



UFSM

Dissertação de Mestrado

**REAÇÃO DO TIPO NEGISHI CATALISADA POR
SAIS DE PALÁDIO COM DERIVADOS DO
3-IODOSELENOFENO**

RICARDO FREDERICO SCHUMACHER

Santa Maria, RS, Brasil

2008

**REAÇÃO DO TIPO NEGISHI CATALISADA POR SAIS DE
PALÁDIO COM DERIVADOS DO 3-iodo selenofeno**

por

Ricardo Frederico Schumacher

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM – RS), como requisito parcial para obtenção do grau de

Mestre em Química

PPGQ

Santa Maria, RS - Brasil

2008

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

A COMISSÃO EXAMINADORA ABAIXO ASSINADA, APROVA A
DISSERTAÇÃO
**REAÇÃO DO TIPO NEGISHI CATALISADA POR SAIS DE PALÁDIO COM
DERIVADOS DO 3-iodo selenofeno**

ELABORADA POR:

RICARDO FREDERICO SCHUMACHER

COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE
MESTRE EM QUÍMICA

Comissão Examinadora:

Prof. Dr. Gilson Zeni – orientador – UFSM

Prof. Dr. Antonio Luiz Braga – UFSM

Prof. Dr. Félix Alexandre Antunes Soares – UFSM

Santa Maria, 23 de Agosto de 2008.

*Dedico esta dissertação às
pessoas mais importantes na
minha vida: meu pai, minha
mãe e minhas irmãs.*

*Um agradecimento especial
ao Prof. Gilson pela
orientação e amizade
durante esses anos de
trabalho.*

AGRADECIMENTOS

Aos professores e funcionários do curso de Pós-graduação em Química pela colaboração e atenção prontamente dispensadas durante a realização deste trabalho.

Aos funcionários da coordenação, Ademir e Valéria, pela amizade e trabalho eficiente.

Ao Prof. Dr. Antônio Luíz Braga, pela amizade e valiosos ensinamentos.

A Prof. Dr^a. Cristina, um agradecimento especial, pela grande amizade e colaboração nas etapas de realização deste trabalho.

Aos colegas e ex-colegas dos laboratórios dos professores Cláudio e João Batista, pela amizade e convivência.

Aos colegas e ex-colegas do laboratório do Prof. Braga: Diogo, Márcio, Negão, Jasquer, Paulo, Wolmar, Eduardo, Galetto, Thiago, Diana, Graciane, Priscila, Ricardo, Cabelo, Paulinho, Letiéri, Vanessa, Josimar, Juliano, pela amizade e companhia nas várias etapas da graduação e do mestrado.

Aos colegas e ex-colegas do laboratório da Prof. Cristina: Fran, Vanessa, Lucielli, Elusa, Dionéia, Nilda, Alexandre, Simone, Ana, Cristiane, Marina, Cristiano, Ethel, Bibiana, Ana Cristina, Marlon, Carmini, Cristiani, pela amizade e convivência diária como “vizinhos de porta”.

Aos meus colegas e amigos do laboratório, pela amizade e companheirismo durante os anos e na execução deste trabalho: Jesus, Rodrigo Panatieri, Angélica, Olga, Joel, Giovanni, Diego, Flávia, Caroline, Daniela, André, Alisson, Juliano Roehrs, Zé Neto, Anderson, Helton e Rafaela.

Um agradecimento especial a Flávia e a Caroline, pelo auxílio e execução dos experimentos de RMN.

Um agradecimento especial ao Diego Alves pela amizade e ensinamentos durante meus anos de iniciação científica e mestrado.

Às entidades financiadoras CNPq, CAPES e FAPERGS, pelos auxílios concedidos.

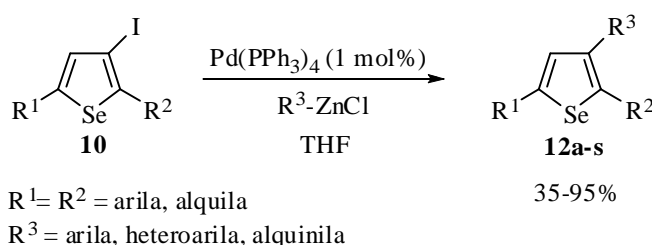
RESUMO

Título: **Reação do tipo Negishi catalisada por sais de paládio com derivados do 3-iodo selenofeno**

Autor: Ricardo Frederico Schumacher

Orientador: Prof. Dr. Gilson Zeni

Neste trabalho foi desenvolvido um procedimento simples para a preparação de compostos de selenofeno trissubstituídos através de reação de acoplamento do tipo Negishi entre reagentes derivados do 3-iodo selenofeno com zincatos orgânicos (Esquema 1). Neste método descrito foram utilizados sais de paládio com catalisador, sendo que a melhor condição emprega o sal $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1 mol%), que levou a rendimentos que variaram entre 35-95% para os produtos de acoplamento desejados. A reação se mostrou bastante eficiente tanto para compostos arílicos de zinco com substituintes retiradores quanto para doadores de elétrons ligados ao anel aromático, assim como para o uso de zincatos gerados a partir de alcinos terminais e compostos heteroaromáticos.



Esquema 1

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
Dissertação de Mestrado em Química
Santa Maria, Agosto de 2008.

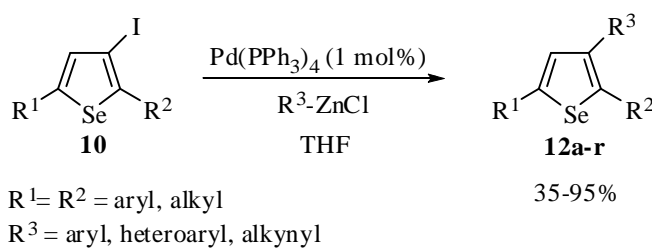
ABSTRACT

Title: **Palladium catalyzed Negishi cross-coupling reaction of 3-iodo selenophene derivatives**

Author: Ricardo Frederico Schumacher

Academic Advisor: Prof. Dr. Gilson Zeni

In this work was developed a simple procedure to prepare compounds of selenophene functionalized by the Negishi cross-coupling reaction between reagents of 3-iodo selenophene derivatives and organic zinc compounds (Scheme 1). In this methodology were used palladium salts catalyst, where the best condition uses Pd(PPh₃)₄ (1 mol%), given the desired cross-coupling products in yields from 35 to 95%. The reaction showed very efficient for aryl zinc derivatives with substituents electron-donating and electron-withdrawing, such as alkynyl zinc compounds and heteroaromatic compounds.



Scheme 1

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
Master Dissertation in Chemistry
Santa Maria, August, 2008.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	vi
RESUMO	viii
ABSTRACT	ix
LISTA DE TABELAS	xii
LISTA DE FIGURAS	xiii
LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	xiv
Introdução e Objetivos	1
<i>Capítulo 1</i>	3
Revisão da Literatura	3
1.1. REAÇÕES DE ACOPLAMENTO TIPO NEGISHI	4
1.1.1. ELETRÓFILOS ARÍLICOS	4
1.1.2. ELETRÓFILOS HETEROAROMÁTICOS	5
1.1.3. ELETRÓFILOS ACÍLICOS	6
1.1.4. ELETRÓFILOS ALQUENÍLICOS	7
1.2. COMPOSTOS HETEROAROMÁTICOS	13
<i>Capítulo 2</i>	14
Apresentação e Discussão dos Resultados	14
2.1. RESULTADOS OBTIDOS	15
2.1.1. Síntese dos principais materiais de partida	15
2.1.2. Reação de acoplamento do tipo Negishi catalisada por sais de paládio	15
2.1.3. Mecanismo proposto	21
Considerações Finais e Conclusão	22
<i>Capítulo 3</i>	24
Materiais e Métodos	24
3.5. Procedimentos Experimentais	26
3.5.1 Preparação do 1,4-Difenil 1,3-Diacetileno	26
3.5.2 Preparação geral dos (Z)-Selenoeninos	27
3.5.3 Preparação geral dos 2,5 disubstituído 3-iodo selenofenos	27
3.5.4 Método geral para as reações de acoplamento do tipo Negishi	27
3.5.5 Preparação do Pd(PPh ₃) ₄	28
3.5.6 Preparação do PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	28
3.5.7 Preparação do PdCl ₂ (PhCN) ₂	28
3.5.8 Preparação do PdCl ₂ (dppe)	29
3.5.9 Preparação do Pd(dba) ₂	29
3.6 Dados Espectroscópicos e Espectrométricos	29
2,5-(difenil)-3-(p-toluil)-selenofeno (12a)	29
2,5-(difenil)-3-(o-toluil)-selenofeno (12b)	30
2,5-(difenil)-3-(p-cloro-fenil)-selenofeno (12c)	30
2,5-(difenil)-3-(o-cloro-fenil)-selenofeno (12d)	30
2,3,5-trifenilselenofeno (12e)	31
2,5-(difenil)-3-naftilselenofeno (12f)	31
2,5-(difenil)-3-(p-metoxi-fenil)-selenofeno (12g)	31
2,5-(difenil)-3-(m-trifluormetil-fenil)-selenofeno (12h)	32
2,5-(difenil)-3-(furan-2-il)-selenofeno (12i)	32
2,5-(difenil)-3-(tiofen-2-il)-selenofeno (12j)	32
2,5-difenil-3-(feniletinil)-selenofeno (12l)	33
3-Hept-1-inil-2,5-difenil-selenofeno (12m)	33

4-(2,5-Difenil-selenofen-3-il)-2-metil-but-3-in-2-ol (12n)	33
2,5-bis-(n-butil)-3-(p-toluil)-selenofeno (12o)	34
2,5-bis-(n-butil)-3-(p-cloro-fenil)-selenofeno (12p)	34
2,5-bis-(n-butil)-3-fenilselenofeno (12q)	34
2-(n-butil)-3-(p-toluil) -5-fenilselenofeno (12r)	35
2-(n-butil)-3-(p-cloro-fenil)-5-fenilselenofeno (12s).....	35
Referências Bibliográficas	35
<i>Capítulo 4</i>	35
Espectros selecionados.....	35
Anexos	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estudo dos catalisadores de paládio.

Tabela 2 - Otimização das quantidades de catalisador e organozinco utilizados.

Tabela 3 - Condição ideal e produtos de acoplamento com o 2,5 difenil 3-iodo selenofeno.

Tabela 4 - Acoplamento em diferentes derivados do 3-iodo selenofeno.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Proposta Mecanística.....	22
Figura 4. Espectro de RMN ^1H do composto 12a em CDCl_3 a 400 MHz.....	376
Figura 4. Espectro de RMN ^1H do composto 12a em CDCl_3 a 400 MHz.....	376
Figura 4. Espectro de RMN ^1H do composto 12b em CDCl_3 a 400 MHz.	37
Figura 4. Espectro de RMN ^1H do composto 12b em CDCl_3 a 400 MHz.	37
Figura 6. Espectro de RMN ^1H do composto 12c em CDCl_3 a 200 MHz.....	38
Figura 7. Espectro de RMN ^{13}C do composto 12c em CDCl_3 a 50 MHz.	38
Figura 8. Espectro de RMN ^1H do composto 12e em CDCl_3 a 200 MHz.....	39
Figura 9. Espectro de RMN ^{13}C do composto 12e em CDCl_3 a 100 MHz.	39
Figura 10. Espectro de RMN ^1H do composto 12g em CDCl_3 a 200 MHz.	40
Figura 11. Espectro de RMN ^{13}C do composto 12g em CDCl_3 a 100 MHz.	40
Figura 12. Espectro de RMN ^1H do composto 12h em CDCl_3 a 200 MHz.	41
Figura 13. Espectro de RMN ^{13}C do composto 12h em CDCl_3 a 100 MHz.	41
Figura 14. Espectro de RMN ^1H do composto 12o em CDCl_3 a 200 MHz.	42
Figura 15. Espectro de RMN ^{13}C do composto 12o em CDCl_3 a 100 MHz.	42

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

d- Deslocamento químico

°C- Graus Celsius

AIBN- 2,2'-Azobis-isobutironitrila

Ar- Arila

Bu- Butila

d- Dupleto

dba- Dibenzilideno acetona

dd- Duplo dupleto

DHP- Diidropirano

DIBALH- Hidreto de diisobutil alumínio

DME- 1,2-Dimetoxietano

DMF- *N,N*-Dimetilformamida

dppb- Bis(difenilfosfina) butano

dppe- Bis(difenilfosfina) etano

ddpf- Bis(difenilfosfina) ferroceno

Et- Etila

h- Horas

Hz- Hertz

Imid- Imidazol

J- Constante de acoplamento

m- Multiplete

Me- Metila

mg- Miligrama

mL- Mililitro

Ph- Fenila

ppm- Partes por milhão

PPTS- Piridínio *p*-tolueno sulfonato

Py- Piridina

quart- Quarteto

quint- Quinteto

RMN ¹³C- Ressonância Magnética Nuclear de Carbono Treze

RMN ¹H- Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

sext- Sexteto

t- Tripleto

t.a. - Temperatura Ambiente

TBDMS / TBS- *t*-Butil-dimetil-silano

THF- Tetraidrofurano

THP- Triidropirano

TMDA- *N,N,N,N*-Tetrametiletilenodiamina

TMS- Tetrametil silano

Introdução e Objetivos

Muitos processos que sustentam a vida no planeta possuem a participação indispensável de compostos heterocíclicos, os quais estão distribuídos em grande número na natureza. A busca por uma melhor qualidade de vida é almejada por profissionais de diversas áreas. Neste contexto, a Química se faz presente. Mais especificamente, a combinação da Química com a Biologia, Farmácia, Medicina, entre outras (multidisciplinaridade), teve um avanço acentuado nas últimas décadas.

