

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Programa de Pós-Graduação em Química



Tese de Doutorado

Síntese de 5-metilselanil-4,5-di-hidroisoxazóis e *N*-óxidos 4-calcogenilisoquinolina utilizando ultrassom e oxone

Daniela Rodrigues Araujo

Pelotas, 12 de agosto de 2022.

Daniela Rodrigues Araujo

Síntese de 5-metilselanil-4,5-di-hidroisoxazóis e *N*-óxidos 4-calcogenilisoquinolina utilizando ultrassom e oxone

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

Coorientadora: Prof^a. Dra. Angelita Manke Barcellos

Pelotas, 12 de agosto de 2022.

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

A111s Araujo, Daniela Rodrigues

Síntese de 5-metilselanil-4,5-di-hidroisoxazóis e N-
óxidos 4-(calcogenil)isoquinolina utilizando ultrassom e
oxone / Daniela Rodrigues Araujo ; Gelson Perin, orientador
; Angelita Manke Barcellos, coorientadora. — Pelotas, 2022.
165 f. : il.

Tese (Doutorado) — Programa de Pós-Graduação em
Química, Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de
Alimentos, Universidade Federal de Pelotas, 2022.

1. Oxone. 2. Ultrassom. 3. Organocalcogênio. I. Perin,
Gelson, orient. II. Barcellos, Angelita Manke, coorient. III.
Título.

CDD : 540

Elaborada por Gabriela Machado Lopes CRB: 10/1842

Daniela Rodrigues Araujo

Título: Síntese de 5-metilselanil-4,5-di-hidroisoxazóis e N-óxido 4-calcogenilisoquinolinas utilizando ultrassom e oxone

Data: 12 de Agosto de 2022

Banca Examinadora:



Prof. Dr. Gelson Perin - Orientador - UFPel



Prof. Dr. Ricardo Frederico Schumacher - UFSM



Prof. Dr. Eder João Lenardão - UFPel



Prof. Dr. Marcio dos Santos Silva - UFPel

Aos meus amados pais, Simone e Leonardo por todo o carinho, amor, dedicação, ajuda e compreensão, sempre estando ao meu lado e fazendo de tudo para o meu melhor. Essa conquista é para vocês!

AGRADECIMENTOS

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

Aos meus pais, Leonardo e Simone, obrigada por todo o apoio emocional e financeiro nos últimos anos, obrigada por sempre estarem presentes e por apoiarem todas as minhas decisões.

Aos demais familiares que estiveram ao meu lado por todos esses anos e me ajudaram nesta jornada (tios, primos, avós e afilhados).

Ao professor Perin, meus agradecimentos pela ajuda e ensinamento ao longo desses 10 anos.

Ao professor Eder, obrigada por sempre estar pronto para ajudar e por todos os ensinamentos transmitidos. Aos professores Márcio, Daniela, Diego e Raquel, por toda a ajuda ao longo desses anos.

A professora Angelita, obrigada por me ensinar a trabalhar e pela co-orientação ao longo desses anos.

Ao meu namorado Alex, muito obrigada por todo apoio, por toda ajuda nestes últimos anos e por sempre me incentivar a ir atrás dos meus sonhos.

Aos meus amigos que me apoiaram durante este processo e que estiveram sempre presentes, Mike, Michelly, Patrick, Nelsinho e Thiarla.

A minha amiga Helen que esteve comigo em todos os piores e melhores momentos dos últimos anos, obrigada por essa parceria que nos rendeu bons frutos pessoais e profissionais e obrigada por todo apoio e incentivo.

Aos colegas do 411, Jonatan, Lucas, Krigor, Paola, Ricardo, Bruna, Yanka, Dani, Thiago, Patrick e Emily. A companhia de vocês foi fundamental nesta jornada, obrigada por toda ajuda, pelas conversas, cafés e por me escutarem reclamando todos os dias. Já sinto saudade de vocês.

Aos demais colegas do LASOL, muito obrigada por toda ajuda nos últimos anos.

A Djanira e todo o corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Química da UFPel.

RESUMO

Título: Síntese de 5-metilselanil-4,5-di-hidroisoxazóis e *N*-óxidos 4-calcogenilisoquinolina utilizando ultrassom e oxone

Autor: Daniela Rodrigues Araujo

Orientador: Prof. Dr. Gelson Perin

Coorientadora: Prof^a. Dra. Angelita Manke Barcellos

Nesta tese é descrito um novo método para a síntese de 5-metilselanil-4,5-di-hidroisoxazóis promovida por irradiação ultrassônica e Oxone. Os produtos desejados foram obtidos via reação radicalar entre disselenetos de diorganoíla e oximas β,γ -insaturadas utilizando etanol como solvente. O método pode ser estendido para a utilização de diversas oximas β,γ -insaturadas bem como variados disselenetos de diorganoíla obtendo-se onze compostos com rendimentos de bons a excelentes (60-93%) e em curtos tempos reacionais (15-40 min).

Adicionalmente, é descrito o primeiro método para a síntese de *N*-óxidos isoquinolinas funcionalizadas com selênio ou telúrio, através do uso de Oxone e ultrassom. A reação ocorre entre dicalcogenetos de diorganoíla e 2-alquinilbenzaldoximas utilizando etanol como solvente. Este método demonstrou ser eficiente para uma vasta gama de dicalcogenetos de diorganoíla e 2-alquinilbenzaldoximas, possibilitando a síntese de vinte e duas *N*-óxidos isoquinolinas com rendimentos de bons a excelentes (70-93%) e em curtos tempos reacionais (50-70 min).

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Tese de Doutorado - Doutorado em Ciências

Pelotas, 12 de agosto de 2022.

ABSTRACT

Title: Synthesis of 5-methylselanyl-4,5-dihydroisoxazoles and *N*-oxides 4-calcogenylisoquinolines using ultrasound and oxone

Author: Daniela Rodrigues Araujo

Academic Advisor: Prof. Dr. Gelson Perin

Academic Co-advisor: Prof^a. Dr. Angelita Manke Barcellos

In this thesis a new method for the synthesis of 5-methylselanyl-4,5-dihydroisoxazoles promoted by ultrasonic radiation and Oxone is described. The desired products were obtained via a radical reaction between diorganoyl diselenides and β,γ -unsaturated oximes using ethanol as solvent. The method can be extended to the use of several β,γ -unsaturated oximes as well as different diorganoyl diselenides, obtaining eleven compounds with good to excellent yields (60-93%) and in short reaction times (15-40 min).

Additionally, the first method for the synthesis of isoquinoline *N*-oxides functionalized with selenium or tellurium is described, using Oxone and ultrasound. The reaction took place between diorganoyl dichalogenides and 2-alkynylbenzaldoximes using ethanol as solvent. This method proved to be efficient for a wide range of diorganoyl dichalogenides and 2-alkynylbenzaldoximes, enabling the synthesis of twenty-two *N*-oxide isoquinolines with good to excellent yields (70-93%) and in short reaction times (50-70 min).

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

PhD Thesis

Pelotas, August 12th, 2022.

ÍNDICE

RESUMO	vii
ÍNDICE	ix
ÍNDICE DE FIGURAS	xi
ÍNDICE DE TABELAS	xii
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	xiii
1. Introdução e Objetivos	1
2. Revisão da Literatura	5
2.1. Sonoquímica	6
2.2. Compostos heterocíclicos	14
2.2.1. Síntese de isoxazolinas	15
2.2.2. Síntese de derivados de <i>N</i> -óxidos	26
2.3. Compostos organocalcogênicos	33
2.4. Utilização de Oxone em síntese orgânica	39
3. Apresentação e Discussão dos Resultados	49
3.1.1. Síntese de 5-metilselanil-4,5-dihidroisoxazóis promovida por ultrassom	50
3.1.2. Estudo de versatilidade do método	52
3.1.3. Experimentos controle	54
3.1.4. Proposta mecanística	59
3.1.3. Apresentação e discussão dos dados espectrais	60
3.2.1. Otimização das condições reacionais para a síntese de 4-(calcogenil)isoquinolina- <i>N</i> -óxidos	63
3.2.2. Estudo da versatilidade do método	66
3.2.3. Experimentos controle	70
3.2.4. Proposta mecanística	71
3.2.5. Aplicações sintéticas	72

3.2.6. Apresentação e discussão dos dados espectrais.....	73
4. Considerações Finais	76
5. Parte Experimental	78
6. Espectros Seleccionados	96
7. Anexos.....	150

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura dos heterociclos isoxazolina e <i>N</i> -óxido.	3
Figura 2: Ultrassom promovendo a síntese de heterociclos e organocalcogênios.	7
Figura 3: Estrutura do Simparic® e Minoxidil®.....	15
Figura 4: Estruturas químicas de espécies eletrofílicas de selênio e telúrio. ...	35
Figura 5: Reação no US na presença de hidroquinona.	55
Figura 6: Reação no MO na presença de hidroquinona.	56
Figura 7: Reação no US na presença de TEMPO.	56
Figura 8: Reação no MO na presença de TEMPO.	57
Figura 9: Reação sob aquecimento convencional na presença de TEMPO. ...	58
Figura 10: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 3b	61
Figura 11: Ampliação da região de campo baixo do espectro.	62
Figura 12: Ampliação de campo alto do espectro.....	62
Figura 13: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto 3b	63
Figura 14: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 6p	74
Figura 15: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do composto 6p . 75	
Figura 16-49: Espectros de RMN dos compostos 3a-k	93
Figura 50-115: Espectros de RMN dos compostos 6a-w	113
Figura 116-118: Espectros de RMN dos composto 62	145
Figura 119-121: Espectros de RMN dos composto 63	146
Figura 126: Elipsóides térmicos anisotrópicos plotagens a 50% de probabilidade do composto 6a	153

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Otimização das condições reacionais para a síntese de 3-fenil-5-[(fenilselanil)metil]-4,5-di-hidroisoxazol 3a	7
Tabela 2: Diferentes fontes de energia promovendo a síntese de 3-fenil-5-[(fenilselanil)metil]-4,5-dihidroisoxazol 3a	8
Tabela 3: Otimização das condições reacionais para a síntese de 3-fenil-4-(fenilselanil)isoquinolina-2-óxido 6a	61
Tabela 4: Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento da estrutura cristalina calculada para o composto 6a	152

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

δ	Deslocamento Químico
Int. Rel.	Intensidade Relativa
J	Constante de Acoplamento
EM	Espectrometria de Massas
M^+	Íon Molecular
EMAR	Espectrometria de massas de alta resolução.
m/z	Razão Massa/Carga
Ppm	Parte por Milhão
RMN 1H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN ^{13}C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono Treze
TMS	Tetrametilsilano
t.a.	Temperatura ambiente (25 °C)
US	Ultrassom
p.f.	Ponto de fusão
TEMPO	2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxila
DEAD	Azodicarboxilato de dietilo
TMSCN	Cianeto de trimetilsilila
SET	<i>Single-electron transfer</i> (transferência de apenas um elétron)

1. Introdução e Objetivos

A busca por alternativas que visam a diminuição dos impactos ambientais que podem ser causados pela síntese orgânica, vem sendo estudada ao longo dos últimos anos. Em consequência disto diversos métodos estão sendo desenvolvidos com base nos princípios de química verde.¹ A química verde é uma filosofia que vem sendo empregada nos últimos 20 anos e está baseada em 12 princípios, como por exemplo, a utilização de solventes e auxiliares mais seguros, prevenção de resíduos e desenho de eficiência energética.² Neste sentido, em relação ao princípio de eficiência energética, pode-se destacar a utilização de irradiação ultrassônica para transferência de energia no meio reacional.³

A sonoquímica é uma técnica bem explorada na química orgânica sintética, esta técnica é capaz de modificar o curso das reações, a seletividade e até mesmo formar intermediários sintéticos que não são formados em aquecimento convencional.⁴ A utilização de irradiação ultrassônica possibilita a síntese de diversas moléculas, por exemplo, relatos descrevem a utilização de ultrassom para obtenção de compostos heterocíclicos e compostos organocalcogênicos.⁵

Os compostos heterocíclicos são uma importante classe de compostos orgânicos pois estão presentes na estrutura da maioria dos fármacos comercializados atualmente.⁶ Essas moléculas são caracterizadas por possuírem em sua estrutura pelo menos um átomo diferente do átomo de carbono sendo os átomos mais comumente encontrados nitrogênio (N), oxigênio (O) e enxofre (S). Existem diversas classes de compostos heterocíclicos, dentre essas classes destacam-se as isoxazolininas que possuem na sua estrutura os heteroátomos de N e O (Figura 1a) e as piridinas *N*-óxidos que são moléculas que possuem como heteroátomo o átomo de N que está

¹ a) P. Anastas, N. Eghbali, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 301-312; b) Y. S. Kurniawan, K. T. A. Priyanga, P. A. Krisbiantoro, A. C. Imawan, *J. Multidiscip. Appl. Nat. Sci.* **2021**, 1, 1-12

² Marco, B. A.; Rechelo, B. S.; Tótolí, E. G.; Kogawa, A. C.; Salgado, H. R. N. *Saudi Pharm. J.* **2019**, 27, 1-8.

³ Martínez, F. R.; Cravotto, G.; Cintas, P. *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 13833-13856.

⁴ Nowak, F. M. *Sonochemistry: Theory, Reactions, Syntheses and Applications*, Nova science publishers Inc., New York, **2010**.

⁵ a) Saranya, S.; Radhika, S.; Abdulla, C. M. A.; Anilkumar, G. *J. Heterocycl. Chem.* **2021**, 58, 1570-1580. b) Pagadala, R.; Kasi, V.; Shabalala, N. G.; Jonnalagadd, S. B. *Arab. J. Chem.* **2022**, 15, 103544-103564. c) Penteado, F.; Monti, B.; Sancineto, L.; Perin, G.; Jacob, R. J.; Santi, C.; Lenardão, E. J. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, 7, 2368-2385

⁶ a) Chattopadhyay, S. K. in *Green Synthetic Approaches for Medium Ring-Sized Heterocycles of Biological Interest*, ed. Brahmachari, G. Elsevier, Amsterdam, **2014**, pp. 291-315. b) Kalaria, P. N.; Karad, S. C.; Raval, D. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 158, 917-936.

ligado diretamente a um átomo de O na forma de contra íons caracterizando a função *N*-óxido (Figura 1b).

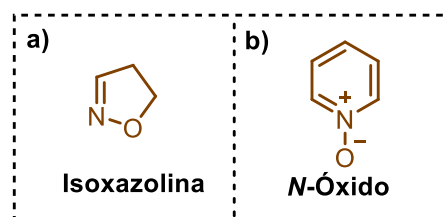


Figura 1: Estrutura dos heterociclos isoxazolina e *N*-óxido de piridina.

Outra importante classe de compostos orgânicos são os organocalcogênios, que são moléculas que possuem átomos de calcogênio na sua estrutura, mais especificamente enxofre (S), selênio (Se), telúrio (Te) e oxigênio (O). Estes compostos são conhecidos por serem empregados como importantes intermediários sintéticos⁷ e por possuírem uma vasta gama de atividades farmacológicas.⁸

Desta forma, diante da importância dos compostos contendo calcogênios, a literatura científica descreve as diferentes formas de incorporação destes elementos em moléculas orgânicas. Estes métodos incluem por exemplo, o uso/geração de reagentes e/ou espécies nucleofílicas,⁹ eletrofílicas¹⁰ e radiculares de calcogênio.¹¹

Neste sentido, o nosso grupo de pesquisa vem realizando estudos visando a aplicação de Oxone para a geração de espécies eletrofílicas e/ou radiculares de calcogênio, ocasionando a síntese de importantes compostos heterocíclicos funcionalizados com calcogênios.¹² O Oxone é um oxidante que

⁷ Santi, C. (Ed.), *Organoselenium Chemistry: Between Synthesis and Biochemistry*, Bentham Science, Sharjah, e-book, DOI: 10.2174/97816080583891140101, 2014.

⁸ a) Hou, W.; Xu, H. *J. Med. Chem.* **2022**, 65, 4436-4456. b) Ruberte, A. C.; Sanmartin, C.; Aydiillo, C.; Sharma, A. K.; Plano, D. *J. Med. Chem.* **2020**, 63, 1473-1489.

⁹ Iwaoka, M. *Nucleophilic Selenium*, in *Organoselenium Chemistry: Synthesis and Reactions*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., Germany, 2011, 1-51.

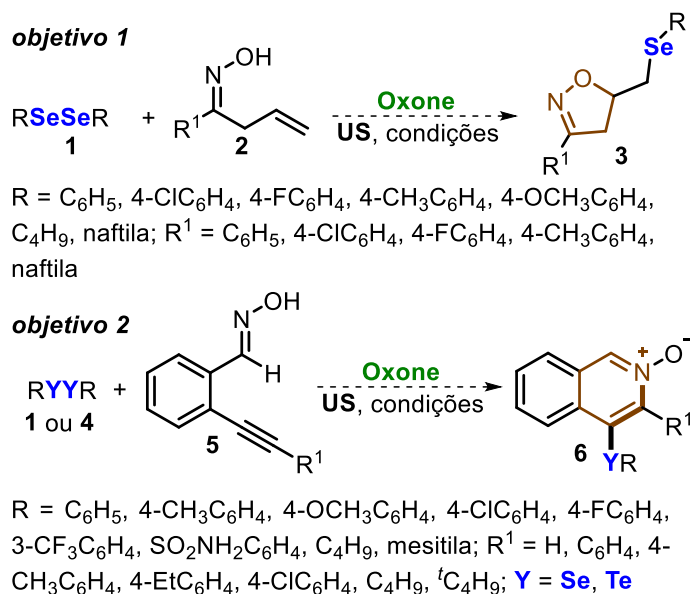
¹⁰ Santi, C.; Tidei, C. *Electrophilic Se/Te Reagents: Reactivity and Their Contribution to "Green Chemistry" in the Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds*; John Wiley & Sons: Chichester, U.K., 2013, 569-655.

¹¹ Mitamura, T.; Iwata, K.; Nomoto, A.; Ogawa, A. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 3768-3775.

¹² a) Perin, G.; Araujo, D. R.; Nobre, P. C.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Silva, M. S.; Roehrs, J. A. *PeerJ* **2018**, 6, e4706. b) 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, 2293-2304. 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, 6323-6331. d) Goulart, H. A.; Neto, J.S.S.; Barcellos,

possui baixa toxicidade e está disponível comercialmente na forma de um sal triplo composto por três sais inorgânicos ($2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$), sendo o peroximonossulfato de potássio (KHSO_5) a espécie ativa deste reagente.¹³

Desta forma, considerando a importância dos compostos heterocíclicos e de compostos organocalcogênios, atrelado com a importância do desenvolvimento de métodos verdes 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 objetivo visa a reação utilizando disselenetos de diorganoíla **1** e oximas β,γ -insaturadas **2** para a síntese de 5-metilselanil-4,5-di-hidroisoxazóis **3** (Esquema 1). Adicionalmente, o segundo objetivo, realizar uma reação de ciclização eletrofílica entre dicalcogenetos de diorganoíla **1** ou **4** e 2-alquinilbenzaldoximas **5** para preparar pela primeira vez os 3-organil-4-(organilcalcogenil)isoquinolina-2-óxidos **6** (Esquema 1).



Esquema 1

A.M.; Barcellos, T.; Silva, M. S.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Perin, G. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 3403-3411. e) Goulart, H. A.; Neto, J. S. S.; Barcellos, A. M.; Silva, K.B.; de Moraes, M. C.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Barcellos, T.; Perin, G. *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 14016-14027. f) Hellwig, P. S.; Guedes, J. S.; Barcellos, A. M.; Perin, G.; Lenardão, E. J. *Molecules* **2021**, 26, 2378-2392. g) 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, 596-604. h) Peglow, T. J.; Bartz, R. H.; Barcellos, T.; Schumacher, R. F.; Cargnelutti, R.; Perin, G. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, 10, 1198-1206. i) Goulart, H. F.; 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, 4273-4283.

¹³ Goulart, H. A.; Araujo, D. R.; Pentead, F.; Jacob, R. G.; Perin, G.; Lenardão, E. J. *Molecules* **2021**, 26, 7523-7578.

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 a utilização de ultrassom na síntese de organocalcogênios e compostos heterocíclicos, seguido por considerações sobre compostos heterocíclicos, mais especificamente metodologias sintéticas para a obtenção de isoxazolinas, Se-isoxazolinas e derivados de *N*-óxidos. Logo após serão reportadas considerações sobre compostos organocalcogênios e por fim, serão relatados estudos sobre a aplicação do Oxone em síntese orgânica.

2.1. Sonoquímica

A utilização de ondas ultrassônicas em síntese orgânica é chamada de sonoquímica e 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 milhares de Kelvins e até 1000 atm de pressão, quando implodem elas promovem efeitos de ativação em reações químicas.¹⁴

A maioria das reações sonoquímicas são realizadas em frequências ultrassônicas de 20 e 100 kHz o que gera intensidade alta o suficiente para causar o efeito de cavitação no líquido. Este efeito fornece energia cinética que realiza uma transformação até a sua conclusão, podendo ser química (reações de quebra ou de formação de ligações, por exemplo) ou mecânica (limpeza, dispersão, fricção e desgaseificação, por exemplo).⁵

O ultrassom é utilizado na indústria química para limpeza de equipamentos industriais, para a preparação de emulsões e suspensões e para a desgaseificação de solventes.¹⁵ Já em síntese orgânica o seu uso está atrelado a química verde, tendo em vista que a utilização desta técnica possibilita em quase totalidade dos casos, a diminuição do tempo reacional, possibilitando uma eficiência energética para a síntese. Com isso, o ultrassom

¹⁴ Nowak, F. M. *Sonochemistry: Theory, Reactions, Syntheses and Applications*, Nova science publishers Inc., New York, **2010**.

¹⁵ Martines, A. U.; Davolos, M. R.; Júnior, M. J. *Quím. Nova* **2000**, 23, 251-256.

vem sendo utilizado por exemplo em reações com solventes verdes, reações livre de solventes,¹⁶ síntese de compostos organocalcogênicos e na síntese de diversos compostos heterocíclicos (Figura 2).¹⁷

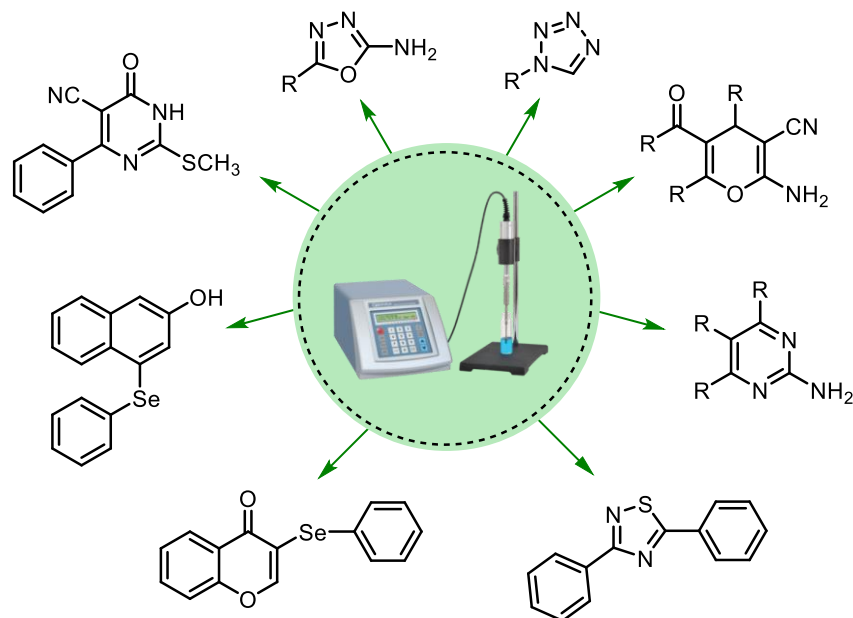


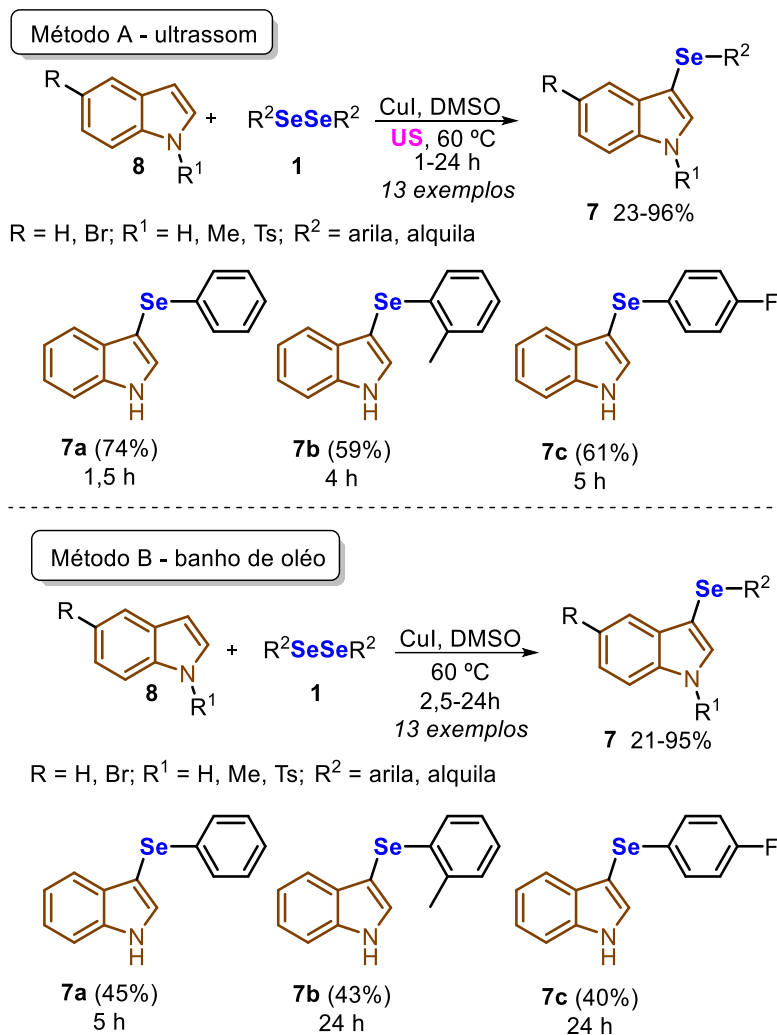
Figura 2: Ultrassom promovendo a síntese de heterociclos e organocalcogênicos.

A utilização de ultrassom foi relatada pelo nosso grupo de pesquisa¹⁸ no ano de 2015 na síntese de selanilindóis **7** através da selanilação direta de indóis **8** com disselenetos de diorganoíla **1** utilizando catálise de cobre e DMSO como solvente reacional. Os autores relatam um estudo comparativo entre a síntese ultrassônica e a síntese convencional, demonstrando vantagens em relação a menores tempos reacionais, bem como, maiores rendimentos quando utilizada a irradiação ultrassônica (Esquema 2).

¹⁶ Lupacchini, M.; Mascitti, A.; Giachi, G.; Tonucci, L.; Alessandro, N.; Martinez, J.; Colacino, E. *Tetrahedron* **2017**, 73, 609-653.

¹⁷ Patil, R.; Bhoir, P.; Deshpande, P.; Wattamwar, T.; Shirude, M.; Chaskar, P. *Ultrason Sonochem.* **2013**, 20, 1327-1336.

¹⁸ Vieira, B. M.; Thurow, S.; Brito, J. S.; Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Santi, C.; Lenardão, E. J. *Ultrason. Sonochem.* **2015**, 27, 192-199.

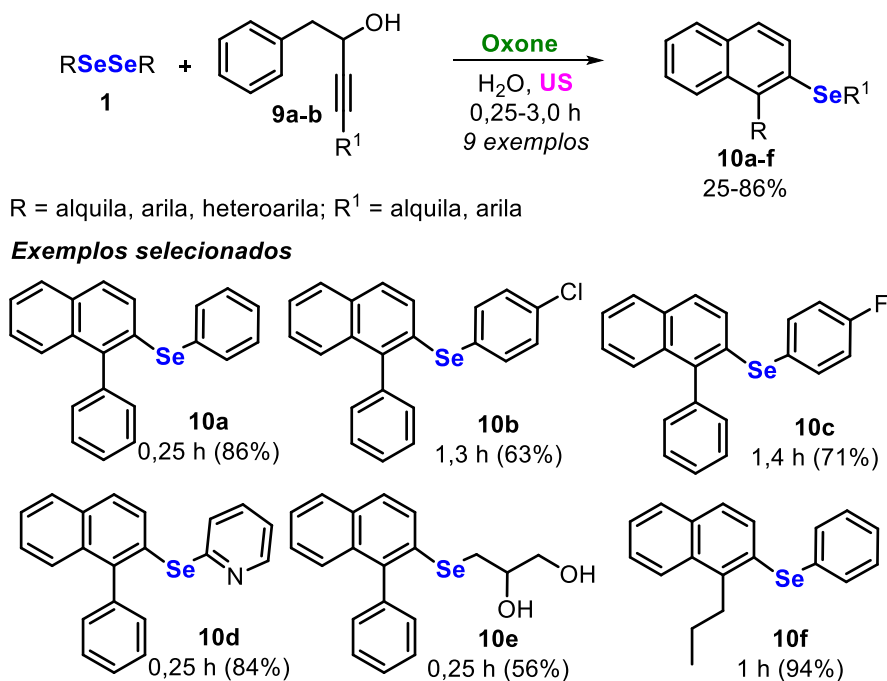


Esquema 2

Em 2018, propomos a síntese de 2-organoselanil-naftalenos baseada na reação de alquinóis **9** com disselenetos de diorganoíla **1** através de uma cicização eletrofílica utilizando ultrassom.¹⁹ As espécies eletrofílicas de selênio foram geradas *in situ*, pela clivagem oxidativa da ligação Se–Se de disselenetos de diorganoíla **1** promovida pela utilização de Oxone na presença de água como solvente (Esquema 3). As reações se mostraram eficientes sob irradiação ultrassônica quando utilizado uma variedade de alquinóis **9** e disselenetos **1**, por exemplo, quando foram utilizados disselenetos contendo grupos retiradores de elétrons ligados no anel aromático os produtos **10a** e **10b** foram obtidos com rendimentos de 63% e 74%, respectivamente (Esquema 3). Através da utilização do disseleneto derivado da piridina, o produto **10c** foi

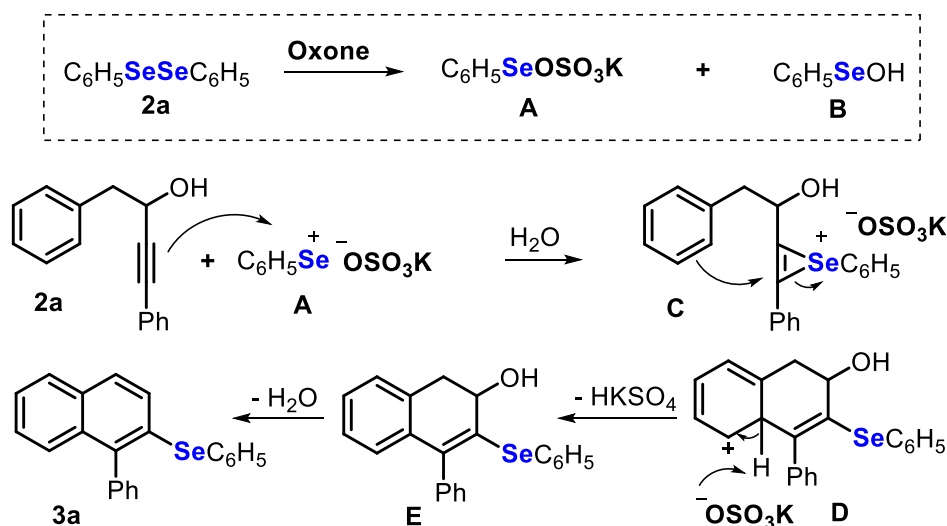
¹⁹ Perin, G.; Araujo, D. R.; Nobre, P. C.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Silva, M. S.; Roehrs, J. A. *PeerJ* **2018**, 6, e4706.

obtido em 84% de rendimento (Esquema 3). Utilizando o disseleneto derivado do glicerol o produto desprotegido **10d** foi obtido com rendimento de 56% e por fim, utilizando o alquino alifático **9b** o produto **10f** foi obtido com rendimento de 94% (Esquema 3).



Esquema 3

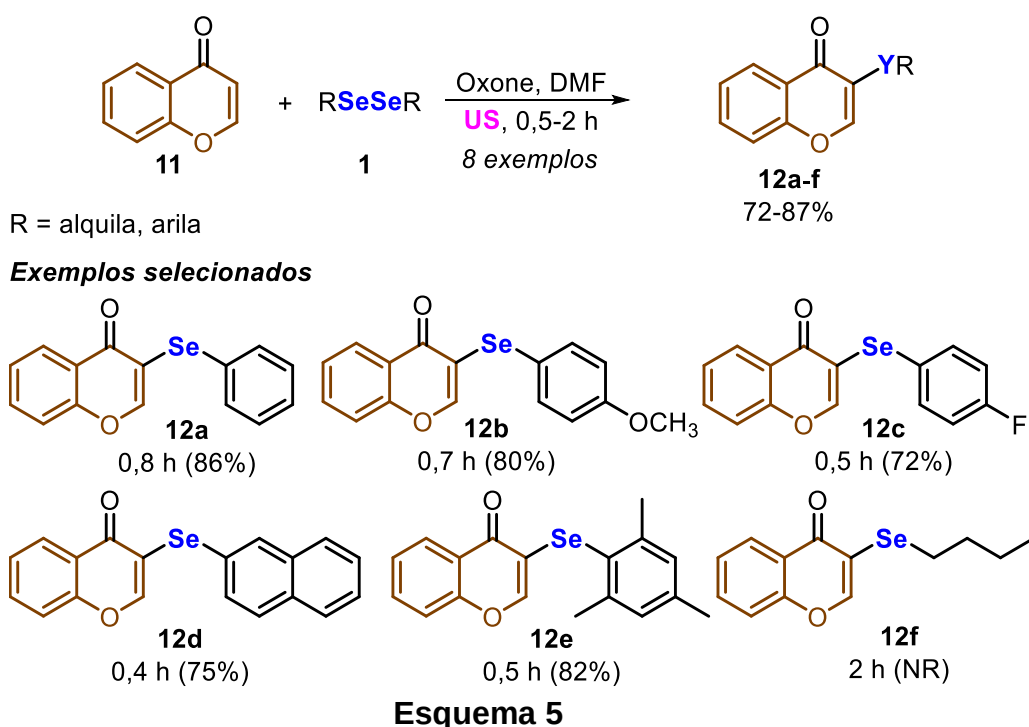
O mecanismo proposto inicia pela clivagem oxidativa da ligação Se-Se do disseleneto de difenila **1a** através da reação com Oxone, formando os intermediários **A** e **B**. Uma vez que a espécie de selênio eletrofílica **A** é formada, reage com a tripla ligação do alquino **9a** gerando o intermediário selenônio **C**. logo após ocorre uma ciclização intramolecular 6-*endo-dig*, formando o intermediário **D**. Este intermediário sofre uma desprotonação restaurando a aromaticidade do sistema e formando a espécie de dihidronaftaleno **E**, que por fim sofre uma desidratação formando o produto desejado **10a** (Esquema 4).



Esquema 4

Adicionalmente, descrevemos em 2020 a selenofuncionalização do núcleo cromona **11** em ultrassom proporcionando as 3-(organilselanil)-4H-cromen-4-onas **12** através da utilização de disselenetos de diarila **1** (Esquema 5).²⁰ Essas reações foram conduzidas eficientemente em condições brandas, utilizando Oxone como agente oxidante na presença de ultrassom e DMF como solvente. O estudo de variação do escopo reacional foi realizado através da utilização de diversos disselenetos de diorganoíla **1**, por exemplo quando foram utilizados disselenetos de diarila contendo grupos doadores e retiradores de elétrons ligados ao anel aromático, os produtos **12b** e **12c** foram obtidos com rendimentos de 80% e 72% (Esquema 5), disselenetos com substituintes volumosos proporcionaram os produtos **12d** e **12e** com rendimentos de 75% e 82% e em curtos tempos reacionais (0,4 e 0,5 h, respectivamente) (Esquema 5). Porém, quando se estendeu o método a utilização de disseleneto substituído com porção alifática o produto **12f** não foi obtido (Esquema 5).

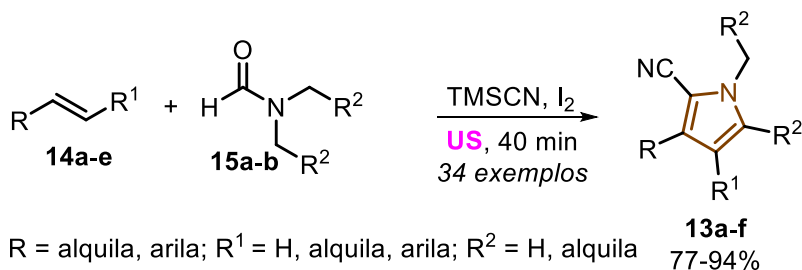
²⁰ Araujo, D. R.; Lima, Y. B.; Barcellos, A. M.; Jacob, R. G.; Silva, M. S.; Perin, G. *Arkivoc* **2020**, 2020, 276-286.



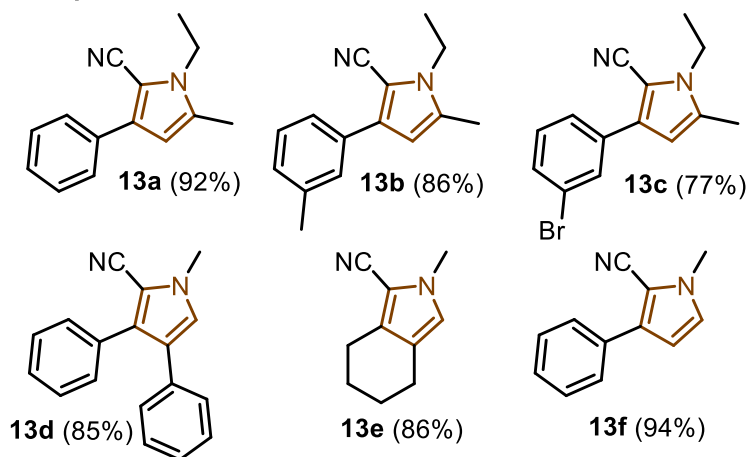
Em relação a síntese de compostos heterocíclicos através da irradiação ultrassônica, He e colaboradores²¹ demonstraram no ano de 2020 a eficiência do ultrassom para a síntese de tri- e tetra-pirrolcarbonitrilas **13** substituídas, através de uma reação multicomponente de estirenos **14**, TMSCN e formamidas dissustituídas **15** (Esquema 6). O método proposto utiliza iodo molecular como catalisador/oxidante e é livre de solvente, a reação ocorre em ultrassom em apenas 40 min. Os estudos iniciais foram realizados utilizando estireno **14a**, TMSCN e *N,N*-dietilacetamida **15a** formando o produto **13a** com rendimento de 92%. Logo após, foi realizado o estudo do escopo reacional, inicialmente foram variados os substituintes do estireno, quando substituintes tanto doadores quanto retirador de elétrons ligados na posição *orto* do anel aromático foram utilizados os produtos **13b** e **13c** foram obtidos em bons rendimentos (86% e 77%, respectivamente) (Esquema 6). Através da utilização do estireno substituído difeniletano **14d**, foi obtido o produto **13d** em 85% de rendimento após 40 min de reação. A utilização de um cicloalqueno **14e** possibilitou a síntese do composto **13e** em 86% de rendimento e por fim,

²¹ Gui, Q. W.; Teng, F.; Ying, S. N.; Liu, Y.; Guo, T.; Tang, J. X.; Chen, J. Y.; Cao, Z.; He, W. M. *Chin. Chem. Lett.* **2020**, *31*, 3241-3244.

quando utilizado *N,N*-dimetilformamida **15b**, o produto **13f** foi obtido com 94% de rendimento (Esquema 6).

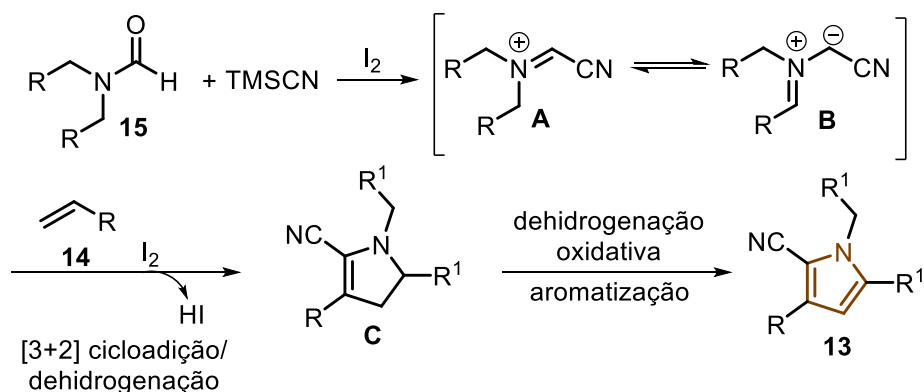


Exemplos selecionados



Esquema 6

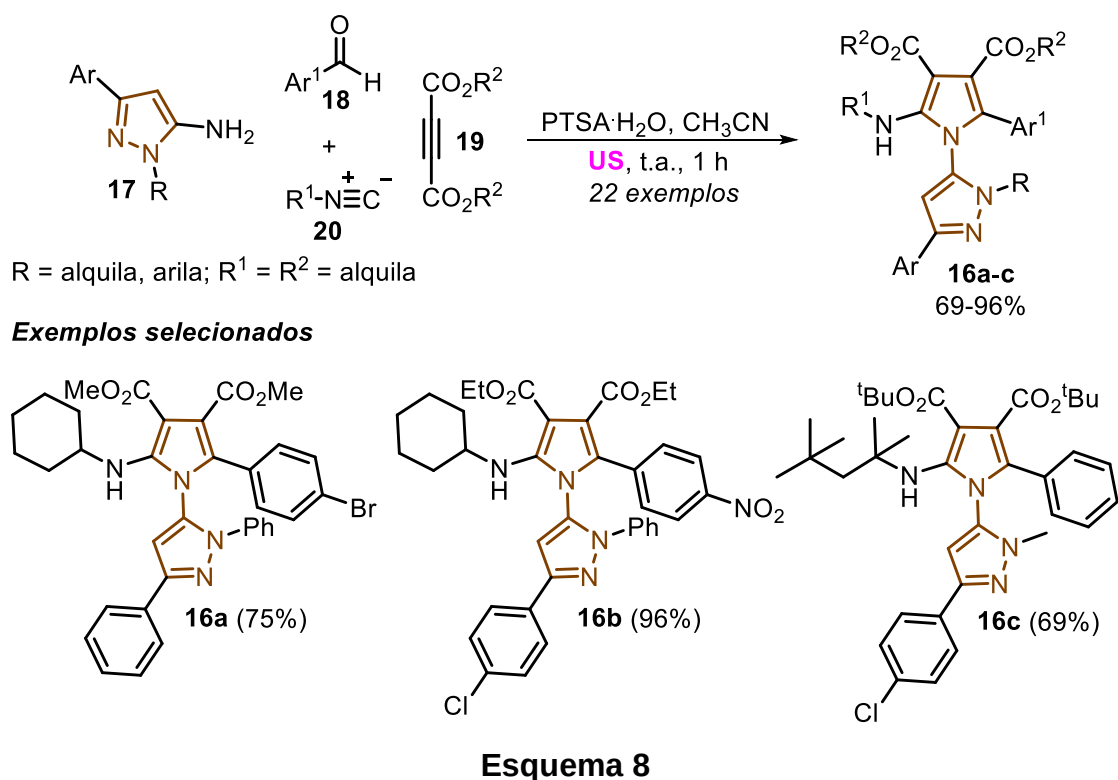
O mecanismo proposto para a cianação catalisada por iodo molecular assistida por ultrassom da formamida **15** com TMSCN fornece o intermediário **A** que está em ressonância com o intermediário **B** que é energeticamente mais favorável. Posteriormente, o intermediário **B** sofre uma cicloadição [3+2] regioseletiva com o estireno **14** seguido de uma desidrogenação *in situ* para formar o intermediário dihidropirrolcarbonitrila **C**. Por fim, o intermediário **C** sofre uma dehidrogenação oxidativa e rearomatização fornecendo o produto **13** (Esquema 7).



Esquema 7

Por fim, em 2021 Notash e colaboradores,²² descreveram a utilização de ultrassom para a síntese de pirróis ligados a pirazóis **16**. A reação multicomponente ocorre através da utilização de 5-amino-pirazóis **17**, aldeídos **18**, dialquilacetilenodicarboxilatos **19**, isocianatos **20** na presença de uma quantidade catalítica de PTSA·H₂O e utilizando acetonitrila como solvente (Esquema 8). Inicialmente, foi realizada a reação entre 5-amino-pirazol **17a**, 4-bromobenzaldeído **18a**, dimetil acetilenodicarboxilato (DMAD) **19a** e ciclohexil isocianeto **20a** proporcionando a síntese do produto **16a** em 75% de rendimento após 1 h de reação (Esquema 8). Logo após, foi realizado o estudo do escopo reacional variando os substituintes de todos os substratos e os produtos foram obtidos em rendimentos que variaram de moderados a bons (69-96%) (Esquema 8).

²² Nazeri, M. T.; Shaabani, A.; Notash, B. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, 19, 3722-3734.



2.2. Compostos heterocíclicos

Estima-se que cerca de 80% dos medicamentos encontrados no mercado possuem compostos heterocíclicos em sua estrutura química. Este dado demonstra a importância destes compostos e a sua grande aplicabilidade farmacológica, um exemplo mais específico é que dentre os 50 mais importantes medicamentos anticancerígenos 10 possuem como parte estrutural heterociclos contendo enxofre, oxigênio e nitrogênio.²³ As isoxazolininas são conhecidas por apresentarem uma vasta aplicabilidade biológica, como por exemplo atividade antifúngica,²⁴ anticâncer,²⁵ antiviral,²⁶ antileishmania²⁷ e

²³ Rao, R. N.; Jena, S.; Mukherjee, M.; Maiti, B.; Chanda, K. *Environ. Chem. Lett.* **2021**, 19, 3315-3358.

²⁴ Pasteris, R. J.; Hanagan, M. A.; Bisaha, J. J.; Finkelstein, B. L.; Hoffman, L. E.; Gregory, V.; Andreassi, J. L.; Sweigard, J. A.; Klyashchitsky, B. A.; Henry, Y. T.; Berger, R. A. *Bioorganic Med. Chem.* **2016**, 24, 354-361.

²⁵ Rao, B. V. D.; Sreenivasulu, R.; Rao, M. V. B. *Russ. J. Gen. Chem.* **2019**, 89, 2115-2120.

²⁶ Yang, Z. B.; Li, P.; He, Y.-J. *Molecules* **2019**, 24, 3766-3783.

²⁷ Trefzger, O. S.; Barbosa, N. V.; Scapolatempo, R. L.; Neves, A. R.; Ortale, M. L. F. S.; Carvalho, D. B.; Honorato, A. M.; Fragoso, M. R.; Shuiguemoto, C. Y. K.; Perdomo, R. T.; Matos, M. F. C.; Chang, M. R.; Arruda, C. C. P.; Baroni, A. C. M. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2019**, e1900241.

antiparasitária,²⁸ como é o caso do Simparic^{®29} (Figura 3a), medicamento utilizado para eliminação de parasitas em animais domésticos. Já os compostos derivados de *N*-óxidos ganham destaque devido a sua aplicação farmacológica³⁰, como exemplo o Minoxidil^{®31} (Figura 3b) que é utilizado para o tratamento de alopecia. Adicionalmente, os compostos *N*-óxidos são amplamente aplicados na síntese orgânica como intermediários sintéticos podendo atuar por exemplo como reagentes nucleofílicos e eletrofílicos.³²

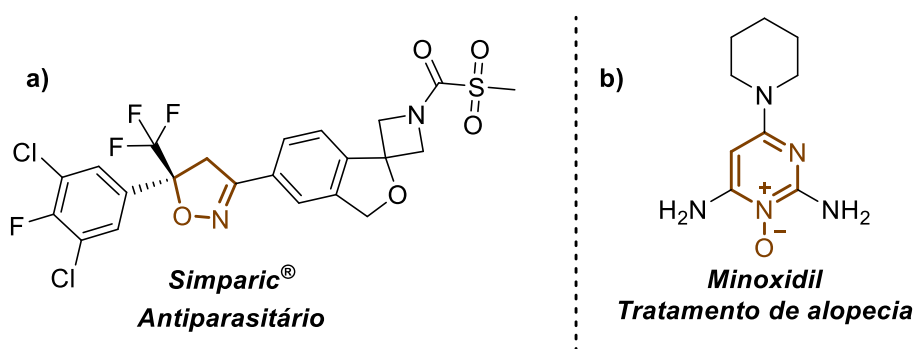


Figura 3: Estrutura do Simparic[®] e Minoxidil[®].

2.2.1. Síntese de isoxazolinas

A ciclização de oximas β - γ insaturadas **2** com iodo molecular foi descrita por Xu e colaboradores no ano de 2019.³³ Neste procedimento, o iodo foi ativado utilizando *tert*-butil hidroperóxido (TBHP) e gerando as espécies eletrofílicas *t*BuOI e IOH que reagiram com a oxima **2** na presença de água como solvente a temperatura ambiente possibilitando a obtenção de 22 isoxazolinas iodadas **21** (Esquema 9). A avaliação do escopo reacional, demonstrou que o método desenvolvido é eficiente para a reação de diversas oximas substituídas com grupos doadores e retiradores de elétrons ligados ao anel aromático, grupo éster, grupos volumosos e grupos heteroaromáticos. Em todos os casos os produtos **21a-d** foram obtidos com rendimentos que variaram de moderados a bons (22-94%) após 15 h de reação. Em

²⁸ a) McTier, T. L.; Chubb, N.; Curtis, M. P.; Hedges, L.; Inskip, G. A.; Knauer, C. S.; Menon, S.; Mills, B.; Pullins, A.; Zinser, E.; Woods, D. J.; Meeus, P. *Vet. Parasitol.* **2016**, 222, 3-11. b) Rufener, L.; Danelli, V.; Bertrand, D.; Sager, H. *Parasit. Vectors* **2017**, 10, 1-15.

²⁹ Shankar, R.; Kumar, G. *ChemMedChem* **2020**, 16, 430-447.

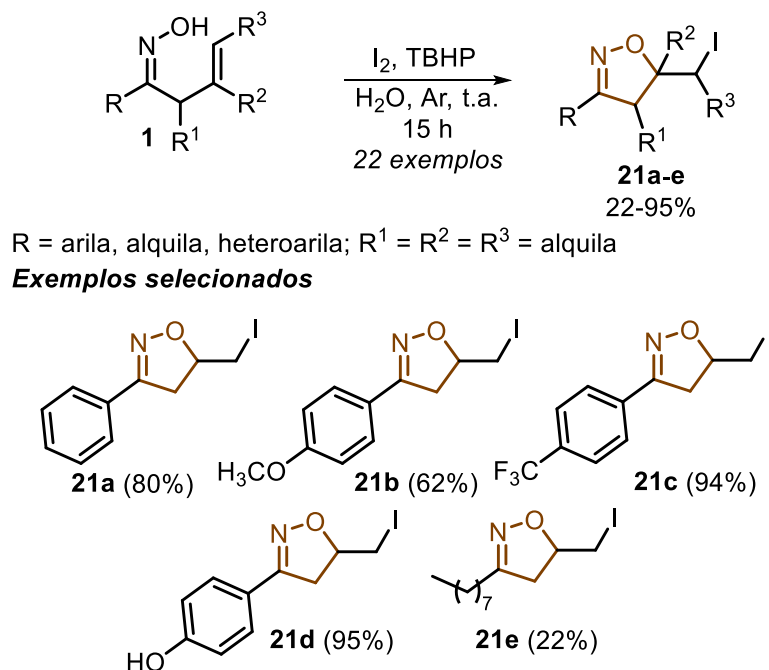
³⁰ Mfuh, A. M.; Larionov, O. V. *Curr. Med. Chem.* **2015**, 22, 2819-2857.

³¹ Lantaño, B.; Vallejo, S. B.; Postigo, A. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 6718-6727.

³² a) Baykov, S. V.; Boyarskiy, V. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, 56, 814-823; b) Albini, A.; Pietra, S. *Heterocyclic N-Oxides*, 1st ed.; CRC Press: Boca Raton, FL, USA, **1991**; p. 111-191.

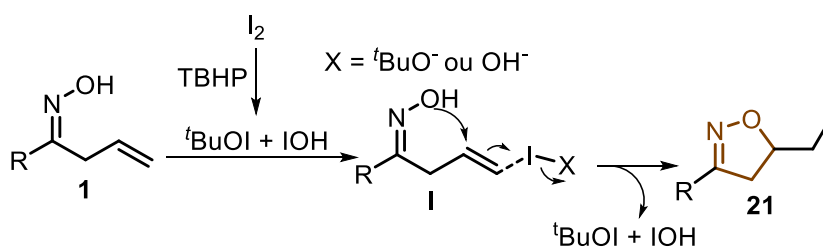
³³ Li, X.; Wang, X.; Wang, Z.; Yan, X.; Xu, X. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2019**, 7, 1875-1878.

contrapartida, quando foi utilizada uma oxima contendo grupo alifático, o produto desejado **21e** foi obtido em apenas 22% de rendimento, devido à instabilidade da oxima alifática (Esquema 9).



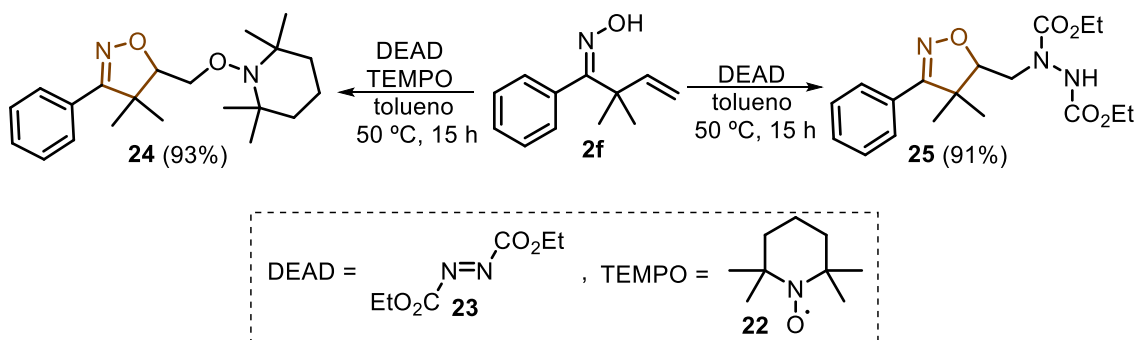
Esquema 9

A proposta mecanística descrita pelos autores inicia com a geração de duas espécies eletrofílica de iodo, ^tBuOI e IOH, geradas através da reação de I₂ e TBHP. Logo após, a dupla ligação (C-C) da oxima **1** reage com as espécies eletrofílicas, gerando o intermediário **I**, e em seguida ocorre um ataque intramolecular do grupo hidroxila da oxima, gerando o produto **21** (Esquema 10).



Esquema 10

Uma reação de ciclização radicalar trapeada por um radical estável foi descrita por Han e colaboradores no ano de 2012.³⁴ A ciclização 5-*exo-trig* de oximas β - γ insaturadas **2f** foi realizada utilizando inicialmente 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxila (TEMPO) **22** como iniciador e trapeador radicalar, porém, com o intuito de aumentar o rendimento do produto desejado os autores avaliaram a utilização do iniciador radicalar Azodicarboxilato de dietila (DEAD) **23**. Utilizando 1 equivalente de DEAD **23** e TEMPO **22** foi possível realizar a síntese da isoxazolina trapeada com TEMPO **24** com 93% de rendimento após 15 horas de reação a 50 °C utilizando tolueno como solvente (Esquema 11). Estudos posteriores demonstraram que aumentando a quantidade de DEAD **25** para 3 equiv e realizando a reação sem a presença de TEMPO, ocorria a formação do isoxazol trapeado com DEAD **25** com 91% de rendimento após 15 horas de reação a 50 °C utilizando tolueno como solvente (Esquema 11).

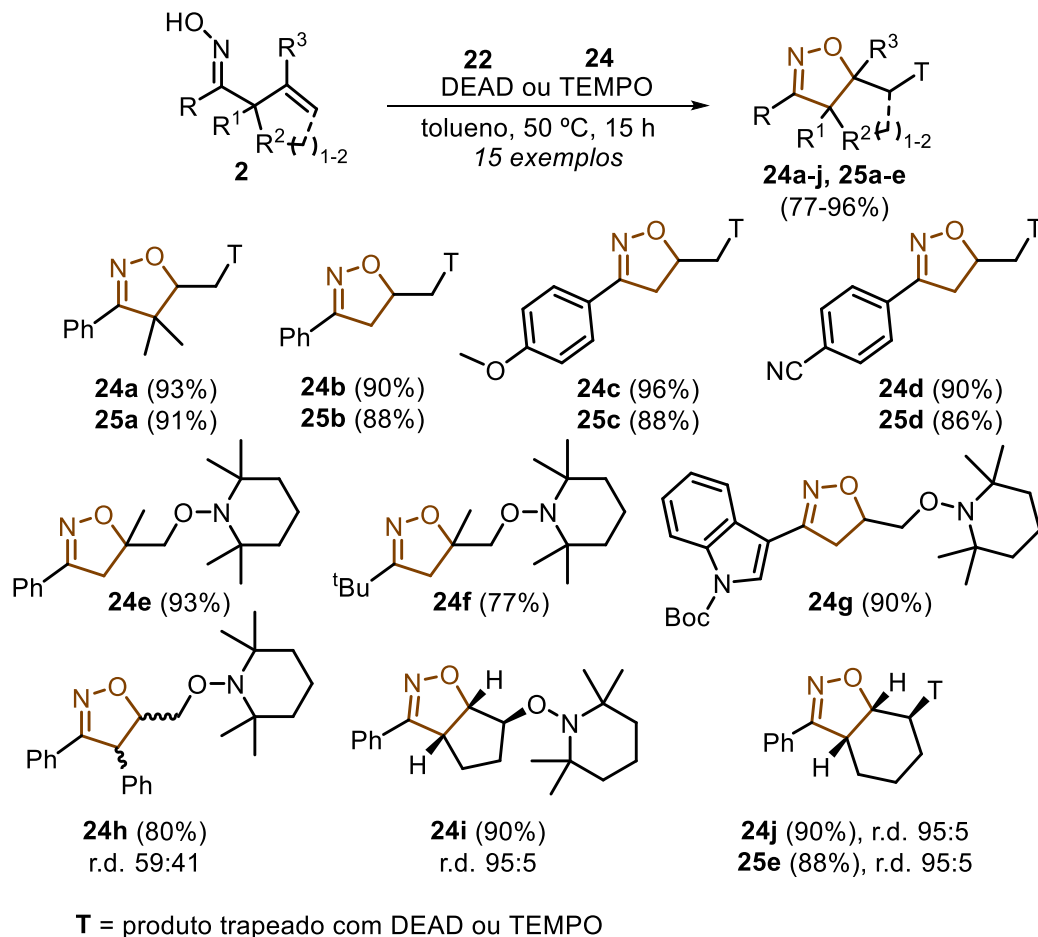


Esquema 11

Após ser definida a melhor condição reacional, o estudo de versatilidade do método foi realizado utilizando oximas substituídas. Inicialmente, foi utilizada a oxima **2a**, a utilização dessa oxima não demonstrou influência na reatividade da reação e os produtos desejados **24b** e **25b** foram obtidos após 15 h de reação em 90% e 88% de rendimento, respectivamente (Esquema 12). Adicionalmente, quando oximas substituídas com grupos doador ($R = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$) e retirador ($R = 4\text{-CNC}_6\text{H}_4$) de elétrons ligados ao anel aromático foram utilizadas, os produtos trapeados **24c-d** e **25c-d** foram obtidos com

³⁴ Han, B.; Yang, X. L.; Fang, R.; Yu, W.; Wang, C.; Duan, X. Y.; Liu, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1-6.

rendimentos que variaram de 86-96%, não demonstrando também diferença significativa na reatividade da reação em comparação a utilização da oxima neutra **2a** (Esquema 12).

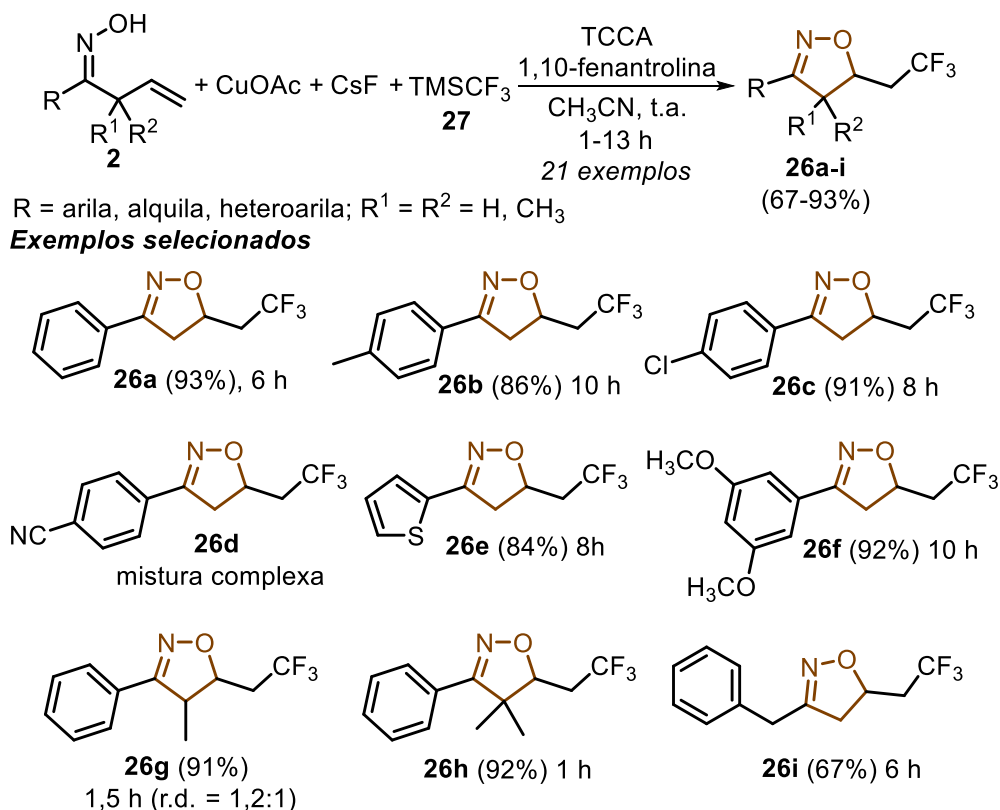


Esquema 12

Os resultados demonstram que um grupo metila ligado na posição β da oxima não influencia na reatividade, levando a formação do produto **24e** em 93% de rendimento. Porém, quando um grupo alquila está ligado no carbono da isoxazolina ocorre um decréscimo no rendimento e o produto **24f** é obtido em apenas 77% de rendimento (Esquema 12). O produto heteroaromático **24g** foi obtido com um rendimento de 90% após 15 h de reação, demonstrando que o método é eficiente para a utilização de oximas substituídas com grupos heteroaromáticos (Esquema 12). Adicionalmente, a oxima **2g** substituída na posição α foi utilizada, quando $R^1 = C_6H_5$, ocorreu a geração de um estereoisômero **24h**, com rendimento de 80% e uma razão diastereoisomérica

de 59:41. Por fim, quando oximas contendo alquenos cíclicos foram utilizadas, os produtos **24i**, **24j**, **25e** foram obtidos com rendimentos que variaram de 88-90% e em todos os casos obtiveram razão diastereoisomérica de 95:5 (Esquema 12).

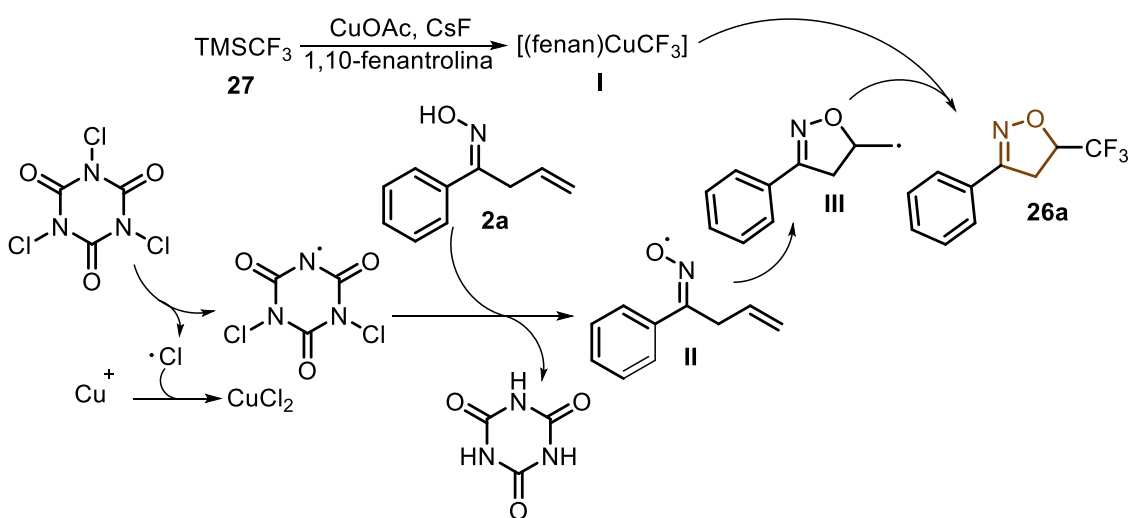
Em 2017 Hu e colaboradores³⁵ descreveram a reação em cascata para a obtenção de trifluormetil 4-5-dihidroisoxazóis **26**, esta reação ocorreu através da trifluormetilação de oximas alílicas **2** na presença de ácido triclorocianúrico (TCCA) e trifluormetiltrimetilsilano **27** (TMSCF₃) (Esquema 13). Através de estudos de otimização reacional, os autores chegaram à conclusão de que a utilização de um sistema de acetato de cobre (CuOAc), fluoreto de cério (CsF), 1,10-fenantrolina e TMSCF₃ **27** formava um complexo estável trifluormetilado ([(phen)CuCF₃]), desta forma, utilizou-se estes reagentes juntamente com TCCA, acetonitrila e oxima a temperatura ambiente possibilitando a síntese de 21 compostos **26a-i** com rendimentos de moderados a excelentes em tempos reacionais que variaram de 1-13 h (Esquema 13).



Esquema 13

³⁵ Zhang, W.; Su, Y.; Wang, K. H.; Wu, L.; Chang, B.; Shi, Y.; Huang, D.; Hu, Y. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 376-379.

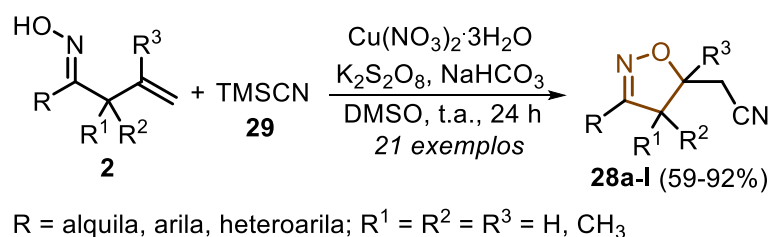
O mecanismo proposto para a síntese dos trifluormetil hidroxazóis **26**, é descrito inicialmente pela formação do intermediário **I**, o complexo é formado através da reação de TMSCF_3 **27**, CuOAc , CsF e fenantrolina. Paralelamente, ocorre a reação do TCCA com a oxima **2a** levando a formação do intermediário radicalar **II** e ácido cianúrico, logo após ocorre a ciclização radicalar do intermediário **II**, formando o intermediário **III** que em seguida captura um próton do intermediário **I** levando a formação do produto desejado **26a** (Esquema 14).



Esquema 14

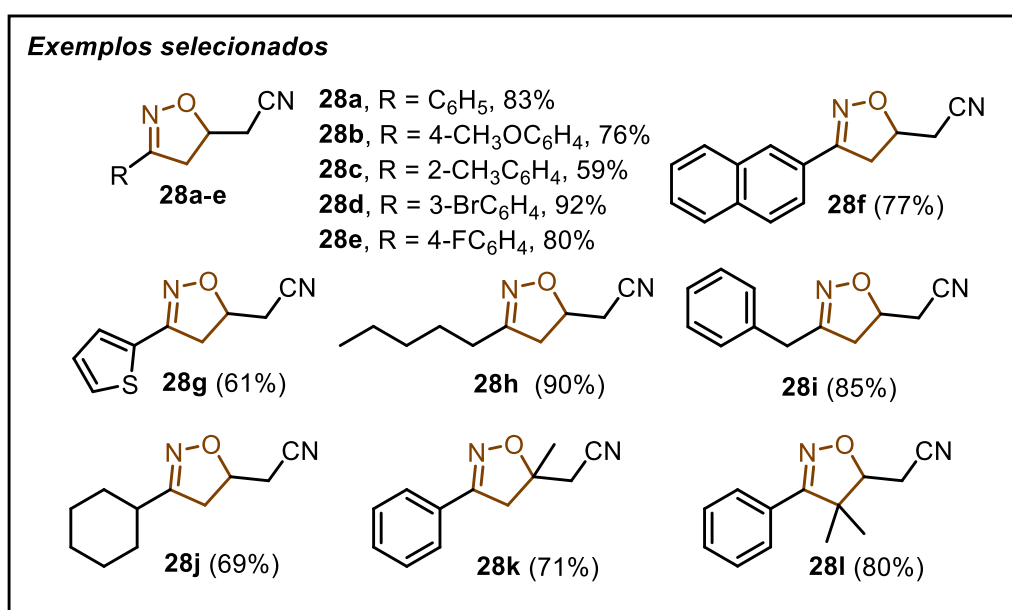
De forma semelhante, uma ciclização em cascata de oximas catalisada por cobre foi descrita por Zhu e colaboradores no ano de 2017.³⁶ Os autores descrevem a obtenção de isoxazolininas contendo ciano **28** através da reação de oximas β - γ insaturadas **2** com cianeto de trimetilsilano (TMSCN) como fonte de ciano, nitrato de cobre tri-hidratado ($\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$), persulfato de potássio ($\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$) como agente oxidante, bicarbonato de potássio (NaHCO_3) e dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente reacional (Esquema 15). O método proposto possibilitou a síntese de 21 isoxazolininas contendo ciano **28** com rendimentos que variaram de moderados a bons (59-92%) a temperatura ambiente após 24 h de reação (Esquema 15).

³⁶ Meng, F.; Zhang, H.; Guo, K.; Dong, J.; Lu, A. M.; Zhu, Y. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 10742-10747.



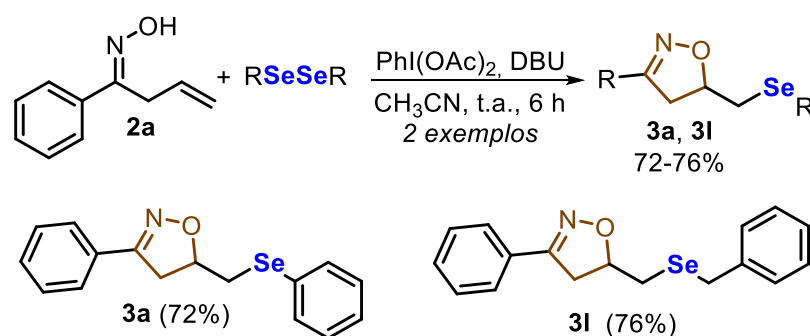
Esquema 15

Uma grande variedade de oximas substituídas foram utilizadas no estudo de escopo reacional, quando grupos doadores e retiradores de elétrons foram variados na posição R da oxima os produtos **28b-e** foram obtidos com rendimentos que variaram de 59-92% (Esquema 16). O método foi eficiente para a utilização de uma oxima contendo grupo volumoso 2-nafitil **2e** e heteroaromático **2h**, os produtos **28f** e **28g** foram obtidos em 77% e 61% de rendimento, respectivamente (Esquema 16). Quando oximas com substituintes alifáticos na posição R foram utilizadas, ocorreu a formação dos produtos desejados **28h-j** com rendimentos que variaram de 69-90% (Esquema 16). E por fim, foram utilizadas oximas com variação na posição α ($\text{R}^3 = \text{CH}_3$) **2g** e na posição β ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3$) **2f**, em ambos os casos ocorreu de forma eficiente a obtenção dos produtos desejados **28k** e **28l** com rendimentos de 71% e 80%, respectivamente (Esquema 16).



Esquema 16

Poucos relatos descrevem a síntese de isoxazóis contendo grupos organosselenenila, por exemplo 4,5-di-hidroisoxazóis ou isoxazolinas contendo átomos de selênio foram obtidos através da selenofuncionalização de oximas β,γ -insaturadas **2** descrito por Yu e colaboradores,³⁷ os autores relataram a utilização de espécies de iodo hipervalente, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) e acetonitrila (Esquema 17). Após 6 h de reação os autores relataram a obtenção de apenas dois isoxazóis funcionalizados com selênio **3a** e **3l**, quando foi utilizado disseleneto de difenila **1a**, o produto **3a** foi obtido em 72% de rendimento e quando foi utilizado disseleneto de dibenzila **2**, o produto **3l** foi obtido em 76% de rendimento (Esquema 17).

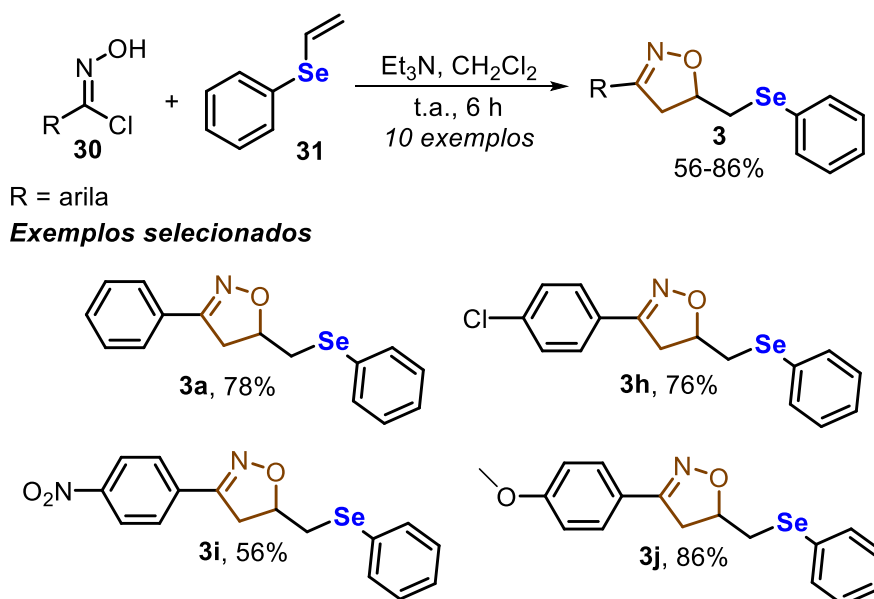


Esquema 17

Xu e colaboradores³⁸ descreveram a reação entre cloro oximas **30**, selenetos de alila **31**, trietilamina e diclorometano através de uma ciclização 1,3-dipolar. Os autores relataram que as condições reacionais utilizadas nesta síntese já eram previamente descritas na literatura, e desta forma ocorreu somente a variação do escopo reacional, foram utilizadas cloro oximas substituídas com grupos doadores e retiradores de elétrons ligados ao anel aromático, todos os produtos **3** foram obtidos com rendimentos que variaram de moderados a bons (56-86%) indicando que os substituintes não influenciam na reatividade da reação (esquema 18).

