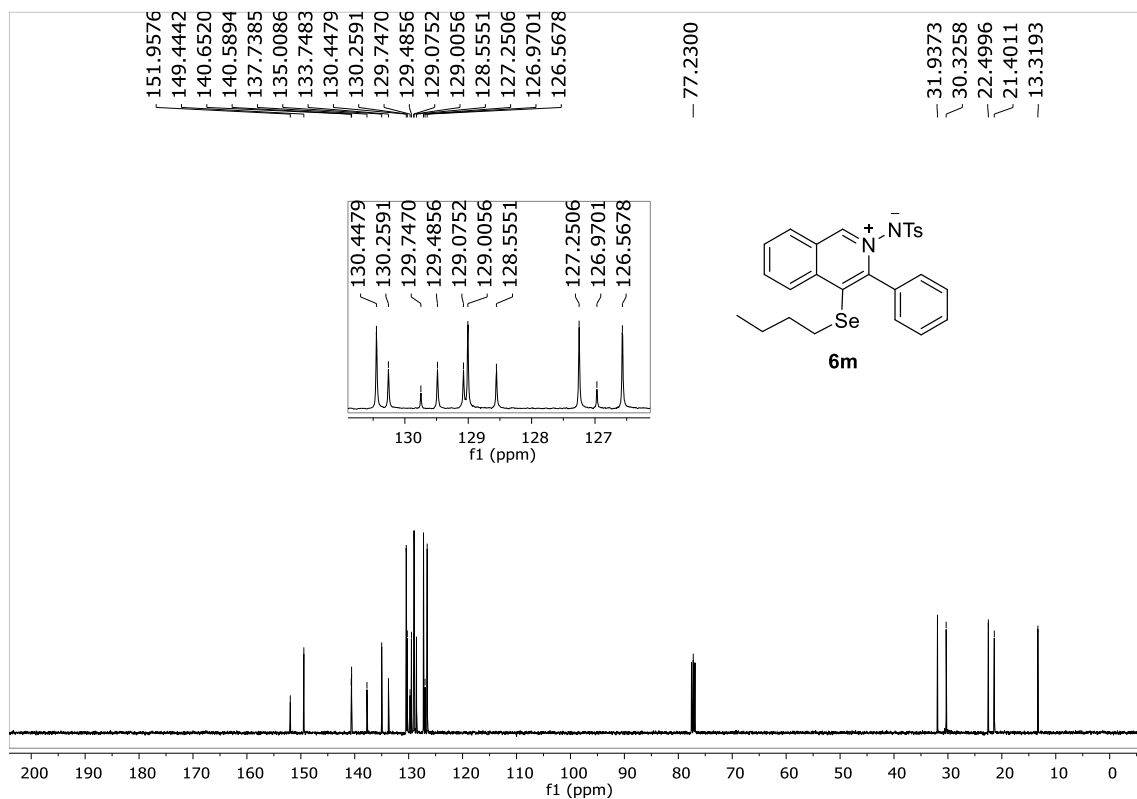


Figura 185: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do composto **6m**.

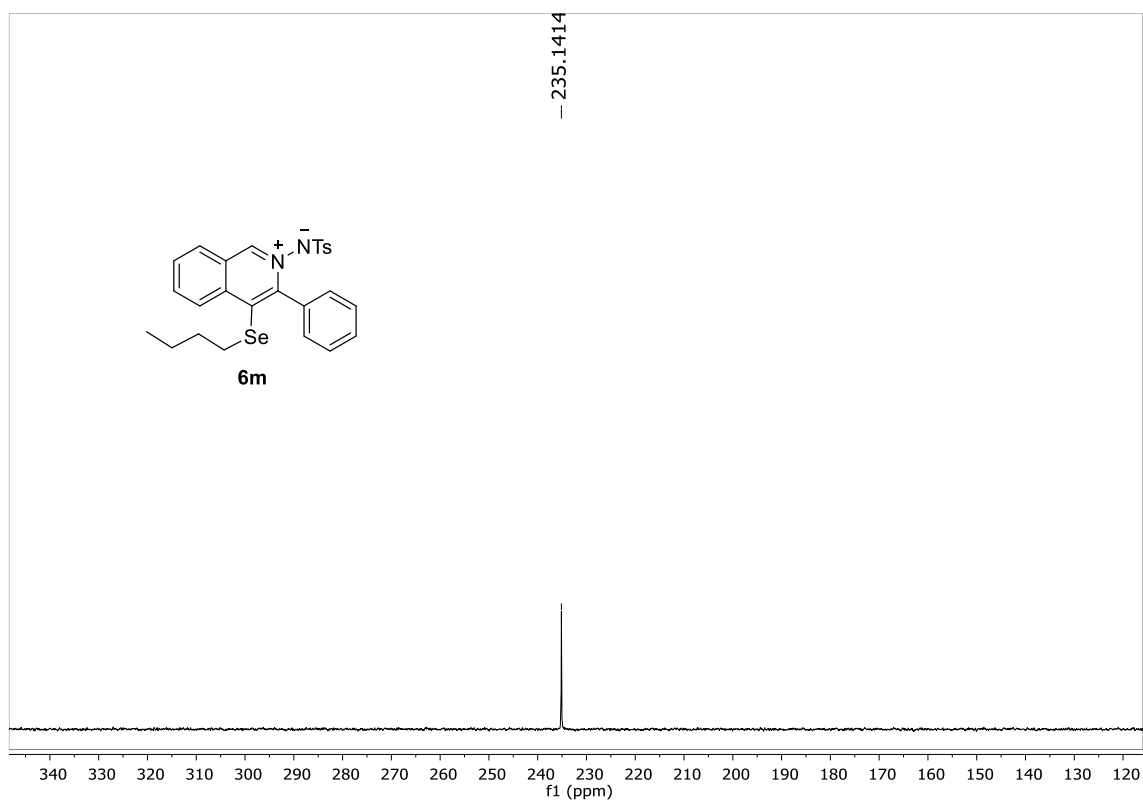


Figura 186: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto **6m**.

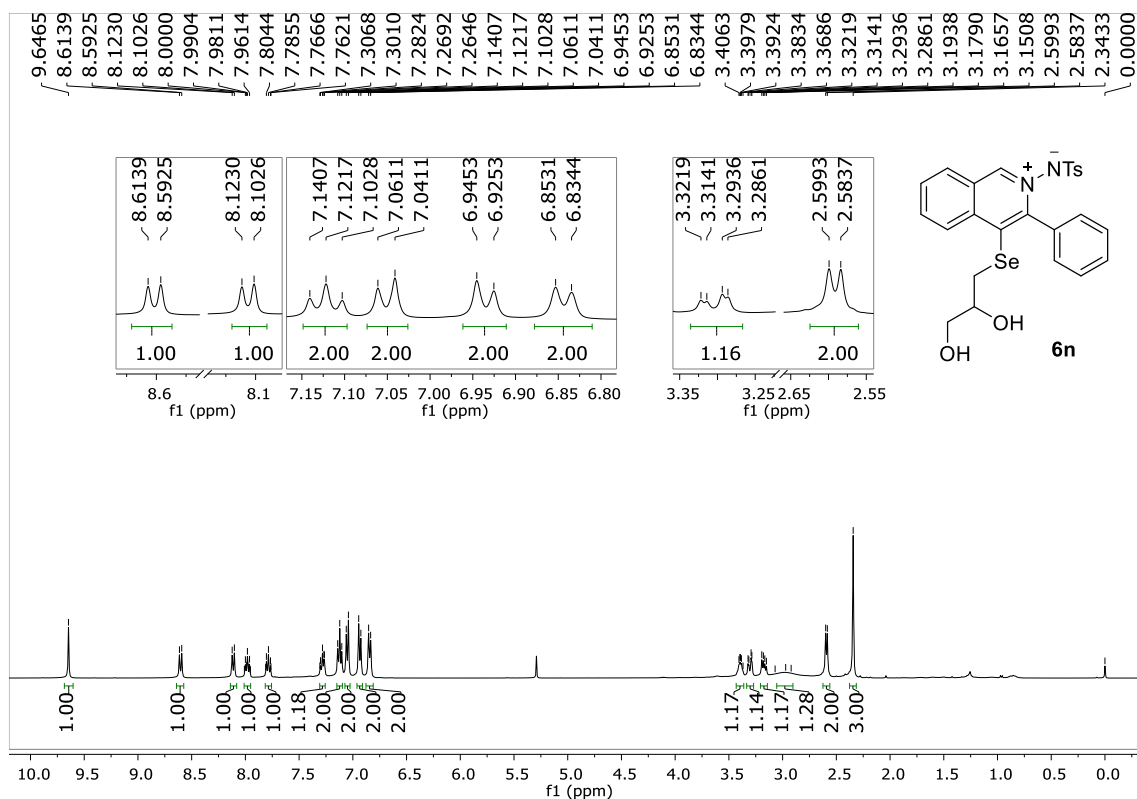


Figura 187: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 6n.

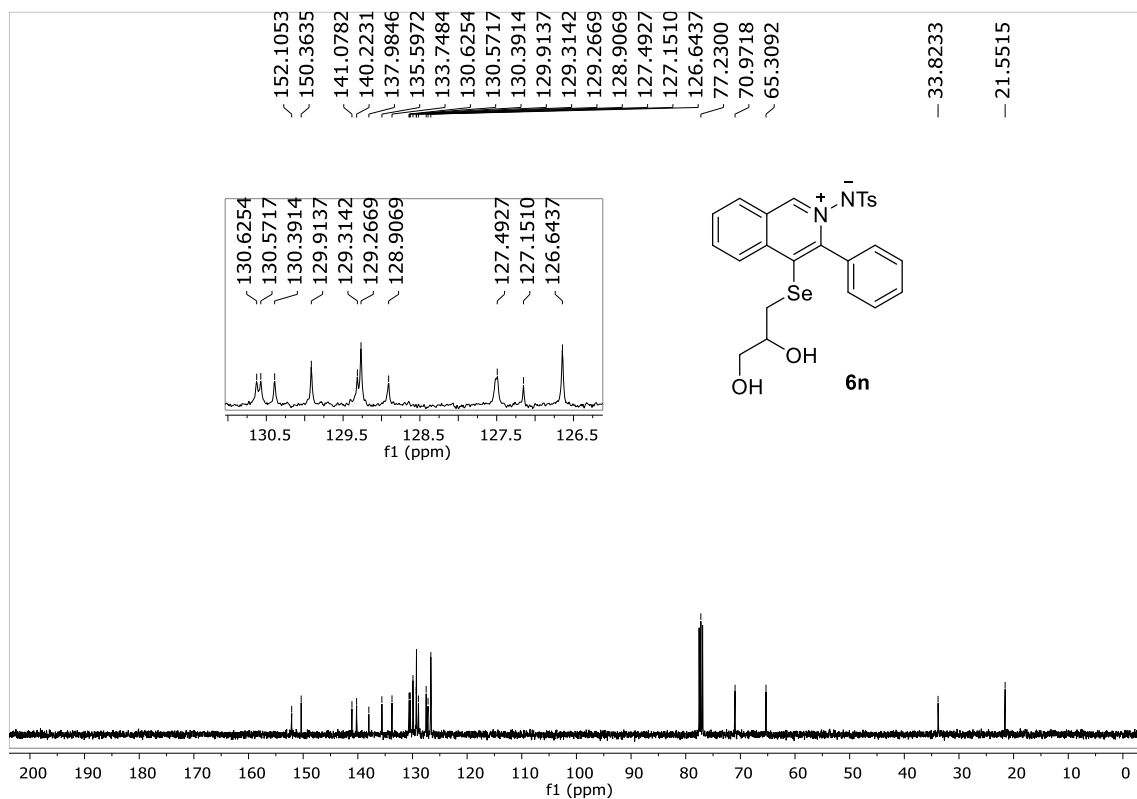


Figura 188: Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do composto 6n.

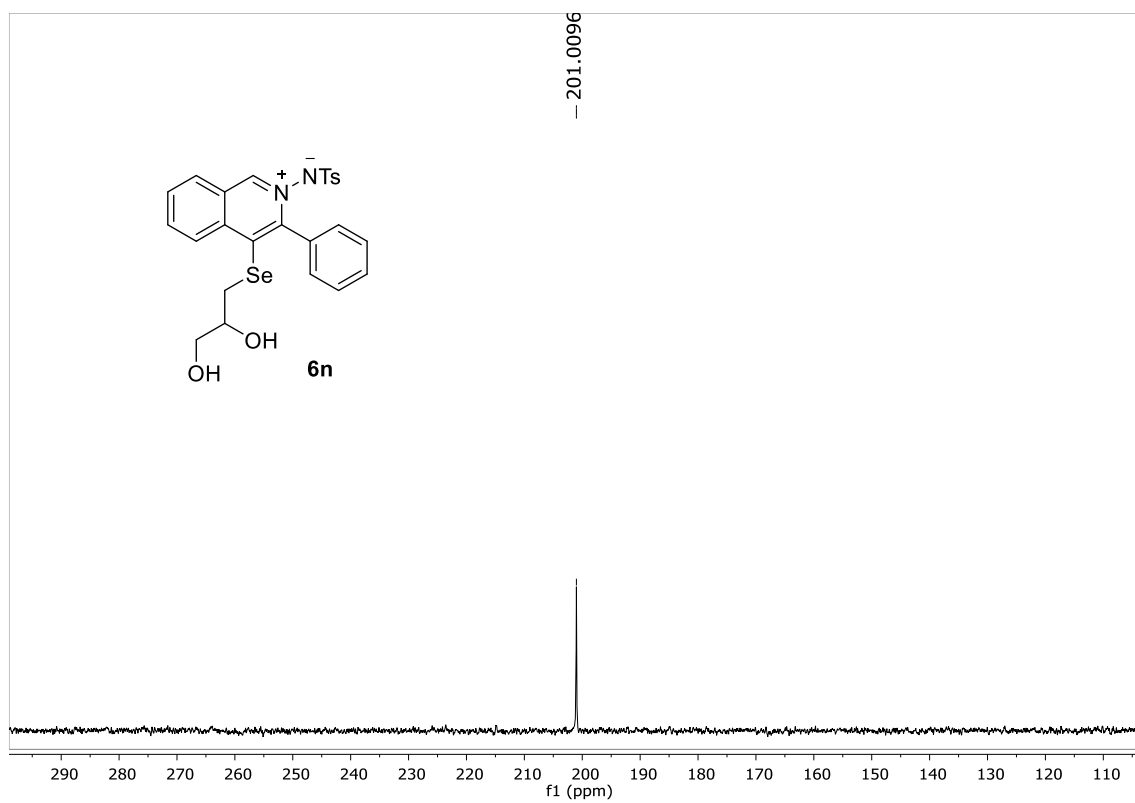


Figura 189: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto **6n**.

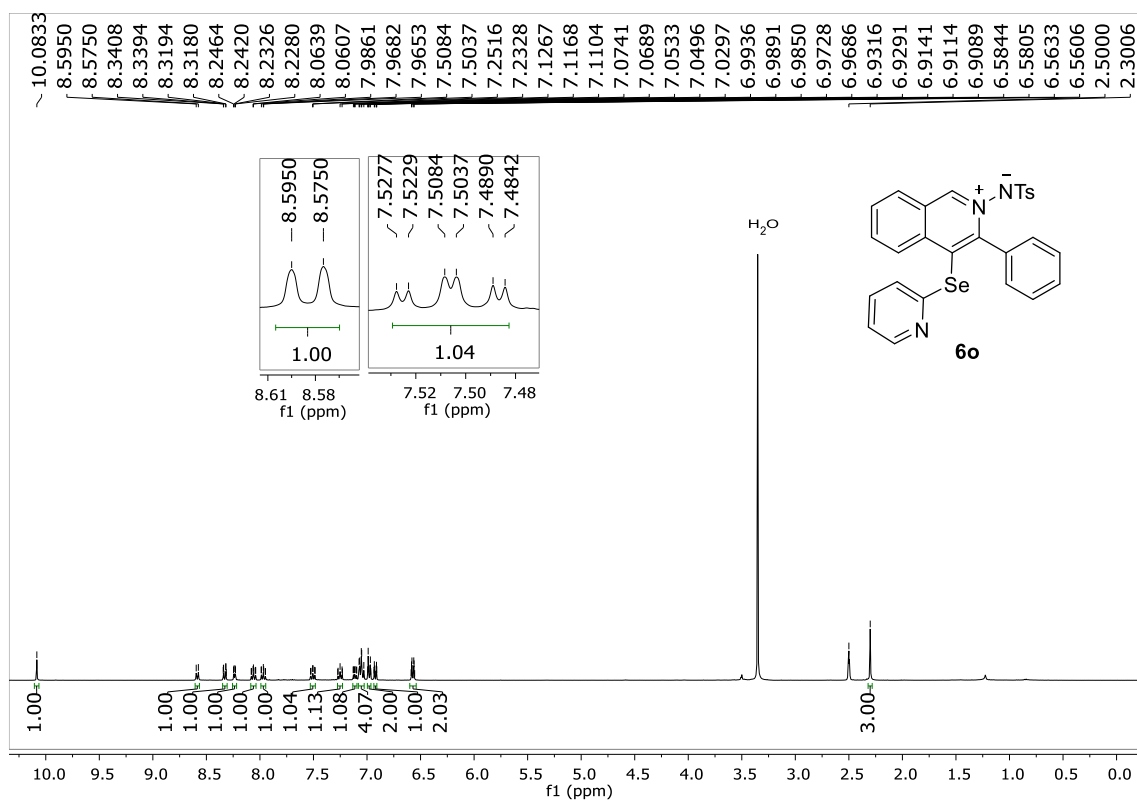


Figura 190: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **6o**.

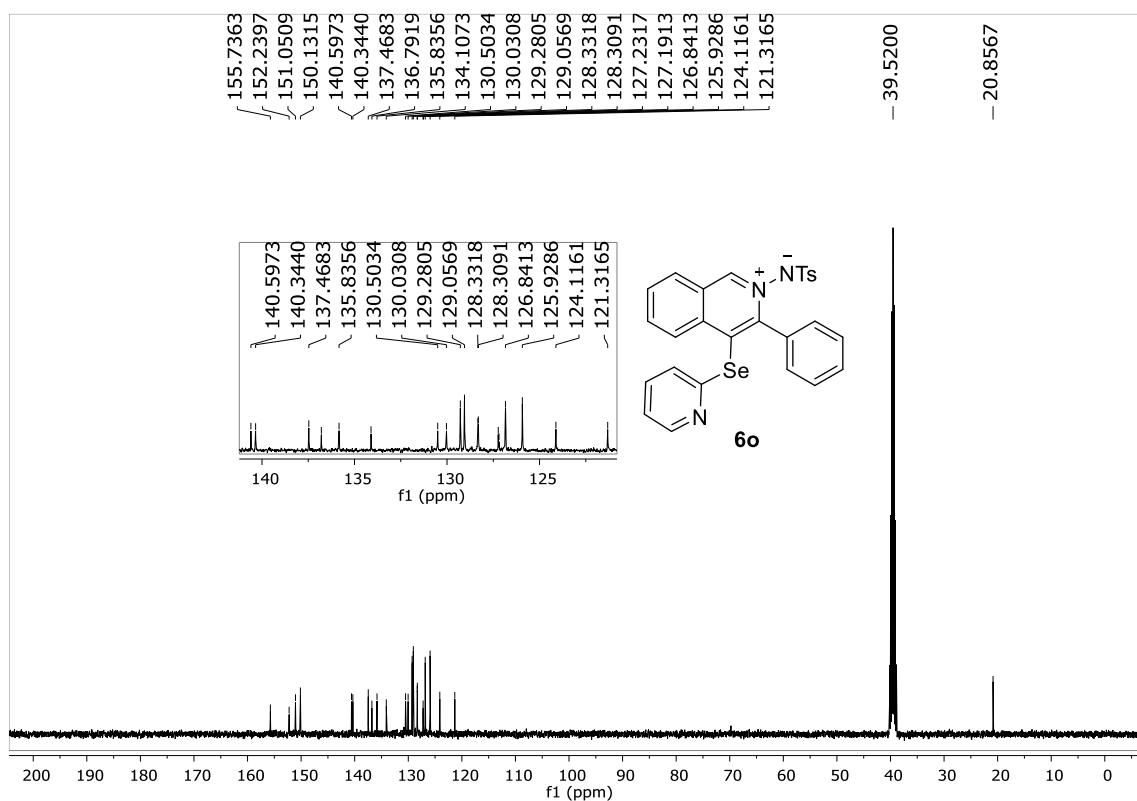


Figura 191: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **6o**.