De maneira geral, a importância dos compostos heterocíclicos sintéticos vêm crescendo exponencialmente, apresentando enormes aplicações farmacêuticas, agroquímicas, entre outras.

Um fato que vem reforçar a importância crescente dos compostos heterocíclicos é a notoriedade da aplicação de alguns representantes desta categoria no combate a doenças que invariavelmente levam a morte de milhares de pessoas.

Em uma abordagem mais comercial, as doenças tropicais, parasitárias, viróticas ou provocadas por protozoários tornaram-se um grande alvo econômico do ponto de vista industrial.

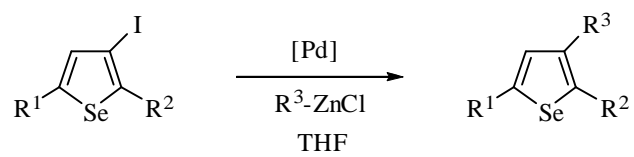
Atualmente, as indústrias procuram metodologias de baixo custo e que possam fornecer os produtos em bons rendimentos, e em poucas etapas de reação. Paralelamente à pesquisa de caráter industrial, os institutos de pesquisa e pesquisas acadêmicas, têm desenvolvido estudos na busca de alternativas biotecnológicas ou químicas para suprir a demanda de drogas que desempenham com eficácia o combate a sintomas e agentes transmissores das doenças da era moderna.

Com base na importância crescente da área de síntese de compostos heterocíclicos, um grande número de reações vêm sendo desenvolvidas, e a preparação de novos compostos tem sido objeto de estudos intensos de vários grupos de pesquisa ao redor do mundo.

Dentre as inúmeras classes de compostos heterocíclicos que vêm sendo preparadas, os compostos contendo enxofre, selênio e telúrio surgem como uma importante alternativa, que estimula testes bioquímicos ou farmacológicos.

Devido ao grande interesse de nosso grupo de pesquisa na síntese, reatividade e avaliação toxicológica e farmacológica de compostos orgânicos, este trabalho tem por objetivos sintetizar novos compostos de organoselênio com possível atividade farmacológica e para isso, testar a reatividade de derivados do 3-iodoselenofeno com

reagentes orgânicos de zinco catalisada por sais de paládio, demonstrando o potencial emprego das reações de acoplamento do tipo Negishi (Esquema 2).



Esquema 2

Capítulo 1
Revisão da Literatura

1.1. REAÇÕES DE ACOPLAMENTO TIPO NEGISHI

Na última década, a procura por sistemas catalíticos, que empreguem pequenas quantidades de catalisadores e que procedam em condições brandas, aumentou vertiginosamente. Sendo assim, reações de acoplamento catalisadas por sais de paládio e níquel são um poderoso e versátil método de formação de novas ligações carbono-carbono. Reações de acoplamento do tipo Sonogashira,¹ Heck,² Suzuki,³ Stille⁴ e Negishi⁵ são alguns exemplos desses tipos de reações, sendo aplicadas para a síntese de fragmentos e síntese total de produtos naturais ou compostos biologicamente ativos.

Dentre as reações citadas, a do tipo Negishi consiste na reação de acoplamento entre um reagente orgânico de zinco, podendo este ser alquílico, alquenílico e alquinílico, com diferentes tipos de haletos (Br, I, Cl) ou triflatos vinílicos, arílicos, heteroaromáticos e acílicos, em condições de catálise com sais de paládio e níquel, para a formação de uma nova ligação carbono-carbono. Estas reações ocorrem em condições suaves, sendo compatíveis com um grande número de grupos funcionais, apresentando produtos em bons rendimentos. A versatilidade das reações na construção de sistemas altamente funcionalizados faz que o método desenvolvido por Negishi seja amplamente aplicado em síntese orgânica.

A seguir, serão apresentados alguns exemplos da aplicação desses tipos de reações, abordando a reatividade dos reagentes orgânicos de zinco frente a diferentes tipos de eletrófilos, tais como: eletrófilos arílicos, heteroaromáticos, acílicos e alquenílicos.

1.1.1. ELETRÓFILOS ARÍLICOS

Alguns exemplos da reação de acoplamento do tipo Negishi consistem na alquinição de haletos ou triflatos de arila sob catálise de paládio, podendo ser

¹ Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467.

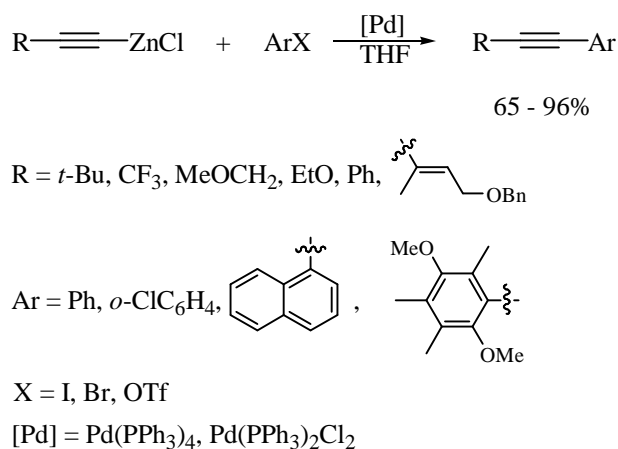
² Dieck, H. A.; Heck, R. F. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 259.

³ Suzuki, A. *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1749.

⁴ Scott, W. J.; Peña, M. R.; Sward, K.; Stoessel, S. J.; Stille, J. K. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2302.

⁵ a) Negishi, E.; Anastasia, L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1979. b) Negishi, E.: *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*. Vol. 1 and 2. New York: Wiley and Sons, **2002**. c) Negishi, E. *In Aspects of Mechanism and Organometallic Chemistry*; Brewster, J. H., Ed.: Plenum Press: New York, **1978**, 285. d) Negishi, E. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340.

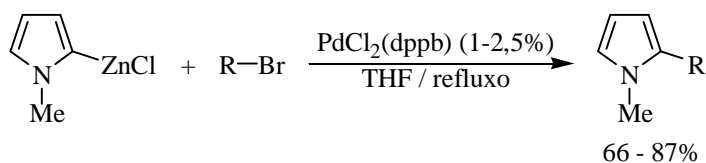
utilizados tanto sais de Pd (0), quanto sais de Pd (II).⁶ Esta reação fornece, como produtos, acetilenos internos em bons rendimentos (Esquema 3).



Esquema 3

1.1.2. ELETRÓFILOS HETEROAROMÁTICOS

Eletrófilos heteroaromáticos também reagem com reagentes orgânicos de zinco. A reação entre o cloreto de 1-metil-2-pirroil zinco com haletos de arila ou heteroarila utilizando PdCl₂(dppb) como catalisador, fornece, como produtos, os pirróis substituídos na posição 2, em bons rendimentos (Esquema 4).⁷



R = Ph, 3-tienila, 2-piridinila, 3-piridinila

Esquema 4

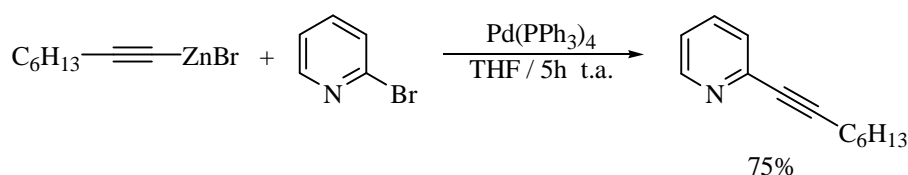
Um outro exemplo de reação utilizando eletrófilos heteroaromáticos, via reação de Negishi, é a reação de alquinilação de halopiridinas.⁸ A reação entre o brometo de 1-

⁶ a) Negishi, E.; Takahashi, T.; Akiyoshi, K. *J. Organomet. Chem.* **1987**, 334, 181. b) Klusener, P. A. A.; Hanekap, J. C.; Brandsma, L.; Scheleyer, P. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1311. c) Yoneda, N.; Matsuoka, S.; Miyaura, N.; Fukuhara, T.; Suzuki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, 63, 2124. d) King, A. O.; Negishi, E.; Villani, F. J.; Silveira, A. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 358. e) Löffler, A.; Himbert, G. *Synthesis* **1992**, 495. f) Tietze, L. F.; Görlitzer, J. *Synthesis* **1997**, 877.

⁷ Minato, A.; Tamao, K.; Hayashi, T.; Suzuki, K.; Kumada, M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 5319.

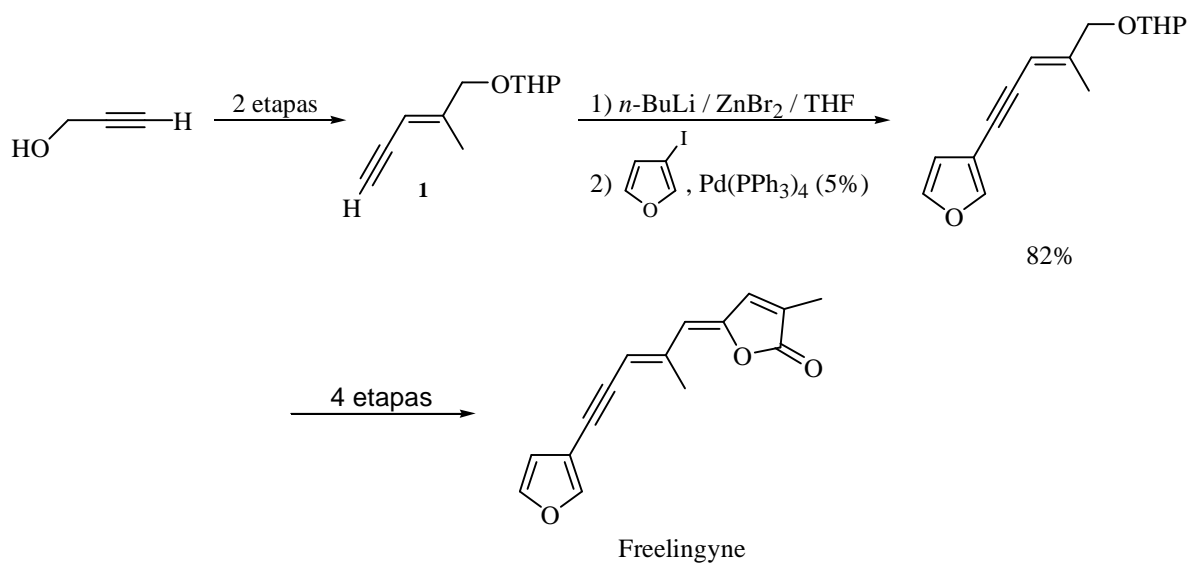
⁸ Negishi, E.; Luo, F. T.; Frisbee, R.; Matsushita, H. *Heterocycles* **1982**, 13, 117.

octinil zinco com 2-bromo piridina, utilizando-se $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ em quantidades catalíticas, fornece o produto de acoplamento em 79% de rendimento (Esquema 5).