³⁷ Yu, J. M.; Cai, C. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 490-498.

³⁸ Xu, W. M.; Tang, E.; Huang, X. *Tetrahedron* **2005**, 61, 501-506.

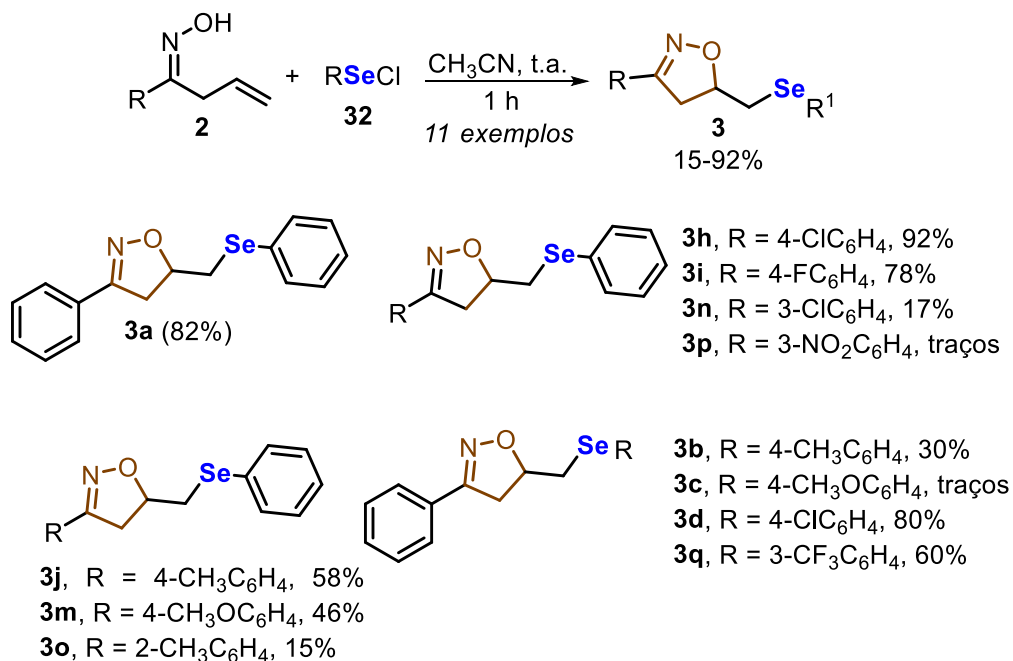


Esquema 18

Lenardão e colaboradores³⁹ descreveram a ciclização eletrofílica entre oximas β,γ -insaturadas **2**, cloretos de organilselenenila **32** utilizando acetonitrila como solvente a temperatura ambiente e 1 h de reação (Esquema 19). Após definida a melhor condição reacional, o estudo do escopo reacional foi realizado e foram utilizadas diversas oximas com grupos doadores e retiradores de elétrons ligados ao anel aromático e foram variados os substituintes do cloreto de organilselenenila. Inicialmente fixou-se o cloreto de fenilselenenila e foram variadas as oximas, de modo geral as oximas substituídas com grupos retiradores de elétrons na posição *para* no anel aromático, se mostraram mais eficientes nesta síntese resultando em produtos **3h** e **3i** com rendimentos que variaram de 78-92%, em contrapartida quando foram utilizadas oximas substituídas com grupos doadores de elétrons na posição *para* do anel aromático, foi observado um decréscimo no rendimento dos produtos **3j** e **3m** e estes foram obtidos com 58% e 46% de rendimento, respectivamente (Esquema 19). Quando foram utilizadas oximas substituídas na posição *meta* os produtos **3n** e **3o** foram obtidos com baixos rendimentos de 17% e 15%, respectivamente. Utilizando uma oxima substituída em *meta* com NO₂, não ocorreu a formação do produto **3p** (Esquema 19). Por fim, fixou-se a

³⁹ Lopes, E. F.; Penteadó, F.; Thurow, S.; Pinz, M.; Reis, A. S.; Wilhelm, E. A.; Luchese, C.; Barcellos, T.; Dalberto, B.; Alves, D.; Silva, M. S.; Lenardão, E. J. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 12452-12462.

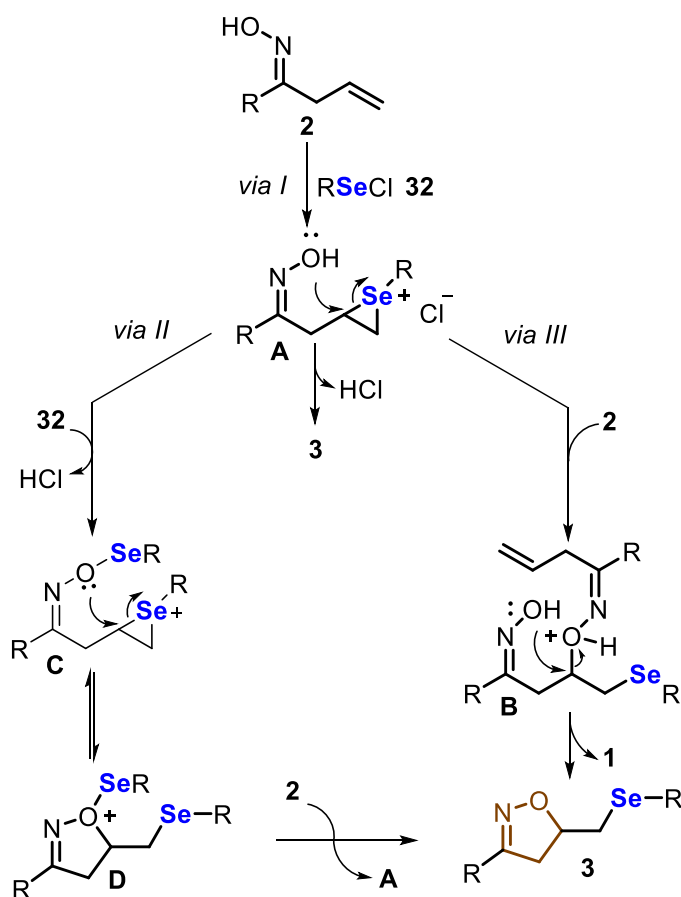
oxima **2a** e variou-se os substituintes do cloreto de organilselenenila, quando substituintes com grupos doadores de elétrons ligados ao anel aromático foram utilizados, o produto **3b** foi obtido em 30% de rendimento enquanto foram observados apenas traços do produto **3c** (Esquema 19). Em contrapartida, utilizando substituintes retiradores de elétrons, os produtos **3d** e **3q** foram obtidos em 80% e 60% de rendimento, respectivamente (Esquema 19).



Esquema 19

O mecanismo proposto ocorre inicialmente pela reação da oxima β,γ -insaturada **2** com a espécie eletrofílica de selênio **32**, formando o intermediário selenirânio **A**. A partir do intermediário **A**, a reação pode seguir três vias diferentes para sintetizar o produto **3**. Na via I, o selenirânio, intermediário **A** é convertido diretamente no produto desejado **3**, através do ataque nucleofílico intramolecular pelo oxigênio e eliminação de HCl (Esquema 20, caminho I). Alternativamente, pela via II o selenirânio **A** sofre uma abertura de anel ocasionada pelo ataque intramolecular da oxima **2**, formando o intermediário **C**, que é facilmente convertido em **D**, logo após ocorre uma ciclização intramolecular, liberando a oxima **2** como grupo de saída, e dando o produto desejado **3** (Esquema 20, caminho II). Uma terceira via envolve a formação do intermediário **B**, através da reação do intermediário **A** com a oxima **2**, logo

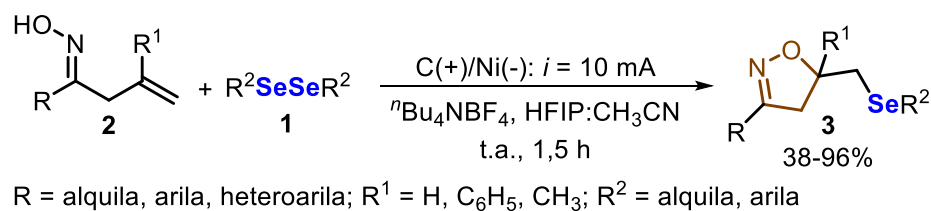
após, o intermediário **B** sofre uma ciclização intramolecular eliminando oxima **2** e formando o produto desejado **3** (Esquema 20, caminho III).



Esquema 20

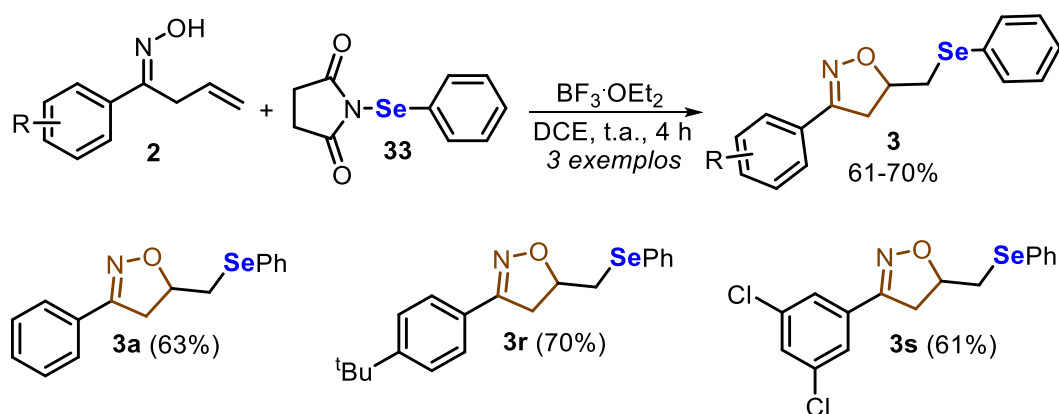
Em 2021, Xu e colaboradores⁴⁰ descreveram a ciclização eletroquímica de oximas **2** para a obtenção de isoxazolininas seleno-funcionalizadas **3**. Foi utilizada uma célula eletroquímica não dividida com eletrodo de níquel e solução eletrolítica de ^tBu₄NBF₄ (0,1 M) utilizando a mistura de hexafluoroisopropanol (HFPI) e CH₃CN (v = 1:9) como solvente, oximas **2** e disselenetos de diorganoíla **1** a temperatura ambiente por 1,5 horas (Esquema 21). O método se mostrou eficiente para uma vasta gama de substratos, foram variados tanto os substituintes das oximas **2** quanto dos disselenetos de diorganoíla **1** resultando na obtenção de 35 isoxazóis funcionalizados com selênio com rendimentos que variaram de 38-96% (Esquema 21).

⁴⁰ Gao, W.; Li, B.; Zong, L.; Yu, L.; Li, X.; Li, Q.; Zhang, X.; Zhang, S.; Xu, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 2431-2435.



Esquema 21

Uma ciclização mediada por BF₃·OEt₂ altamente eficiente de oximas β,γ-insaturadas foi descrita por Li e colaboradores no ano de 2020.⁴¹ A reação ocorreu através da utilização de *N*-arilselenosuccinamidas **33**, oximas **2** e BF₃·OEt₂ utilizando dicloroetano como solvente, a temperatura ambiente por 24 h (Esquema 20). Foram obtidos três isoxazóis funcionalizados com selênio, em todos os casos os produtos foram obtidos com rendimentos semelhantes, com grupo neutro o rendimento do produto **3a** foi de 63%, utilizando um grupo doador de elétrons ligado ao anel aromático (R = ^tBu) o produto **3r** foi obtido com 70% de rendimento e por fim, quando utilizou-se uma oxima substituída com grupo retirador de elétrons (R = 3,5-Cl) o produto **3s** foi obtido com 61% de rendimento (Esquema 22).



Esquema 22

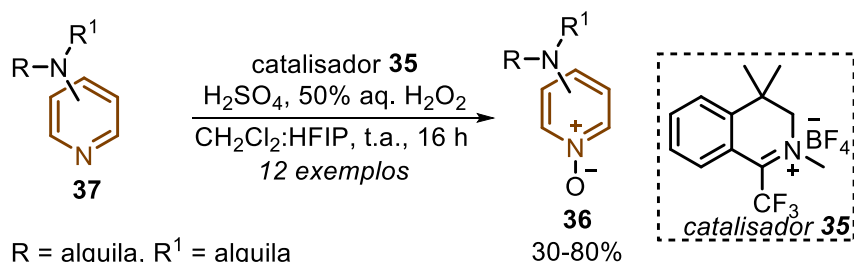
2.2.2. Síntese de derivados de *N*-óxidos

Em 2018 foi descrita por Hilinski e colaboradores,⁴² a primeira oxidação de heteroarenos funcionalizados com aminas **34**. O método ocorre através de organocatálise com sal de íminio (3,4-di-hidro-2,4,4-trimetil-1-

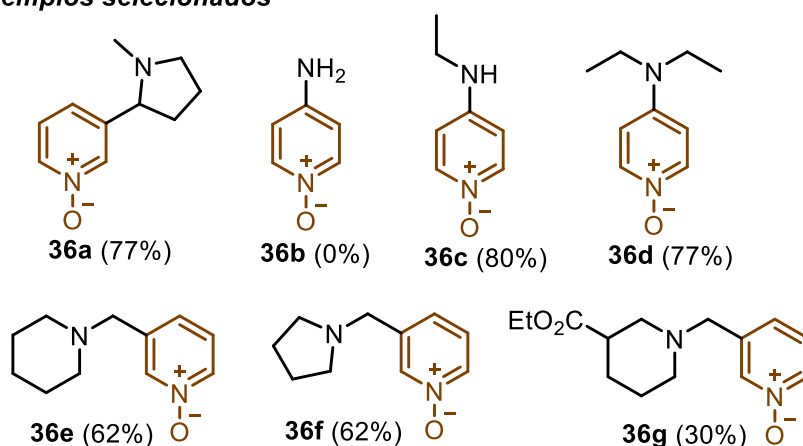
⁴¹ Yu, W.; Yang, S.; Wang, P. L.; Li, P.; Li, H. *Org. Biom. Chem.* **2020**, *18*, 7165-7173.

⁴² Dyer, R. M. B.; Hahn, P. L.; Hilinski, M. K. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2011-2014.

(trifluorometil)isoquinolina tetrafluoroborato) **35**, utilização de ácido de Bronsted (H_2SO_4 ou $\text{HBF}_4\cdot\text{OEt}_2$), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e a mistura de solventes $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{:HFIP}$ (5:1) a temperatura ambiente por 16 h ocasionando a síntese de *N*-óxidos de piridinas, quinolinas e isoquinolinas com rendimentos que variaram de moderados a excelentes (30-80%) (Esquema 23). Para a síntese de derivados de *N*-óxidos **36** foi utilizado H_2SO_4 como ácido de Bronsted e o catalisador **35**, objetivando o estudo de versatilidade do método piridinas com diferentes funções amina foram testadas, inicialmente foram utilizadas piridinas substituídas com amina primária **34a** ($\text{R} = \text{R}^1 = \text{H}$), secundária **34b** ($\text{R} = \text{H}$, $\text{R}^1 = \text{Et}$) e terciária **34c** ($\text{R} = \text{R}^1 = \text{Et}$) (Esquema 23). Quando foi utilizada a piridina funcionalizada com uma amina primária **34a** o produto **36b** não foi obtido e apenas foi observado o produto de oxidação da amina, por outro lado, piridinas funcionalizadas com amina secundária **34b** e terciária **34c** formaram os produtos **36c** e **36d** com rendimentos de 80% e 77%, respectivamente (Esquema 23). Foram utilizadas aminas cíclicas resultando nos produtos **36e**, **36f** e **36g** em 62%, 54% e 30% de rendimento, respectivamente (Esquema 23).



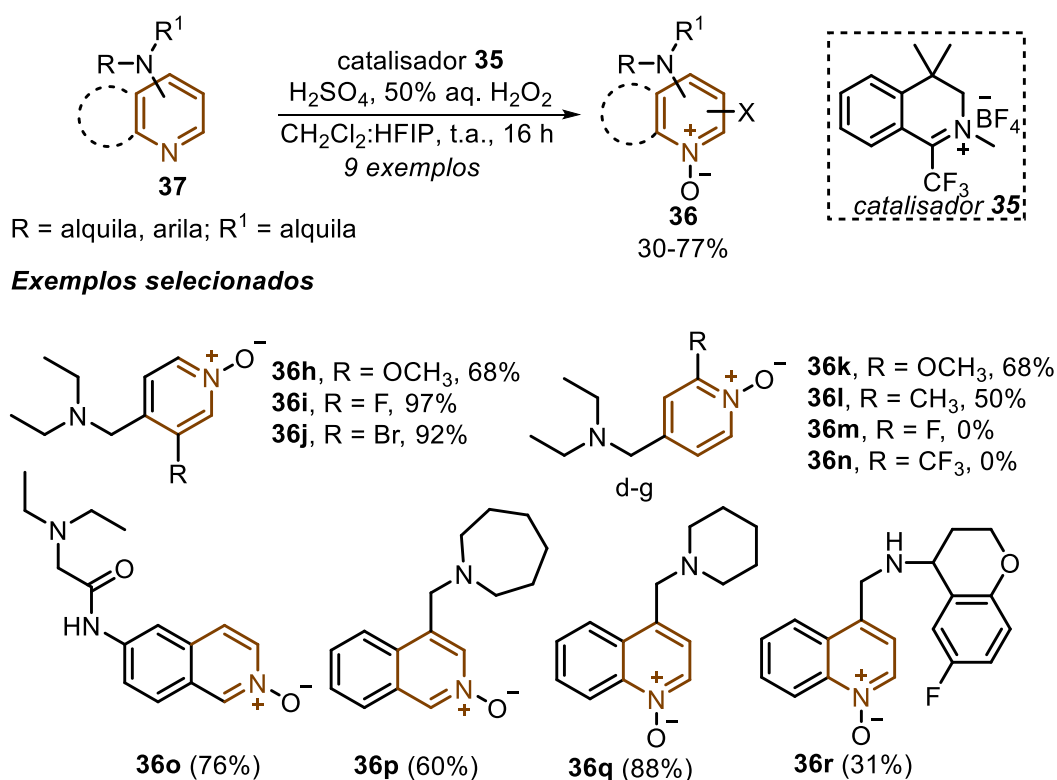
Exemplos selecionados



Esquema 23

Logo após foi estudada a versatilidade do método frente a diversos heteroarenos substituídos. Inicialmente foram utilizadas aminopiridinas **37**

funcionalizadas na posição 3 com grupos doadores e retiradores de elétrons ligados ao anel aromático, em todos os casos os produtos desejados **36h**, **36i** e **36j** foram obtidos com bons rendimentos (68-97%) (Esquema 24). Quando aminopiridinas funcionalizadas na posição 2 com grupos doadores de elétrons ligados ao anel aromático foram utilizadas, os produtos **36k** e **36l** foram obtidos com rendimentos de 73% e 50%, respectivamente (Esquema 24). Em contrapartida, quando aminopiridinas funcionalizadas na posição 2 com grupos retiradores de elétrons ligado ao anel aromático foram utilizadas não ocorreu a formação dos produtos **36m** e **36n**, o que pode ser explicado pela grande instabilidade desses compostos (Esquema 24).⁴³ Por fim, foi realizada a oxidação de substratos derivados de quinolina e isoquinolina e os produtos correspondentes **36o-r** foram obtidos com rendimentos de 31-88% (Esquema 24).

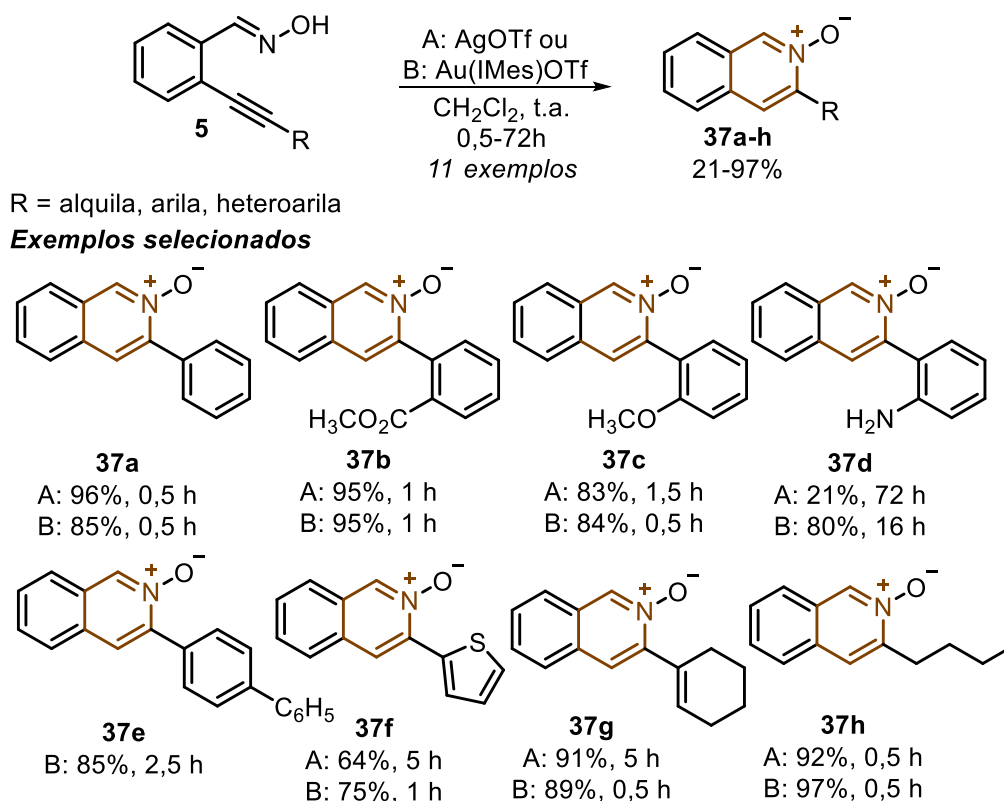


Esquema 24

⁴³ Sarantakis, D.; Sutherland, J. K.; Tortorella, C.; Tortorella, V. J. *Chem. Soc. C* **1968**, 72-73.

A ciclização intramolecular eletrofílica de *o*-alquinilbenzaldoximas **5** catalisada por Ag e Au foi descrita no ano de 2008 por Shin e colaboradores⁴⁴. A reação ocorre utilizando CH₂Cl₂ como solvente a temperatura ambiente, possibilitando a síntese de 11 isoquinolinas *N*-óxidos **37** com rendimentos que variaram de 21-97% com tempos reacionais de 0,5-72 h (Esquema 25). Durante a etapa de estudo da otimização reacional foram encontrados dois catalisadores eficientes para essa ciclização, o catalisador AgOTf e o catalisador Au(IMes)OTf, com o objetivo de comparar os catalisadores de Ag e de Au, foi aplicado o uso dos dois no estudo de escopo reacional juntamente com uma grande variedade de alquiniloximas **5** substituídas com diversos grupos alquila, arila e heteroarila. Por exemplo, quando foram utilizadas oximas substituídas na posição *orto* com diferentes grupos arila os produtos **37a-d** foram obtidos com rendimentos que variaram de 21-96% (método A) e 80-85% (método B) (Esquema 25). Logo após, o método foi aplicado a oximas substituídas com grupos bifenila, tienila, ciclohexenila e butila, e os produtos **37e-h** foram obtidos em bons rendimentos sendo, 64-92% (método A) e 89-97% (método B) (Esquema 25). Observando os resultados obtidos utilizando o método A (AgOTf) e o método B [Au(IMes)OTf], foi observado que de modo geral não ocorreu grandes diferenças nos resultados, o que indica que os dois catalisadores são altamente eficientes para a síntese de isoquinolinas *N*-óxidos **37** (Esquema 25).

⁴⁴ Yeom, H. S.; Kim, S.; Shin, S. *Synlett* **2008**, 6, 924-928.

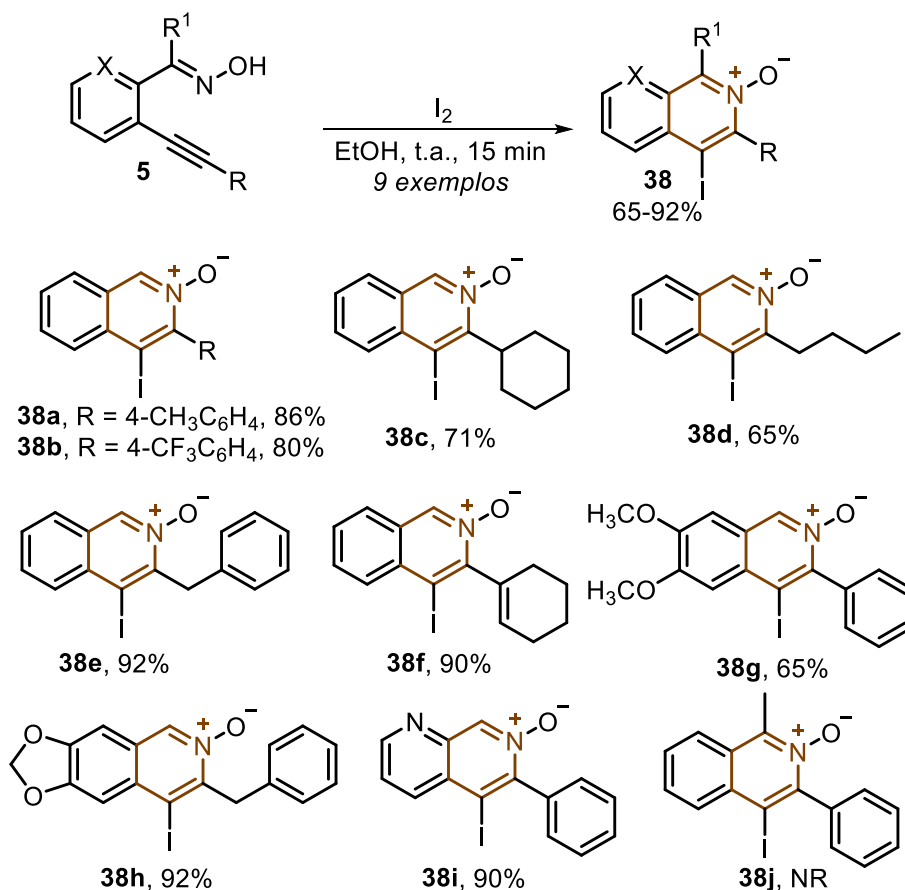


Esquema 25

Alquinoximas **5** também foram empregadas na reação de ciclização eletrofílica catalisada por iodo, proporcionando a síntese de iodoisoquinolinas *N*-óxidos **38**. O método proposto por Yamamoto e colaboradores⁴⁵ no ano de 2018, descreve a ciclização de oximas **5** na presença de iodo molecular, utilizando etanol como solvente a temperatura ambiente, com tempo reacional de apenas 15 min, proporcionando a síntese de 9 iodoisoquinolinas *N*-óxidos **38** com rendimentos que variaram de 65% a 92% (Esquema 26). No estudo do escopo reacional foram empregadas oximas contendo grupos doadores e retiradores de elétrons ligados ao anel aromático, em ambos os casos não ocorreu uma diferença significativa na reatividade da reação e os produtos **38a** e **38b** foram obtidos com rendimentos de 86% e 80%, respectivamente (Esquema 26). O método se mostrou eficiente também frente a alquinoximas com substituintes alquila, obtendo-se os produtos **38c-f** em bons rendimentos (Esquema 26). As 2-alquinoximas nas quais o anel aromático foi substituído com grupos RO, deram os correspondentes *N*-óxidos **38g** e **38h** com rendimentos de 65% e 92%, respectivamente (Esquema 26). A

⁴⁵ Huo, Z.; Tomeba, H.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5531-5533.

substituição de um átomo de carbono do anel aromático por um átomo de nitrogênio não afetou a ciclização e o produto **38i** foi obtido com 90% de rendimento. Por fim, utilizando uma oxima substituída em $R^1 = \text{CH}_3$, o produto **38j** não foi obtido (Esquema 26).

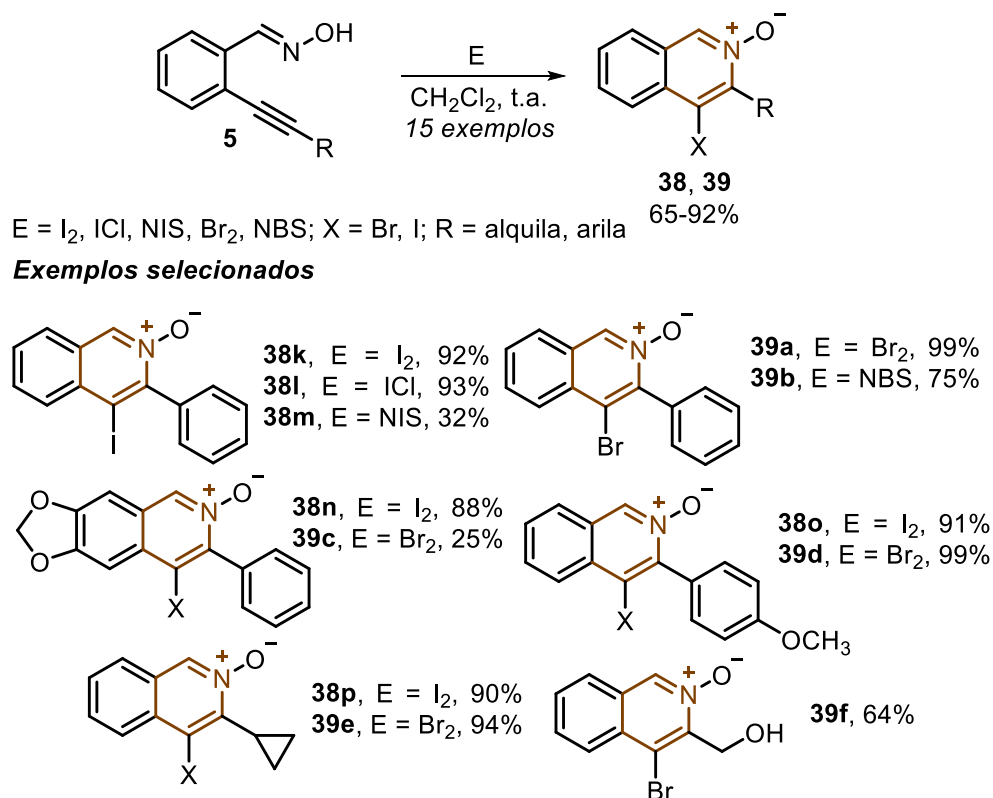


Esquema 26

Ainda em 2008, Wu e Ding,⁴⁶ descreveram a ciclização de alquiniloximas **5** utilizando diferentes fontes de halogênio proporcionando a síntese de 4-iodo- e 4-bromoisoquinolinas *N*-óxidos **38** e **39**, respectivamente através da utilização de CH₂Cl₂ como solvente a temperatura ambiente em 10 h ou 24 h de reação (Esquema 27). Como fonte eletrofílica de halogênio foram utilizados iodo molecular (I₂), cloreto de iodo (ICl), *N*-iodosuccinamida (NIS), bromo molecular (Br₂) e *N*-bromosuccinamida (NBS). De modo geral, a utilização de reagentes de iodo e de bromo mostraram ter reatividade semelhante para uma ampla gama de substratos. Entretanto, quando a oxima funcionalizada com o

⁴⁶ Ding, Q.; Wu, J. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1850-1854.

grupo 1,3-dioxolano foi utilizada, os produtos halogenados **38n** e **39c** foram obtidos com rendimentos de 88% e 25%, demonstrando então uma melhor reatividade quando utilizado o reagente eletrofílico de iodo (Esquema 27). Bons resultados foram obtidos quando utilizada a oxima com substituinte doador de elétrons ligado ao anel aromático, os produtos **38o** e **39d** foram obtidos com rendimentos de 91% e 99%, respectivamente (Esquema 27). O método foi estendido também a uma oxima alifática, e os produtos **38p** e **39e** foram obtidos em 90% e 94% de rendimento (Esquema 27). Por fim, foi utilizada uma oxima substituída com um grupo OH e produto bromado **39f** foi obtido em 64% de rendimento (Esquema 27).

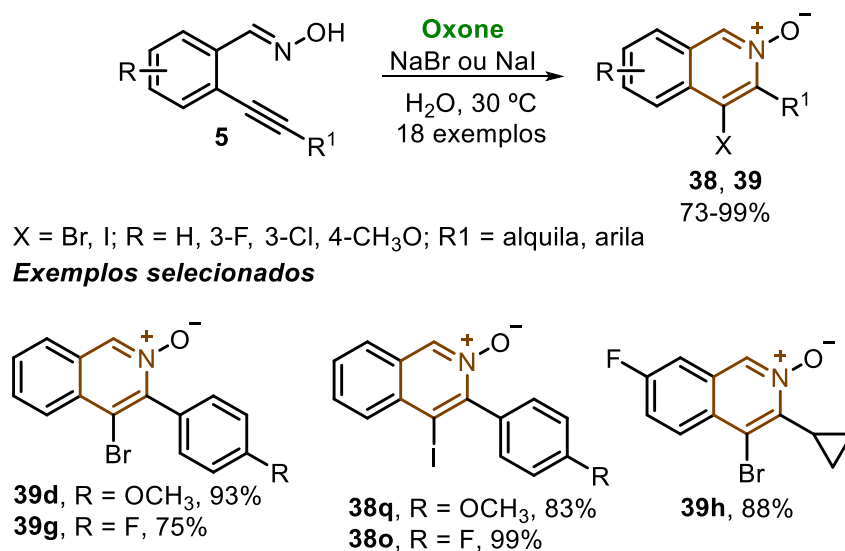


Esquema 27

Por fim, em 2013 Wu e colaboradores⁴⁷ descreveram a ciclização eletrofílica de alquinoximas **5** através da geração *in situ* de espécies eletrofílicas halogenadas. O método descreve a utilização de NaBr ou NaI com Oxone em meio aquoso a 30 °C, possibilitando a síntese de 10 4-bromoisoquinolinas *N*-óxidos **39** e 8 4-iodoisoquinolinas *N*-óxidos **38** (Esquema

⁴⁷ Wang, H.; Zhu, M.; Ye, S.; Wu, J. *RSC Adv.* **2013**, 3, 13626-13629.

28). O estudo de versatilidade do método se mostrou eficaz para uma vasta gama de substratos, por exemplo, quando foram utilizadas oximas com grupo doador de elétrons ligado ao anel aromático os produtos **38d** e **38q** foram obtidos com rendimentos de 93% e 83%, respectivamente (Esquema 28). Quando foi utilizada a oxima com grupo retirador de elétrons ligado ao anel aromático os produtos **39g** e **38o** foram obtidos com rendimentos de 75% e 99% (Esquema 28). Quando uma oxima alifática foi utilizada o produto bromado **39h** foi obtido com rendimento de 88%, os autores descrevem que quando foi utilizada essa oxima com NaI o produto foi obtido com rendimento inferior a 50% (Esquema 28).



Esquema 28

2.3. Compostos organocalcogênicos

Devido à grande aplicabilidade dos organocalcogênicos, bem como a importância farmacológica⁴⁸ destes compostos, diversos estudos estão sendo descritos em relação a suas sínteses. Compostos organosselênio foram utilizados em estudos de inibição da principal protease (Mpro) do vírus SARS-CoV-2 ocasionando uma diminuição do ciclo de vida do vírus,⁴⁹ como

⁴⁸ Santi, C. *Organoselenium Chemistry Between Synthesis and Biochemistry*, e-book, Bentham Science, **2014**.

⁴⁹ 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,

antifúngico combatendo espécies de *Candida*,⁵⁰ e ainda são relatadas para estes compostos as seguintes atividades farmacológicas: atividade antiedematogênica,⁵¹ anti-hiperalgésica,⁵² anti-amnésico,⁵³ antidepressivo⁵⁴, entre outras. Já os compostos de telúrio demonstraram ser potenciais antidepressivos⁵⁵ e também podem atuar na reversão da multirresistência do câncer.⁵⁶

Como mencionado na introdução desta tese, diversas metodologias descrevem a incorporação de calcogênios em compostos orgânicos, destacando a versatilidade de espécies eletrofílicas orgânicas de calcogênios. Os reagentes eletrofílicos podem ser preparados de diversas maneiras, por exemplo, através da clivagem oxidativa do disseleneto de diorganoíla **1** com bromo molecular ou cloro,²³ gerando espécies **32** e **40** (Figura 4) que também podem ser obtidas comercialmente, entretanto, possuem um custo elevado. Todavia, uma abordagem usual e mais relatada é a utilização de espécies com caráter eletrofílico formadas *in situ*, através da reação entre disselenetos de diarila **1** com persulfato de amônio⁵⁷ ou de potássio,⁵⁸ gerando espécies de sulfato de arilselenenila **41** (Figura 4). Já as espécies eletrofílicas de telúrio podem ser obtidas através de reações de diteluretos de diorganoíla **4** com bromo ou iodo molecular,⁵⁹ gerando as espécies **42** e **43** (Figura 4) e podem ser obtidas também através da reação de diteluretos de diorganoíla **4** com

F.; Liu, X.; Liu, L. W.; Guddat, W.; Xu, W.; Xiao, G.; Qin, C.; Shi, C.; Jiang, H.; Rao, Z.; Yang, H.; *Nature* **2020**, 582, 289-293.

⁵⁰ Siqueira, V. M.; Silva, B. G. M.; Passos, J. C. S.; Pinto, A. P.; Rocha, J. B. T.; Silva, C. A.; Costa, M. S. J. *Trace Elem. Med. Biol.* **2022**, 73, 127019-127026.

⁵¹ Wilhelm, E. A.; Soares, P. S.; Reis, A. S.; Barth, A.; Freitas, B. G.; Motta, K. P.; Lemos, B. B.; Vogt, A. G.; Fonseca, C. A. R.; Araujo, D. R.; Barcellos, A. M.; Perin, G.; Luchese, C. *Pharmacol. Rep.* **2019**, 71, 1201-1209.

⁵² Reis, A. S.; Vogt, A. G.; Pinz, M. P.; Voss, G. T.; Fonseca, C. A. R.; Paltian, J. J.; Peglow, T. J.; Vaucher, R. A.; Echenique, J. V. Z.; Soares, M. P.; Schumacher, R. F.; Perin, G.; Luchese, C.; Wilhelm, E. A. *Chem.-Biol. Interact.* **2019**, 311, 108790.

⁵³ Wilhelm, E. A.; Torres, M. L. C. P.; Pereira, C. F.; Vogt, A. G.; Cervo, R.; Santos, B. G. T.; Cargnelutti, R.; Luchese, C. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **2019**, 0291-0324.

⁵⁴ Sousa, F. S. S.; Birman, P. T.; Bampi, S. R.; Balaguez, R.; Alves, D.; Leite, M. R.; Nogueira, C. W.; Brüning, C. A.; Savegnago, L. *Neuropharmacology* **2019**, 146, 128-137.

⁵⁵ Hagar, M. Roman, G.; Eitan, O.; Noam, B. Y.; Abrham, Z.; Benjamin, S. *NeuroMolecular Med.* **2020**, 22, 437-446.

⁵⁶ Álvarez, E. D.; Rácz, B.; Marc, M. A.; Nasim, M. J.; Szemerédi, N.; Viktorová, J.; Jacob, C.; Spengler, G. *Drug Resist. Updat.* **2022**, 63, 100844-100868.

⁵⁷ Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Bartoli, D. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1417-1420.

⁵⁸ Santi, C.; Tidei, C. *Addition Reactions with Formation of Carbon-Sulfur and Carbon Selenium Bonds*, Oxford: Elsevier, Reino Unido, **2014**, p. 605-637.

⁵⁹ Santi, C.; Tidei, C. *Electrophilic selenium/tellurium reagents: Reactivity and their contribution to Green Chemistry*. John Wiley & Sons: New York, **2013**.

cloreto de tionila⁶⁰ (SO₂Cl₂) formando a espécie **44** (Figura 4), porém as desvantagens na geração dessas espécies é a grande instabilidade que elas possuem.

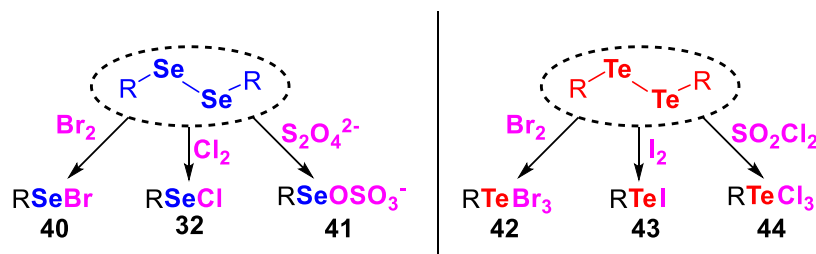
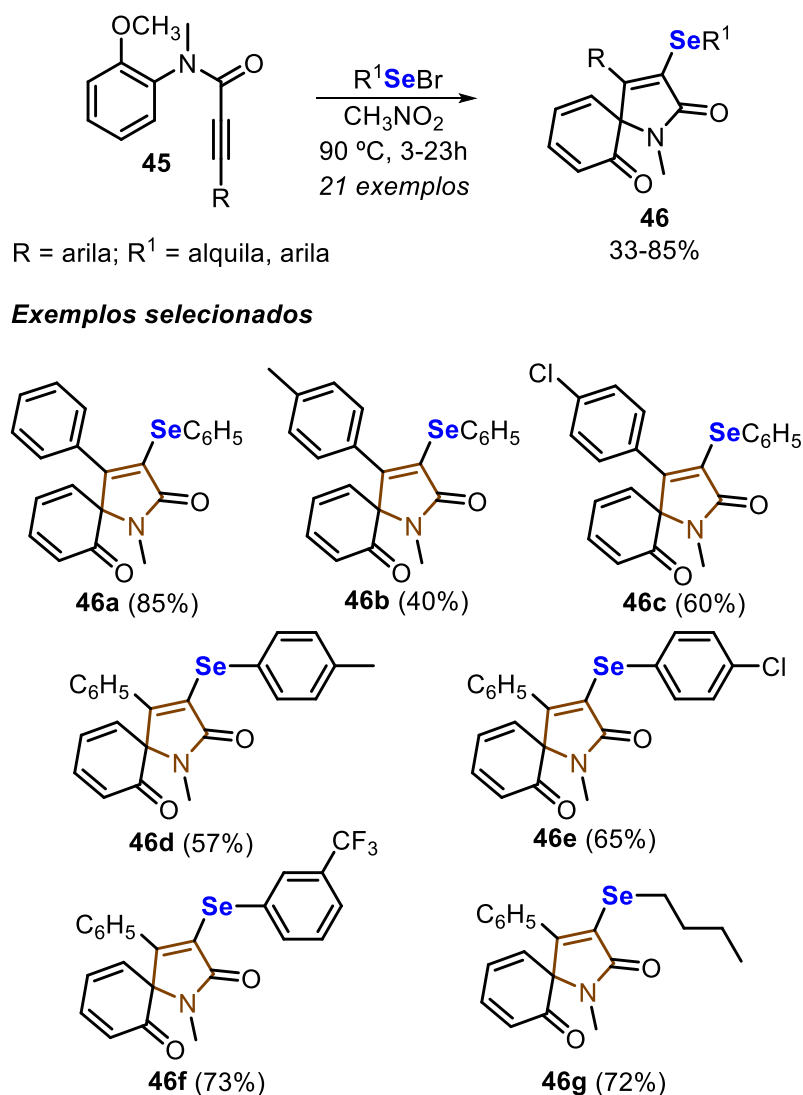


Figura 4: Estruturas químicas de espécies eletrofílicas de selênio e telúrio.

Zeni e colaboradores⁶⁰ no ano de 2020, descreveram a ciclização eletrofílica *6-endo-dig* de arilpropiolamidas **45** promovida por selênio, proporcionando a síntese de 3-organoselenilespiro[4,5]trienonas **46**. A reação padrão foi realizada utilizando *N*-(2-metoxifenil)-*N*-metil-3-fenilpropiolamidas **45a**, brometo de fenilselenenila **40** como espécie eletrofílica de selênio e nitrometano como solvente a 90 °C possibilitando a síntese da trienona **46a** com 85% de rendimento após 22 h de reação (Esquema 29). Logo após foi realizado o estudo do escopo reacional que possibilitou a síntese de 21 trienonas **46** com bons rendimentos (33-85%) e em tempos que variaram de 3 h a 23 h (Esquema 29). Quando propilamidas com grupos doador (R = 4-CH₃C₆H₄) e retirador de elétrons (R = 4-ClC₆H₄) ligados ao anel aromático foram utilizados, os produtos **46b** e **46c** foram obtidos com rendimentos de 40% e 60%, respectivamente, após 7 h de reação (Esquema 29). Adicionalmente, grupos arila e alquila ligados ao brometo de selenenila foram variados. Quando, grupos doador (R¹ = 4-CH₃C₆H₄) e retirador de elétrons (R¹ = 4-ClC₆H₄) ligados ao anel aromático estavam presentes os produtos **46d** e **46e** foram obtidos com rendimentos de 57% e 65%, respectivamente (Esquema 29). Utilizando a espécie eletrofílica de selênio substituída com um grupo fortemente retirador de elétrons (R¹ = 3-CF₃C₆H₄) o produto **46f** foi obtido em 73% de rendimento após 21 h de reação e por fim, utilizando uma espécie

⁶⁰ Recchi, A. M. S.; Rosa, P. H. P.; Back, D. F.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 3544-3551.

com substituinte alifático ($R^1 = C_4H_9$) o produto **46g** foi obtido com 72% de rendimento após 21 h (Esquema 29).

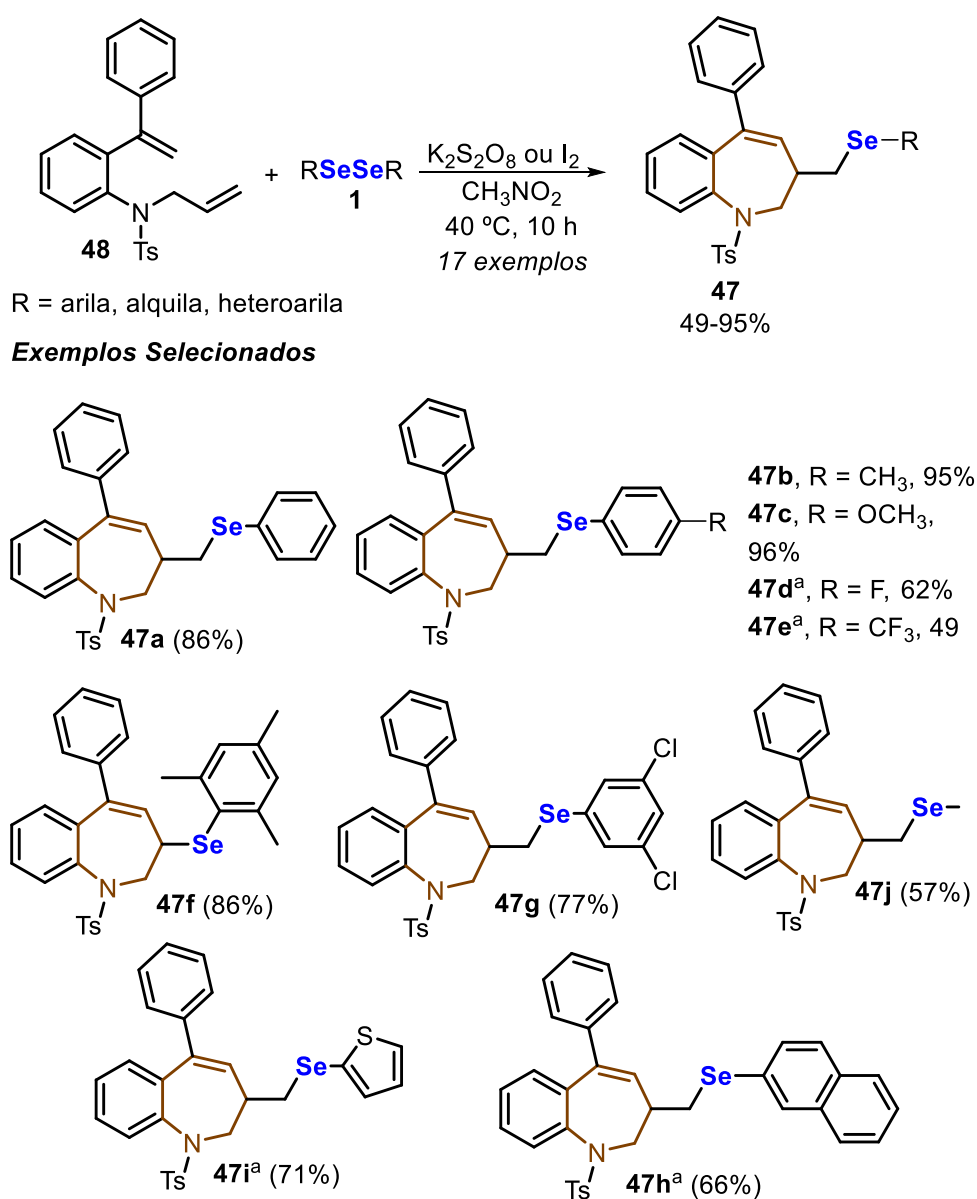


Esquema 29

Sun e colaboradores⁶¹ descreveram a geração *in situ* de espécies eletrofílicas de selênio através da utilização de disselenetos de diorganoíla **1** juntamente com $K_2S_2O_2$ ou I_2 para a síntese de seleno-benzo[*b*]azepinas **47**. Inicialmente, foi realizada a reação entre *N*-alil-4-metil-*N*-[2-(1-fenilvinil)fenil]-benzenosulfonamida **48a** com disseleneto de difenila **1a**, $K_2S_2O_8$ e CH_3CN como solvente a 40 °C, obtendo o produto **47a** com rendimento de 86% após 10 h de reação (Esquema 30). Foi realizado o estudo do escopo reacional

⁶¹ Zhang, Z.; Wang, S.; Tan, P.; Gu, X.; Sun, W.; Liu, C.; Chen, J.; Li, J.; Sun, K. *Org. Lett.* **2022**, 24, 2288-2293.

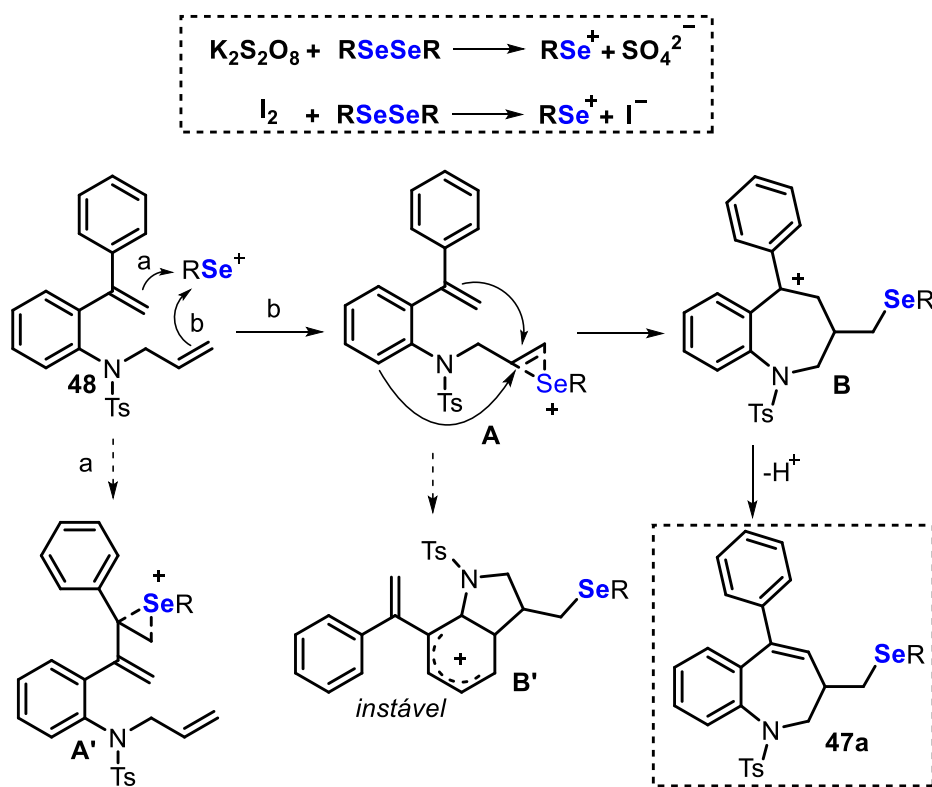
utilizando $K_2S_2O_8$ para a geração das espécies eletrofílicas, porém, em alguns casos ocorreu a necessidade da utilização de uma espécie oxidante mais forte e então foi utilizado I_2 . Substratos com grupos doadores de elétrons **48b-c** exibiram maior reatividade do que aqueles com grupos retiradores de elétrons ligados ao anel aromático **48d-e** (Esquema 30). Disselenetos polissubstituídos foram utilizados e demonstraram ser compatíveis com esta metodologia, possibilitando a obtenção dos compostos **47f-g** com rendimentos de 86% e 77% (Esquema 30). Por fim, foram utilizados disselenetos substituídos com grupos alquila, heteroarila e naftila proporcionando os produtos **47j-i** com rendimentos que variaram de 57-71% (Esquema 30).



^aCondições reacionais: Utilização de I_2 .

Esquema 30

Os autores propuseram um mecanismo que se inicia pela oxidação de $K_2S_2O_8$ ou I_2 e disselenetos de diorganoíla **1** formando *in situ* as espécies eletrofílica de selênio RSe^+ . Duas vias de reação poderiam ocorrer, uma delas levaria ao intermediário **A'** (Esquema 31, caminho a) que possui um grande impedimento estérico, o que leva a espécie eletrofílica de selênio a reagir diretamente com a dupla ligação alílica formando o intermediário **A** (Esquema 31, caminho b). Logo após pode ocorrer a ciclização 7-exo ou 5-exo, porém foi observada apenas a ciclização 7-exo que resultou no intermediário **B** que possui uma melhor estabilidade frente ao intermediário **B'**. Por fim, o intermediário **B** sofre uma desprotonação formando o produto desejado **47a** (Esquema 31).



Esquema 31

2.4. Utilização de Oxone em síntese orgânica

Algumas metodologias descrevem a utilização de Oxone para a geração de espécies eletrofílicas,⁶² a vantagem deste reagente frente aos habitualmente utilizados para a geração destas espécies está relacionado com o seu baixo custo, sua estabilidade, facilidade de manuseio, solubilidade em água, bem como sua baixa toxicidade.

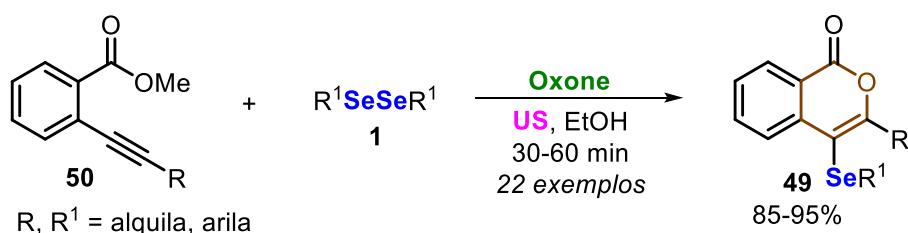
O Oxone é uma mistura composta por três sais inorgânicos ($2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$), sendo o peroximonosulfato de potássio (KHSO_5) a espécie ativa capaz de realizar diversas oxidações. Deste modo, este reagente vem sendo comumente empregado em síntese orgânica para realizar diversas transformações químicas. Neste contexto, em 2013, Hussain e col.⁶³ publicaram um artigo de revisão que relata a utilização de Oxone em oxidações de ligações C-H, funcionalização de olefinas, oxidação de diversos grupos funcionais, em reações de halogenação e ainda em proteções e desproteções de diversos substratos e mais recentemente, nosso grupo de pesquisa demonstrou a versatilidade da utilização de Oxone na síntese de diversos compostos heterocíclicos.¹³

Nos últimos anos nosso grupo de pesquisa se dedicou a estudar a geração de espécies eletrofílicas e/ou radicalares de calcogênio promovidas por Oxone, o que resultou por exemplo em um método assistido por ultrassom promovendo a síntese de 4-calcogenil-1*H*-isocromen-1-onas **49**, através de uma ciclização eletrofílica 6-*endo-dig* de 2-alquinilaril ésteres **50** utilizando EtOH como solvente (Esquema 32).^{12e} O estudo de versatilidade do método foi realizado e diversos dicalcogenetos de diarila **1** e 2-alquinilaril ésteres **50** foram utilizados. Os disselenetos de diarila **1** se mostraram eficientes frente ao método, proporcionando a síntese dos compostos **49a-d** em excelentes rendimentos, com tempo de reação variando entre 30 a 50 min (Esquema 32). O método também pode ser aplicado a disselenetos alquílicos **1** e os produtos **49e-f** foram obtidos em 90% e 94% de rendimento. Adicionalmente ésteres contendo grupos doadores e retiradores de elétrons ligados ao anel aromático e um éster com grupo alifático reagiram fornecendo os produtos **49g-j** em bons

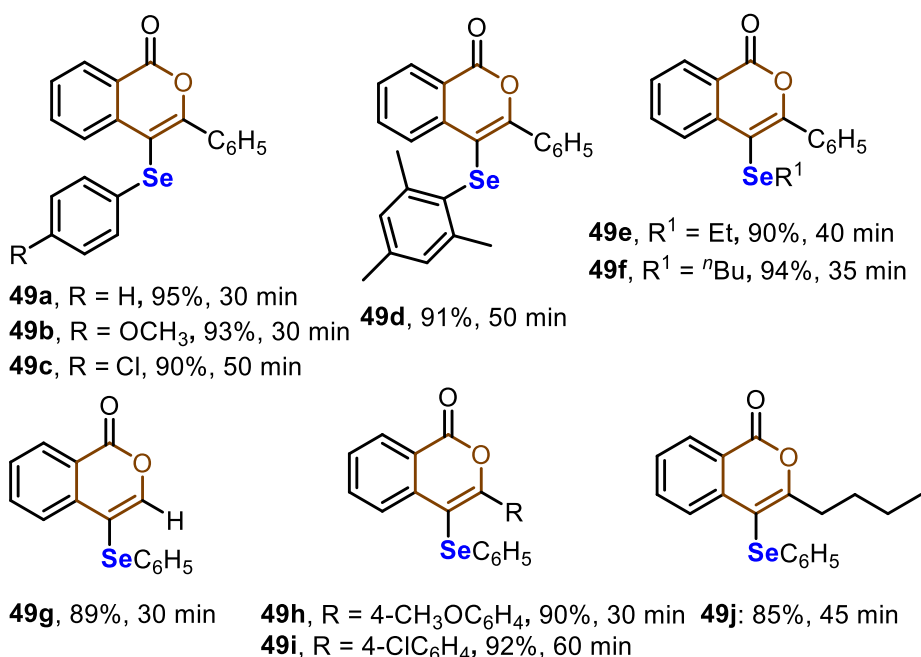
⁶² Lambert, K. M.; Bobbitt, J. M.; Eldirany, S. A.; Kissane, L. E.; Sheridan, R. K.; Stempel, Z. D.; Sternberg, F. H.; Bailey, W. F. *Chem. - A Eur. J.* **2016**, 22, 5156–5159.

⁶³ Hussain, H.; Green, I. R.; Ahmed, I. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 3329-3371.

a excelentes rendimentos, em um tempo de reação variando de 30 a 60 min (Esquema 32).

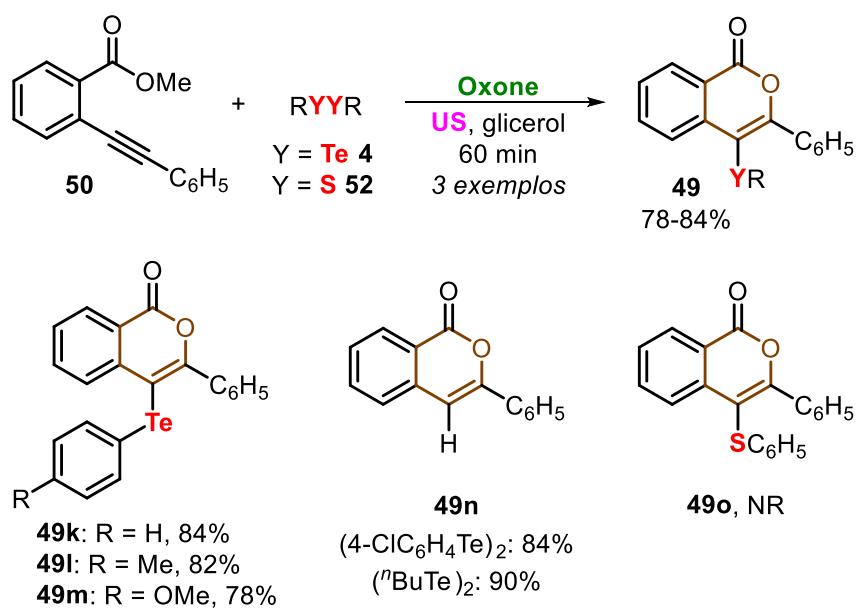


Exemplos selecionados



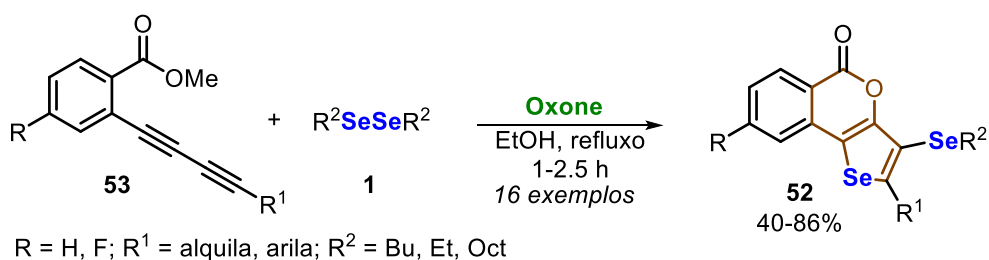
Esquema 32

Ainda, o escopo da reação foi expandido para isocromen-1-onas contendo telúrio **49k-n**, empregando glicerol como solvente. Os diteluretos de diarila **4** neutro e ricos em elétrons reagiram fornecendo os produtos **49k-m** em bons rendimentos sob sonicação por 1 h (Esquema 33). Porém, quando foram utilizados os diteluretos com substituintes 4-clorofenila e dibutila não ocorreu a síntese das respectivas isocromen-1-onas contendo telúrio **49**, e apenas a formação da 3-fenil-1*H*-isocromen-1-ona **49n** foi observada nestes casos. Outra limitação do método foi a utilização de dissulfeto de difenila **51** tendo em vista que não foi observada a síntese do produto **49o** (Esquema 33).

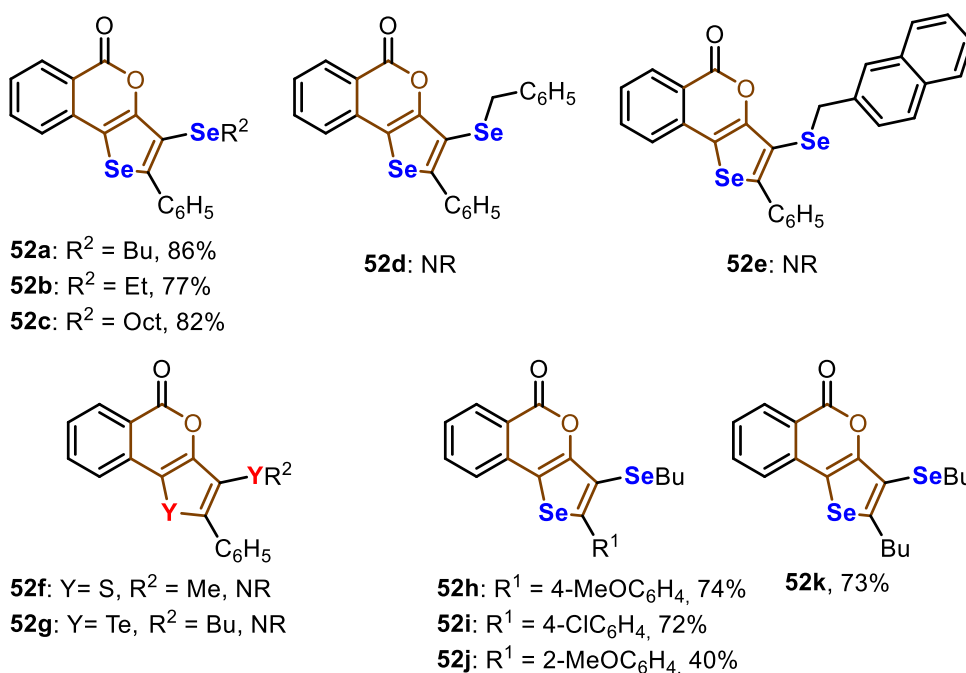


Esquema 33

Em 2019, descrevemos a utilização de Oxone com disselenetos de dialquila **1** promovendo a síntese de 5*H*-selenofeno[3,2-*c*]isocromen-5-onas **52**, através de uma dupla ciclização intramolecular de 2-(organil-1,3-diinil)benzoatos de metila **53** (Esquema 34).^{13d} O método foi estendido a diversos disselenetos de dialquila **1** (R² = Et, Bu e Oct) resultando nas correspondentes isocromenonas **52a-c** em bons rendimentos, entretanto, quando disseleneto de bis(2-naftilmetila) **1f**, disseleneto de dibenzila **1g** ditelureto de dibutila **4d** e dissulfeto de dimetila **51b** foram utilizados não ocorreu a formação dos produtos desejados **52d-g**. Além disso, vários 1,3-diinos substituídos foram utilizados de forma eficiente, proporcionando os produtos **52h-k** em rendimentos moderados a bons (Esquema 34).



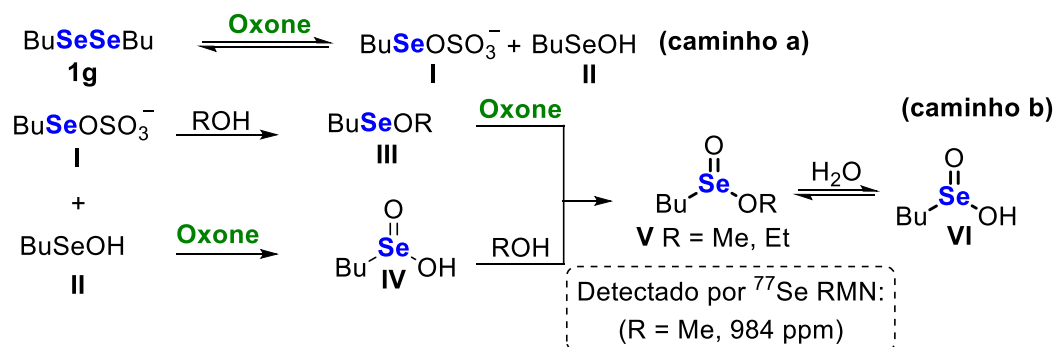
Exemplos selecionados



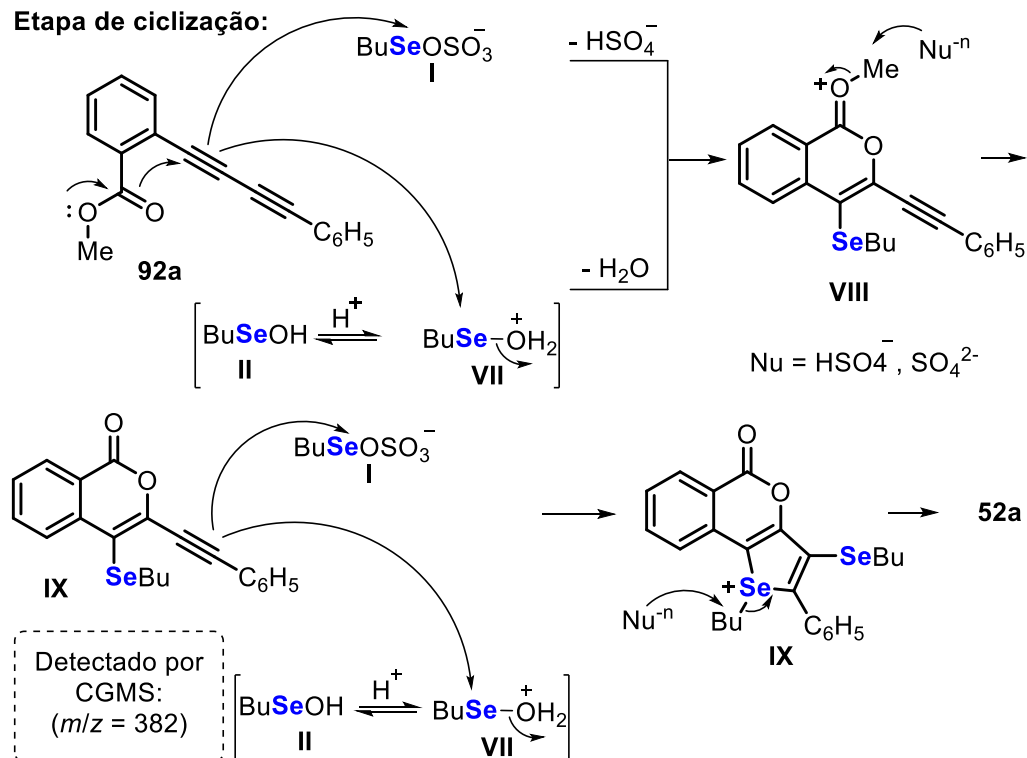
Esquema 34

O mecanismo proposto inicia pela reação entre disseleneto de dibutila **21f** com Oxone formando dois intermediários: BuSeOSO₃⁻ **I** e BuSeOH **II** (Esquema 35, caminho a). A espécie **II** é protonada pelo meio reacional, levando a BuSeOH₂⁺ **VII**. Então, o 1,3-diino **92a** reage com **I** e **VII** para formar o intermediário cíclico **VIII**, liberando HSO₄⁻ e H₂O para o meio reacional. Em seguida, o deslocamento do grupo metil de **VIII**, por um nucleófilo (HSO₄⁻ e/ou SO₄²⁻) fornece o intermediário **IX** (detectado por CGEM), que reage de forma semelhante com **I** e **VII**, fornecendo o intermediário catiônico selenofeno fundido **IX**. Por fim, o deslocamento do grupo butila fornece o produto esperado **91a** (Esquema 35).

Formação das espécies eletrofílicas:



Etapa de ciclização:

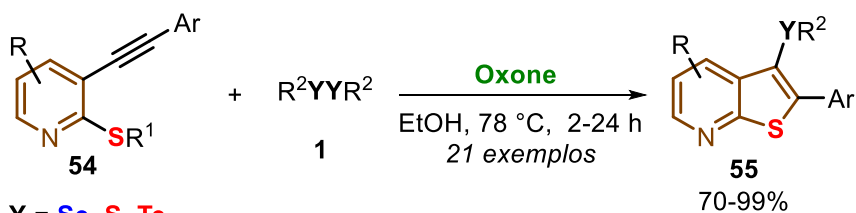


Esquema 35

Em 2021, Perin e colaboradores⁶⁴ descreveram a síntese de 2-aryl-(3-organocalcogenil)tieno[2,3-*b*]piridinas **54** promovida por Oxone/diselenetos de diorganoíla através da ciclização eletrofílica de 3-(ariletinil)-2-(alquiltio) piridinas **55** (Esquema 36). Vários disselenetos de diorganoíla **1** contendo grupos doadores e retiradores de elétrons ligados ao anel aromático foram utilizados como substratos nesta reação, proporcionando os produtos **55a-h** com rendimentos bons a excelentes. Além disso, disselenetos de alquila e heteroarila **1** foram utilizados resultando nos respectivos produtos **55i-k** em

⁶⁴Peglow, T. J.; Bartz, R. H.; Barcellos, T.; Schumacher, R. F.; Cargnelutti, R.; Perin, G. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 1198-1206.

bons a excelentes rendimentos. Quando o disseleneto derivado do glicerol foi utilizado, o produto desprotegido **55l** foi obtido com 85% de rendimento, devido à capacidade de desproteção de cetel promovida por Oxone. Nenhuma reação foi observada usando dissulfeto de difenila **51a** como fonte de calcogênio, entretanto, ditelureto de difenila **4a** foi convertido no produto **55n** com apenas 9% de rendimento após 24 h. Visando melhorar este resultado, a reação foi conduzida em tubo selado a 100 °C, sendo o produto contendo telúrio **55n** obtido com 81% de rendimento, após 24 h. Piridinas **55**, contendo substratos doador ($R = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$) e retirador de elétrons ($R = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$) ligados ao anel aromático foram utilizados e os produtos **55o** e **55p** foram obtidos com rendimentos de 88% e 89%, respectivamente (Esquema 36).

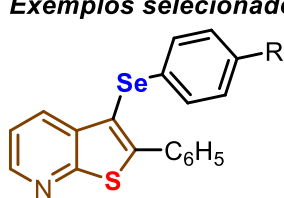


Y = Se, S, Te

R = H, 5-Me, 6-Me, 5-(feniletinil); R¹ = alquila, benzila

R² = alquila, arila, heteroarila

Exemplos selecionados



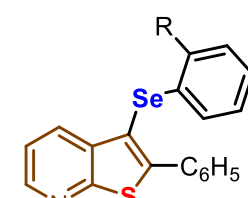
55a: R = C₆H₅, 99%, 3 h

55b: R = Me, 85%, 3 h

55c: R = OMe, 95%, 2.5 h

55d: R = F, 97%, 3 h

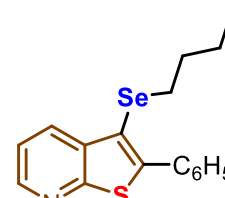
55e: R = Cl, 81%, 4 h



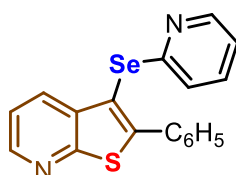
55f: R = Me, 75%, 4 h

55g: R = OMe, 85%, 3 h

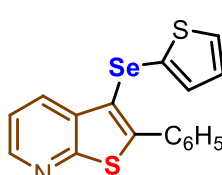
55h: R = Cl, 73%, 5 h



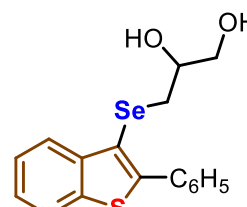
55i: 93%, 2 h



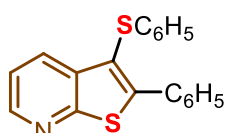
55j: 83%, 2 h



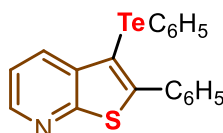
55k: 70%, 4 h



55l: 85%, 2 h

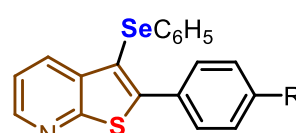


55m: NF, 3 h



55n: 9%, 24 h

81%, 24 h*



55o: R = Me, 88%, 3 h

55p: R = Cl, 89%, 6 h

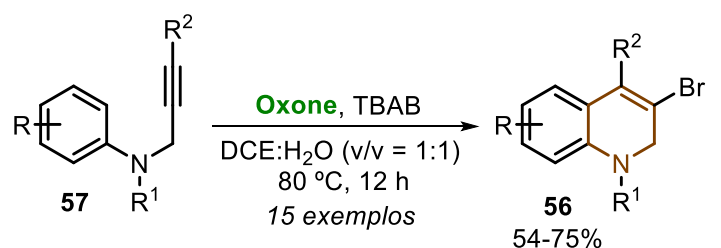
* Reação promovida em tubo selado a 100 °C.