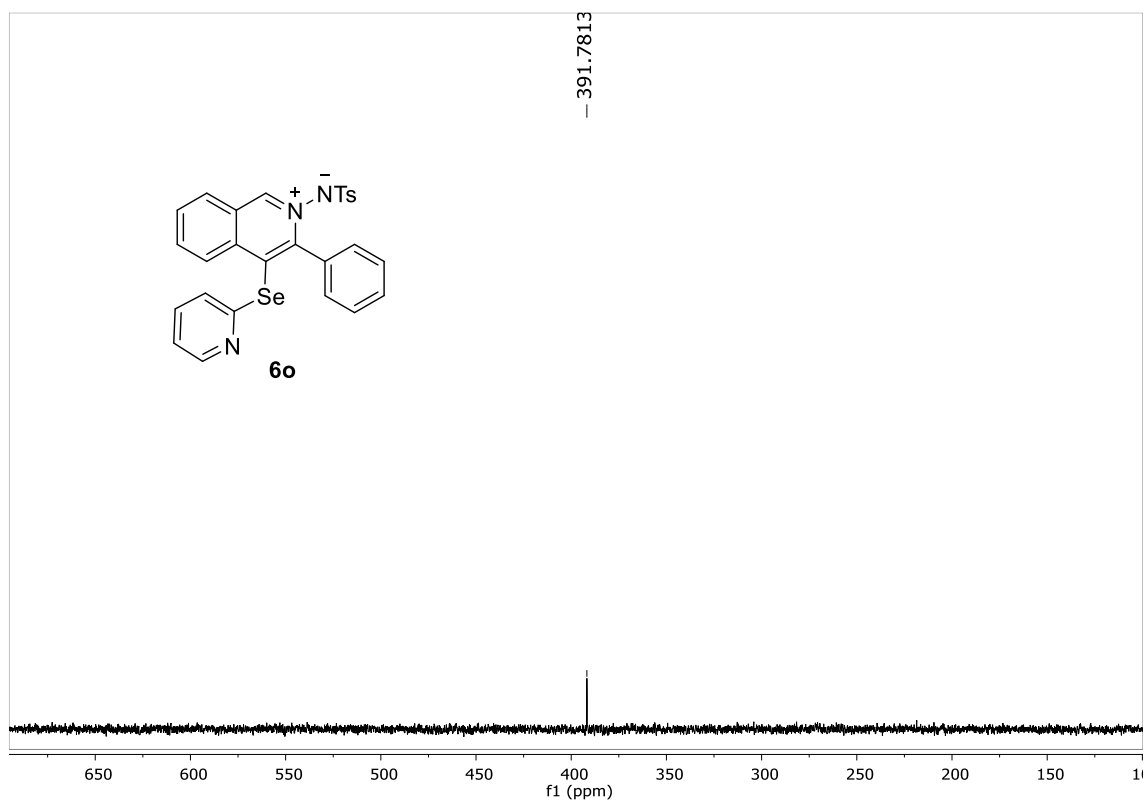


Figura 192: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **6o**.

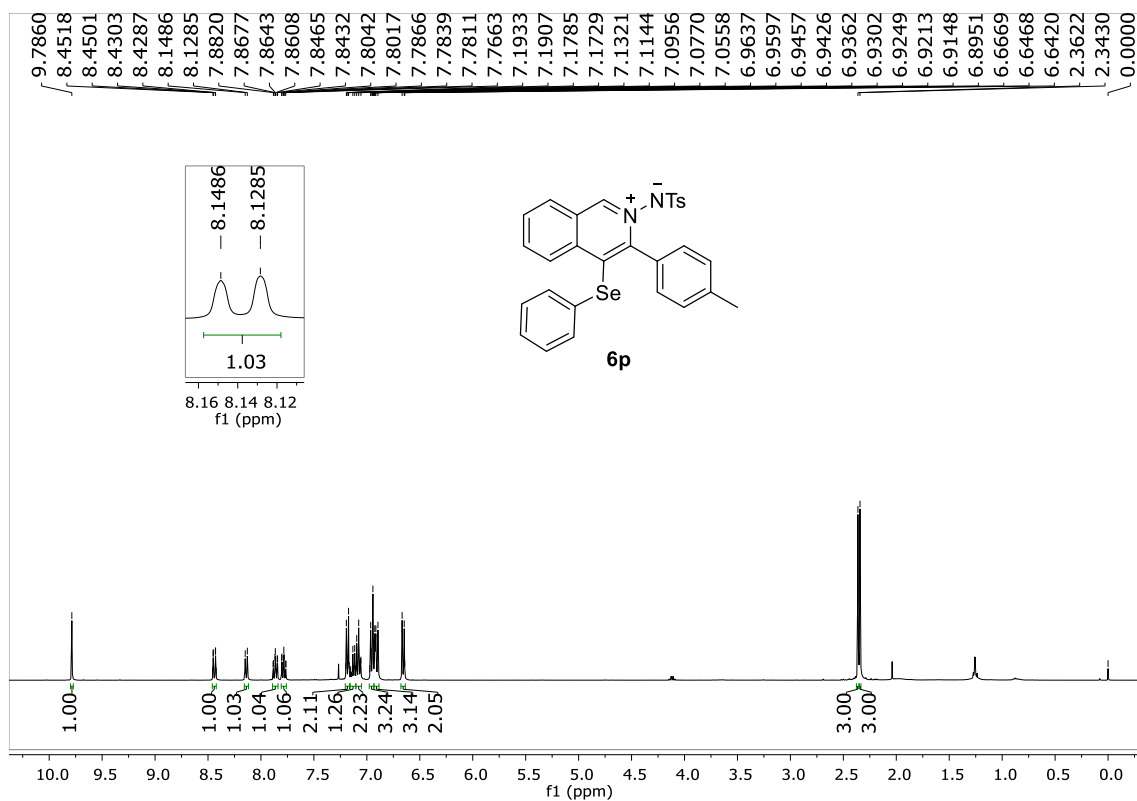


Figura 193: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **6p**.

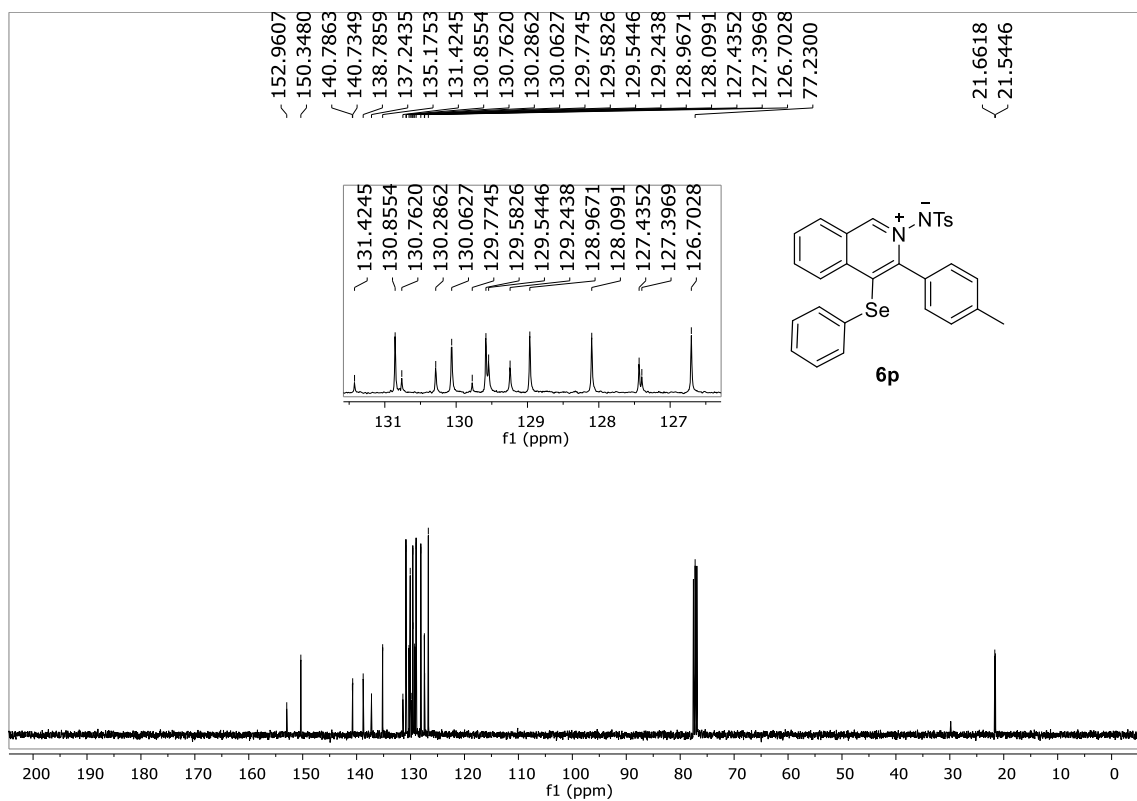


Figura 194: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do composto **6p**.

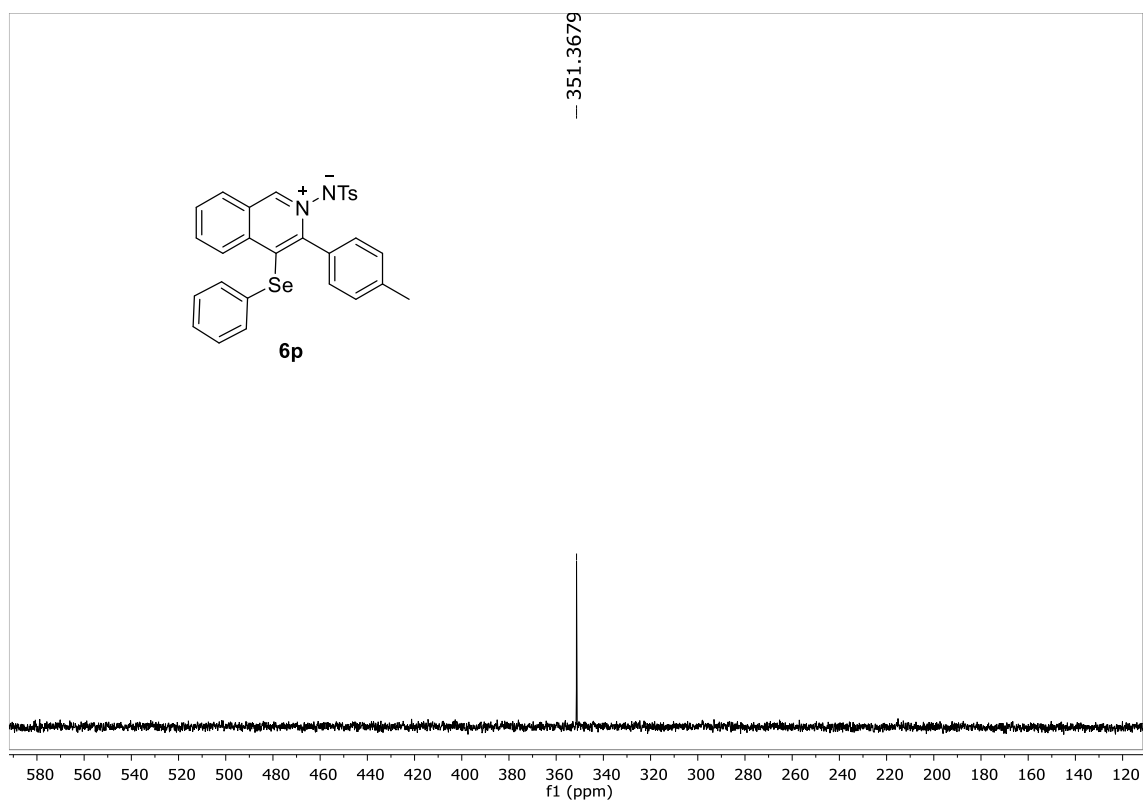


Figura 195: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto **6p**.

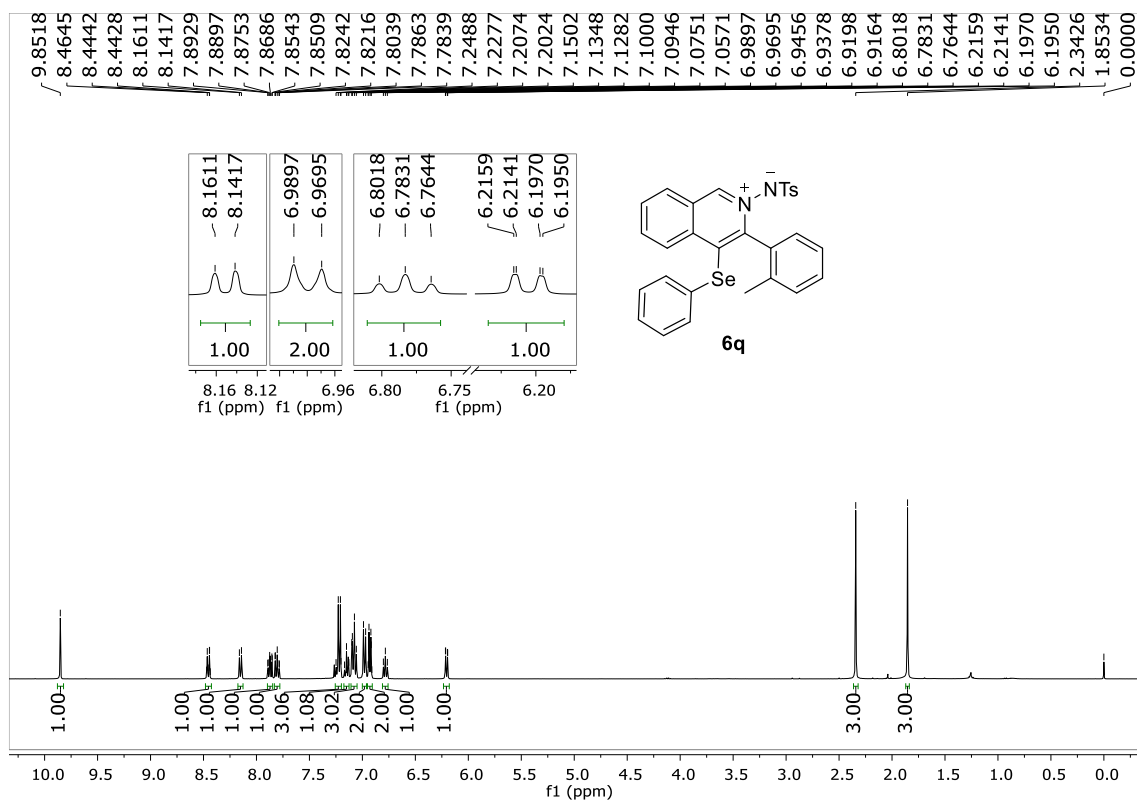


Figura 196: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **6q**.

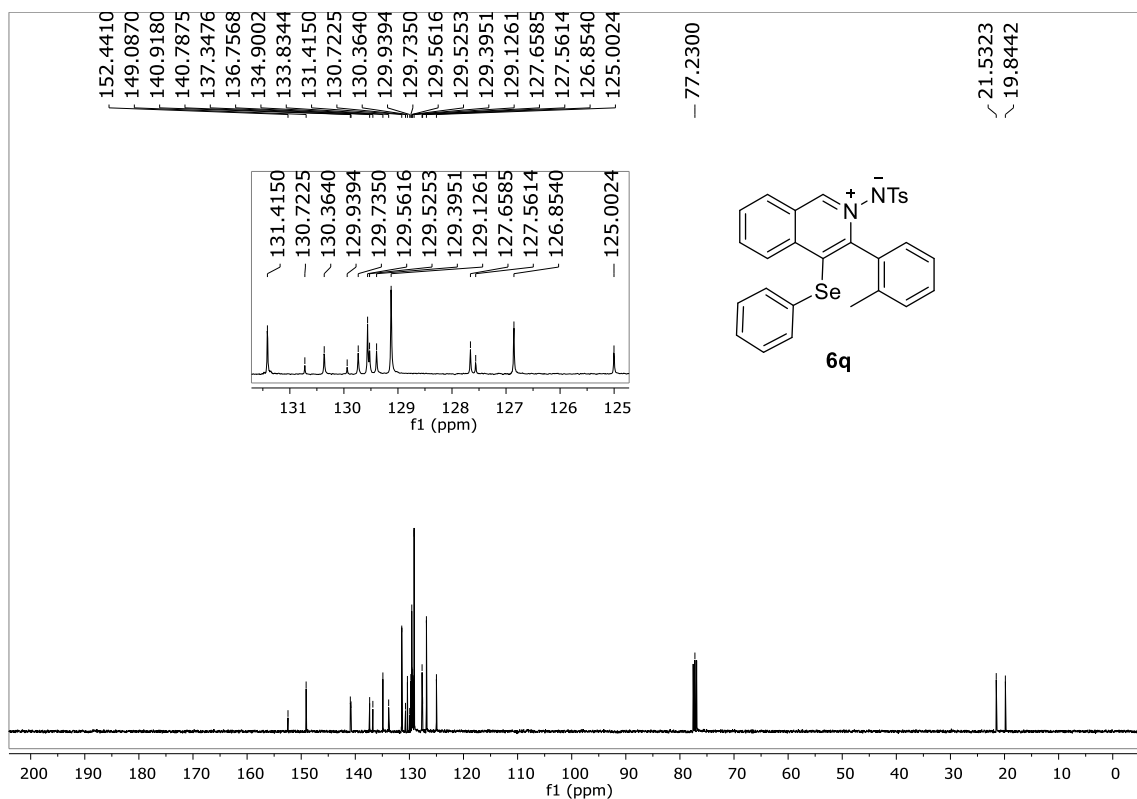


Figura 197: Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do composto **6q**.

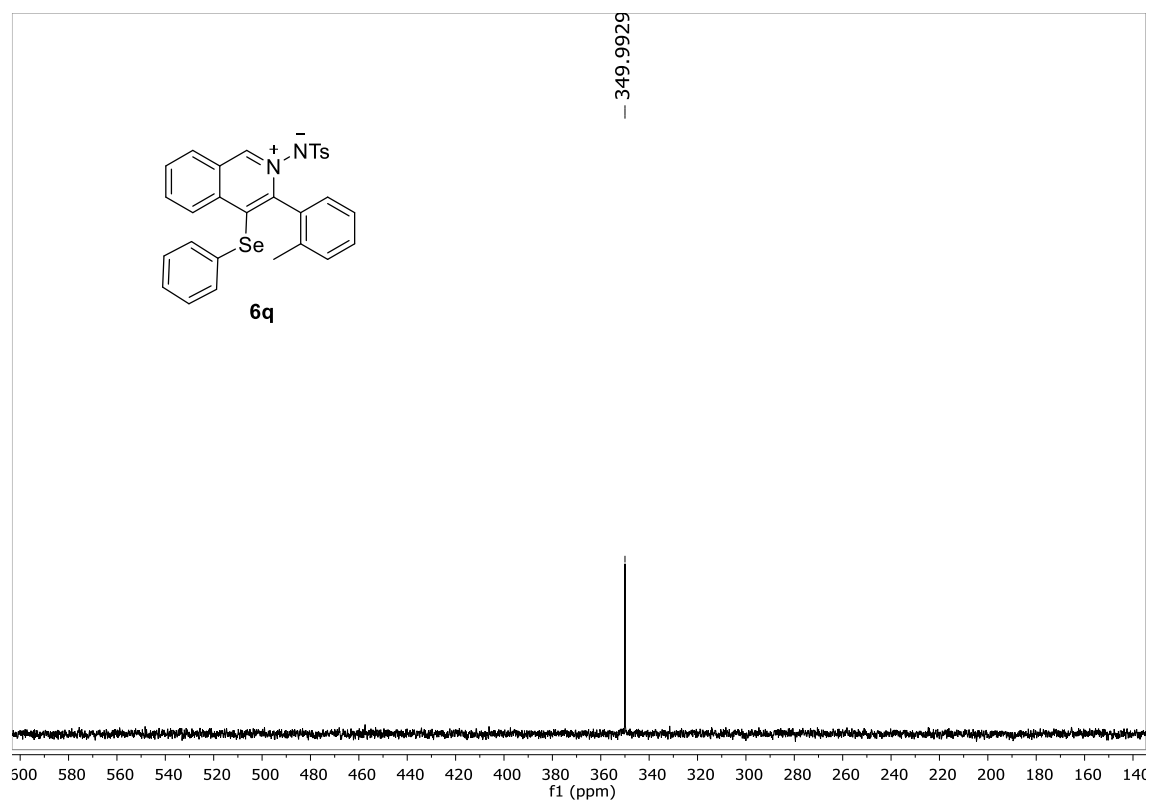


Figura 198: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto **6q**.