Esquema 5

Em uma das etapas da síntese do sesquiterpeno de ocorrência natural, encontrado na *Eremophila freelingii*, o Freelingyne, a reação de acoplamento do tipo Negishi pode ser utilizada.⁹ A reação consiste na alquinição catalisada por $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ do 3-iodo furano, utilizando o reagente de zinco, formado após tratamento do alcino **1** com *n*-BuLi e ZnBr_2 , com obtenção do produto em 82% de rendimento (Esquema 6).



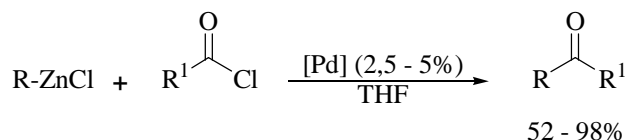
Esquema 6

1.1.3. ELETRÓFILOS ACÍLICOS

Na classe de compostos representados por $\text{Csp}^2\text{-X}$, os haletos de acila podem sofrer reações catalisadas por sais de paládio, utilizando reagentes orgânicos de zinco.

⁹ Liu, F.; Negishi, E. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8591

Um exemplo deste tipo de reação foi descrito por Negishi e colaboradores, que descrevem a acilação catalisada por paládio de compostos orgânicos de zinco, como uma conveniente rota na síntese de cetonas (Esquema 7).¹⁰



R = *n*-Bu, Ph, (*E*)-1-heptenila, (*E*)-2-metil-1-octenila, *p*-ClC₆H₄,

PhCH₂, *n*-octila, *o*-toluila, (*Z*)-1-hexenila

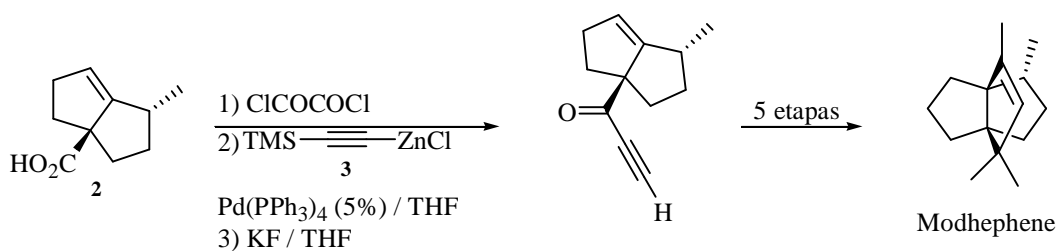
R¹ = Me, Ph, vinila, (*E*)-propenila, OMe

Pd = Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂ + 2 equiv DIBALH

Esquema 7

Nos casos de acilação dos derivados alquênílicos de zinco, o catalisador de paládio gerado *in situ*, a partir de PdCl₂(PPh₃)₂ e 2 equivalentes de DIBALH, apresentou melhores resultados comparados ao catalisador Pd(PPh₃)₄.

Na síntese total do Modhephene, um sesquiterpeno isolado de fontes naturais, uma das etapas consiste na reação de alquinilação do composto **2**, utilizando o reagente alquínico de zinco **3**, sob catálise de paládio.¹¹ Após cinco etapas reacionais, os autores obtiveram o Modhephene (Esquema 8).



Esquema 8

1.1.4. ELETRÓFILOS ALQUENÍLICOS

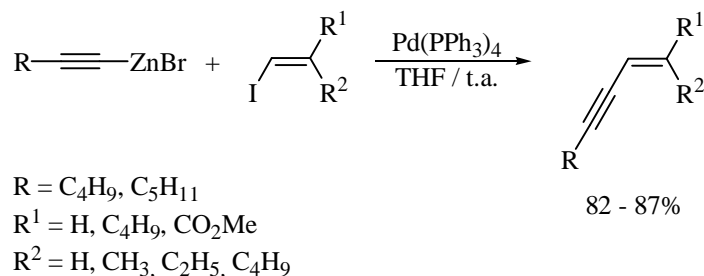
Eletrófilos alquênílicos são geralmente mais reativos, em reações de acoplamento catalisadas por sais de paládio, do que eletrófilos arílicos, quando são

¹⁰ Negishi, E.; Bagheri, V.; Chatterjee, S.; Luo, F. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5181.

¹¹ Jasperse, C. P.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5601.

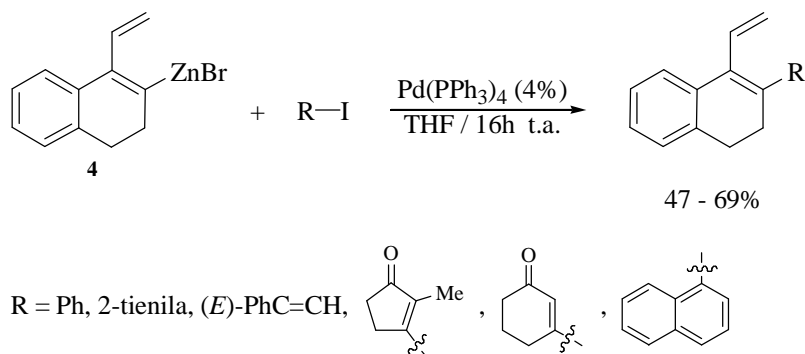
comparados grupos abandonadores semelhantes nestes eletrófilos; por isso, um grande número de publicações utilizando estes tipos de eletrófilos existem na literatura.^{5a}

Negishi e colaboradores desenvolveram uma metodologia para a reação de acoplamento entre reagentes alquínicos de zinco e iodetos vinílicos, utilizando como catalisador Pd(PPh₃)₄.¹² Os eninos provenientes desta reação são obtidos em bons rendimentos e com total retenção da ligação dupla (Esquema 9).



Esquema 9

Outro exemplo da utilização de eletrófilos alquênílicos na reação de Negishi é na síntese de trienos conjugados.¹³ Nas reações entre o intermediário de zinco **4** com uma série de iodetos vinílicos e arílicos, tendo como catalisador desta reação Pd(PPh₃)₄, obtém-se a formação de uma nova ligação Csp²-Csp² (Esquema 10).



Esquema 10

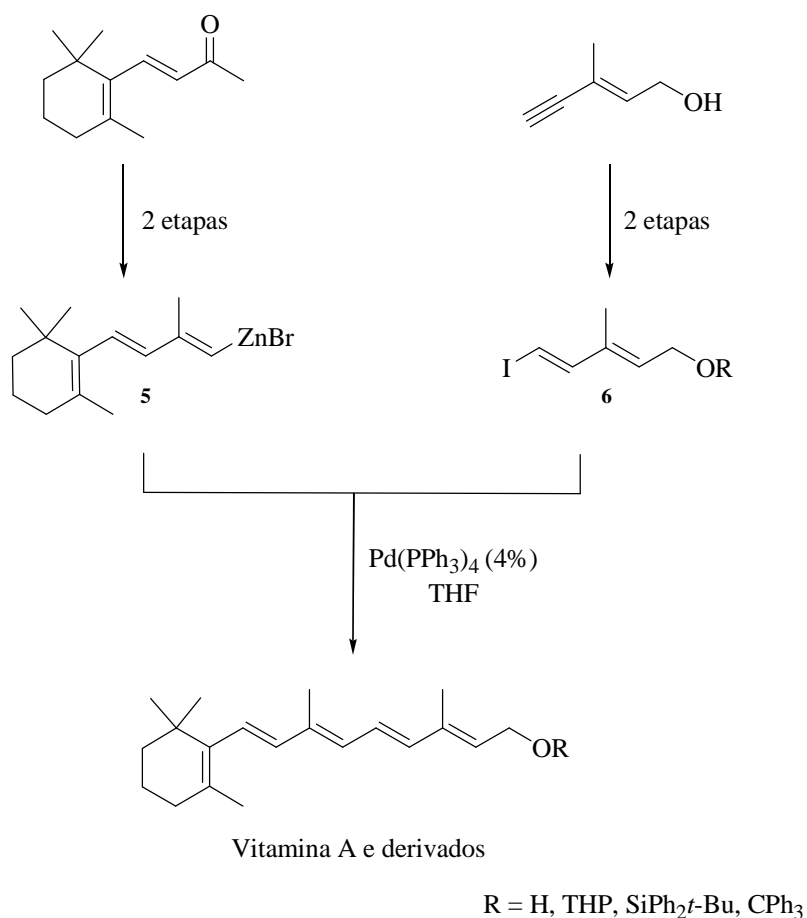
Na síntese da Vitamina A e derivados, pode-se utilizar a reação de acoplamento do tipo Negishi, utilizando o reagente vinílico de zinco **5** e o iodeto vinílico **6** para a obtenção de um intermediário na síntese total desta molécula.¹⁴ Esta reação de

¹² King, A.; Okukado, N.; Negishi, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 683.

¹³ Gilchrist, T. L.; Summersell, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1469.

¹⁴ Negishi, E.; Owczarezyk, Z. *Tetrahedron* **1991**, 32, 6683.

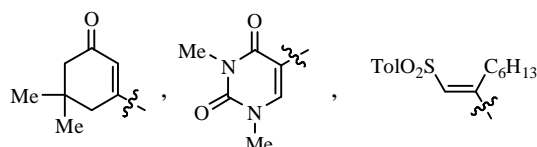
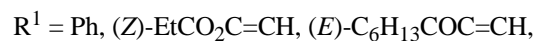
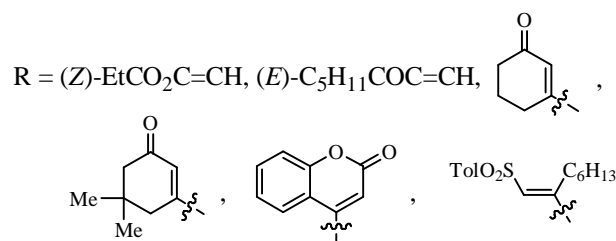
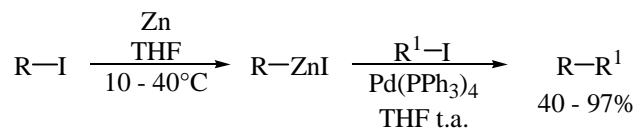
acoplamento ocorre na presença de quantidades catalíticas de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, conforme o esquema 11.



Esquema 11

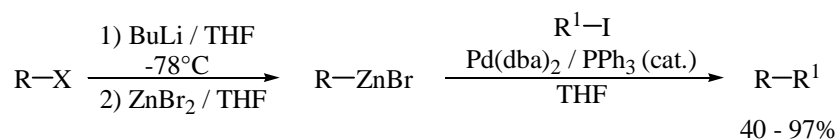
Knochel e colaboradores descreveram a reação de acoplamento de iodetos de alquênil zinco funcionalizados frente a uma variedade de iodetos vinílicos e arílicos, em que foram obtidos os produtos de acoplamento em rendimentos de 40 a 97%.¹⁵ Nessas reações, os reagentes intermediários de zinco são preparados pela reação do haleto vinílico de partida, com zinco metálico em THF, a 40°C (Esquema 12).

¹⁵ Knochel, P.; Rao, J. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 29.