Esquema 36

Uma síntese mediada por Oxone/TBAB de derivados de 3-bromo-1,2-dihidroquinolinas **56**, através de uma ciclização radicalar 6-*endo-trig* de 2-alquinilbenzamidas **57** foi descrita em 2019 por Liu e colaboradores (Esquema 37).⁶⁵ Várias *N*-alquinil-benzenossulfonamidas substituídas **57** foram usadas nas condições ideais, dando uma gama de derivados de dihidroquinolinas **56**, em rendimentos moderados a bons. 2-Alquinilbenzamidas contendo anel benzênico rico em elétrons ligado à porção alquinila foram satisfatoriamente empregadas como substrato. Dentre eles, o impedimento estérico promovido pelo grupo metila (posições *orto*, *meta* ou *para*) afetou levemente a eficiência

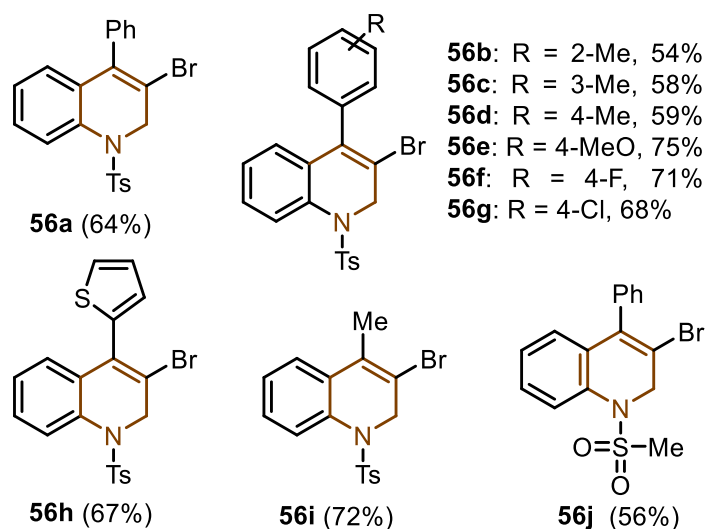
⁶⁵ Yang, M.; Hu, X.; Ouyang, B.; Xie, W.; Liu, J. -B. *Tetrahedron* **2019**, 75, 3516-3522.

da reação, dando aos produtos **56b-d** em rendimentos semelhantes. Por outro lado, a presença do grupo metoxila na posição *para* ativou a porção alquinila, proporcionando o produto **56e** com 75% de rendimento, aumentando notavelmente a eficiência da reação. O protocolo proporcionou os produtos desejados **56f** e **56g** em 71% e 68% de rendimento, respectivamente. Alquinilbenzamidias substituídas por heteroareno e alquila, bem como *N*-mesila foram substratos adequados, proporcionando os respectivos produtos **56h**, **56i** e **56j** em 67%, 72% e 56% de rendimento (Esquema 37).



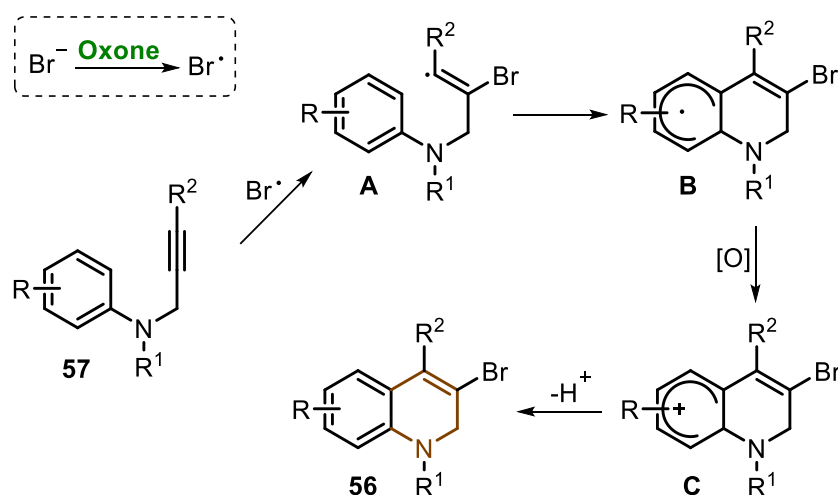
R = H, Me; R¹ = toсила, mesila; R² = arila, alquila, heteroarila

Exemplos selecionados



Esquema 37

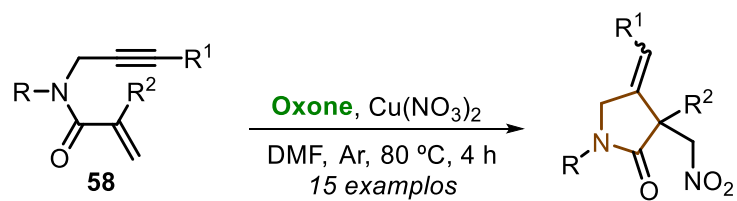
O mecanismo proposto se inicia com uma oxidação promovida por Oxone do ânion brometo (Br⁻) à espécie do radical bromo (Br[•]), através de um processo *SET*. Em seguida, uma adição radical do radical bromo ao substrato **57** dá o intermediário **A**, que sofre uma ciclização radicalar *6-endo-trig*, para ser convertido no intermediário **B**. Finalmente, o intermediário **B** sofre uma oxidação, seguida de uma desprotonação, para ser convertido na dihidroquinolina **56** desejada (Esquema 38).



Esquema 38

No mesmo ano, Wei, Liu, Lei e colaboradores⁶⁶ relataram uma nitração radicalar promovida por Oxone® e $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ de 1,6-eninos **58** (Esquema 39). Através das condições otimizadas foi possível a utilização de vários 1,6-eninos **58** *N*-substituídos com diferentes grupos funcionais nas porções alquinila e alquenila que reagiram gerando pirrolidin-2-onas **59** contendo grupo nitro em bons a excelentes rendimentos (62-96%). Vale ressaltar que o protocolo se mostrou eficiente frente ao estudo de aumento de escala utilizando 10 mmol, proporcionando a 3-metil-4-metileno-3-(nitrometil)-1-fenilpirrolidin-2-ona **59a** com 82% de rendimento.

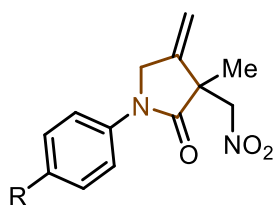
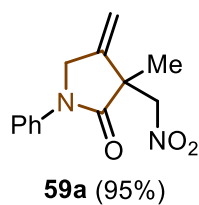
⁶⁶ Song, S. -Z.; Kang, Q. -Q.; Cao, T. -T.; Lei, K. -W.; Liu, Y. -Y.; Li, Q.; Wei, W. -T. *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 13380-13383.



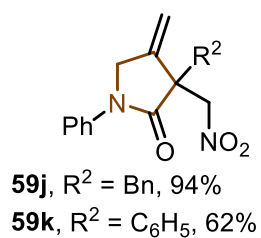
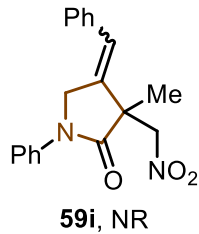
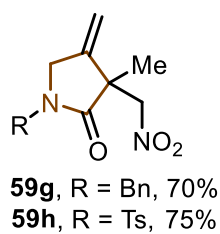
R = arila, alquila; R^1 = H, Me, C_6H_5 ;
 R^2 = Me, C_6H_5 , Bn

59
 62-96%

Exemplos selecionados



59b, R = OMe, 96%
59c, R = Me, 95%
59d, R = Cl, 87%
59e, R = Br, 85%
59f, R = CF_3 , 84%



Esquema 39

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 5-metilselanil-4,5-di-hidroisoxazóis e *N*-óxidos 4-calcogenilisoquinolina. 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, bem como, serão discutidos os dados espectrais e os mecanismos propostos.

3.1.1. Síntese de 5-metilselanil-4,5-dihidroisoxazóis promovida por ultrassom

Combinando as vantagens ambientais e econômicas do uso de Oxone sob irradiação ultrassônica, foi realizado um estudo de viabilidade para obter 5-metilselanil-4,5-di-hidroisoxazóis **3**. Inicialmente, foi realizado um teste utilizando 0,250 mmol de oxima **2a** e 0,125 mmol de disseleneto **1a**, 0,250 mmol de Oxone e etanol (2,0 mL) como solvente sob irradiação ultrassônica a uma amplitude de 60% e a uma frequência de 20 kHz (Tabela 1, linha 1). Após 20 min de sonicação, o consumo total dos materiais de partida foi observado (monitorado por CCD), e o 5-metilselanil-4,5-di-hidroisoxazol **3a** esperado foi obtido com um rendimento de 85%.

A fim de aprimorar as condições reacionais, outros parâmetros para preparar o composto **3a** foram testados, incluindo o uso de diferentes quantidades de disseleneto de difenila **1a** e Oxone, bem como a natureza do solvente (Tabela 1, linhas 2-11). Primeiramente, foi estudado o efeito da quantidade de Oxone na reação, observou-se que utilizando uma menor quantidade de Oxone (0,125 mmol) não houve o consumo total dos materiais de partida após 40 min de sonicação, e o produto desejado **3a** foi obtido com apenas 42% de rendimento (Tabela 1, linha 2). Quando um excesso de Oxone foi utilizado (0,300 mmol), os materiais de partida foram consumidos em 20 min e o produto foi isolado com um rendimento de 85% (Tabela 1, linha 3). Quando a reação se procedeu na ausência de Oxone, a formação do produto não foi observada, evidenciando que este reagente é crucial para desencadear a etapa de ciclização radicalar na reação (Tabela 1, linha 4).

O uso de excesso de disseleneto de difenila **1a** (0,250 mmol) não foi eficaz no aumento do rendimento da reação, fornecendo o produto **3a** em um rendimento de 80% (Tabela 1, linha 5). Posteriormente, a reação foi testada em

metanol, polietileno glicol-400 (PEG-400), glicerol, água, acetonitrila e dimetilformamida (Tabela 1, linhas 6-11). Quando MeOH, MeCN e DMF foram utilizados o produto **3a** foi obtido em bons rendimentos, no entanto, considerando que o EtOH é um solvente mais ambientalmente benigno,⁶⁷ por ser obtido a partir de biomassa, este foi escolhido para prosseguir os testes desta síntese.

Com base nos resultados descritos na Tabela 1, a melhor condição de reação foi definida como a sonicação de uma mistura de 0,250 mmol de oxima **2a**, 0,125 mmol de disseleneto de difenila **1a** e 0,250 mmol de Oxone utilizando etanol como solvente (2,0 mL) (Tabela 1, linha 1).

Tabela 1: Otimização das condições reacionais para a síntese de 3-fenil-5-[(fenilselanil)metil]-4,5-di-hidroisoxazol **3a**.^a

Linha	1a (mmol)	Oxone (mmol)	Solvente	Tempo (min)	Rend. (%) ^b
1	0,125	0,250	EtOH	20	85
2	0,125	0,125	EtOH	40	42
3	0,125	0,300	EtOH	20	85
4	0,125	-	EtOH	60	NR
5	0,250	0,250	EtOH	20	80
6	0,125	0,250	MeOH	20	86
7	0,125	0,250	PEG-400	20	60
8	0,125	0,250	Glicerol	15	20
9	0,125	0,250	H ₂ O	10	20
10	0,125	0,250	MeCN	30	90
11	0,125	0,250	DMF	30	85

^a A mistura de **2a** (0,250 mmol), **1a**, Oxone e solvente (2,0 mL) em um tubo de ensaio foi sonicado (60% de amplitude) pelo tempo indicado na Tabela. ^b Rendimentos isolados obtidos por coluna cromatográfica. NR: Não reagiu.

Para avaliar o papel da irradiação por ultrassom na síntese de 5-metilselanil-4,5-di-hidroisoxazóis **3**, estudos adicionais foram realizados

⁶⁷ Byrne, F. P.; Jin, S.; Paggiola, G.; Petchey, T. H. M.; Clarck, J. H.; Farmer, T. J.; Hunt, A. J.; McElroy, R.; Sherwood, J. *Sustain. Chem. Process.* **2016**, 4, 1-24.

utilizando outras fontes de energia, como aquecimento térmico (banho de óleo), micro-ondas (MO) e o uso de um banho de ultrassom (Tabela 2). Como mencionado anteriormente, o produto foi obtido com um rendimento de 85% em apenas 20 min usando o equipamento do tipo sonda de ultrassom (Tabela 2, linha 1). Quando um banho de ultrassom foi utilizado, no entanto, foi necessário um tempo de reação mais longo para obter um rendimento semelhante para o composto **3a** (2 h, 82%) (Tabela 2, linha 2).

Quando um sistema de aquecimento convencional (banho de óleo) foi utilizado à 65 °C, o produto **3a** foi obtido com um rendimento de 72% após 18 h de agitação (Tabela 2, linha 3). Finalmente, a mesma reação foi realizada com irradiação de MO a duas temperaturas diferentes, 65 °C e 80 °C, e o produto esperado **3a** foi obtido com 80% de rendimento após 2,5 h e 2 h, respectivamente (Tabela 2, linhas 4 e 5). Esses resultados indicam claramente a vantagem de usar a sonda de ultrassom para promover essa reação.

Tabela 2: Diferentes fontes de energia promovendo a síntese de 3-fenil-5-[(fenilselanil)metil]-4,5-dihidroisoxazol **3a**.^a

Linha	Fonte de energia	Tempo	Rend. do 3a (%) ^b
1	Sonda de ultrassom	20 min	85
2	Banho de ultrassom	2 h	82
3	banho de óleo ^c	18 h	72
4	Micro-ondas ^c	2,5 h	80
5	Micro-ondas ^d	2 h	80

^a A reação se procedeu utilizando **2a** (0,250 mmol), **1a** (0,125 mmol), Oxone (0,250 mmol), EtOH (2,0 mL) em um tubo apropriado. ^b Rendimentos isolados obtidos por coluna cromatográfica. ^c Reação ocorreu a 65 °C. ^d A reação ocorreu a 80 °C.

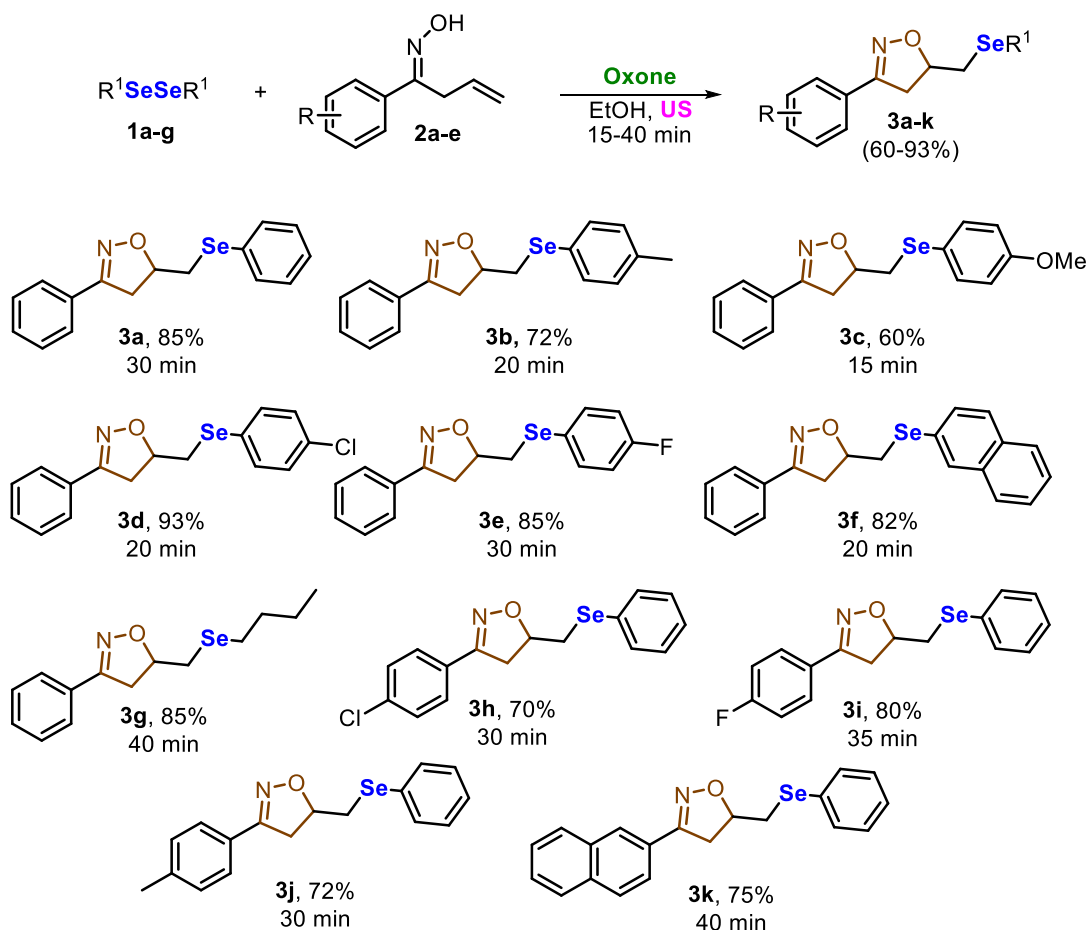
3.1.2. Estudo de versatilidade do método

Uma vez determinadas as melhores condições reacionais, o método foi estendido a diferentes substratos, a fim de avaliar sua robustez na síntese de diferentes organosselanil-4,5-di-hidroisoxazóis **3** (Esquema 40). Em primeiro lugar, o efeito dos grupos retiradores de elétrons e doadores de elétrons ligados ao anel aromático do disseleneto **1** foram avaliados frente a reação com a oxima 1-fenilbut-3-en-1-ona **2a** (Esquema 40). Os disselenetos ricos em elétrons **1b** ($R^1 = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$) e o **1c** ($R^1 = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$) proporcionaram os

respectivos produtos **3b** e **3c** com rendimentos de 72% e 60% (Esquema 40). Os rendimentos moderados dos produtos **3b** e **3c** também podem ser atribuídos à sua baixa estabilidade nas condições de purificação em comparação aos demais derivados, uma vez que foi observada decomposição nesta etapa. Em geral, os disselenetos de diarila deficientes em elétrons foram substratos mais reativos e mais estáveis que os ricos em elétrons, proporcionando maiores rendimentos. Por exemplo, o disseleneto de diarila **1d** ($R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$) e **1e** ($R^1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$) reagiram com o **2a** para fornecer os respectivos 4,5-di-hidroisoxazóis contendo selênio **3d** e **3e**, com rendimentos de 93% e 85% após 20 e 30 min, respectivamente (Esquema 40).

As condições reacionais foram aplicadas na reação entre o disseleneto de dinafitila **1f** com **2a**, e o produto esperado **3f** foi obtido com um rendimento de 82% após 20 min de sonicação (Esquema 40). O disseleneto de dibutila **1g** foi um bom substrato para a reação, e o produto desejado **3g** foi obtido com 85% de rendimento após 40 min ($R^1 = \text{Bu}$, Esquema 40). Além disso, foi realizada a reação com ditelureto **4** e dissulfeto de difenila **51** visando a obtenção de 4,5-di-hidroisoxazóis contendo telúrio e enxofre, porém em ambos os casos, os produtos desejados não foram obtidos, mesmo após 2 h de sonicação, e foi observada a formação de produtos de oxidação dos dicalcogenetos.

A possibilidade de realizar essas reações com outras oximas **2b-e** também foi investigada. As oximas contendo grupos doadores e retiradores de elétrons ligados no anel aromático reagiram eficientemente com disseleneto difenila **1a**, proporcionando os respectivos produtos **3h**, **3i** e **3j** em rendimentos de 70%, 80% e 72% após 30-35 min de reação (Esquema 40). Diferentemente do observado para o disseleneto de diarila **1**, não foi possível inferir nenhum efeito eletrônico devido aos substituintes no anel aromático das oximas **2b-d**. A 2-naftiloxima **2e** também foi um substrato adequado para a reação com **1a**, e o produto esperado **3k** foi obtido com um rendimento de 75% após 40 min (Esquema 40).



A mistura de **2a** (0,250 mmol), **1a** (0,125 mmol), Oxone (0,250 mmol) e EtOH (2,0 mL) em um tubo de ensaio foi sonicado (60% de amplitude) pelo tempo indicado no esquema e os rendimentos isolados obtidos por coluna cromatográfica.

Esquema 40

3.1.3. Experimentos controle

Com o objetivo de compreender melhor esse processo promovido por ultrassom, foram realizados alguns experimentos de controle e estudos mecanísticos na reação de **2a** com **1a** e o resultado destes estudos foram confirmados por espectrometria de massas de baixa resolução. Como descrito anteriormente, o Oxone é essencial para a formação do composto desejado **3a** sob ultrassom. Assim, para verificar o envolvimento de intermediários radiculares na reação, hidroquinona (inibidor radicalar) (3,0 equiv) foi adicionada à reação padrão. Após 20 min de sonicação, nenhum produto foi observado por CGEM, indicando que uma via radicalar está envolvida na reação (Figura 5).

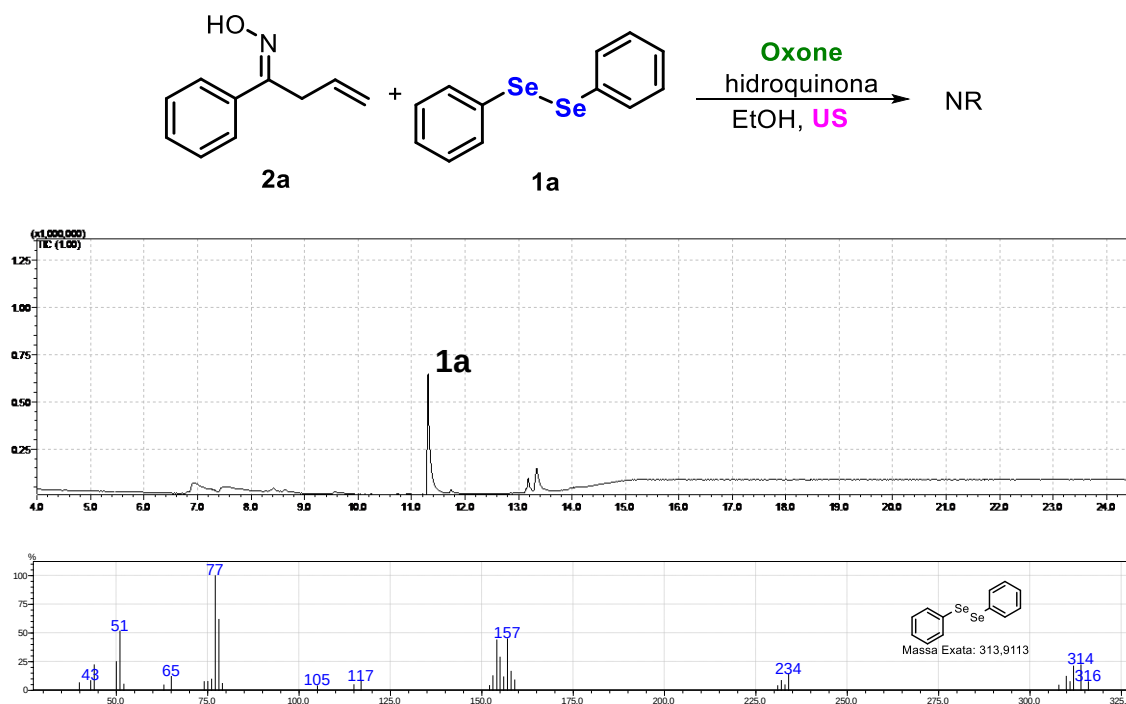
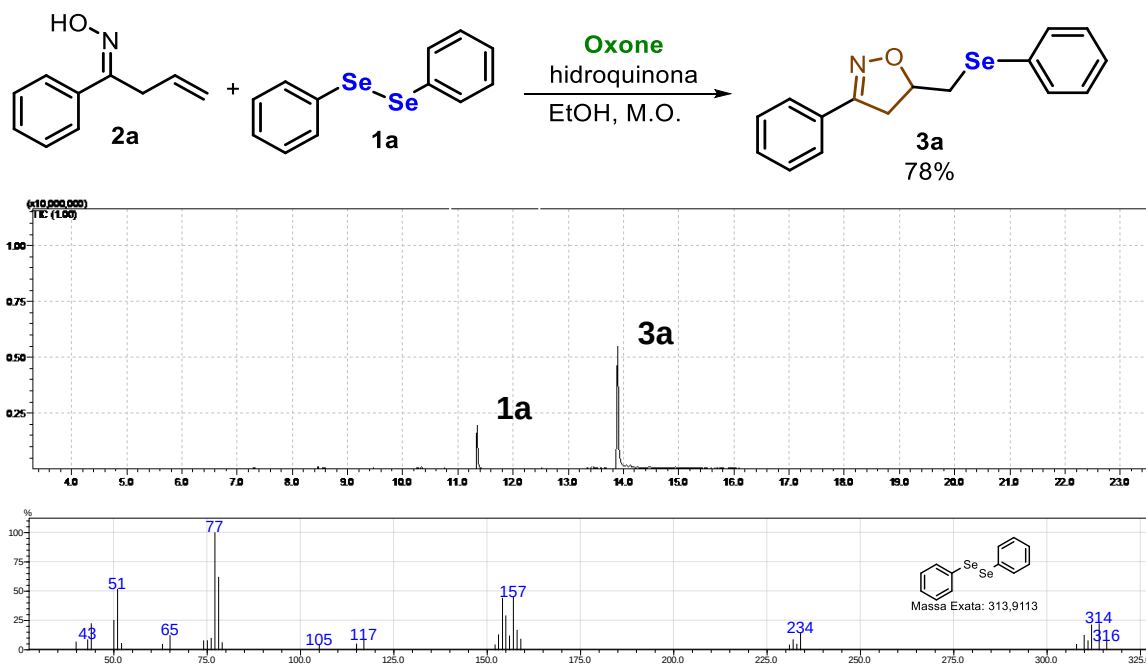


Figura 5: Reação no US na presença de hidroquinona.

Para verificar a influência da fonte de energia, a mesma reação foi realizada utilizando irradiação de MO a 65 °C e após 2 h, o produto **3a** foi isolado com um rendimento de 78% (Figura 6).



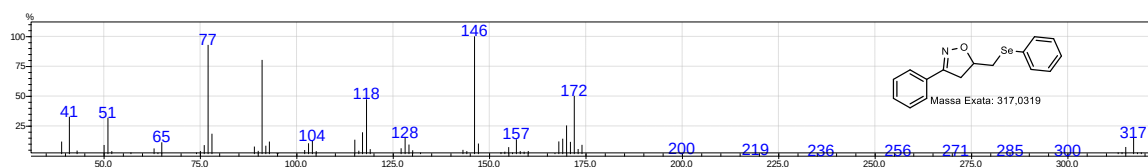


Figura 6: Reação no MO na presença de hidroquinona.

Essa observação indica que, ao passar do ultrassom para o micro-ondas, a via de reação muda predominantemente radicalar para iônica. Quando TEMPO **22** (3,0 equiv) foi utilizado como inibidor de radicais nas condições padrão sob sonicação, o subproduto **24** foi obtido com uma conversão por CGEM de 56% sob sonicação. Entretanto, por estar no mesmo fator de retenção do disseleneto de difenila não foi possível isolar o produto **24a** (Figura 7).

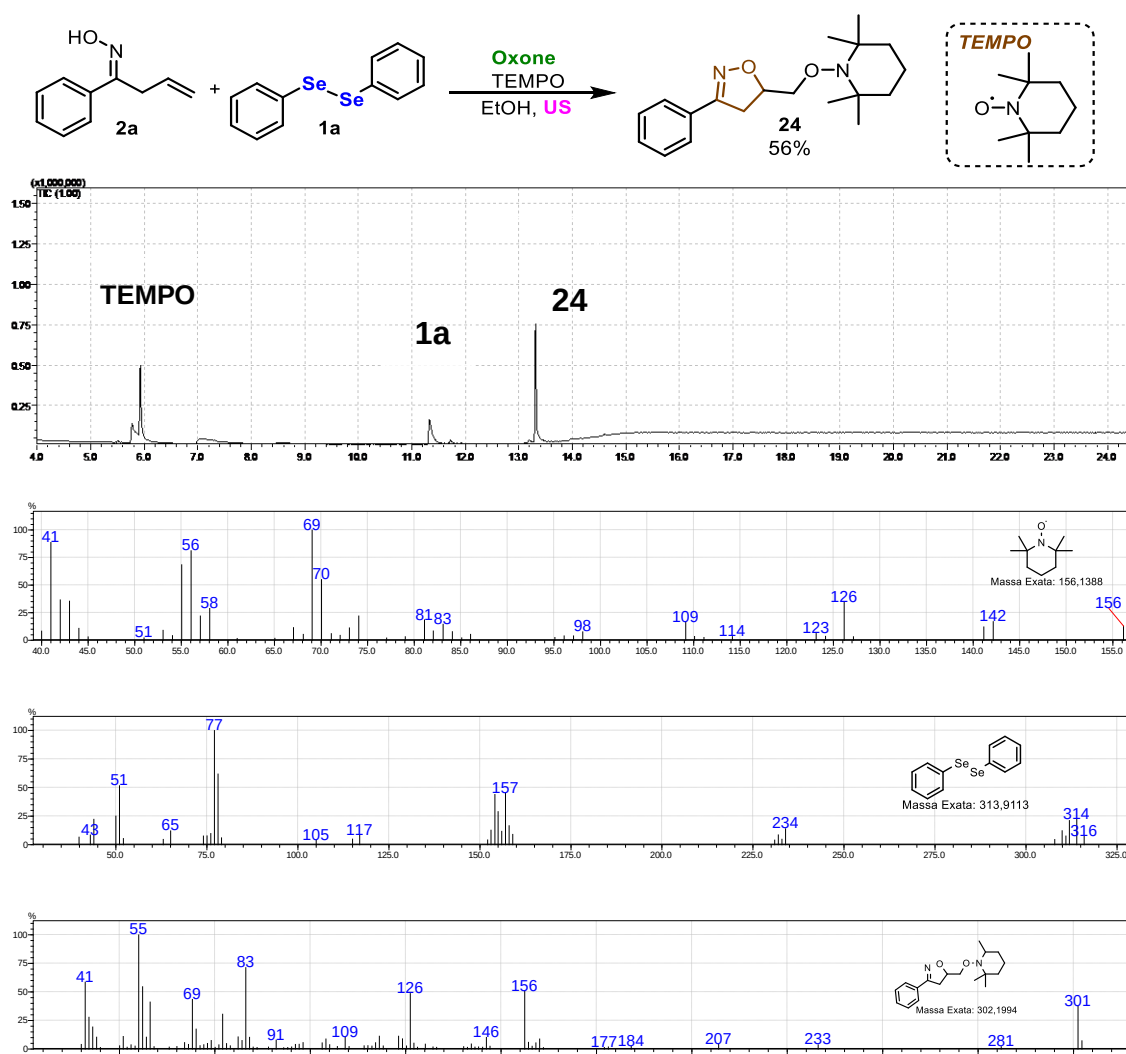


Figura 7: Reação no US na presença de TEMPO.

Esse resultado é semelhante ao observado por Yu e Cai,¹² e corrobora o envolvimento de uma via radicalar sob ultrassom. Por outro lado, sob micro-ondas (Figura 8) e aquecimento convencional (banho de óleo, 65 ° C; Figura 9), ocorreu a formação concomitante dos produtos **3a** e **24** (determinados por CG/EM), indicando que coexistem mecanismos iônicos e radicalares.

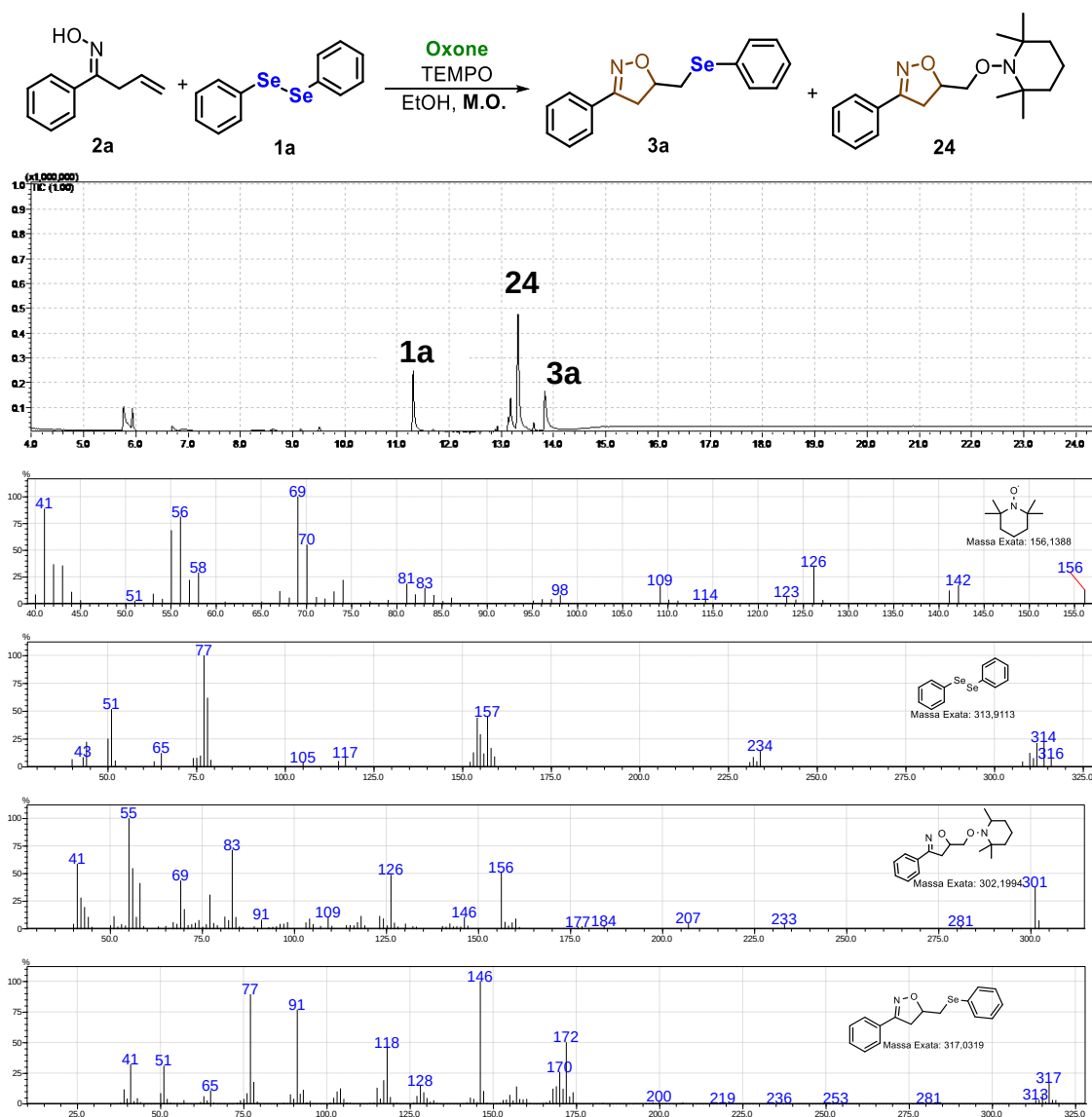


Figura 8: Reação no MO na presença de TEMPO.

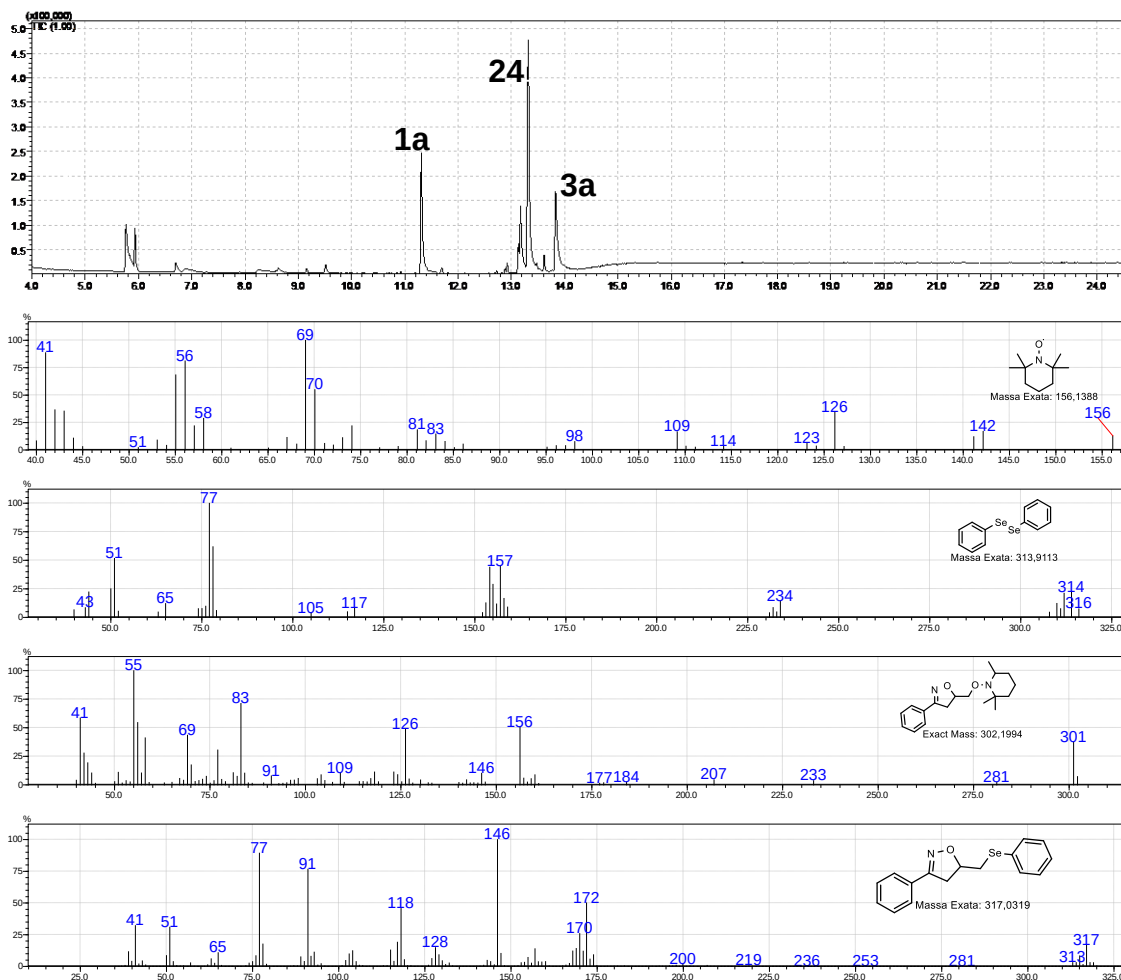
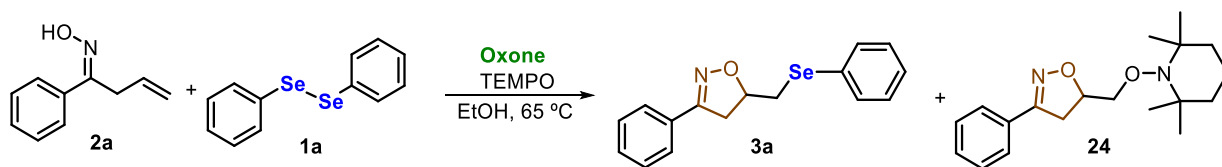
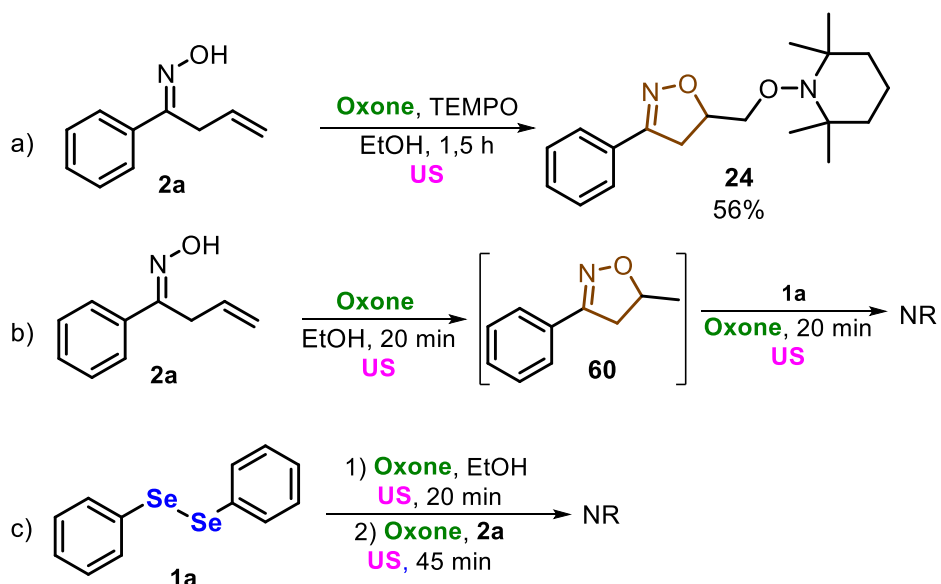


Figura 9: Reação sob aquecimento convencional na presença de TEMPO.

Para verificar se o disseleneto de difenila **1a** participa do estágio inicial da reação, sonicou-se uma mistura de oxima **2a**, TEMPO e Oxone por 1,5 h, e o subproduto **24** foi formado com 56% de rendimento (Esquema 41a), indicando que o disseleneto de difenila **1a** não participa da primeira etapa do mecanismo. Ao realizar uma reação de duas etapas, *one-pot*, no qual primeiramente foi promovida a reação da oxima **2a** com Oxone, para formar o intermediário isoxazolina **60**, seguida pela adição de disseleneto **1a** e mais Oxone, não gerou o produto esperado **3a**, apenas o intermediário **60** e os materiais de partida foram observados por análise GC/EM (Esquema 41b).



Esquema 41

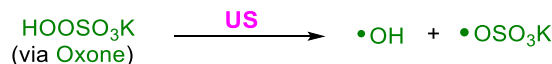
Ainda a sequência de adição dos reagentes foi revertida, isto é, primeiro o disseleneto **1a** e o Oxone reagiram por 20 min sob ultrassom, e então, a oxima **2a** e mais Oxone foram adicionados ao frasco de reação. A mistura resultante foi sonicada por 45 min adicionais, no entanto, apenas os materiais de partida estavam presentes no final do processo (Esquema 41c). Tomados em conjunto, os resultados das experiências de controle indicam claramente que a fonte de energia influencia o mecanismo de reação, a irradiação por ultrassom promove a formação do produto **3a** por uma via radicalar, enquanto no micro-ondas ou aquecimento convencional a reação ocorre principalmente por uma via iônica.

3.1.4. Proposta mecanística

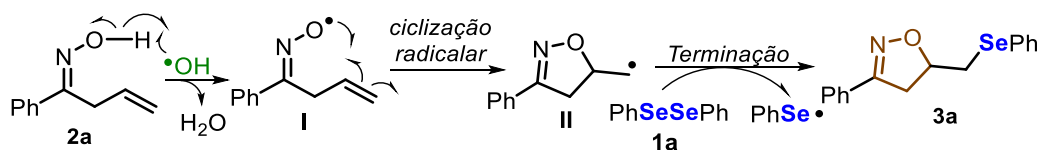
Com base na literatura^{12,24} e nos resultados obtidos e mencionados anteriormente, foram propostos dois mecanismos plausíveis para a formação de 5-metilselanil-4,5-di-hidroisoxazóis **3**, conforme ilustrado no Esquemas 7 e 8. Na via radicalar, o primeiro passo é a formação de HO[•] e SO₄^{•-} a partir da dissociação do Oxone promovida por ultrassom. A seguir, o radical hidroxila reage com a oxima **2a** para formar água e o radical intermediário **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 **1a** para formar o produto desejado **3a** e um radical PhSe[•] (Esquema 42).

Mecanismo radicalar

Decomposição da espécie ativa (via Oxone)



Etapa de ciclização



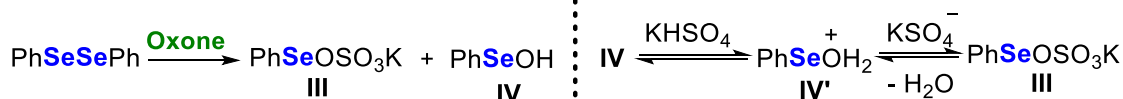
Esquema 42

Quando ocorre o mecanismo iônico, o primeiro passo é a formação das espécies eletrofílicas de selênio **III** e **IV**, a partir da reação de disseleneto **2a** com o Oxone. A espécie **IV** reage no meio reacional ácido para formar o eletrófilo **IV'** mais ativo. Então, a oxima **1a** reage com **III** e/ou **IV'** para formar o intermediário de selenirânio **V**, que sofre um ataque intramolecular do oxigênio, seguido de desprotonação e formação do produto desejado **3a** (Esquema 43).

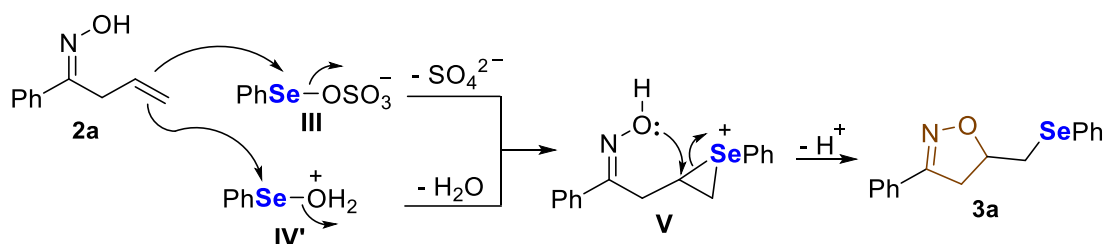
Mecanismo iônico

Formação das espécies ativas

Ativação do intermediário **IV**



Etapa de ciclização



Esquema 43

3.1.3. 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 $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$), selênio setenta e sete (RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$) e análise de cromatografia a gás acoplada a espectrômetro de massa (CG/EM). Para uma melhor elucidação e determinação estrutural dos compostos **3**, foi escolhido o

composto **3b** para demonstrar os resultados dos experimentos de RMN de ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ e $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ realizados.

Assim, a Figura 10 ilustra o espectro de RMN de ^1H deste composto, o qual foi solubilizado em clorofórmio deuterado (CDCl_3) e submetido a um campo magnético de 9,4 T na frequência de 400 MHz. Analisando a região de campo baixo do espectro é possível observar os sinais referentes aos hidrogênios pertencentes a porção aromática da molécula (H^1 , H^2 , $\text{H}^{2'}$, H^3 , $\text{H}^{3'}$, H^9 , $\text{H}^{9'}$, H^{10} , $\text{H}^{10'}$). Um sinal característico dos espectros de RMN de ^1H das isoxazolininas é o quinteto entre 4,86 ppm e 4,78 ppm (1 hidrogênio), devido ao acoplamento de H^6 com 4 hidrogênios distantes à três ligações (H^4 , $J = 16,7$ Hz; H^5 , $J = 16,4$ Hz; H^7 , $J = 4,8$ Hz e H^8 , $J = 8,5$ Hz). Por fim, na região de campo baixo, observa-se os hidrogênios pertencentes a porção alifática da molécula (H^4 , H^5 , H^7 e H^8) (Figura 10).

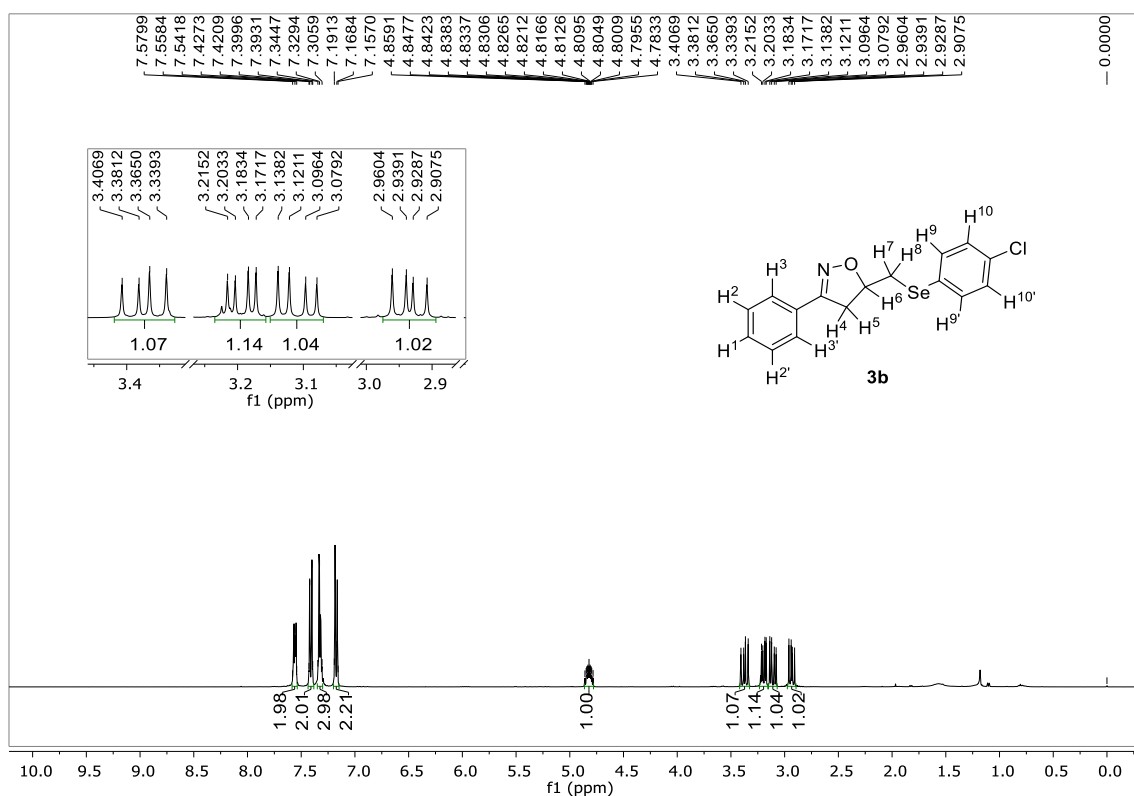


Figura 10: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3b**.

Para uma melhor compreensão, foi realizada uma ampliação para detalhar cada uma dessas regiões citadas. Inicialmente, observa-se na região de campo baixo do espectro 4 multipletos com integrais relativas de

respectivamente 2, 2, 3 e 2 H (Figura 11), referentes aos H de ambos os anéis aromáticos da molécula. Na região de 7,19-7,15 ppm estão os hidrogênios H¹⁰ e H^{10'}, o multipeto em 7,34-7,30 ppm refere-se aos hidrogênios H¹, H² e H^{2'}, logo após o multipeto entre 7,43-7,40 ppm é referente aos hidrogênios mais próximos ao átomo de Se, H⁹ e H^{9'} e por fim, o multipeto em 7,58-7,54 refere-se aos hidrogênios H³ e H^{3'}.

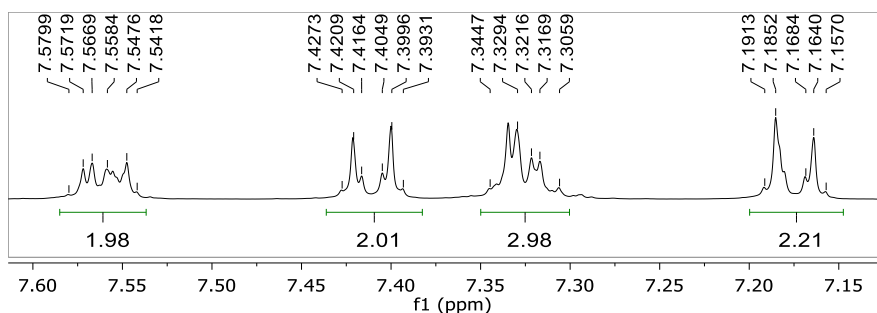


Figura 11: Ampliação da região de campo baixo do espectro.

Analisando a região de campo alto do espectro são observados 4 duplos-dubletos com integrais relativas de 1H cada. O primeiro duplo-dubeto em 2,92 ppm refere-se a H⁸ que se acopla com H⁷ ($J = 12,7$ Hz) e H⁶ ($J = 8,5$ Hz). O hidrogênio H⁵ aparece logo após também como um duplo-dubeto, este por sua vez acopla com o H⁶ ($J = 16,7$ Hz) e H⁴ ($J = 6,8$). Em seguida, observa-se em 3,20 ppm mais um duplo-dubeto referente a H⁷ acoplado com H⁸ ($J = 12,7$ Hz) e H⁶ ($J = 4,8$ Hz) e por fim em 3,37 ppm encontra-se um duplo-dubeto referente a H⁴ acoplado com H⁶ ($J = 16,7$) e H⁵ ($J = 10,3$ Hz).

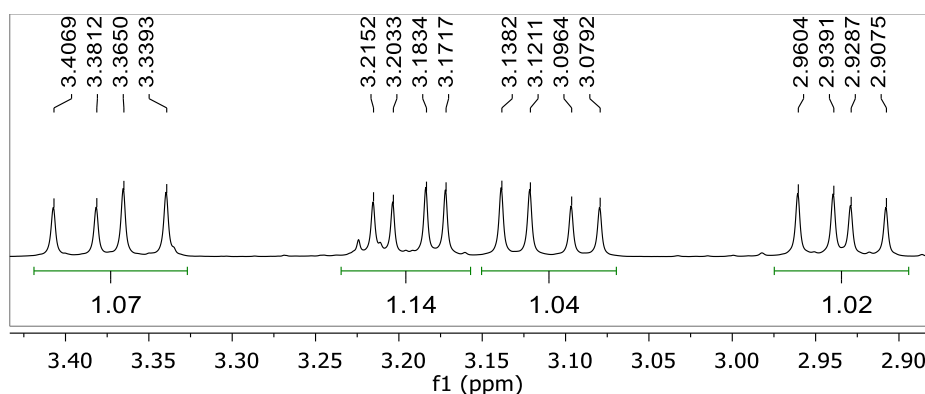


Figura 12: Ampliação de campo alto do espectro.

A Figura 13 ilustra o espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ do composto **3b**, o qual foi solubilizado em clorofórmio deuterado (CDCl_3) e submetido a um

campo magnético de 9,4 T na frequência de 100 MHz. Analisando o espectro é possível observar 12 sinais referentes aos 16 carbonos da estrutura. O primeiro sinal observado em campo baixo, na região de 156,2 ppm corresponde ao carbono C-5, um carbono com hibridização sp^2 presente no anel e diretamente ligado ao átomo de nitrogênio. Em seguida, em 80,1 ppm pode ser observado o sinal do carbono C-7 ligado diretamente em um átomo de oxigênio o que o deixa mais desblindado em relação aos demais carbonos alifáticos e em 40,1 ppm observa-se o C-6. O restante dos sinais do espectro equivalem aos carbonos da região aromática da molécula.

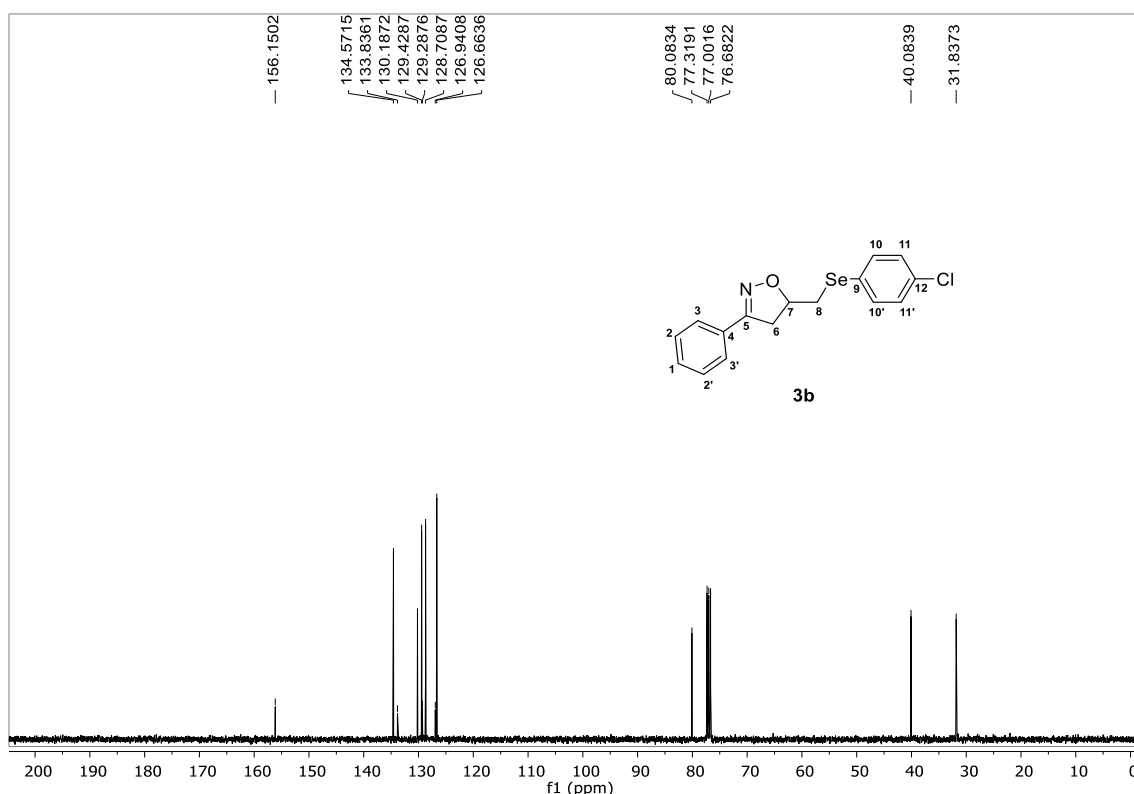


Figura 13: Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do composto **3b**.

3.2.1. Otimização das condições reacionais para a síntese de 4-(calcogenil)isoquinolina-*N*-óxidos

Com base em um estudo que realiza a síntese de *N*-óxidos isoquinolinas e nos estudos de incorporação de calcogênios relatados pelo nosso grupo de pesquisa, iniciamos os estudos da reação de 2-(feniletinil)benzaldeído oxima **5a** e disseleneto de difenila **1a** para a síntese de 3-fenil-4-(fenilselanil)isoquinolina-2-óxido **6a**. Inicialmente, foi realizado um teste

utilizando 0,250 mmol de **5a**, 0,125 mmol de **1a**, 0,250 mmol de Oxone e etanol (1,0 mL) como solvente em sistema convencional com banho de óleo a 65 °C (Tabela 3, entrada 1). Após 24 h de reação, não foi observado o consumo total dos materiais de partida (monitorado por CCD), e o produto **6a** esperado foi obtido com apenas 49% de rendimento. Com o intuito de diminuir o tempo reacional e proporcionar um aumento no rendimento de formação do composto **6a**, realizou-se a reação utilizando outra fonte de energia, a irradiação de US. Desta forma foi realizada a reação utilizando 0,250 mmol da oxima **5a**, 0,125 mmol de **1a**, 0,250 mmol de Oxone e etanol (1,0 mL) como solvente no ultrassom com amplitude de 60%, a reação foi acompanhada por CCD e após 30 min de sonicação, o produto desejado **6a** foi obtido com 52% de rendimento (Tabela 3, linha 2). Ainda pensando no aumento do rendimento, foi testada a utilização de excesso do disseleneto **1a**, realizando a reação com 0,187 mmol e 0,250 mmol, em ambos os casos houve aumento de rendimento para 81% e 82%, respectivamente (Tabela 3, linhas 3 e 4). Considerando que esses resultados não mostraram diferença significativa, optou-se por utilizar um pequeno excesso (0,187 mmol; Tabela 3, linha 3).

Também foi estudado o efeito do uso de Oxone em excesso (0,375 mmol), os materiais de partida foram consumidos em 30 min (monitorado por CCD) e o produto **6a** foi isolado com 80% de rendimento (Tabela 3, linha 5). Com o intuito de aumentar o rendimento da reação, deixamos a reação sob 50 min de sonicação, porém não houve diferença no rendimento (Tabela 3, linha 6). Em seguida, diferentes solventes foram avaliados e a reação foi testada utilizando água como solvente, entretanto, não se observou a solubilização dos compostos em água e apenas traços do produto **6a** foi observado por CCD (Tabela 3, linha 7). Logo após testou-se a utilização de solventes alternativos como o polietilenoglicol-400 (PEG-400) e o glicerol, e o produto **6a** foi obtido em 28% e 25%, respectivamente (Tabela 3, linhas 8 e 9). Solventes apróticos foram testados como DMF e CH₃CN e o produto **6a** foi obtido em baixos rendimentos 58% e 52%, respectivamente (Tabela 3, linhas 10 e 11). Por fim, testou-se a mistura de etanol:água (1:1) e o produto **6a** foi obtido em 44% de rendimento (Tabela 3, linha 12). Através do estudo com solventes polares próticos e apróticos, observou-se que o uso de etanol é mais eficaz para esta reação (Tabela 3, linha 3).

Por fim, testou-se a amplitude do ultrassom, quando a reação foi realizada com amplitude de 40%, foi observado por CCD o consumo dos materiais de partida após 50 min de reação, e o produto **6a** foi obtido com rendimento de 85% (Tabela 3, linha 13). Quando a amplitude do US foi aumentada para 80%, o consumo de materiais de partida foi observado em apenas 20 min e o produto **6a** foi obtido com rendimento de 90% (Tabela 3, linha 14). Com base nos resultados obtidos, foi observado que a melhor condição é quando foi utilizado 0,250 mmol da oxima **5a**, 0,187 mmol do disseleneto **1a**, 0,250 mmol de Oxone, etanol (1,0 mL) como solvente e US a 80% de amplitude (Tabela 1, linha 14).

Tabela 3. Otimização das condições reacionais para a síntese de 3-fenil-4-(fenilselanil)isoquinolina-2-óxido.^a

#	1a (mmol)	Oxone (mmol)	Solvente	Tempo	Rend. (%) ^b
1 ^c	0,125	0,250	EtOH	24 h	49
2	0,125	0,250	EtOH	30 min	52
3	0,187	0,250	EtOH	30 min	81
4	0,250	0,250	EtOH	30 min	82
5	0,187	0,375	EtOH	30 min	80
6	0,187	0,250	EtOH	50 min	80
7	0,187	0,250	H ₂ O	30 min	traços
8	0,187	0,250	PEG-400	30 min	28
9	0,187	0,250	Glicerol	30 min	25
10	0,187	0,250	DMF	30 min	52
11	0,187	0,250	CH ₃ CN	30 min	58
12	0,187	0,250	EtOH:H ₂ O	30 min	44
13 ^d	0,187	0,250	EtOH	50 min	85
14 ^e	0,187	0,250	EtOH	20 min	90

^a A mistura de **5a** (0,250 mmol), **1a**, 1,0 mL de solvente e Oxone foi adicionado em um tubo de ensaio, colocada no ultrassom com amplitude de 60% e manteve-se pelo tempo indicado na tabela. ^b Rendimentos isolados por coluna. ^c Reação ocorreu em aquecimento convencional a

65 °C. ^d Reação ocorreu utilizando 40% de amplitude no ultrassom. ^e Reação ocorreu utilizando 80% de amplitude no ultrassom.

Para confirmar a estrutura do produto **6a**, além dos dados coletados por RMN, o composto foi cristalizado e realizou-se a análise de difração de raios-X em monocristal, conforme representado em Anexos - Tabela 4 e Figura 126. Assim, estudos acerca do escopo do método passaram a ser realizados.

3.2.2. Estudo da versatilidade do método

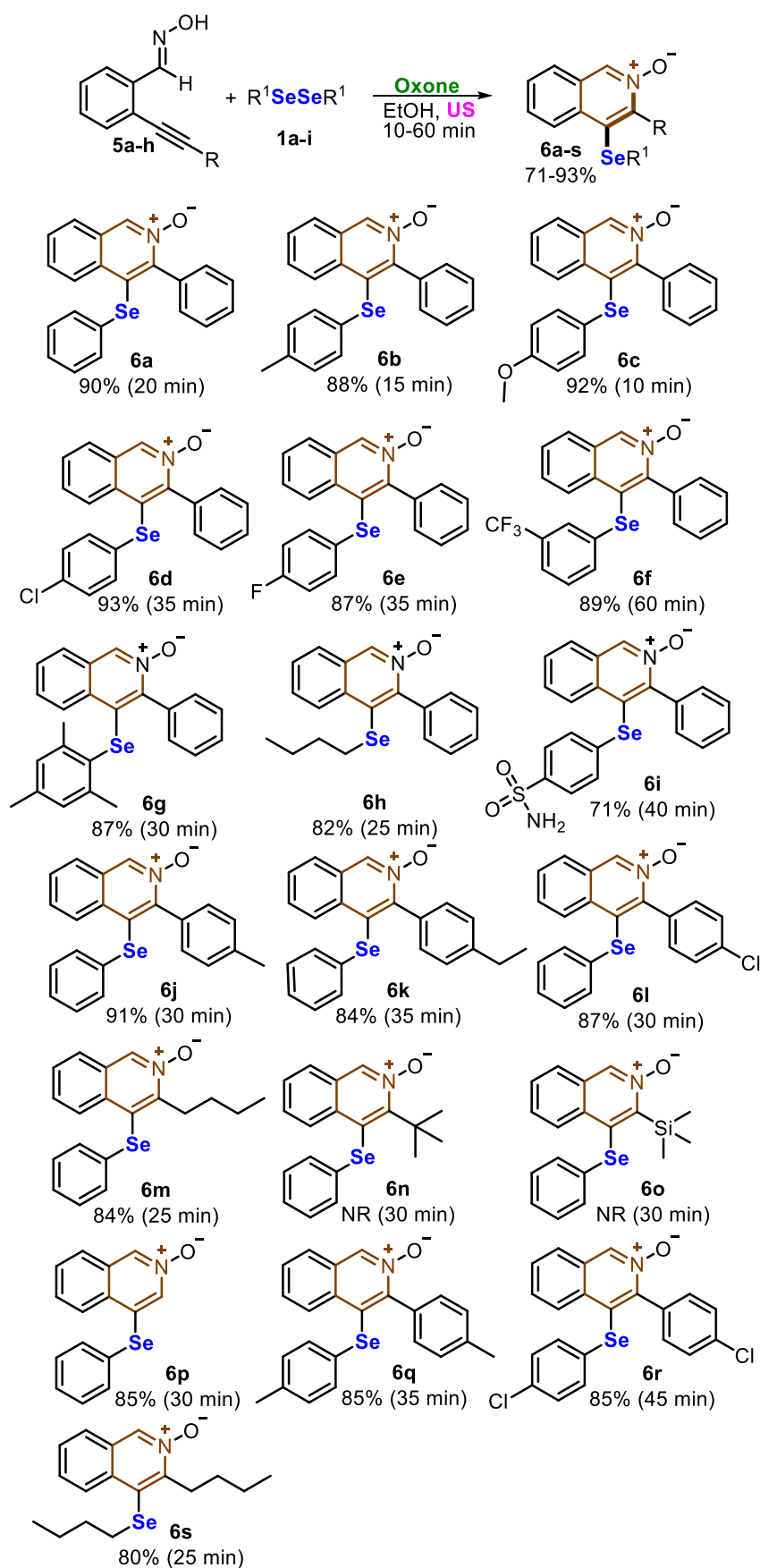
Após determinar a melhor condição reacional, a metodologia foi estendida a diferentes substratos, para avaliar sua generalidade e robustez na síntese de diferentes 3-organil-4-(organilcalcogenil)isoquinolina-2-óxidos **6** (Esquema 39). Primeiramente foi avaliado o efeito de grupos retiradores e doadores de elétrons ligados ao anel aromático do disseleneto **2** na reação com 2-(feniletinil)benzaldeído oxima **5a** (Esquema 44). Em geral, disselenetos de diarila com grupos doadores de elétrons **1b** ($R^1 = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$) e **1c** ($R^1 = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$) proporcionaram os respectivos produtos **6b** e **6c** em rendimentos de 88% e 92% em curtos tempos de reação de 15 min e 10 min, respectivamente (Esquema 44). Em contraste, disseleneto deficientes em elétrons foram substratos menos reativos do que os ricos em elétrons, proporcionando maiores tempos de reação para o consumo do material de partida **5a**. Por exemplo, os disselenetos de diarila substituídos **1d** ($R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$), **1e** ($R^1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$) e **1i** ($R^1 = 3\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$) reagiram com **5a** para fornecer os respectivos *N*-óxidos contendo selênio **6d**, **6e** e **6f** após 35 e 60 min em rendimentos de 93%, 87% e 89%, respectivamente (Esquema 44).

O método também foi estendido a utilização do disseleneto de dimesitila estericamente impedido **1j**, e o produto esperado **6g** foi obtido com 87% de rendimento após 30 min de sonicação (Esquema 44). O disseleneto de dibutila **1g** demonstrou ser um bom substrato para a reação, e o produto desejado **6h** foi obtido com 82% de rendimento após 25 min (Esquema 44). Por fim, foi realizada a reação utilizando um disseleneto contendo um grupo sulfona **1k** e após 40 min o produto desejado **6i** foi obtido com 71% de rendimento.

Logo após foram realizadas as reações com outras oximas substituídas **5b-h**. Quando oximas substituídas com grupos doadores de elétrons **5b** ($R = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$) e **5c** ($R = 4\text{-C}_2\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_4$) reagiram com **1a** os produtos desejados **6j** e **6k** foram obtidos em 91% e 84% de rendimento, após 30 e 35 min de

sonicação, respectivamente (Esquema 44). Quando uma oxima com grupo retirador de elétrons **5d** ($R = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$) foi utilizada, o produto **6l** foi obtido com 87% de rendimento após 30 min (Esquema 44). Logo após foram utilizadas oximas alifáticas **5e** ($R = {}^n\text{C}_4\text{H}_9$) e **5f** ($R = {}^t\text{C}_4\text{H}_9$), através da reação com a oxima **5e** obteve-se o produto **6m** com rendimento de 84% após 25 min de reação (Esquema 44). No entanto, quando se utilizou a oxima alifática **5f** impedida estericamente, não se observou a formação do produto **6n**, e o material de partida foi todo recuperado (Esquema 44). Além disso, também foi testada a reação utilizando as oximas **5g** ($R = \text{Si}(\text{CH}_3)_3$) e **5h** ($R = \text{H}$). Quando a oxima **5g** reagiu com **1a**, o produto desejado **6o** não foi obtido. Observou-se que o grupo trimetil silano foi eliminado, gerando como produto final o composto **6p** após 30 min de reação. Quando a oxima **5h** foi utilizada, o produto esperado **6p** foi obtido com 85% de rendimento após 30 min (Esquema 44).

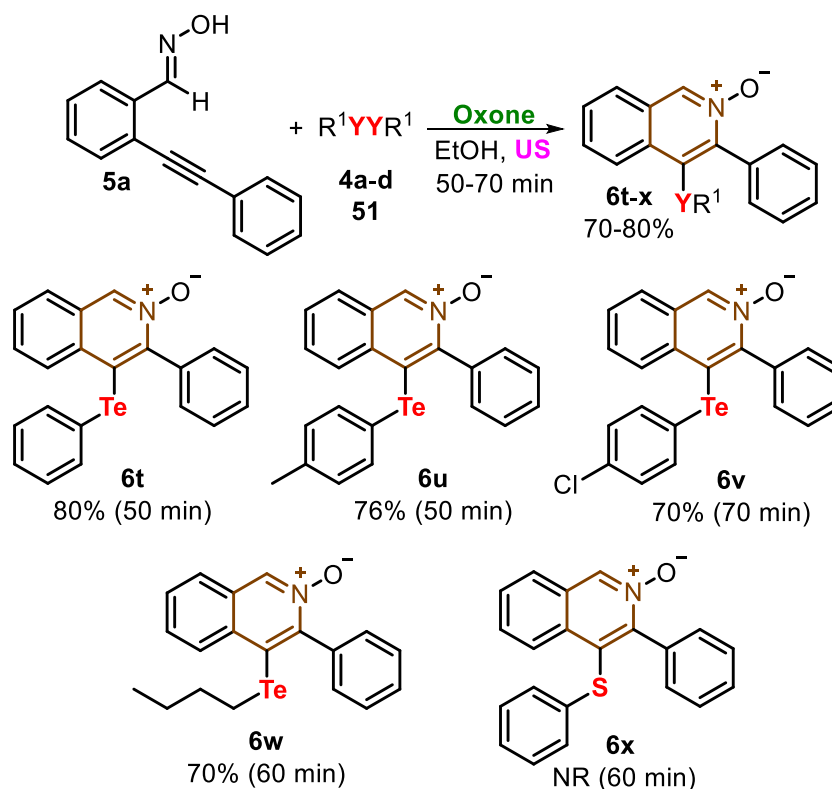
Adicionalmente, foi estendido o método variando tanto a oxima **5** quanto o disseleneto de diorganoíla **1**. Desta forma, realizou-se a reação utilizando a oxima **5b** e disseleneto **2b**, foi obtido o produto **6q** ($R \text{ e } R^1 = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$) após 35 min de sonicação em 85% de rendimento (Esquema 44). Também foi realizada a reação com a oxima **5d** e o disseleneto **1d** obtendo o produto **6r** ($R \text{ e } R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$) após 45 min de sonicação com rendimento de 85% (Esquema 39) e por fim, foi realizada a reação utilizando dois substratos alifáticos **5e** e **1h** obtendo o produto **6s** ($R \text{ e } R^1 = \text{C}_4\text{H}_9$) após 25 min de reação em 80% de rendimento (Esquema 44).



A mistura de **5a** (0,250 mmol), **1a** (0,187 mmol), 1,0 mL de EtOH e Oxone foi adicionado em um tubo de ensaio, colocada no ultrassom com amplitude de 80% e manteve-se pelo tempo indicado no esquema.

Esquema 44

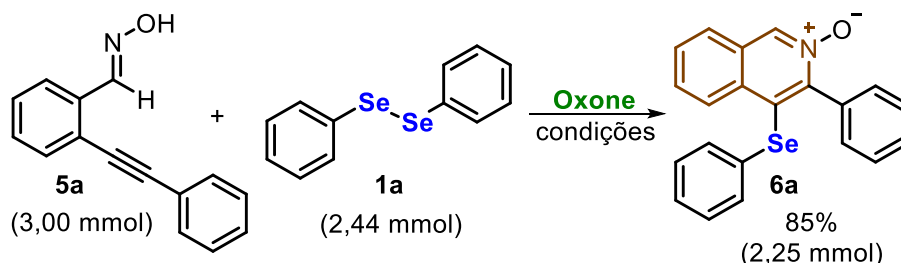
Por fim, estendeu-se o método para a reação da oxima **5a** e diteluretos de diarila **4a-c** (Esquema 45). Ao utilizar o ditelureto de difenila **4a** o produto **6t** foi obtido com 80% de rendimento em 50 min de reação. Logo em seguida foi estudado o efeito de grupos retiradores e doadores de elétrons ligados ao anel aromático do ditelureto **4b-c**. Ao realizar a reação com o ditelureto substituído com grupo doador de elétrons **4b** ($R^1 = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$) o produto **6u** foi obtido com 76% de rendimento após 50 min de reação, já quando o ditelureto contendo o grupo retirador de elétrons **4c** ($R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$) foi utilizado o produto desejado **6v** foi obtido após 70 min com 70% de rendimento. Além disso, foi utilizado o ditelureto de dibutila **4d** e o produto **6w** foi obtido com 70% de rendimento após 60 min (Esquema 46). Quando foi realizada a reação com dissulfeto de difenila **51**, não foi obtido o produto **6x** mesmo após 60 min de sonicação, apenas a formação de produto de oxidação do dissulfeto foi observado por CGEM (Esquema 46).



A mistura de **5a** (0,250 mmol), **1a** (0,187 mmol), 1,0 mL de EtOH e Oxone foi adicionado em um tubo de ensaio, colocada no ultrassom com amplitude de 80% e manteve-se pelo tempo indicado no esquema.