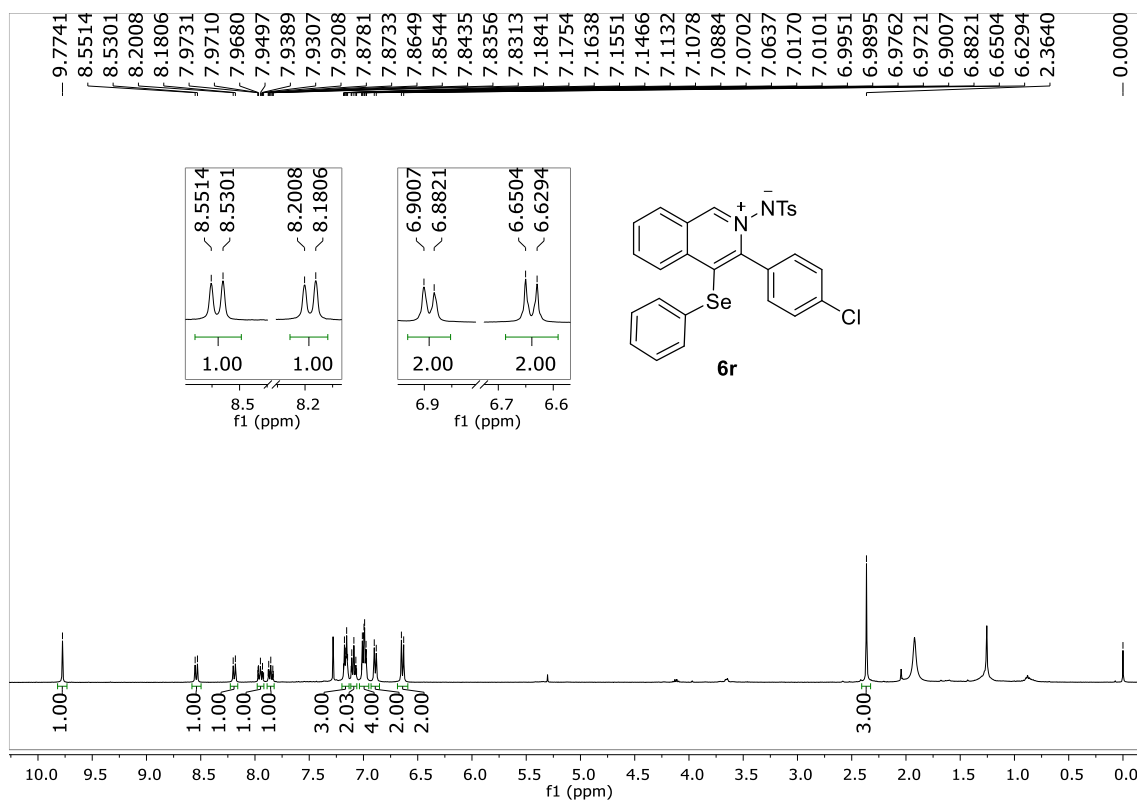


Figura 199: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 6r.

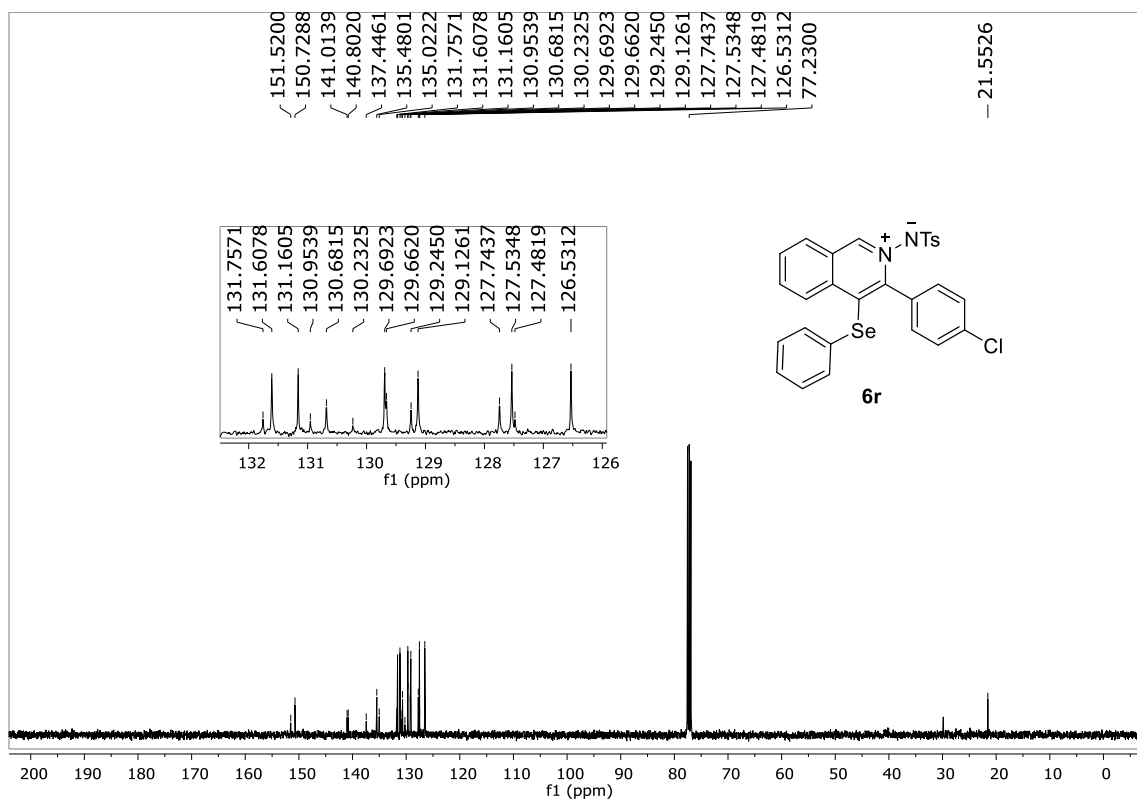


Figura 200: Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do composto 6r.

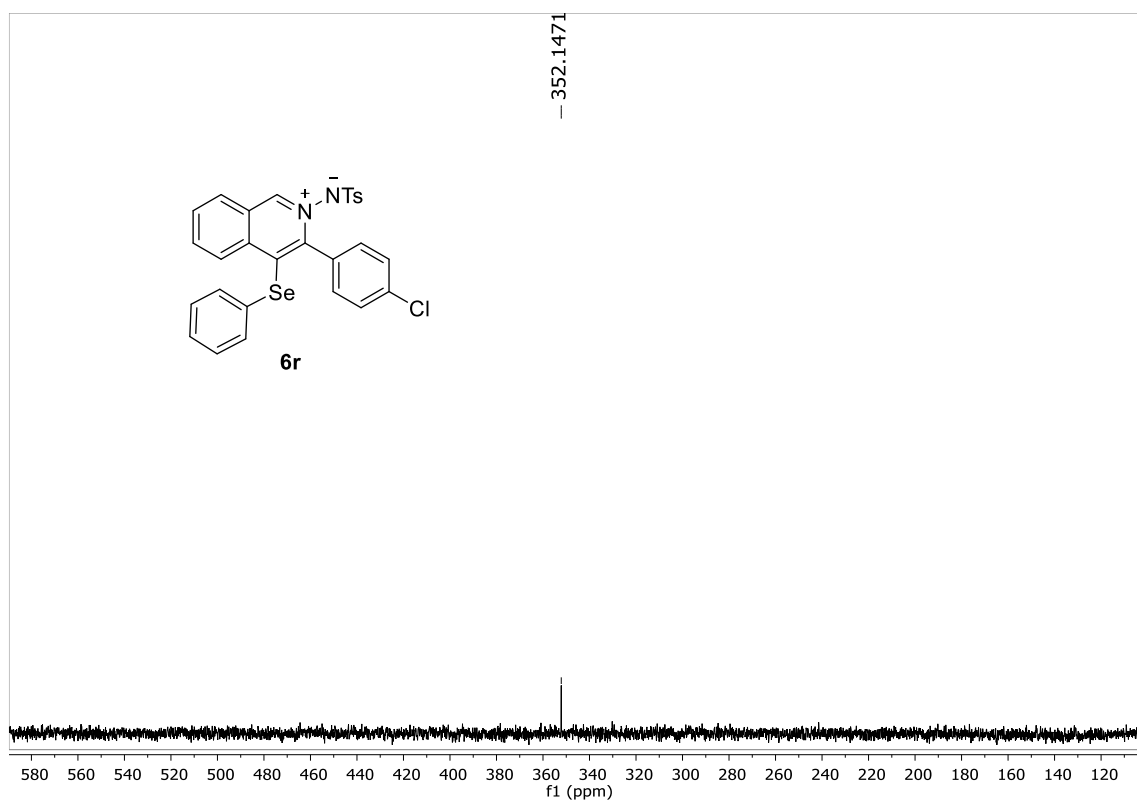


Figura 201: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto **6r**.

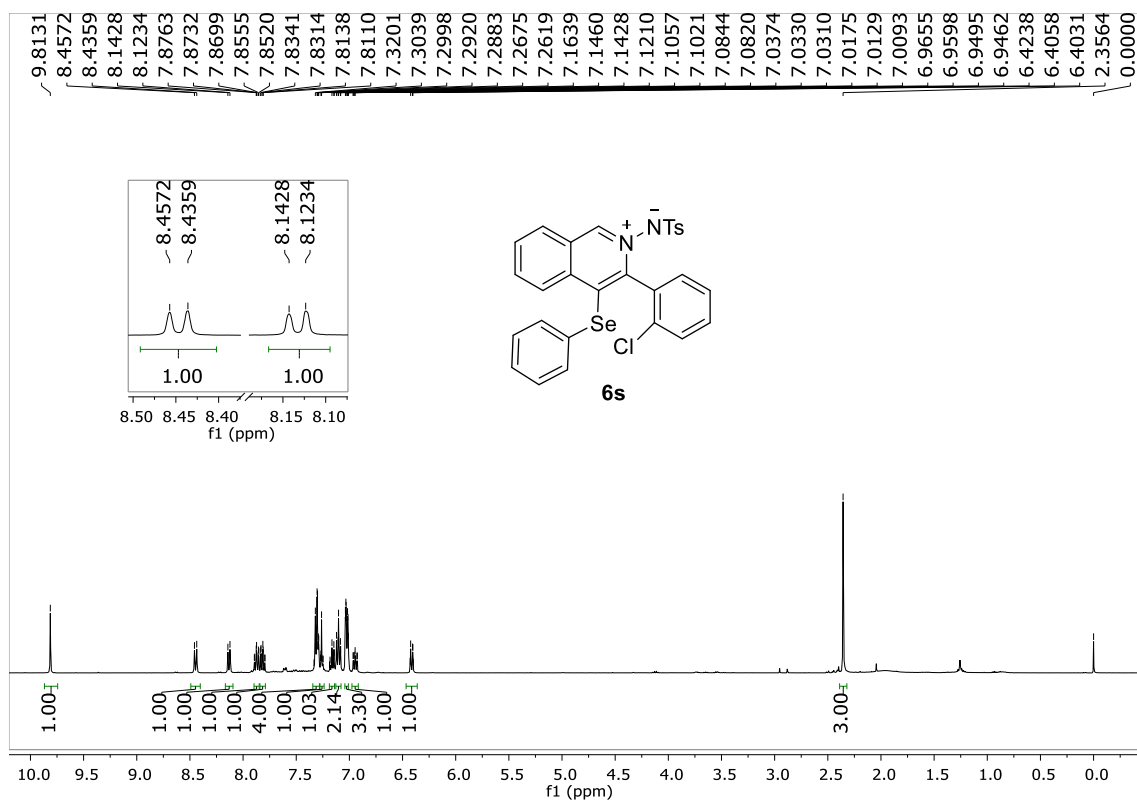


Figura 202: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 6s.

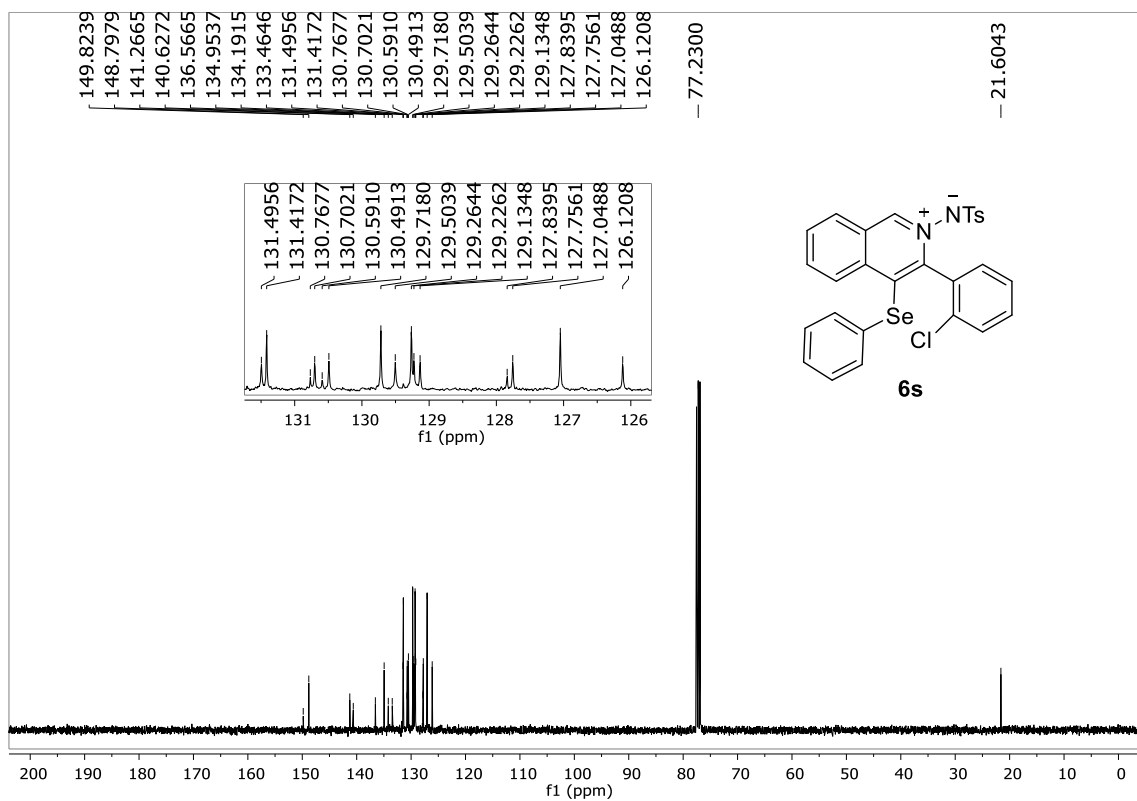


Figura 203: Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do composto 6s.

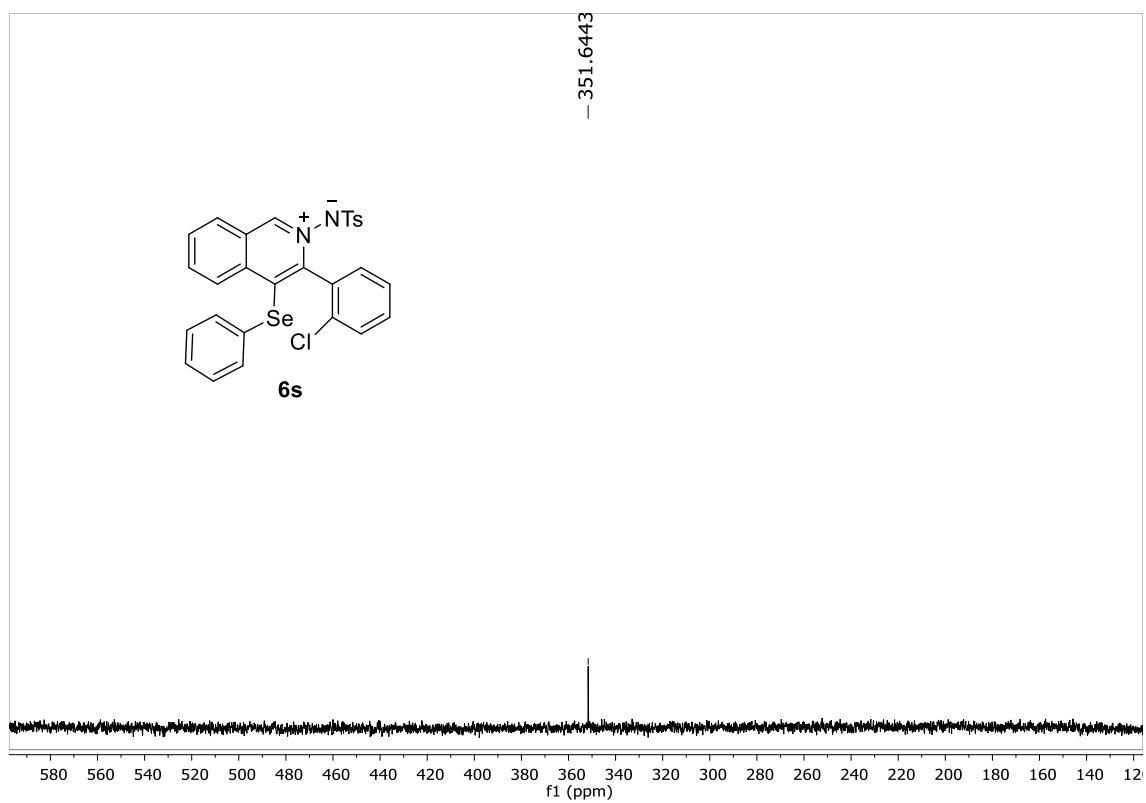


Figura 204: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto **6s**.

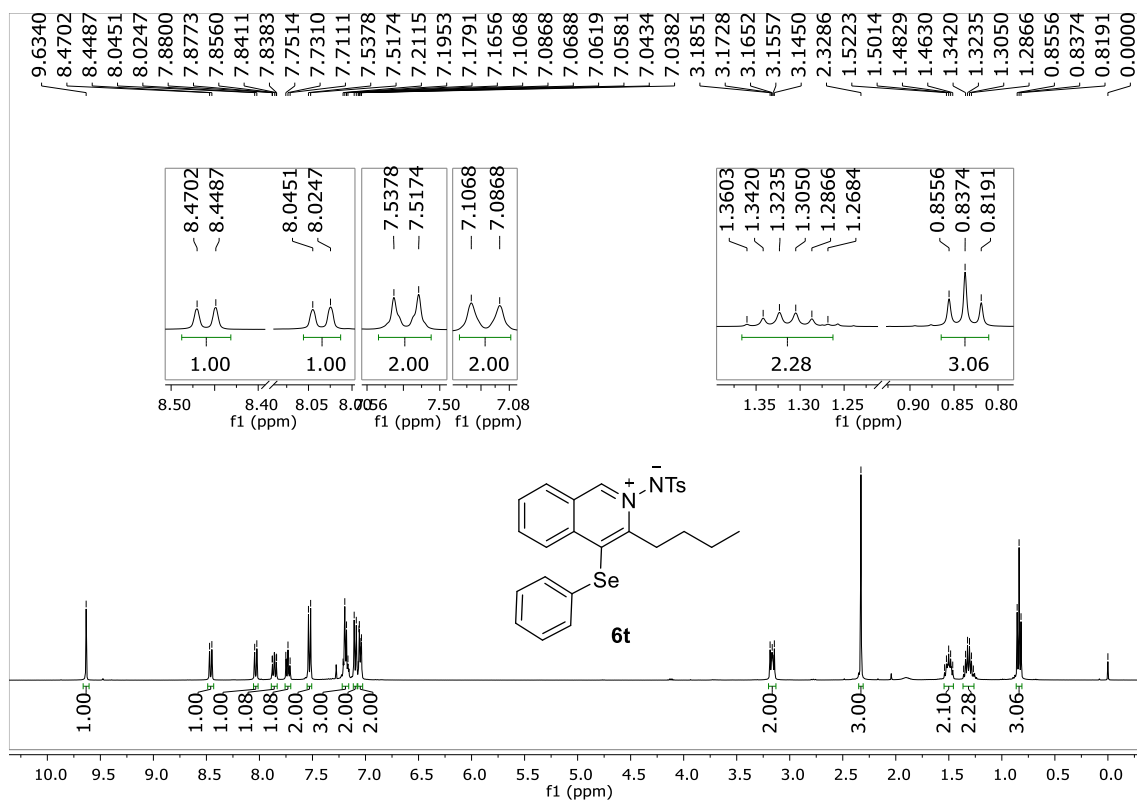


Figura 205: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **6t**.