Esquema 12

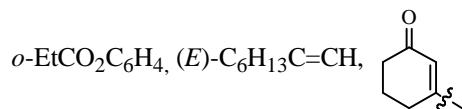
Este mesmo autor desenvolveu uma reação semelhante à mostrada anteriormente, em que ocorre uma reação de transmetalização de Li por Zn, utilizando $ZnBr_2$. Estes intermediários de zinco formados reagem com iodetos vinílicos e arílicos, utilizando quantidades catalíticas de $Pd(dba)_2$ e PPh_3 (Esquema 13).¹⁶



X = Br, I

R = *p*-CNC₆H₄, *p*-ClC₆H₄, (*E*)-C₃H₆ClC=CH, (*E*)-C₃H₆CNC=CH

R¹ = *p*-CNC₆H₄, *p*-AcOC₆H₄, *p*-EtCO₂C₆H₄, *m*-EtCO₂C₆H₄,



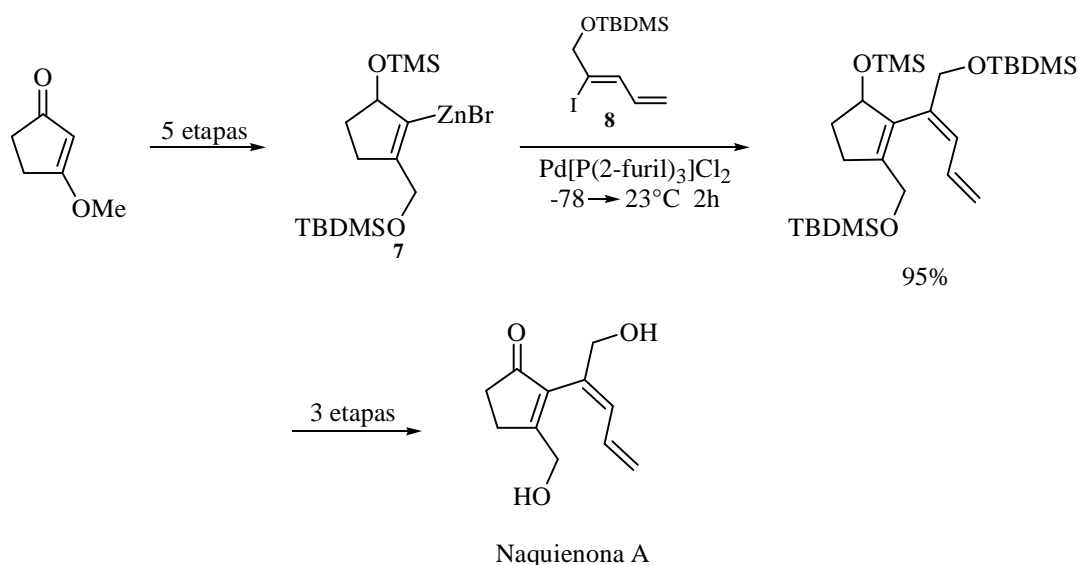
Esquema 13

Em uma das etapas da síntese de um produto natural, a Naquienona A, a reação de acoplamento do tipo Negishi é utilizada.¹⁷ A reação consiste no acoplamento entre o reagente de zinco **7**, proveniente da 3-metóxi-2-ciclopentenona, com o iodeto vinílico **8**,

¹⁶ Klement, I.; Rottländer, M.; Tucker, C. E.; Majid, T. N.; Venegas, P.; Cahiez, G.; Knochel, P. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7201.

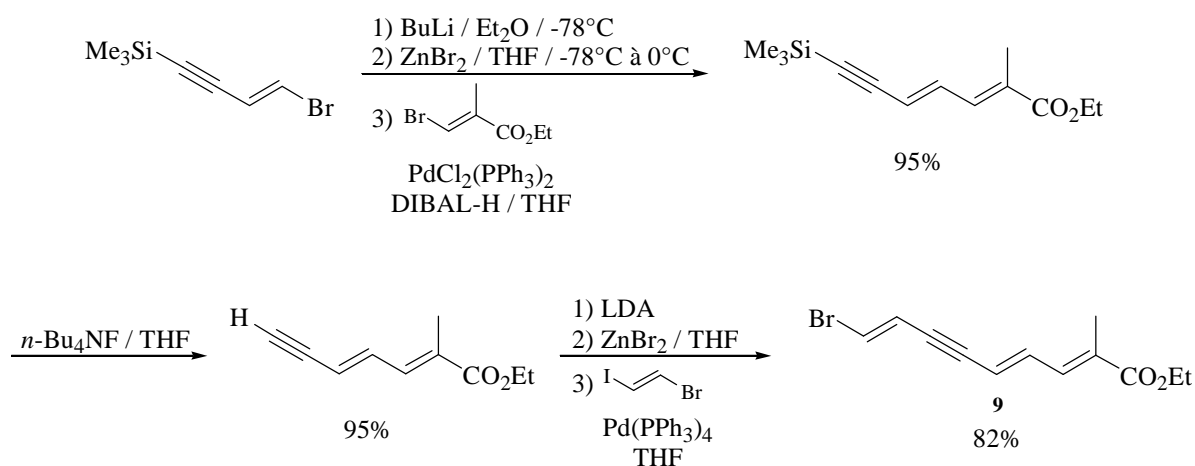
¹⁷ Negishi, E.; Pour, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 525.

utilizando-se 5 mol% do catalisador Pd[P(2-furila)₃]₂Cl₂. O produto da reação é obtido em 95% de rendimento e, após outras etapas, obtém-se a Naquienona A (Esquema 14).



Esquema 14

Recentemente, Negishi e colaboradores descreveram a reação de alquinição de haletos vinílicos, catalisada por paládio. Nesta reação, os reagentes alquínlicos de zinco apresentam grupos retiradores de elétrons.¹⁸ Neste trabalho, é desenvolvida a síntese do trienino **9**, que pode ser um intermediário para a síntese de produtos naturais, como Estipiamida,¹⁹ 6,7-deidroestipiamida¹⁹ e Mixalamida²⁰ (Esquema 15).



Esquema 15

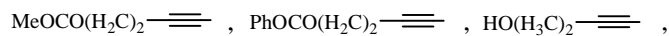
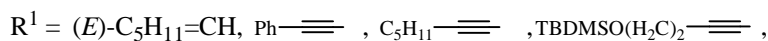
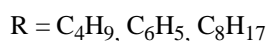
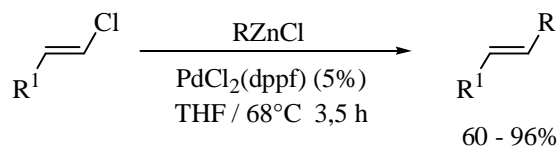
¹⁸ Negishi, E.; Qian, M.; Zeng, F.; Anastasia, L.; Babinski, D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1597.

¹⁹ a) Andrus, M. B.; Lepore, S. D.; Turner, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12159. b) Andrus, M. B.; Lepore, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2327.

²⁰ Mapp, K.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 23.

Este trabalho apresenta uma comparação entre essas reações, sendo feitas tanto nas condições do acoplamento de Negishi, quanto nas condições do acoplamento de Sonogashira, sendo que as condições de Sonogashira foram menos efetivas para a obtenção dos produtos desejados.

A maioria das reações de acoplamento, utilizando-se eletrófilos alquênlicos, são feitas empregando brometos e iodetos de alquênica. Alami e colaboradores, recentemente, desenvolveram a reação de acoplamento entre reagentes orgânicos de zinco com cloretos vinílicos.²¹ Nesta reação, obtêm-se os produtos em bons rendimentos, utilizando-se 5 mol% de PdCl₂(dppf) como catalisador (Esquema 16).



Esquema 16

²¹ Peyrat, J.; Thomas, E.; L'Hermite, N.; Alami, M.; Brion, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6703.

1.2. COMPOSTOS HETEROAROMÁTICOS

Os heterocíclon aromáticos de 5 membros como: furanos, tiofenos, oxazóis, pirazóis, tiazóis e imidazóis e seus derivados, são de interesse em química orgânica sintética. Inúmeras metodologias para a preparação de seus derivados estão disponíveis na literatura. Isso se deve ao fato da grande ocorrência destes compostos em produtos naturais com diferentes atividades biológicas, dentre as quais podemos citar: antifúngicos,²² antibacterianos,²³ inseticidas²⁴ e antiviróticos.²⁵ Recentemente, estes compostos também demonstraram propriedades eletrônicas e de óptica não linear. Seus polímeros e oligômeros estão sendo estudados como uma nova geração de condutores.²⁶

Curiosamente, apesar do selenofeno e seus derivados halogenados²⁷ serem conhecidos há quase cinquenta anos, poucos são os estudos que os utilizam como materiais para preparar compostos de interesse biológico.

A atividade biológica dos compostos de organoselênio vem sendo sistematicamente estudada em nosso grupo de pesquisa.²⁸ Por isso, pretendemos estudar a preparação de novos derivados de selenofeno e conseqüentemente, investigar suas possíveis atividades biológicas.

²² Chan, G.F.Q.; Towers, G.H.N.; Mitchell, J.C. *Phytochemistry*, **1975**, 14, 2295-2296.

²³ Matsuura, H.; Saxena, G.; Farmer, S.W.; Hancock, R.E.W.; Towers, G.H.N. *Plant. Med.* **1996**, 62, 65-66.

²⁴ Iyegar, S.; Arnason, J.T.; Philogene, B.J.R.; Murand, P.; Werstink, N.H.; Timmis, G. *Pesticide Biochem. Physiol.* **1987**, 29, 1-9.

²⁵ Hudson, J.B.; Graham, E.A.; Towers, G.H.N.; Rossi, R.; Carpita, A.; Neri, D. *Chemosphere*. **1989**, 19, 1329-1343.

²⁶ Rubio, L.; Lafuente, A.; Rodriguez, J.G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5685-5688.

²⁷ Gronowits, S. *Phosphorous, Sulphur and Silicon* **2004**, 132, 59-90.

²⁸ Nogueira, C.W.; Zeni, G.; Rocha, J.B.T. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255-6286.
Mugeshi, G.; du Mont, W.W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 2125-2179.

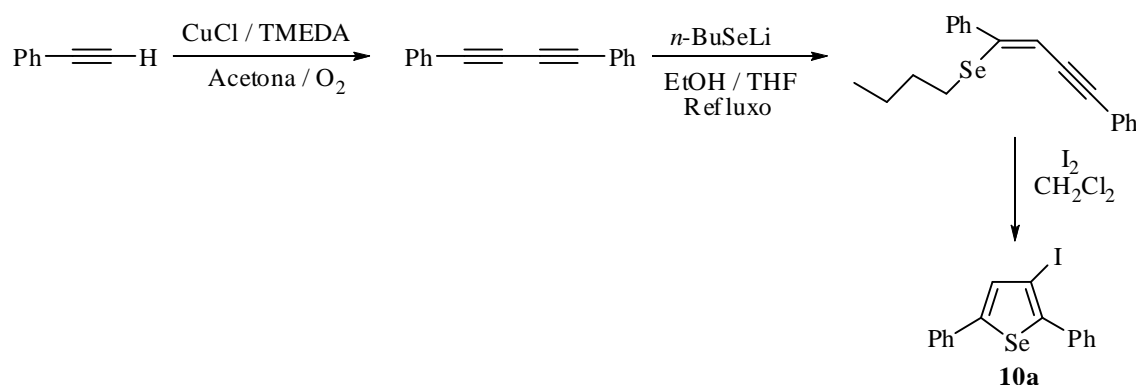
Capítulo 2
Apresentação e Discussão dos Resultados

2.1. RESULTADOS OBTIDOS

Neste capítulo, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos primeiramente na preparação dos principais materiais de partida e posteriormente, abordaremos os resultados obtidos nas reações de acoplamento catalisada por sais de paládio, do tipo Negishi, entre derivados do 3-iodo selenofeno com reagentes de organozinco. Por fim, faremos à apresentação e a discussão dos dados espectrais de alguns compostos obtidos.

2.1.1. Síntese dos principais materiais de partida

A preparação do material de partida alvo para a reação de acoplamento descrita neste relatório inicia pela formação do dímero do fenil acetileno. Este composto é obtido por reação em sistema aberto com CuCl e TMEDA em acetona e borbulhamento constante de O₂.²⁹ O díno obtido sofre então uma reação de hidroselenação, ocorrendo a adição de *n*-BuSeLi, gerado através de reação entre selênio elementar e *n*-BuLi, a uma das ligações triplas do díno, gerando um enino substituído com alquilselênio.³⁰ Por sua vez, o selenoenino sofre uma reação de ciclização eletrofílica, levando a formação do composto desejado **10a** (Esquema 17).³¹



Esquema 17

2.1.2. Reação de acoplamento do tipo Negishi catalisada por sais de paládio

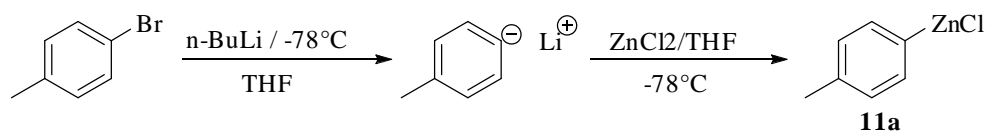
As reações de acoplamento do tipo Negishi como já descrito anteriormente envolvem a geração de intermediários orgânicos de zinco. Estes podem ser gerados de

²⁹ Hay, A. S.; *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3320-3321.

³⁰ Zeni, G.; Stracke, M. P.; Nogueira, C. W.; Braga, A. L.; Menezes, P. H.; Stefani, H. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1135-1138.

³¹ Alves, D.; Luchese, C.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6726-6734.