Esquema 46

A fim de demonstrar a eficiência do método, a reação para a síntese da *N*-óxido isoquinolina **6a** foi realizada em uma escala maior, utilizando 3,0 mmol da oxima **5a**, 2,44 mmol de **1a**, 3,0 mmol de Oxone e 8 mL de etanol. Após 20 min de sonicação o produto **6a** foi obtido com 85% de rendimento (Esquema 47). Desta forma demonstrou-se que o método pode ser aplicado em maior escala e o produto é obtido com um pequeno decréscimo do rendimento.

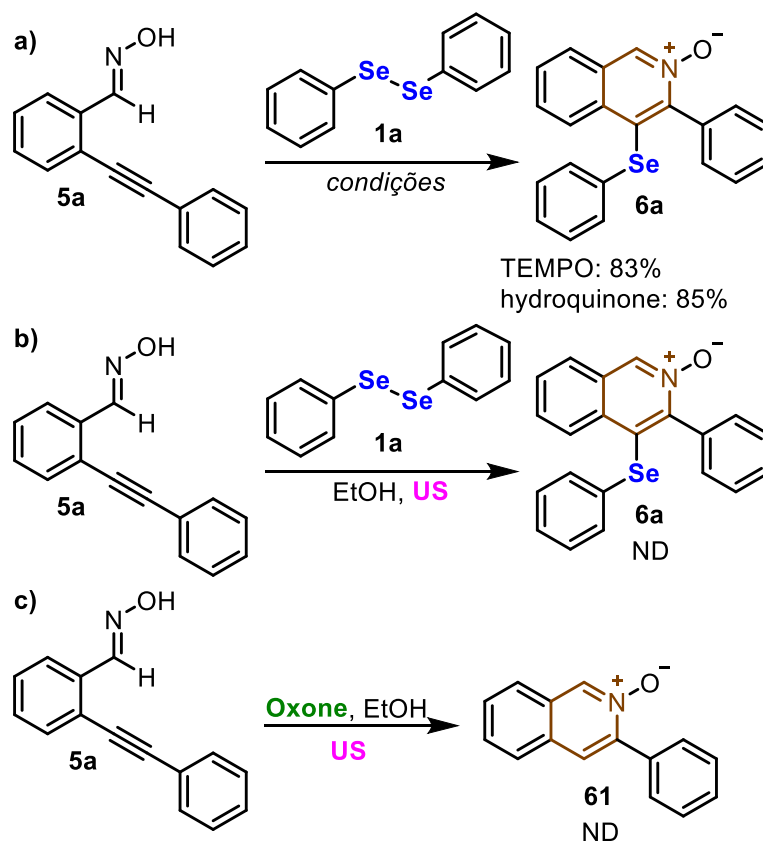


Esquema 47

3.2.3. Experimentos controle

Com o objetivo de obter suporte substancial para elucidar o mecanismo da síntese de 2-óxidos 3-organil-4-(organilcalcogenil)isoquinolina **6**, alguns experimentos de controle foram conduzidos (Esquema 48). Primeiramente, a reação entre oxima **5a** e disseleneto de difenila **1a** na presença de 3 equiv dos inibidores radiculares foi realizada sob as condições padrão, usando separadamente TEMPO e hidroquinona. Nestes experimentos, o produto **6a** foi obtido com rendimentos de 83% e 85%, respectivamente. Esses resultados sugerem que uma via radical não está envolvida no mecanismo dessa reação (Esquema 48a). Após, foi realizado um teste na ausência de Oxone (Esquema 48b), e foi observado que não ocorreu a formação do produto desejado **6a** (conforme indicado pela análise de CG/EM), este resultado indica a necessidade do uso deste oxidante no meio reacional.

Por fim, foi realizada a reação sem a presença do disseleneto de difenila **1a** (Esquema 48c), a fim de verificar se ocorreu primeiramente a ciclização da oxima **5a**. Porém, não foi observada a formação do produto **61** (conforme indicado pela análise CG/EM), este resultado indica que o composto **61** não é um intermediário da reação. Nestes dois últimos testes, todos os materiais de partida foram recuperados. Além desses estudos, a reação entre 2-(feniletinil)benzaldeído oxima **5a**, disseleneto de difenila **1a** e Oxone também foi monitorada por RMN de ^{77}Se (Figuras 122-125).

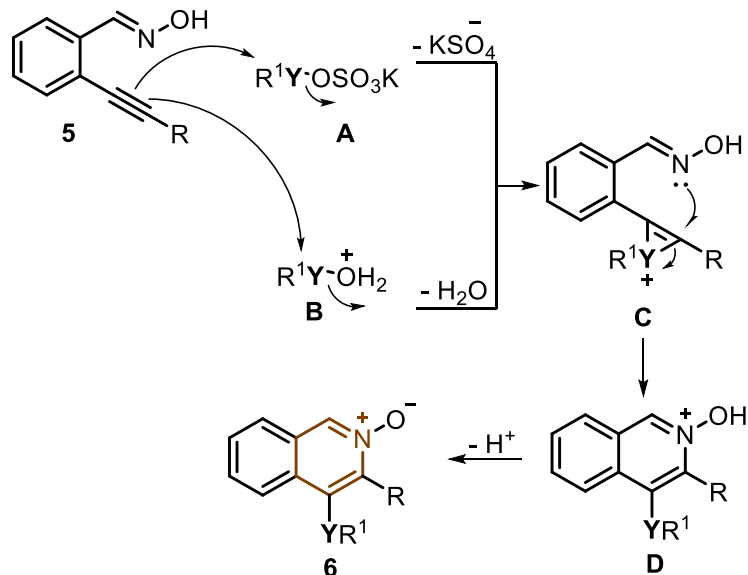
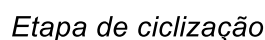


Esquema 48

3.2.4. Proposta mecanística

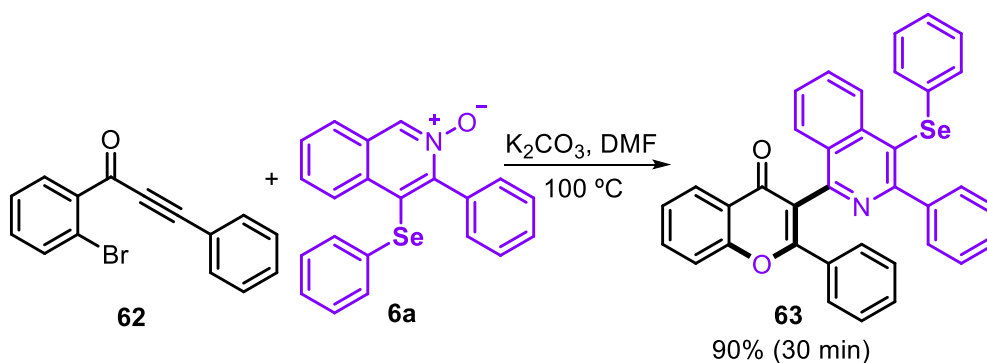
Com base nos resultados obtidos nos experimentos controle e em estudos anteriores,^{45-47,12a-i} um mecanismo plausível para a ciclização eletrofílica 6-*endo-dig* de oximas **5** com (RY)₂ **1** ou **4**/Oxone em etanol é descrito no Esquema 49. Primeiramente, o dicalcogeneto **1** ou **4** reage com Oxone para produzir duas espécies de eletrofílicas de calcogênio **A** e **B**. A reação da oxima **5** com os intermediários **A** e **B** leva à formação do intermediário calcogenirânio **C**, liberando KSO₄⁻ e H₂O no meio reacional. Logo após, ocorre um ataque intramolecular pelo par de elétrons do nitrogênio formando o intermediário de isoquinolina **D**. Por fim, ocorre a desprotonação do intermediário **D** fornecendo o produto desejado **6**.

Oxone = $\text{HOOSO}_3\text{K} + \frac{1}{2}\text{KHSO}_4 + \frac{1}{2}\text{K}_2\text{SO}_4$



3.2.5. Aplicações sintéticas

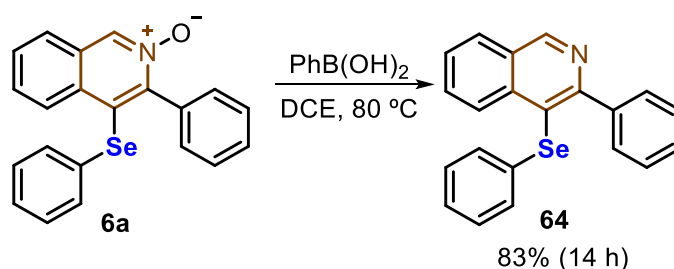
O potencial sintético dos 3-organil-4-(organilcalcogenil)isoquinolina-2-óxidos **6** sintetizados foi demonstrado utilizando o composto **6a** como substrato na reação de cicloadição [3+2] seguida de reação intramolecular de *O*-arilação do tipo Ullmann com a inona **62**.⁷³ A reação de **6a** com 1-(2-bromofenil)-3-fenilprop-2-in-1-ona **63** na presença de K₂CO₃ (1,5 equiv) em DMF por 30 min a 100 °C, resultou no produto **63** em 90% de rendimento (Esquema 50).



Esquema 50

Além disso, foi realizada a reação de redução do 3-fenil-4-(fenilselanil)isoquinolina 2-óxido **6a** na correspondente 3-fenil-4-

(fenilselanyl)isoquinolina **64**.^{16b} A reação de **6a** com ácido fenilborônico em dicloroetano (DCE) por 14 h a 80°C, resultou no produto **64** com 83% de rendimento (Esquema 51).



Esquema 51

3.2.6. Apresentação e discussão dos dados espectrais

Para uma melhor elucidação e determinação estrutural dos compostos **6**, foi escolhido o composto **6p** para demonstrar os resultados dos experimentos de RMN ^1H e ^{13}C realizados. O composto **6p** foi solubilizado em clorofórmio deuterado (CDCl_3) e submetido à ressonância magnética nuclear na frequência de 400 MHz, no espectro de RMN de ^1H é possível observar na região de campo baixo do espectro em 8,94 ppm um singlete com integral relativa a 1 H, referente a H-3. Em 8,34 ppm encontra-se um dubleto com constante de acoplamento $J = 8,0$ Hz e integral relativa de 1 H, logo após, são encontrados quatro multipletos sendo os multipletos em 7,73-7,69 ppm e 7,58-7,51 ppm referentes aos hidrogênios ligados no anel fundido ao *N*-óxido e com integrais relativas de 1H e 2 H, respectivamente. Logo após, observa-se dois multipletos em 7,25-7,19 ppm com integral relativa de 4 H referentes aos hidrogênios H-6, H-6', H-7 e H-7'e por fim um multiplete em 6,96-6,90 com integral relativa também de 4 H referente aos hidrogênios H-12, H-12', H-13 e H-13'. Na região de campo alto do espectro se observa dois singletos em 2,23 ppm e 2,41 ppm com integral relativa de 3 hidrogênios cada, referentes aos hidrogênios H-9 e H-10 dos grupos metila presente na molécula (Figura 14).

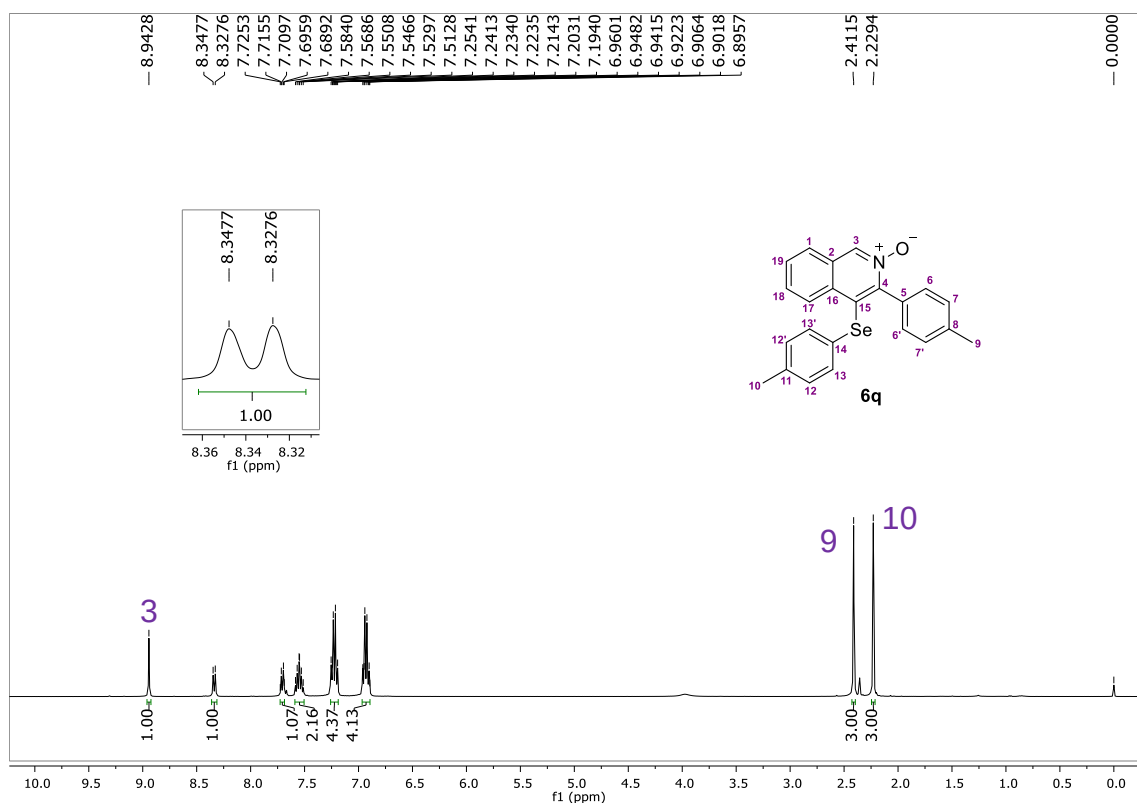


Figura 14: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **6q**.

A Figura 15 ilustra o espectro de RMN ^{13}C do composto **6q**, 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 19 sinais referentes aos 23 carbonos da estrutura. Na região de campo baixo do espectro, podemos observar 17 sinais que correspondem aos 21 carbonos presentes nos anéis aromáticos, destacando com deslocamento químico de 152,2 ppm o sinal referente ao carbono quaternário C-4 que está ligado diretamente ao átomo de nitrogênio presente na molécula. Enquanto, na região de campo alto do espectro são observados 2 sinais (21,6 ppm e 21,0 ppm) referentes aos carbonos C-9 e C-10 dos grupos metilas ligados aos anéis aromáticos.

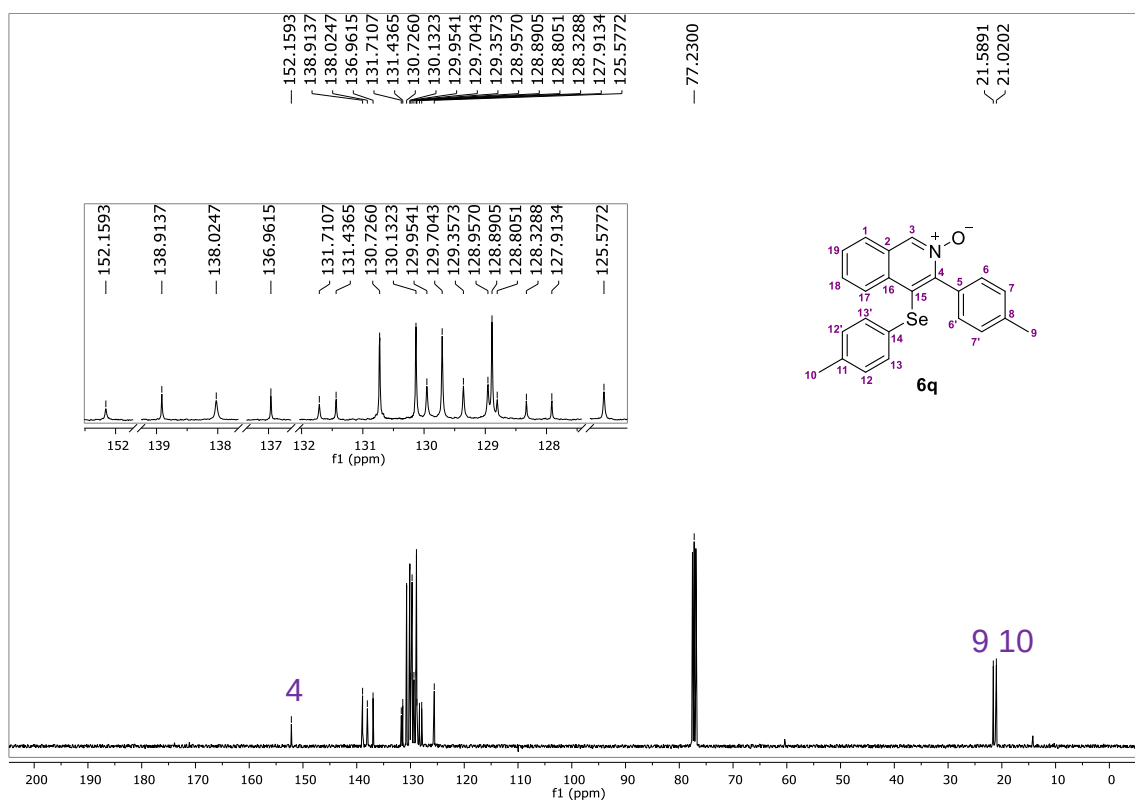


Figura 15: Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do composto **6q**.

4. Considerações Finais

4. Considerações finais

Como conclusão, foi possível realizar a síntese promovida por ultrassom de 4,5-di-hidroisoxazóis contendo selênio a partir de oximas β,γ -insaturadas e disselenetos de diorganoíla na presença de Oxone e etanol como solvente. O papel principal do ultrassom foi demonstrado nos estudos mecanísticos, direcionando a reação por uma via radicalar, enquanto o uso de micro-ondas ou aquecimento convencional favorece um mecanismo iônico. O método permitiu o uso de vários disselenetos de diorganoíla, bem como diferentes oximas como materiais de partida, permitindo uma diversidade de produtos em rendimentos que variam de bons a excelentes e em apenas 15-40 min de sonicação.

Como conclusão do segundo trabalho, foram sintetizados 20 3-organil-4-(organilcalcogenil)iso-quinolina-2-óxidos através da ciclização eletrofílica 6-*endo-dig* entre alquinilbenzaldoximas e dicalcogenetos de diorganoíla usando Oxone como oxidante verde sob irradiação ultrassônica. O método demonstrou ter uma alta regiosseletividade e possibilitou um amplo estudo de escopo reacional obtendo-se produtos com rendimentos de bons a excelentes e em curtos tempos reacionais. Além disto, foi demonstrado a eficiência das isoquinolina *N*-óxidos como importantes intermediários sintéticos.

5. Parte Experimental

5. 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 relacionados 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 / DEPT-135, já para os espectros de RMN de ^{77}Se foi utilizado o disseleneto de difenila como padrão interno; $\delta = 463,0$ ppm em CDCl_3) e para os espectros de RMN de ^{125}Te foi utilizado o ditelureto de difenila como padrão interno; $\delta = 422,0$ ppm em CDCl_3). Colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singlete, d = dubleto, dd = duplo dubleto, t = tripleto, sext = sexteto e m = multiplete), 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 medidos 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 atômica 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 ionização de *eletrospray* (ESI-QTOF) foram realizadas em um instrumento Bruker Daltonics micrQTOF-Q II em modo positivo (Universidade de Caxias do Sul – UCS – Caxias do Sul – RS). 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 $5,0 \mu\text{L min}^{-1}$. 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 micrOTOF-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 com precisão de 0,1 °C.

5.1.5. Solventes e reagentes

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.⁶⁸ 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 da reação 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.

⁶⁸ Armarego, W. L. F. Purification of Laboratory Chemicals 8th ed., Butterworth-Heinemann: Amsterdam, **2017**

5.1.6. 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.

5.1.7. Difração de Raios-X em Monocristal

As coletas dos dados de difração de raios-X foram realizadas em um difratômetro Bruker D8 Venture equipado com um detector Photon 100, pertencente à Universidade Federal de Santa Maria, utilizando radiação de Mo-K α ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$). A solução e o refinamento da estrutura foram realizados com o pacote de programa SHELX.^{69,70} As posições dos átomos de hidrogênio foram calculadas a partir das posições idealizadas. A estrutura molecular foi projetada com o programa Diamond.⁷¹ O arquivo de informações cristalográficas (CIF) para o composto estudado foi depositado no Cambridge Crystallographic Data Center (CCDC) sob o número de identificação 2035522.

5.2. Procedimentos Experimentais

5.2.1. Procedimento para preparação dos dicalcogenetos de diorganoíla 1 e 4.

Dicalcogenetos de diarila: Em um balão de 100,0 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 (30,0 mmol) em THF seco (25,0 mL). Após alguns min 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, e

⁶⁹ Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, 71, 3.

⁷⁰ Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, 64, 112.

⁷¹ Brandenburg, K. Diamond-Crystal and Molecular Structure Visualization, ver. 4.6.0; Crystal Impact GbR, Bonn, Germany, 1997-2019.

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 selênio ou telúrio elementar (31 mmol) em pequenas porções por um período de 30 min. Após o consumo de todo o calcogênio adicionou-se, cuidadosamente, uma solução saturada de cloreto de amônio. Deixou-se o sistema aberto por 12 h para que ocorresse a oxidação para dicalcogeneto de diorganoíla. O produto foi extraído do sistema reacional com acetato de etila (5x 50,0 mL), seco 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 selênio ou telúrio elementar (50 mmol) e THF (50,0 mL), adicionou-se lentamente ⁿBuLi a -78 °C (1,1 equiv). A mistura foi agitada durante 1 h a temperatura ambiente. Após este período, adicionou-se etanol e, após alguns min 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 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 MgSO₄ e o solvente evaporado sob pressão reduzida.

5.2.2. Procedimento para a síntese das oximas β,γ -insaturadas 2a-e

A síntese das oximas foi feita seguindo procedimentos descritos na literatura, com algumas modificações.⁷² Em um balão de 250 mL sobre atmosfera inerte de argônio contendo uma suspensão de zinco em pó (70 mmol) em THF (20 mL), brometo de alila (5 mmol) foi adicionado à temperatura ambiente. Após o início de uma reação exotérmica, uma mistura de brometo de alila (55 mmol) e benzaldeído (50 mmol) em THF (50 mL) foi adicionada gota-a-gota. A mistura foi agitada vigorosamente por 10 h à temperatura ambiente. A mistura foi extraída com uma mistura de acetato de etila e hexano (1:1). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio seco, filtrada e concentrada em pressão reduzida. O resíduo obtido foi dissolvido em diclorometano (70 mL) em um balão de 250 mL de uma boca e Celite® foi adicionada. O clorocromato de

⁷² (a) Liu, Y.; Ao, J.; Paladhi, S.; Song, C. E.; Yan, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 16486. (b) Zhang, X.; Xiao, Z.; Zhuang, Y.; Wang, M.; Kang, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *12*, 1942. (c) Triandafillidi, I.; Kokotos, C. G. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 106.

piridínio (PCC, 65 mmol) foi adicionado em diversas porções a 0 °C. Após a adição do PCC, a mistura foi agitada vigorosamente à temperatura ambiente por cerca de 6 h. A mistura foi então diluída em diclorometano (100 mL) e filtrada utilizando um funil de vidro sinterizado contendo sílica flash, sendo lavada várias vezes com diclorometano (50 mL). A solução orgânica foi seca com sulfato de magnésio seco, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. A uma solução da cetona β,γ -insaturada em piridina (2 mL/mmol) contida em um balão de 250 mL de uma boca, foi adicionada hidroxilamina hidrociorada (100 mmol). A mistura foi agitada vigorosamente à temperatura ambiente por 4 h e extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada 3 vezes com uma solução de HCl 5% separada e seca com sulfato de magnésio, filtrada e então concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi então purificado utilizando cromatografia em coluna de sílica flash, levando ao isolamento da oxima β,γ -insaturada **2**.

5.2.3. Procedimento para a síntese do 5-metilselanil-4,5-di-hidroisoxazóis **3a-k**

Em um tubo de ensaio, foram adicionados a oxima **2a-f** (0,250 mmol), disseleneto **1a-g** (0,125 mmol), Oxone (0,077 g; 0,250 mmol) e etanol (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 44. O progresso da reação foi monitorado por CCD para avaliar o consumo de materiais de partida. Depois disso, o produto foi extraído com acetato de etila (3x 15,0 mL), a fase orgânica foi separada, seca sobre MgSO₄ e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado lavando o produto bruto com hexano (2,0 mL) seguido de remoção do solvente com uma pipeta. Esse processo de adição e remoção foi realizado até o solvente utilizado na extração ficar incolor (cerca de 5 vezes). Quando os produtos eram óleos, o produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando hexano como eluente e sílica gel como fase estacionária. Os produtos puros foram secos sob pressão reduzida. Todos os compostos foram caracterizados adequadamente por EM, RMN de ¹H, ¹³C{¹H}, ⁷⁷Se{¹H}, ¹²⁵Te{¹H} e HRMS (para os compostos inéditos).

3-Fenil-5-[(fenilselanil)metil]-4,5-di-hidroisoxazol 3a:²⁰ Rendimento: 0,067 g (85%). Sólido branco; p. f. = 55-56 °C. Lit.²⁰: 54-56 °C. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 7,56-7,54 (m, 2H); 7,50-7,47 (m, 2H); 7,35-7,29 (m, 3H); 7,21-7,18 (m, 3H); 4,87-4,79 (m, 1H); 3,36 (dd, *J* = 16,8 e 10,2 Hz, 1H); 3,23 (dd, *J* = 12,7 e 4,6 Hz, 1H); 3,12 (dd, *J* = 16,8 e 6,9 Hz, 1H); 2,92 (dd, *J* = 12,7 e 9,0 Hz, 1H). RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 156,4; 133,4; 130,3; 129,6; 129,5; 128,9; 127,8; 127,0; 126,9; 80,6; 40,3; 31,6. RMN de ⁷⁷Se{¹H} (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 261,28. EM (int. rel., %) *m/z*: 317 (16,2); 171 (50,7); 146 (100,0); 118 (47,4); 103 (10,2); 77 (92,3).

5-[(4-Clorofenil)selanil]metil}-3-fenil-4,5-di-hidroisoxazol 3b: Rendimento: 0,082 g (93%). Sólido amarelo; p. f. = 61-63 °C. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 7,58-7,54 (m, 2H); 7,43-7,40 (m, 2H); 7,34-7,31 (m, 3H); 7,20-7,16 (m, 2H); 4,86-4,78 (m, 1H); 3,37 (dd, *J* = 16,7 e 10,3 Hz, 1H); 3,20 (dd, *J* = 12,7 e 4,8 Hz, 1H); 3,11 (dd, *J* = 16,7 e 6,8 Hz, 1H); 2,93 (dd, *J* = 12,7 e 8,5 Hz, 1H). RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 156,4; 134,8; 134,1; 130,4; 129,7; 129,5; 129,0; 127,1; 126,9; 80,3; 40,3; 32,0. RMN de ⁷⁷Se{¹H} (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 260,95. EM (int. rel., %) *m/z*: 350 (11,1); 205 (25,0); 190 (8,7); 146 (100,0); 160 (2,4); 111 (1,7); 77 (57,3). EMAR (APCI-QTOF) *m/z* calculado para C₁₆H₁₄ClNOSe [M]⁺: 350,9929, encontrado: 350,9922.

5-[(4-Fluorfenil)selanil]metil}-3-fenil-4,5-di-hidroisoxazol 3c: Rendimento: 0,071 g (85%). Sólido amarelo; p. f. = 70-72 °C. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 7,64-7,62 (m, 2H); 7,57-7,53 (m, 2H); 7,41-7,38 (m, 3H); 7,01-6,95 (m, 2H); 4,91-4,83 (m, 1H); 3,43 (dd, *J* = 16,8 e 10,3 Hz, 1H); 3,23 (dd, *J* = 12,6 e 4,7 Hz, 1H); 3,17 (dd, *J* = 16,8 e 6,9 Hz, 1H); 2,97 (dd, *J* = 12,6 e 8,6 Hz, 1H). RMN de ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 164,0 (d, *J* = 249,2 Hz); 155,4; 133,5; 129,5; 128,9 (d, *J* = 8,4 Hz); 127,8; 125,9 (d, *J* = 3,4 Hz); 116,1 (d, *J* = 21,5 Hz); 80,7; 40,3; 31,6. RMN de ⁷⁷Se{¹H} (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 259,23. EM (int. rel., %) *m/z*: 335 (4,9); 206 (19,5); 189 (15,6); 146 (54,6); 77 (41,2); 40 (100,0). EMAR (APCI-QTOF) *m/z* calculado para C₁₆H₁₄FNOSe [M]⁺: 335,0225, encontrado: 335,0219.

3-Fenil-5-[(4-tolilselanil)metil]-4,5-di-hidroisoxazol 3d: Rendimento: 0,060 g (72%). Óleo laranja. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 7,64-7,62 (m, 2H); 7,47-7,44 (m, 2H); 7,40-7,38 (m, 3H); 7,10-7,08 (m, 2H); 4,91-4,83 (m, 1H); 3,42 (dd, *J* = 16,8 e 10,3 Hz, 1H); 3,26 (dd, *J* = 12,5 e 4,5 Hz, 1H); 3,19

(dd, $J = 16,8$ e $6,8$ Hz, 1H); 2,93 (dd, $J = 12,5$ e $9,2$ Hz, 1H); 2,33 (s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 156,4; 138,0; 134,0; 130,5; 130,3; 129,7; 129,1; 128,9; 126,9; 80,7; 40,2; 31,9; 21,3. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 255,02. EM (int. rel., %) m/z : 331 (12,0); 207 (12,4); 171 (12,6); 146 (68,6); 91 (100,0); 77 (51,0). EMAR (APCI-QTOF) m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NOSe}$ $[\text{M}]^+$: 331,0475, encontrado: 331,0470.

5-[(4-Metoxifenil)selanil]metil-3-fenil-4,5-di-hidroisoxazol **3e**: Rendimento: 0,052 g (60%). Sólido amarelo; p. f. = 61-63 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,57-7,55 (m, 2H); 7,44 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 7,34-7,30 (m, 3H); 6,75 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 4,82-4,74 (m, 1H); 3,72 (s, 3H); 3,35 (dd, $J = 16,8$ e $10,3$ Hz, 1H); 3,15-3,08 (m, 2H); 2,82 (dd, $J = 12,5$ e $9,0$ Hz, 1H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 159,9; 156,4; 138,4; 136,3; 130,3; 128,9; 126,9; 118,6; 115,2; 80,7; 55,5; 40,2; 32,5. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 252,33. EM (int. rel., %) m/z : 347 (48,6); 187 (46,8); 146 (98,8); 121 (100,0); 77 (90,5); 41 (41,6). EMAR (APCI-QTOF) m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{Se}$ $[\text{M}]^+$: 347,0425, encontrado: 347,0419.

5-[(Naftalen-2-ilselanil)metil]-3-fenil-4,5-di-hidroisoxazol **3f**: Rendimento: 0,075 g (82%). Óleo amarelo. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,34 (d, $J = 8,8$, 1H); 7,82-7,35 (m, 3H); 7,54-7,43 (m, 4H); 7,33-7,29 (m, 4H); 4,79-4,71 (m, 1H); 3,33 (dd, $J = 16,8$ e $10,3$ Hz, 1H); 3,25 (dd, $J = 12,4$ e $4,6$ Hz, 1H); 3,11 (dd, $J = 16,8$ e $10,3$, 1H); 2,95 (dd, $J = 12,4$ e $8,9$, 1H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 156,4; 134,7; 134,3; 133,8; 130,3; 129,6; 129,4; 129,0; 128,9; 128,1; 127,8; 127,2; 126,9; 126,6; 126,0; 80,6; 40,3; 31,9. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 262,37. EM (int. rel., %) m/z : 367 (20,6); 222 (26,1); 206 (34,4); 146 (43,0); 141 (56,3); 77 (51,6). EMAR (APCI-QTOF) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NOSe}$ $[\text{M}]^+$: 367,0475, encontrado: 367,0470.

5-[(Butilselanil)metil]-3-fenil-4,5-di-hidroisoxazol **3g**: Rendimento: 0,063 g (85%). Óleo amarelo. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 7,68-7,66 (m, 2H); 7,41-7,38 (m, 3H); 4,99-4,91 (m, 1H); 3,47 (dd, $J = 16,7$ e $10,2$ Hz, 1H); 3,21 (dd, $J = 16,7$ e $7,2$ Hz, 1H); 2,1 (dd, $J = 12,6$ e $4,7$ Hz, 1H); 2,74 (dd, $J = 12,6$ e $8,3$ Hz, 1H); 2,68 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,66 (quint, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,40 (sext, $J = 7,5$ Hz, 2H); 0,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 156,4; 130,3; 129,7; 128,9; 126,9; 81,3; 40,6; 32,9; 27,7; 24,9; 23,1; 13,8. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 128,97. EM (int.

rel., %) m/z : 297 (3,9); 152 (30,1); 146 (100,0); 118 (25,1); 91 (13,8); 77 (34,3). EMAR (APCI-QTOF) m/z calculado para $C_{14}H_{19}NOSe$ $[M]^+$: 297,0632, encontrado: 297,0626.

3-(4-Clorofenil)-5-[(fenilselanil)metil]-4,5-di-hidroisoxazol **3h**:²⁰ Rendimento: 0,061 g (70%). Sólido amarelo; p. f. = 72-73 °C. Lit.:²⁰ 70-71 °C. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) = 7,50-7,47 (m, 4H); 7,31-7,28 (m, 2H); 7,23-7,20 (m, 3H); 4,88-4,80 (m, 1H); 3,33 (dd, J = 16,8 e 10,3 Hz, 1H); 3,23 (dd, J = 12,6 e 4,5 Hz, 1H); 3,09 (dd, J = 16,8 e 6,9 Hz, 1H); 2,92 (dd, J = 12,6 e 9,0 Hz, 1H). RMN de $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm) = 155,5; 136,3; 133,5; 129,6; 129,2; 128,8; 128,2; 128,1; 127,8; 80,9; 40,1; 31,5. RMN de $^{77}Se\{^1H\}$ (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 262,53. EM (int. rel., %) m/z : 350 (22,0); 281 (24,7); 207 (63,6); 157 (21,0); 91 (100,0); 77 (51,1); 41 (57,7).

3-(4-Fluorfenil)-5-[(fenilselanil)metil]-4,5-di-hidroisoxazol **3i**:²⁰ Rendimento: 0,067 g (80%). Sólido branco; p. f. = 81-82 °C. Lit.:²⁰ 83-84 °C. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) = 7,63-7,60 (m, 2H); 7,57-7,54 (m, 2H); 7,30-7,26 (m, 3H); 7,08 (t, J = 8,7 Hz, 2H); 4,94-4,87 (m, 1H); 3,41 (dd, J = 16,8 e 10,3 Hz, 1H); 3,30 (dd, J = 12,6 e 4,5 Hz, 1H); 3,17 (dd, J = 16,8 e 6,9 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 12,6 e 9,0 Hz, 1H). RMN de $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm) = 164,0 (d, J = 249,2 Hz); 155,4; 133,4; 129,5; 128,3 (d, J = 8,4 Hz); 127,8; 125,9 (d, J = 3,4 Hz); 116,1 (d, J = 21,8 Hz); 80,7; 40,3; 31,6. RMN de $^{77}Se\{^1H\}$ (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 262,32. EM (int. rel., %) m/z : 335 (17,4); 172 (64,7); 164 (100,0); 136 (39,1); 109 (26,7); 95 (44,3); 77 (32,1).

3-(4-Tolil)-5-[(senilselanil)metil]-4,5-di-hidroisoxazol **3j**:²⁰ Rendimento: 0,060 g (72%). Sólido branco; p. f. = 60-61 °C. Lit.:²⁰ 59-60 °C. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) = 7,57-7,51 (m, 4H); 7,29-7,26 (m, 3H); 7,21-7,18 (m, 2H); 4,92-4,84 (m, 1H); 3,42 (dd, J = 16,8 e 10,2 Hz, 1H); 3,30 (dd, J = 12,6 e 4,5 Hz, 1H); 3,18 (dd, J = 16,8 e 6,8 Hz, 1H); 2,98 (dd, J = 12,6 e 9,0 Hz, 1H); 2,38 (s, 3H). RMN de $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm) = 156,3; 140,5; 133,4; 129,6; 128,9; 128,5; 127,7; 126,8; 80,3; 40,0; 31,6; 21,6. RMN de $^{77}Se\{^1H\}$ (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 262,29. EM (int. rel., %) m/z : 331 (19,9); 174 (12,2); 160 (100,0); 132 (39,9); 105 (19,1); 91 (80,6); 65 (26,8).

3-(Naftalen-2-il)-5-[(fenilselanil)metil]-4,5-di-hidroisoxazol **3k**: Rendimento: 0,069 g (75%). Sólido amarelo; p. f. = 72-73 °C. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ

(ppm) = 7,94-7,91 (m, 1H); 7,82-7,79 (m, 4H); 7,57-7,54 (m, 2H); 7,50-7,48 (m, 2H); 7,27-7,26 (m, 3H); 4,97-4,89 (m, 1H); 3,50 (dd, $J = 16,7$ e $10,2$ Hz, 1H); 3,34-3,25 (m, 2H); 3,0 (dd, $J = 12,6$ e $9,0$ Hz, 1H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 156,5; 134,2; 133,4; 133,1; 129,5; 128,9; 128,7; 128,5; 128,0; 127,7; 127,3; 127,1; 126,8; 123,6; 80,7; 40,1; 31,6. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 262,70. EM (int. rel., %) m/z : 367 (20,0); 196 (100,0); 172 (41,5); 127 (68,3); 115 (12,7); 95 (44,3); 77 (30,); 41 (47,8); EMAR (APCI-QTOF) m/z calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NOSe}$ $[\text{M}]^+$: 367,0475, encontrado: 367,0470.

4.2.4. Procedimento para a síntese das oximas 5a-g

Uma solução de 2-alquinilbenzaldeído (3,0 mmol), cloridrato de hidroxilamina (6 mmol, 2,0 equiv.), piridina (6,0 mmol, 2,0 equiv.) em $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (15 mL) foi agitada sob refluxo durante 2 h. Após a conclusão da reação o solvente foi evaporado e a reação foi recebida em água (20 mL) e extraída com EtOAc (3x30 mL), logo após a fase orgânica foi seca com MgSO_4 anidro. A evaporação do solvente seguida de purificação em sílica gel forneceu a 2-alquinilbenzaldoxima **2** correspondente.

4.2.5. Procedimento para a síntese dos N-óxidos 6a-w

Em um tubo de ensaio de 10,0 mL foram adicionados a oxima **5a** apropriada (0,055 g, 0,250 mmol), dicalcogeneto de diorganoíla **1** ou **4** (0,059 g, 0,187 mmol, 1,5 equiv), Oxone[®] (0,250 mmol, 0,077 g, 1 equiv) e etanol (1,0 mL). A sonda de ultrassom foi colocada no frasco de reação e a mistura foi sonicada (20 kHz, 80% de amplitude sônica) pelo tempo necessário para consumir o material de partida **5**. O progresso da reação foi monitorado por TLC. Após isso, a solução resultante foi recebida em água (10,0 mL) e o produto foi extraído com acetato de etila (3 x 10,0 mL). A camada orgânica foi separada, seca com MgSO_4 e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna usando gel de sílica e metanol/acetato de etila como eluente para gerar **6a-w** (70-93% de rendimento).

2-óxido 3-Fenil-4-(fenilselani)isoquinolina 6a: Rendimento: 0,085 g (90%); Sólido vermelho; p. f. = 213-215 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,95 (s, 1H); 8,36 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 7,73 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,62-7,54 (m, 2H); 7,43-7,39 (m, 3H); 7,30-7,27 (m, 2H); 7,14-7,07 (m, 3H); 7,04-7,00 (m,

2H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 152,6; 137,9; 134,5; 131,9; 131,6; 130,7; 129,9; 129,8; 129,6; 129,5; 129,14; 129,11; 128,3; 128,1; 127,1; 125,5. RMN $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 339,9. EM (int. rel., %) m/z : 377 (33,9); 360 (100,0); 300 (30,1); 280 (78,4); 219 (80,3); 89 (36,0). EMAR (APCI-QTOF) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{NOSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 378,0397; encontrado: 378,0383.

2-óxido 3-Fenil-4-(4-tolilselanil)isoquinolina 6b: Rendimento: 0,086 g (88%); Sólido laranja; p. f. = 191-193 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,94 (s, 1H); 8,37 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,70 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 7,59-7,52 (m, 2H); 7,43-7,41 (m, 3H); 7,31-7,28 (m, 2H); 6,94-6,89 (m, 4H); 2,22 (s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 152,3; 137,7; 137,1; 134,5; 131,5; 130,9; 130,2; 129,9; 129,7; 129,5; 129,1; 129,0; 128,4; 128,2; 127,9; 125,4; 21,1. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 332,9. EM (int. rel., %) m/z : 391 (40,5); 374 (94,3); 284 (58,5); 219 (100,0); 91 (36,4); 89 (39,0). EMAR (APCI-QTOF) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{NOSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 392,0554; encontrado: 392,0538.

2-óxido 4-(4-Metoxifenilselanil)-3-fenilisoquinolina 6c: Rendimento: 0,094 g (92%); Sólido amarelo; p. f. = 142-144 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,94 (s, 1H); 8,46-8,42 (m, 1H); 7,72-7,70 (m, 1H); 7,58-7,56 (m, 2H); 7,45-7,41 (m, 3H); 7,30-7,26 (m, 2H); 6,98 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 6,63 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 3,70 (s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 159,3; 151,9; 137,7; 134,4; 133,5; 131,6; 130,1; 129,8; 129,5; 129,2; 129,0; 128,9; 128,2; 125,5; 121,4; 115,1; 55,3. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 327,4. EM (int. rel., %) m/z : 407 (61,1); 390 (100,0); 300 (28,2); 219 (54,6); 187 (47,9); 89 (35,4). EMAR (APCI-QTOF) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 408,0503; encontrado: 408,0498.

2-óxido 4-(4-Clorofenilselanil)-3-fenilisoquinolina 6d: Rendimento: 0,096 g (93%); Sólido vermelho; p. f. = 147-150 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,97 (s, 1H); 8,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,80 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 7,64-7,57 (m, 2H); 7,45-7,40 (m, 3H); 7,29-7,25 (m, 2H); 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 2H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 152,6; 138,1; 134,3; 133,4; 132,1; 131,4; 130,1; 129,9; 129,8; 129,7; 129,6; 129,3; 129,2; 128,9; 128,4; 127,8; 125,6. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) =

338,6. EM (int. rel., %) m/z : 411 (31,4); 394 (73,9); 284 (72,1); 219 (100,0); 190 (20,1); 89 (36,4). EMAR (APCI-QTOF) m/z calculado para $C_{21}H_{15}ClNOSe$ $[M+H]^+$: 412,0007; encontrado: 411,9990.

2-óxido 4-(4-Fluorfenilselanil)-3-fenilisoquinolina 6e: Rendimento: 0,086 g (87%); Sólido laranja, p. f. = 146-148 °C. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) = 8,93 (s, 1H); 8,40-8,35 (m, 1H); 7,72-7,68 (m, 1H); 7,60-7,55 (m, 2H); 7,43-7,39 (m, 3H); 7,28-7,25 (m, 2H); 7,01-6,96 (m, 2H); 6,81-6,75 (m, 2H). RMN de $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm) = 162,1 (d, $^1J_{C-F}$ = 246,1 Hz); 151,2; 137,6; 134,2; 133,2 (d, $^3J_{C-F}$ = 7,9 Hz); 131,2; 129,9; 129,7; 129,5; 129,0; 128,7; 128,3; 128,1; 125,8 (d, $^4J_{C-F}$ = 3,3 Hz); 125,3; 116,5 (d, $^2J_{C-F}$ = 21,7 Hz). RMN de $^{77}Se\{^1H\}$ ($CDCl_3$, 76 MHz) δ (ppm) = 335,4. EM (int. rel., %) m/z : 395 (41,4); 378 (82,3); 298 (69,0); 219 (100,0); 176 (32,6); 89 (36,2). EMAR (APCI-QTOF) m/z calculado para $C_{21}H_{15}FNOSe$ $[M+H]^+$: 396,0303; encontrado: 396,0297.

2-óxido 3-Fenil-4-[3-(trifluormetil)fenilselanil]isoquinolina 6f: Rendimento: 0,099 g (89%); Sólido laranja; p. f. = 145-147 °C. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) = 8,97 (s, 1H); 8,36 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,66-7,59 (m, 2H); 7,42-7,36 (m, 4H); 7,26-7,22 (m, 3H); 7,20-7,11 (m, 2H). RMN de $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm) = 152,8; 138,1; 134,2; 134,1; 132,6; 131,6 (q, $^2J_{C-F}$ = 32,3 Hz); 131,3; 130,1; 129,9; 129,82; 129,79; 129,3; 129,2; 128,7; 128,3; 127,6 (q, $^3J_{C-F}$ = 3,9 Hz); 125,5; 124,0 (q, $^4J_{C-F}$ = 3,4 Hz); 123,6 (q, $^1J_{C-F}$ = 271,1 Hz). RMN de $^{77}Se\{^1H\}$ ($CDCl_3$, 76 MHz) δ (ppm) = 348,3. EM (int. rel., %) m/z : 445 (31,7); 428 (66,7); 300 (40,6); 284 (80,0); 219 (100,0); 89 (30,8). EMAR (APCI-QTOF) m/z calculado para $C_{22}H_{15}F_3NOSe$ $[M+H]^+$: 446,0271; encontrado: 446,0271.

2-óxido 4-(Mesitilselanil)-3-fenilisoquinolina 6g: Rendimento: 0,091 g (87%); Sólido laranja; p. f. = 140-142 °C. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) = 8,85 (s, 1H); 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,56-7,51 (m, 1H); 7,48-7,43 (m, 1H); 7,39-7,34 (m, 3H); 7,22-7,18 (m, 2H); 6,71 (s, 2H); 2,19 (s, 3H); 2,04 (s, 6H). RMN de $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm) = 149,3; 141,3; 138,3; 136,4; 134,1; 131,1; 130,5; 129,6; 129,3; 129,20; 129,17; 129,1; 128,7; 128,3; 127,3; 125,5; 24,0; 21,0. RMN de $^{77}Se\{^1H\}$ ($CDCl_3$, 76 MHz) δ (ppm) = 272,6. EM (int. rel., %) m/z : 419 (63,0); 402 (65,4); 283 (54,2); 219 (67,0); 119

(100,0); 89 (34,9). EMAR (APCI-QTOF) m/z calculado para $C_{24}H_{22}NOSe$ $[M+H]^+$: 420,0867; encontrado: 420,0862.

2-óxido 4-(Butilselanil)-3-fenilisoquinolina 6h: Rendimento: 0,073 g (82%); Sólido amarelo; p. f. = 120-122 °C. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) = 8,91 (s, 1H); 8,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,72 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 7,67-7,60 (m, 2H); 7,54-7,48 (m, 3H); 7,44-7,42 (m, 2H); 2,57 (t, J = 7,4 Hz, 2H); 1,38 (quint, J = 7,4 Hz, 2H); 1,19 (sext, J = 7,4 Hz, 2H); 0,76 (t, J = 7,4 Hz, 3H). RMN de $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm) = 151,8; 137,2; 134,8; 132,0; 130,3; 129,6; 129,4; 129,1; 129,0; 128,9; 128,3; 128,2; 125,5; 32,2; 30,0; 22,8; 13,5. RMN de $^{77}Se\{^1H\}$ ($CDCl_3$, 76 MHz) δ (ppm) = 221,5. EM (int. rel., %) m/z : 357 (24,0); 341 (23,2); 284 (100,0); 219 (60,1); 203 (30,2); 89 (17,7). EMAR (APCI-QTOF) m/z calculado para $C_{19}H_{20}NOSe$ $[M+H]^+$: 358,0710; encontrado: 358,0707.

2-óxido 3-Fenil-4-[(4-sulfonilfenil)selanil]isoquinolina 6i: Rendimento: 0,081 g (71%); Sólido bege; p. f. = 163-166 °C. RMN de 1H ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ (ppm) = 9,25 (s, 1H); 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 8,0 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,71-7,67 (m, 1H); 7,64-7,60 (m, 1H); 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,42-7,39 (m, 3H); 7,38-7,35 (m, 2H); 7,31-7,26 (m, 4H). RMN de $^{13}C\{^1H\}$ ($DMSO-d_6$, 100 MHz) δ (ppm) = 152,8; 141,9; 137,5; 137,0; 134,9; 129,72; 129,67; 129,63; 129,57; 129,3; 128,9; 128,6; 127,80; 127,77; 126,6; 125,7; 125,1. RMN de $^{77}Se\{^1H\}$ ($DMSO-d_6$, 76 MHz) δ (ppm) = 344,8. EM (int. rel., %) m/z : 456 (14,2); 440 (54,1); 359 (23,6); 284 (100,0); 219 (51,7); 203 (36,4); 89 (23,5). EMAR (APCI-QTOF) m/z calculado para $C_{21}H_{17}N_2O_3SSe$ $[M+H]^+$: 457,0125; encontrado: 457,0120.

2-óxido 4-(Fenilselanil)-3-(4-tolil)isoquinolina 6j: Rendimento: 0,089 g (91%); Sólido vermelho, p. f. = 148-150 °C. RMN de 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) = 8,96 (s, 1H); 8,32 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,74-7,69 (m, 1H); 7,59-7,51 (m, 2H); 7,25-7,18 (m, 5H); 7,11-7,09 (m, 2H); 7,05-7,01 (m, 2H); 2,40 (s, 3H). RMN de $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm) = 152,4; 139,1; 138,3; 131,9; 131,8; 131,4; 130,5; 130,2; 129,7; 129,5; 129,4; 129,0; 128,9; 128,1; 127,0; 125,8; 21,6; RMN de $^{77}Se\{^1H\}$ ($CDCl_3$, 76 MHz) δ (ppm) = 340,9. EM (int. rel., %) m/z : 391 (45,9); 374 (99,0); 294 (89,2); 233 (100,0); 216 (27,9); 89 (37,7). EMAR (APCI-QTOF) m/z calculado para $C_{22}H_{18}NOSe$ $[M+H]^+$: 392,0554; encontrado: 392,0549.

2-óxido 3-(4-Etinilfenil)-4-(fenilselanil)isoquinolina 6k: Rendimento: 0,085 g (84%); Sólido vermelho, p. f. = 128-131 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,94 (s, 1H); 8,33 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,59-7,50 (m, 2H); 7,26-7,20 (m, 4H); 7,12-7,07 (m, 3H); 7,04-7,01 (m, 2H); 2,71 (q, J = 7,6 Hz, 2H); 1,28 (t, J = 7,6 Hz, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 152,4; 145,1; 138,2; 131,84; 131,82; 131,5; 130,7; 130,1; 129,8; 129,5; 129,4; 129,0; 128,9; 128,3; 127,7; 127,0; 125,7; 28,9; 15,3. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 341,8. EM (int. rel., %) m/z : 405 (36.6), 389 (74.6), 308 (93.4), 298 (64.1), 233 (81.0), 89 (35.1). EMAR (APCI-QTOF) m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{NOSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 406,0710; encontrado: 406,0705.

2-óxido 3-(4-Clorofenil)-4-(fenilselanil)isoquinolina 6l: Rendimento: 0,089 g (87%); Sólido bege, p. f. = 193-195 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,93 (s, 1H); 8,39 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 7,73 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,63-7,56 (m, 2H); 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,15-7,08 (m, 3H); 7,02-6,98 (m, 2H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 151,3; 137,8; 135,1; 132,8; 131,6; 131,5; 131,4; 130,8; 130,0; 129,8; 129,5; 129,2; 129,0; 128,5; 128,4; 127,3; 125,4. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 341,1. EM (int. rel., %) m/z : 411 (48,1); 394 (100,0); 334 (52,4); 314 (92,4); 253 (95,8); 89 (53,9). EMAR (APCI-QTOF) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{ClNOSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 412,0007; encontrado: 411,9995.

2-óxido 3-Butil-4-(fenilselanil)isoquinolina 6m: Rendimento: 0,075 g (84%); Sólido vermelho, p. f. = 49-51 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,89 (s, 1H); 8,34-8,29 (m, 1H); 7,69-7,64 (m, 1H); 7,54-7,49 (m, 2H); 7,17-7,14 (m, 5H); 3,57-3,52 (m, 2H); 1,68-1,60 (m, 2H); 1,47 (sext, J = 7,2 Hz, 2H); 0,93 (t, J = 7,2 Hz, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 155,7; 137,9; 131,9; 131,7; 129,9; 129,74; 129,68; 128,8; 128,7; 128,2; 126,9; 125,8; 125,3; 32,2; 29,9; 23,1; 14,0. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 306,1. EM (int. rel., %) m/z : 357 (0,8); 341 (17,9); 298 (39,4); 218 (100,0); 89 (15,8). EMAR (APCI-QTOF) m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NOSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 358,0710; encontrado: 358,0710.

2-óxido 4-(fenilselanil)isoquinolina 6p: Rendimento: 0,064 g (85%); Sólido amarelo, p. f. = 110-113 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,63 (s,

1H); 8,08-8,04 (m, 1H); 7,96 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H); 7,71-7,67 (m, 1H); 7,63-7,59 (m, 2H); 7,58-7,54 (m, 2H); 7,37-7,30 (m, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 138,3; 135,2; 134,8; 130,7; 130,2; 129,9; 129,5; 129,3; 129,2; 129,1; 126,7; 125,9; 125,7. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 352,4. EM (int. rel., %) m/z : 301 (93,5); 284 (100,0); 204 (56,7); 165 (53,7); 116 (40,3); 89 (78,3). EMAR (APCI-QTOF) m/z calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{NOSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 302,0084; encontrado: 378,0383.

2-óxido 3-(4-Tolil)-4-(4-tolilselanil)isoquinolina 6q: Rendimento: 0,086 g (85%); Sólido vermelho, p. f. = 139-142 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,94 (s, 1H); 8,34 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,73-7,69 (m, 1H); 7,58-7,51 (m, 2H); 7,25-7,19 (m, 4H); 6,96-6,90 (m, 4H); 2,41 (s, 3H); 2,23 (s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 152,2; 138,9; 138,0; 137,0; 131,7; 131,4; 130,7; 130,1; 130,0; 129,7; 129,4; 129,0; 128,9; 128,8; 128,3; 127,9; 125,6; 21,6; 21,0. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 333,6. EM (int. rel., %) m/z : 405 (38,6); 388 (100,0); 328 (43,3); 308 (86,7); 232 (54,2); 89 (32,4). EMAR (APCI-QTOF) m/z calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{NOSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 406,0710, encontrado: 406,0707.

2-óxido 3-(4-Clorofenil)-4-[(4-clorofenil)selanil]isoquinolina 6r: Rendimento: 0,095 g (85%); Sólido bege, p. f. = 154-157 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,95 (s, 1H); 8,37-8,32 (m, 1H); 7,77-7,73 (m, 1H); 7,66-7,59 (m, 2H); 7,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,20 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); 7,08 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H); 6,92 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 151,4; 138,0; 135,4; 133,6; 132,6; 132,1; 131,42; 131,39; 130,2; 130,0; 129,7; 129,6; 129,2; 128,8; 128,6; 128,1; 125,6. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 339,2. EM (int. rel., %) m/z : 445 (42,6); 428 (100,0); 318 (88,1); 253 (92,9); 203 (82,9); 89 (50,2). EMAR (APCI-QTOF) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{NOSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 445,9618; encontrado: 445,9602.

2-óxido 3-Butil-4-(butilselanil)isoquinolina 6s: Rendimento: 0,067 g (80%); Óleo amarelo. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,82 (s, 1H); 8,41 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 7,67-7,59 (m, 2H); 7,56-7,51 (m, 1H); 3,61-3,56 (m, 2H); 2,83 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,76-1,68 (m, 2H); 1,63-1,50 (m, 4H); 1,38 (sext, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,00 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); 0,86 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100

MHz) δ (ppm) = 154,9; 137,1; 132,0; 129,5; 128,8; 128,5; 128,0; 126,6; 125,3; 32,5; 32,1; 30,3; 30,2; 23,1; 23,0; 14,1; 13,6. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 188,3. EM (int. rel., %) m/z : 337 (1,4); 320 (77,4); 280 (84,4); 264 (100,0); 142 (75,1); 89 (34,9). EMAR (APCI-QTOF) m/z calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NOSe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 338,1023; encontrado: 338,1017.

2-óxido 3-Fenil-4-(feniltelanil)isoquinolina 6t: Rendimento: 0,085 g (80%); Sólido amarelo, p. f. = 146-148 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,88 (s, 1H); 8,27 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,65 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 7,57-7,52 (m, 1H); 7,50-7,42 (m, 4H); 7,35-7,25 (m, 4H); 7,20-7,14 (m, 1H); 7,09-7,05 (m, 2H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 154,1; 137,7; 137,6; 136,7; 133,6; 132,8; 129,9; 129,7; 129,6; 129,4; 129,3; 129,0; 128,5; 128,0; 125,5; 118,7; 116,2. RMN de $^{125}\text{Te}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 126 MHz) δ (ppm) = 585,0. EM (int. rel., %) m/z : 427 (51,8); 410 (58,1); 348 (16,9); 280 (100,0); 219 (87,0); 89 (35,7). EMAR (APCI-QTOF) m/z calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{NOTe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 428,0294; encontrado: 428,0284.

2-óxido 3-Fenil-4-(4-toliltelanil)isoquinolina 6u: Rendimento: 0,084 g (76%); Sólido marrom, p. f. = 146-149 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,87 (s, 1H); 8,29 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,66 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 7,57-7,48 (m, 2H); 7,47-7,44 (m, 3H); 7,30-7,25 (m, 4H); 6,92-6,89 (m, 2H); 2,26 (s, 3H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 153,9; 138,3; 137,71; 137,65; 137,2; 133,6; 132,9; 130,7; 130,0; 129,6; 129,4; 129,3; 129,0; 128,5; 125,6; 118,8; 112,0; 21,3. RMN de $^{125}\text{Te}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 126 MHz) δ (ppm) = 574,4. EM (int. rel., %) m/z : 441 (40,9); 424 (47,3); 294 (91,3); 219 (69,8); 91 (100,0); 89 (45,9). EMAR (APCI-QTOF) m/z calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{NOTe}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 442,0451; encontrado: 442,0459.

2-óxido 4-[(4-Clorofenil)telanil]-3-fenilisoquinolina 6v: Rendimento: 0,081 g (70%); Sólido marrom, p. f. = 147-149 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 8,88 (s, 1H); 8,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,67 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,59-7,50 (m, 2H); 7,46-7,42 (m, 3H); 7,27-7,22 (m, 4H); 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 2H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 154,1; 138,1; 137,9; 137,5; 134,6; 133,4; 132,6; 130,0; 129,93; 129,86; 129,5; 129,4; 129,1; 128,5; 125,7; 118,5; 113,7. RMN de $^{125}\text{Te}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 126 MHz) δ (ppm) = 587,8. EM (int. rel., %)

m/z: 461 (47.2), 444 (62.7), 333 (37.7), 219 (100.0), 203 (71.2), 89 (48.7). EMAR (APCI-QTOF) *m/z* calculado para C₂₁H₁₅ClNOTe [M+H]⁺: 461,9904; encontrado: 461,9899.

2-óxido 4-(Butiltelanil)-3-fenilisoquinolina 6w: Rendimento: 0,071 g (70%); Óleo amarelo. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 8,86 (s, 1H); 8,37-8,34 (m, 1H); 7,70-7,67 (m, 1H); 7,65-7,58 (m, 2H); 7,51-7,48 (m, 3H); 7,40-7,37 (m, 2H); 2,64 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,50 (quint, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,20 (sext, *J* = 7,3 Hz, 2H); 0,77 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). RMN de ¹³C{¹H} (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 153,7; 137,6; 137,3; 133,6; 133,4; 130,2; 129,7; 129,3; 129,2; 128,6; 128,4; 125,7; 116,2; 33,6; 24,9; 13,4; 11,6. RMN de ¹²⁵Te{¹H} (CDCl₃, 126 MHz) δ (ppm) = 390,3. EM (int. rel., %) *m/z*: 407 (37,3); 391 (30,4); 334 (100,0); 219 (54,2); 203 (96,1); 89 (29,8). EMAR (APCI-QTOF) *m/z* calculado para C₁₉H₂₀NOTe [M+H]⁺: 408,0607; encontrado: 408,0605.

4.2.6. Procedimento para a síntese do produto 63

O composto **63** foi preparado de acordo com um procedimento publicado.⁷³ Em um tubo Schlenck de 10 mL foi adicionada a *N*-óxido isoquinolina **3a** (0,094 g, 0,250 mmol), 1-(2-bromofenil)-3-fenilprop-2-in-1-ona (0,085 g, 0,300 mmol, 1,2 equiv), DMF (2,0 mL) e K₂CO₃ (0,052 g, 0,380 mmol, 1,5 equiv). A mistura de reação foi agitada a 100 °C por 30 minutos. Após a conclusão desta reação, a mistura resultante foi recebida em água (10,0 mL) e o produto foi extraído com acetato de etila (3x10,0 mL). A camada orgânica foi separada, seca com MgSO₄ e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna usando sílica gel e hexano/acetato de etila como eluente obtendo o produto **63** (90% de rendimento).

2-Fenil-3-(3-fenil-4-(fenilselanil)isoquinolin-1-il)-4H-cromen-4-ona **63**: Rendimento: 0,131 g (90%); Sólido amarelo, p. f. = 177-180 °C. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 8,51 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H); 8,31 (dd, *J* = 7,9 e 1,3 Hz, 1H); 8,01 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,76-7,72 (m, 1H); 7,68-7,64 (m, 1H); 7,62-7,59 (m, 1H); 7,57-7,52 (m, 1H); 7,46 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H); 7,36-7,31 (m, 3H); 7,26-7,20 (m, 5H); 7,14-7,12 (m, 2H); 7,09-7,06 (m, 3H); 6,99-6,96 (m, 2H). RMN de ¹³C{¹H} (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) = 177,2; 164,5; 158,4; 156,4; 155,8; 142,0;

⁷³ Yang, W.-W.; Chen, L.-L.; Chen, P.; Ye, Y.-F.; Wang, Y.-B.; Zhang, X. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 1183.

138,9; 134,3; 133,4; 133,2; 131,7; 130,6; 129,9; 129,6; 129,3; 129,2; 129,0; 128,8; 128,3; 128,00; 127,98; 127,62; 127,58; 126,4; 126,2; 125,7; 123,8; 122,3; 121,9; 118,2. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 302,0. EM (int. rel., %) m/z : 581 (100,0), 504 (13,2), 424 (50,2), 251 (69,0). EMAR (APCI-QTOF) m/z calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 582,0972; encontrado: 582,0962.

4.2.4. Procedimento para a síntese do composto 64

Em frasco de fundo redondo de 25,0 mL foram adicionados *N*-óxido isoquinolina **3a** (0,094 g, 0,250 mmol), ácido fenilborônico (0,046 g, 0,375 mmol, 1,5 equiv) e dicloroetano (2 mL). A mistura resultante foi agitada durante 14 h a 80°C (o progresso da reação foi monitorado por CCD). Depois que a reação foi resfriada até a temperatura ambiente, a mistura de reação bruta foi recebida em água (10,0 mL) e o produto foi extraído com acetato de etila (3x10,0 mL) e solução de NaOH (1 mol/L) (2x5 mL). A camada orgânica foi separada, seca com MgSO_4 e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna usando sílica gel e hexano/acetato de etilo como eluente para dar **64** (83% de rendimento).

3-Fenil-4-(fenilselanil)isoquinolina 64.^{16b} Rendimento: 0,075 g (83%); Sólido amarelo, p. f. = 110-113 °C. RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) = 9,32 (s, 1H); 8,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,68-7,63 (m, 1H); 7,59-7,55 (m, 3H); 7,40-7,35 (m, 3H); 7,05-6,99 (m, 5H). RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) = 158,6; 153,4; 142,2; 138,7; 133,2; 131,8; 130,0; 129,8; 129,3; 128,7; 128,3; 128,22; 128,18; 127,8; 127,6; 126,2; 121,5. RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3 , 76 MHz) δ (ppm) = 301,0. EM (int. rel., %) m/z : 361 (5,0); 281 (41,6); 207 (97,1); 191 (12,4); 44 (100,0).

6. Espectros Seleccionados

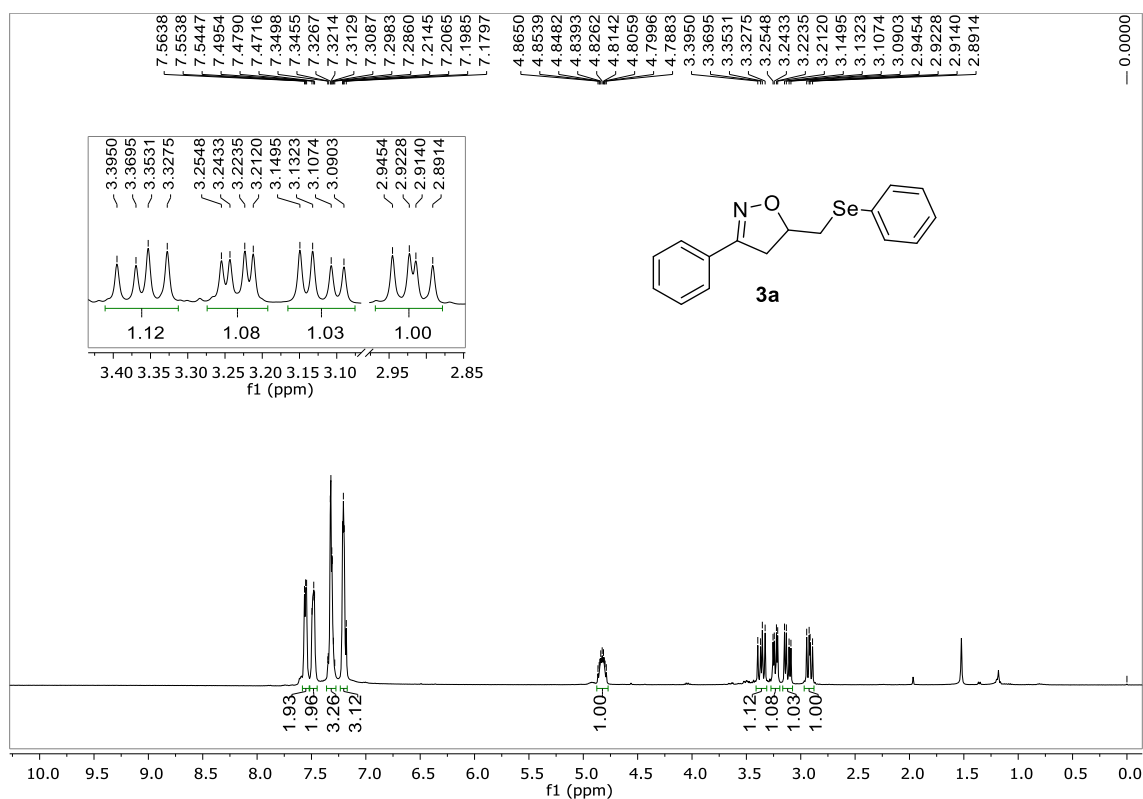


Figura 16. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **3a**.

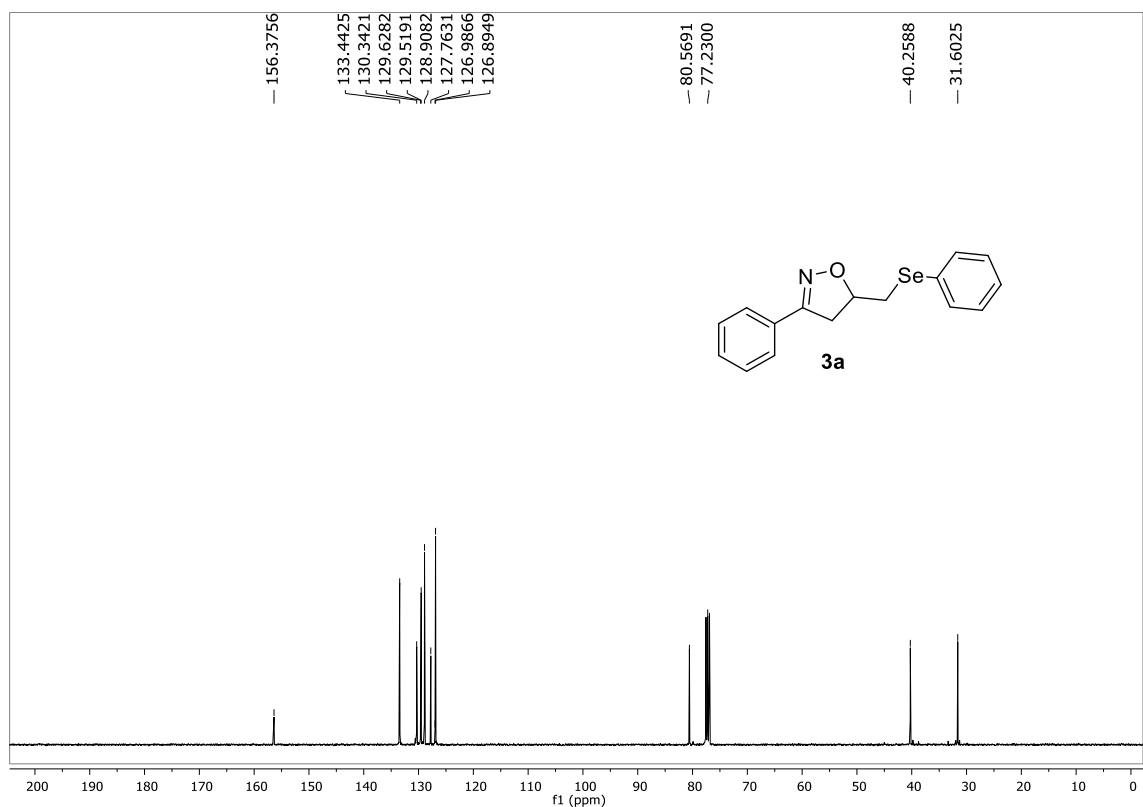


Figura 17. Espectro de RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto **3a**.

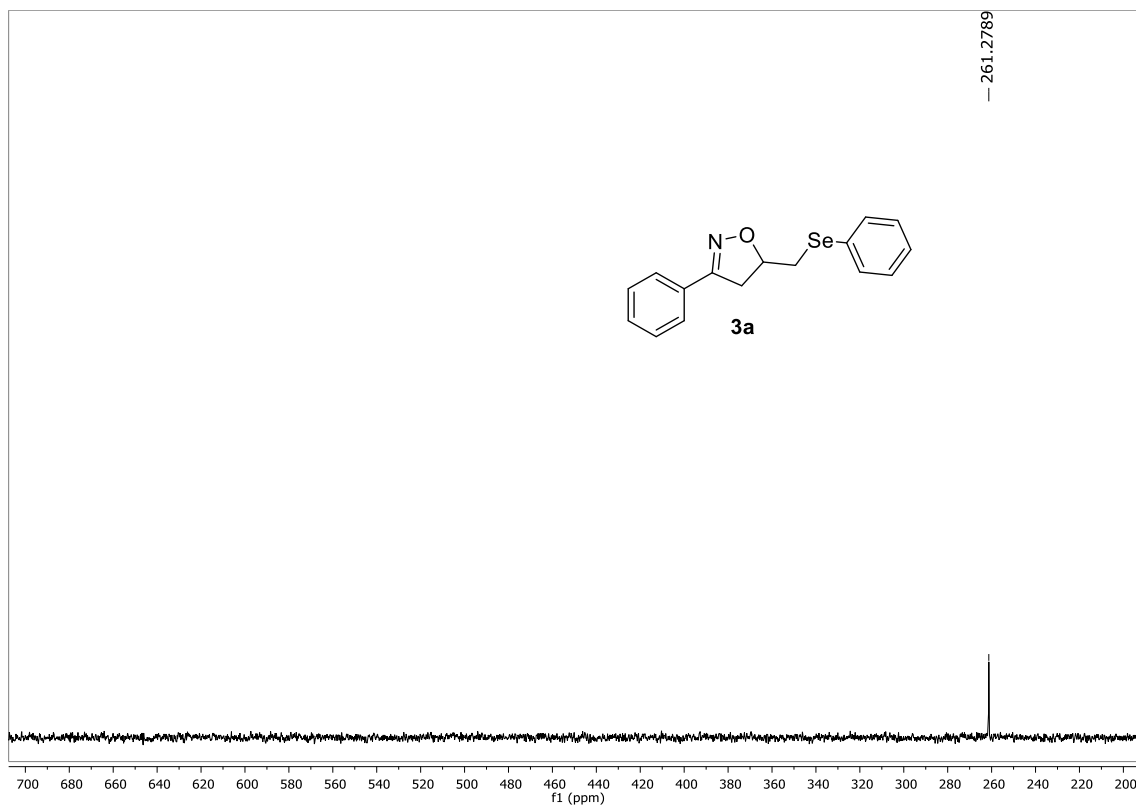


Figura 18. Espectro de RMN ⁷⁷Se{¹H} (76 MHz, CDCl₃) do produto **3a**.

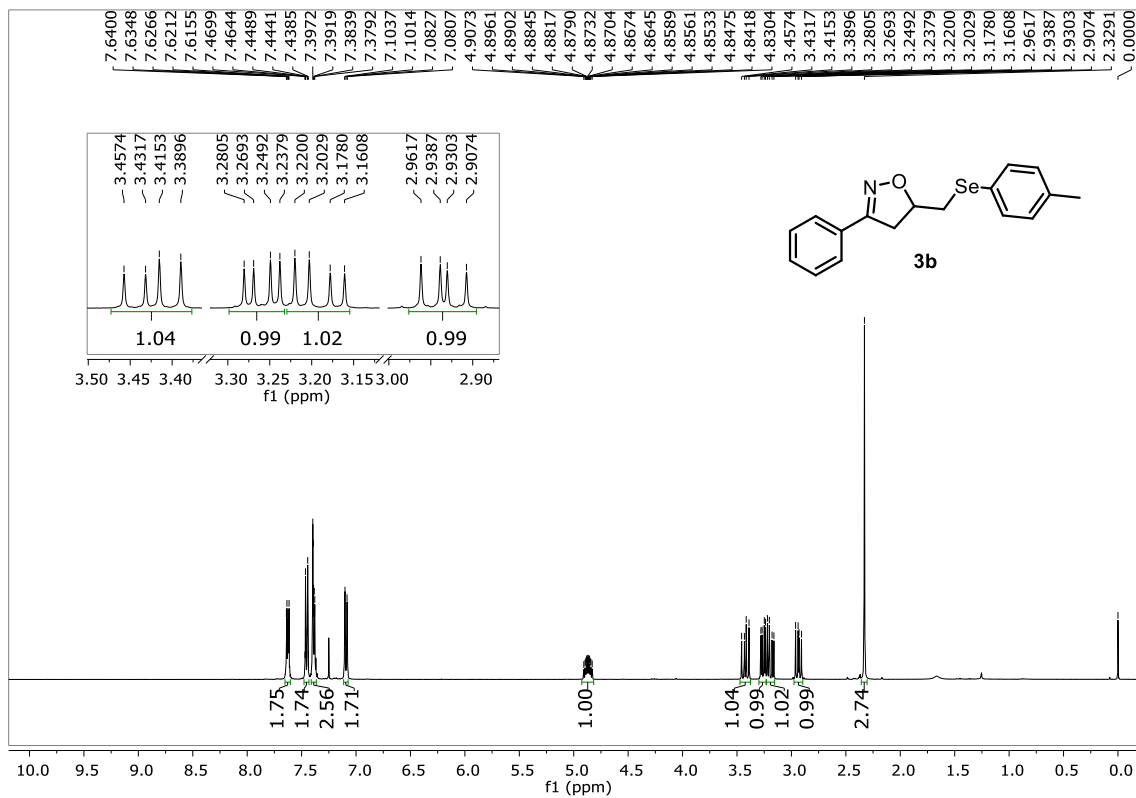


Figura 19. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **3b**.