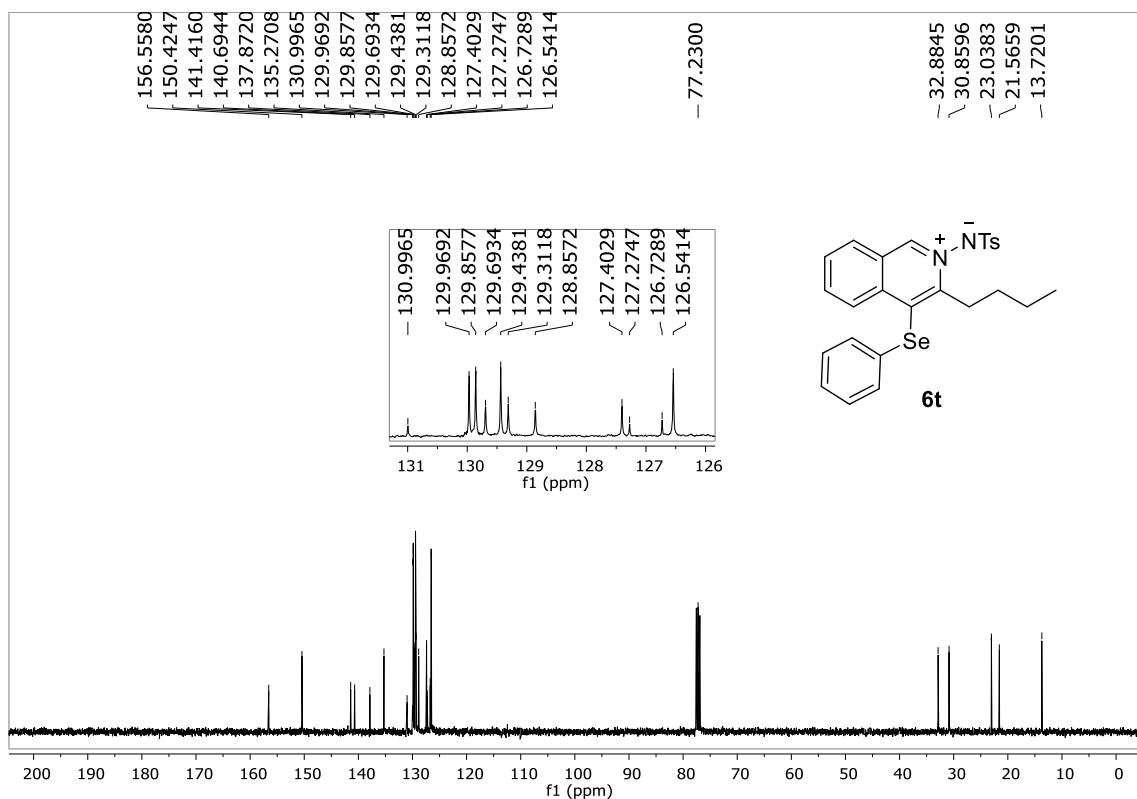


Figura 206: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do composto **6t**.

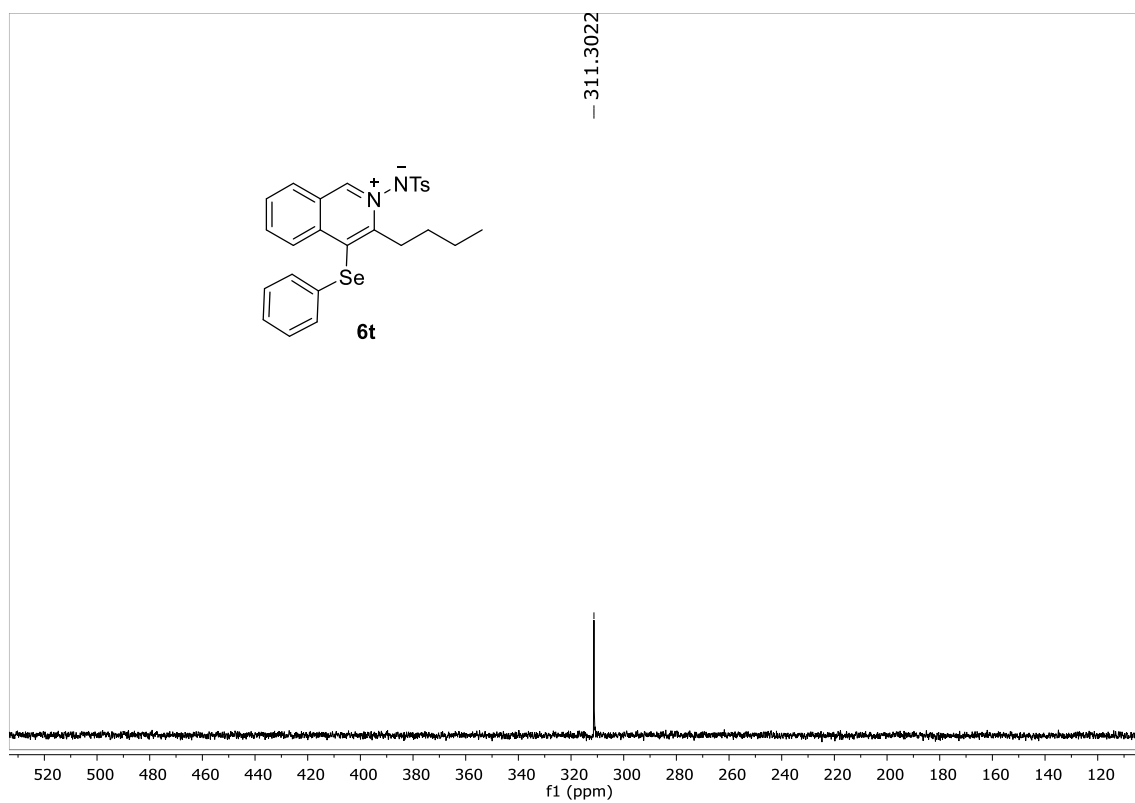


Figura 207: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto **6t**.

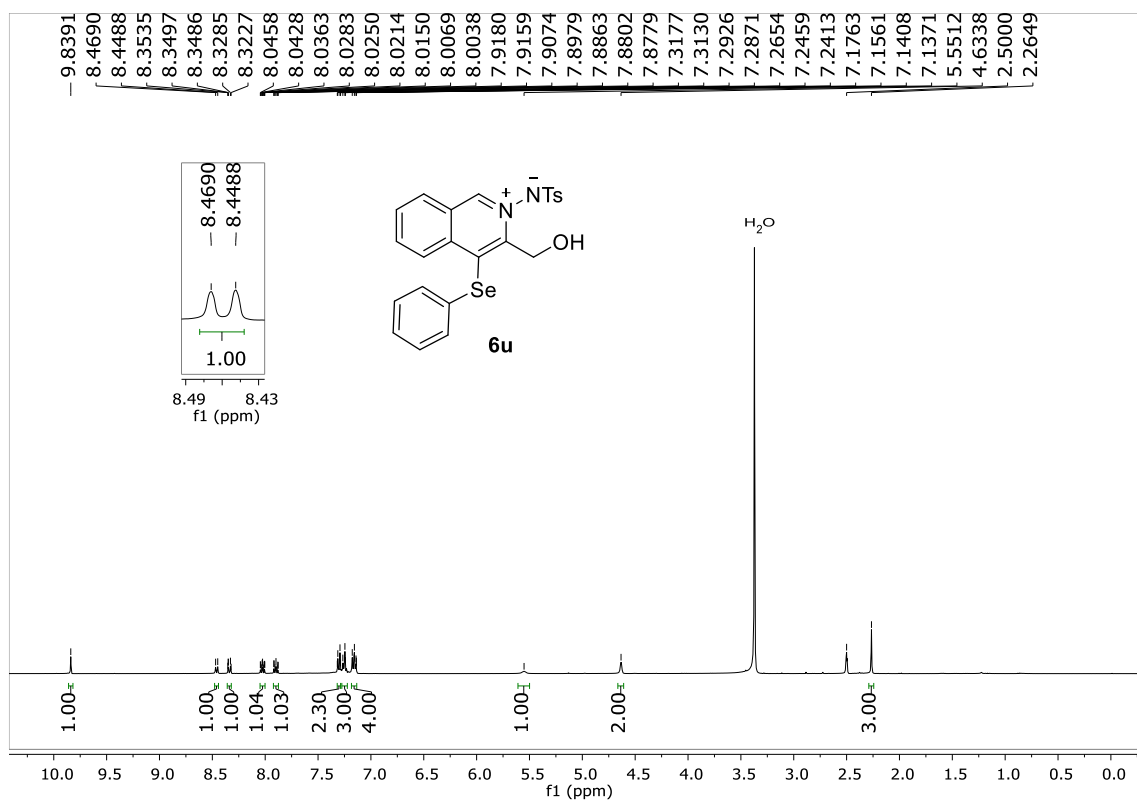


Figura 208: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **6u**.

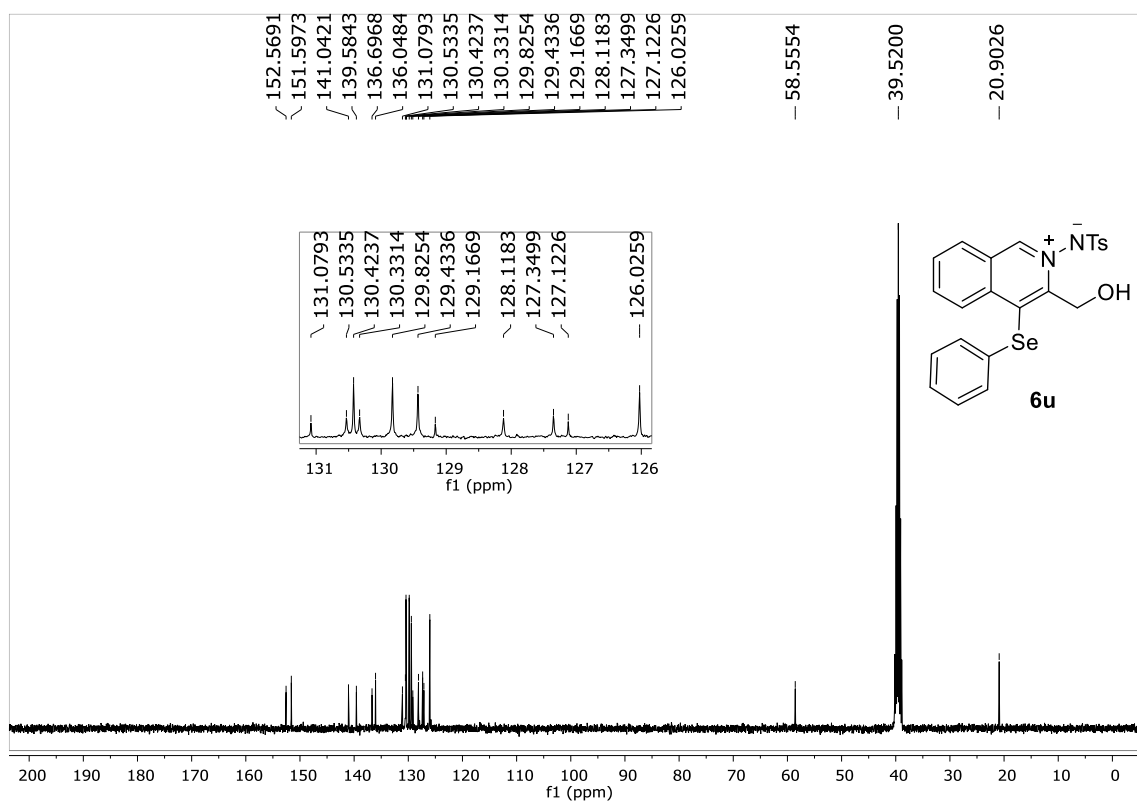


Figura 209: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **6u**.

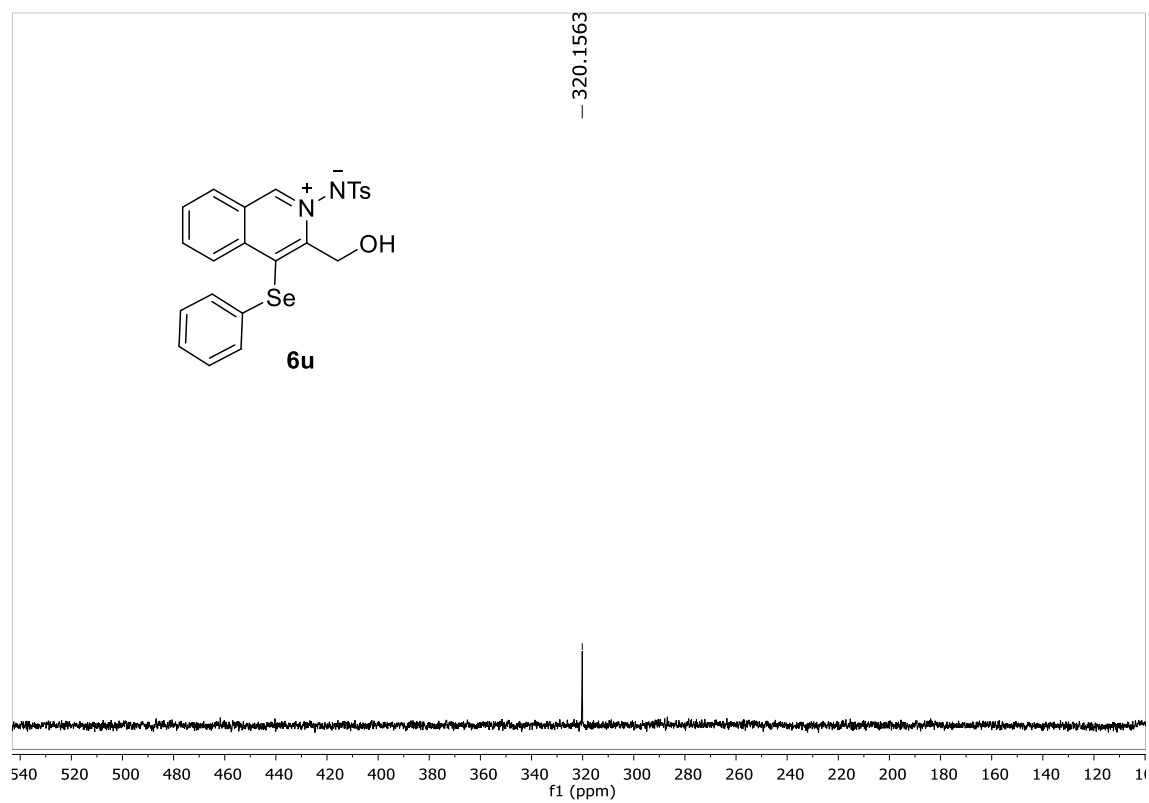


Figura 210: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **6u**.

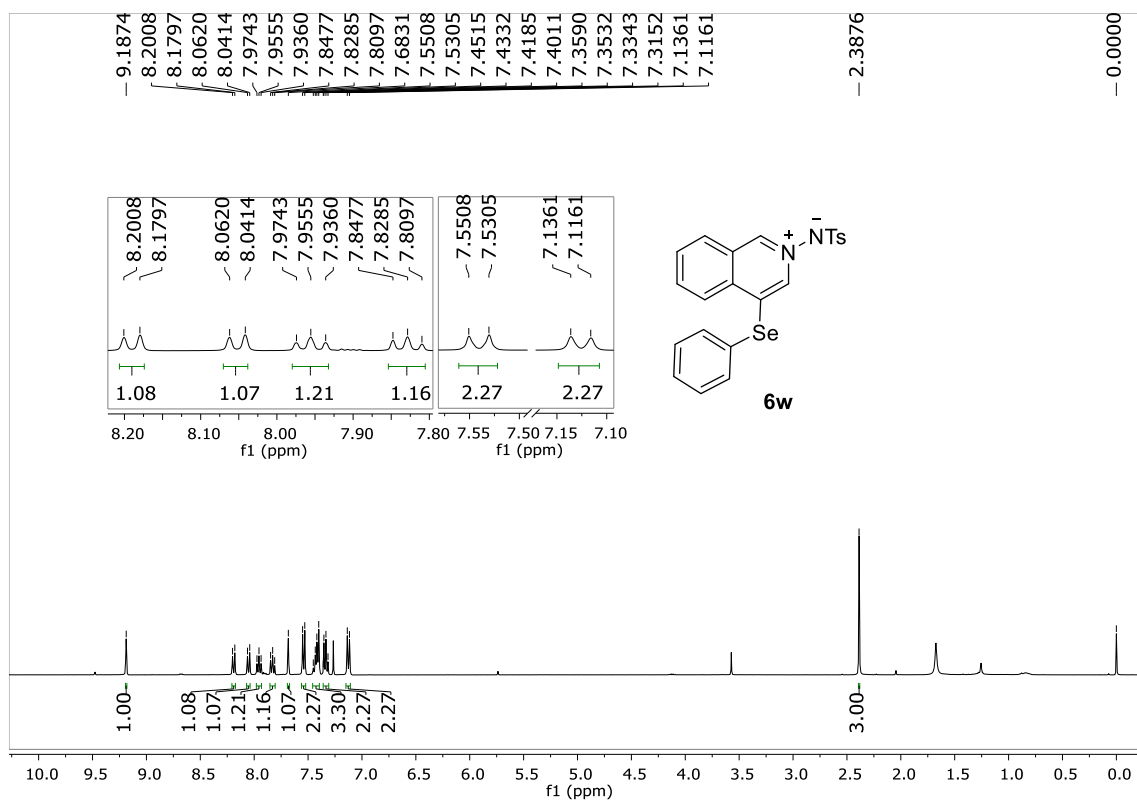


Figura 211: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **6w**.

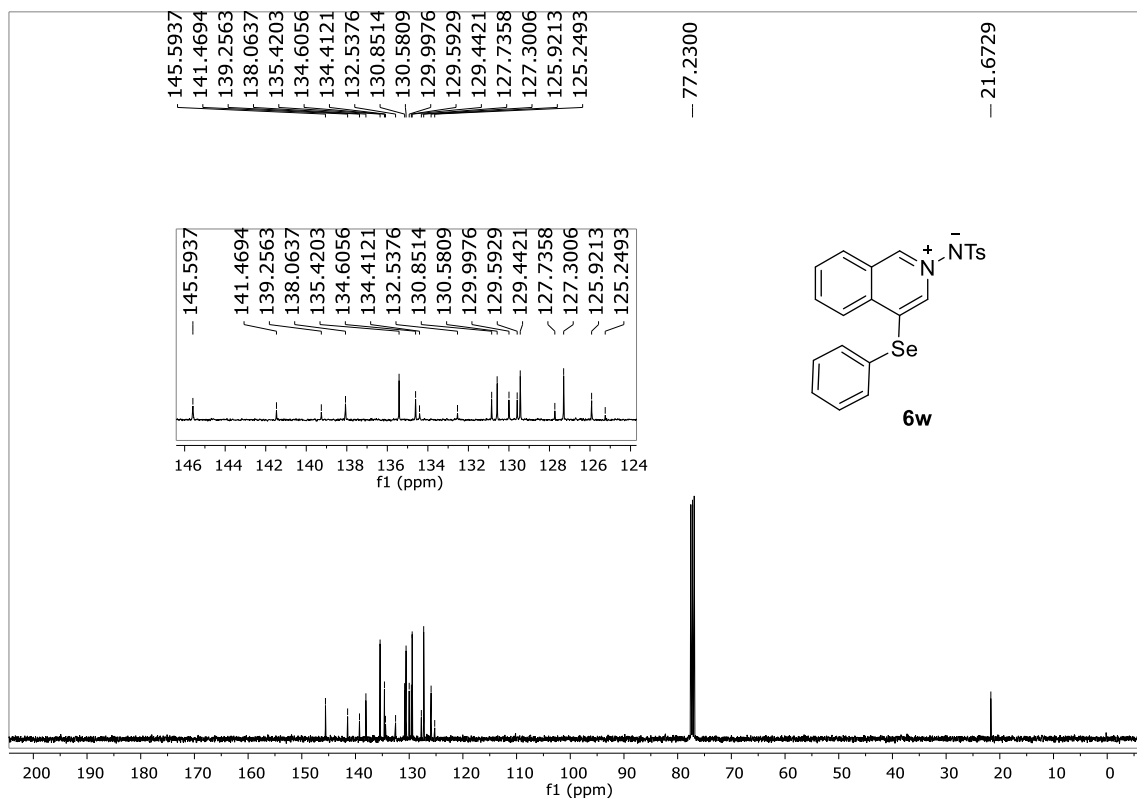


Figura 212: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do composto **6w**.

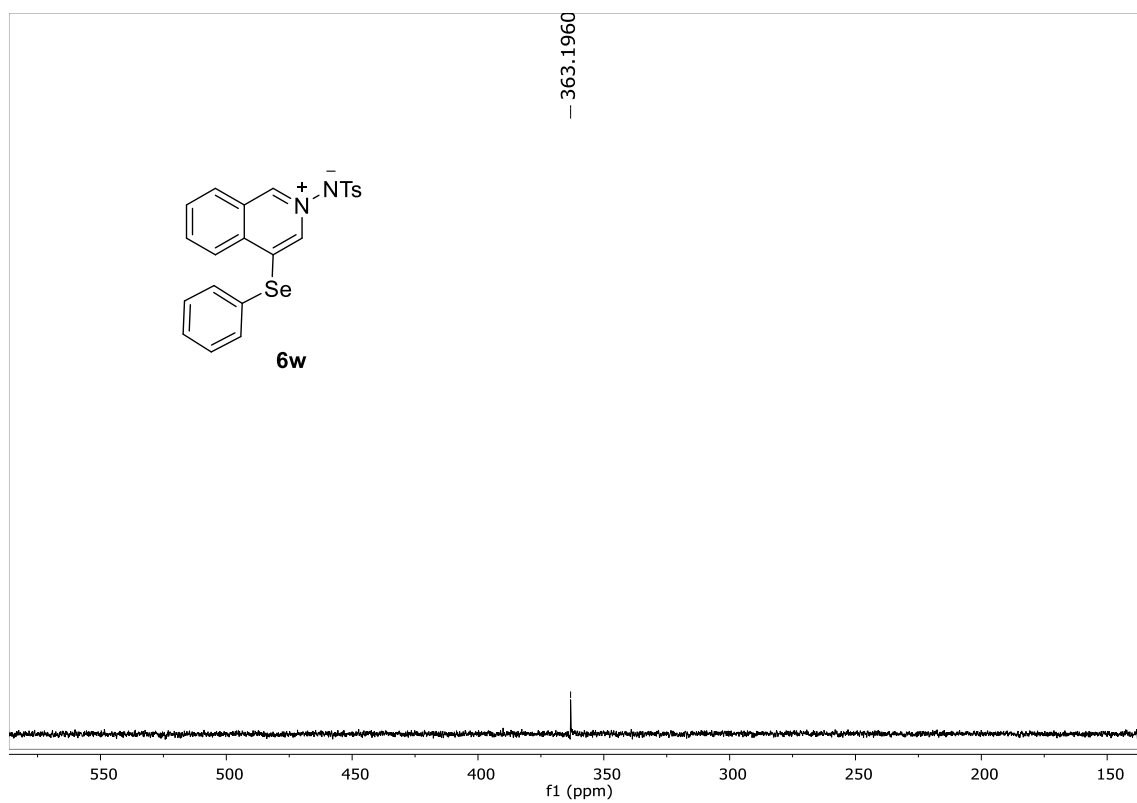


Figura 213: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto **6w**.