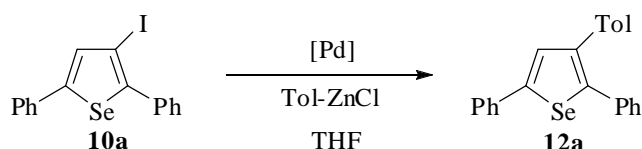
forma simples a partir de seus correspondentes brometos e iodetos por reação de dehalogenação com *n*-BuLi, ou ainda apenas por desprotonação quando da existência de um hidrogênio ácido. O organozinco gerado para a realização dos primeiros testes reacionais foi a partir do 4-bromo tolueno em reação inicial de dehalogenação com *n*-BuLi a -78°C e com posterior captura do sal de zinco (ZnCl_2) a mesma temperatura (Esquema 18).



Esquema 18

Neste trabalho então primeiramente fez-se a realização da otimização das condições reacionais onde buscou-se estabelecer o catalisador de paládio mais eficiente para a reação de acoplamento do tipo Negishi e que promoveria a melhor reatividade para o derivado do 3-iodo selenofeno. Dentre os catalisadores testados estão espécies de paládio (zero) e (II) (Tabela 1).

Tabela 1. Estudo dos catalisadores de paládio.



Entrada	Cat. (10mol%)	Rendimento
1	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	50%
2	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$	55%
3	PdCl_2	45%
4	$\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$	60%
5	$\text{Pd}(\text{dba})_2$	33%
6	$\text{Pd}(\text{dppe})_2$	20%
7	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	88%

Os catalisadores foram testados na quantidade de 10 mol% em relação ao 3-iodo selenofeno e pode-se observar que o catalisador $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ na entrada 7 foi o que levou

ao produto de acoplamento desejado em maior rendimento. A quantidade do intermediário de organozinco gerado foi de 3 equivalentes.

Na busca de melhorar o rendimento reacional e ainda tentar reduzir a quantidade dos reagentes utilizados, realizou-se também um estudo com variação na quantidade do catalisador de paládio. Foram utilizadas quantidades de 5 e 1 mol% para o Pd(PPh₃)₄ onde os resultados são apresentados na tabela 2. Ainda a quantidade do organozinco gerado foi reduzida para 1,5 e 2 equivalentes, o que levou a rendimentos baixos e recuperação do material de partida.

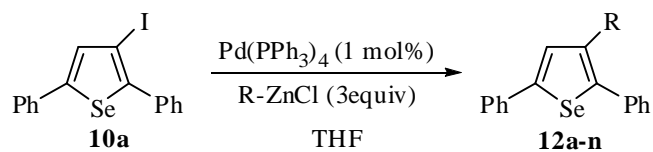
Tabela 2. Otimização das quantidades de catalisador e organozinco utilizados.

Entrada	Pd(PPh ₃) ₄ (mol%)	ArZnCl (equiv.)	Rendimento
1	10	1,5	40%
2	10	2	82%
3	10	3	88%
4	5	3	90%
5	1	3	95%

Com base nos dados experimentais obtidos foi definido como a melhor condição reacional a utilização de 1 mol% de Pd(PPh₃)₄ e 3 equivalente do reagente de organozinco.

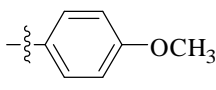
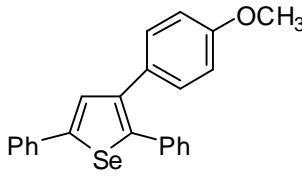
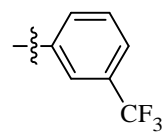
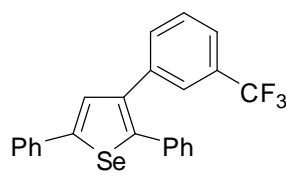
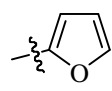
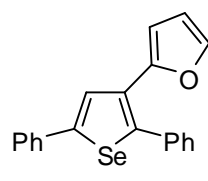
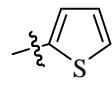
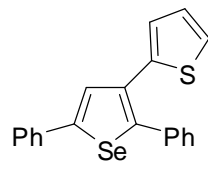
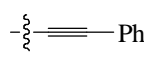
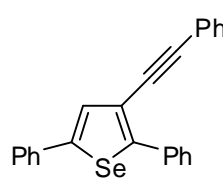
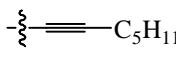
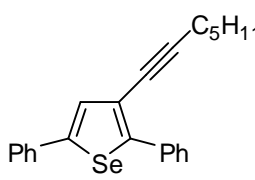
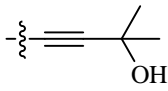
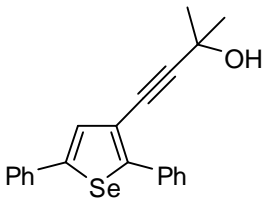
Para estender e demonstrar a metodologia desenvolvida foram realizados também uma série de reações variando-se os reagentes orgânicos de zinco, empregando compostos arílicos substituídos, heteroarílicos e ainda alquínlicos. O objetivo de se variar o organozinco é para testar a influência de substituintes doadores e retiradores de elétrons ligados ao anel aromático sobre a reação de acoplamento e também demonstrar sua tolerância frente a diversos grupos funcionais. Ainda verificar se estes substituintes em posições *orto*, *meta* ou *para* também levam a mudanças no rendimento reacional por influências de caráter estérico ou eletrônico (Tabela 3). Além disso, foram testadas reações de acoplamento com reagentes heteroaromáticos como o furano e o tiofeno uma vez que estes grupamentos são encontrados em uma variedade de moléculas biologicamente ativas e também produtos encontrados na natureza. O uso de alcinos diferentemente substituídos foi igualmente utilizada, demonstrando a capacidade da reação de acoplamento do tipo Negishi em suportar nucleófilos gerados a partir de carbonos *sp*.

Tabela 3. Condição ideal e produtos de acoplamento com o 2,5 difenil 3-iodo selenofeno.



Entrada	RZnCl	Produto	Rendimento
1			95%
2			65%
3			70%
4			82%
5			71%
6			35%

Tabela 3. Condição ideal e produtos de acoplamento com o 2,5 difenil 3-iodo selenofeno. (cont.)

7	 <p>11g</p>	 <p>12g</p>	60%
8	 <p>11h</p>	 <p>12h</p>	70%
9	 <p>11i</p>	 <p>12i</p>	72%
10	 <p>11j</p>	 <p>12j</p>	93%
11	 <p>11l</p>	 <p>12l</p>	75%
12	 <p>11m</p>	 <p>12m</p>	75%
13	 <p>11n</p>	 <p>12n</p>	58%

Como pode ser observado na tabela 3, a reação pode tolerar uma grande variedade de grupamentos ligados ao cloreto de zinco, assim como não mostrou-se dependente de efeitos eletrônicos. Foram utilizados diversos substituintes para demonstrar esta tolerância, dentre eles grupamentos cloro, metila, metoxila e trifluormetano. Os rendimentos para as reações de acoplamento foram de bons a ótimos. O que pode ser verificado ainda é que quando utilizado grupamentos volumosos, como o *orto*-tolueno ou o naftaleno, a reação teve um decréscimo no rendimento, demonstrando a sensibilidade para efeitos estéricos (Entradas 2 e 6, Tabela 3). Grupamentos heteroaromáticos ligados ao cloreto de zinco foram utilizados satisfatoriamente levando aos produtos de acoplamento com rendimentos de 72% para o organo zinco derivado do furano e 93% para o derivado do tiofeno (Entrada 9 e 10, Tabela 3).

Por último, através das entradas 11 a 13, pode-se demonstrar ainda que a reação de acoplamento do tipo Negishi também se mostra eficiente quando se utilizam substratos de zinco gerados em carbonos *sp* e com diferentes grupamentos funcionais. Os alcinos utilizados apresentaram grupamentos funcionais arila, alquila e álcool, levando a rendimentos do produto de acoplamento de 75, 75 e 58% consecutivamente. Isto é de grande relevância uma vez que demonstra a tolerância da metodologia descrita a outra classe de compostos.

Tabela 4. Acoplamento em diferentes derivados do 3-iodo selenofeno.

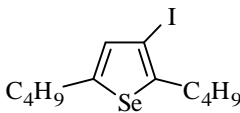
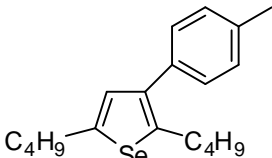
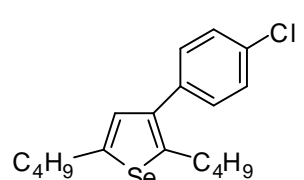
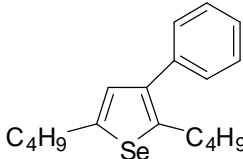
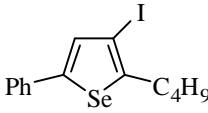
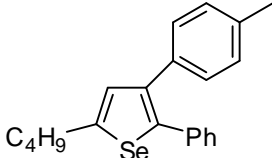
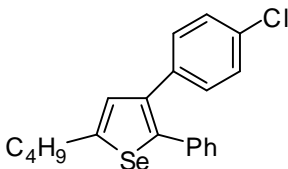
Entrada	Selenofeno	R-ZnCl	Produto	Rendimento
1	10b 	11a	12o 	70%
2	10b	11c	12p 	76%

Tabela 4. Acoplamento em diferentes derivados do 3-iodo selenofeno. (cont.).

3	10b	11e	12q 	70%
4	10c 	11a	12r 	73%
5	10c	11c	12s 	90%

Neste trabalho, também foram realizadas reações com derivados do 3-iodo selenofeno contendo grupamento alquílico ligado ao anel heteroarômico. Os resultados são apresentados na tabela 4.

Pode ser observado que a reação para estes derivados do 3-iodo selenofeno (**10a** e **10b**) levou a formação dos produtos de acoplamento em bons rendimentos. Também sobre estes selenofenos não foi observado a influência dos fatores eletrônicos nos anéis aromáticos do organozinco.

2.1.3. Mecanismo proposto

Inicialmente a espécie de paládio(0) sofreria uma adição oxidativa pelo 3-iodo selenofeno, resultando no intermediário **A**. O reagente de zinco arílico ao se coordenar ao intermediário **A**, resultaria em **B**. Em um passo seguinte, haveria a formação do produto de acoplamento e da forma instável **C** que sofreria uma eliminação redutiva restaurando a espécie ativa de Pd(0).

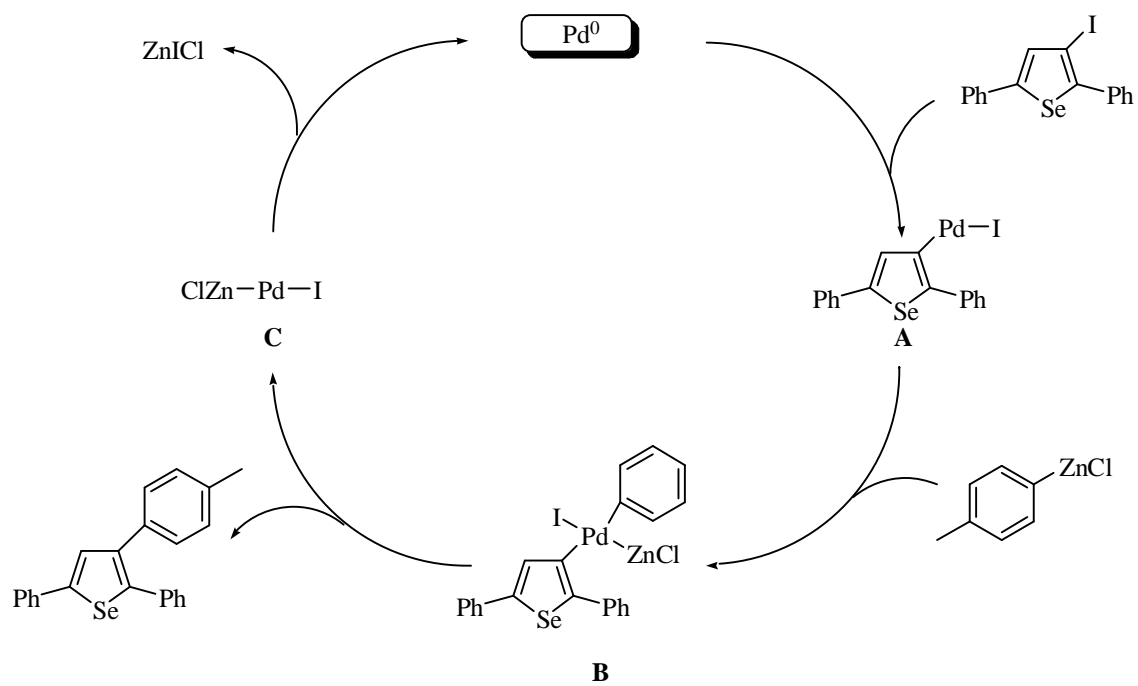


Figura 1. Proposta Mecanística

Considerações Finais e Conclusão

Baseado nos objetivos iniciais do trabalho realizado, pode se concluir que foi possível realizar a síntese de novos compostos orgânicos de selênio com possíveis atividades farmacológicas, sendo que estas já estão sendo testadas em nosso grupo de pesquisa.