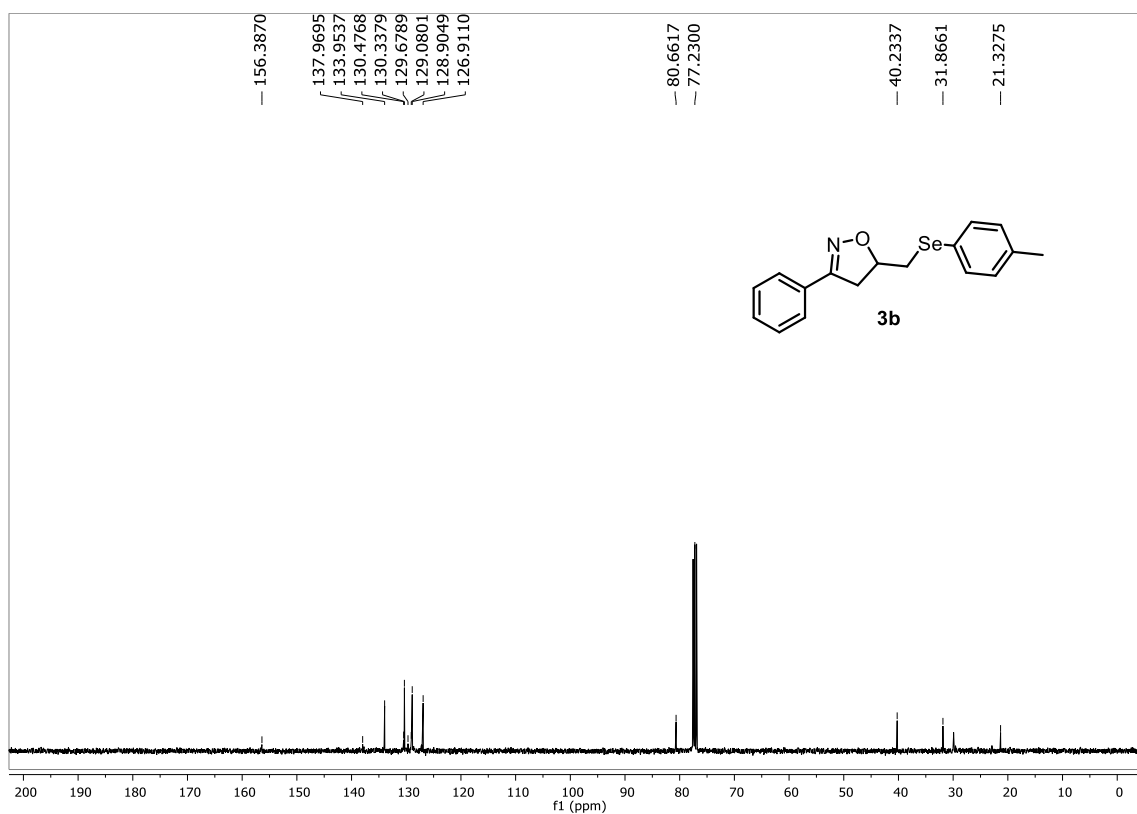


Figura 20. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do produto **3b**.

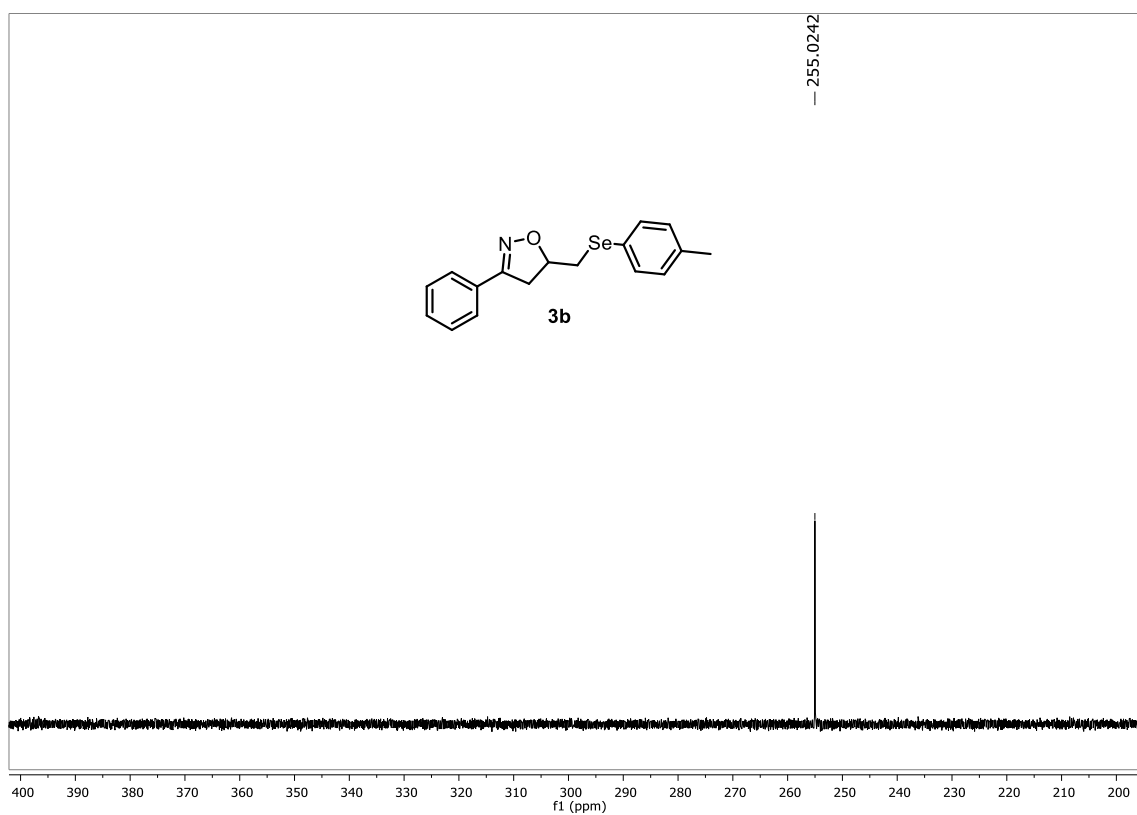


Figura 21. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto **3b**.

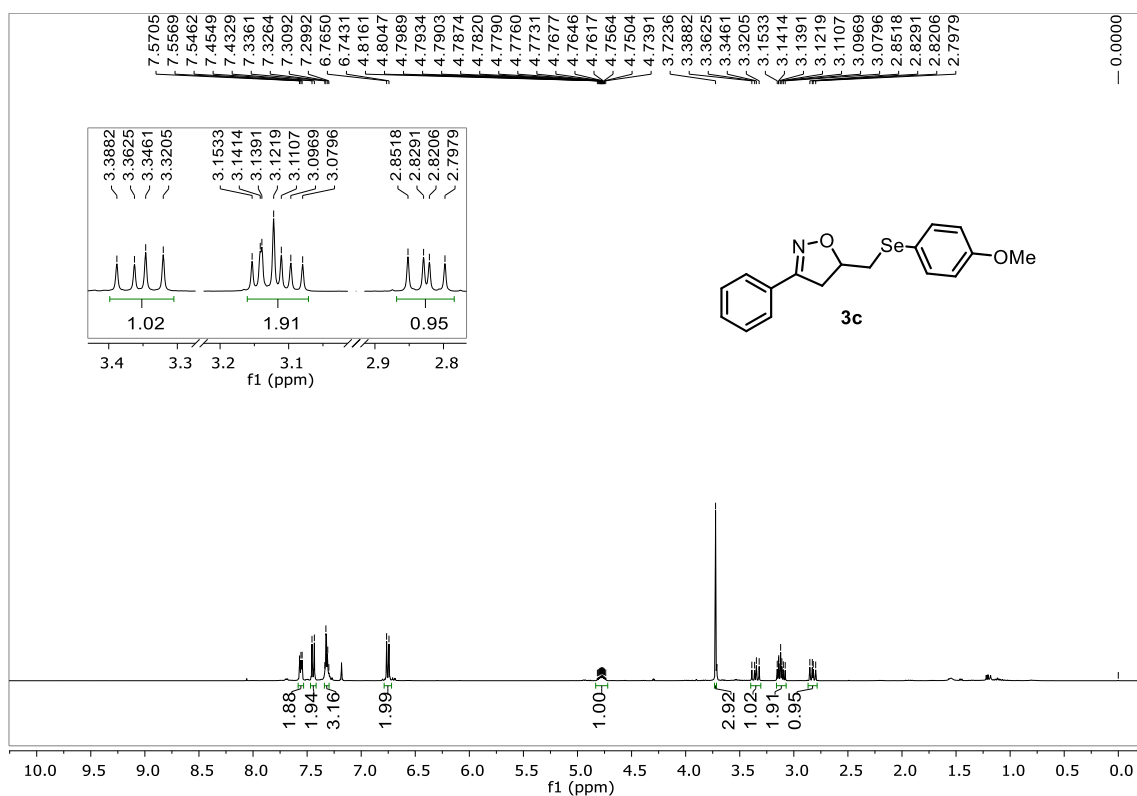


Figura 22. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **3c**.

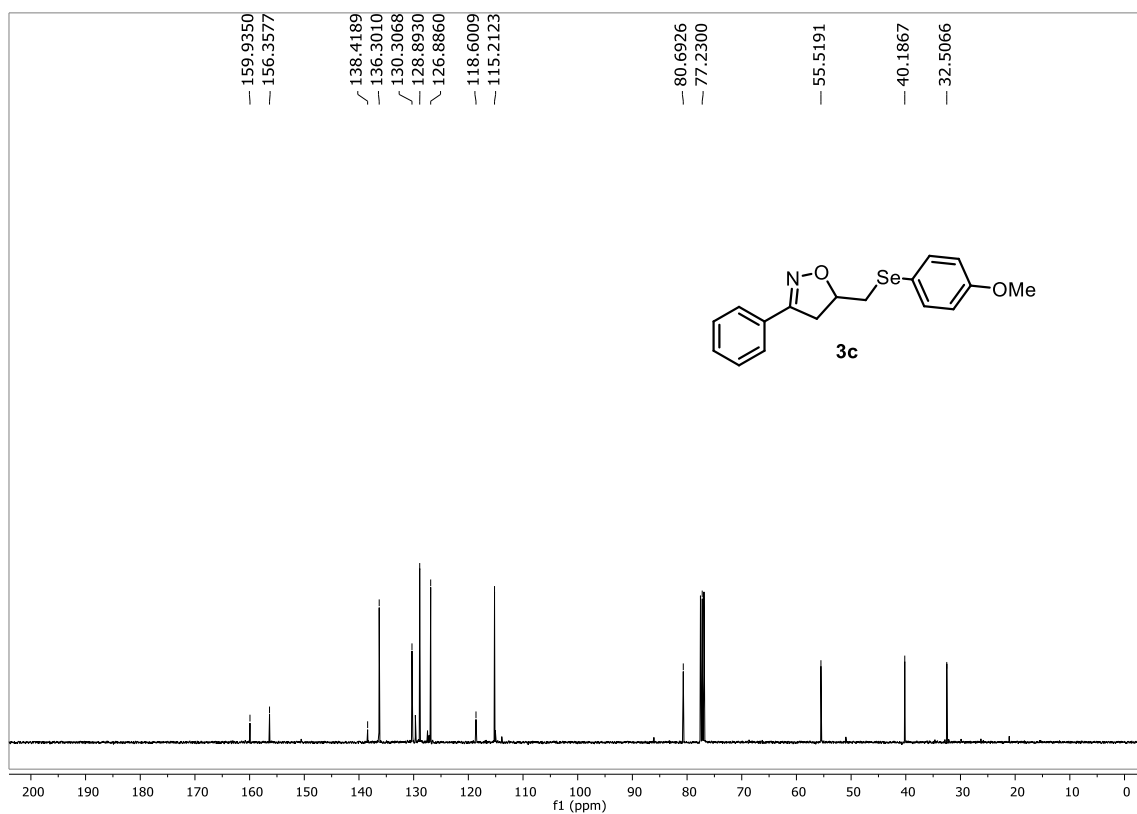


Figura 23. Espectro de RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto **3c**.

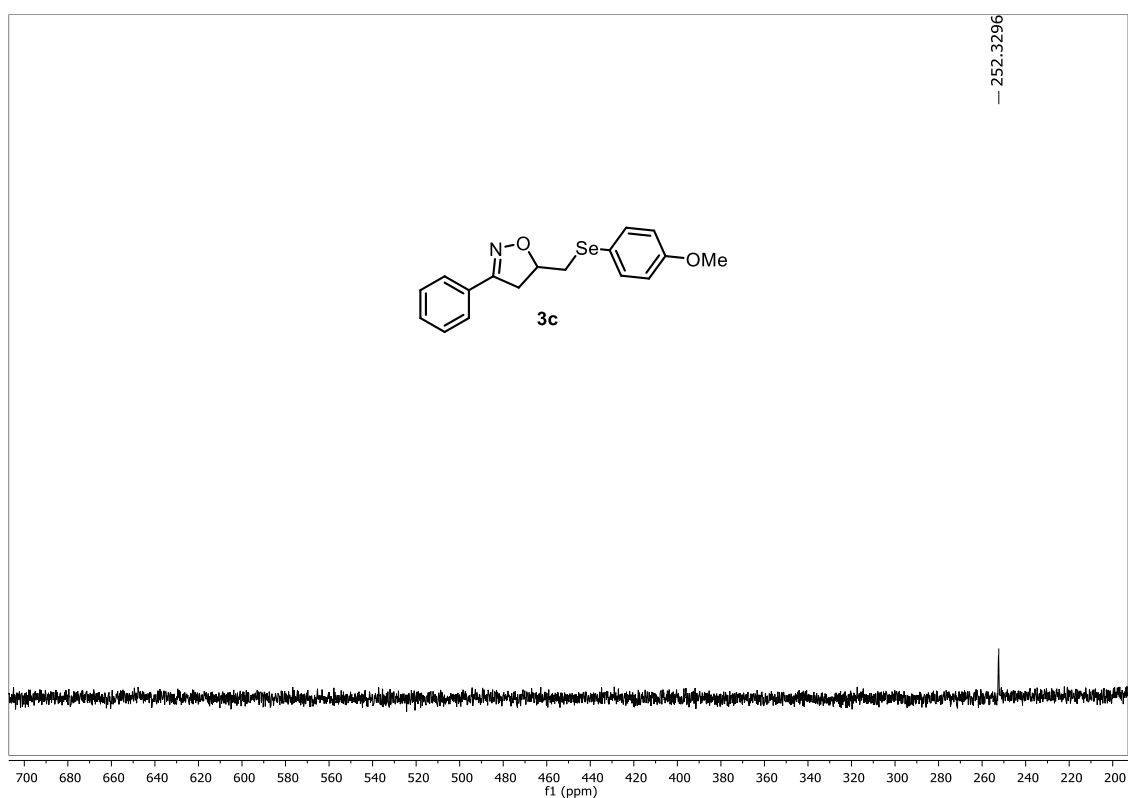


Figura 24. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto **3c**.

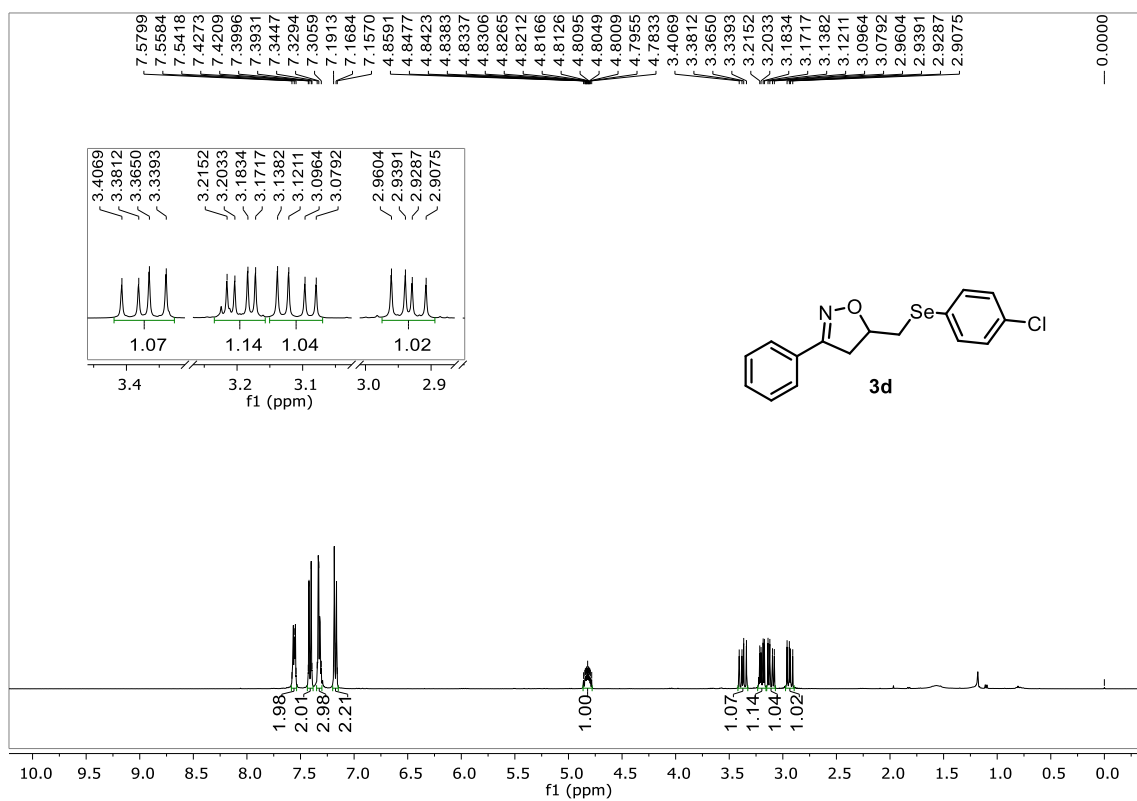


Figura 25. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto **3d**.

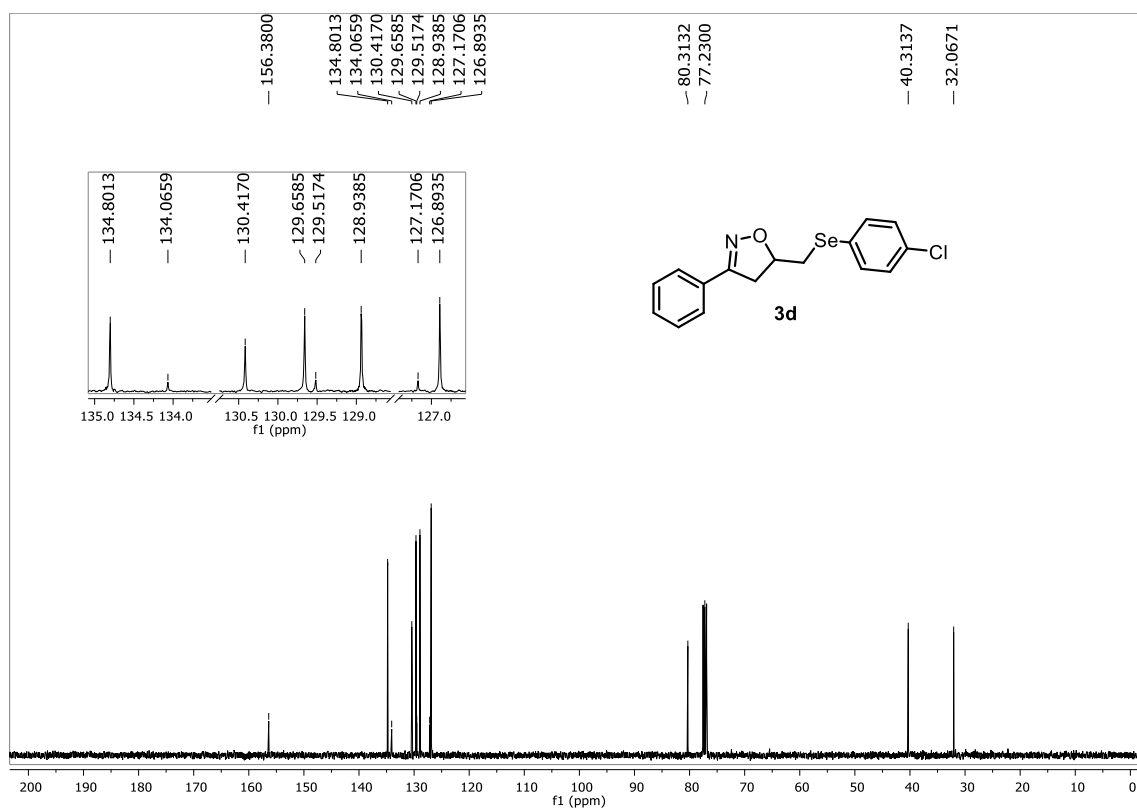


Figura 26. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do produto **3d**.

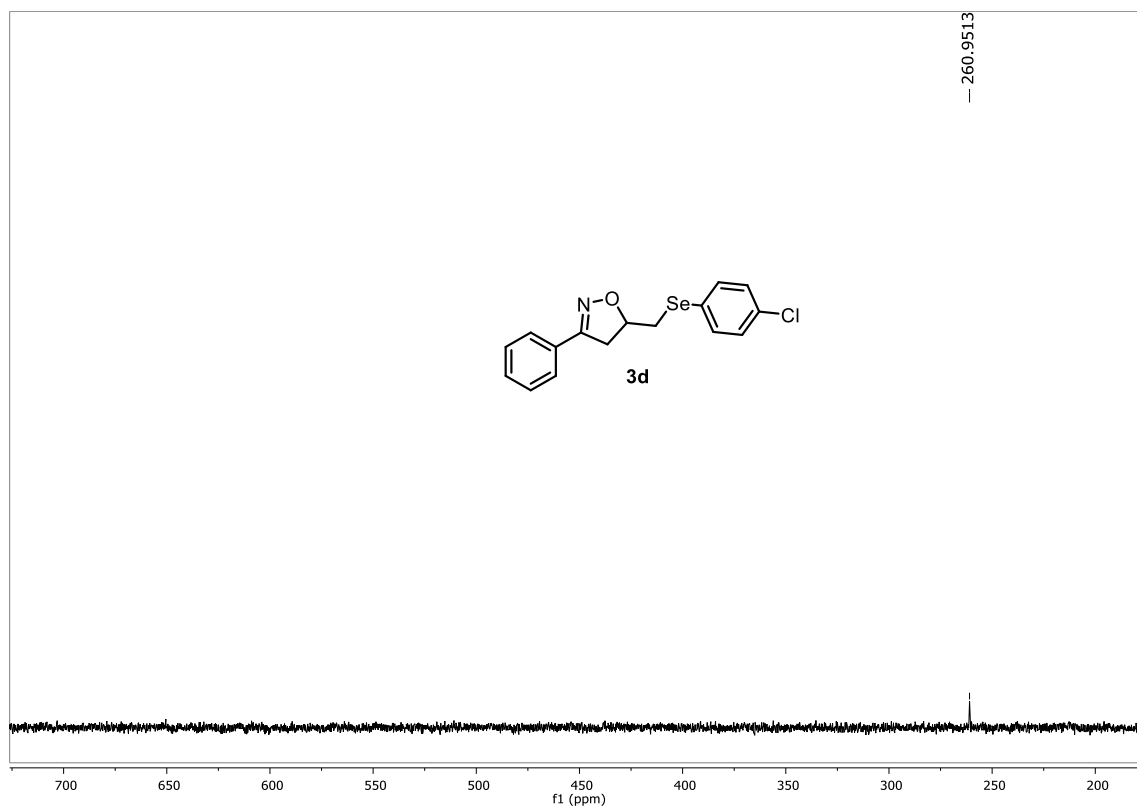


Figura 27. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto **3d**.

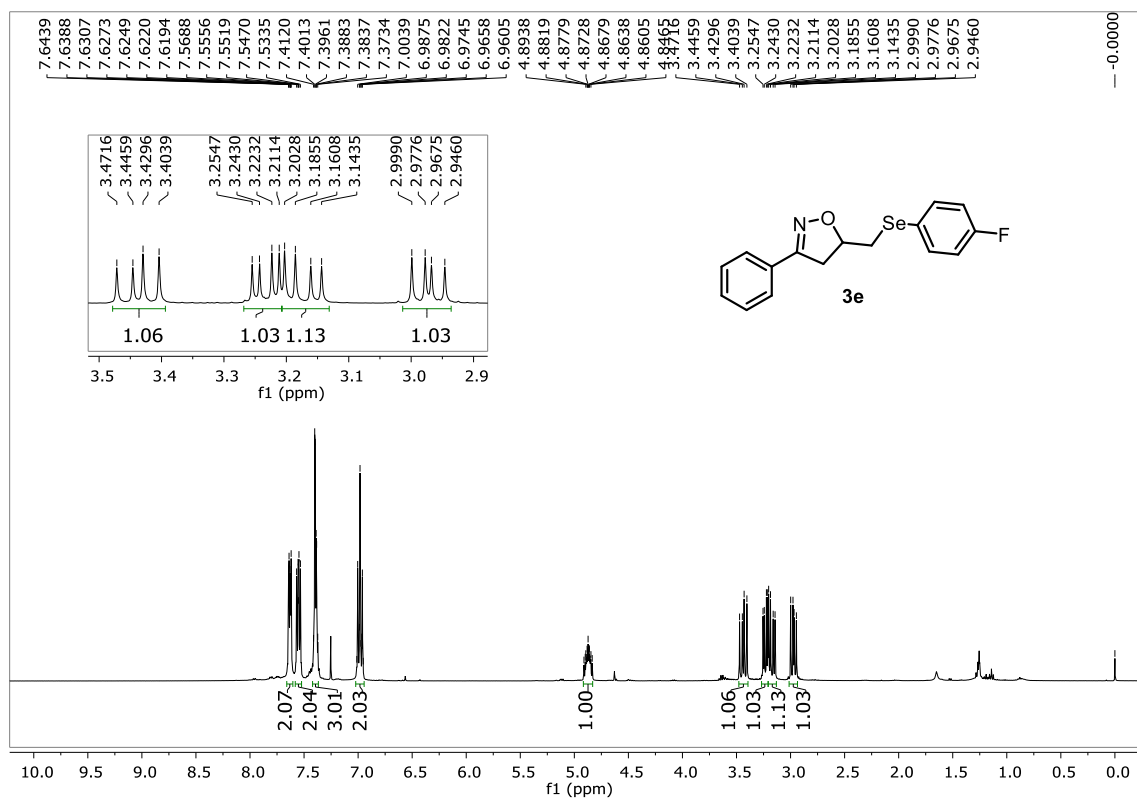


Figura 28. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **3e**.

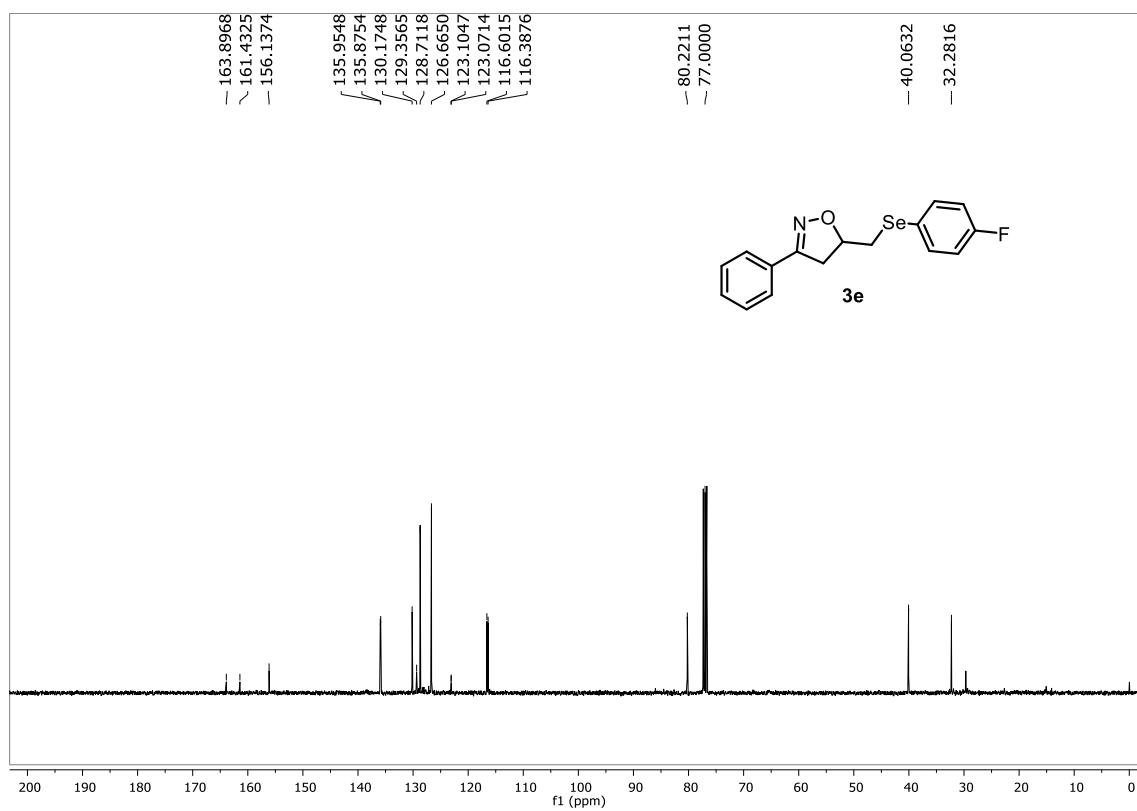


Figura 29. Espectro de RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto **3e**.

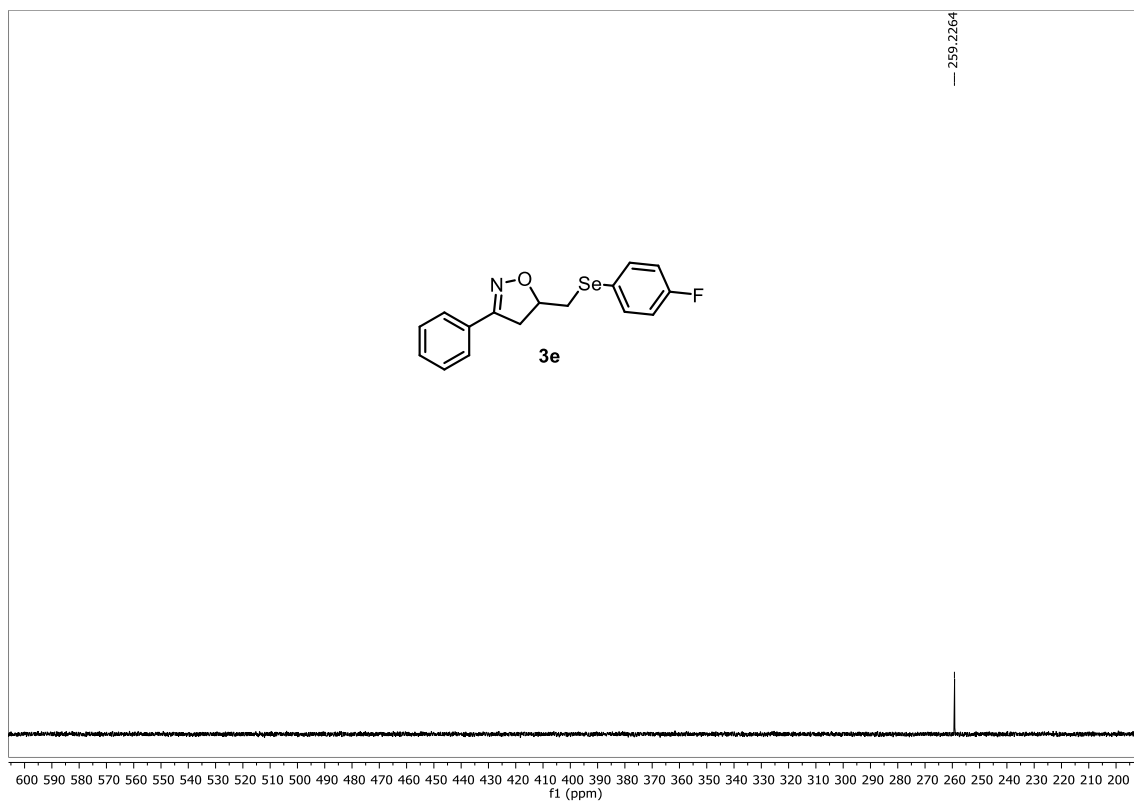


Figura 30. Espectro de RMN ⁷⁷Se{¹H} (76 MHz, CDCl₃) do produto **3e**.

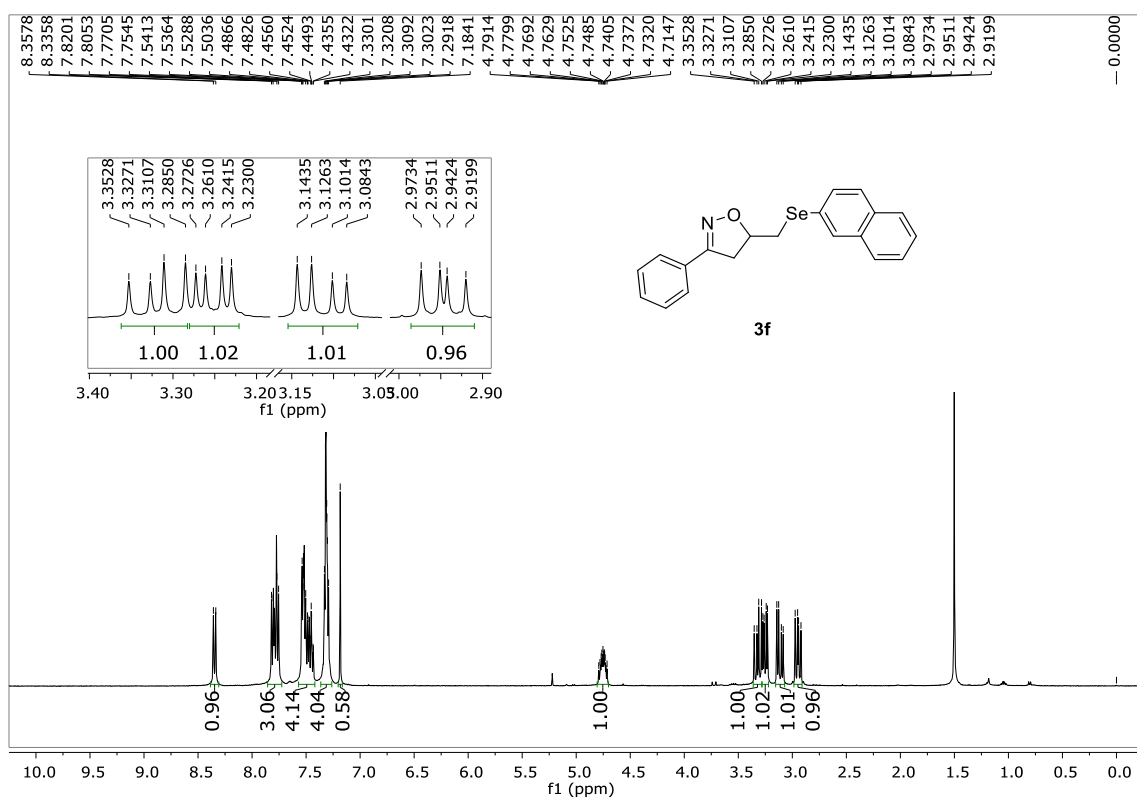


Figura 31. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **3f**.

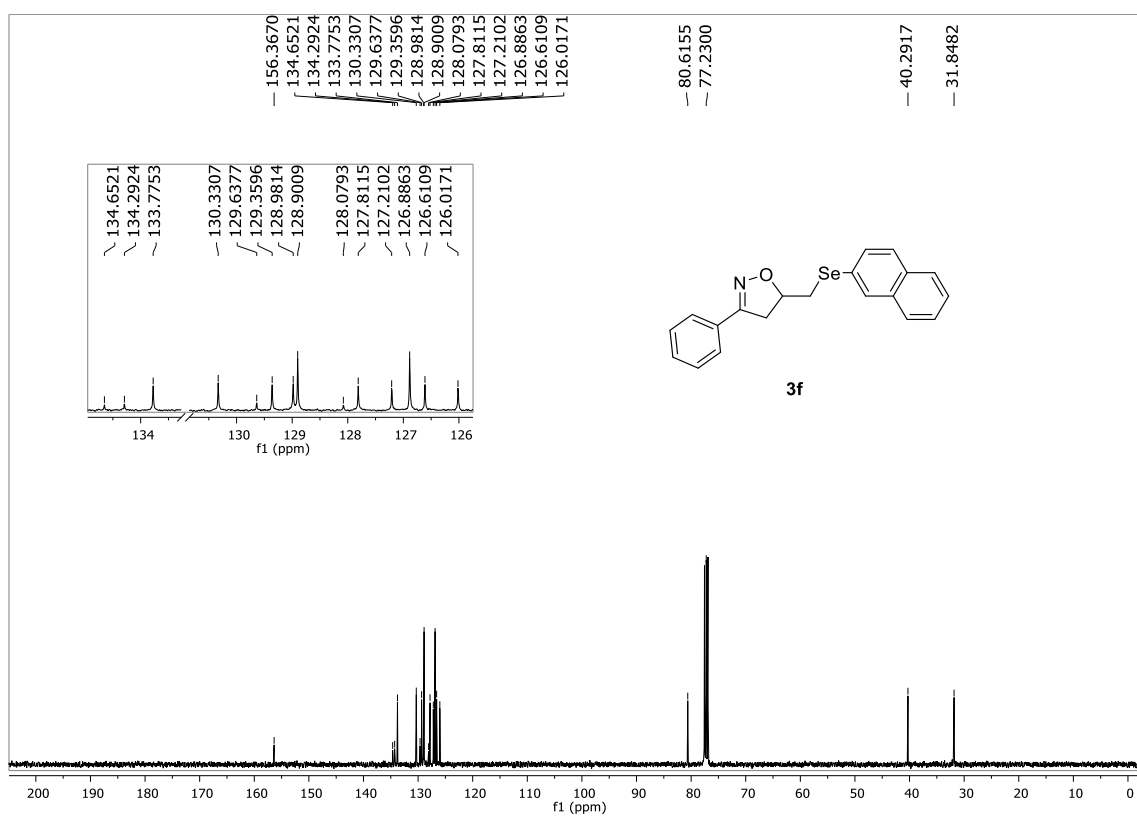


Figura 32. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do produto **3f**.

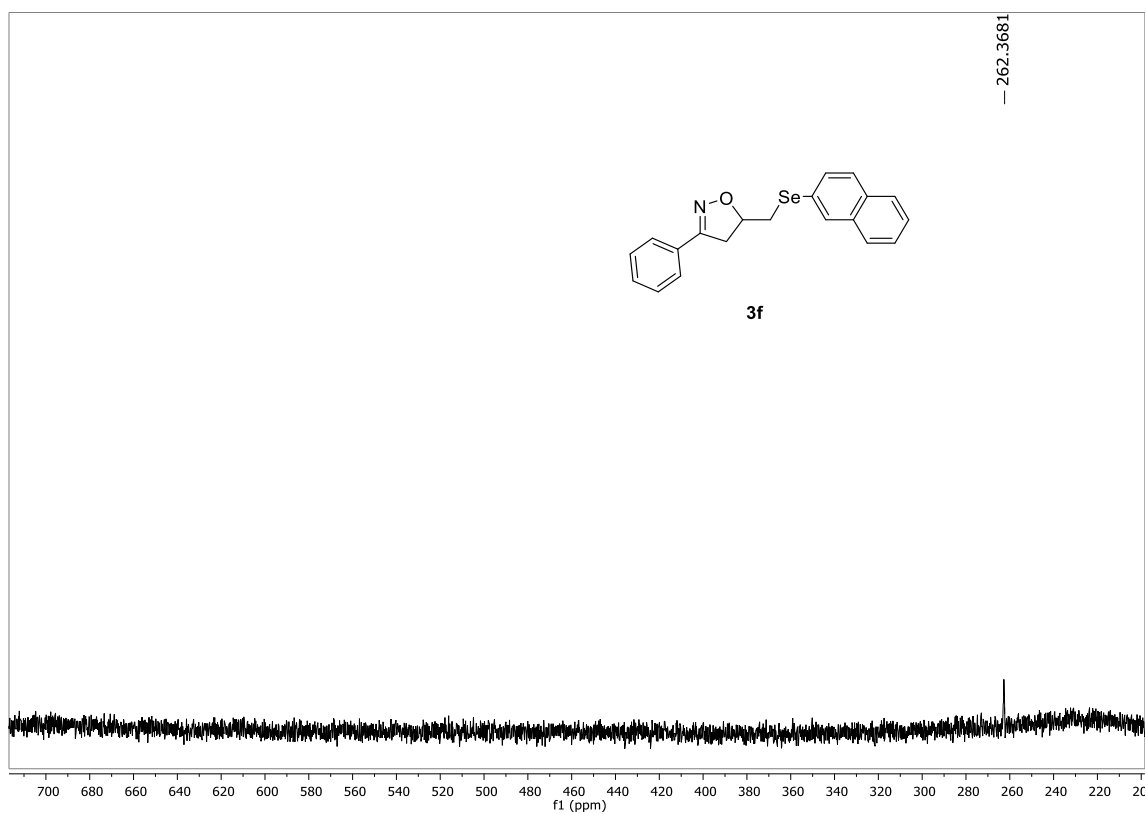


Figura 33. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto **3f**.

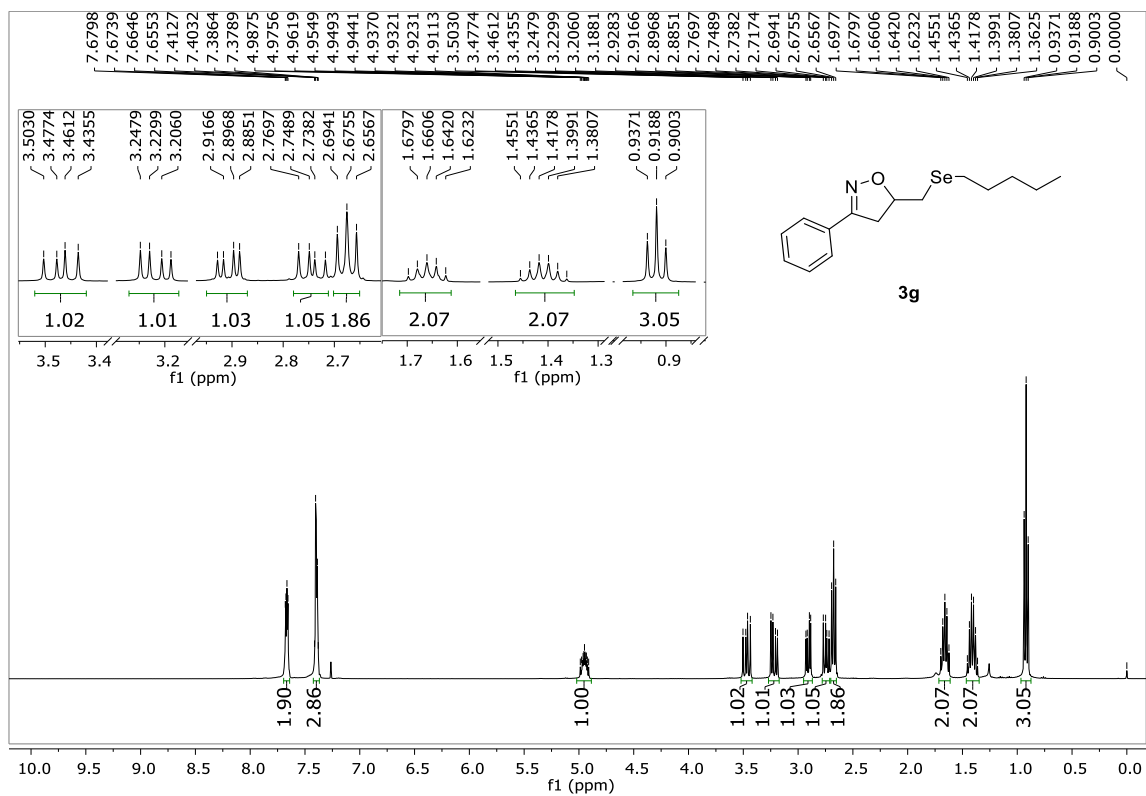


Figura 34. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto **3g**.

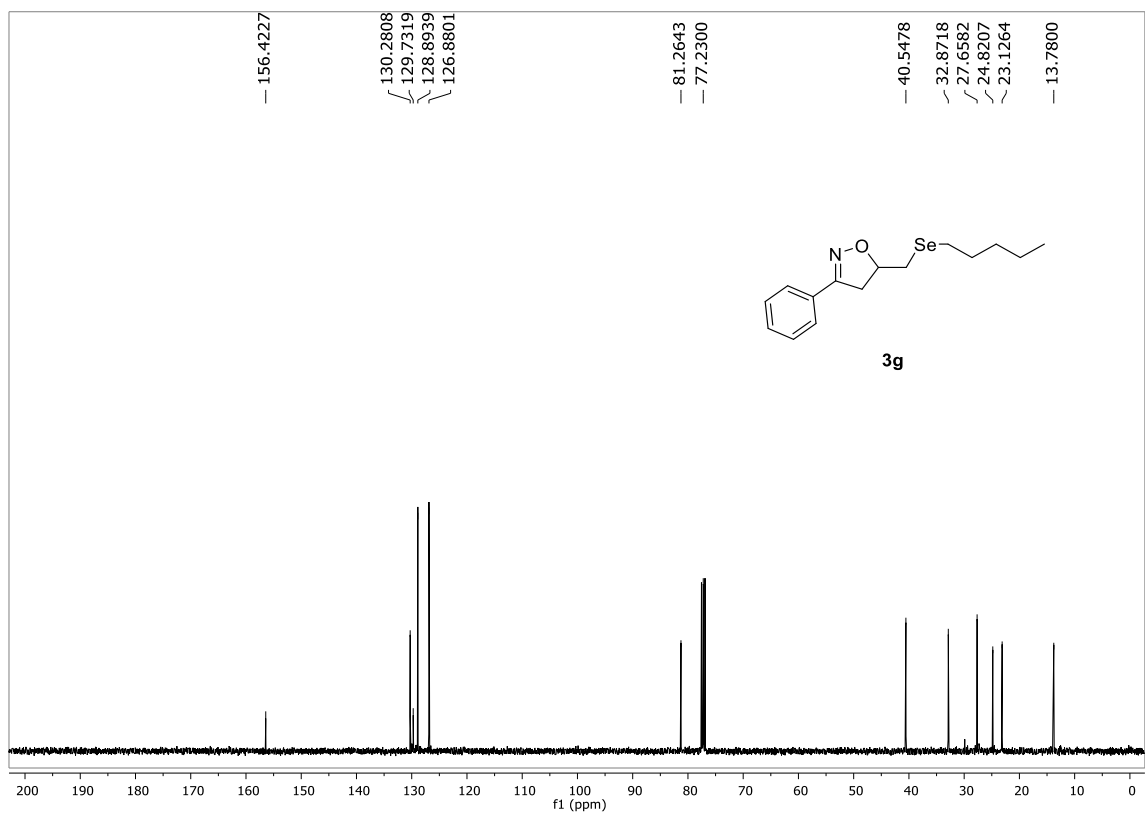


Figura 35. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do produto **3g**.

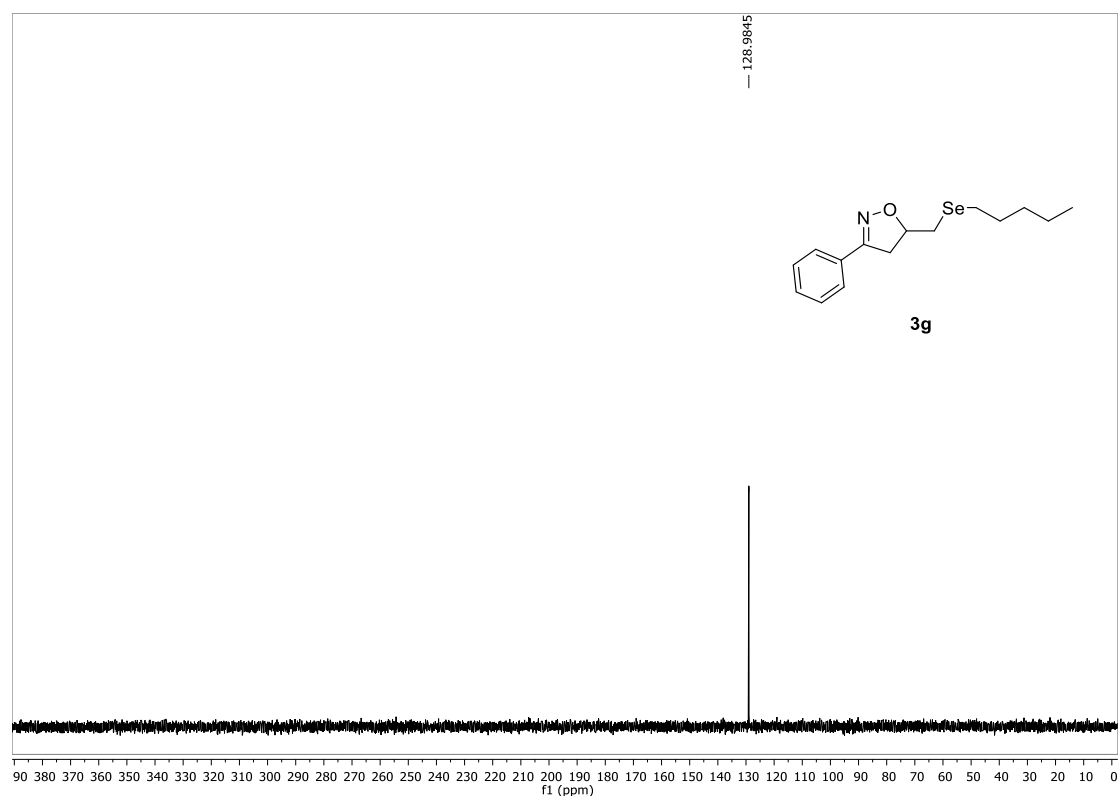


Figura 36. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto **3g**.

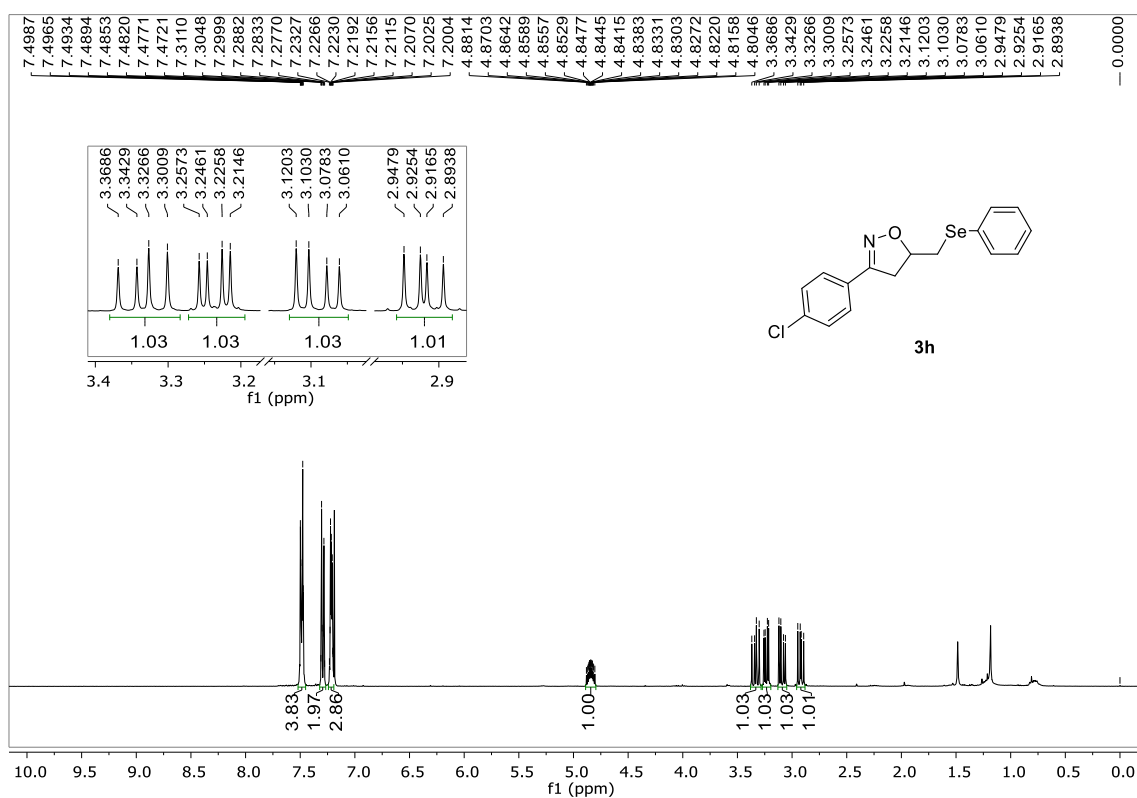


Figura 37. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto **3h**.

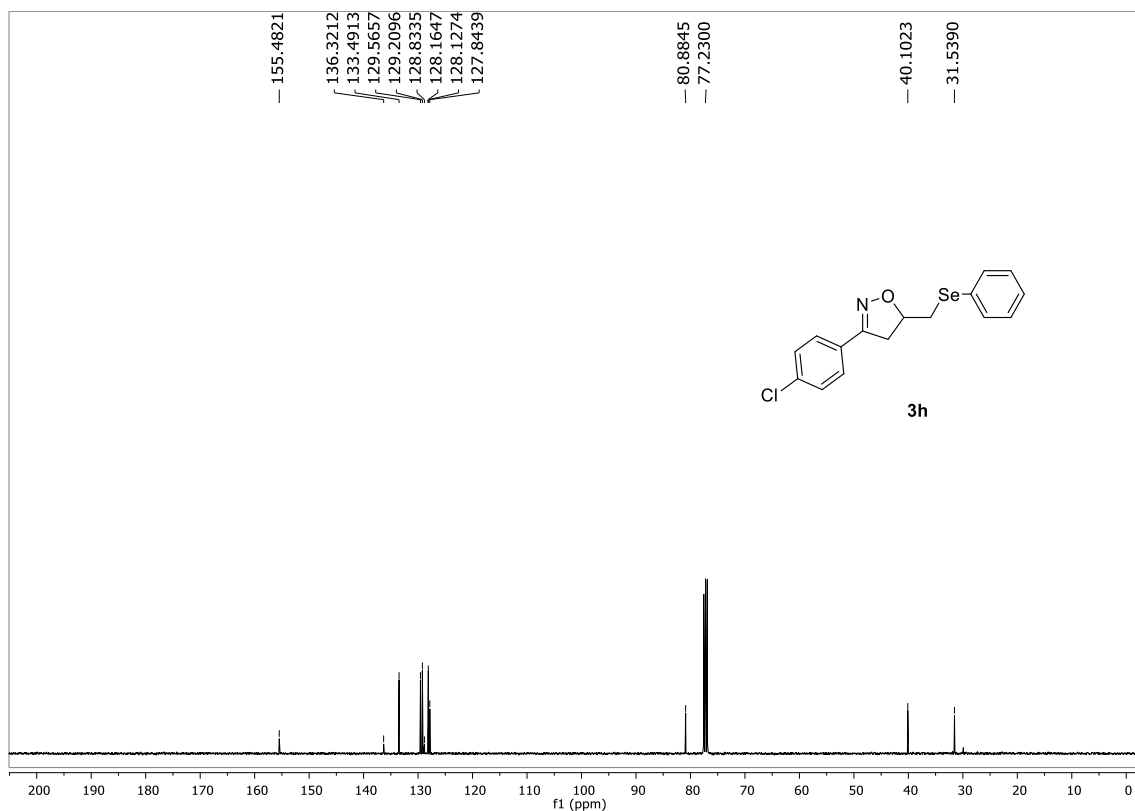


Figura 38. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do produto **3h**.

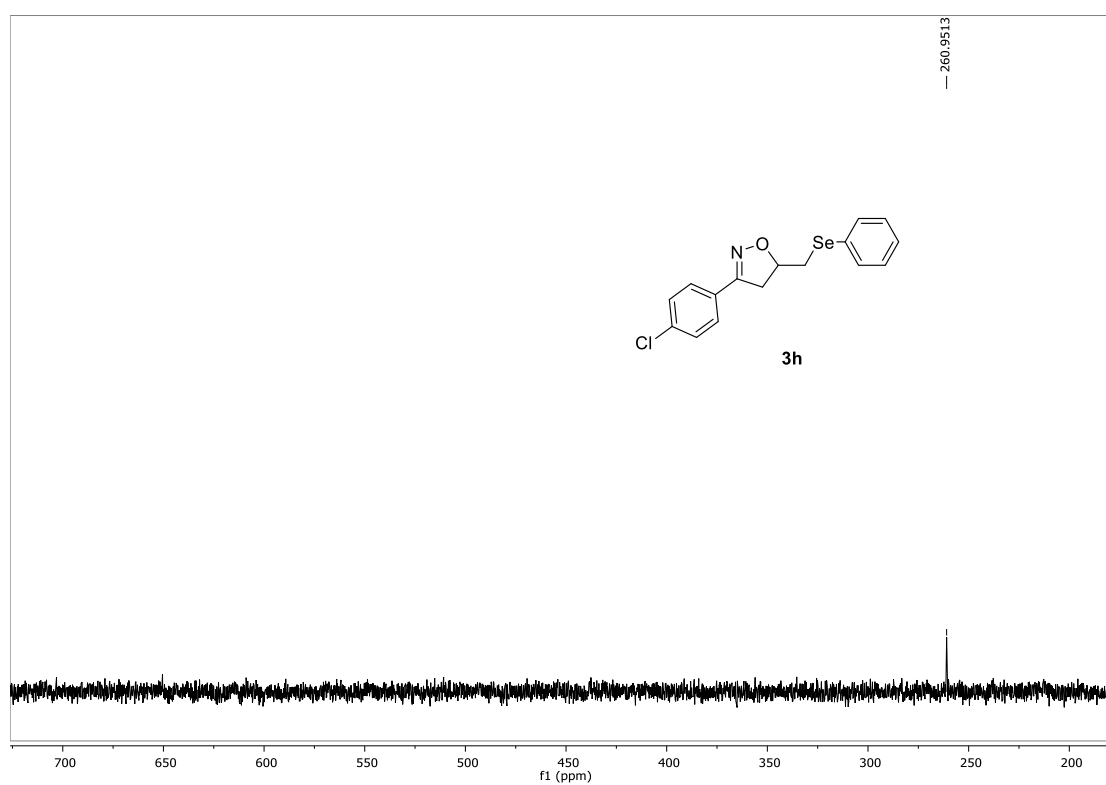


Figura 39. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto **3h**.

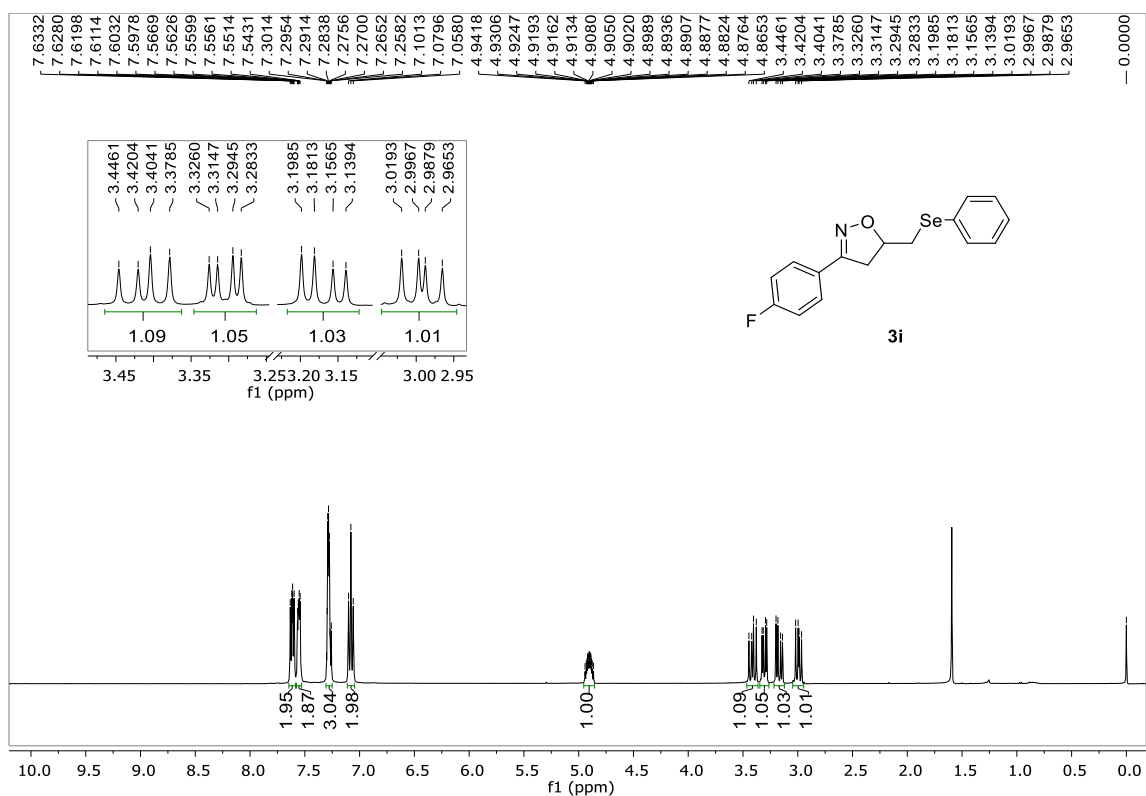


Figura 40. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto **3i**.

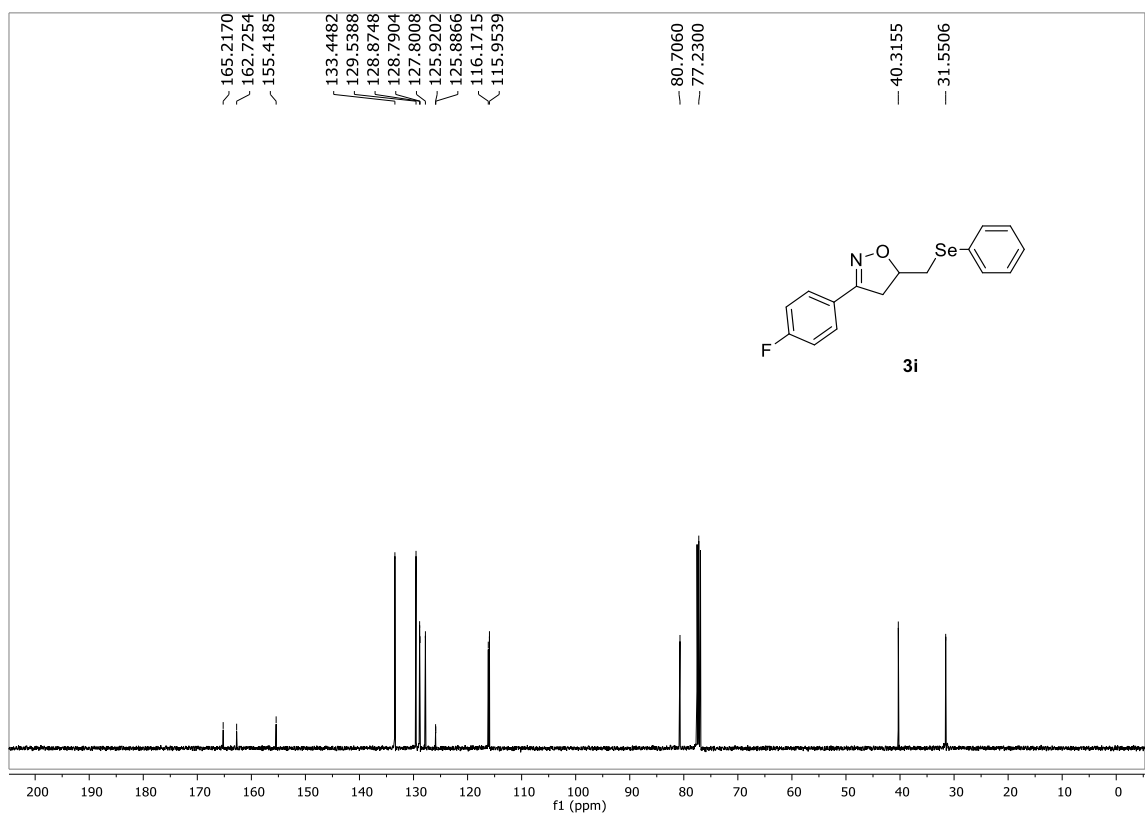


Figura 41. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do produto **3i**.

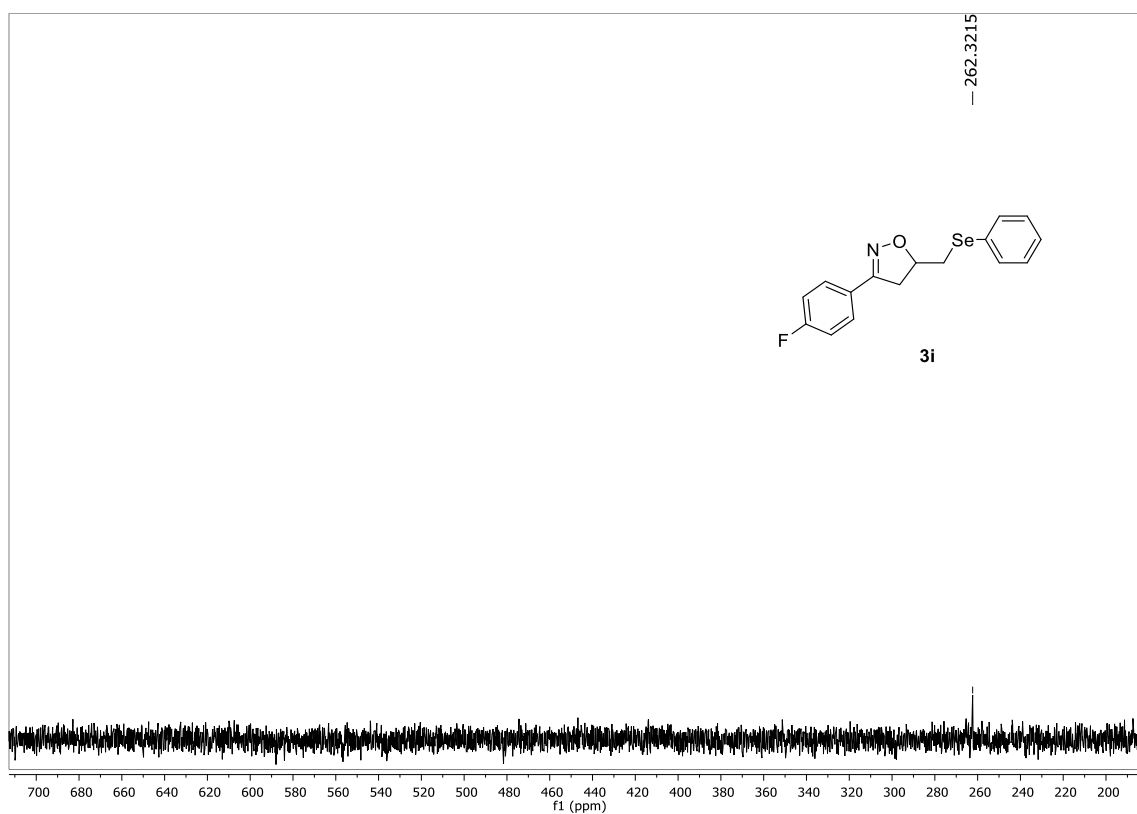


Figura 42. Espectro de RMN ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) do produto **3i**.

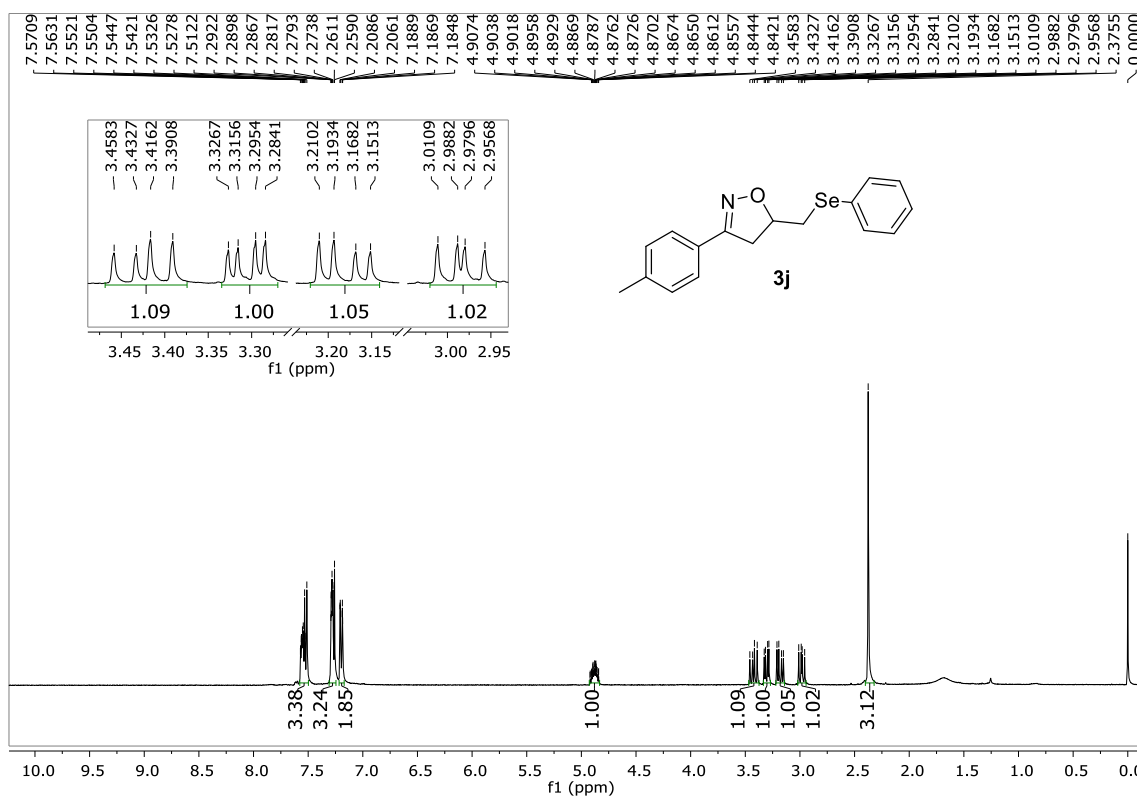


Figura 43. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto **3j**.

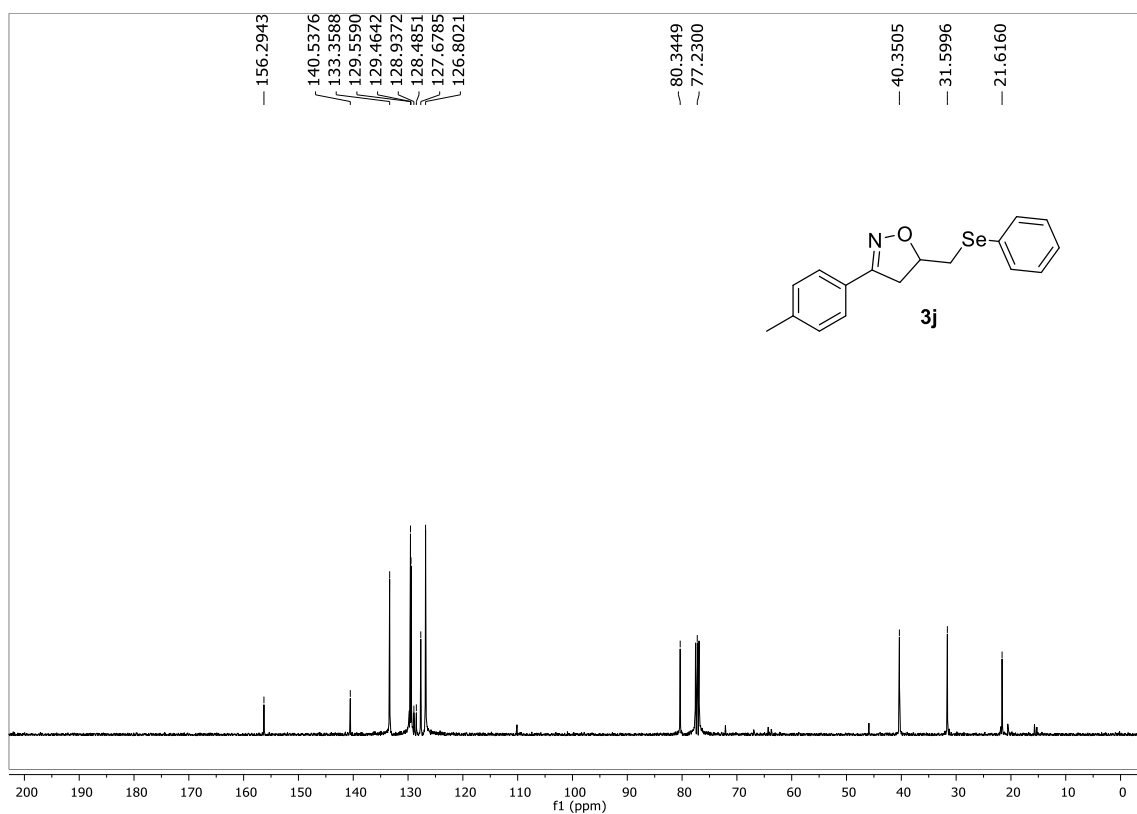


Figura 44. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do produto **3j**.