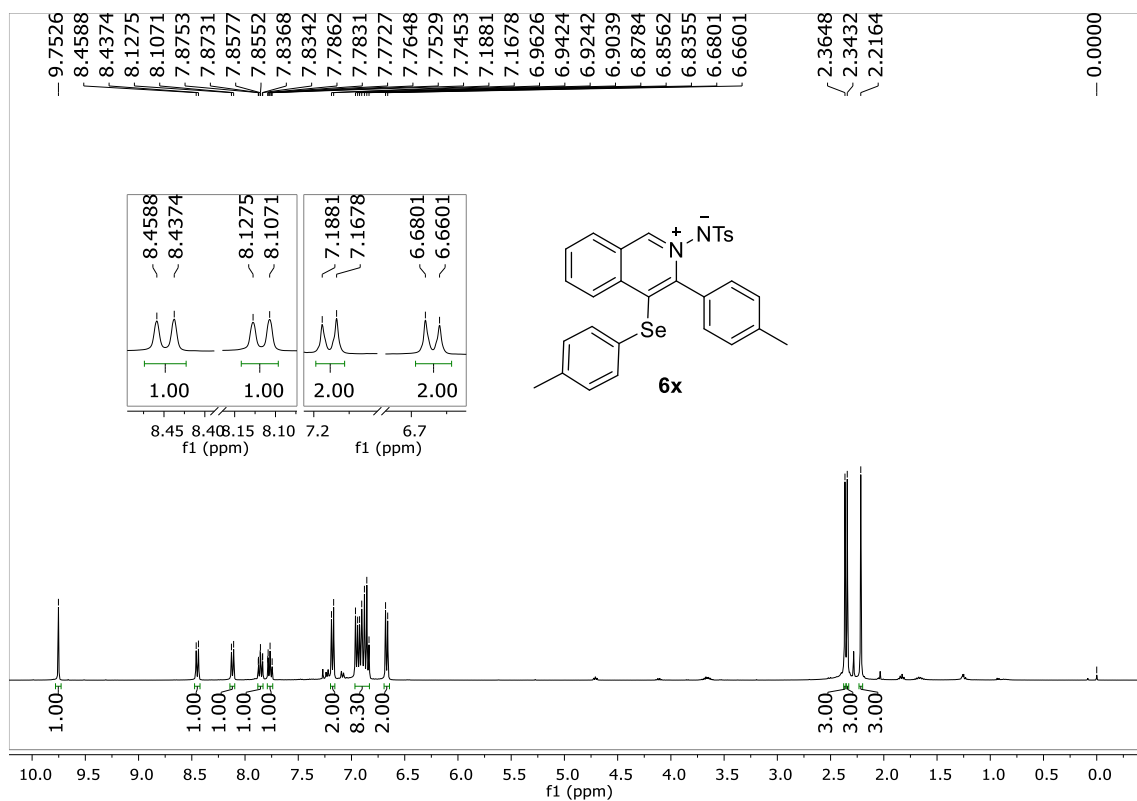


Figura 214: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 6x.

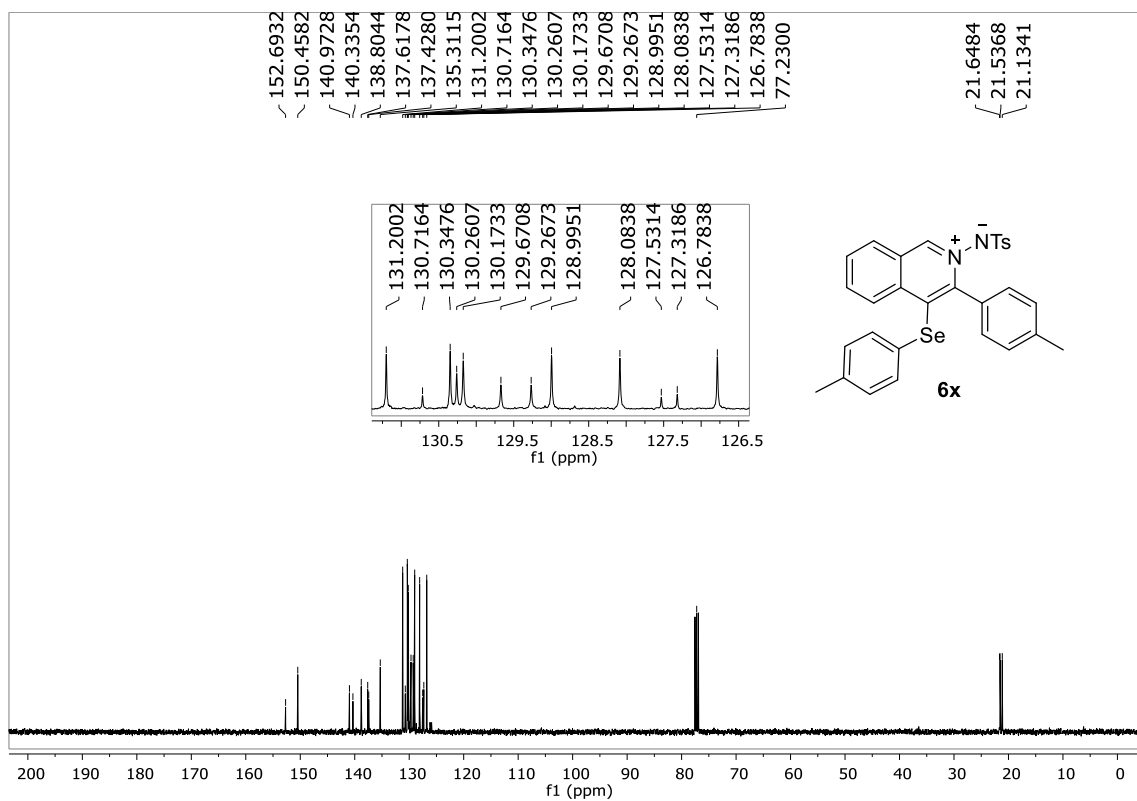


Figura 215: Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do composto 6x.

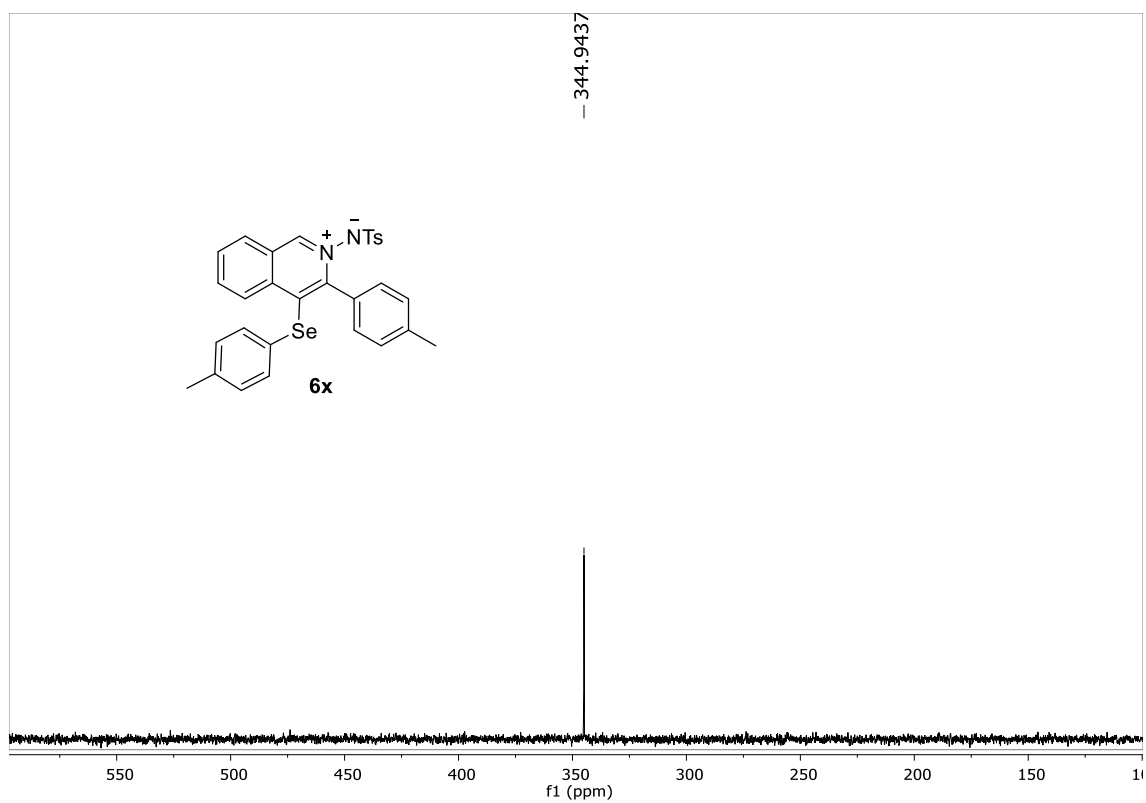


Figura 216: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto **6x**.

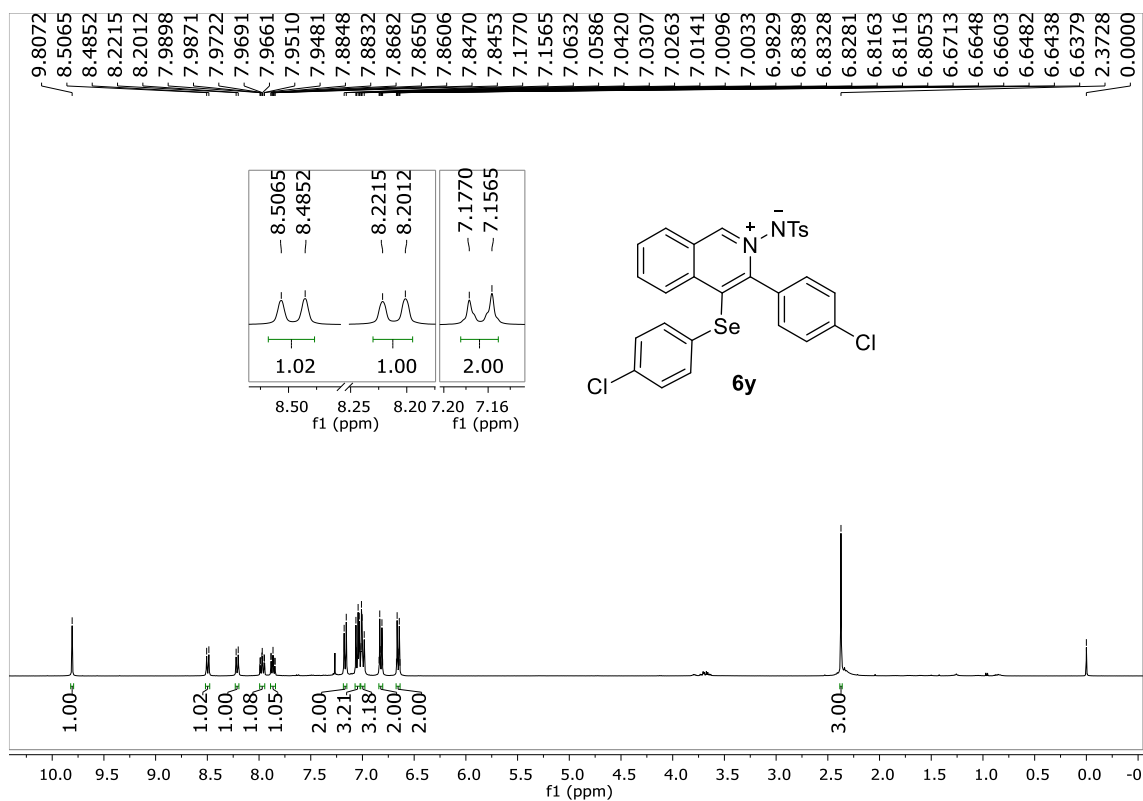


Figura 217: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **6y**.

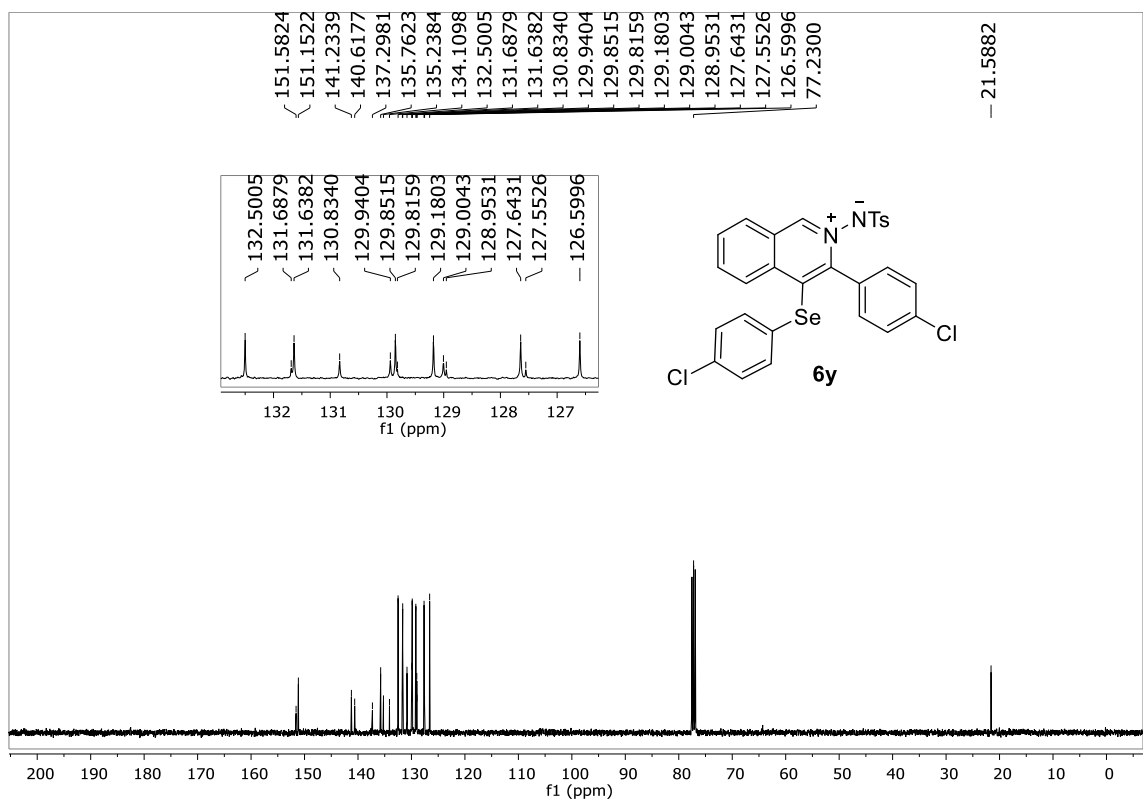


Figura 218: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do composto **6y**.

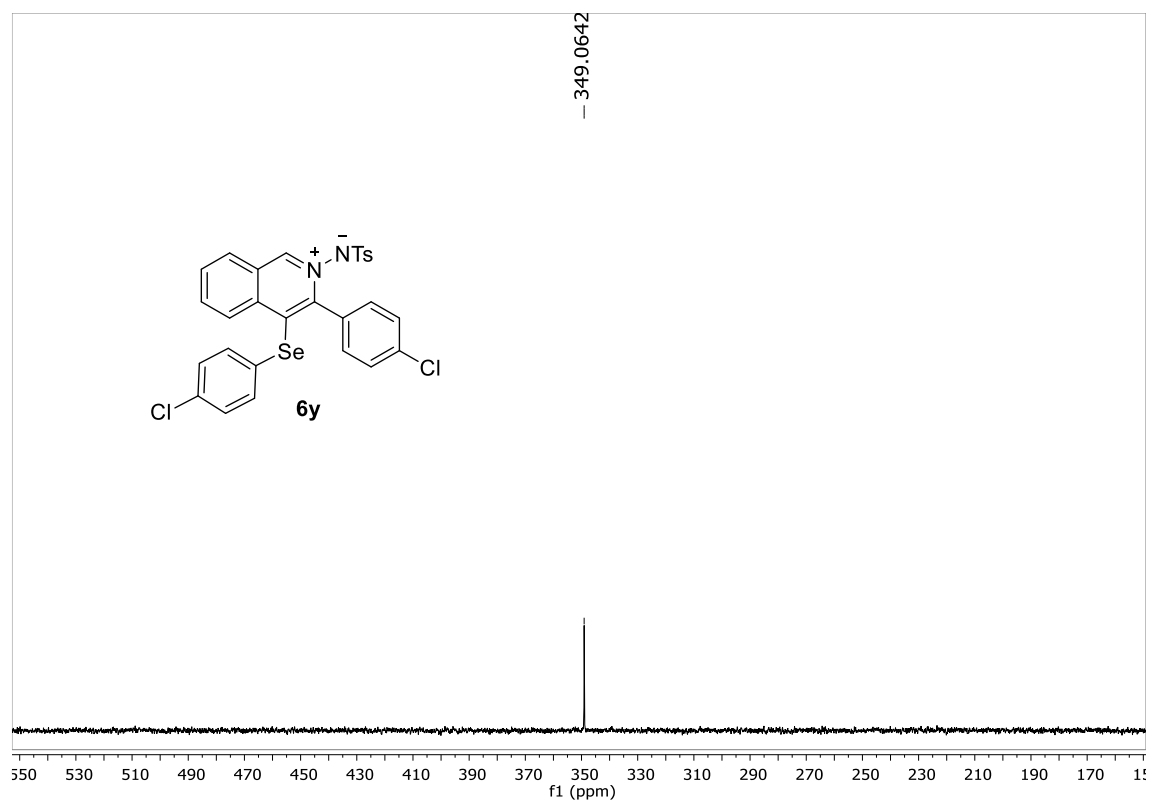
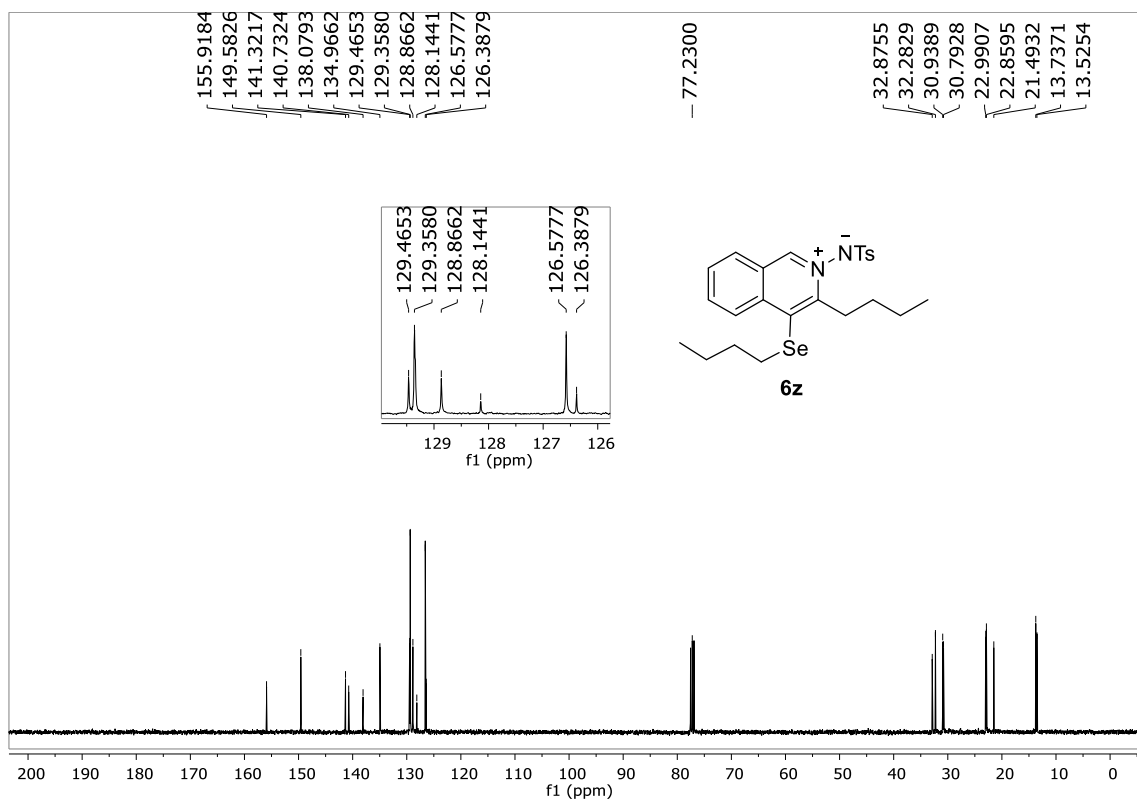
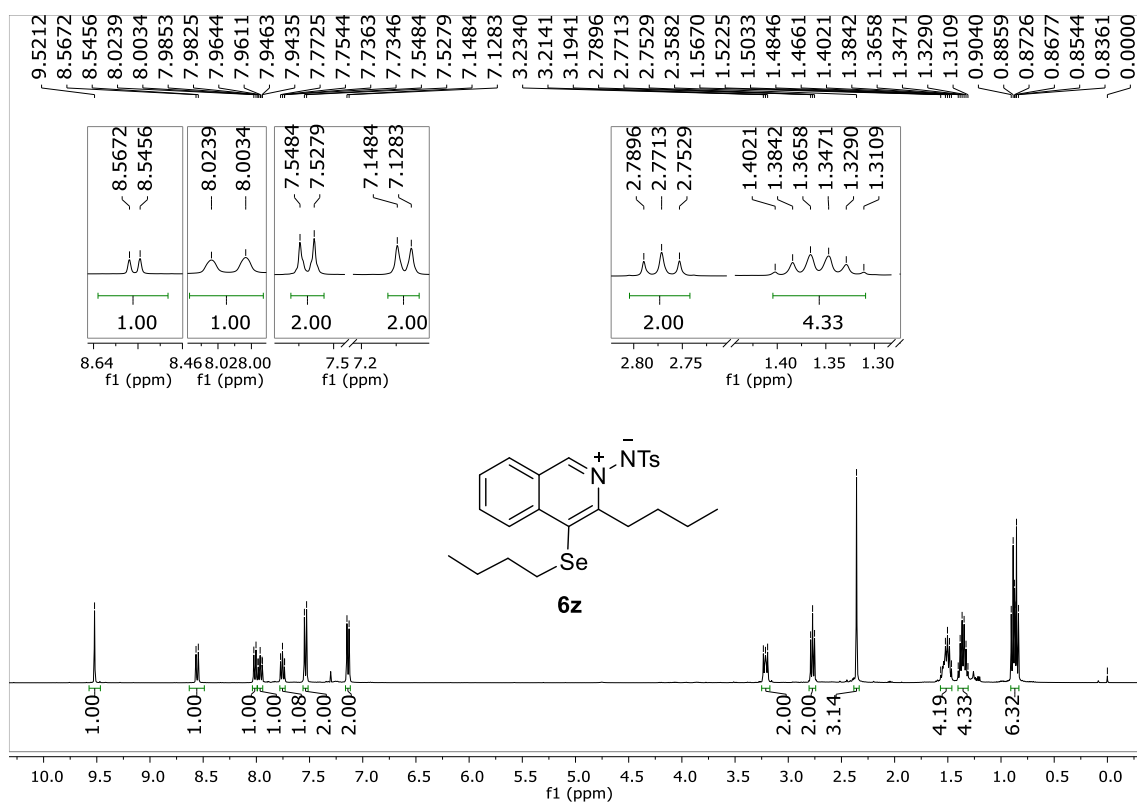