A reação de acoplamento do tipo Negishi se mostrou bastante eficiente e pode-se desta forma testar a reatividade dos substratos derivados do 3-iodo selenofeno, com rendimentos que variaram de bons a ótimos. A reação se mostrou bastante tolerante a compostos aromáticos substituídos com grupamentos doadores e retiradores de elétrons, compostos heteroaromáticos e ainda alquinos terminais. No entanto, pode ser observado que a reação foi bastante sensível a efeitos estéricos, uma vez que para o derivado arílico de zinco, proveniente do naftaleno, o rendimento do produto desejado foi de apenas 35%.

As condições para a realização da reação de acoplamento são suaves uma vez que dispensam altas temperaturas, sendo realizada a temperatura ambiente. Ainda, apenas a quantidade catalítica de 1 mol% do sal de paládio utilizado é necessária ser usada.

Por fim, convém destacar que de um modo geral, o método desenvolvido nesse trabalho, mostrou-se satisfatório para a síntese de uma variedade de compostos 3-ariselenofenos, sob condições reacionais brandas.

Ainda, convém destacar que os compostos sintetizados nesse trabalho apresentam estruturas bastante interessantes para futuras avaliações toxicológicas e farmacológicas. Estes estudos já estão sendo realizados em nosso laboratório.

O trabalho apresentado nesta dissertação resultou na publicação de um artigo em periódico de nível internacional, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 538-542.

Capítulo 3
Materiais e Métodos

3.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética

Os espectros de RMN ^1H foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX-NMR, que operam na frequências 200 MHz e 400 MHz, respectivamente (Departamento de Química - UFSM). Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm), em relação ao pico residual do tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de prótons) em CDCl_3 , colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singlete, d = dubleto, t = tripleto, quart = quarteto, quint = quinteto, sex = sexteto, m = multipeto), o número de hidrogênios deduzido da integral relativa e a constante de acoplamento (J) em Hertz (Hz). Espectros de ressonância magnética nuclear de Carbono-13 foram obtidos em 50 MHz em aparelho Bruker DPX-200 NMR e 100 MHz, em aparelho Bruker DPX-400 NMR, e os deslocamentos químicos (δ) são expressos em partes por milhão (ppm) em relação ao pico central do CDCl_3 (77,0 ppm).

3.2. Espectrometria de Massas

Os espectros de massas de baixa resolução (MS) foram obtidos a partir de uma aparelho Shimadzu GCMS-QP5050A da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo – USP.

Os espectros de massas de alta resolução (HRMS) foram obtidos a partir de um aparelho Kratos-MS50TC-70 eV da Iowa State University – Ames, EUA. Os valores calculados foram baseados no isótopo de ^{80}Se .

3.3. Rota – Evaporadores

Para remoção dos solventes das soluções orgânicas foram utilizados:

- Rota-evaporador Heidolph 4011 – Digital;
- Rota-evaporador Heidolph VV 2000;
- Rota-evaporador – M Büchi HB – 140; (aparelho operando à pressão reduzida ~ 50 mmHg);
- Linha de vácuo equipada com uma bomba de alto-vácuo Boc Edwards, modelo RV8 Rotary Vane.

3.4. Solventes e Reagentes

Os solventes e cloreto de zinco foram purificados de acordo com os métodos usuais.³² O tetraidrofurano foi destilado de sódio e benzofenona imediatamente antes do uso.

A concentração do reagente de alquil-lítio foi determinada através de titulação com isopropanol, utilizando-se 1,10-fenantrolina como indicador.³³ O selênio elementar utilizado (~200 Mesh – Aldrich) foi obtido comercialmente e seco em estufa a 85 °C, durante 12 horas.

Purificações por cromatografia em coluna foram efetuadas, utilizando-se sílica-gel Merck (230-400 mesh), seguindo método descrito por Still e colaboradores.³⁴ Cromatografia em camada delgada (CCD) foi efetuada, utilizando-se placas de sílica-gel GF ou placas GF Merck. Para a visualização, as placas foram colocadas em luz ultravioleta, vapor de iodo e vanilina/H₂SO₄.

Os compostos utilizados neste trabalho, cuja preparação não se encontra descrita no procedimento experimental, foram obtidos comercialmente.

3.5. Procedimentos Experimentais

3.5.1 Preparação do 1,4-Difenil 1,3-Diacetileno

Em um balão de duas bocas em banho Maria a 28°C, munido de agitação magnética, adicionou-se a acetona, CuCl desidratado e posteriormente TMEDA. A solução tornou-se azulada. O oxigênio passa a ser borbulhado. Por 15 minutos a reação permanece desta maneira sob agitação vigorosa. Após, adiciona-se o acetileno, gota-a-gota, e trocou-se o banho Maria de 28°C por outro a 42°C. Ainda borbulhando-se O₂, aguardou-se a total evaporação da acetona (~20 minutos). Já com o balão seco, adicionou-se a H₂O + HCl finalizando a reação. Uma coloração preta é observada. Diluiu-se com acetato de etila (2x20 mL) e lavou-se com solução saturada de NH₄Cl (2x20mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio e evaporou-se o solvente. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, usando hexano como eluente. O rendimento foi de 90%.

³² Perrin, D. D.; Armarego, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th ed. Pergamon Press, New York, 1997.

³³ Watson, S.C.; Eastham, J. F. *J. Organomet. Chem.* **1967**, 9, 165.

³⁴ Still, W.C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923.

3.5.2 Preparação geral dos (Z)-Selenoeninos

Em um balão de duas bocas, munido de agitador magnético sob atmosfera de argônio, adicionou-se *n*-BuLi (1,5M em hexano; 1,2 mmol) ao selênio elementar (1 mmol) em THF (5 mL). Após 5 minutos, adicionou-se o díino apropriado (1 mmol) e em seguida adicionou-se 7,5 mL de Etanol. Agitou-se a reação por 24 horas sob temperatura de refluxo. Extraiu-se com acetato de etila (2x20 mL) e lavou-se (3x20mL) com solução saturada de NH₄Cl. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio e evaporou-se o solvente a baixa pressão. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel, usando hexano como eluente.

3.5.3 Preparação geral dos 2,5 disubstituído 3-iodo selenofenos

Em um balão de duas bocas munido de agitador magnético e sob atmosfera de argônio, contendo o selenoenino (1 mmol) em CH₂Cl₂ (5 mL), faz-se a adição do I₂ (1 mmol, 0,127g) solubilizado em CH₂Cl₂ (5 mL). A reação permanece sob agitação por 15 minutos. Extrai-se a reação com solução aquosa saturada de Na₂S₂O₃ (20 mL) e CH₂Cl₂ (3x20 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio e evaporou-se sob baixa pressão. Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel usando-se hexano como eluente.

3.5.4 Método geral para as reações de acoplamento do tipo Negishi

Em um tubo de Schlenk munido de agitador magnético e sob atmosfera de argônio, contendo o brometo arílico, o heteroaril ou ainda o alquino terminal (0,75 mmol) em THF (1mL), baixa-se a temperatura do sistema reacional para -78°C e faz-se a adição do *n*-BuLi (1,5M, 0,75 mmol) lentamente. Após 1 hora de reação a baixa temperatura, faz-se a adição do ZnCl₂ previamente seco e solubilizado em THF (2 mL). Deixa-se o sistema voltar a temperatura ambiente e faz-se a adição do catalisador de paládio juntamente com o derivado do 3-iodo selenofeno. Deixa-se reagir por 24 horas e extrai-se com NH₄Cl (1x5mL) e CH₂Cl₂ (3x5 mL). Seca-se a fase orgânica com sulfato de magnésio e evapora-se o solvente sob baixa pressão. Purifica-se o produto por cromatografia em coluna de sílica gel usando hexano como eluente.

3.5.5 Preparação do Pd(PPh₃)₄³⁵

A uma suspensão de PdCl₂ (0,301g; 1,7 mmol) em água (2,5 mL), adicionou-se NaCl (0,198g; 3,4 mmol). A mistura foi aquecida de forma lenta e cuidadosa, em chapa de aquecimento, sob agitação, até quase a secura. Resfriou-se o sistema e adicionou-se água (2,5 mL) e repetiu-se a evaporação até a secura total do sistema. Em seguida, adicionou-se etanol (50 mL), aqueceu-se a 60°C e adicionou-se PPh₃ (2,67g; 10,2 mmol). Retirou-se o aquecimento e adicionou-se N₂H₄.H₂O (0,25 mL). Após 2-3 minutos de agitação, o sólido levemente esverdeado foi separado por filtração em funil de Büchner, lavado com éter etílico (2x 10 mL), e seco sob pressão reduzida, em bomba de alto vácuo. Rendimento: 1,61g (80%).

3.5.6 Preparação do PdCl₂(PPh₃)₂³⁶

A uma suspensão de PdCl₂ (0,301g; 1,7 mmol) em água (2,5 mL), adicionou-se NaCl (0,198g; 3,4 mmol). A mistura foi aquecida de forma lenta e cuidadosa, em chapa de aquecimento, sob agitação, até quase a secura. Resfriou-se o sistema e adicionou-se água (2,5 mL) e repetiu-se a evaporação até a secura total do sistema. Em seguida, adicionou-se etanol (50 mL), aqueceu-se a 60°C e adicionou-se PPh₃ (1,78g; 6,8 mmol). Depois de 1-2 minutos, formou-se um precipitado amarelo. Retirou-se o aquecimento e manteve-se a agitação por mais 2-3 minutos. Filtrou-se a suspensão em funil de Büchner, lavou-se o sólido com éter etílico (2x 10 mL) e secou-se em bomba de alto vácuo. Rendimento: 1,15g (97%).

3.5.7 Preparação do PdCl₂(PhCN)₂³⁷

Em 50 mL de benzonitrila, adicionou-se PdCl₂ (2,0g, 11,3 mmol) e aqueceu-se a 100°C, em chapa de aquecimento, sob agitação, por vinte minutos. O paládio dissolveu-se de modo que a solução adquiriu uma coloração vermelha. Filtrou-se a solução ainda a quente e adicionou-se o filtrado em 300mL de éter de petróleo. O sólido amarelo claro resultante foi removido por filtração e lavado com éter de petróleo (10 mL). O sólido foi seco em bomba de alto vácuo. Rendimento: 4,0g (93%).

³⁵ Coulson, R. D. *Inorg. Synth.* **1972**, *13*, 121.

³⁶ Hartely, F. R. *Organometal. Chem. Rev. A.* **1970**, *6*, 119.

³⁷ Doyle, J. R.; Slade, P. E.; Jonassen, H. B. *Inorg. Synth.* **1960**, 216.

3.5.8 Preparação do PdCl₂(dppe)³⁸

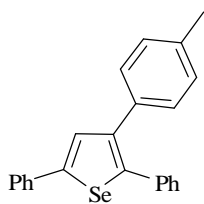
A uma suspensão de PdCl₂(PhCN)₂ (0,95g, 2,5 mmol) em benzeno seco, sob atmosfera de argônio, foi adicionado o ligante dppe (2,0g, 5,05 mmol). A coloração da solução mudou de vermelho escuro para amarelo claro, quando começou a precipitar um sólido amarelo. A solução foi agitada por 30 minutos. Após este tempo, foram adicionados 10 mL de tolueno seco, causando uma maior precipitação. O precipitado foi filtrado sob argônio e lavado com pentano (3x 10mL). O sólido foi seco em bomba de alto vácuo, protegido da luz. Rendimento: 1,19g (83%).