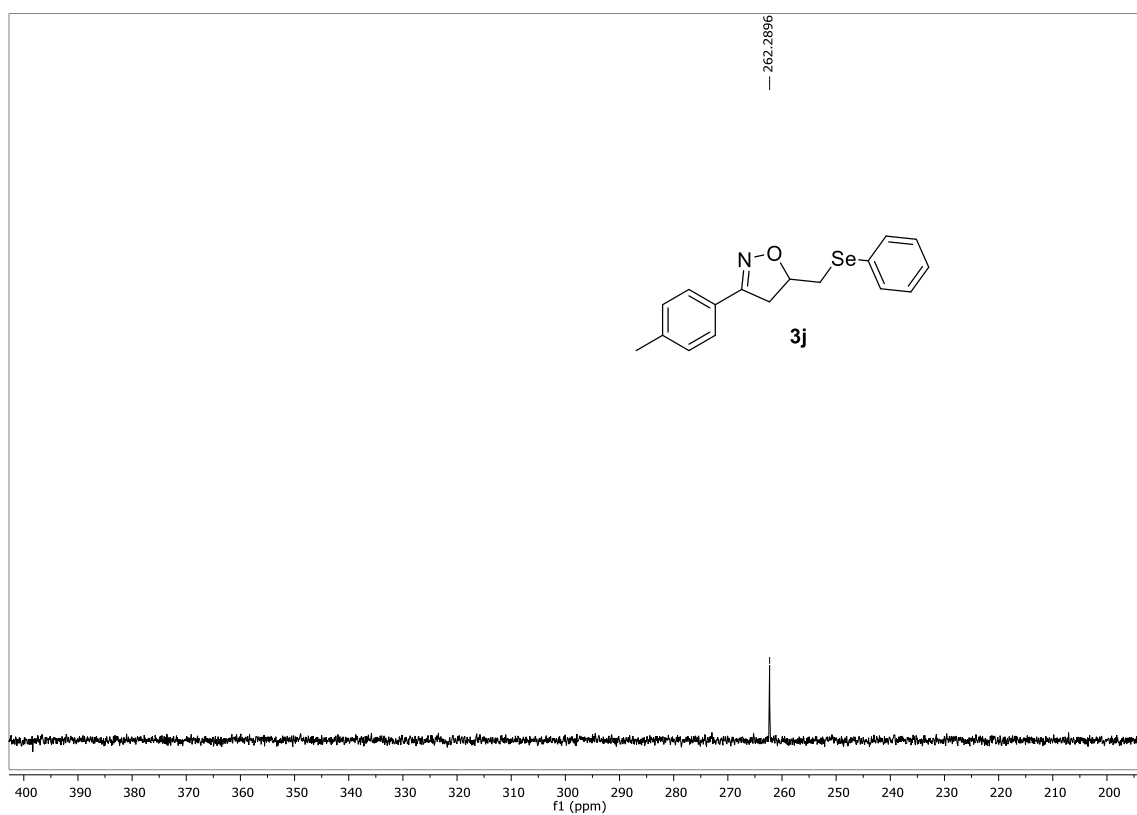


Figura 45. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto **3j**.

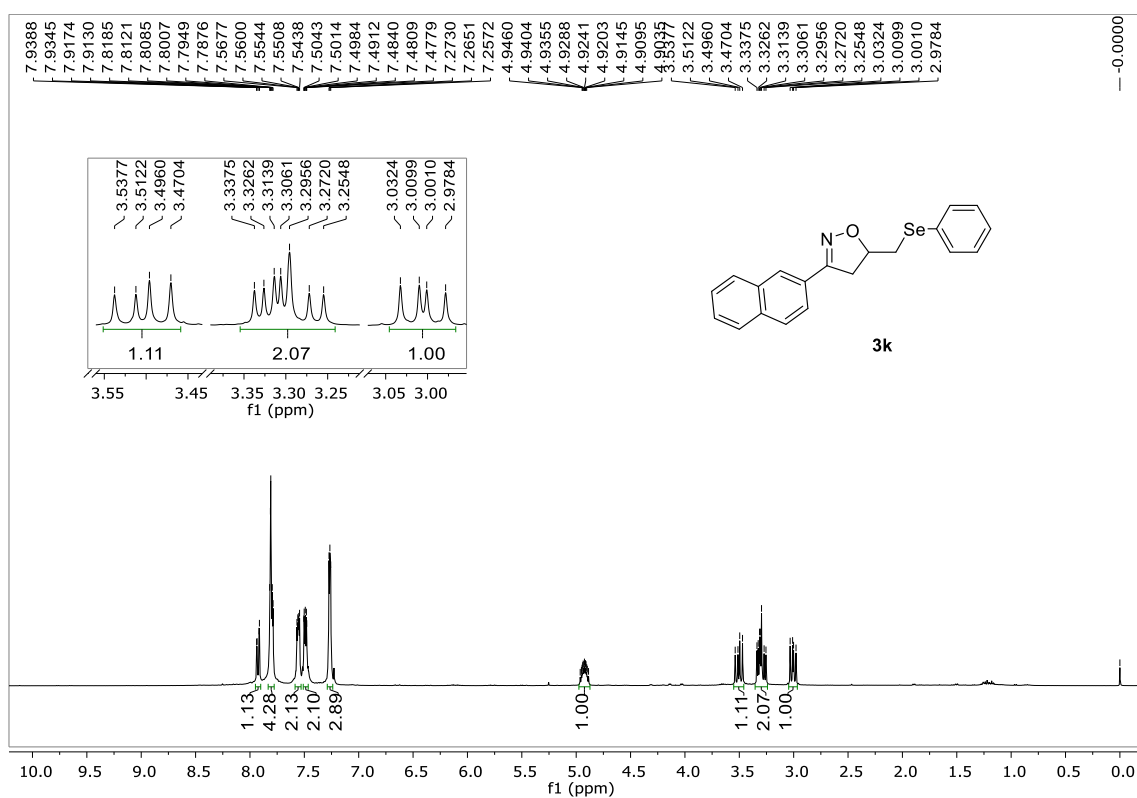


Figura 46. Espectro de RMN ^1H (100 MHz, CDCl_3) do produto **3k**.

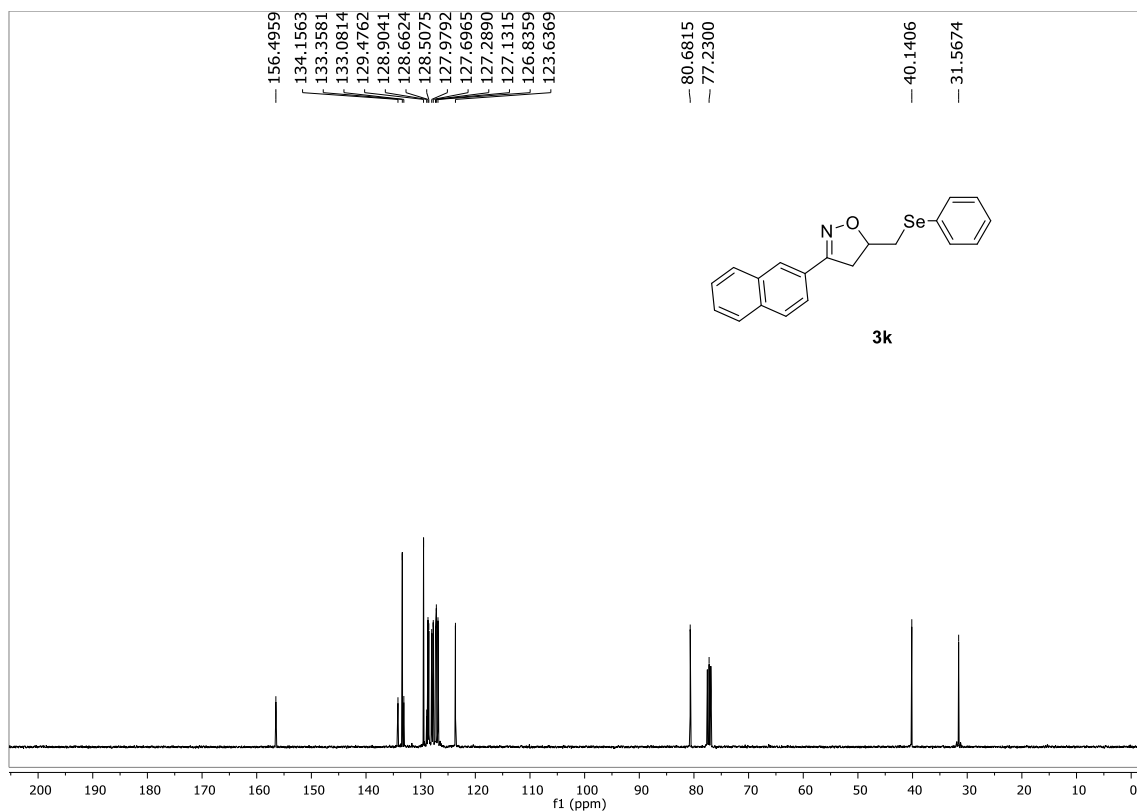


Figura 47. Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do produto **3k**.

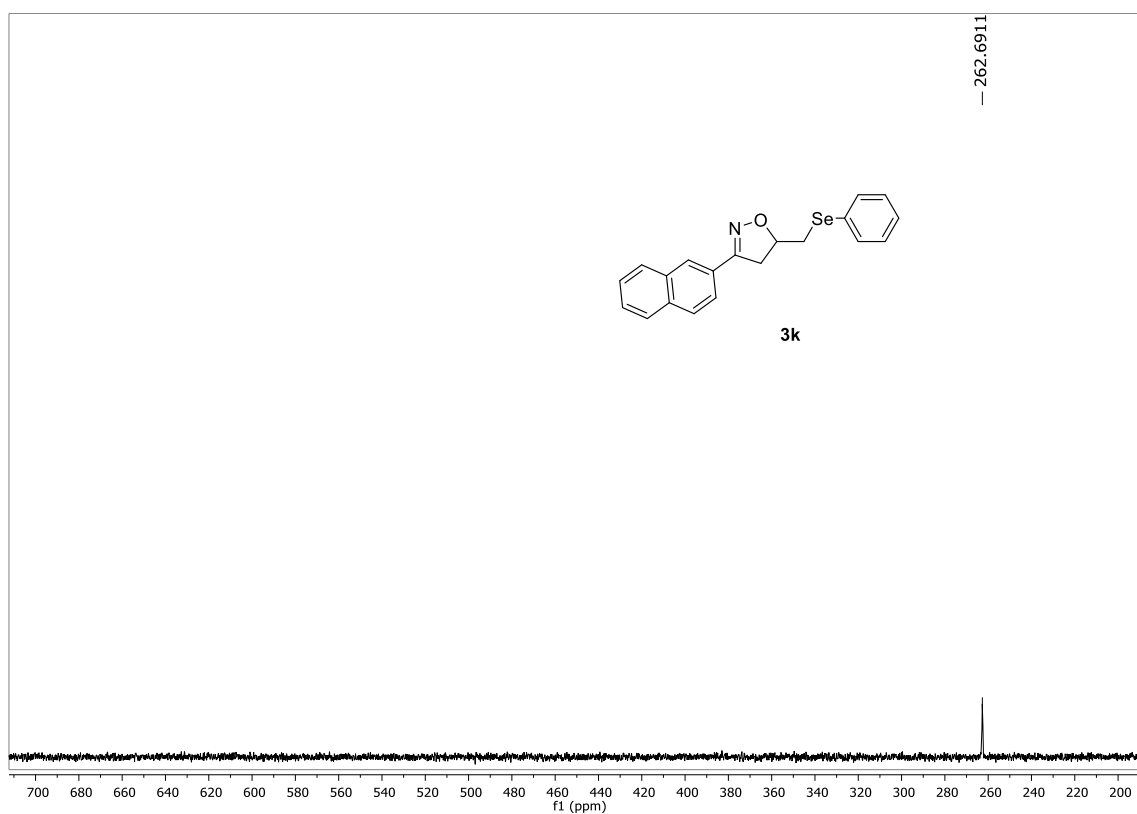


Figura 49. Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto **3k**.

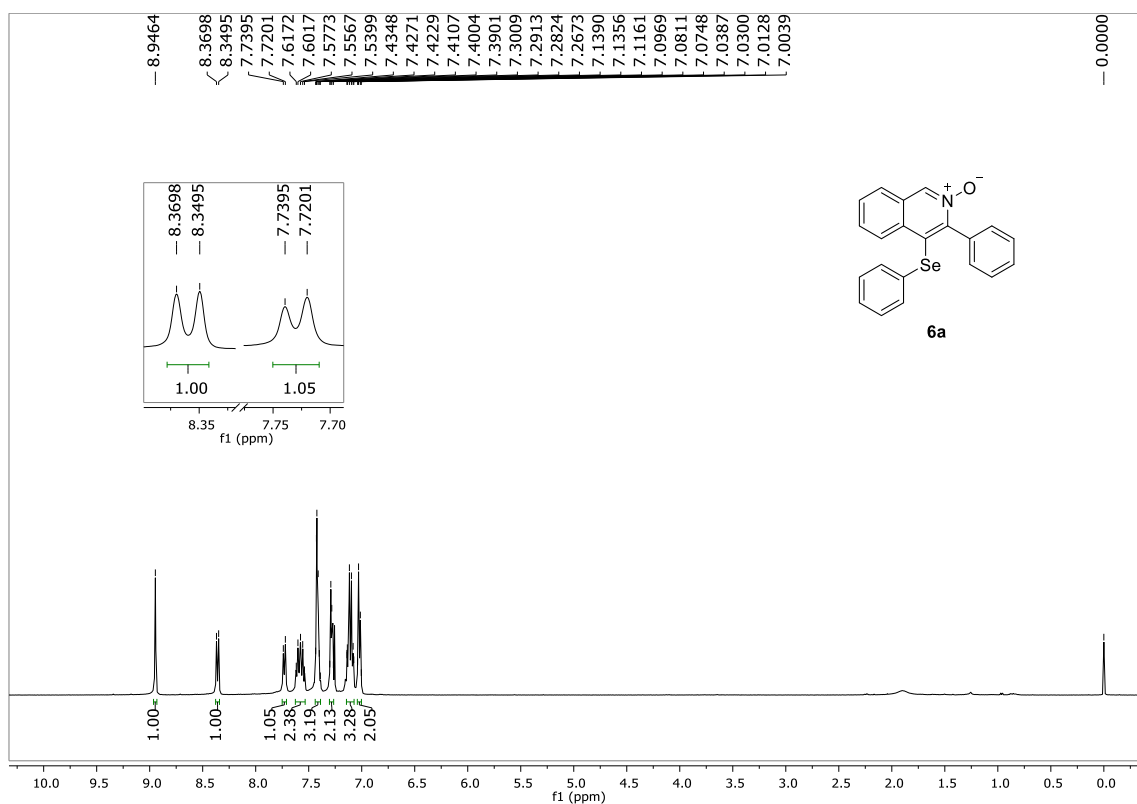


Figura 50: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto **6a**.

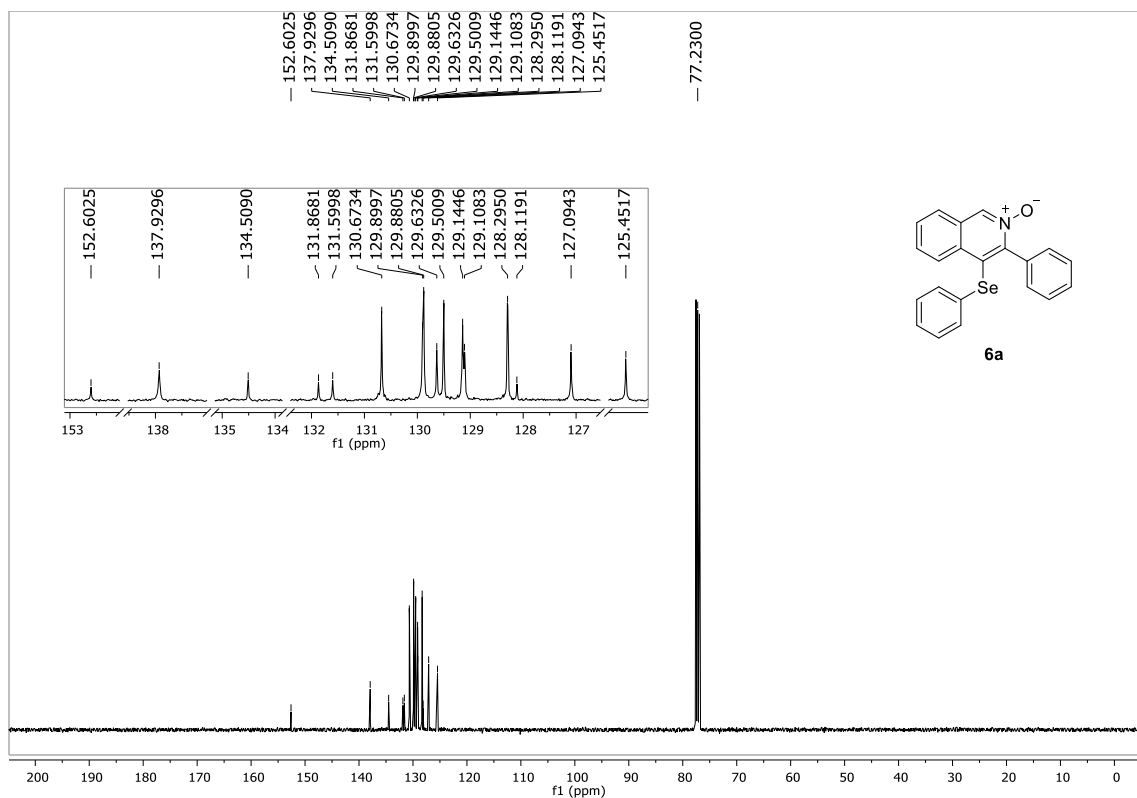


Figura 51: Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do produto **6a**.

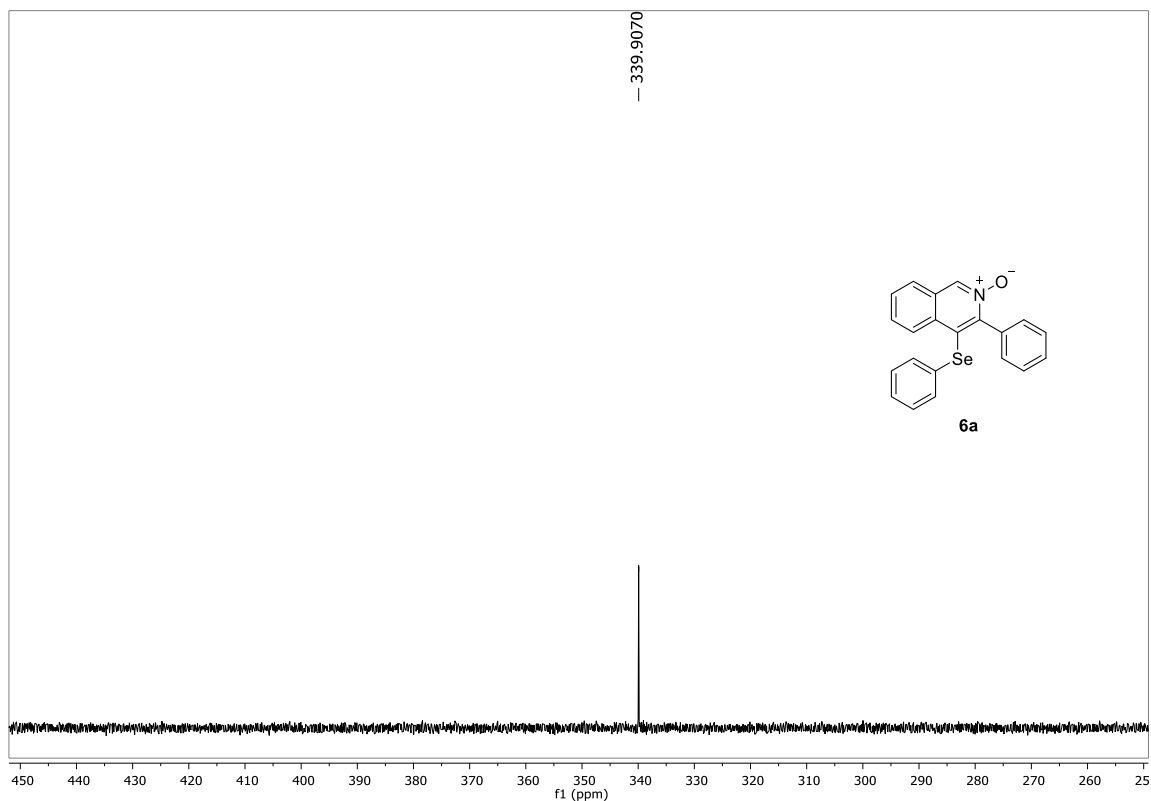


Figura 52: Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto **6a**.

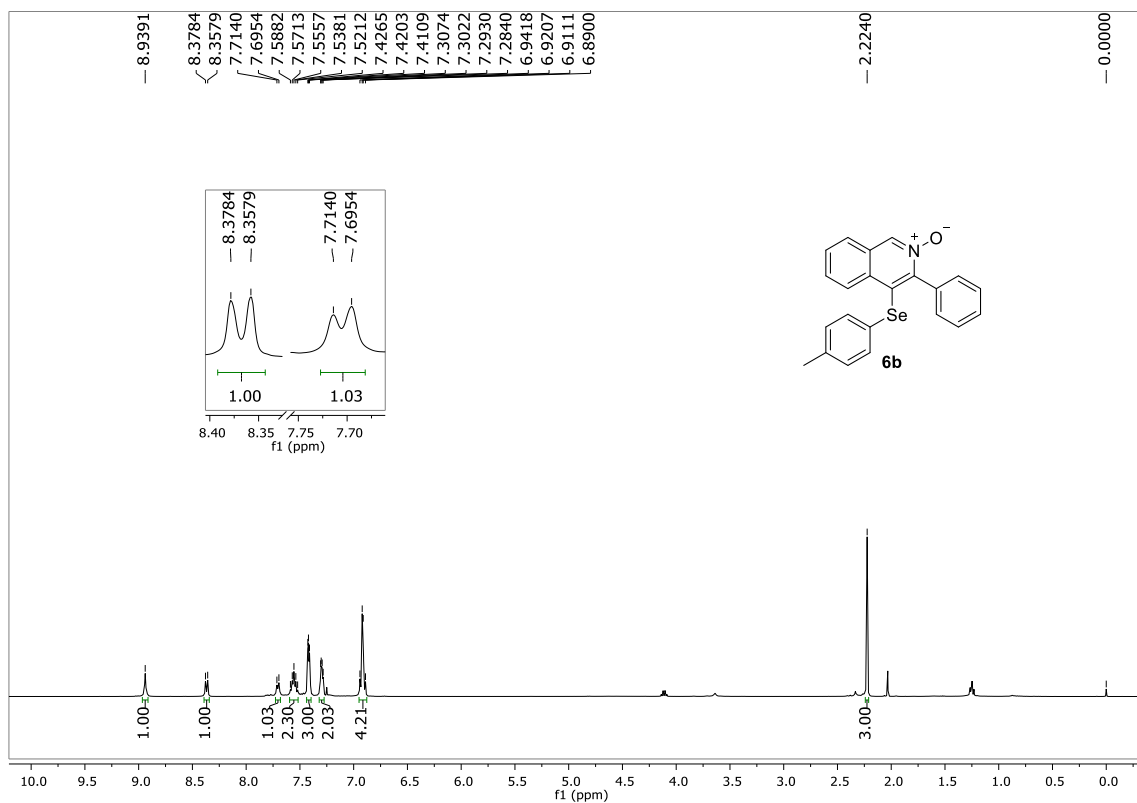


Figura 53: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto **6b**.

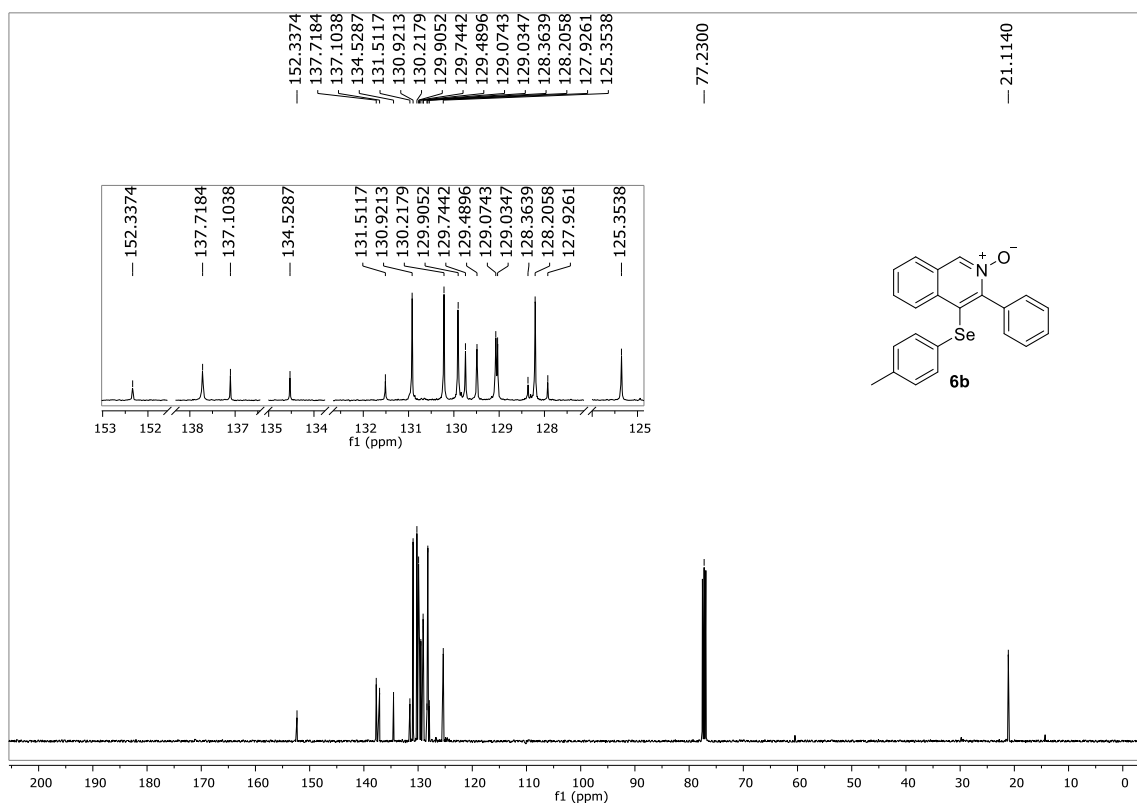


Figura 54: Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do produto **6b**.

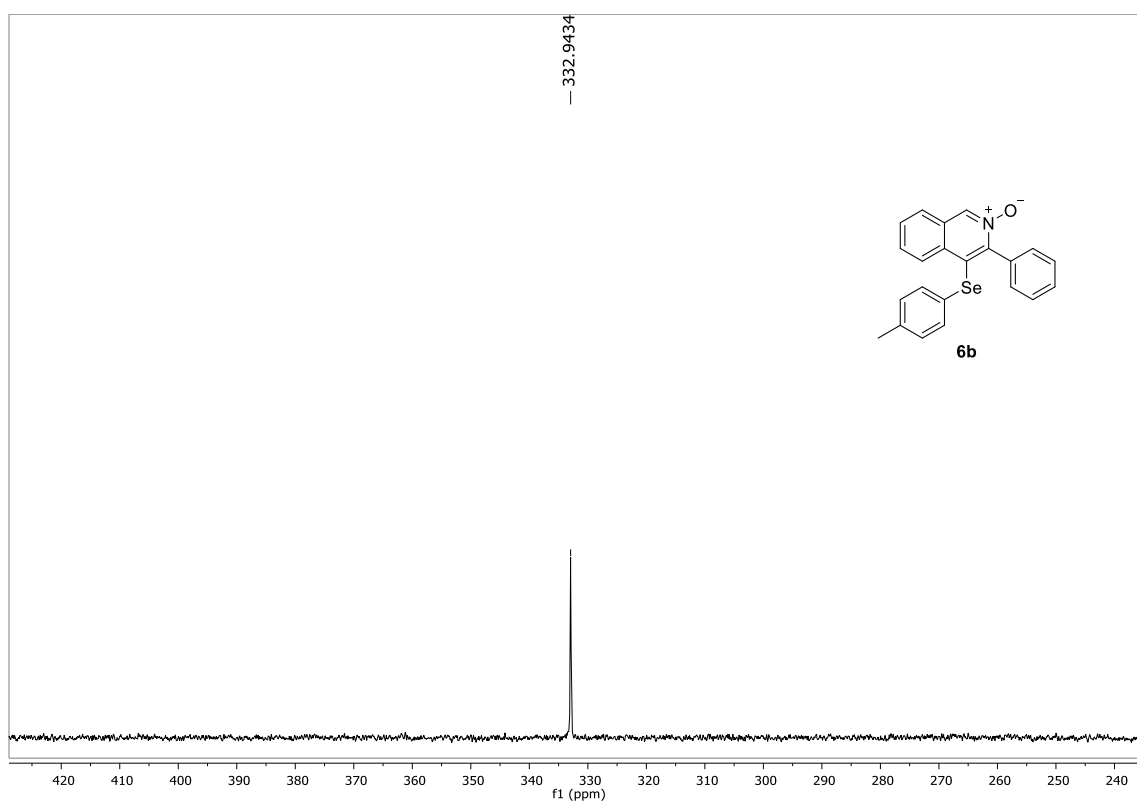


Figura 55: Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto **6b**.

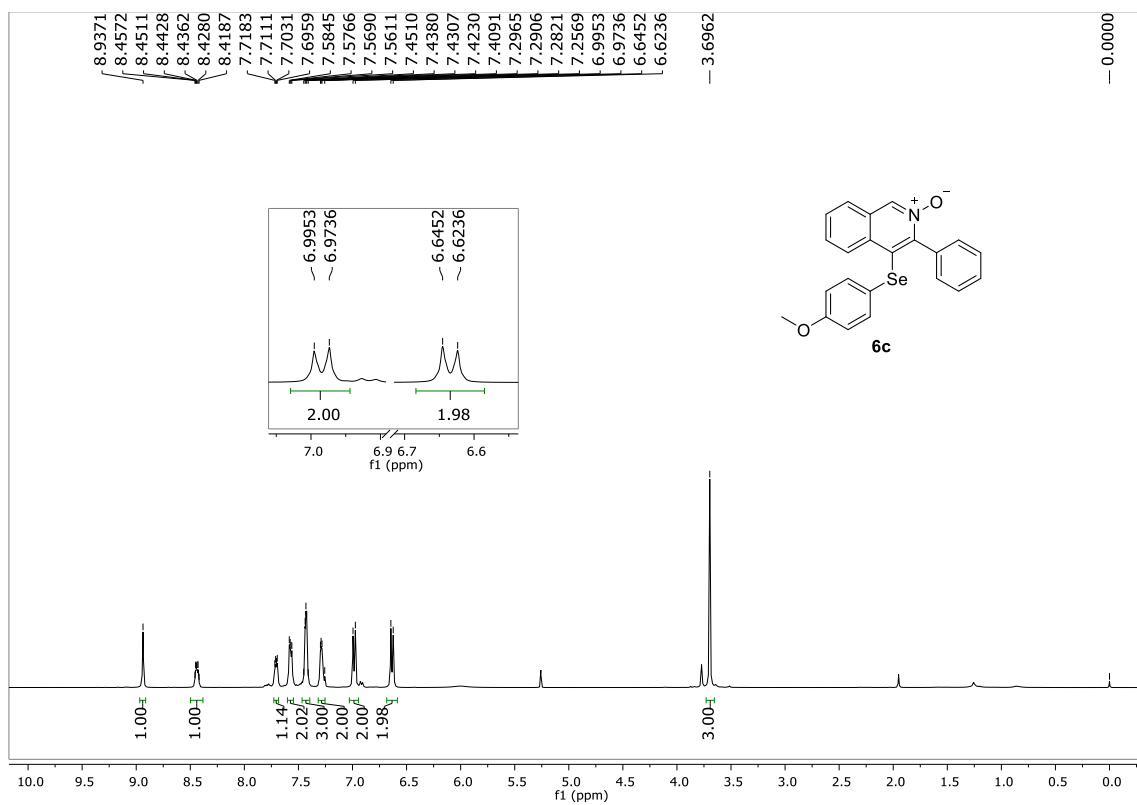


Figura 56: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto **6c**.

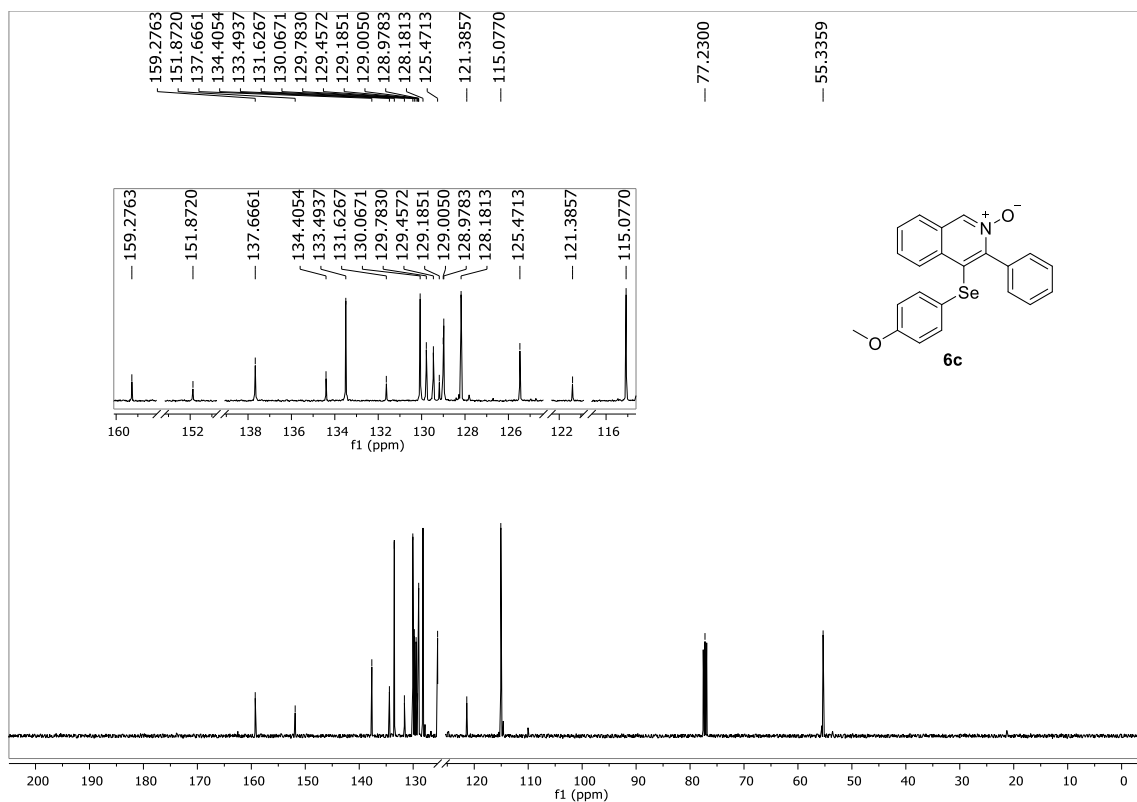


Figura 57: Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do produto **6c**.

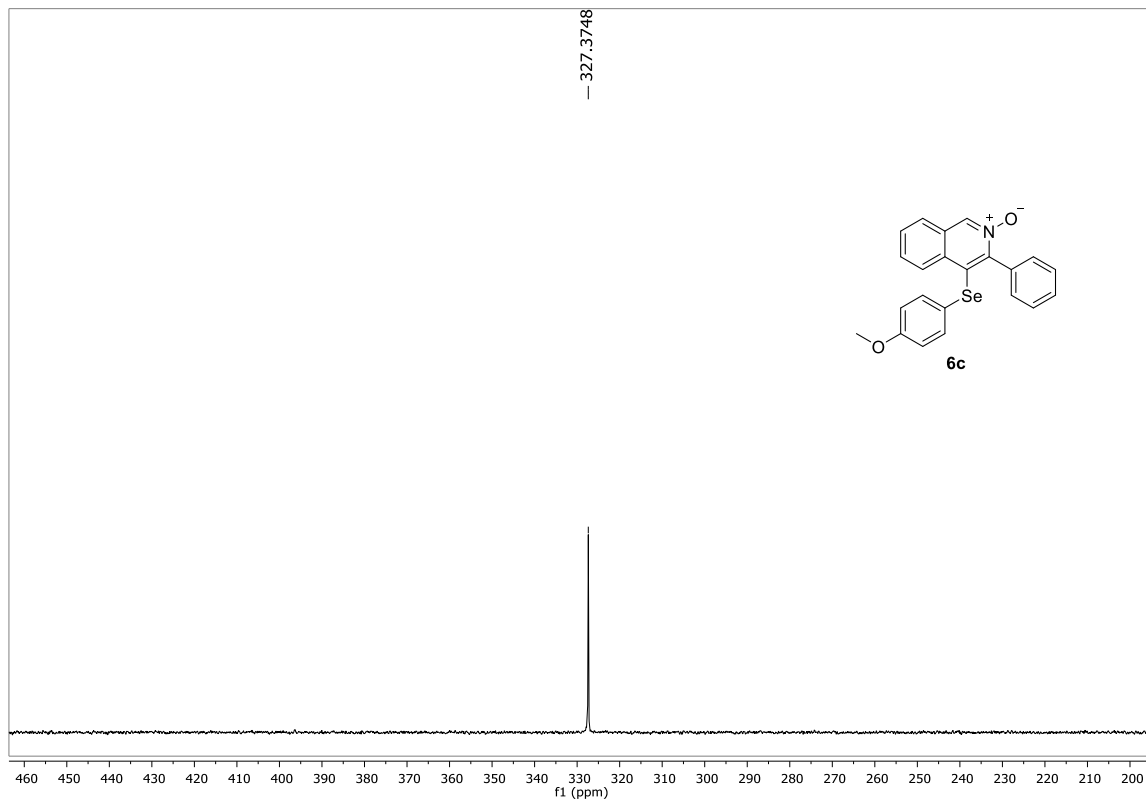


Figura 58: Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto **6c**.

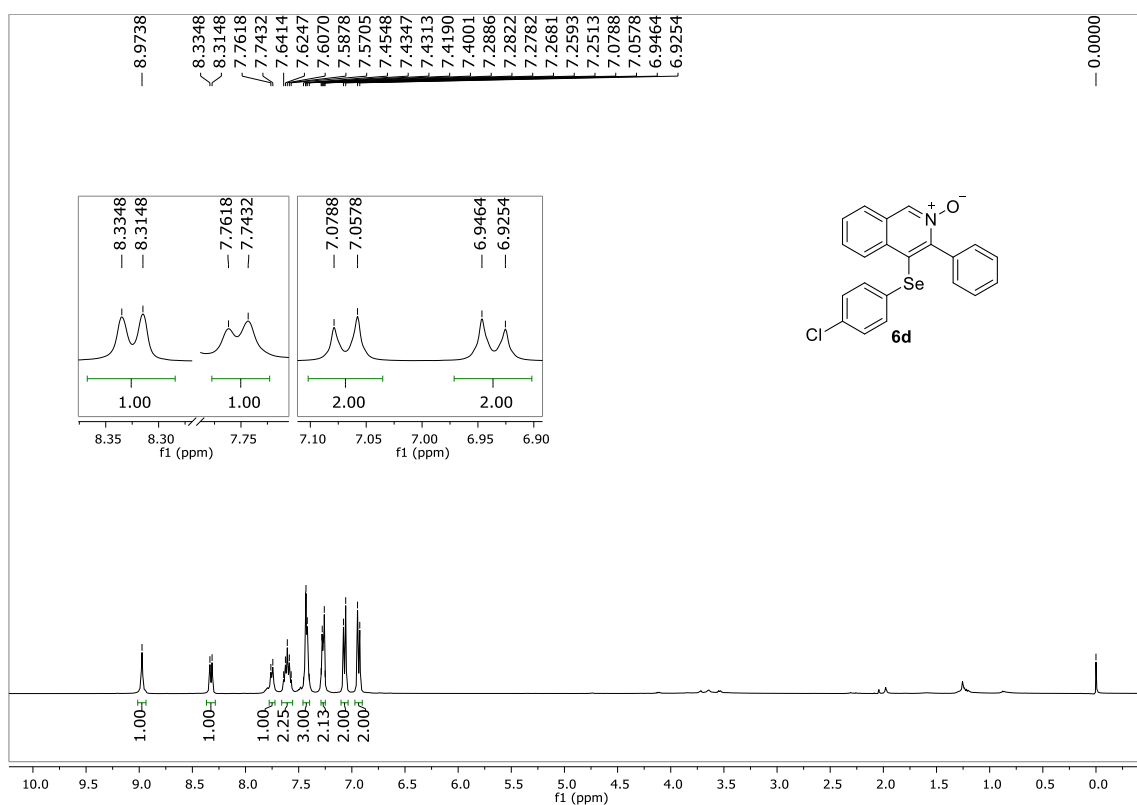


Figura 59: Espectro de RMN ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) do produto **6d**.

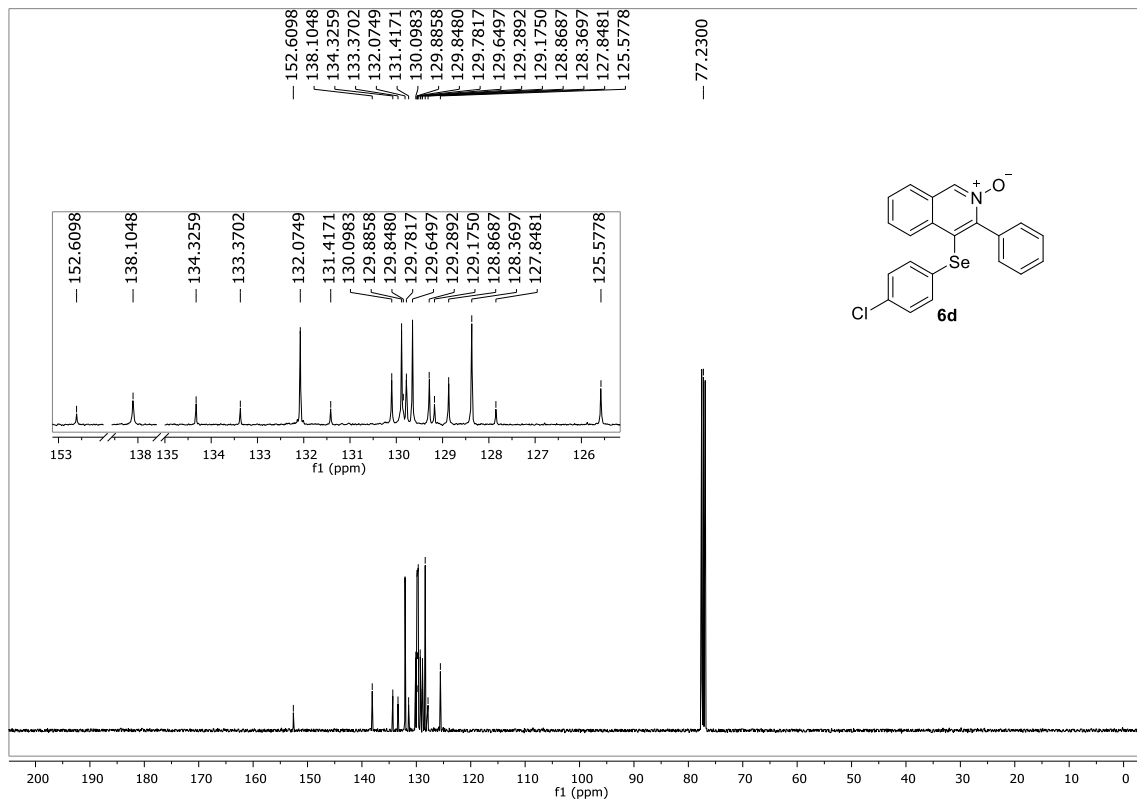


Figura 60: Espectro de RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto **6d**.

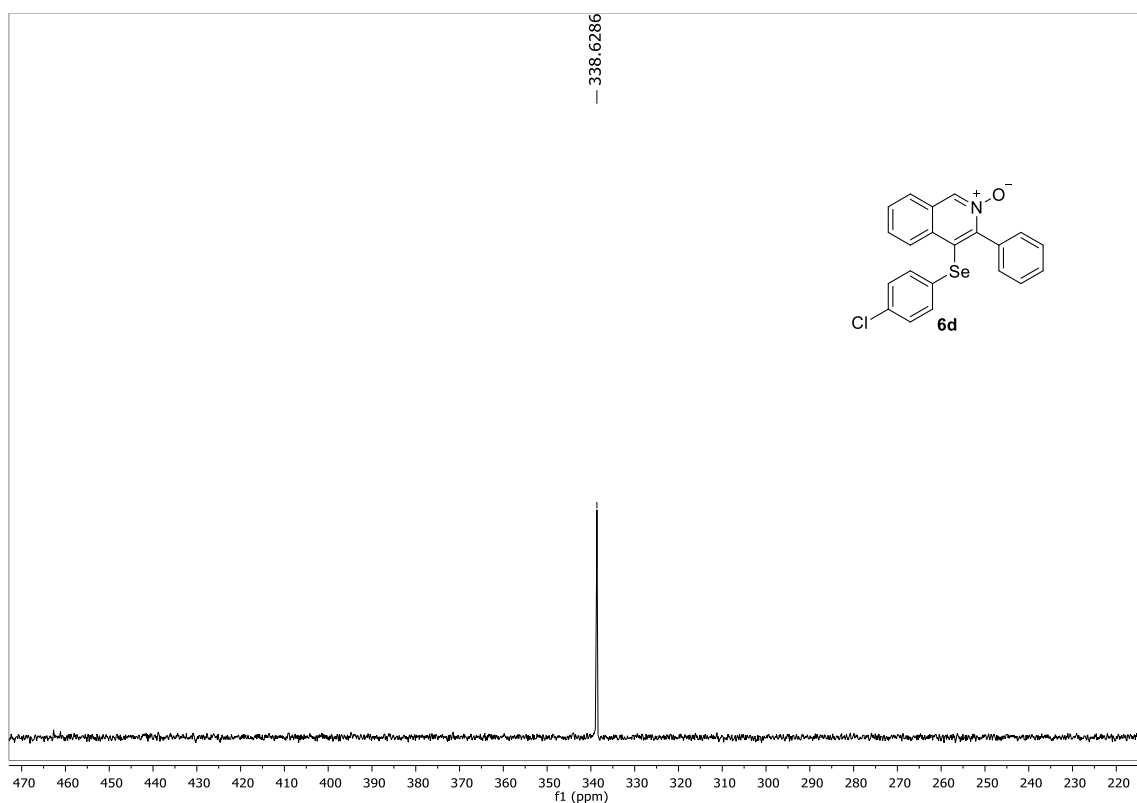


Figura 61: Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto **6d**.

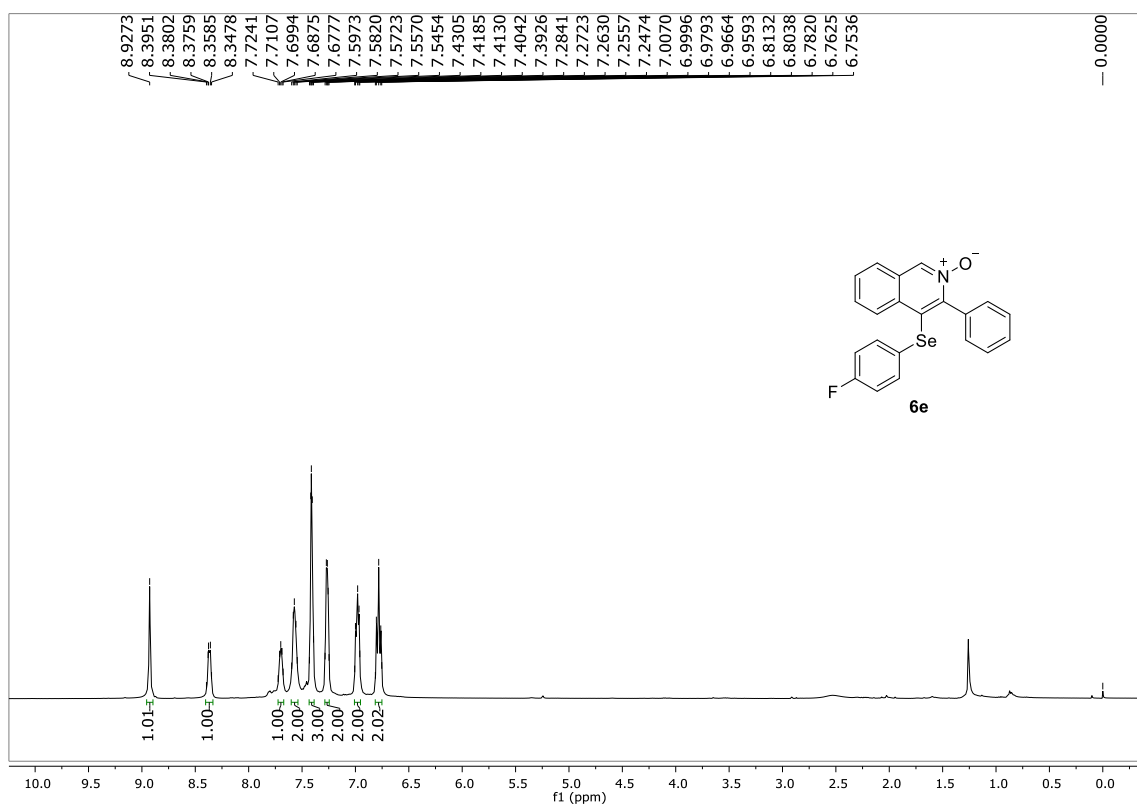


Figura 62: Espectro de RMN ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) do produto **6e**.

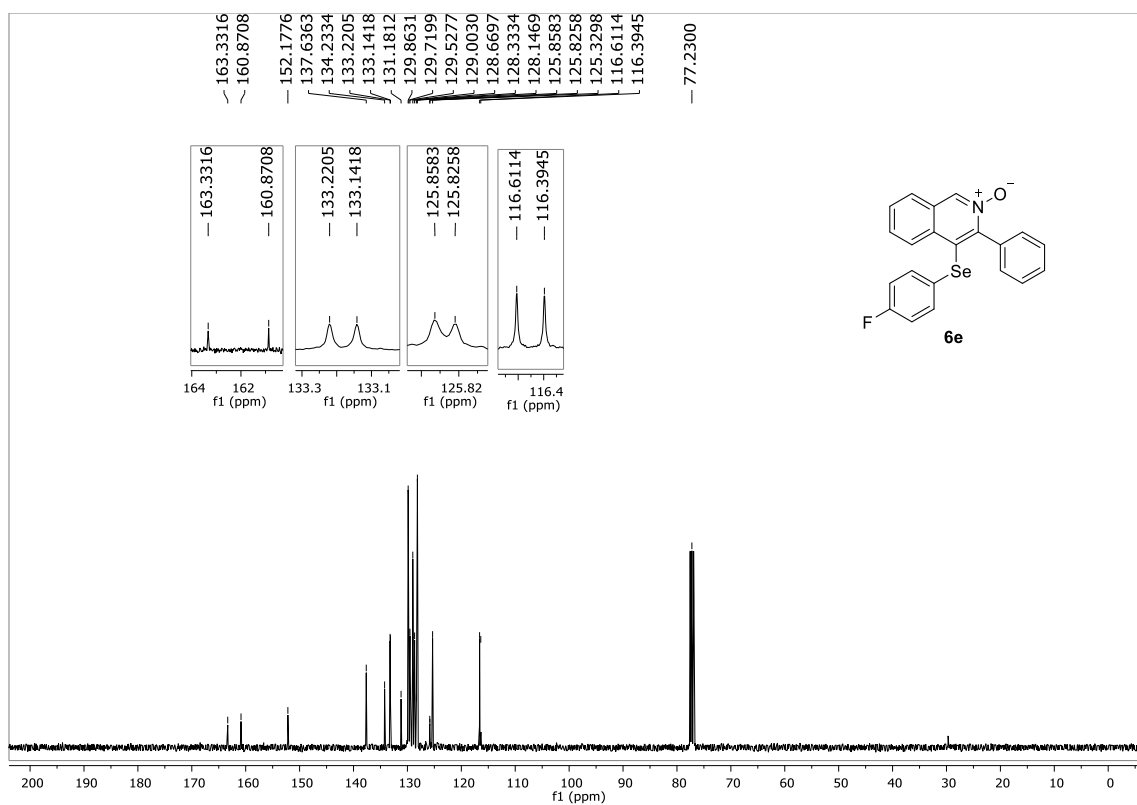


Figura 63: Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do produto **6e**.

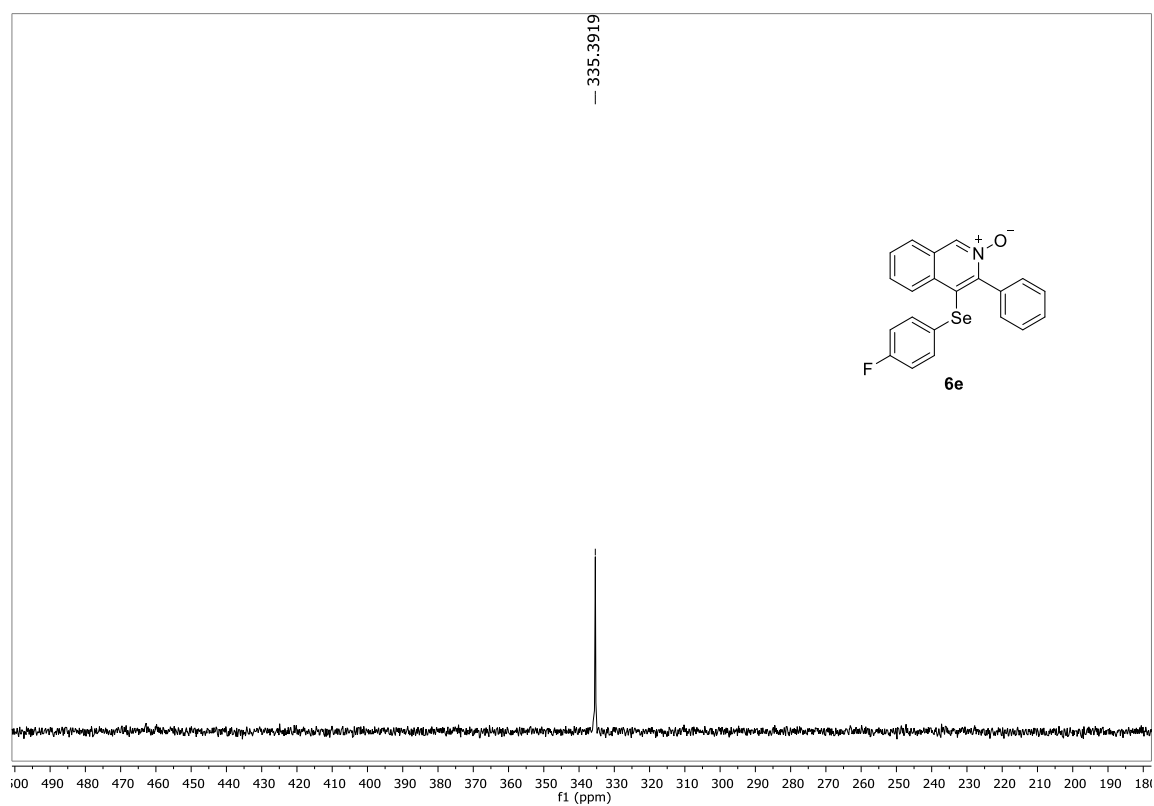


Figura 64: Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto **6e**.

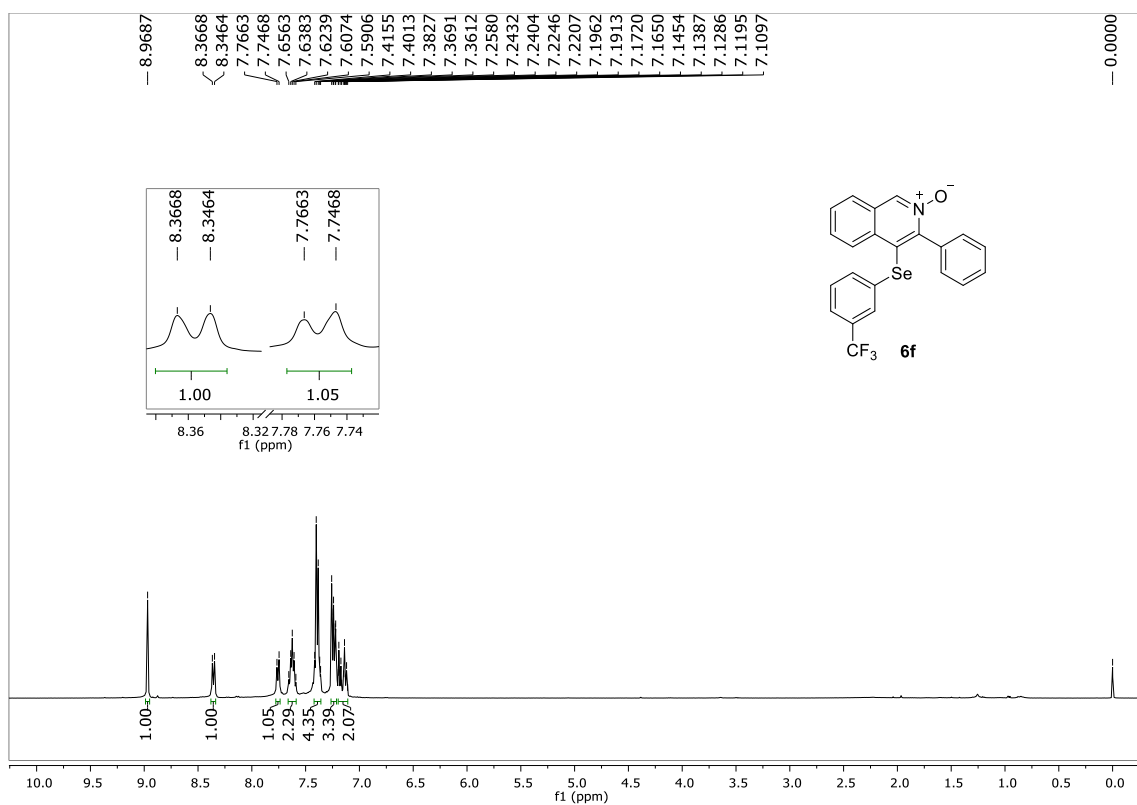


Figura 65: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **6f**.

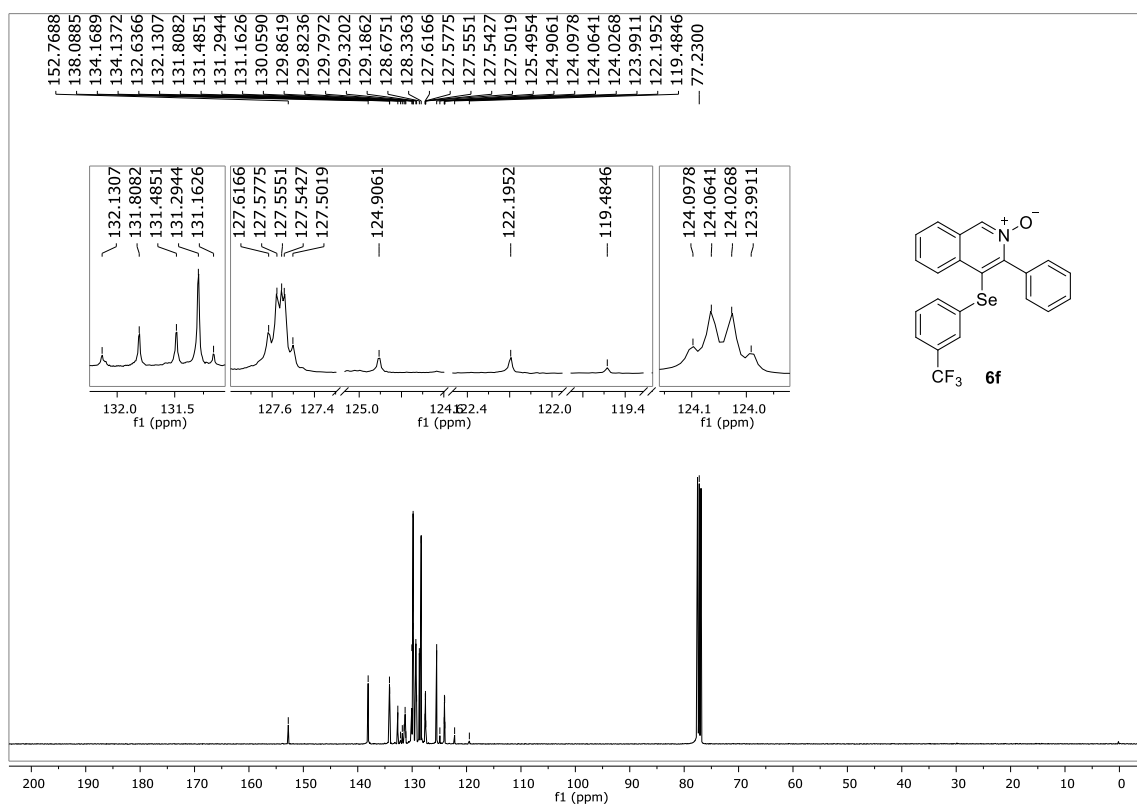


Figura 66: Espectro de RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto **6f**.

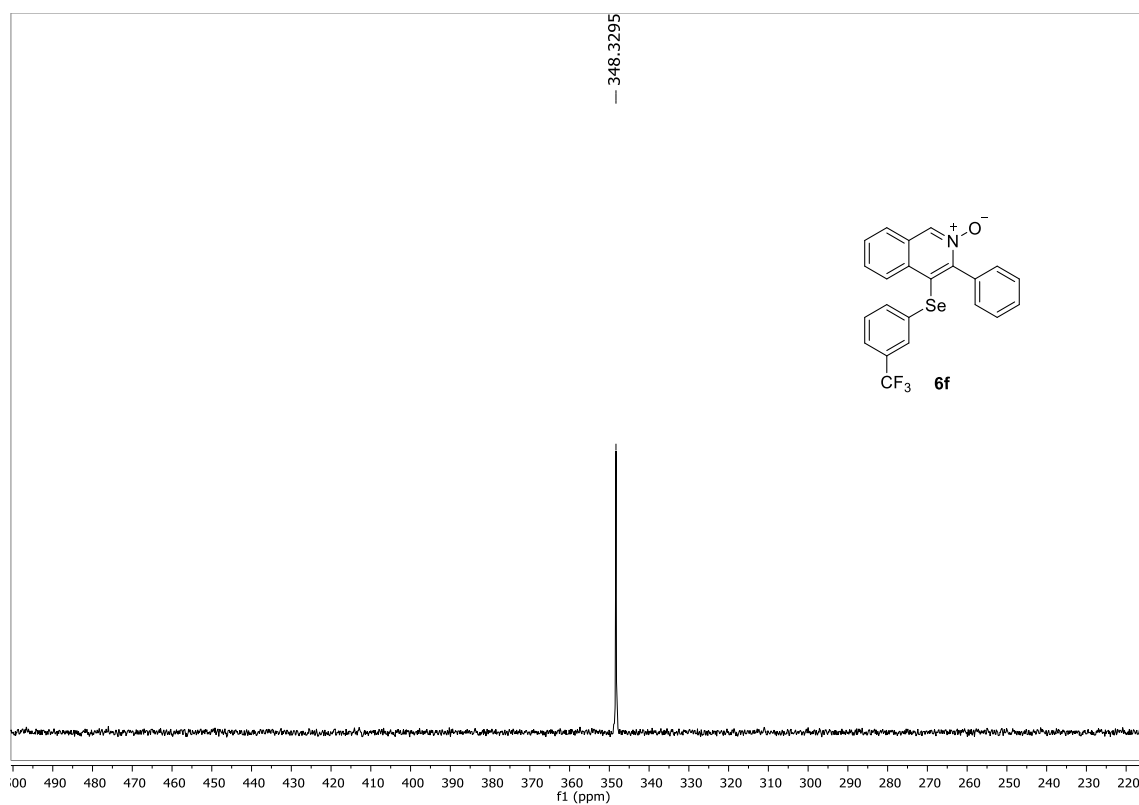


Figura 67: Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto **6f**.

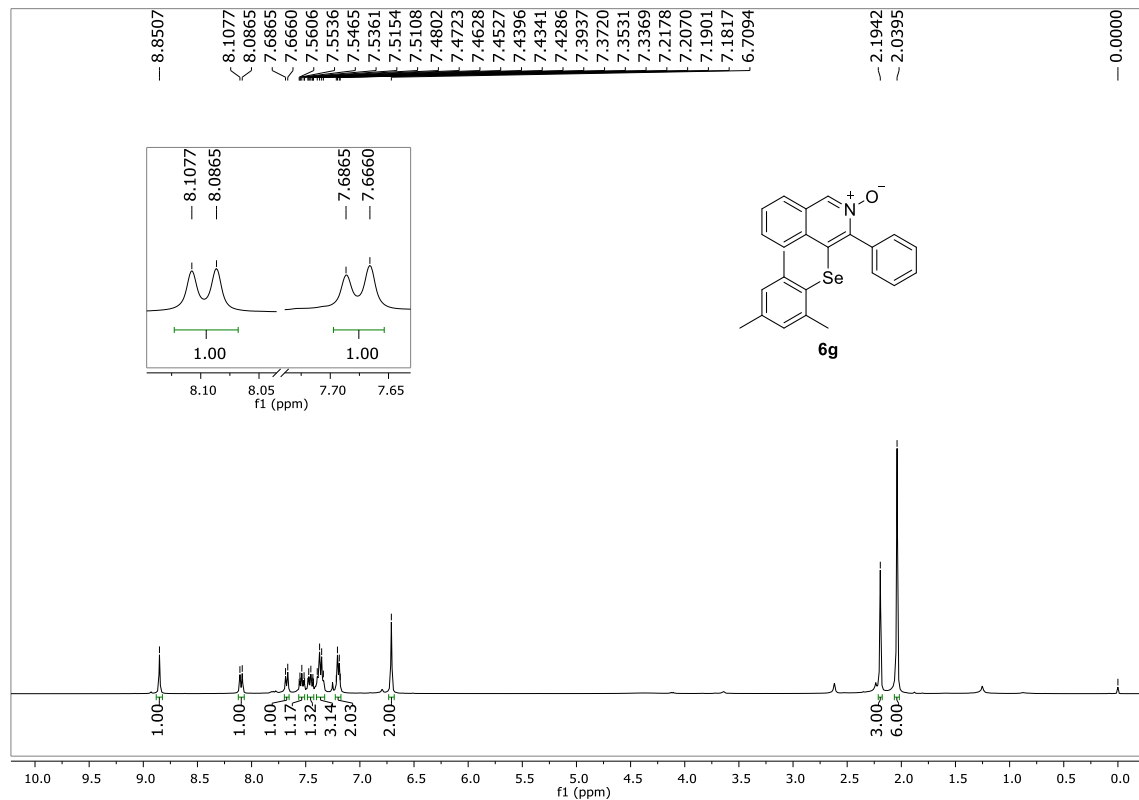


Figura 68: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto **6g**.

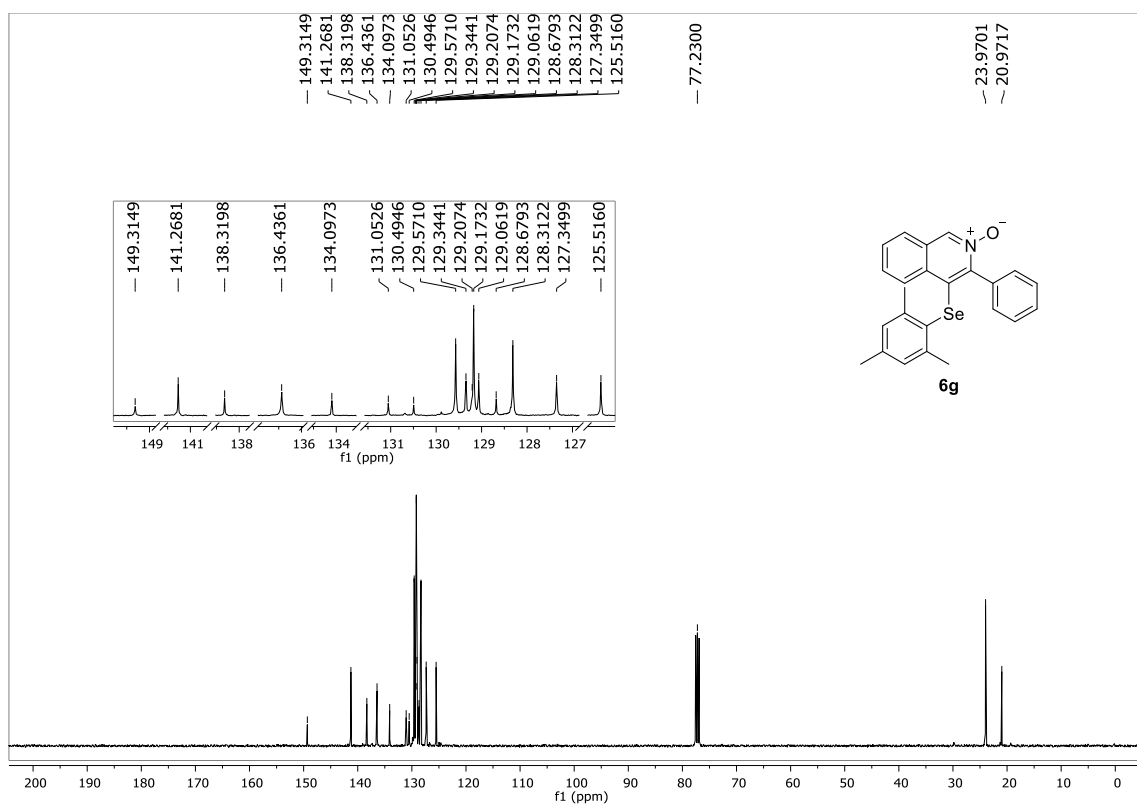


Figura 69: Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do produto **6g**.

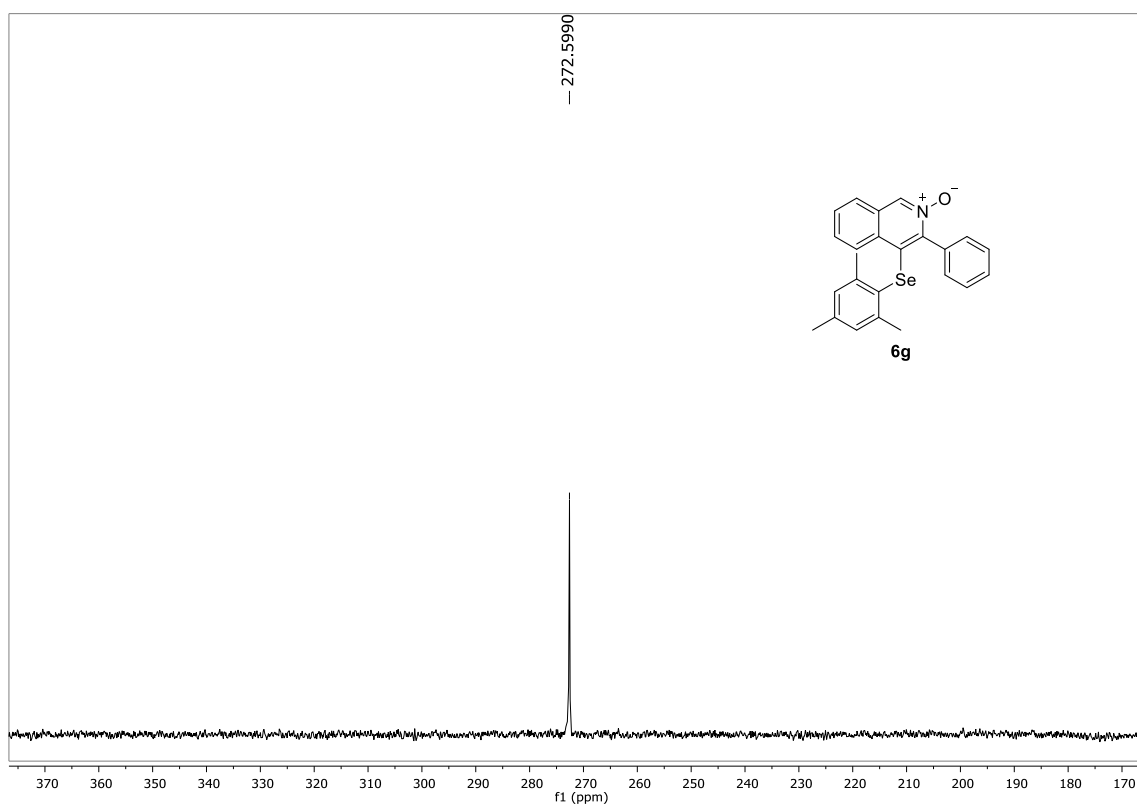


Figura 70: Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto **6g**.

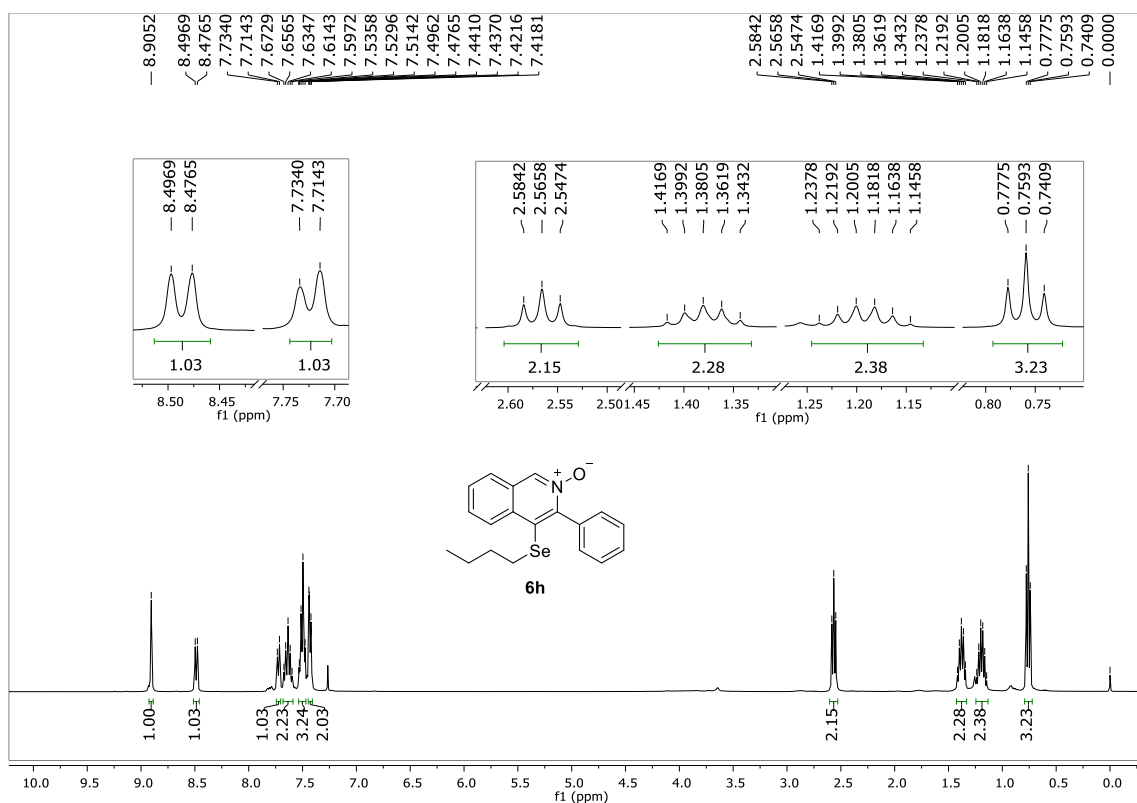


Figura 71: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **6h**.