Figura 219: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto **6y**.



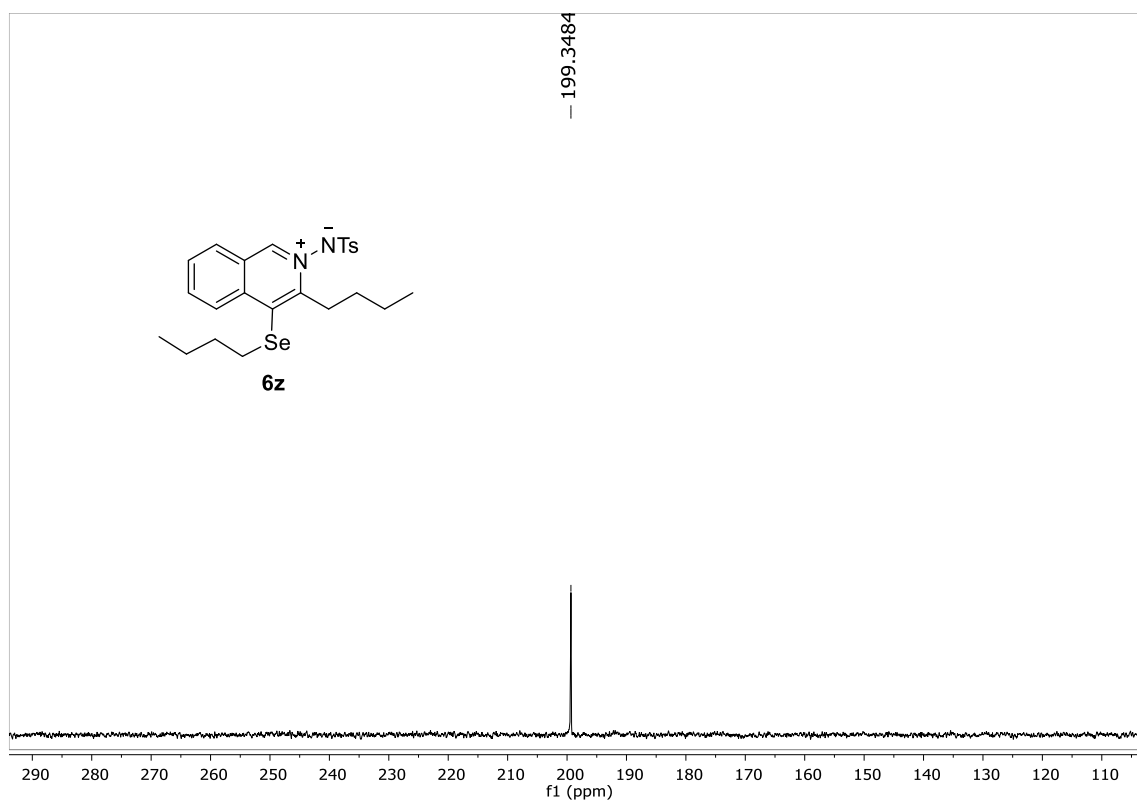
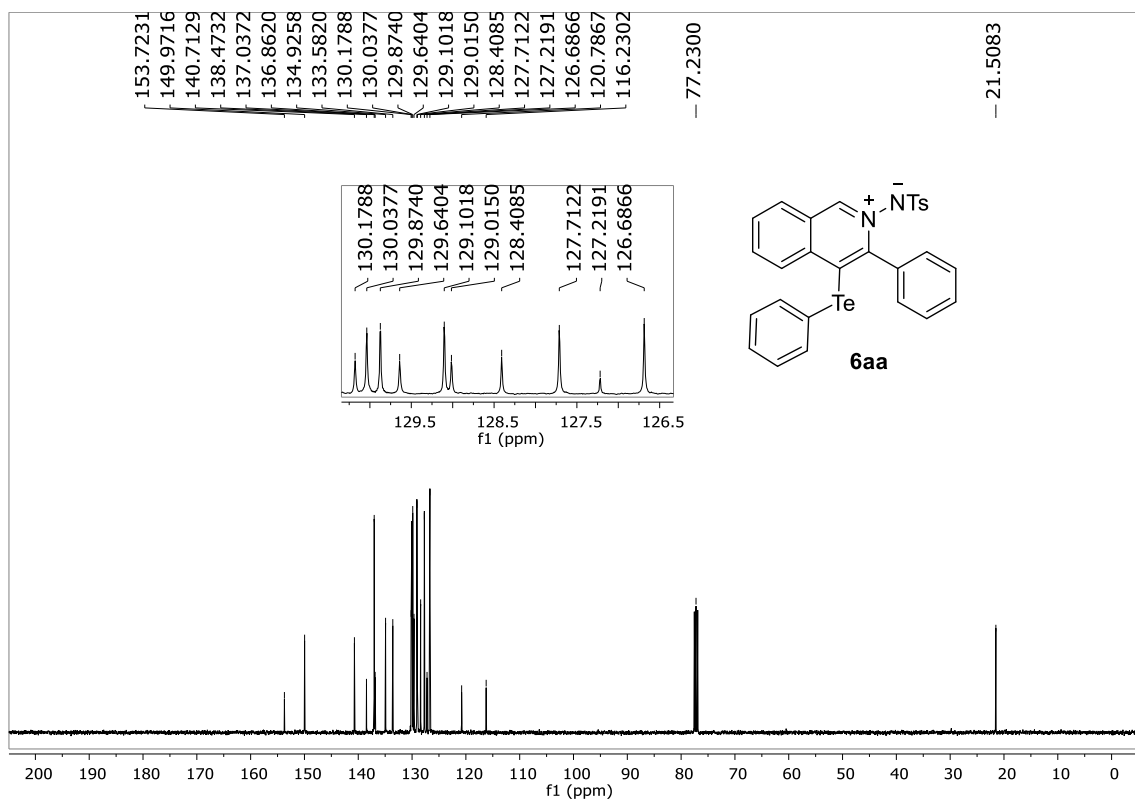
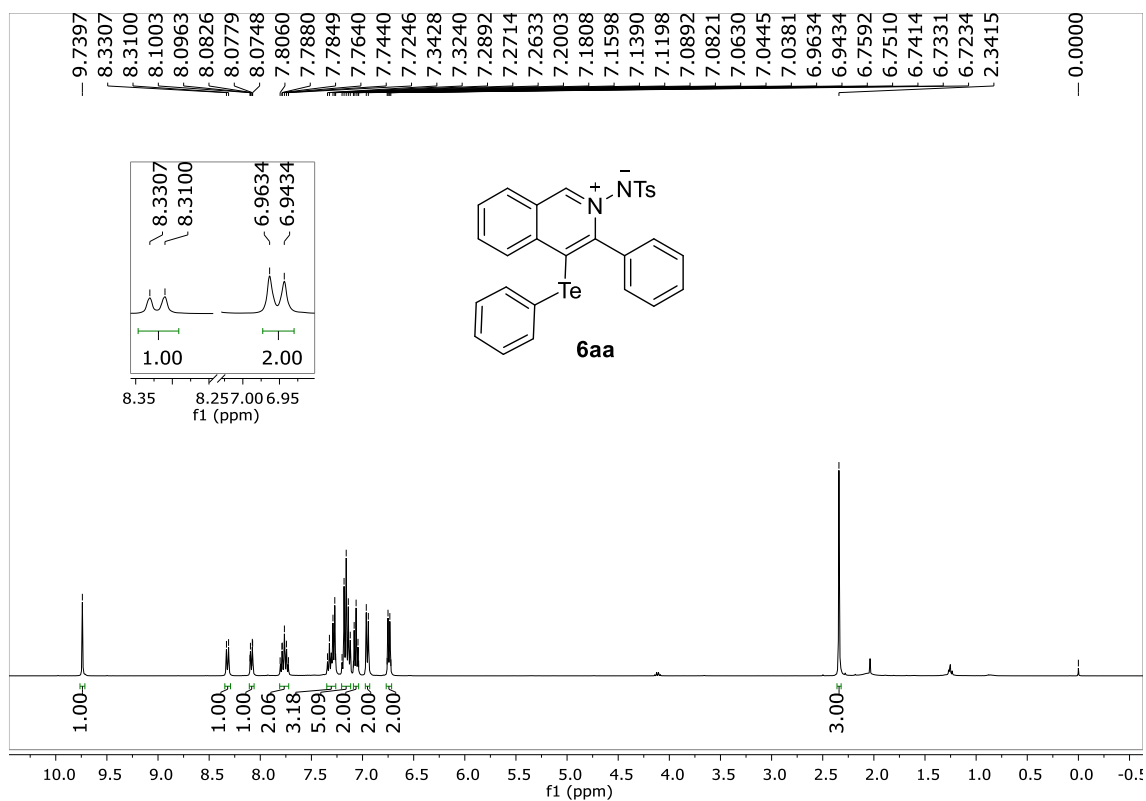


Figura 222: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto **6z**.



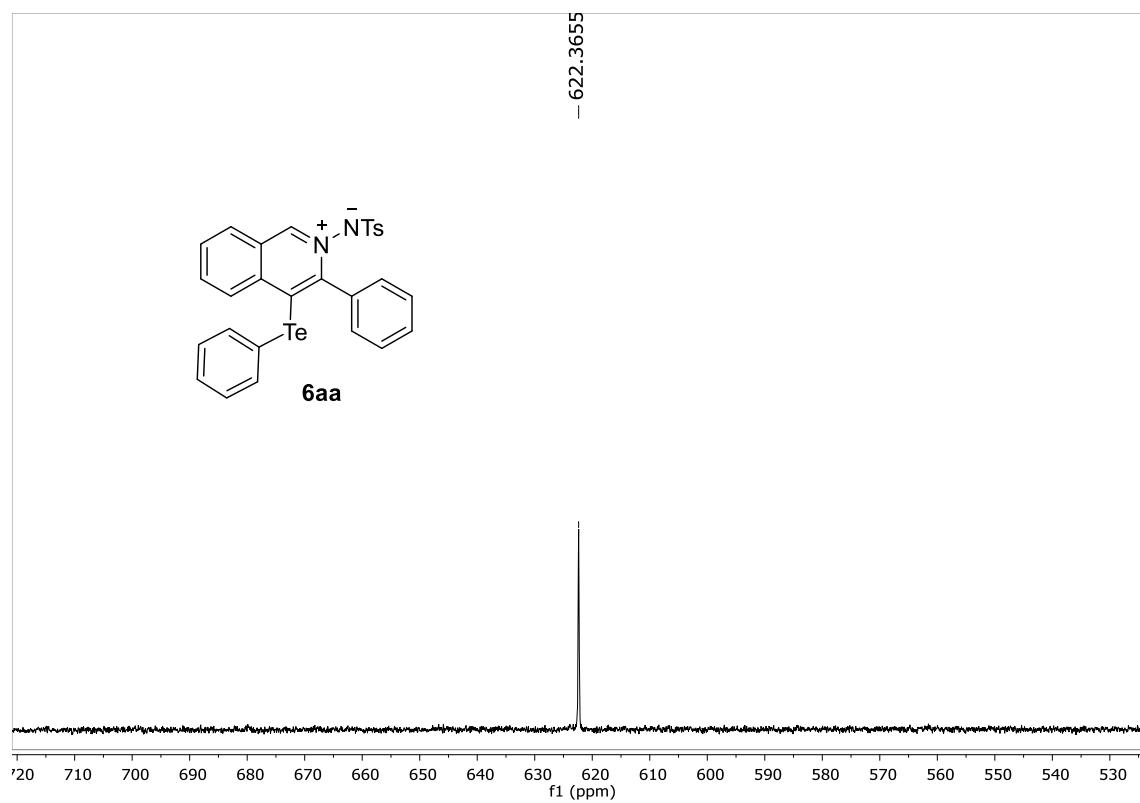


Figura 225: Espectro de RMN de $^{125}\text{Te}\{^1\text{H}\}$ (126 MHz, CDCl_3) do composto **6aa**.

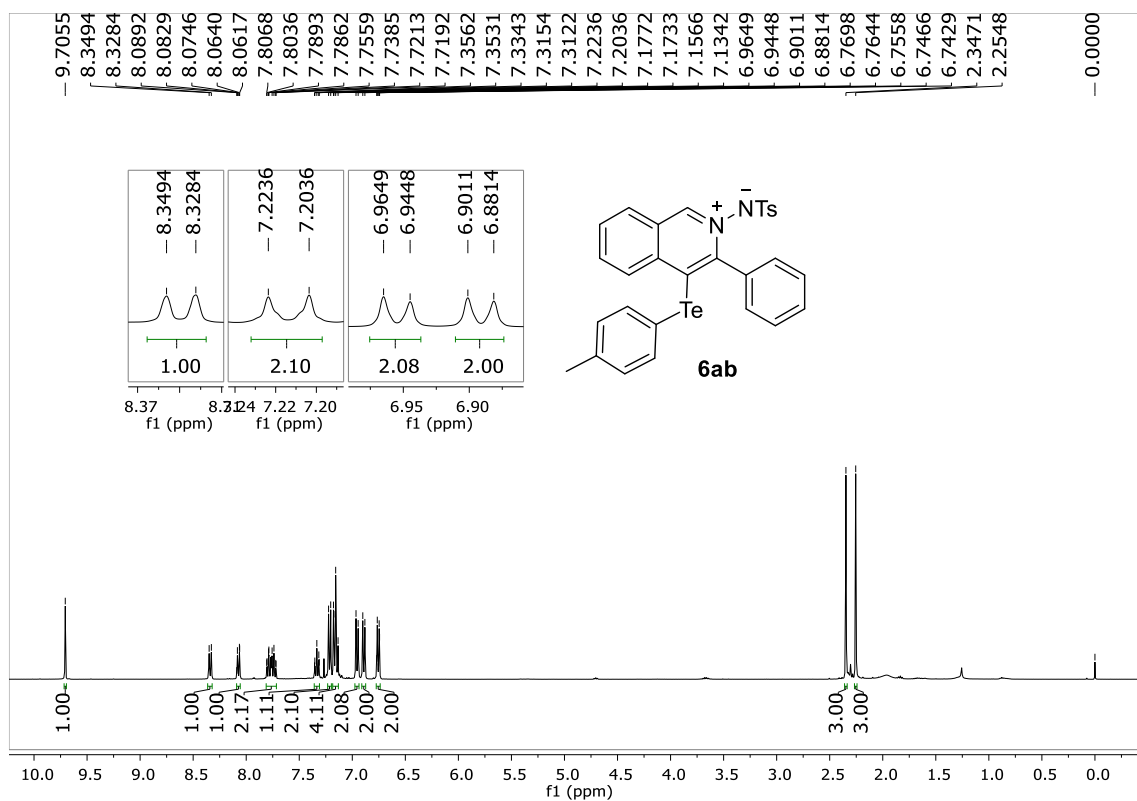


Figura 226: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **6ab**.

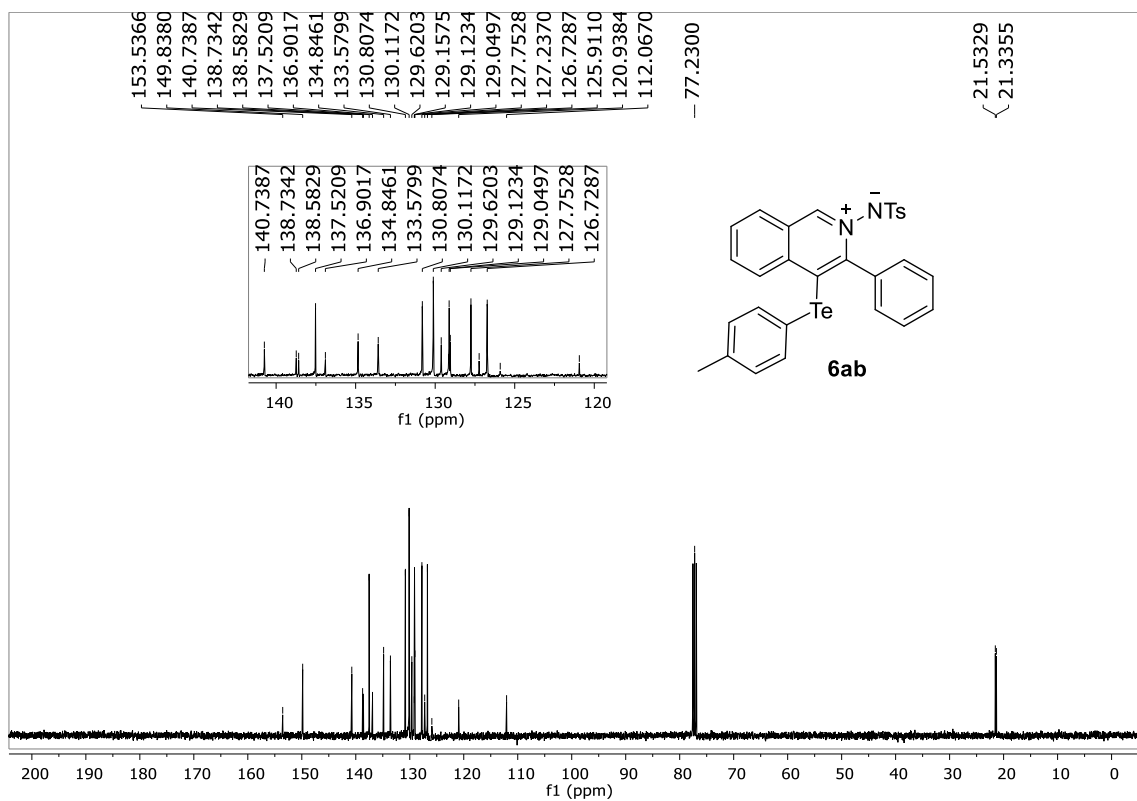


Figura 227: Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do composto **6ab**.