3.5.9 Preparação do Pd(dba)₂³⁹

A uma suspensão, contendo dibenzilidenoacetona (dba) (4,60g, 19,6 mmol) e acetato de sódio (3,90g, 47,5 mmol) em metanol 50 mL, a 50°C, adicionou-se PdCl₂ (1,05g, 5,92 mmol). A mistura foi agitada durante 4 horas, a 40°C, levando a um precipitado violeta escuro. Após este tempo, a solução foi arrefecida à temperatura ambiente para a total precipitação. O precipitado foi filtrado e lavado com água (2x 10 mL) e acetona (2x 10 mL). O sólido foi seco em bomba de alto vácuo. Rendimento: 3,39g (99%).

3.6 Dados Espectroscópicos e Espectrométricos

2,5-(difenil)-3-(p-toluil)-selenofeno (12a).

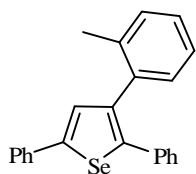


Rendimento: 0.088 g (95%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7.59-7.57 (m, 3H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.30-7.19 (m, 8H), 7.10-7.08 (m, 2H), 2.33 (s, 3H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ(ppm): 148.25, 140.84, 136.57, 136.32, 136.17, 134.71, 129.58, 129.25, 129.21, 129.05, 129.01, 128.92, 128.38, 127.64, 127.19, 126.02, 21.19; MS (intensidade relativa) *m/z*: 373 (100), 281 (65), 296 (45), 220 (42), 128 (72), 91 (65). HRMS calculado para C₂₃H₁₈Se: 374.0574. Encontrado: 374.0580.

³⁸ Jenkins, J. M.; Verkade, J. G. *Inorg. Synth.* **1968**, 108.

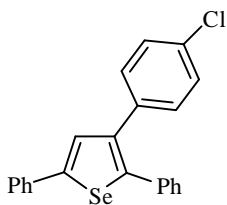
³⁹ Komiya, S. *Synthesis of Organometallic Compounds; A Practical Guide*; John Wiley & Sons Ed.; West Sussex, England, 1997.

2,5-(difenil)-3-(o-toluil)-selenofeno (12b).



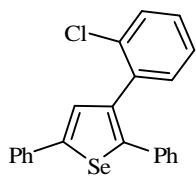
Rendimento: 0.060 g (65%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7.58-7.56 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.30-7.16 (m, 10H), 2.07 (s, 3H); RMN ¹³C: (CDCl₃, 100 MHz), δ(ppm): 147.63, 144.39, 140.65, 137.94, 136.40, 136.38, 136.11, 130.24, 130.04, 129.93, 128.92, 128.38, 128.20, 127.62, 127.46, 127.08, 125.94, 125.79, 20.01. MS (intensidade relativa) *m/z*: 373 (100), 282 (72), 205 (45), 128 (41), 91 (31), 77 (23).

2,5-(difenil)-3-(p-cloro-fenil)-selenofeno (12c).



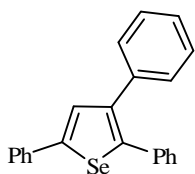
Rendimento: 0.068 g (70%). RMN ¹H: (400 MHz, CDCl₃): *d* 7.57-7.53 (m, 4H), 7.44 (s, 1H), 7.39-7.22 (m, 10H). RMN ¹³C: (100 MHz, CDCl₃): *d* 148.83, 144.45, 139.50, 136.04, 135.92, 135.84, 132.78, 130.43, 129.20, 128.96, 128.90, 128.53, 127.57, 127.49, 126.19, 126.02. MS (intensidade relativa) *m/z*: 358 (100), 282 (71), 204 (35), 128 (63), 111 (44), 77 (29). HRMS calculado para C₂₂H₁₅ClSe: 394.0027. Encontrado: 394.0032.

2,5-(difenil)-3-(o-cloro-fenil)-selenofeno (12d).



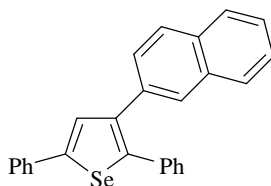
Rendimento: 0.080 g (82%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): *d* 7.52-7.48 (m, 4H), 7.42-7.21 (m, 11H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): *d* 149.19, 147.28, 140.79, 140.20, 136.08, 135.40, 132.90, 129.69, 129.27, 128.84, 128.72, 128.60, 127.90, 127.69, 127.43, 127.03, 126.04, 125.85. MS (intensidade relativa) *m/z*: 358 (100), 282 (72), 204 (35), 128 (62), 111 (44), 77 (29).

2,3,5-trifenilselenofeno (12e).



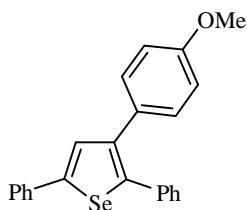
Rendimento: 0.062 g (71%). RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7.62-7.57 (m, 3H), 7.43-7.21 (m, 13H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 148.43, 144.04, 140.90, 137.67, 136.17, 136.12, 129.48, 129.24, 129.18, 128.94, 128.40, 128.34, 127.70, 127.28, 126.90, 126.04. MS (intensidade relativa) m/z : 359 (100), 282 (61), 205 (64), 128 (45), 77 (23).

2,5-(difenil)-3-naftilselenofeno (12f).



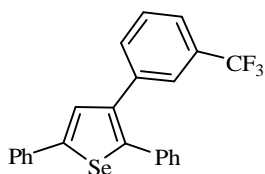
Rendimento: 0.036 g (35%). RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7.86-7.60 (m, 6H), 7.48-7.19 (m, 12H). RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 148.58, 144.33, 140.73, 136.13, 135.27, 133.49, 132.32, 129.69, 129.25, 128.96, 128.73, 128.48, 128.22, 128.00, 127.96, 127.85, 127.74, 127.69, 127.37, 126.08, 126.00, 125.88. MS (intensidade relativa) m/z : 409 (100), 282 (34), 205 (59), 128 (79), 77 (35).

2,5-(difenil)-3-(p-metoxi-fenil)-selenofeno (12g).



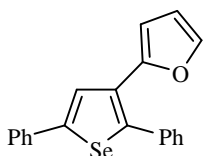
Rendimento: 0.058 g (60%). RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7.60-7.56 (m, 3H), 7.49-7.21 (m, 10H), 6.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 158.56, 148.17, 140.48, 136.35, 136.17, 130.24, 130.11, 129.53, 129.20, 128.92, 128.40, 127.70, 127.64, 127.16, 126.00, 113.76, 55.18. MS (intensidade relativa) m/z : 389 (100), 282 (55), 205 (47), 128 (50), 107 (64), 77 (23).

2,5-(difenil)-3-(m-trifluormetil-fenil)-selenofeno (12h).



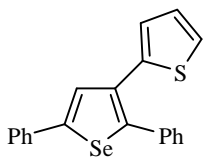
Rendimento: 0.074 g (70%). RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): *d* 7.62-7.31 (m, 15H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): *d* 149.21, 145.23, 139.22, 138.34, 135.86, 135.58, 132.53, 130.77 (q, $J = 32.20$ Hz), 129.24, 129.01, 128.72, 128.65, 128.60, 127.92, 127.70, 126.09, 125.84 (q, $J = 3.53$ Hz), 124.03 (q, $J = 272.20$ Hz), 123.55 (q, $J = 3.53$ Hz). MS (intensidade relativa) m/z : 427 (100), 358 (56), 282 (68), 205 (52), 145 (25), 128 (31), 77 (17).

2,5-(difenil)-3-(furan-2-il)-selenofeno (12i).



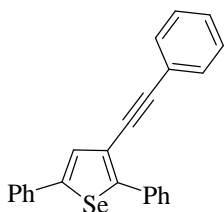
Rendimento: 0.063 g (72%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): *d* 7.69 (d, $J = 3.18$ Hz, 1H), 7.60-7.54 (m, 4H), 7.49-7.28 (m, 7H), 6.30 (dd, $J = 3.18, 3.42$ Hz, 1H), 6.06 (d, $J = 3.42$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): *d* 148.53, 144.05, 140.86, 139.28, 135.37, 135.11, 133.38, 129.52, 128.92, 128.46, 128.44, 128.42, 127.82, 126.04, 111.11, 107.02.

2,5-(difenil)-3-(tiofen-2-il)-selenofeno (12j).



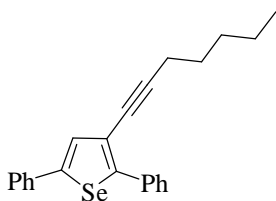
Rendimento: 0.085 g (93%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): *d* 7.55 (d, $J = 3.91$ Hz, 1H), 7.41-7.27 (m, 11H), 7.14 (dd, $J = 3.91, 2.44$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 2.44$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): *d* 148.49, 144.05, 139.28, 135.37, 135.11, 133.38, 129.52, 128.92, 128.46, 128.44, 128.42, 127.82, 126.98, 126.04, 125.97, 124.65.

2,5-difenil-3-(feniletinil)-selenofeno (12l).



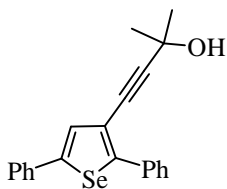
Rendimento: 0.072 g (75%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.92-7.89 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.58-7.56 (m, 2H), 7.49-7.29 (m, 11H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 151.76, 147.47, 135.71, 135.50, 131.41, 129.61, 129.00, 128.59, 128.36, 128.16, 128.15, 128.14, 128.00, 126.08, 123.37, 120.57, 90.34, 86.86. MS (intensidade relativa) m/z : 383 (100), 306 (56), 282 (77), 204 (38), 128 (51), 101 (19), 77 (28). HRMS calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{Se}$: 384.0417. Encontrado: 384.0411.

3-Hept-1-inil-2,5-difenil-selenofeno (12m).



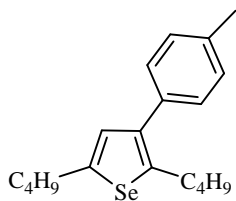
Rendimento: 0.070 g (75%). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz), δ (ppm): 7.87-7.83 (m, 2H), 7.56-7.49 (m, 3H), 7.41-7.28 (m, 6H), 2.39 (t, $J = 7.13$ Hz, 2H), 1.67-1.49 (m, 2H), 1.46-1.28 (m, 4H), 0.91 (t, $J = 7.13$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 150.27, 146.94, 135.82, 135.63, 130.18, 128.93, 128.44, 127.95, 127.86, 127.83, 126.00, 121.29, 91.73, 77.71, 31.14, 28.24, 22.24, 19.55, 14.00. MS (intensidade relativa) m/z : 377 (100), 362 (73), 348 (33), 334 (30), 320 (26), 281 (56), 206 (58), 129 (61), 77 (53). HRMS calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{Se}$: 378.0887. Encontrado: 378.0882.

4-(2,5-Difenil-selenofen-3-il)-2-metil-but-3-in-2-ol (12n).



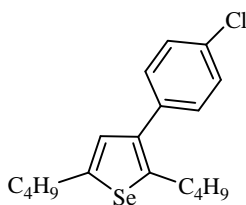
Rendimento: 0.053 g (58%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.83-7.81 (m, 2H), 7.54-7.50 (m, 3H), 7.42-7.29 (m, 6H), 2.11 (s, 1H), 1.60 (s, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 151.79, 147.42, 135.50, 135.41, 129.59, 128.95, 128.45, 128.12, 128.05, 127.97, 125.99, 119.94, 94.66, 79.44, 65.67, 31.20. MS (intensidade relativa) m/z : 347 (100), 305 (77), 281 (61), 128 (50), 77 (21). HRMS calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{OSe}$: 366.0523. Encontrado: 366.0529.

2,5-bis-(n-butil)-3-(p-toluil)-selenofeno (12o).



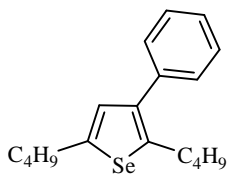
Rendimento: 0.058 g (70%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7.22-7.16 (m, 4H), 6.83 (s, 1H), 2.84-2.80 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.69-1.60 (m, 4H), 1.46-1.32 (m, 4H), 0.95-0.85 (m, 6H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 148.13, 145.24, 139.52, 136.01, 135.35, 129.22, 128.86, 128.69, 35.71, 34.50, 32.38, 30.54, 22.44, 22.23, 21.13, 13.84, 13.82.

2,5-bis-(n-butil)-3-(p-cloro-fenil)-selenofeno (12p).