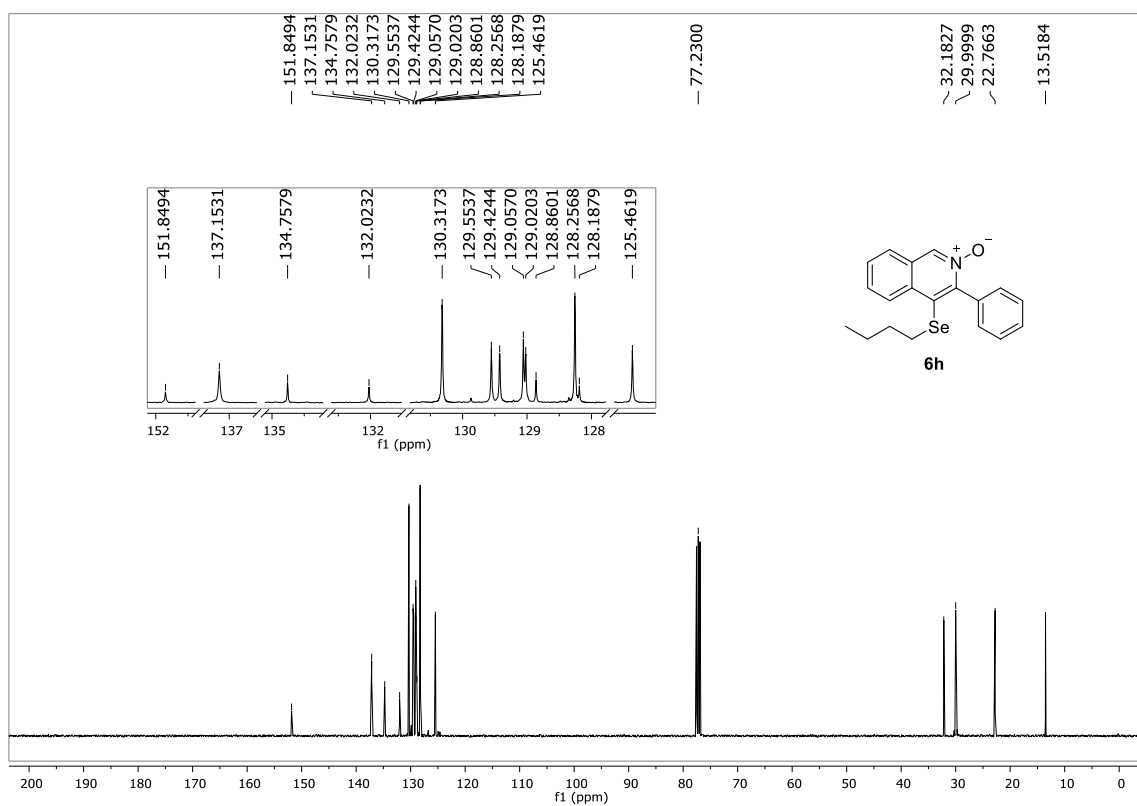


Figura 72: Espectro de RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto **6h**.

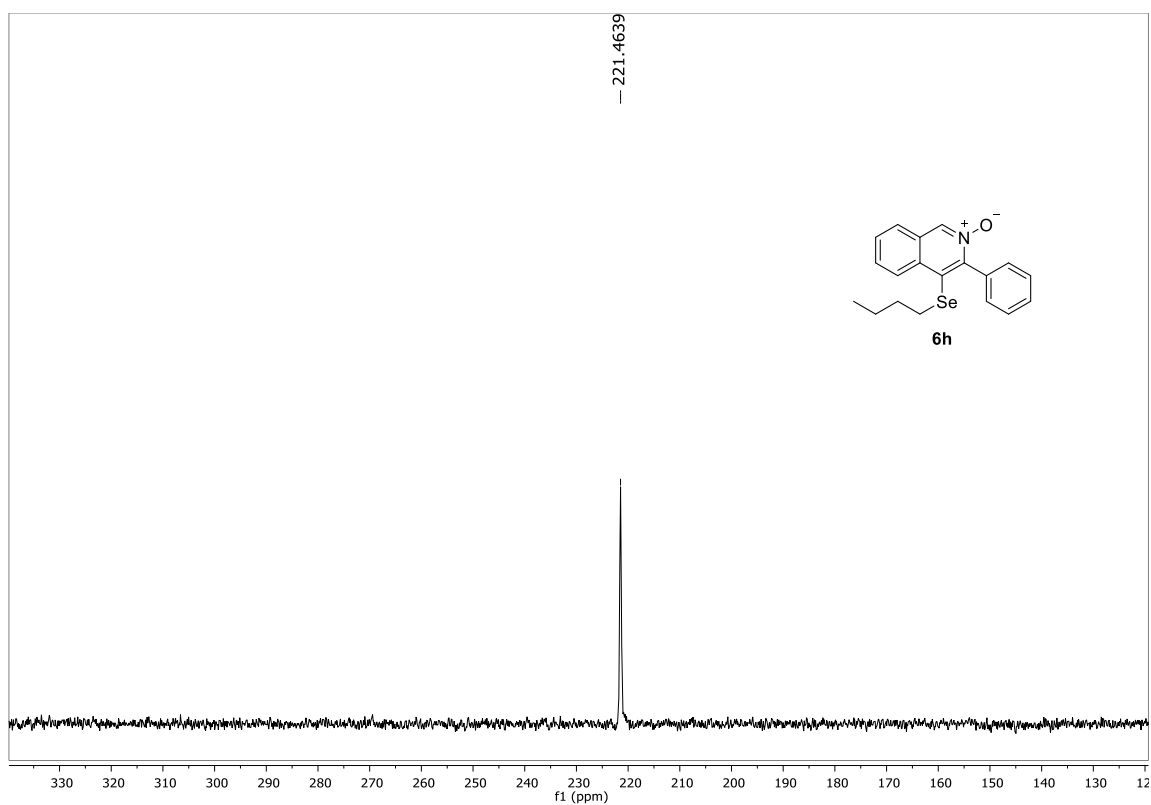


Figura 73: Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto **6h**.

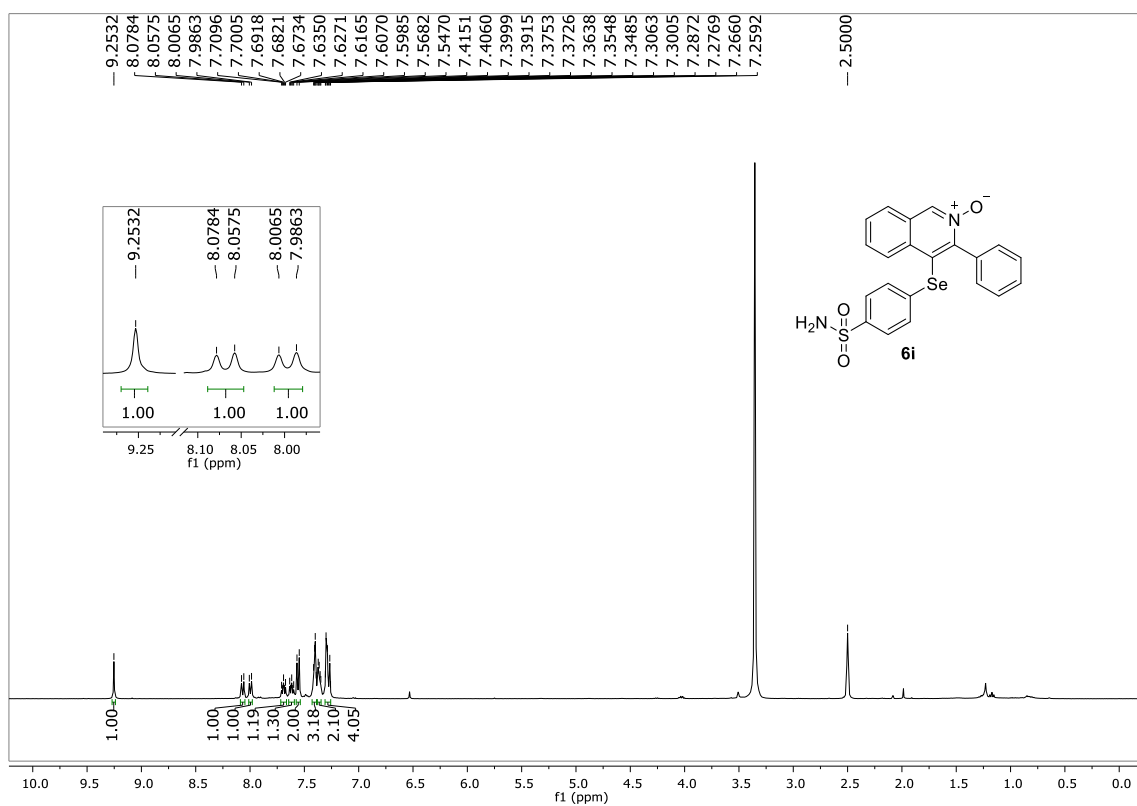


Figura 74: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do produto **6i**.

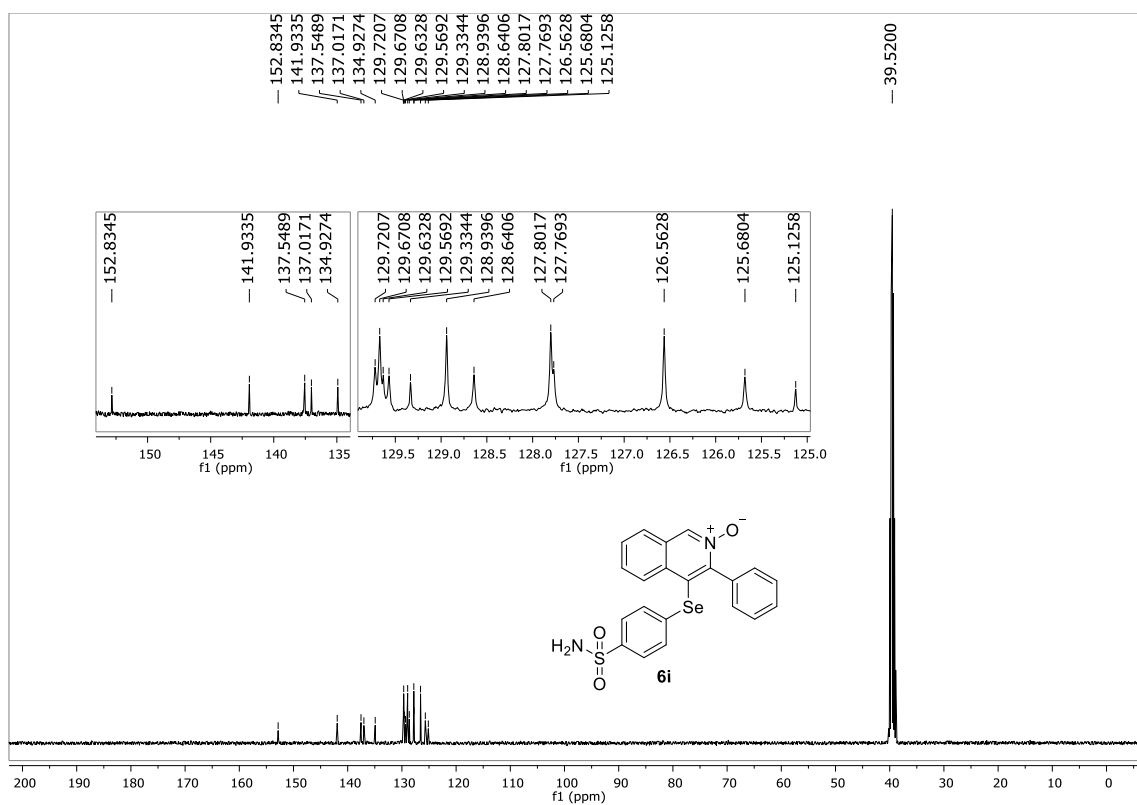


Figura 75: Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, DMSO- d_6) do produto **6i**.

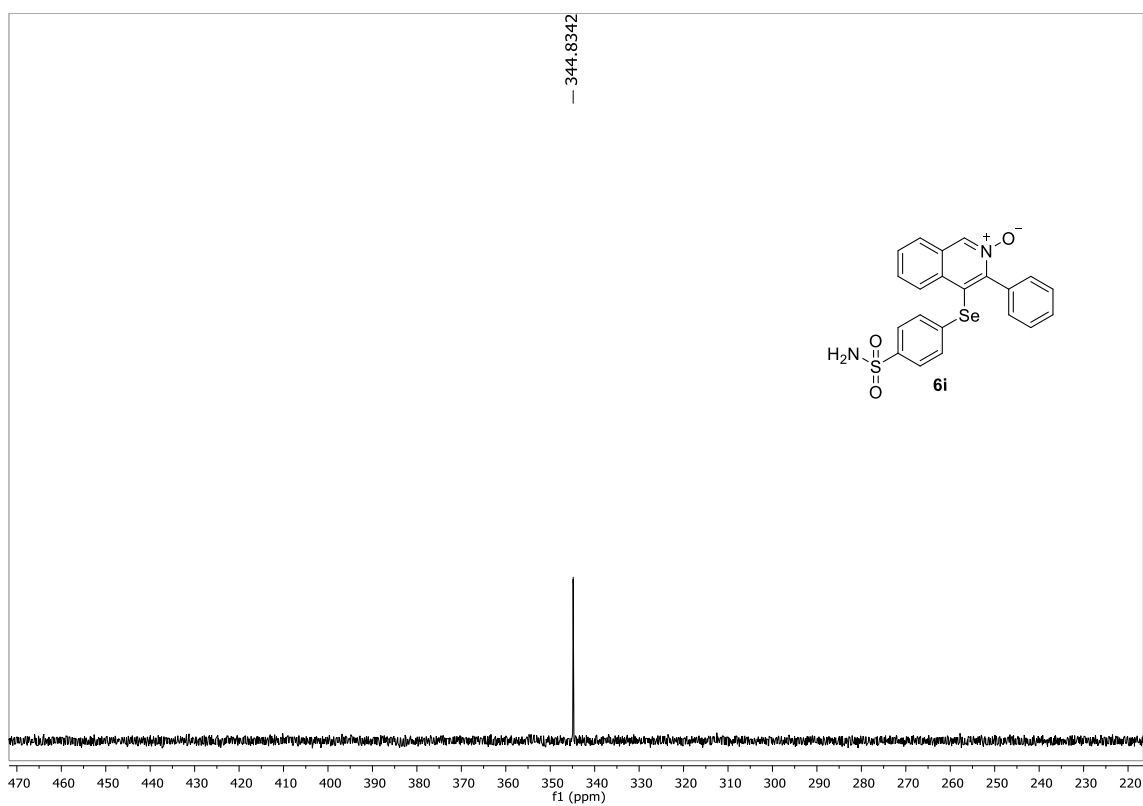


Figura 76: Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, DMSO- d_6) do produto **6i**.

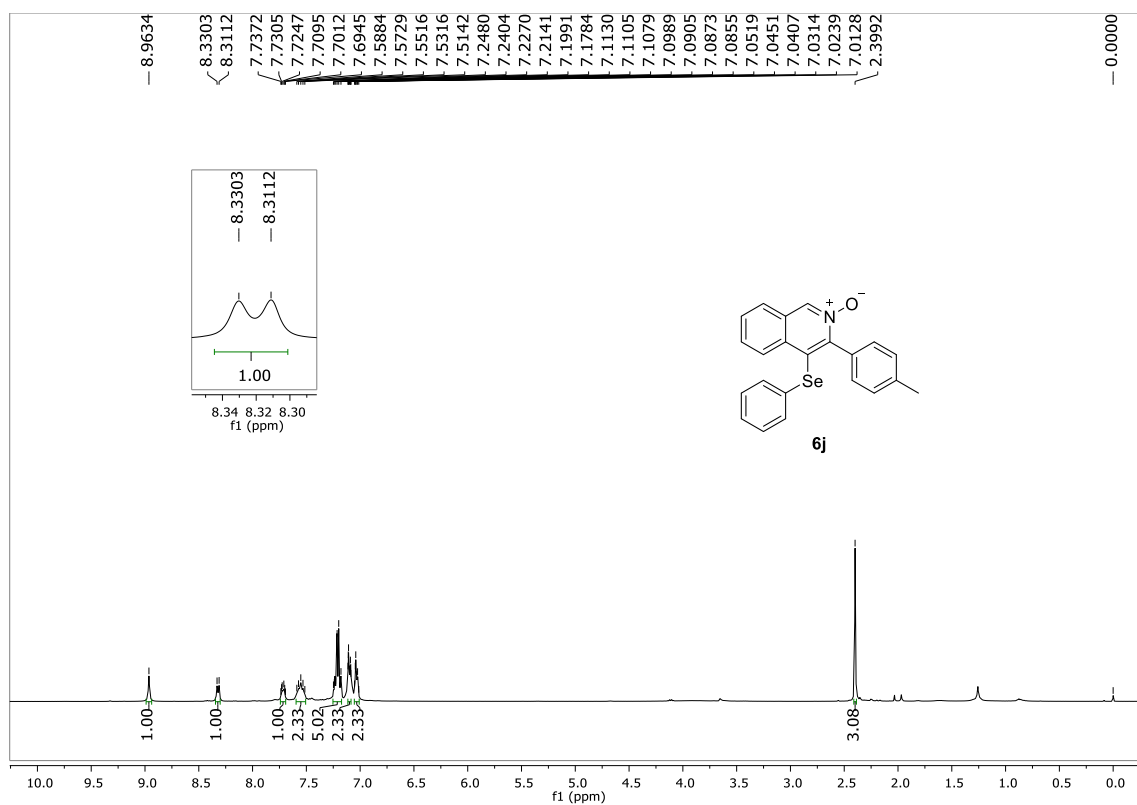


Figura 80: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **6j**.

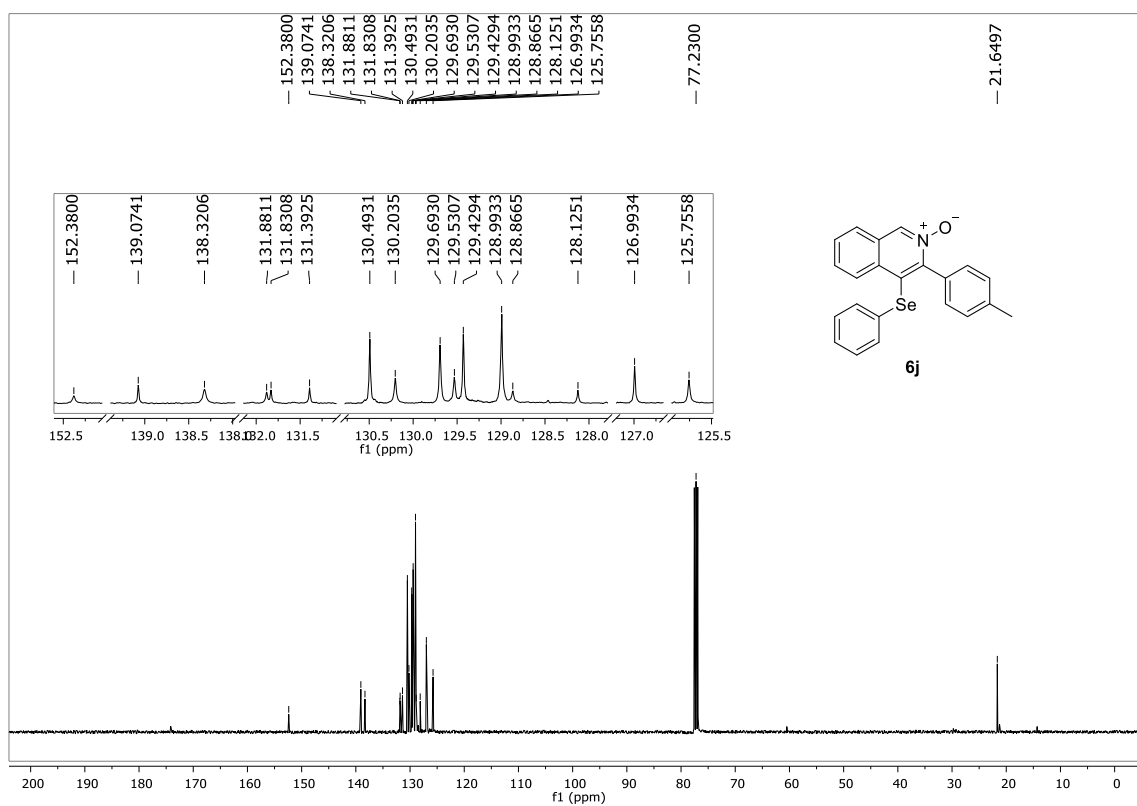


Figura 81: Espectro de RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto **6j**.

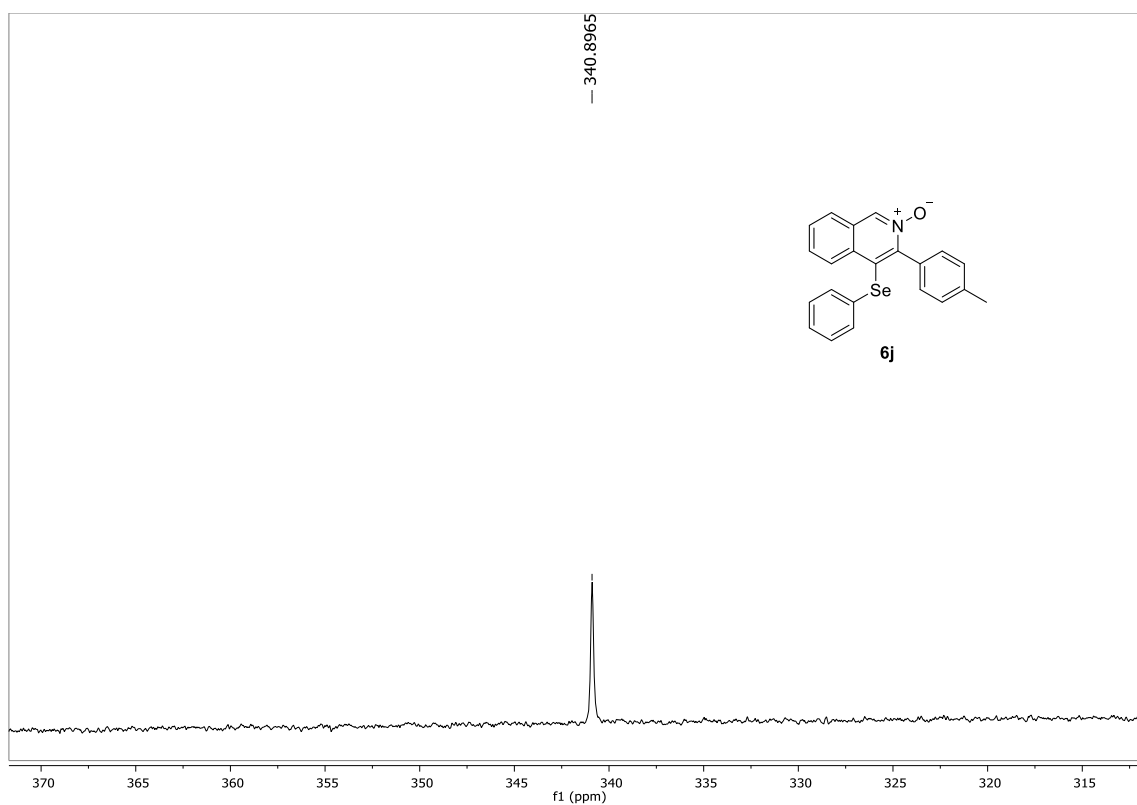


Figura 82: Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto **6j**.

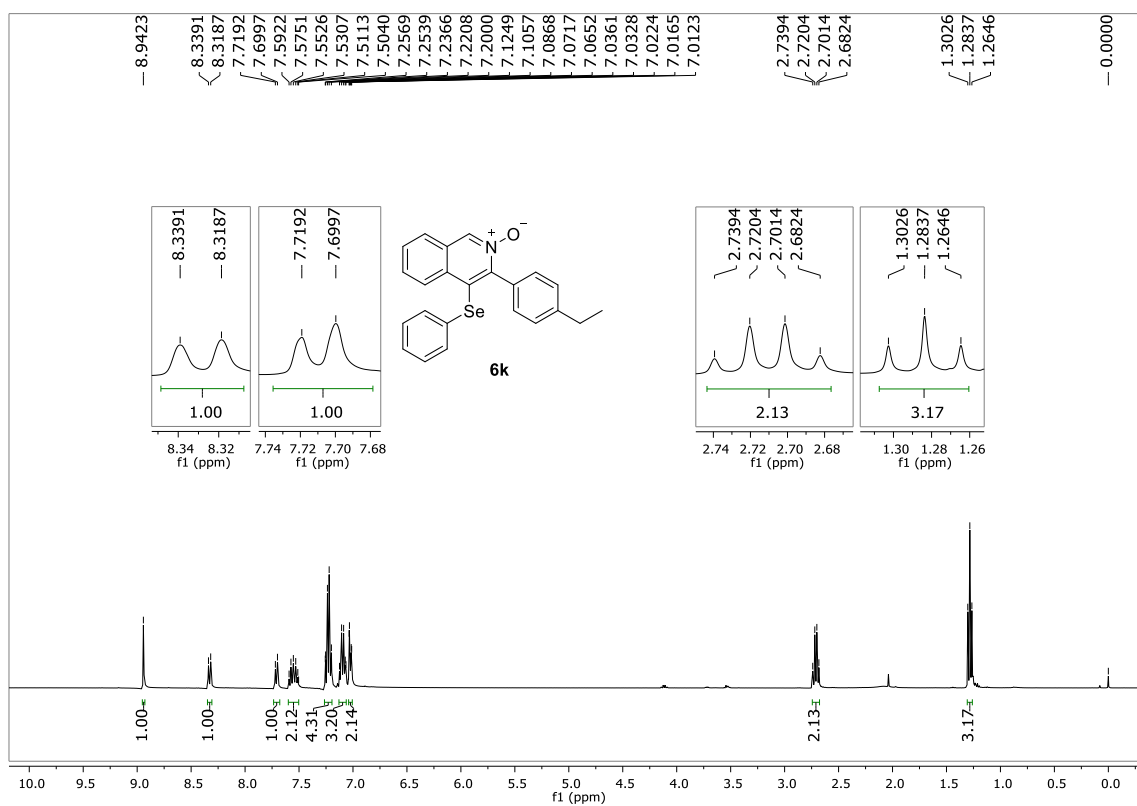


Figura 83: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto **6k**.

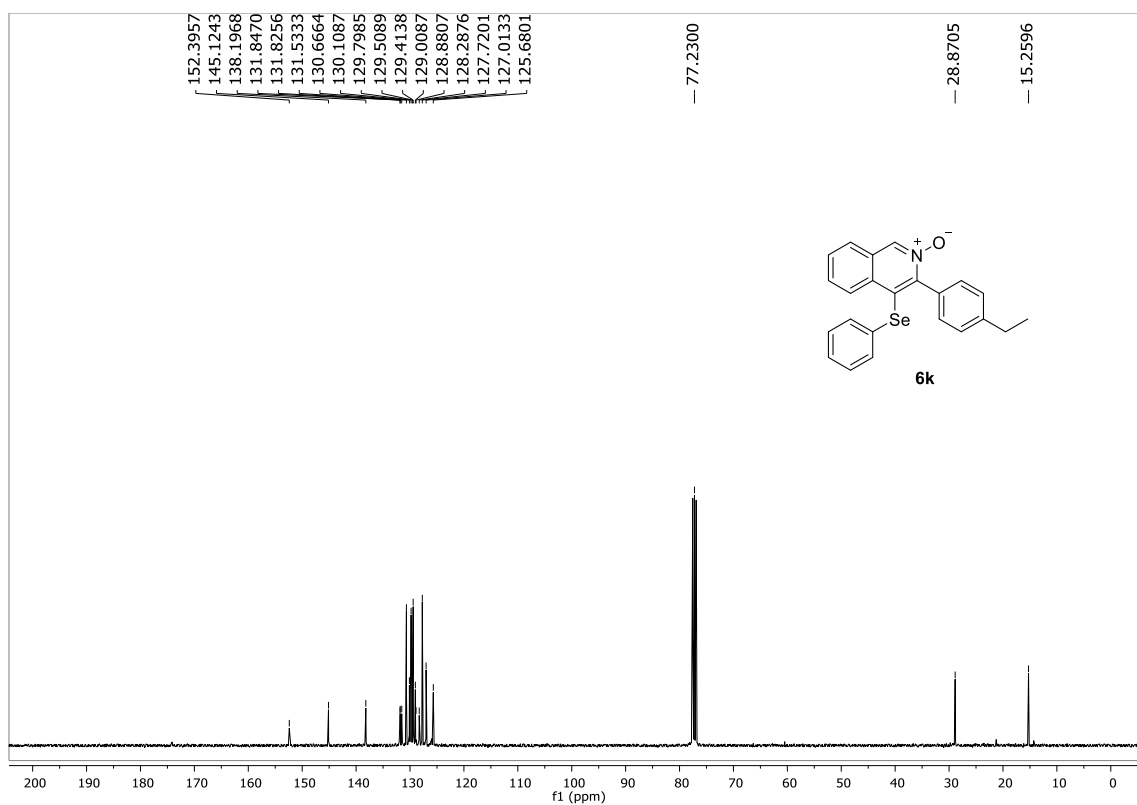


Figura 84: Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do produto **6k**.

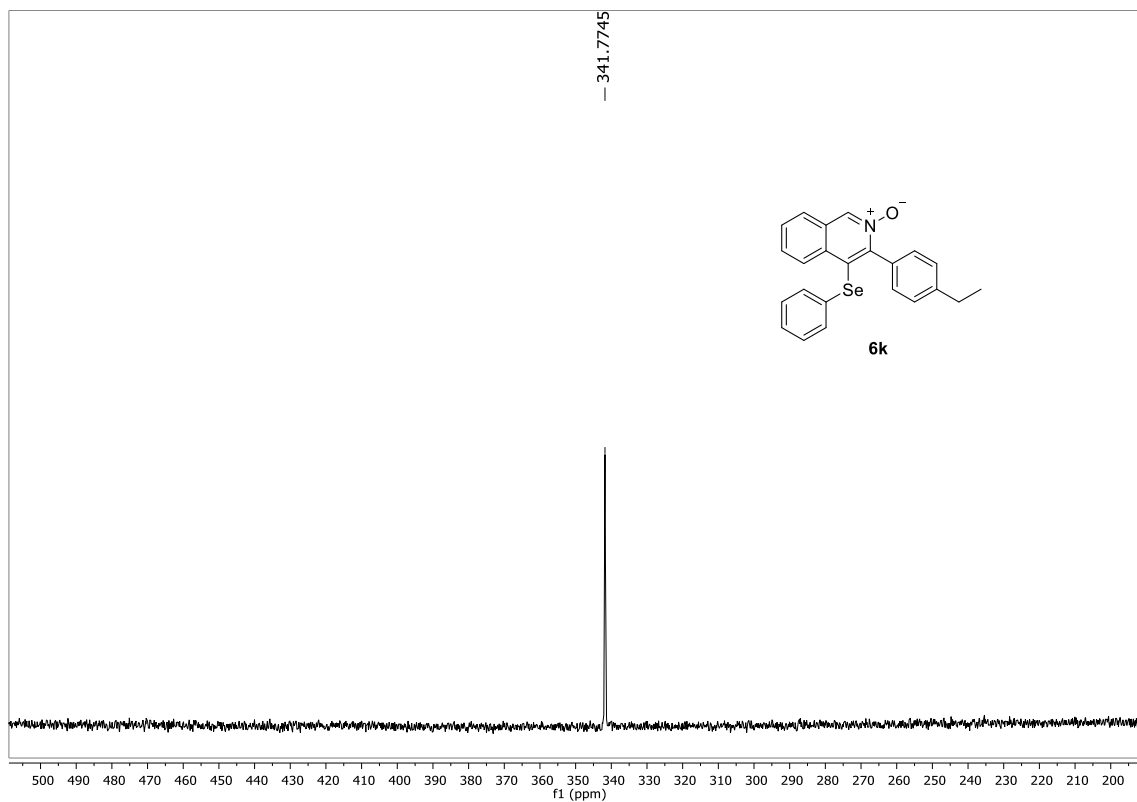


Figura 85: Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto **6k**.

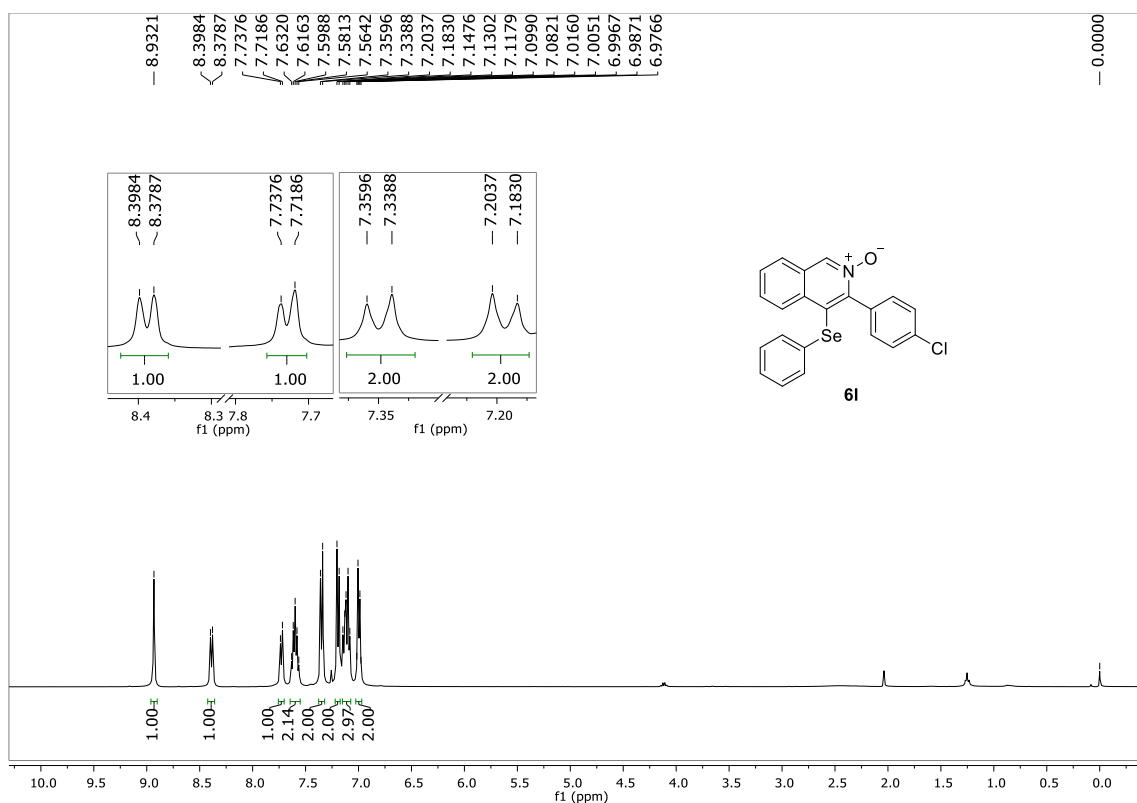


Figura 86: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **6I**.

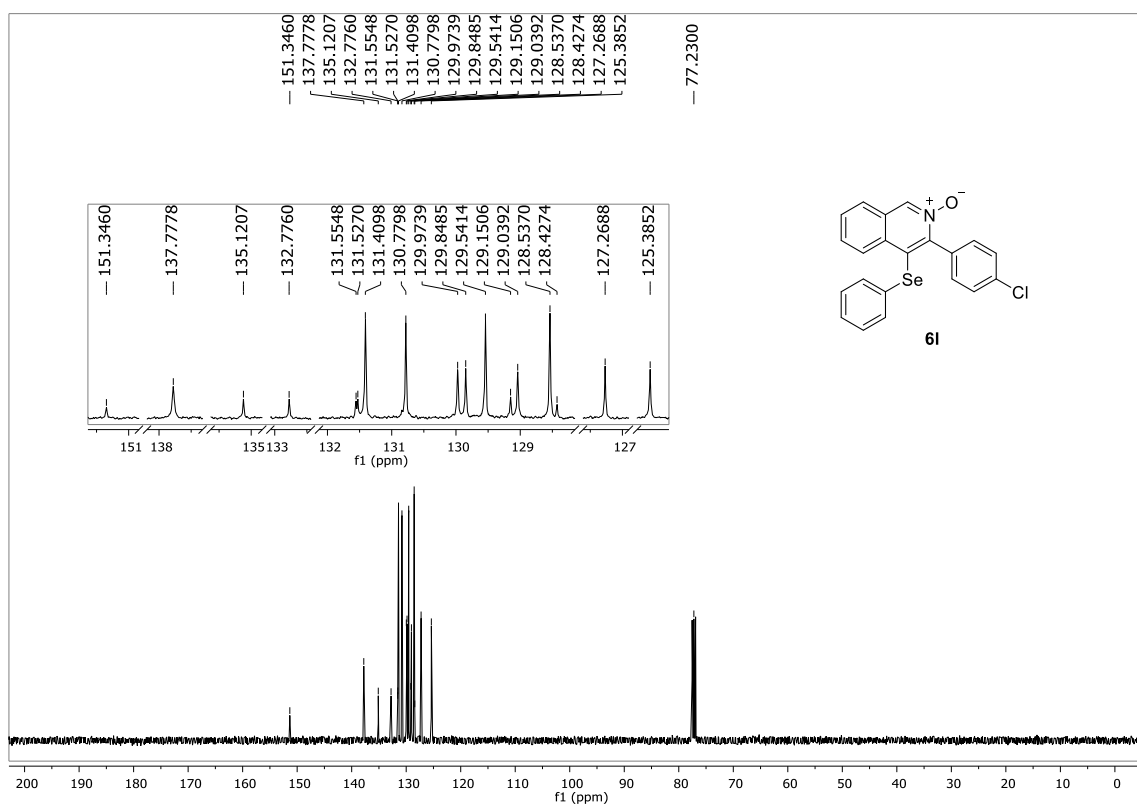


Figura 87: Espectro de RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto **6I**.

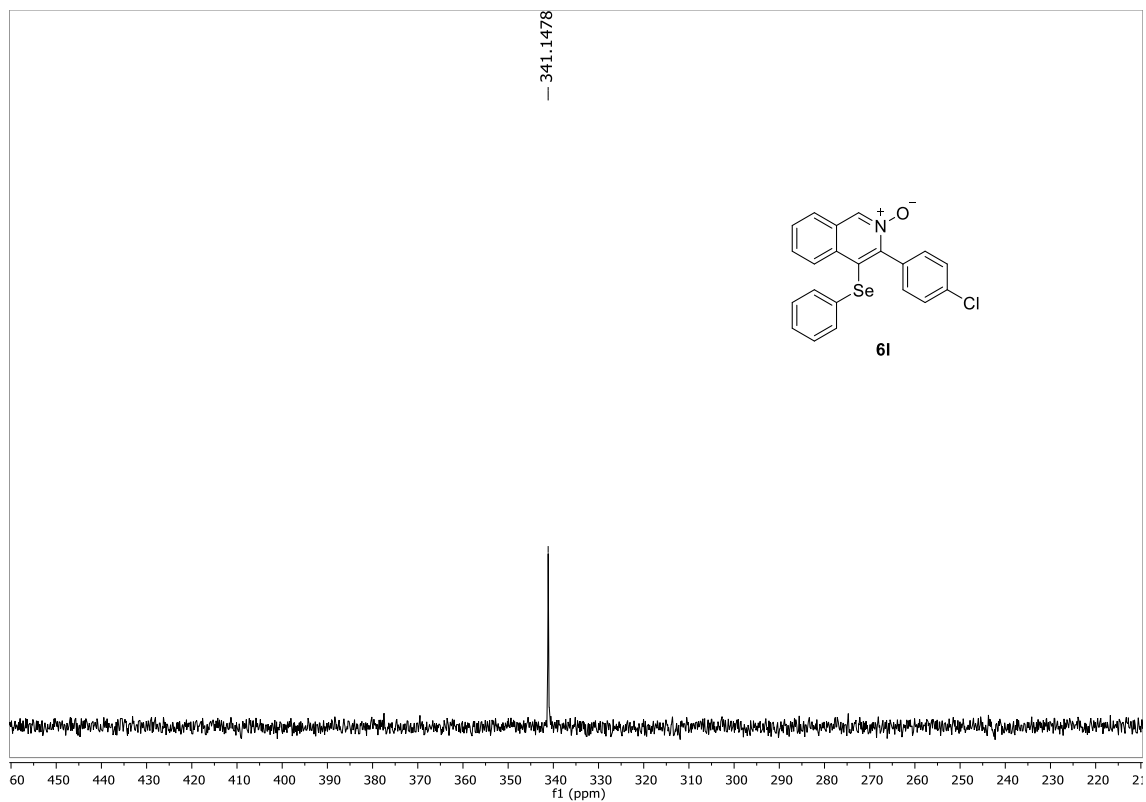


Figura 88: Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto **6I**.

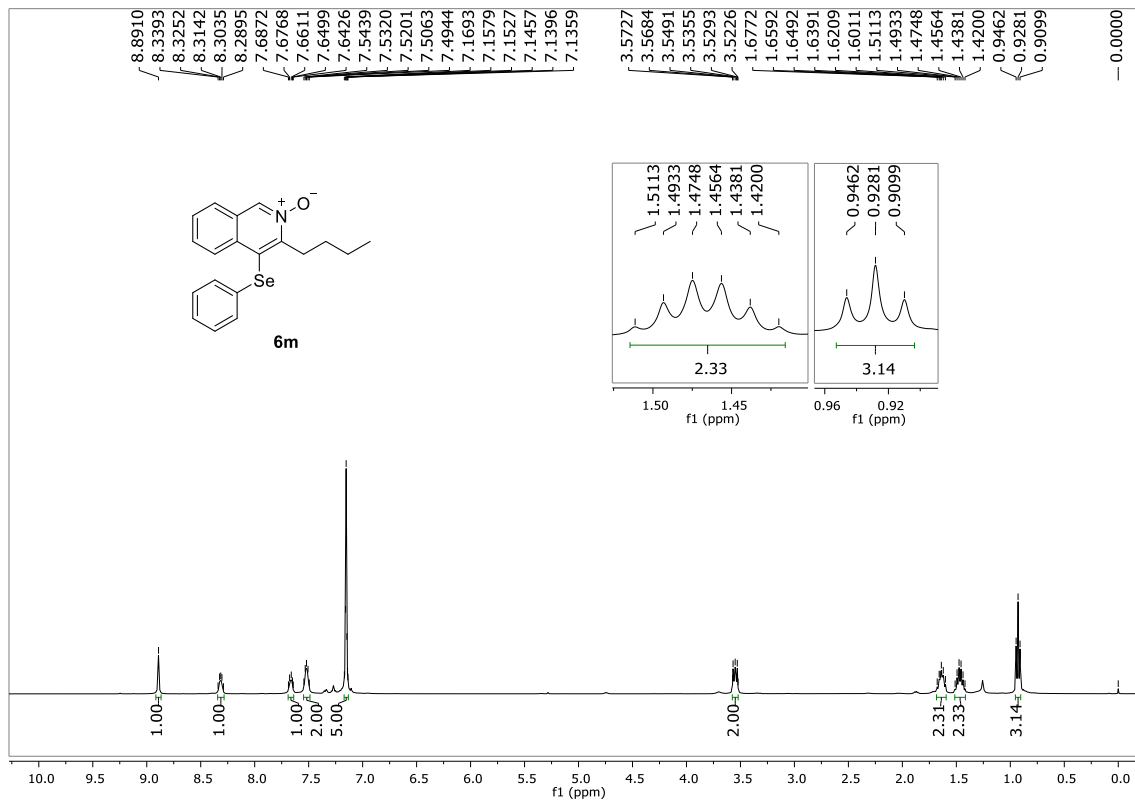


Figura 89: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto **6m**.

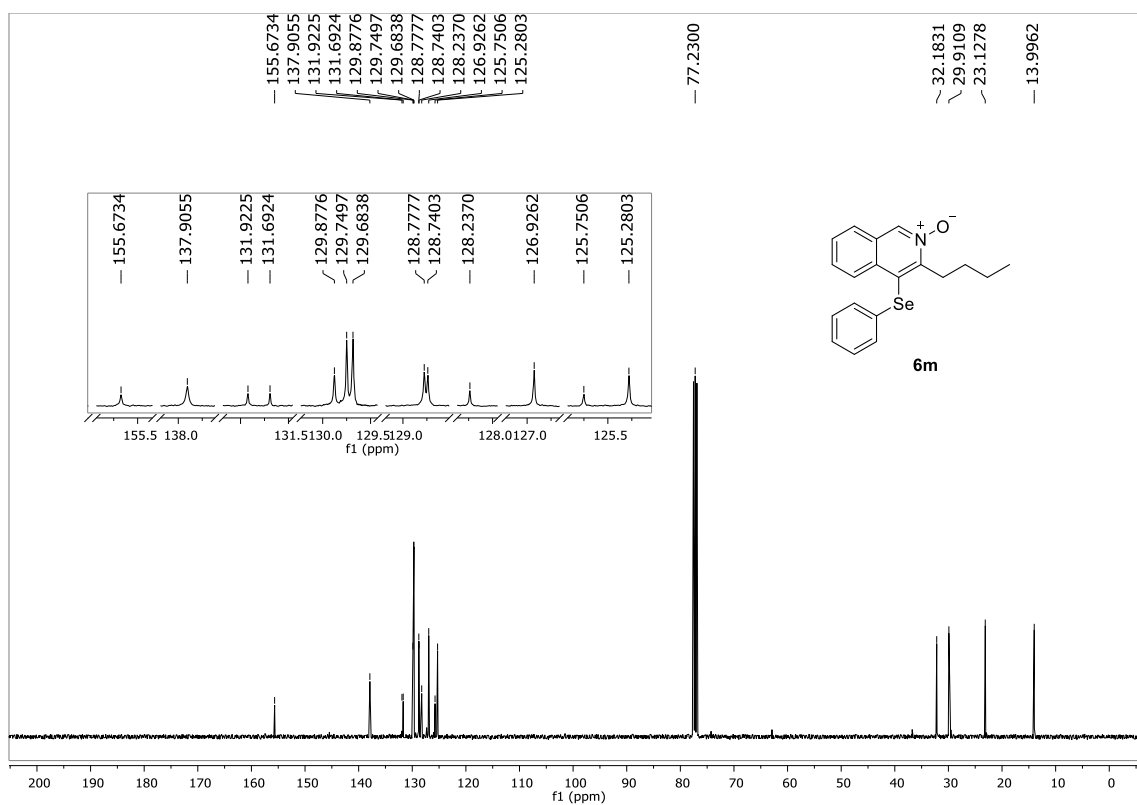


Figura 90: Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do produto **6m**.

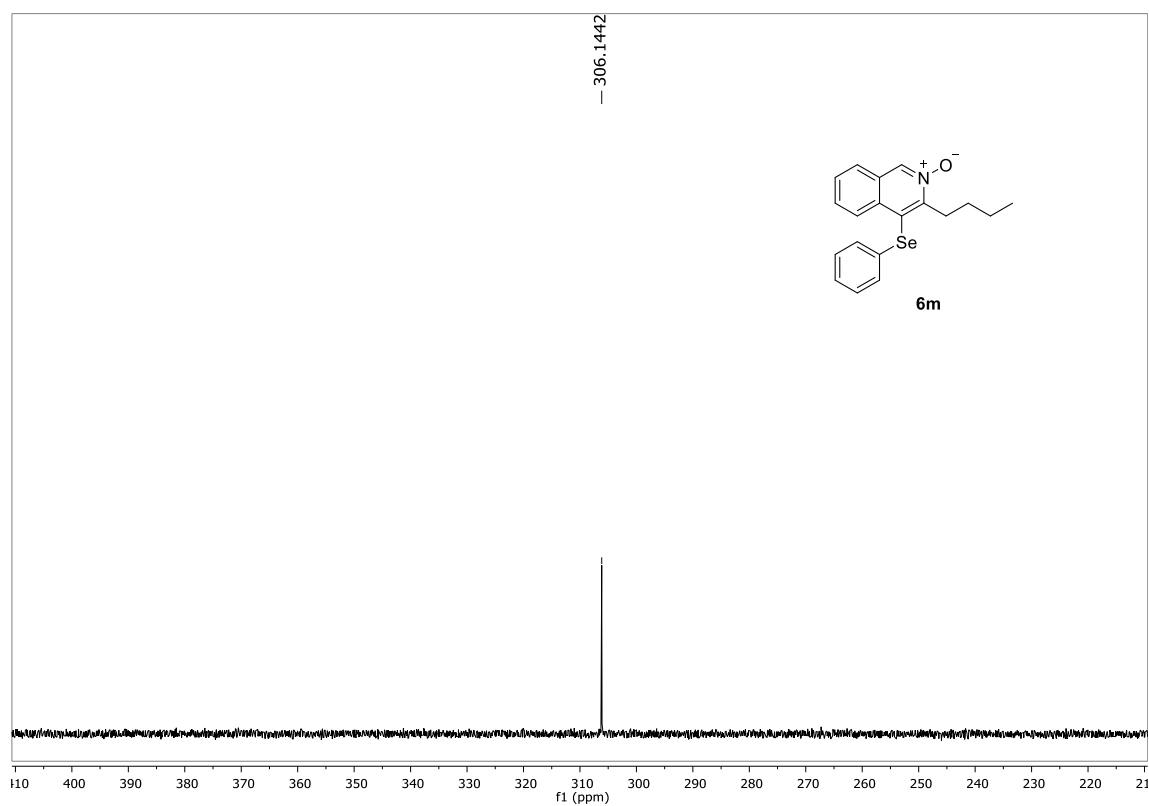


Figura 91: Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto **6m**.

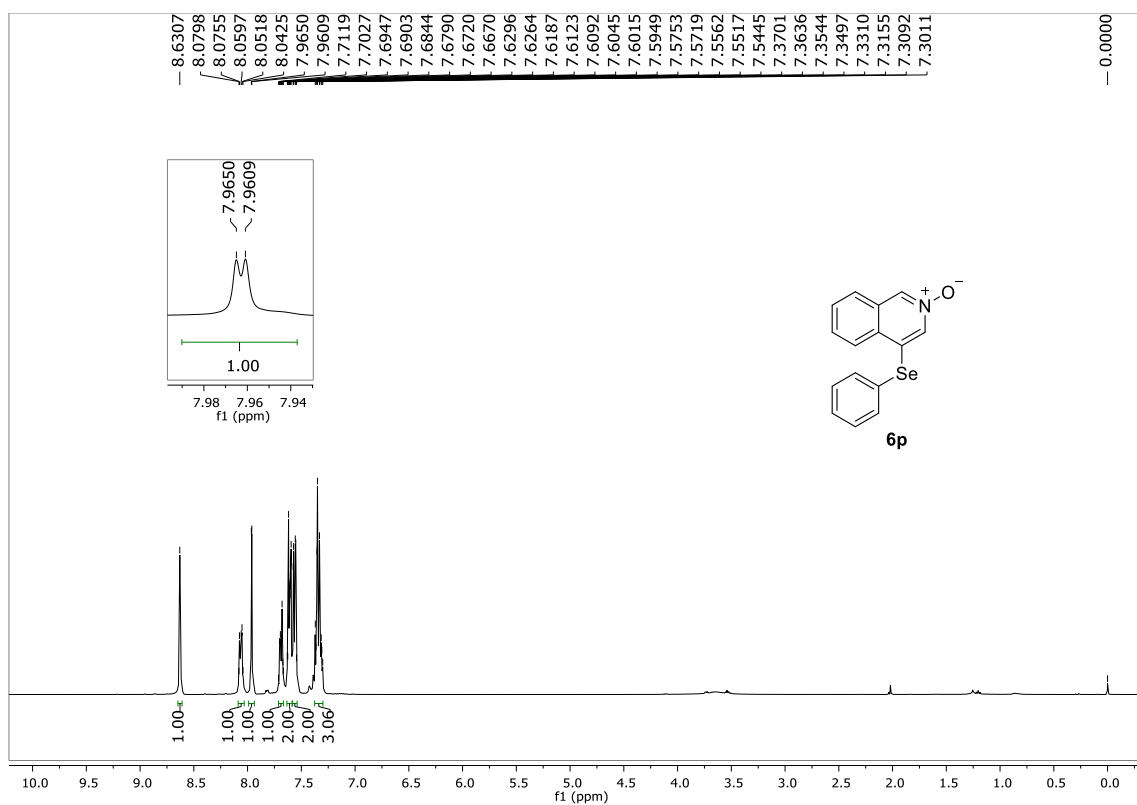


Figura 92: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto **6p**.

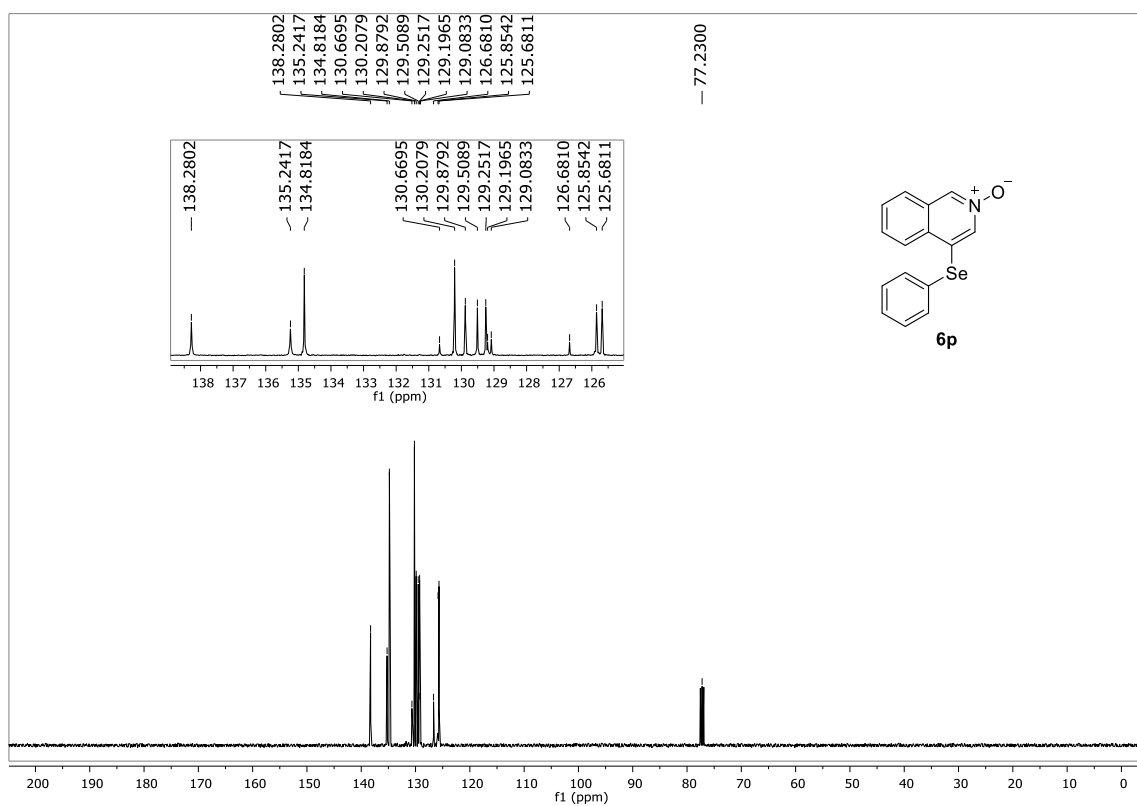


Figura 93: Espectro de RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto **6p**.

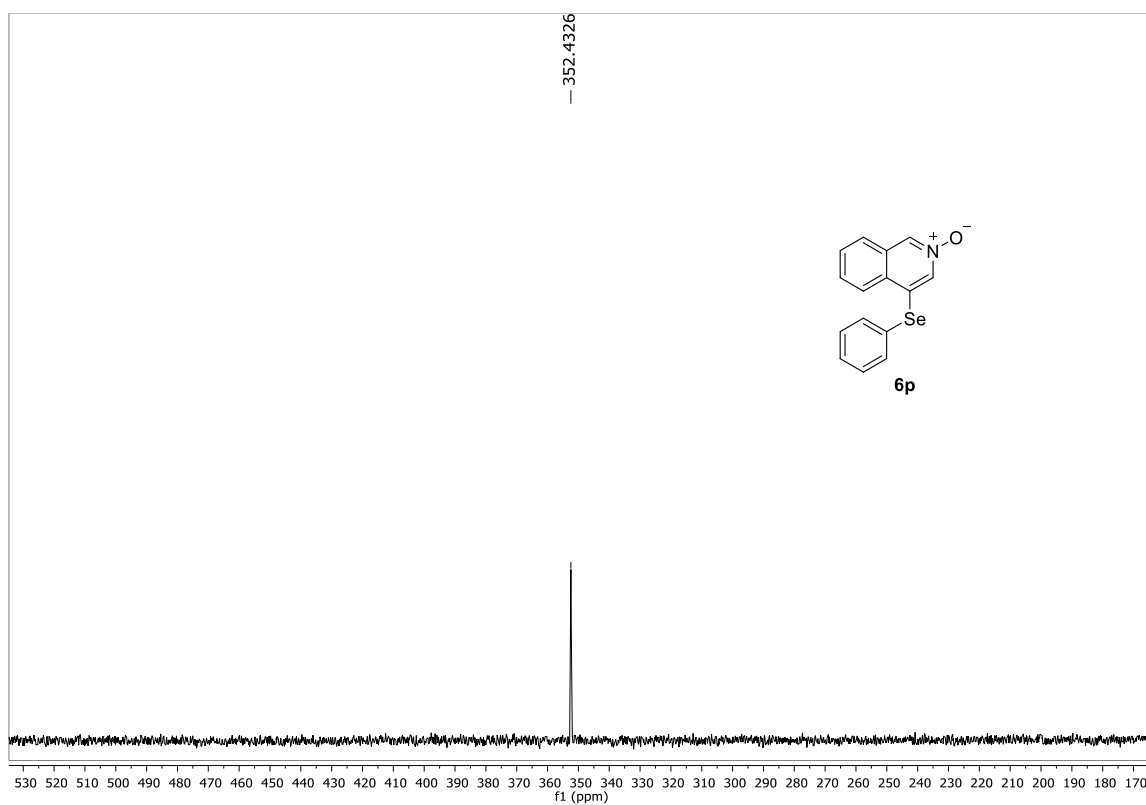


Figura 94: Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto **6p**.

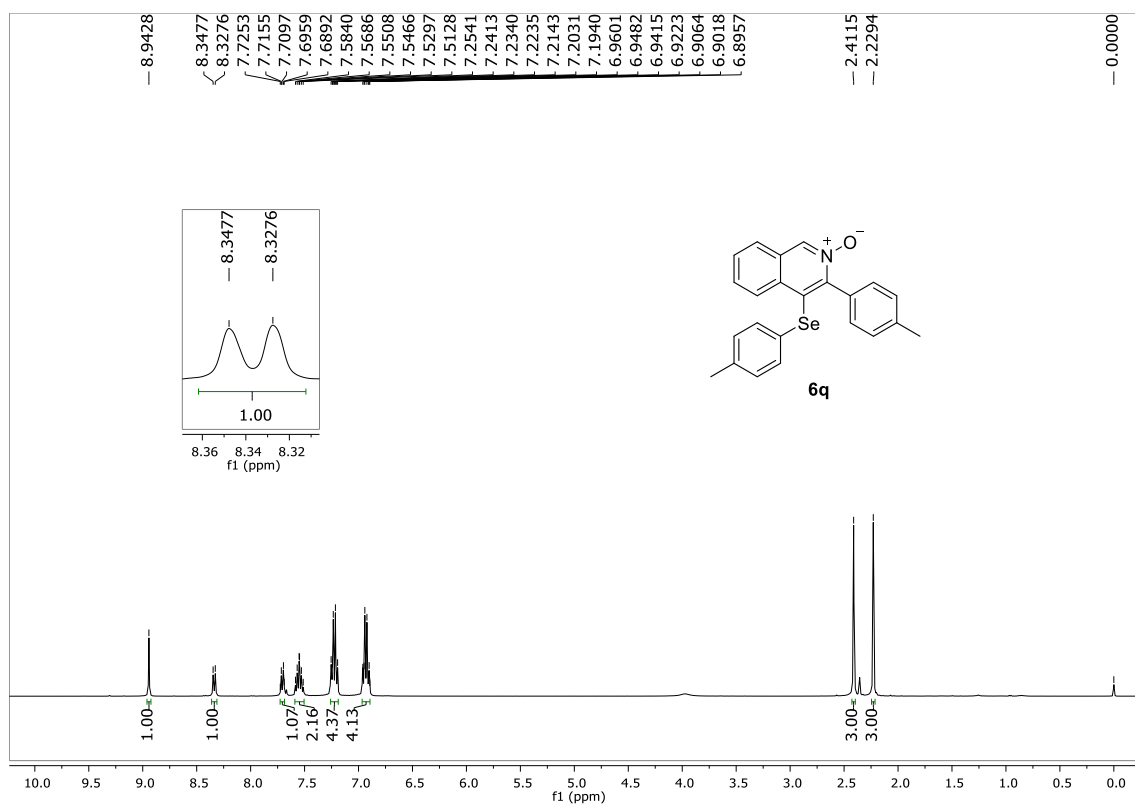


Figura 95: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto **6q**.

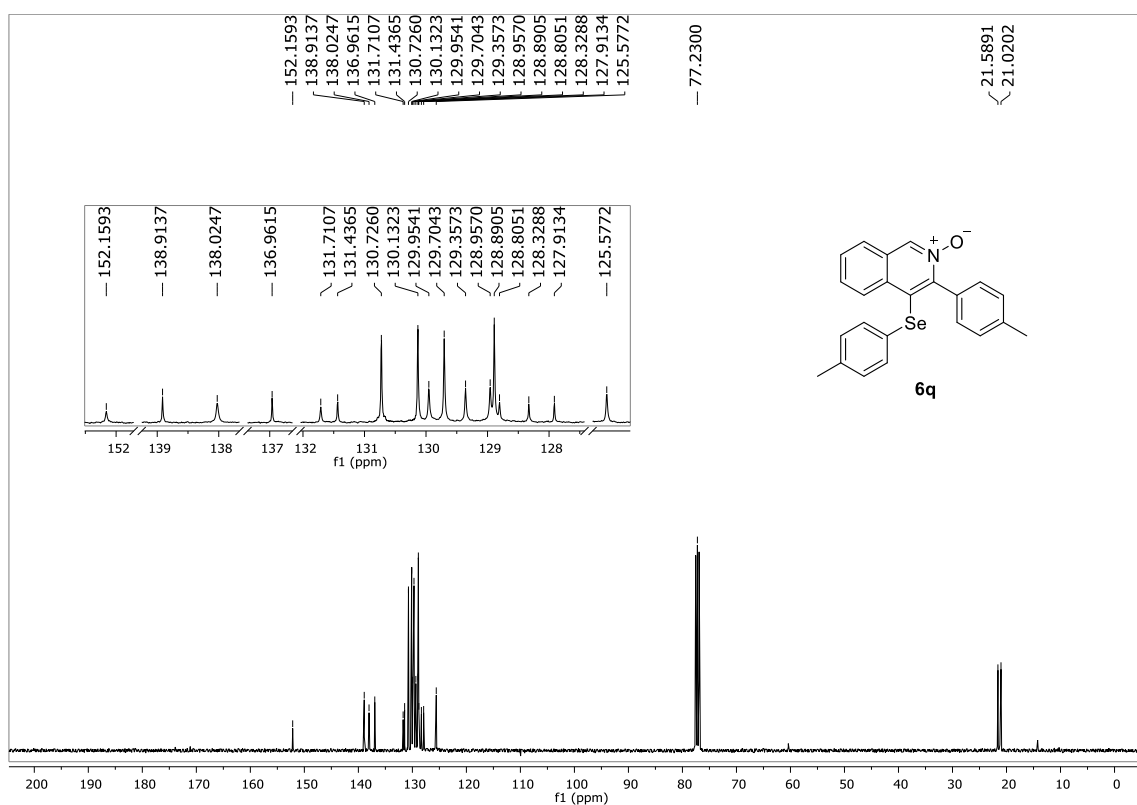


Figura 96: Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do produto **6q**.

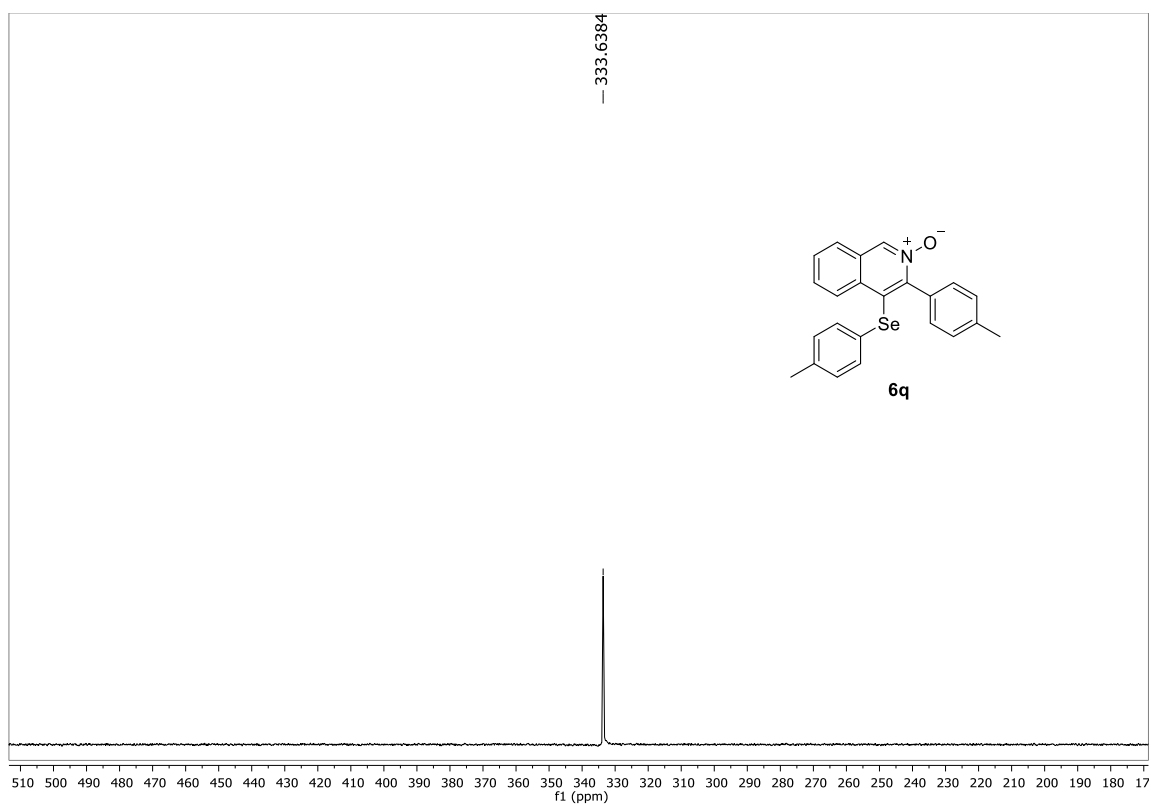


Figura 97: Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto **6q**.

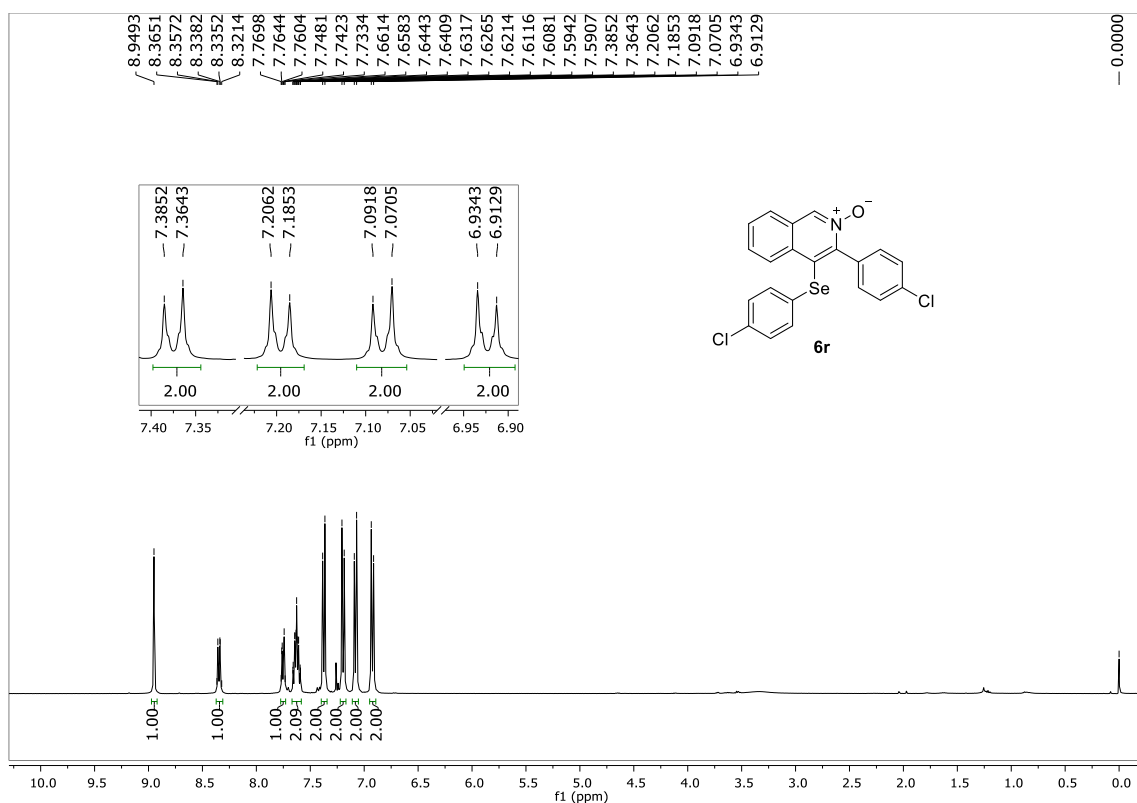


Figura 98: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto **6r**.

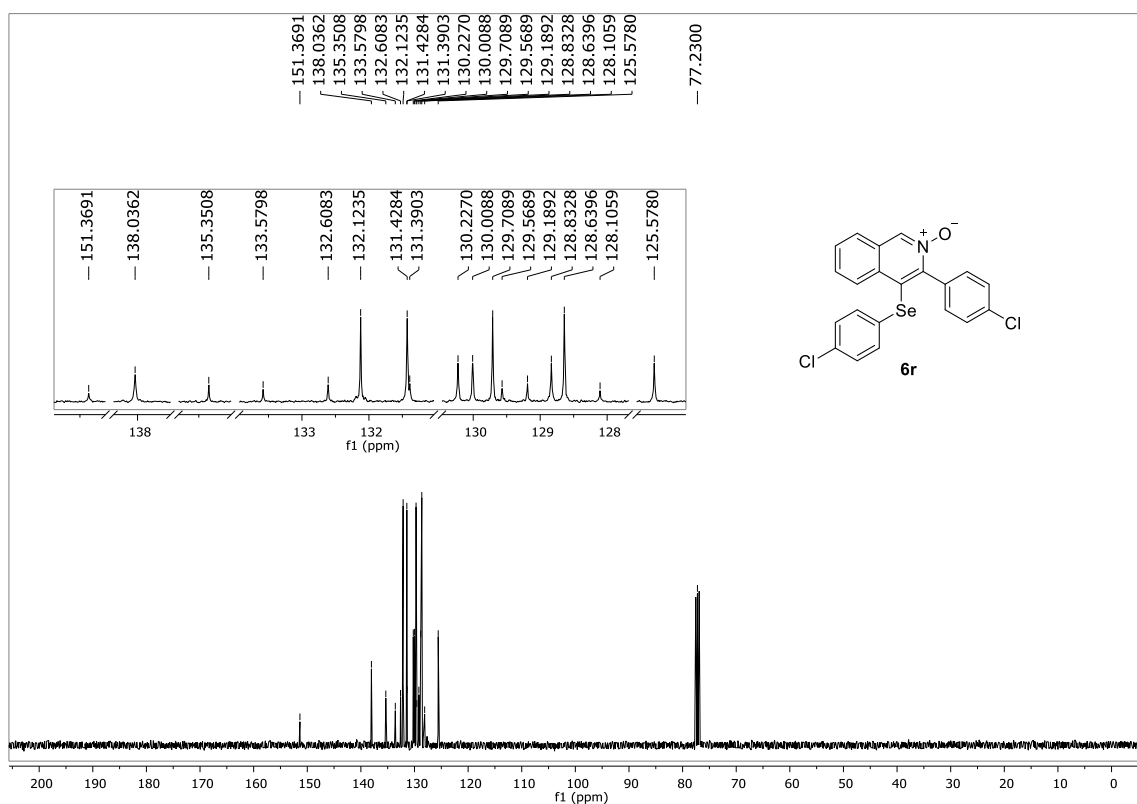


Figura 99: Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do produto **6r**.

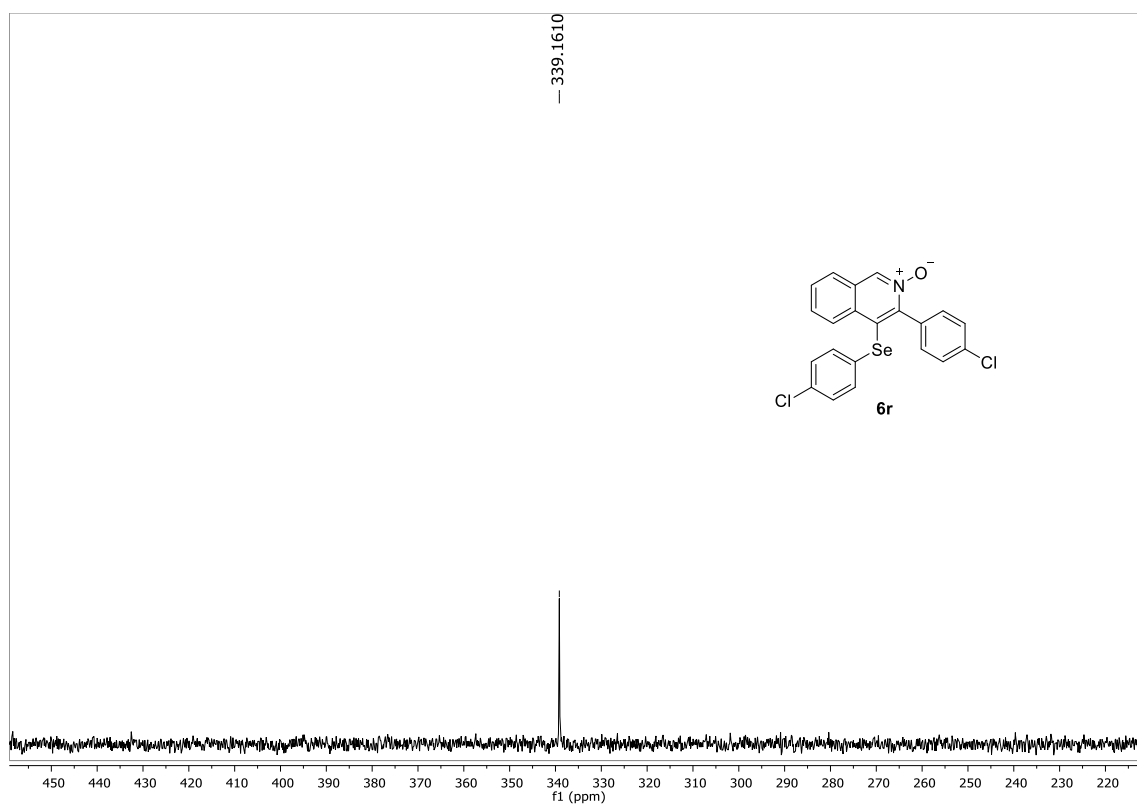


Figura 100: Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto **6r**.