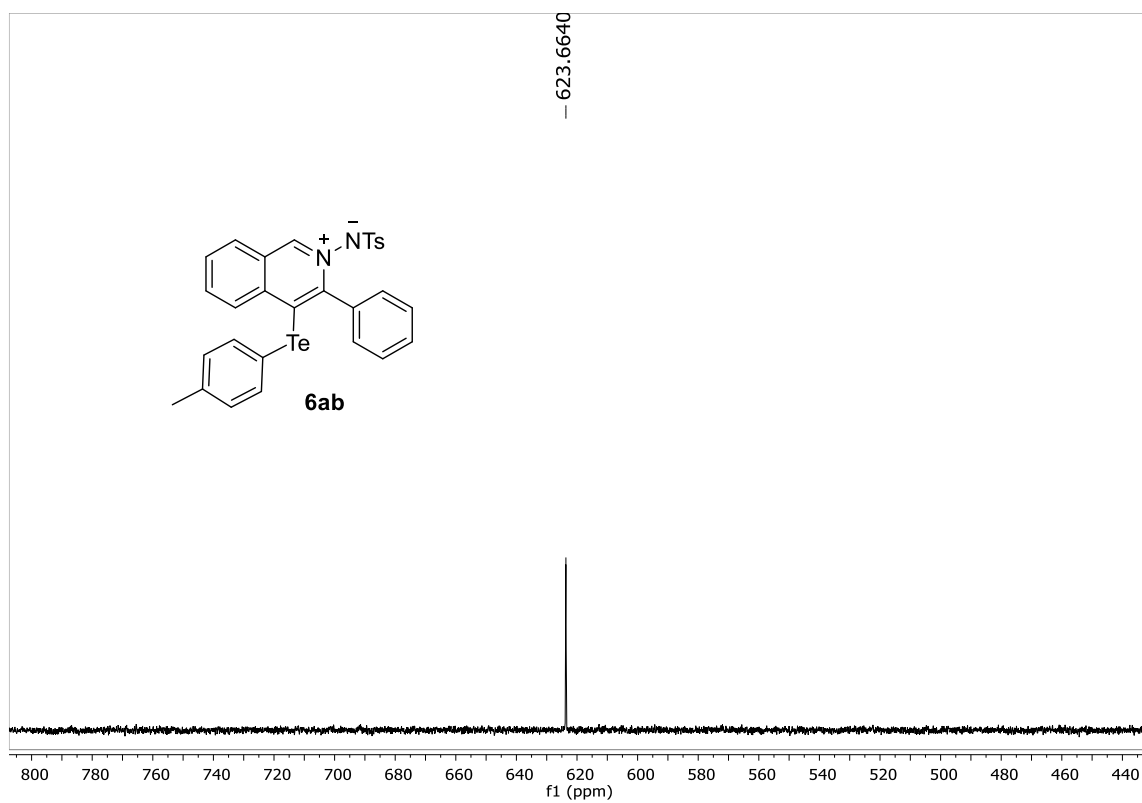


Figura 228: Espectro de RMN de $^{125}\text{Te}\{^1\text{H}\}$ (126 MHz, CDCl_3) do composto **6ab**.

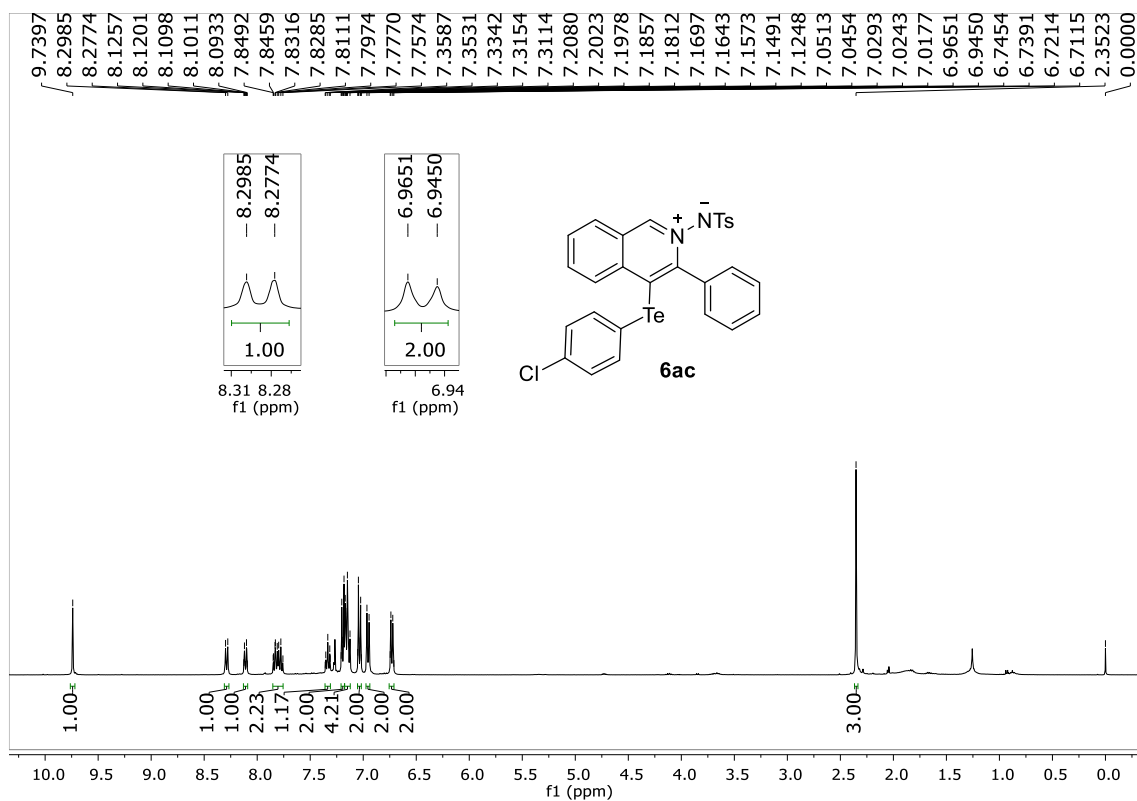


Figura 229: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **6ac**.

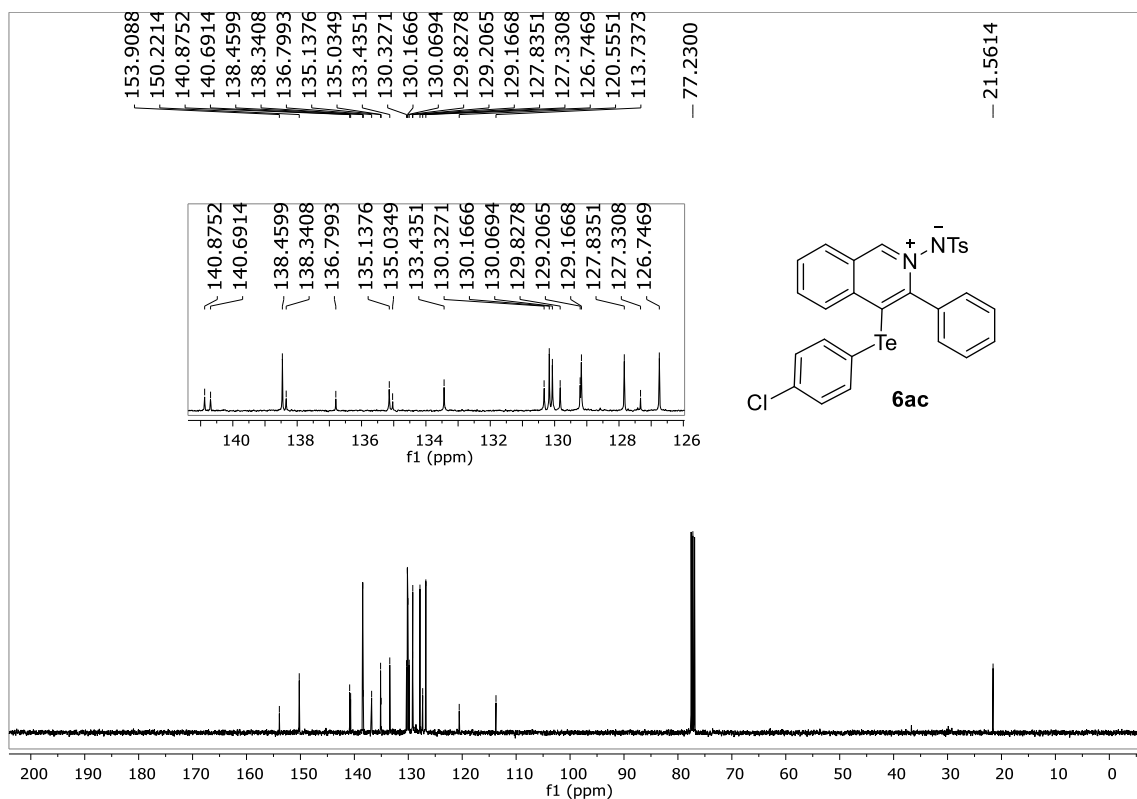


Figura 230: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do composto **6ac**.

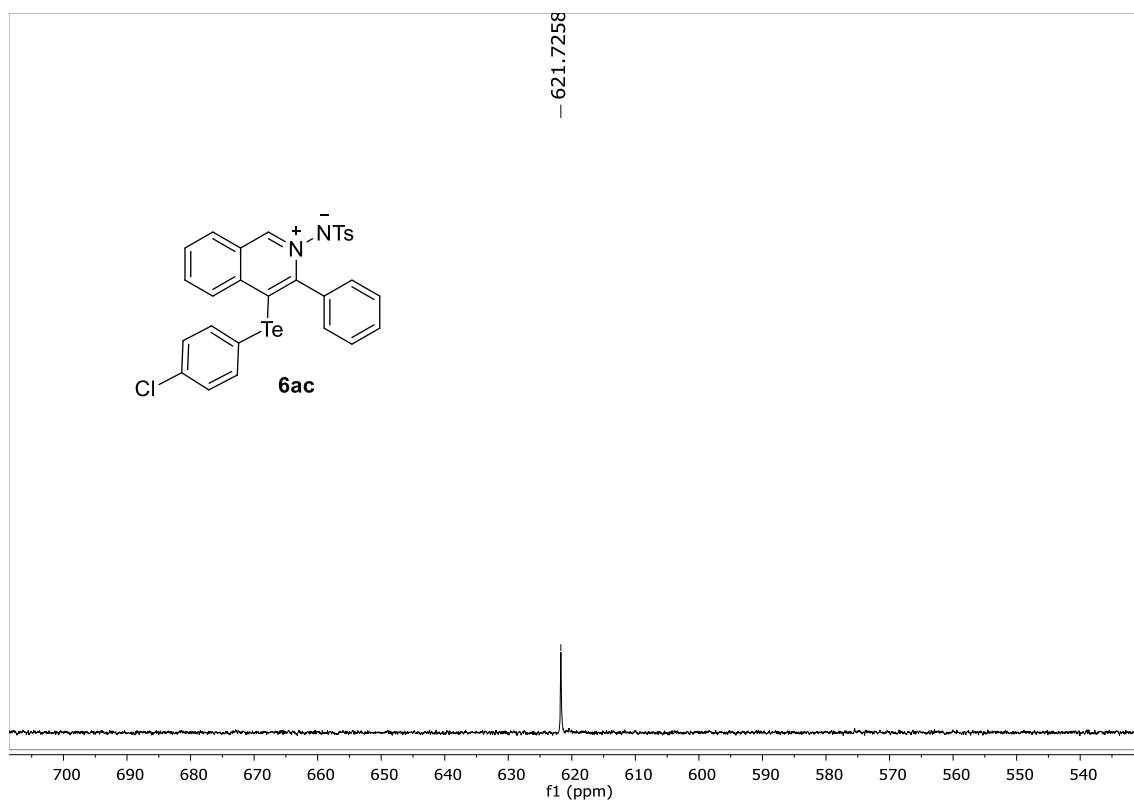


Figura 231: Espectro de RMN de $^{125}\text{Te}\{^1\text{H}\}$ (126 MHz, CDCl_3) do composto **6ac**.

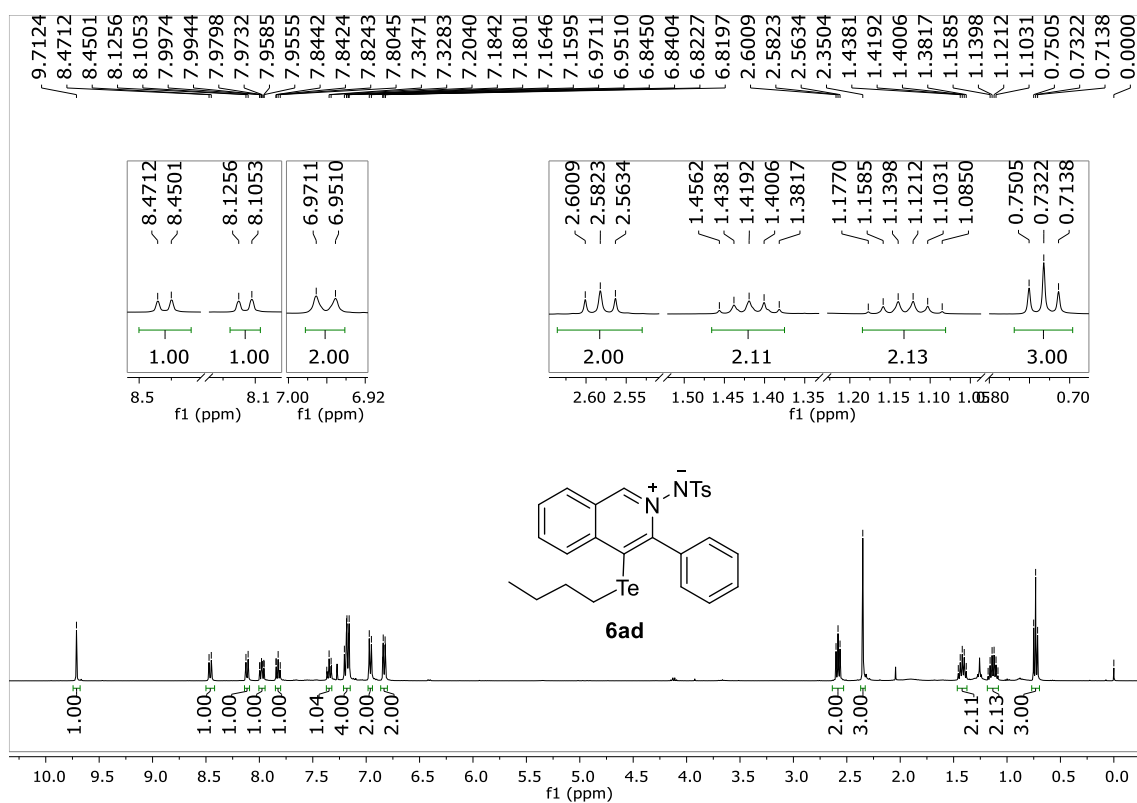


Figura 232: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **6ad**.

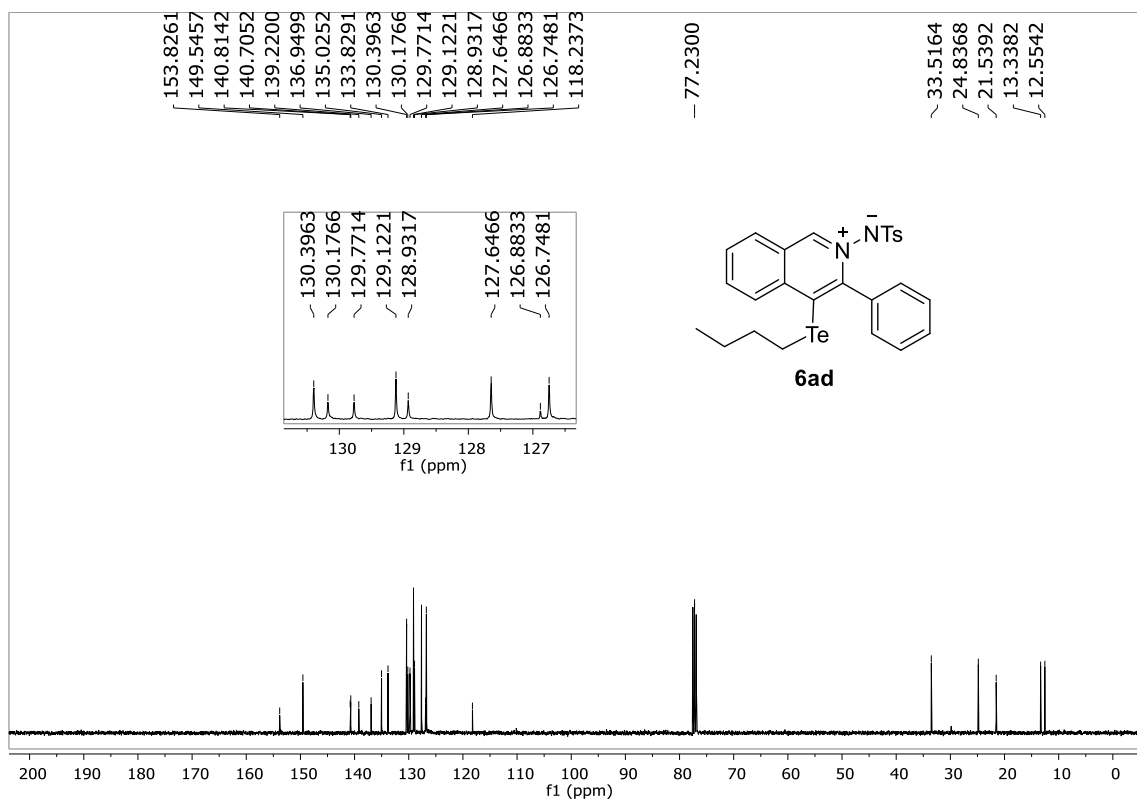


Figura 233: Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do composto **6ad**.

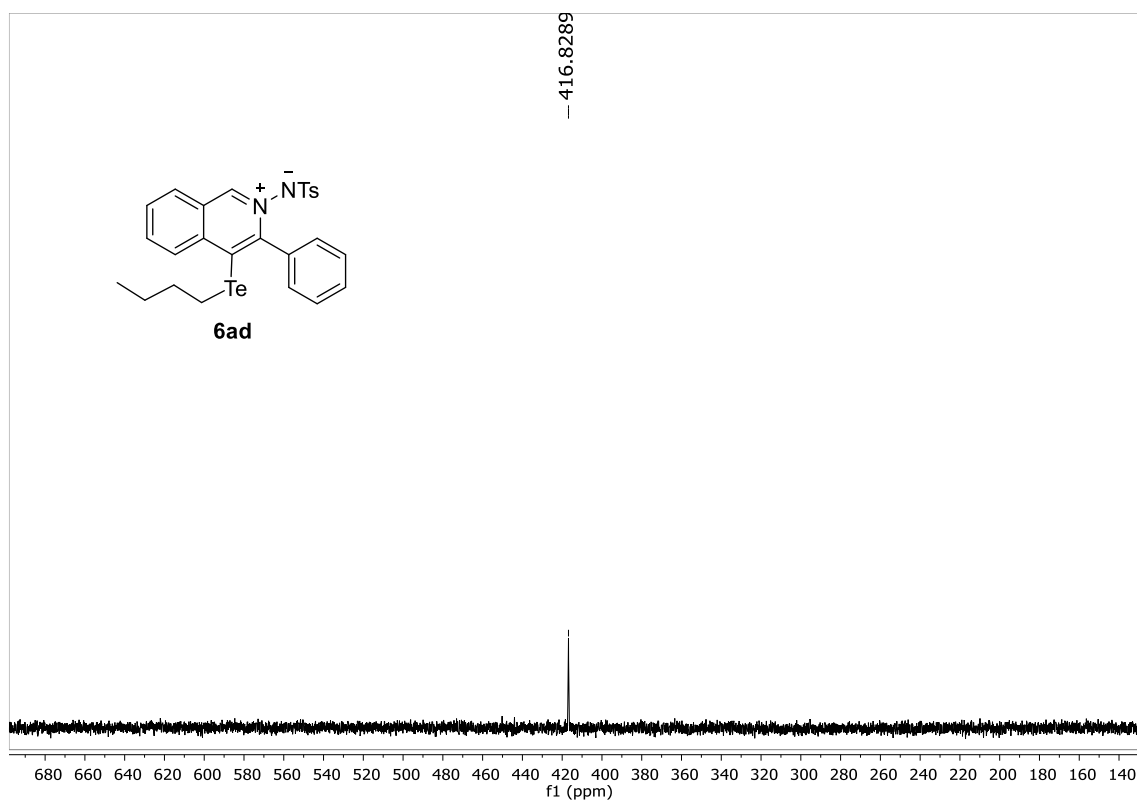


Figura 234: Espectro de RMN de $^{125}\text{Te}\{^1\text{H}\}$ (126 MHz, CDCl_3) do composto **6ad**.