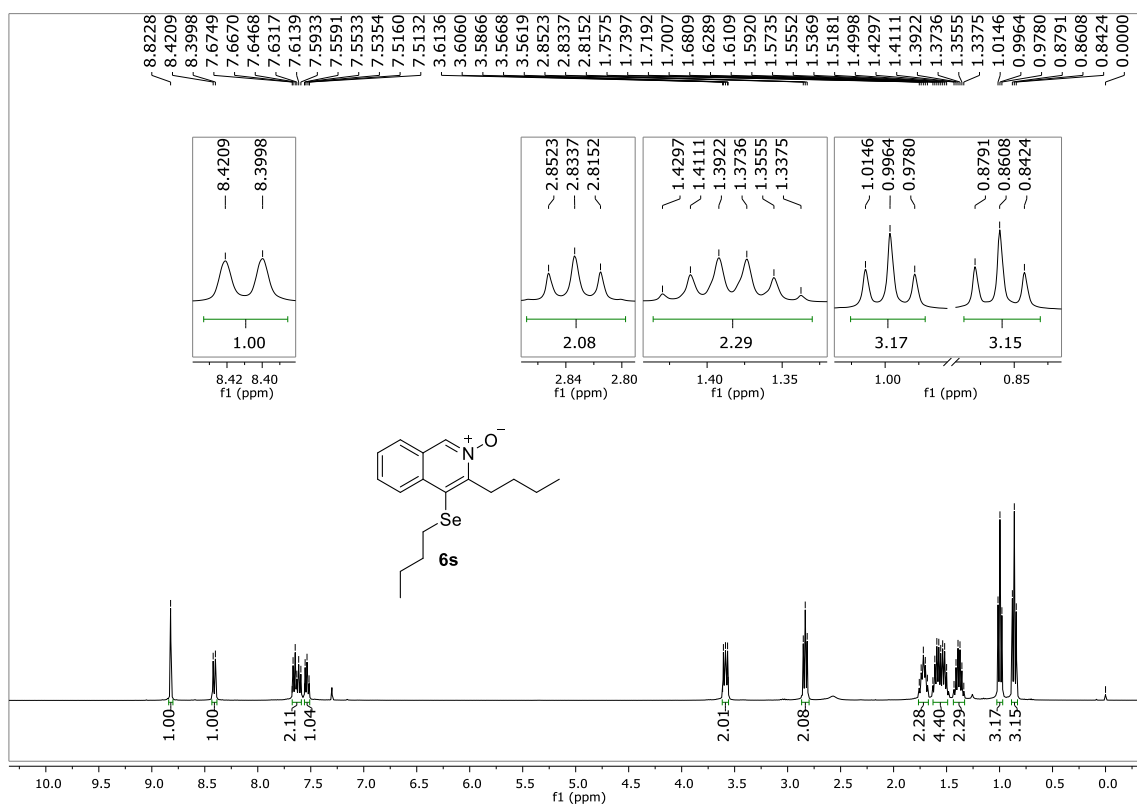


Figura 101: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto **6s**.

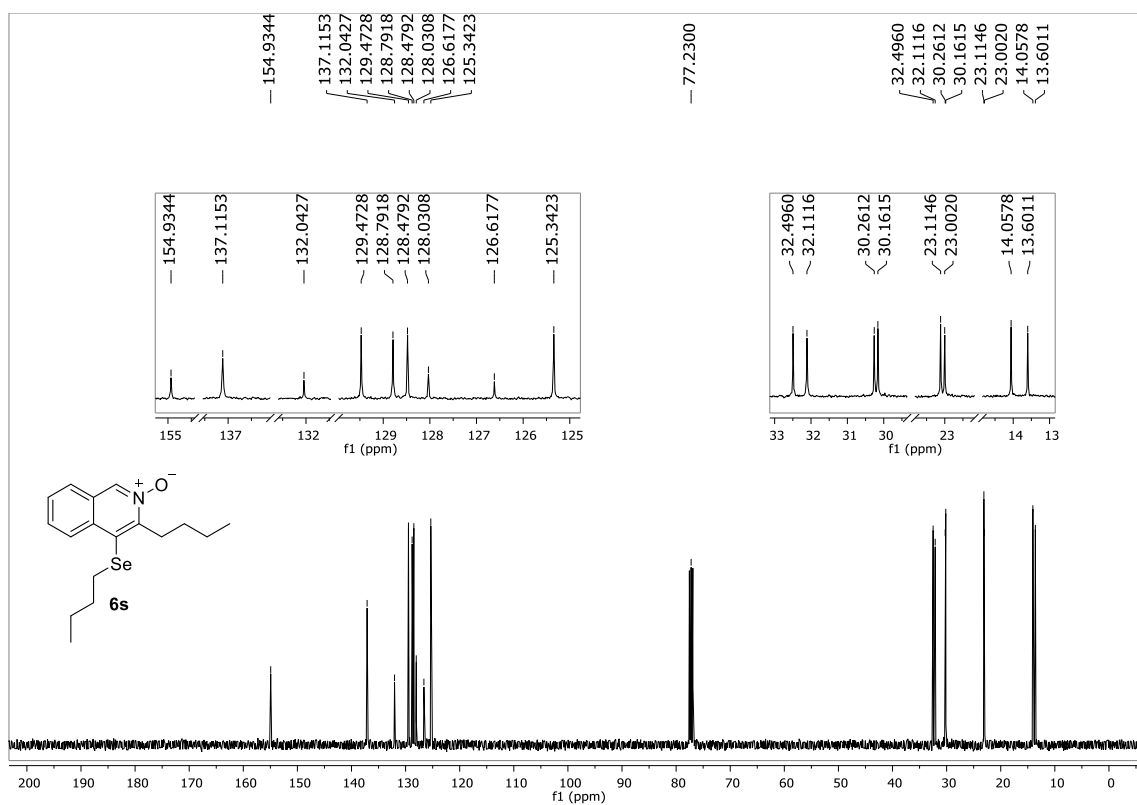


Figura 102: Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do produto **6s**.

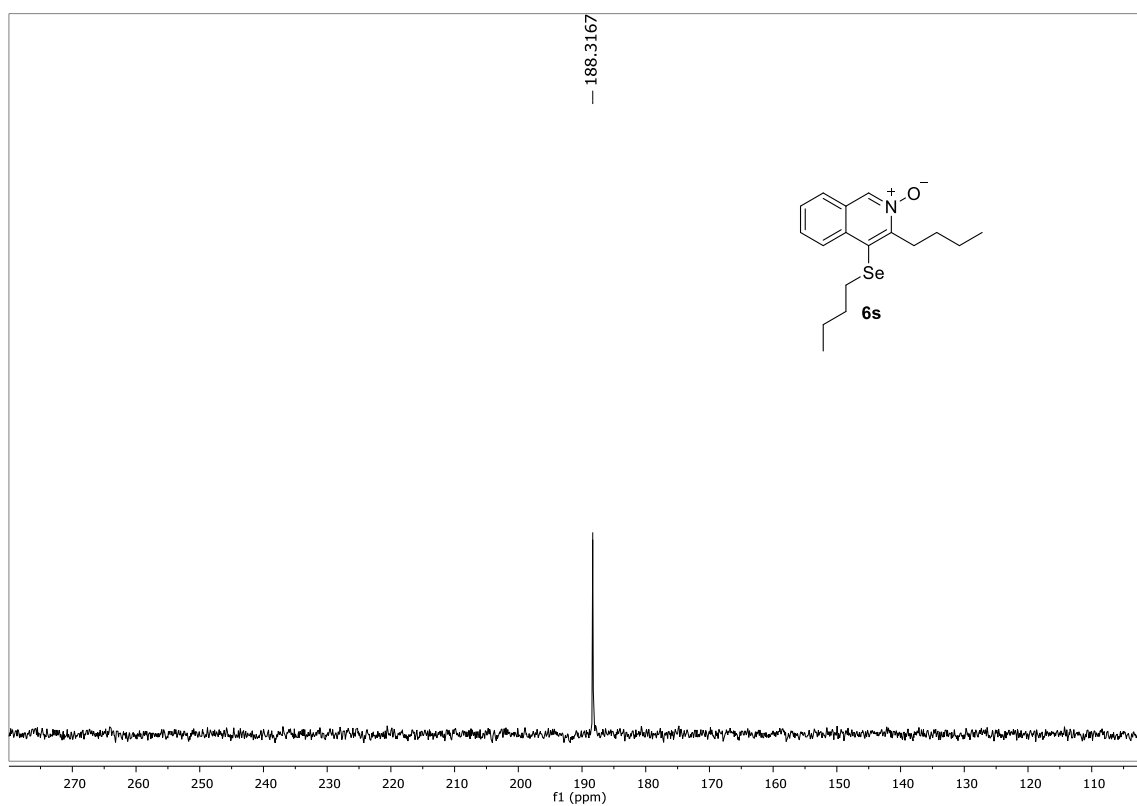


Figura 103: Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto **6s**.

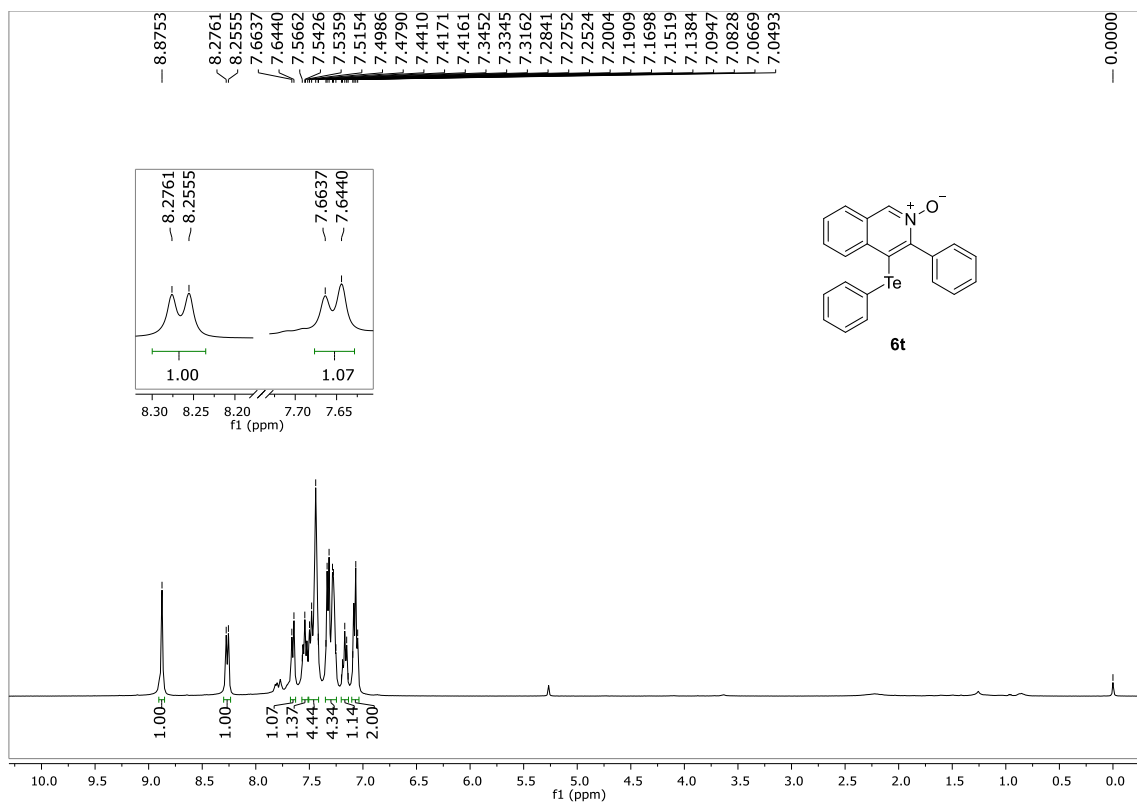


Figura 104: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto **6t**.

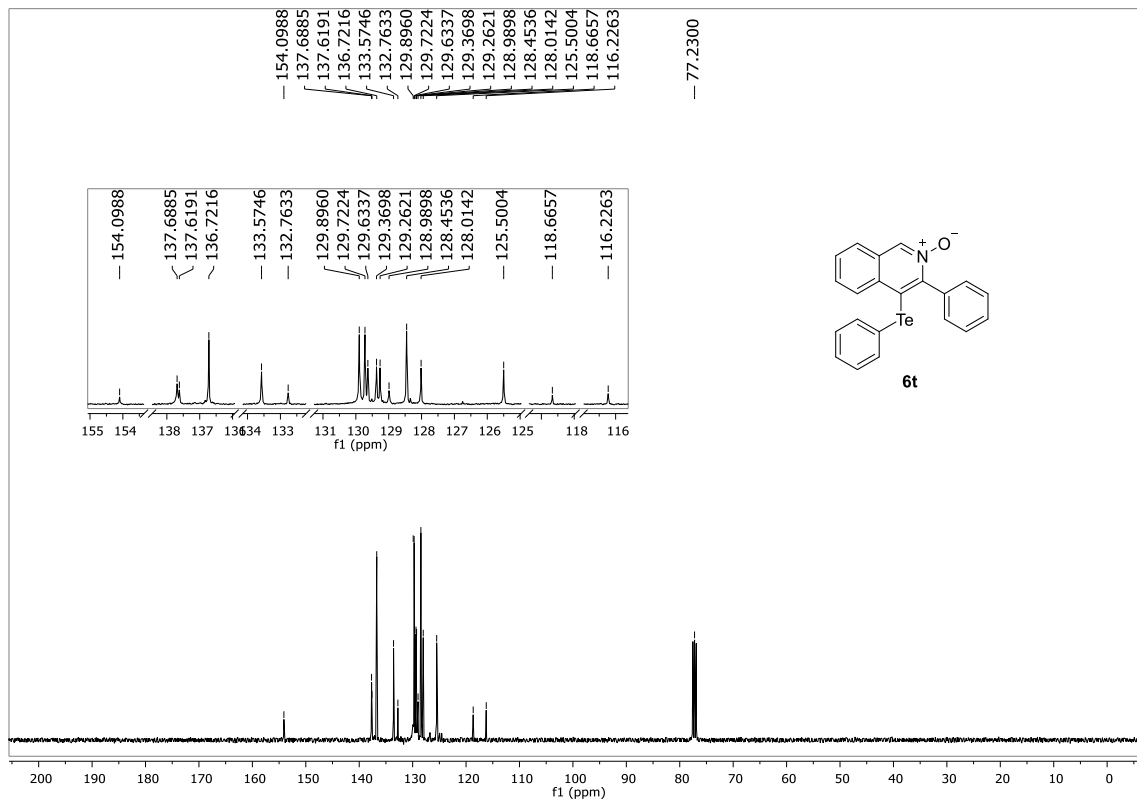


Figura 105: Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do produto **6t**.

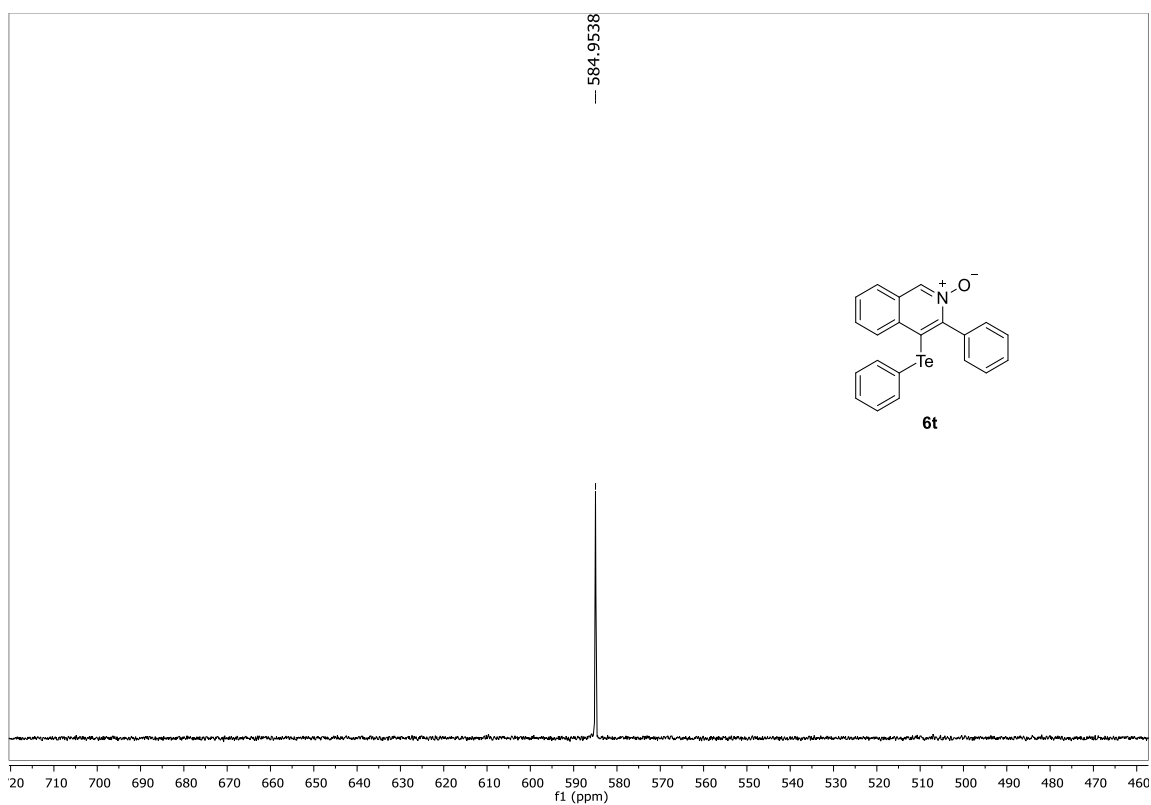


Figura 106: Espectro de RMN $^{125}\text{Te}\{^1\text{H}\}$ (126 MHz, CDCl_3) do produto **6t**.

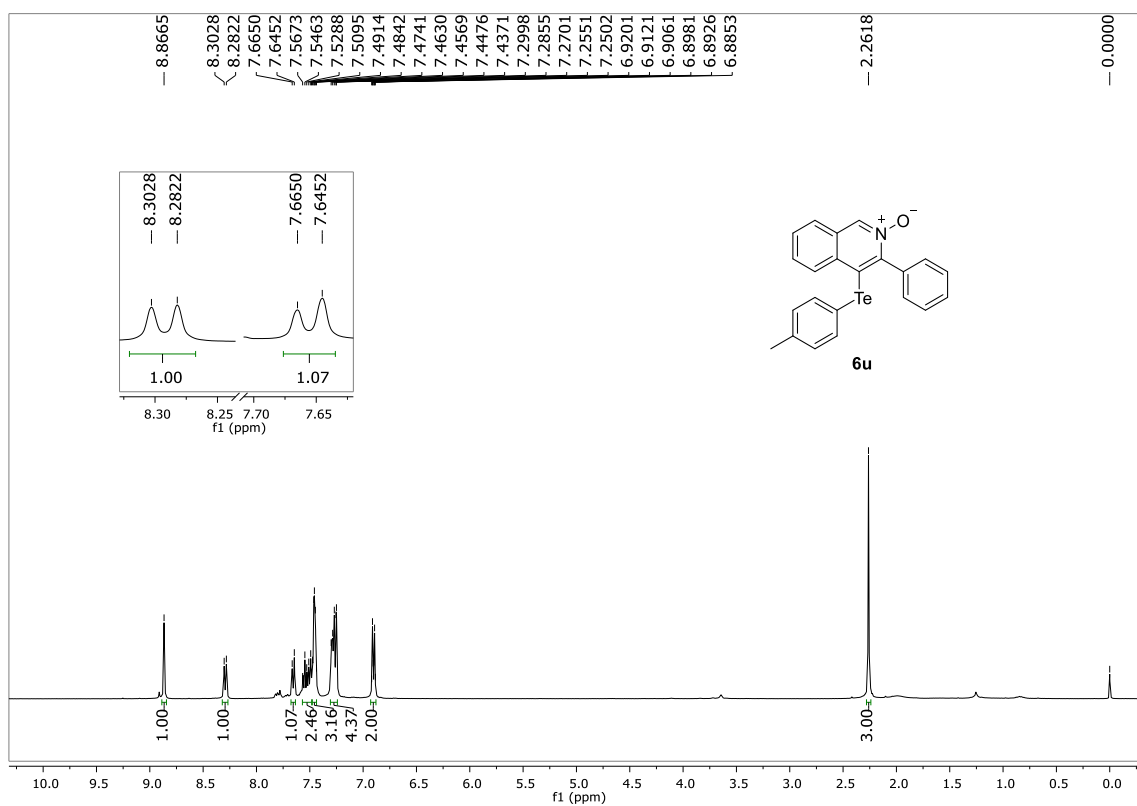


Figura 107: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto **6u**.

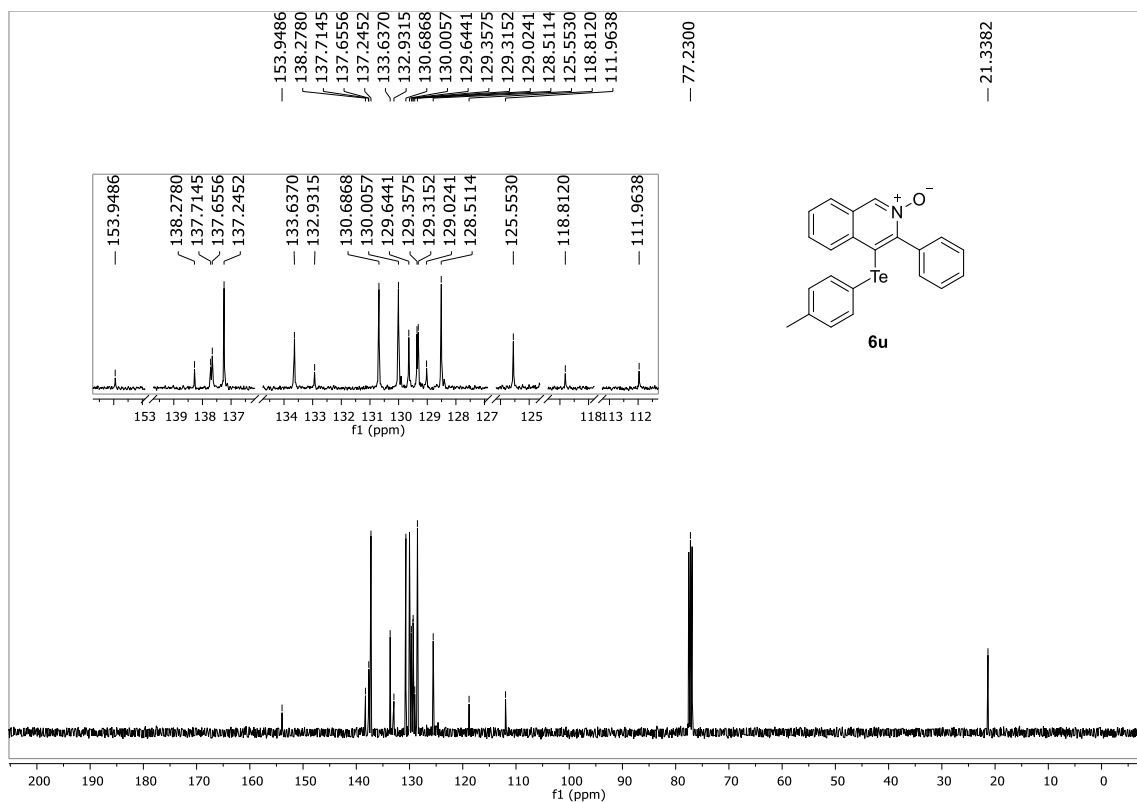


Figura 108: Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do produto **6u**.

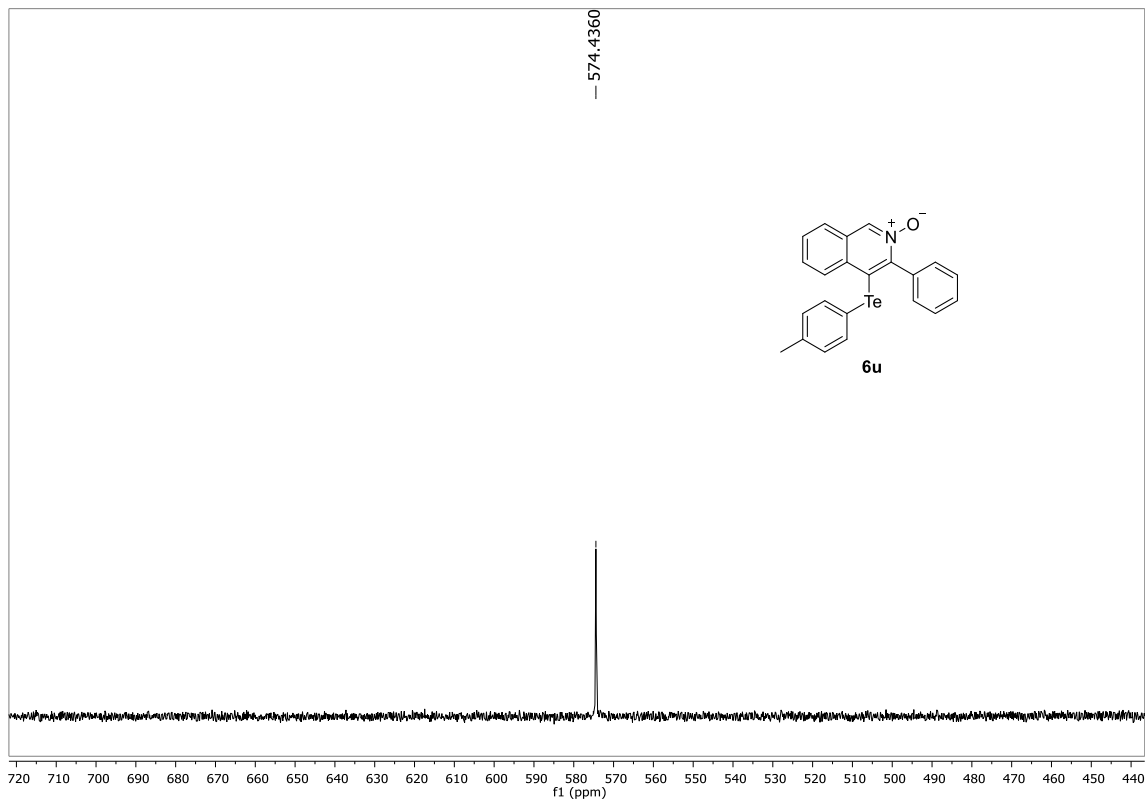


Figura 109: Espectro de RMN $^{125}\text{Te}\{^1\text{H}\}$ (126 MHz, CDCl_3) do produto **6u**.

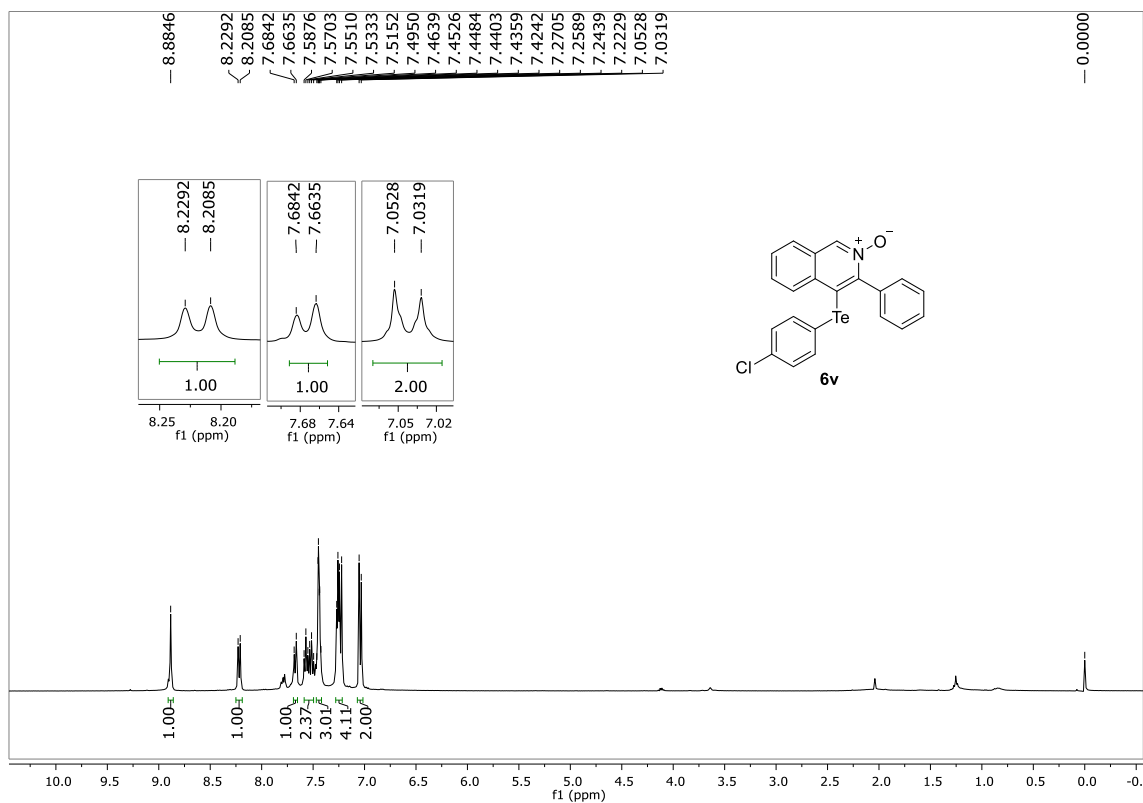


Figura 110: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 6v.

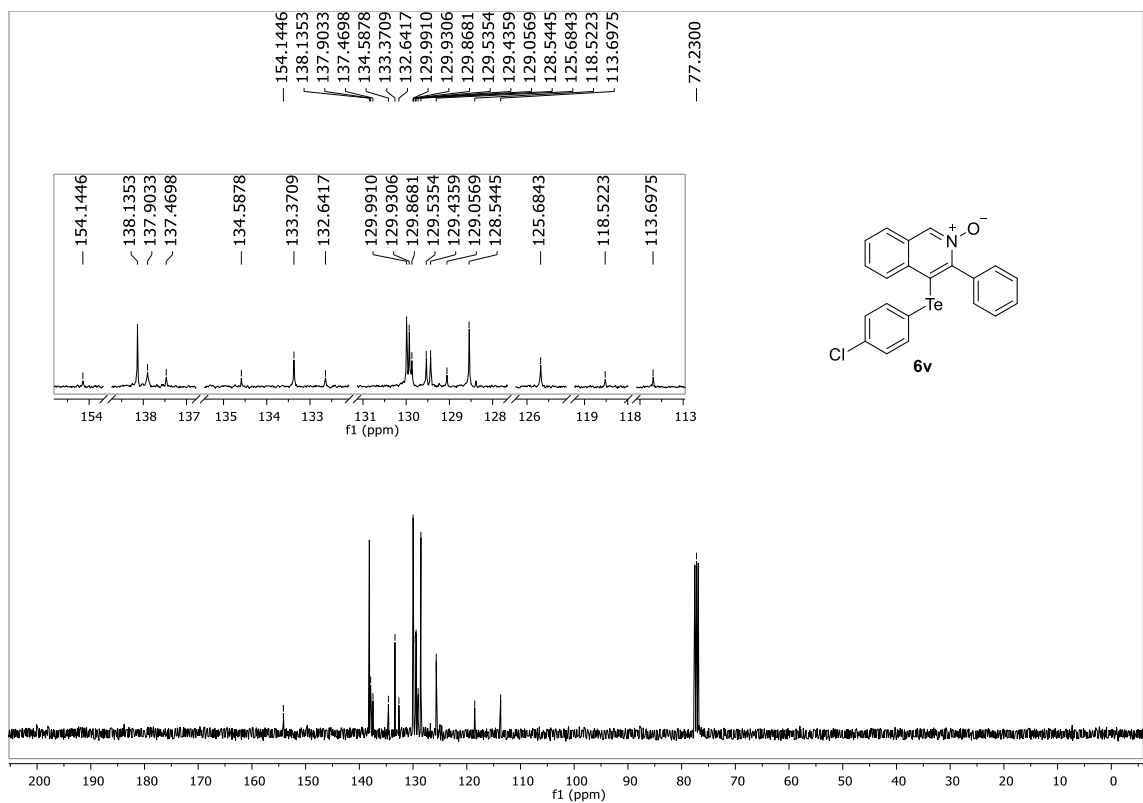


Figura 111: Espectro de RMN ¹³C{¹H} (100 MHz, CDCl₃) do produto 6v.

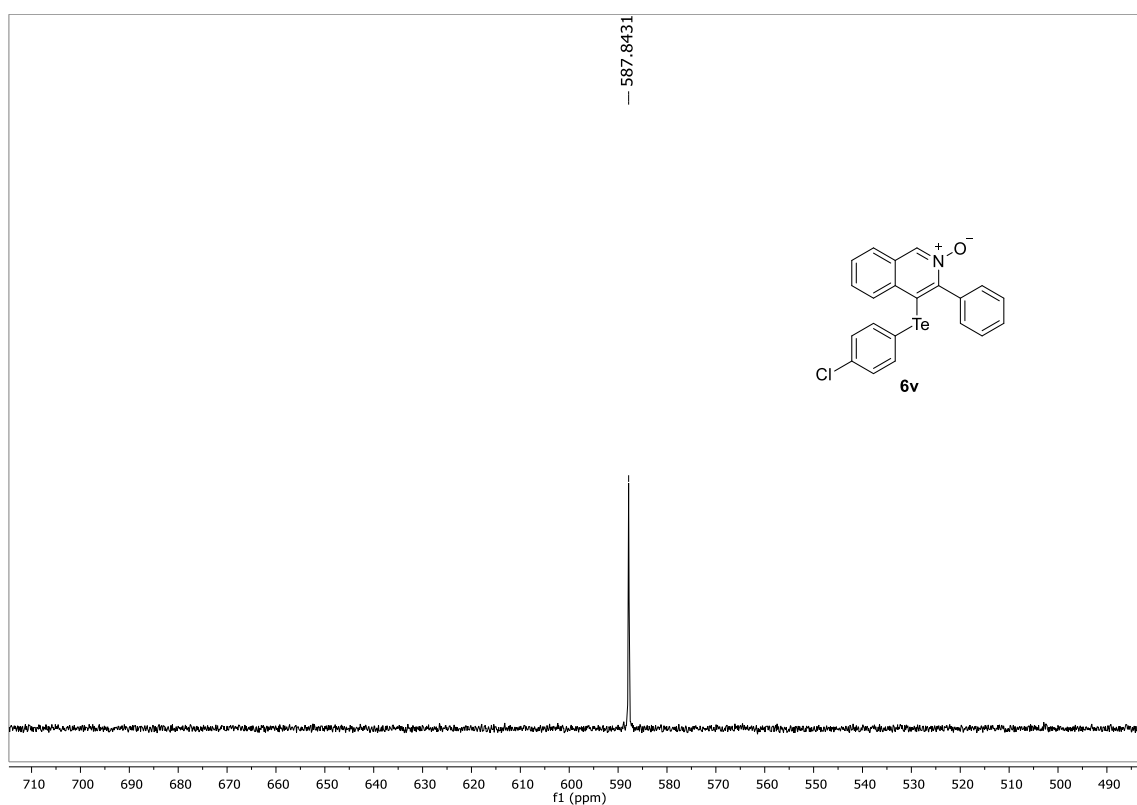


Figura 112: Espectro de RMN $^{125}\text{Te}\{^1\text{H}\}$ (126 MHz, CDCl_3) do produto **6v**.

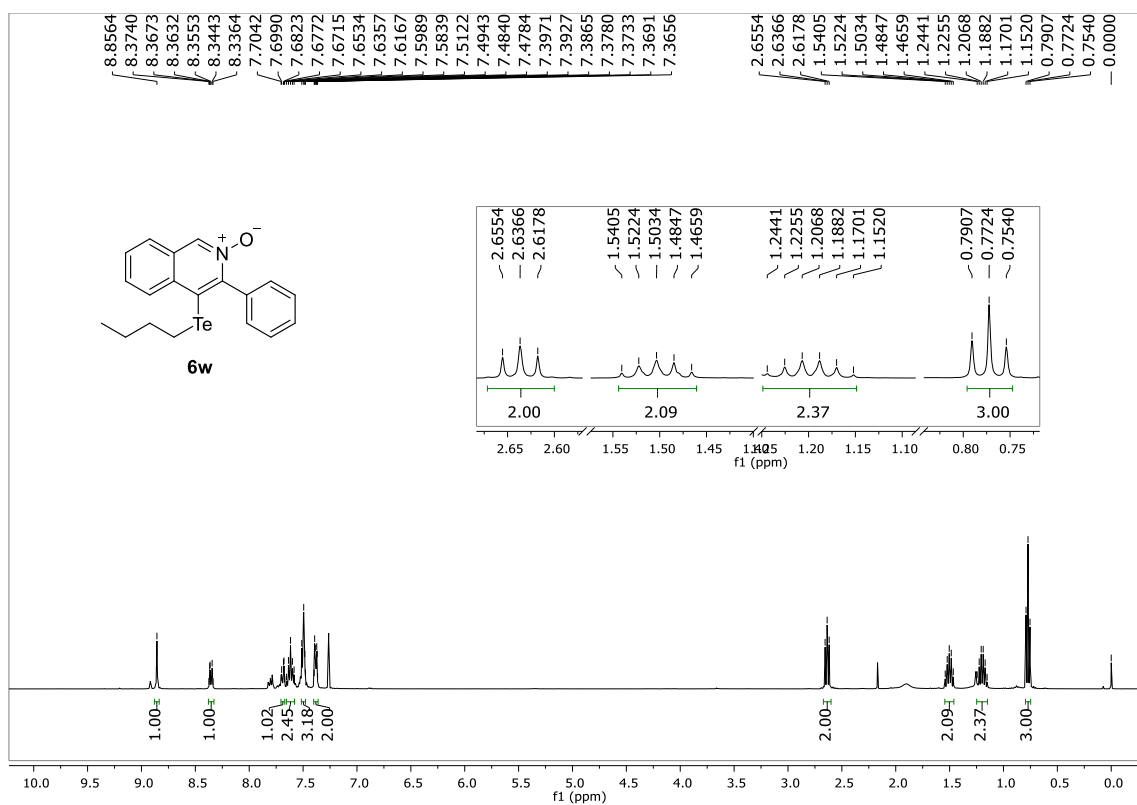


Figura 113: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto **6w**.

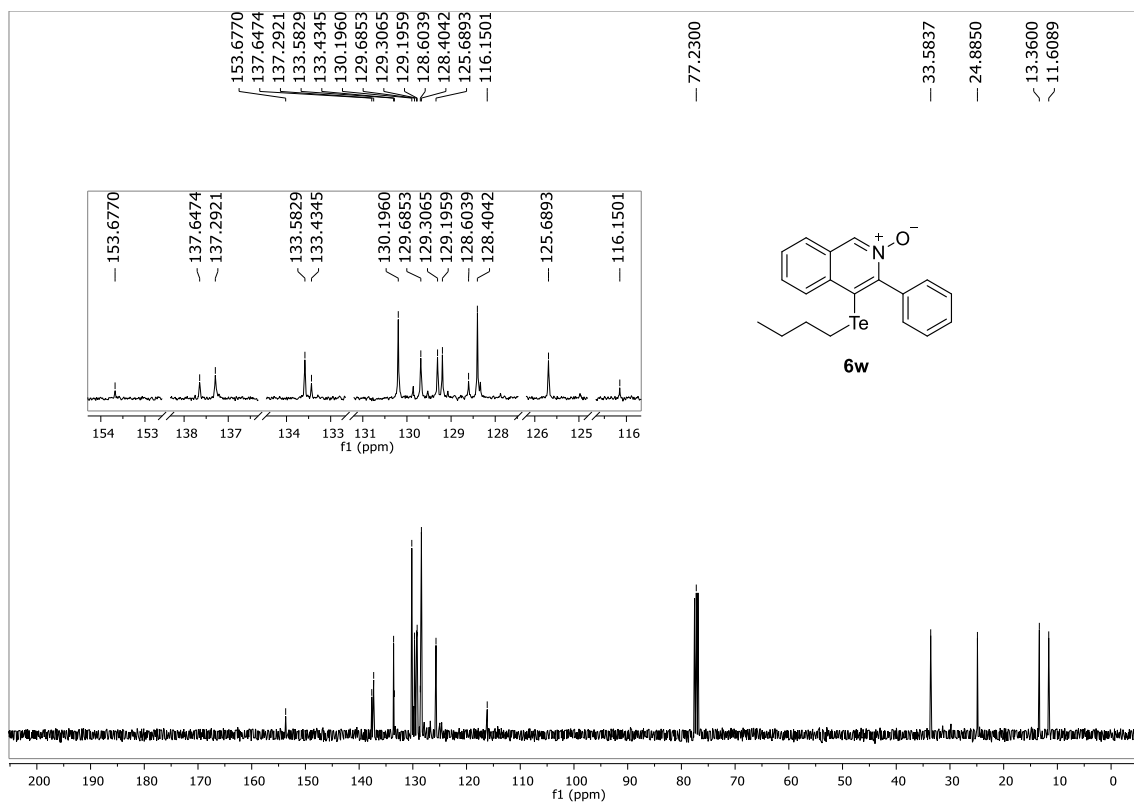


Figura 114: Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (100 MHz, CDCl_3) do produto **6w**.

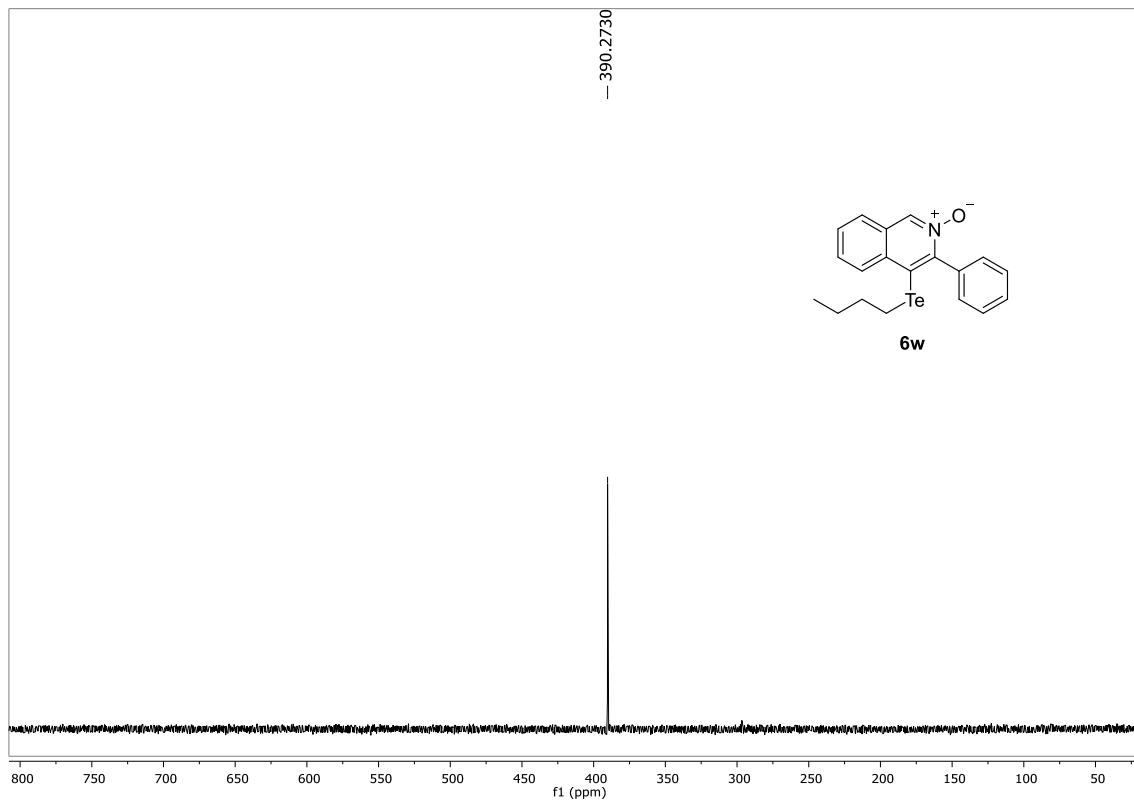


Figura 115: Espectro de RMN $^{125}\text{Te}\{^1\text{H}\}$ (126 MHz, CDCl_3) do produto **6w**.

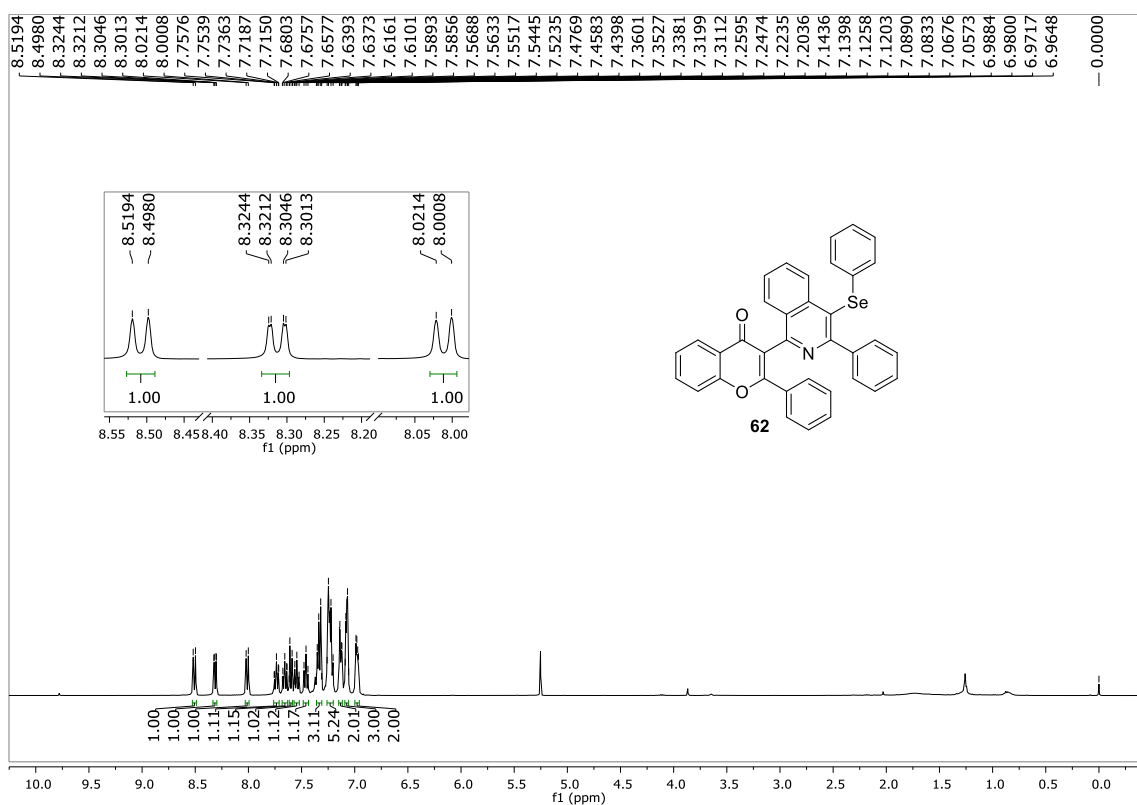


Figura 116: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do produto **63**.

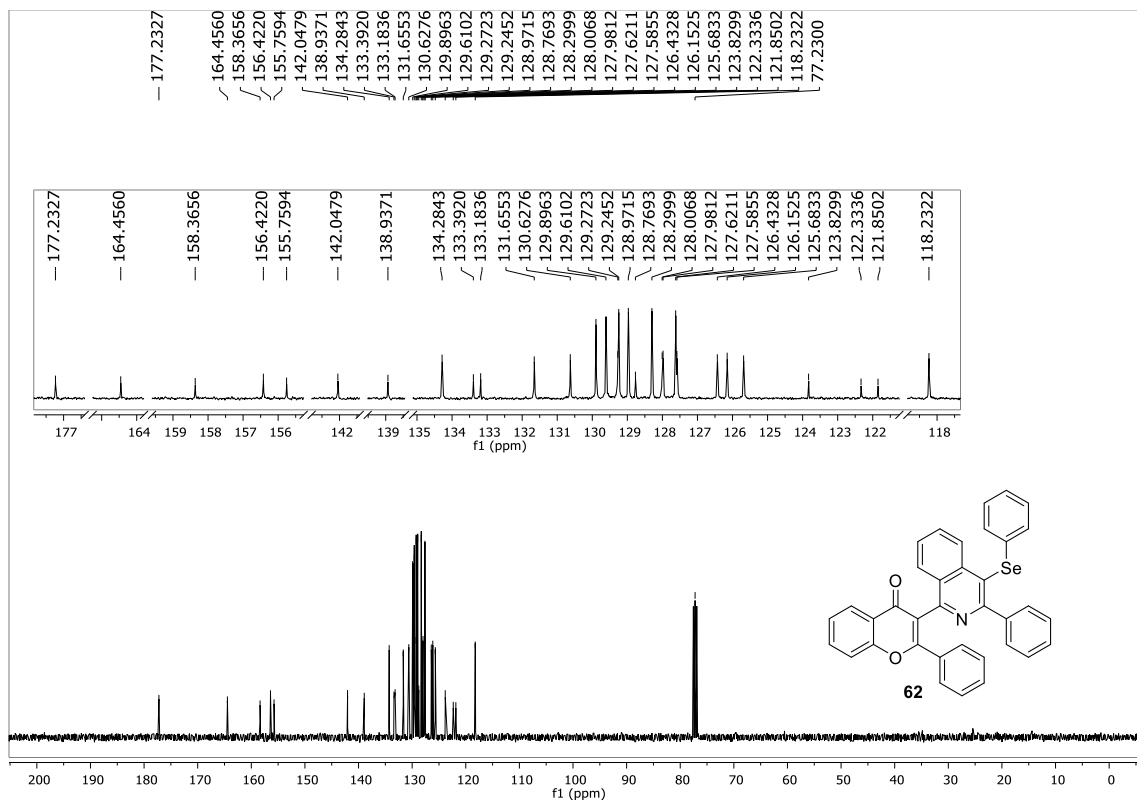


Figura 117: Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do produto **63**.

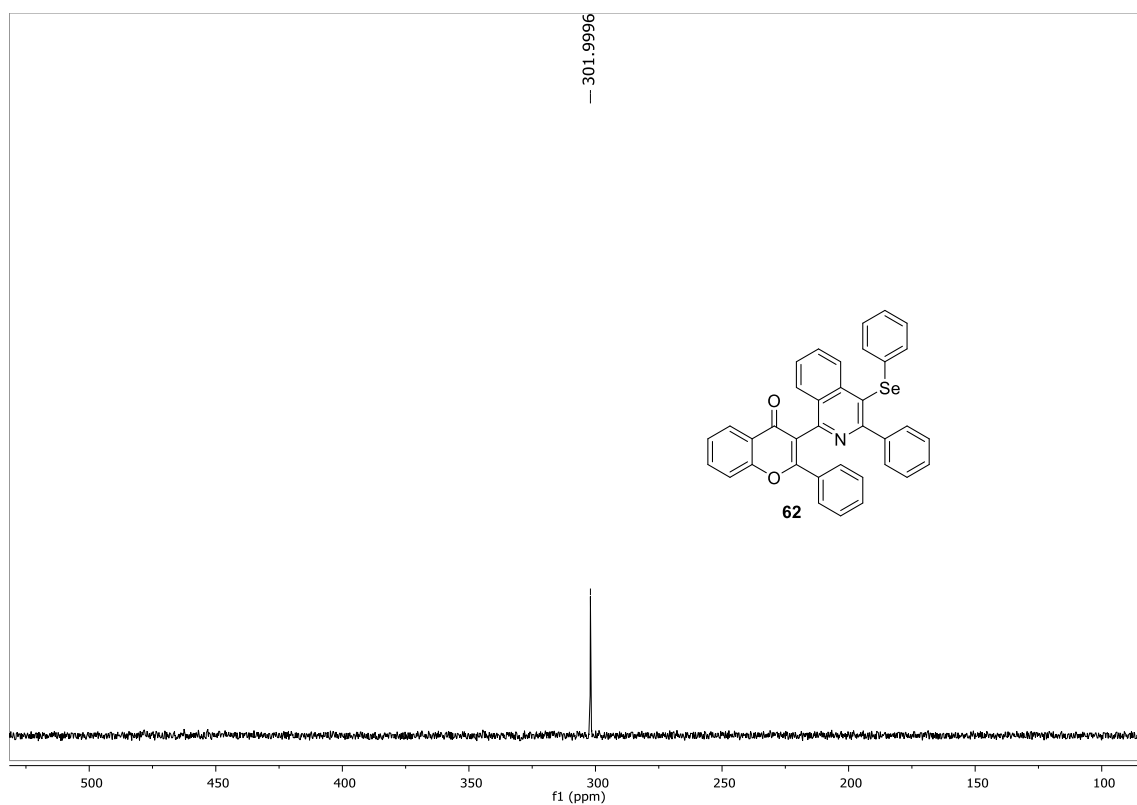


Figura 118: Espectro de RMN ⁷⁷Se{¹H} (76 MHz, CDCl₃) do produto 63.

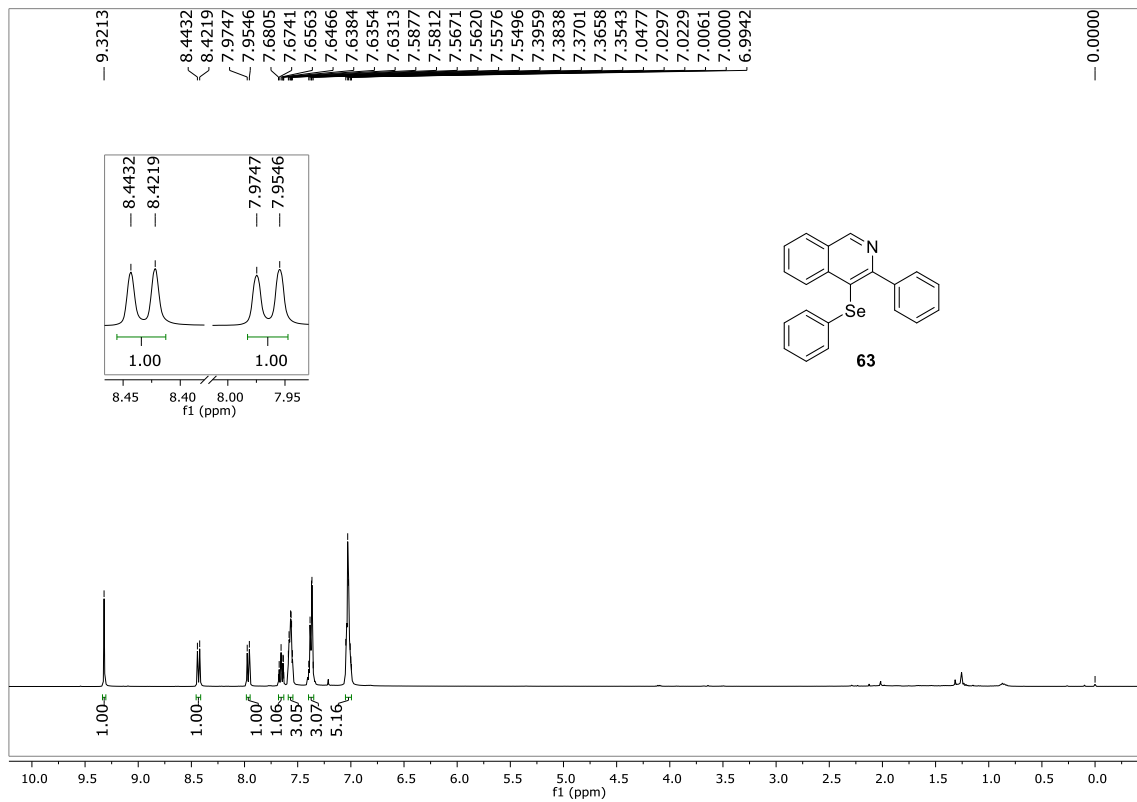


Figura 119: Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do produto 64.

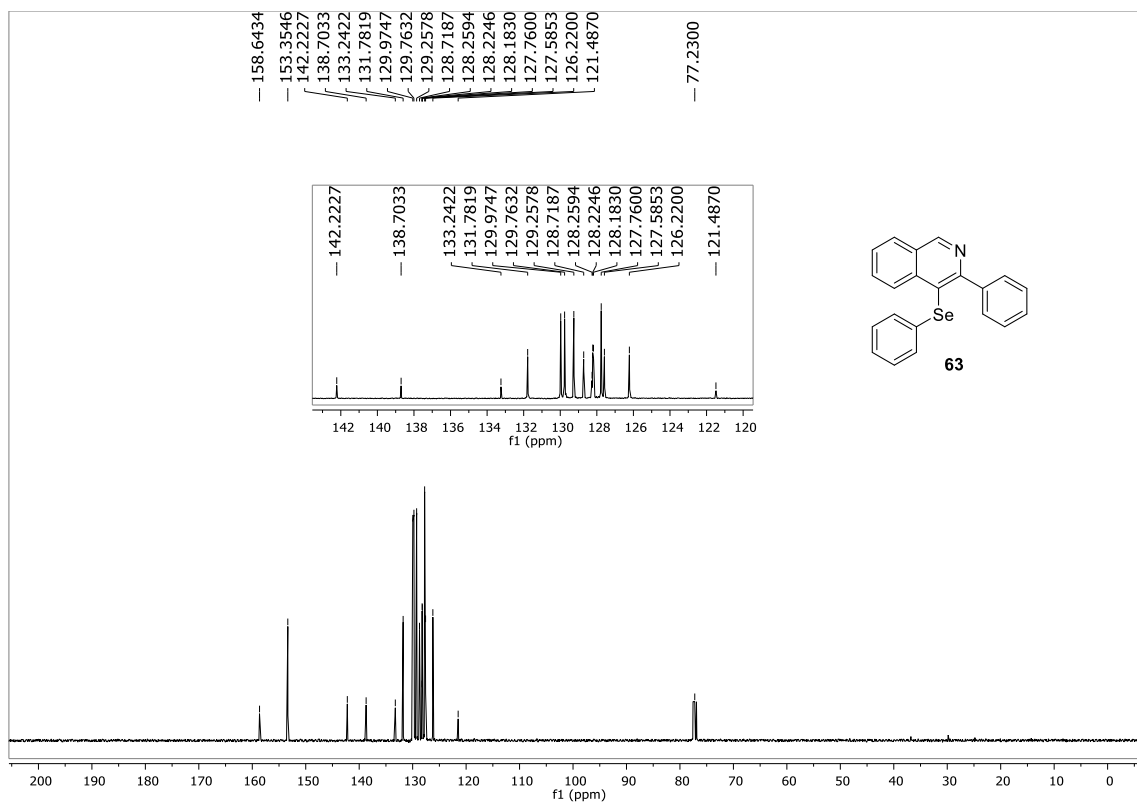


Figura 120: Espectro de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (100 MHz, CDCl_3) do produto **64**.

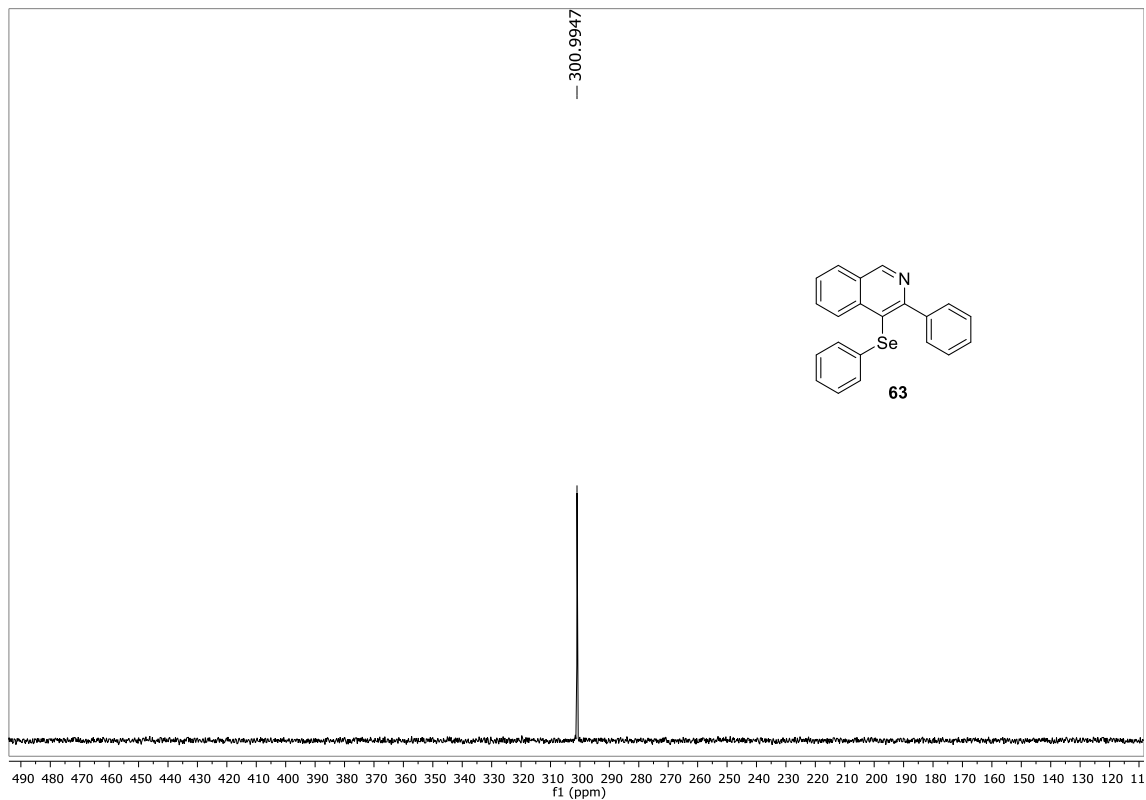


Figura 121: Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do produto **64**.

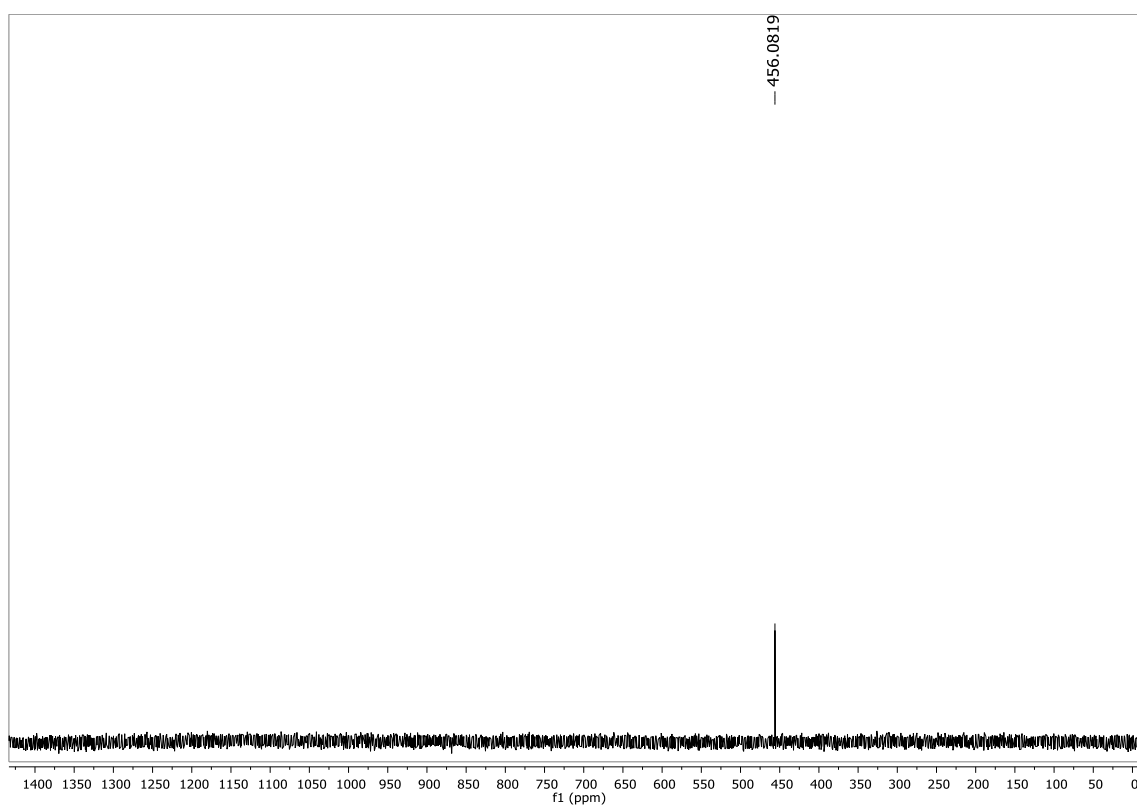


Figura 122: Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CD_3OD) depois que os componentes da reação foram misturados (1a, 2a, Oxone e etanol)

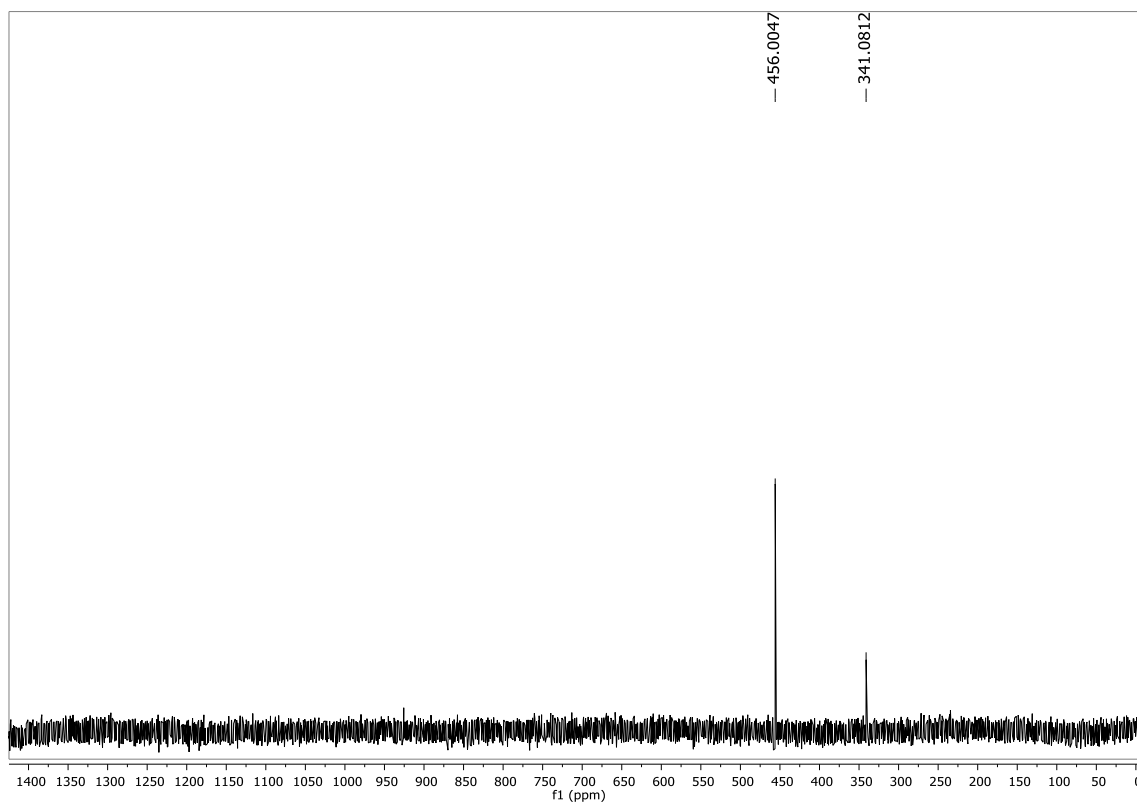


Figura 123: Espectro de RMN $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CD_3OD) após 5 min de reação.

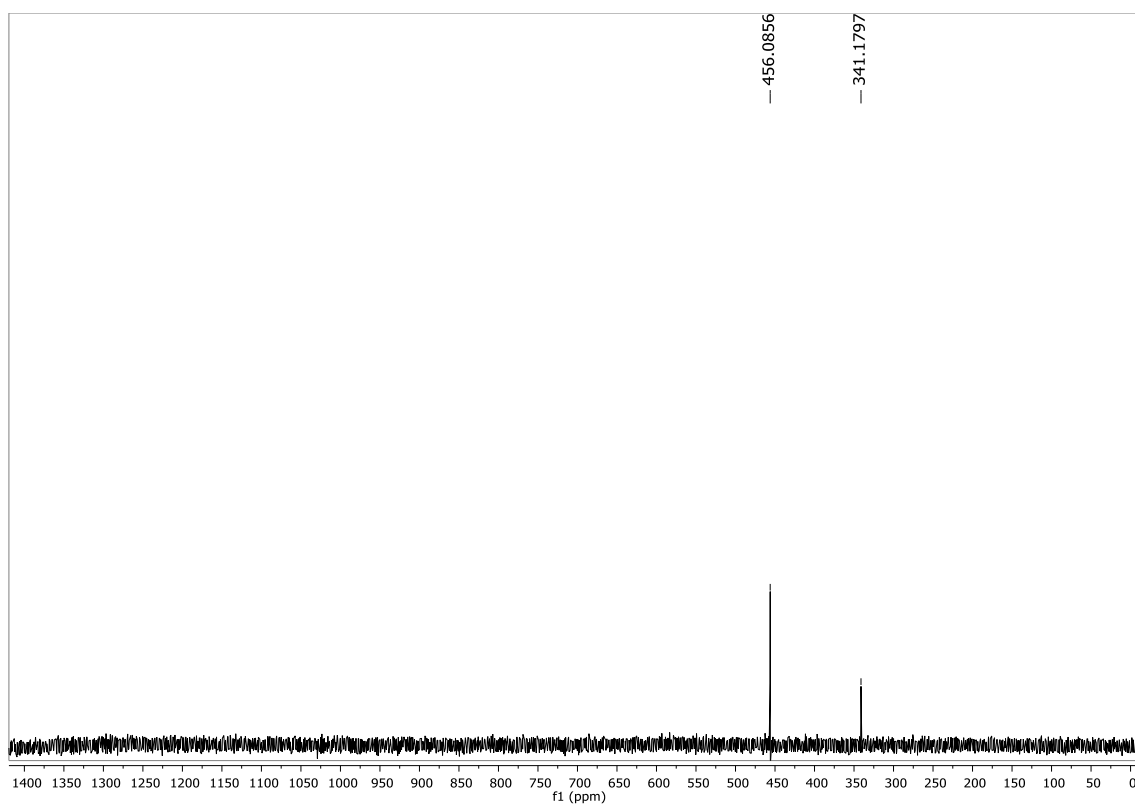


Figura 124: Espectro de RMN ${}^7\text{Se}\{{}^1\text{H}\}$ (76 MHz, CD_3OD) após 10 min de reação.

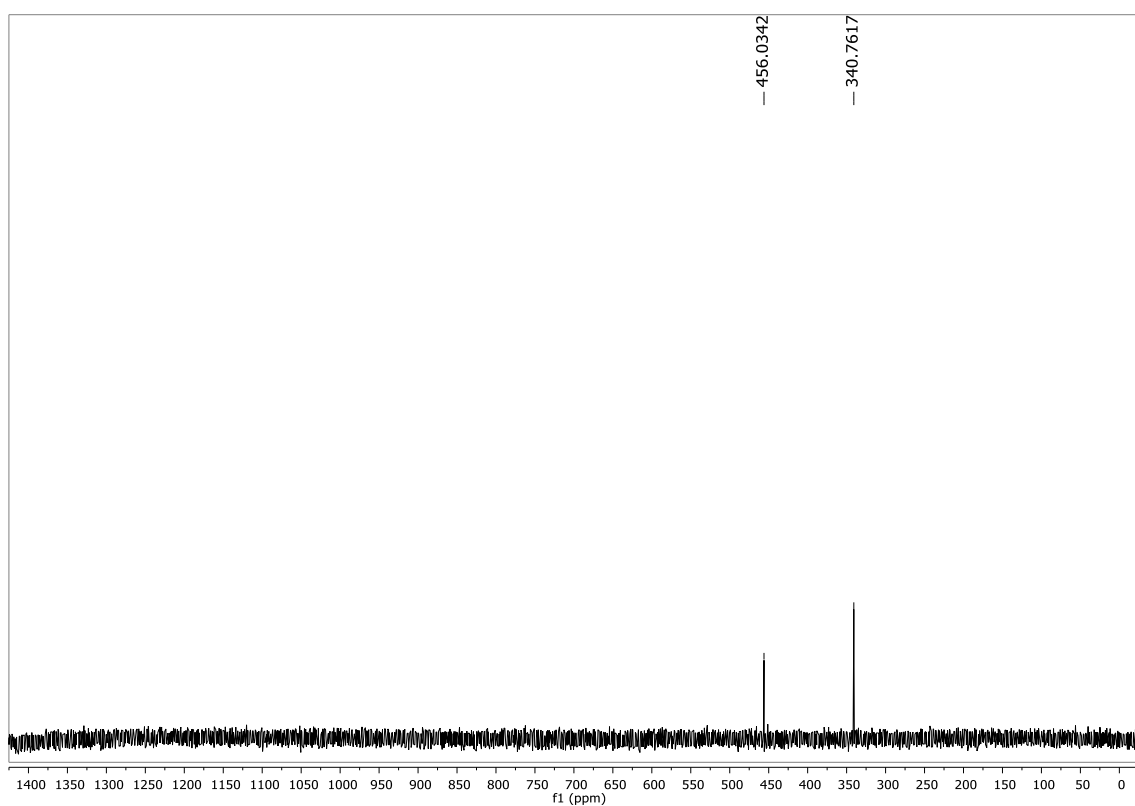


Figura 125: Espectro de RMN ${}^7\text{Se}\{{}^1\text{H}\}$ NMR (76 MHz, CD_3OD) após 20 min de reação.

7. Anexos

Tabela 4. Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento da estrutura cristalina calculada para o composto **6a**.

Crystal Data	6a
Empirical Formula	C ₂₁ H ₁₅ NOSe
CCDC n°	2035522
Fw (g mol ⁻¹)	376.30
T (K)	298(2)
Crystal system	Monoclinic
Space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
<i>a</i> /Å	5.7244(17)
<i>b</i> /Å	17.317(8)
<i>c</i> /Å	16.573(7)
α /°	90
β /°	97.931(16)
γ /°	90
<i>V</i> /Å ³	1627.1(11)
<i>Z</i>	4
<i>D</i> _{calc} (g cm ⁻³)	1.536
Abs. coef. (mm ⁻¹)	1.233
λ /Å	0.56086
<i>F</i> (000)	760
Collected reflns.	22632
Unique reflns.	4956
Goof (<i>F</i> ²)	1.013
<i>R</i> ₁ ^a	0.0335
<i>wR</i> ₂ ^b	0.0915

$$^a R_1 = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$$

$$^b wR_2 = \{ \sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum w(F_o^2)^2 \}^{1/2}$$

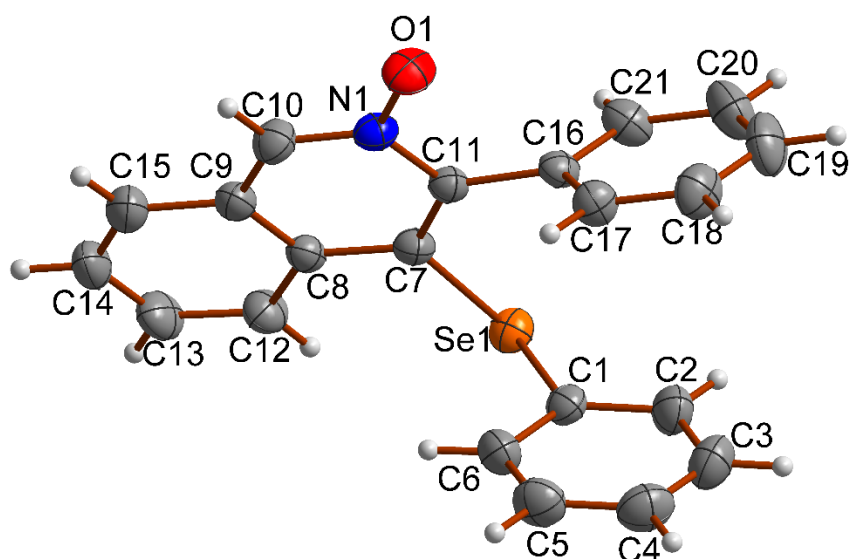


Figura 126: Elipsóides térmicos anisotrópicos plotagens a 50% de probabilidade do composto **6a**.