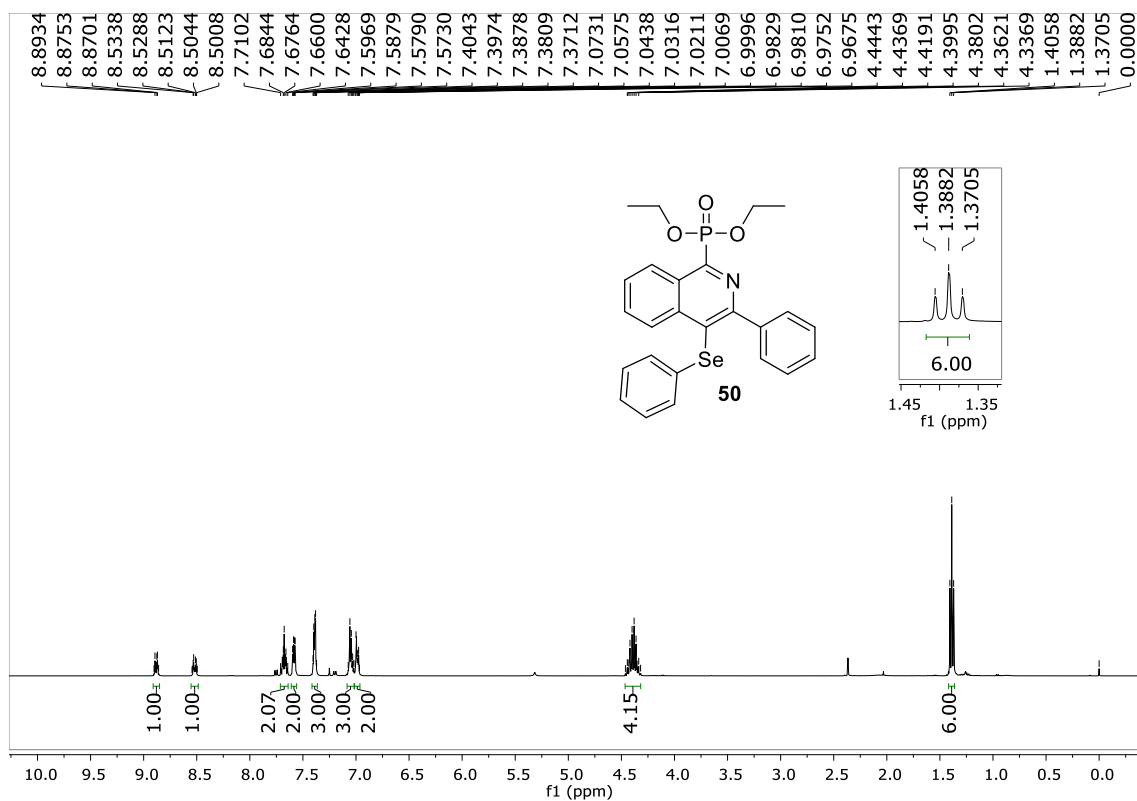


Figura 235: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto 50.

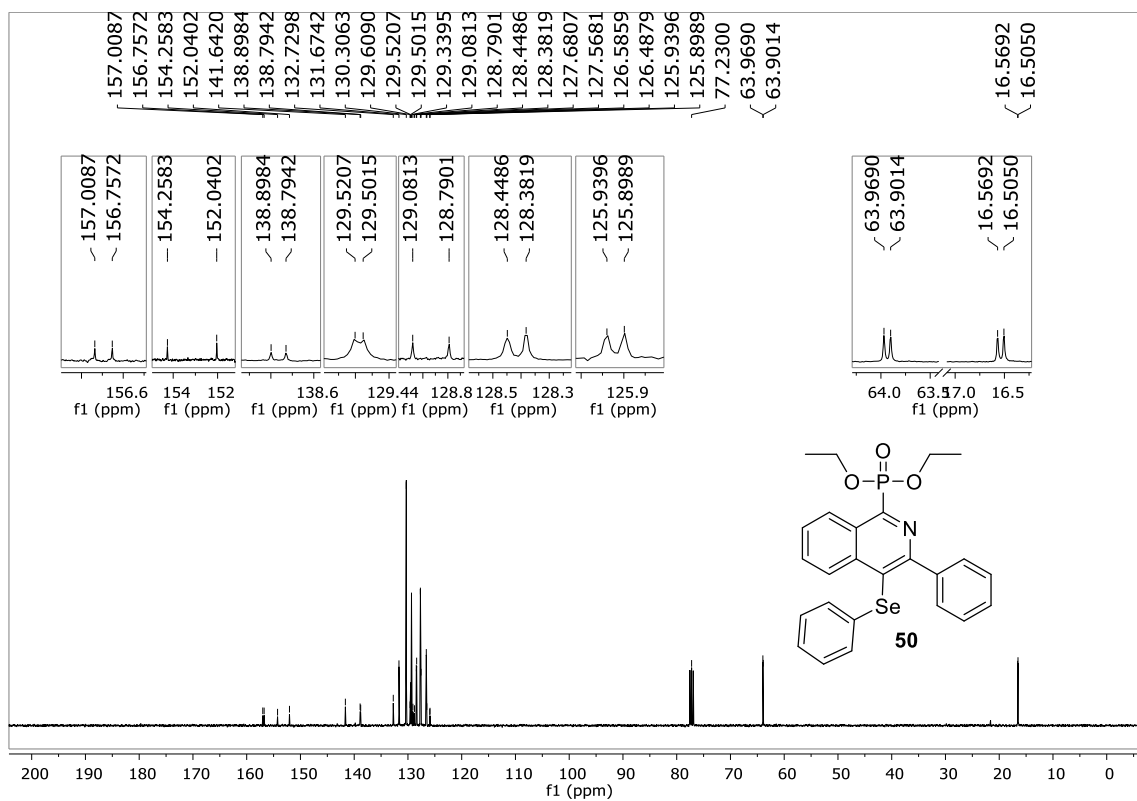


Figura 236: Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do composto 50.

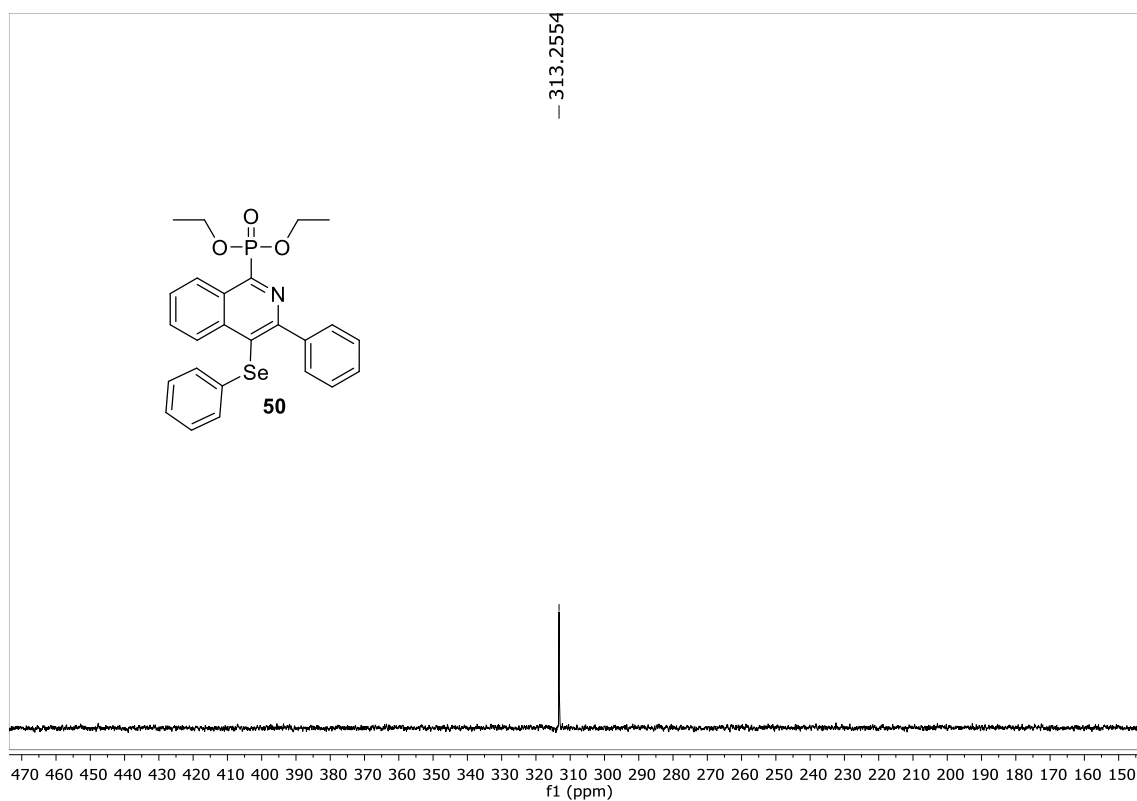


Figura 237: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto **50**.

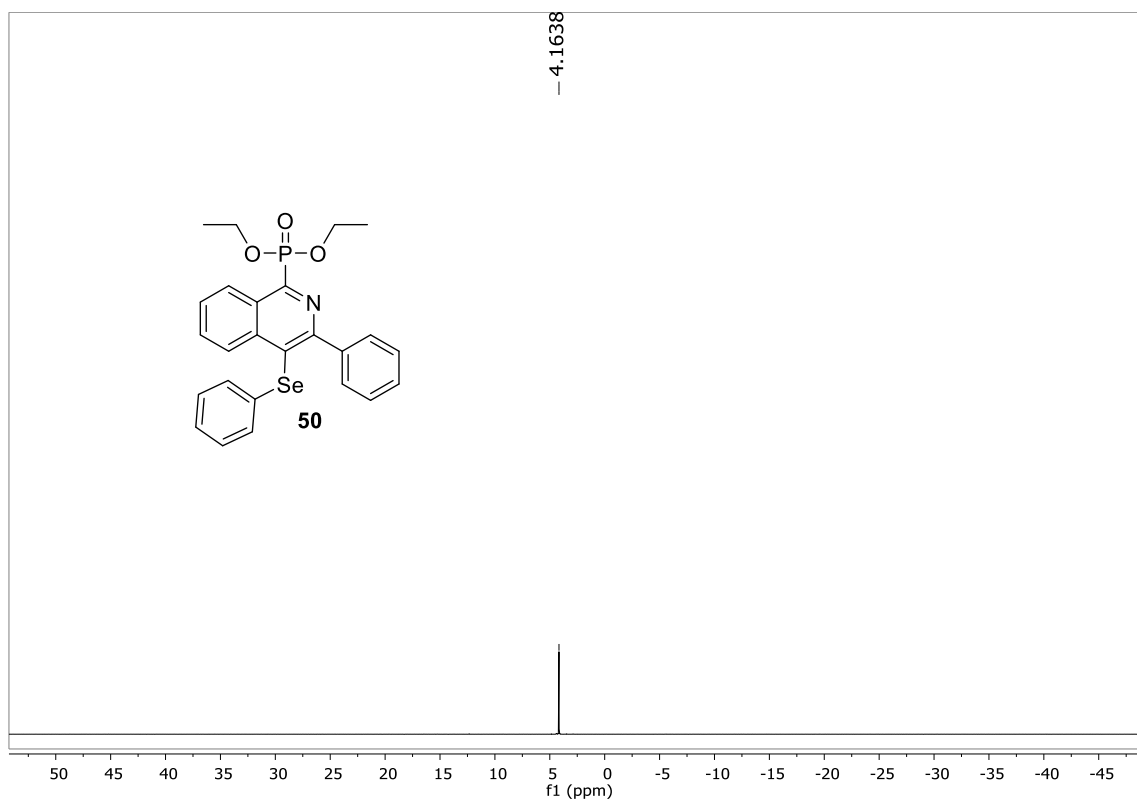


Figura 238: Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (163 MHz, CDCl_3) do composto **50**.

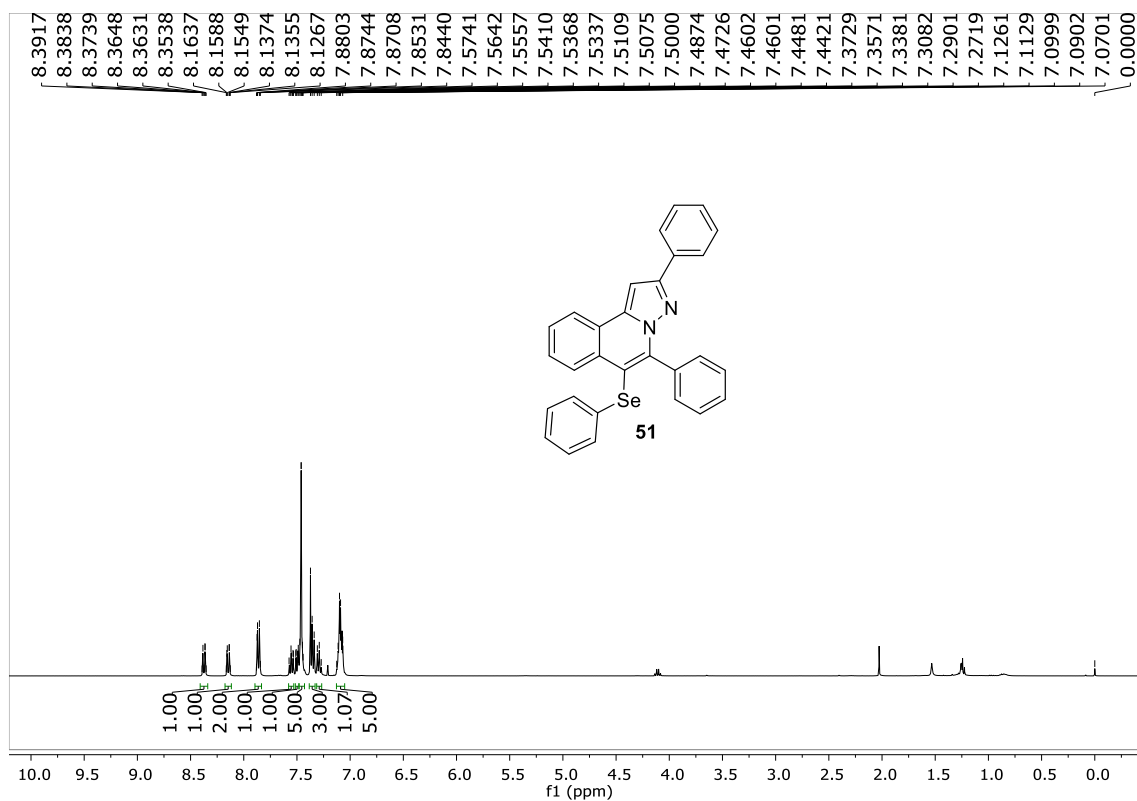


Figura 239: Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **51**.

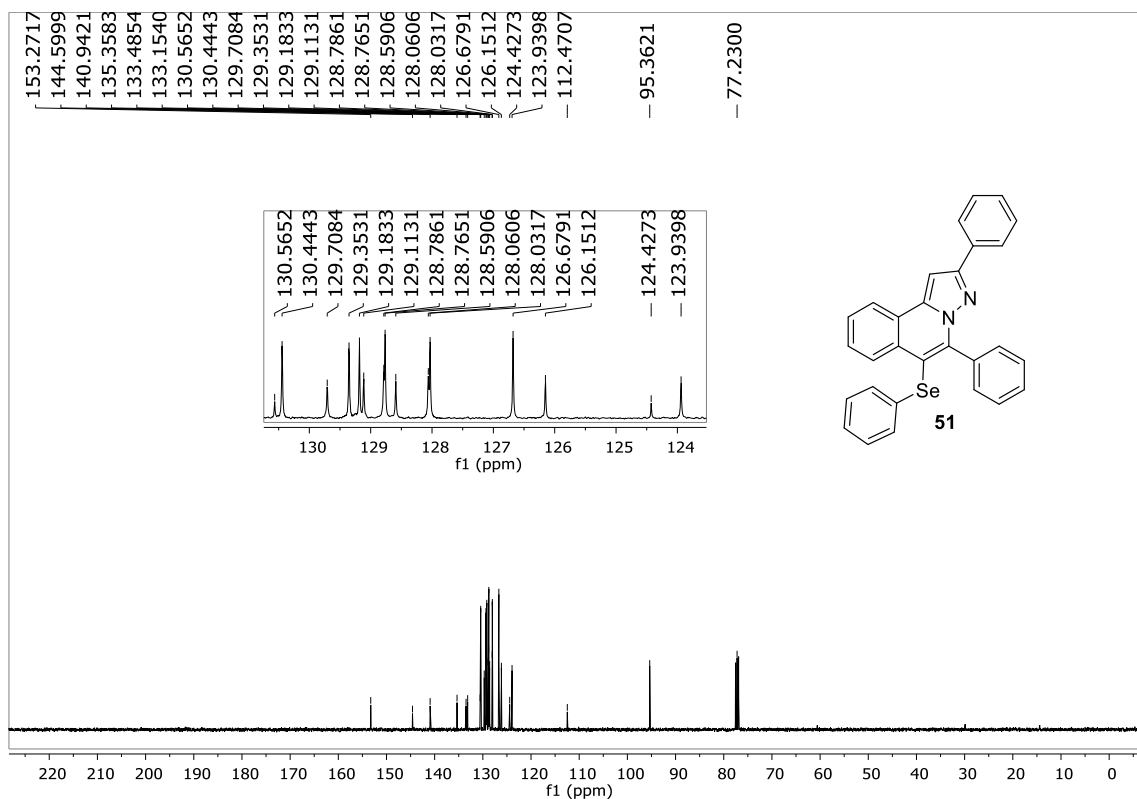


Figura 240: Espectro de RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do composto **51**.

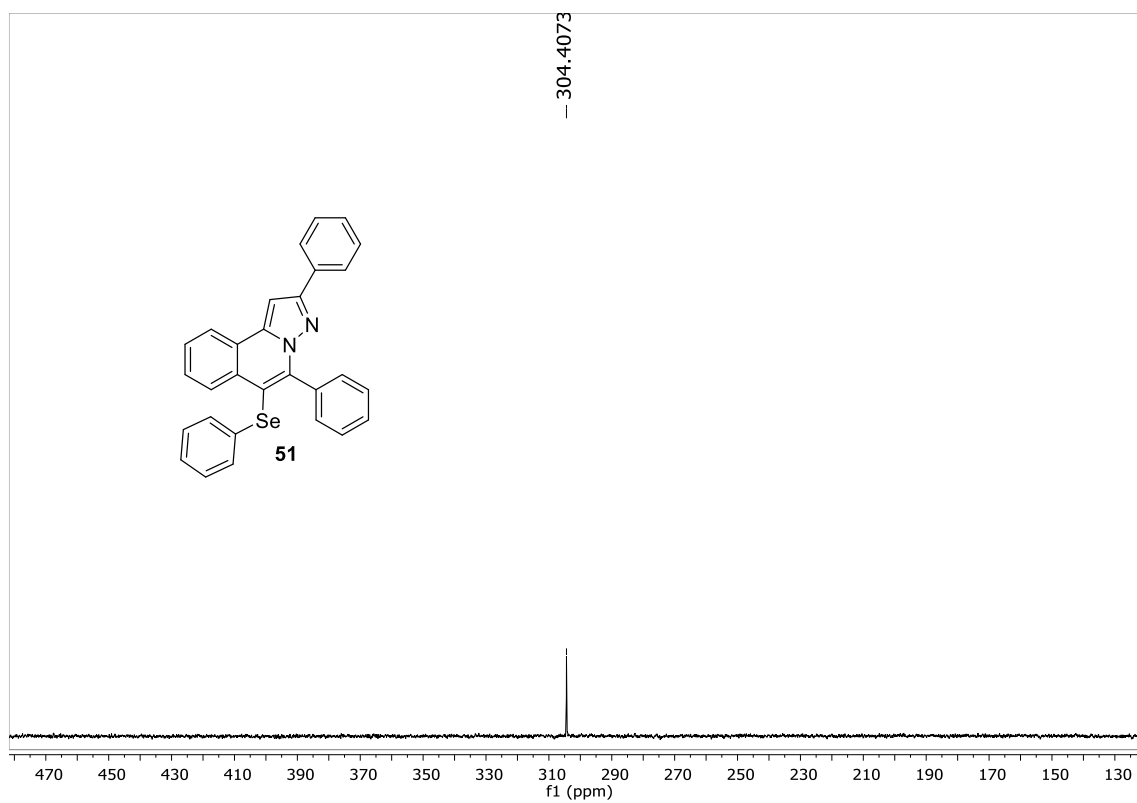


Figura 241: Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto **51**.