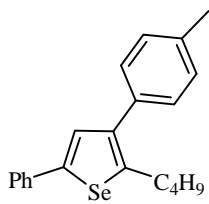
Rendimento: 0.067 g (76%). RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7.48 (d, $J = 8.82$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.82$ Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 2.86-2.75 (m, 4H), 1.73-1.25 (m, 8H), 0.98-0.84 (m, 6H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 148.77, 146.08, 138.39, 133.70, 132.28, 130.08, 129.01, 128.19, 35.63, 34.51, 32.35, 30.46, 22.40, 22.22, 13.84, 13.83.

2,5-bis-(n-butil)-3-fenilselenofeno (12q).



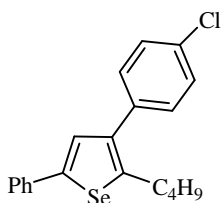
Rendimento: 0.056 g (70%). RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7.42-7.25 (m, 5H), 6.86 (s, 1H), 2.87-2.79 (m, 4H), 1.74-1.55 (m, 4H), 1.48-1.26 (m, 4H), 0.98-0.83 (m, 6H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 148.33, 145.65, 139.61, 138.25, 129.12, 128.83, 128.16, 126.43, 35.71, 34.51, 32.38, 30.50, 22.42, 22.24, 13.85, 13.84. MS (intensidade relativa) m/z : 319 (100), 243 (34), 213 (31), 205 (58), 185 (43), 157 (30), 128 (68), 77 (27).

2-(n-butil)-3-(p-toluil) -5-fenilselenofeno (12r).



Rendimento: 0.064 g (73%). RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): *d* 7.24-7.16 (m, 7H), 7.12-7.02 (m, 3H), 2.88 (t, *J* = 7.35 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.70 (quint, *J* = 7.35 Hz, 2H), 1.45 (sex, *J* = 7.35 Hz, 2H), 0.95 (t, *J* = 7.35 Hz, 2H). RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): *d* 151.37, 141.41, 139.22, 136.82, 136.19, 134.95, 130.78, 129.23, 129.00, 128.91, 128.25, 126.77, 35.50, 32.46, 22.23, 21.14, 13.85.

2-(n-butil)-3-(p-cloro-fenil)-5-fenilselenofeno (12s).



Rendimento: 0.084 g (90%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): *d* 7.48-7.45 (m, 4H), 7.32-7.28 (m, 5H), 7.21 (s, 1H), 2.35 (t, *J* = 7.09 Hz, 2H), 1.56 (quint, *J* = 7.09 Hz, 2H), 1.42 (sex, *J* = 7.09 Hz, 2H), 0.90 (t, *J* = 7.09 Hz, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): *d* 151.37, 141.41, 139.22, 138.39, 136.19, 133.08, 130.08, 129.23, 129.00, 128.91, 128.25, 126.77, 35.48, 32.40, 22.18, 13.84.

Referências Bibliográficas

1. Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467.
2. Dieck, H. A.; Heck, R. F. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 259.
3. Suzuki, A. *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1749.
4. Scott, W. J.; Peña, M. R.; Sward, K.; Stoessel, S. J.; Stille, J. K. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2302.
5. a) Negishi, E.; Anastasia, L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1979. b) Negishi, E.: *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*. Vol. 1 and 2. New York: Wiley and Sons, **2002**. c) Negishi, E. *In Aspects of Mechanism and Organometallic Chemistry*; Brewster, J. H., Ed.: Plenum Press: New York, **1978**, 285. d) Negishi, E. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340.
6. a) Negishi, E.; Takahashi, T.; Akiyoshi, K. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *334*, 181. b) Klusener, P. A. A.; Hanekap, J. C.; Brandsma, L.; Scheleyer, P. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1311. c) Yoneda, N.; Matsuoka, S.; Miyaura, N.; Fukuhara, T.; Suzuki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 2124. d) King, A. O.; Negishi, E.; Villani, F. J.; Silveira, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 358. e) Löffler, A.; Himbert, G. *Synthesis* **1992**, 495. f) Tietze, L. F.; Görlitzer, J. *Synthesis* **1997**, 877.
7. Minato, A.; Tamao, K.; Hayashi, T.; Suzuki, K.; Kumada, M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 5319.
8. Negishi, E.; Luo, F. T.; Frisbee, R.; Matsushita, H. *Heterocycles* **1982**, *13*, 117.
9. Liu, F.; Negishi, E. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8591
10. Negishi, E.; Bagheri, V.; Chatterjee, S.; Luo, F. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5181.
11. Jasperse, C. P.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5601.
12. King, A.; Okukado, N.; Negishi, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 683.
13. Gilchrist, T. L.; Summersell, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1469.
14. Negishi, E.; Owczarezyk, Z. *Tetrahedron* **1991**, *32*, 6683.
15. Knochel, P.; Rao, J. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 29.
16. Klement, I.; Rottländer, M.; Tucker, C. E.; Majid, T. N.; Venegas, P.; Cahiez, G.; Knochel, P. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7201.
17. Negishi, E.; Pour, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 525.
18. Negishi, E.; Qian, M.; Zeng, F.; Anastasia, L.; Babinski, D. *Org. Lett.* **2003**, *5*,

- 1597.
19. a) Andrus, M. B.; Lepore, S. D.; Turner, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12159. b) Andrus, M. B.; Lepore, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2327.
 20. Mapp, K.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 23.
 21. Peyrat, J.; Thomas, E.; L'Hermite, N.; Alami, M.; Brion, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6703.
 22. Chan, G.F.Q.; Towers, G.H.N.; Mitchell, J.C. *Phytochemistry*, **1975**, *14*, 2295.
 23. Matsuura, H.; Saxena, G.; Farmer, S.W.; Hancock, R.E.W.; Towers, G.H.N. *Plant. Med.* **1996**, *62*, 65.
 24. Iyegar, S.; Arnason, J.T.; Philogene, B.J.R.; Murand, P.; Werstink, N.H.; Timmis, G. *Pesticide Biochem. Physiol.* **1987**, *29*, 1.
 25. Hudson, J.B.; Graham, E.A.; Towers, G.H.N.; Rossi, R.; Carpita, A.; Neri, D. *Chemosphere.* **1989**, *19*, 1329.
 26. Rubio, L.; Lafuente, A.; Rodriguez, J.G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5685.
 27. Gronowits, S. *Phosphorous, Sulphur and Silicon* **2004**, 132, 59.
 28. Nogueira, C.W.; Zeni, G.; Rocha, J.B.T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255.
 29. Hay, A. S.; *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3320.
 30. Zeni, G.; Stracke, M. P.; Nogueira, C. W.; Braga, A. L.; Menezes, P. H.; Stefani, H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1135.
 31. Alves, D.; Luchese, C.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6726.
 32. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th ed. Pergamon Press, New York, **1997**.
 33. Watson, S.C.; Eastham, J. F. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 165.
 34. Still, W.C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
 35. Coulson, R. D. *Inorg. Synth.* **1972**, *13*, 121.
 36. Hartely, F. R. *Organometal. Chem. Rev. A.* **1970**, *6*, 119.
 37. Doyle, J. R.; Slade, P. E.; Jonassen, H. B. *Inorg. Synth.* **1960**, 216.
 38. Jenkins, J. M.; Verkade, J. G. *Inorg. Synth.* **1968**, 108.
 39. Komiya, S. *Synthesis of Organometallic Compounds; A Practical Guide*; John Wiley & Sons Ed.; West Sussex, England, 1997.

Capítulo 4
Espectros seleccionados

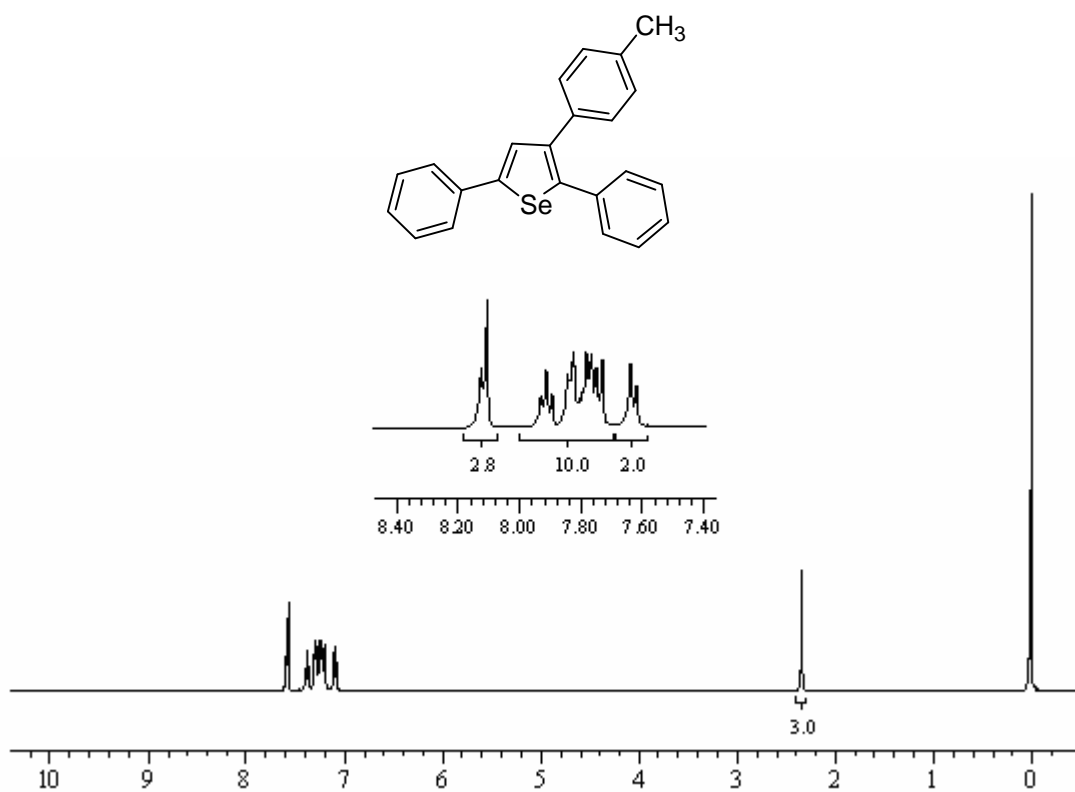


Figura 2. Espectro de RMN ^1H do composto **12a** em CDCl_3 a 400 MHz.

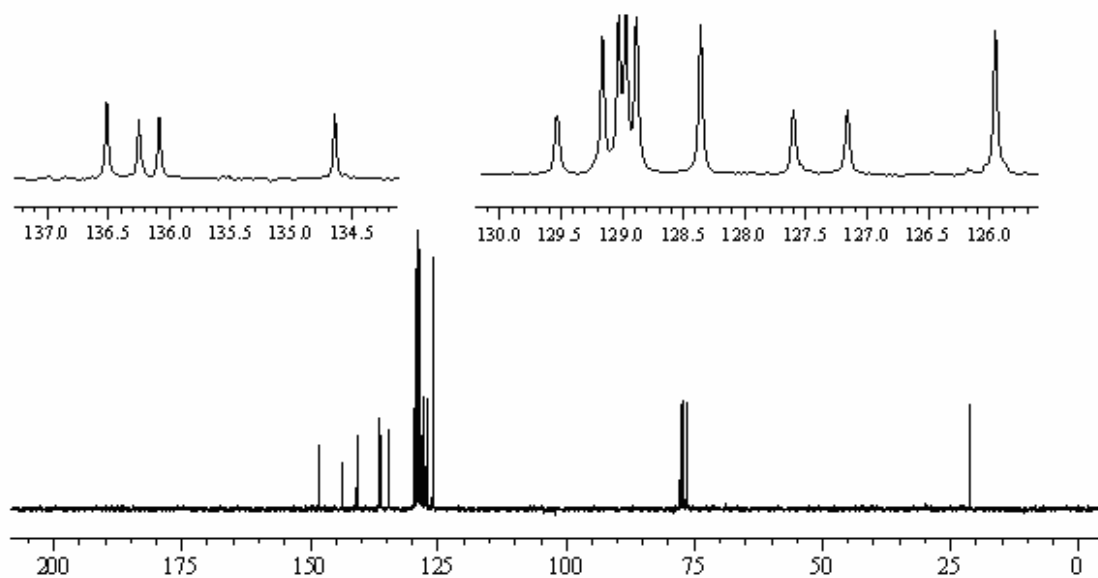


Figura 3. Espectro de RMN ^{13}C do composto **12a** em CDCl_3 a 100 MHz.

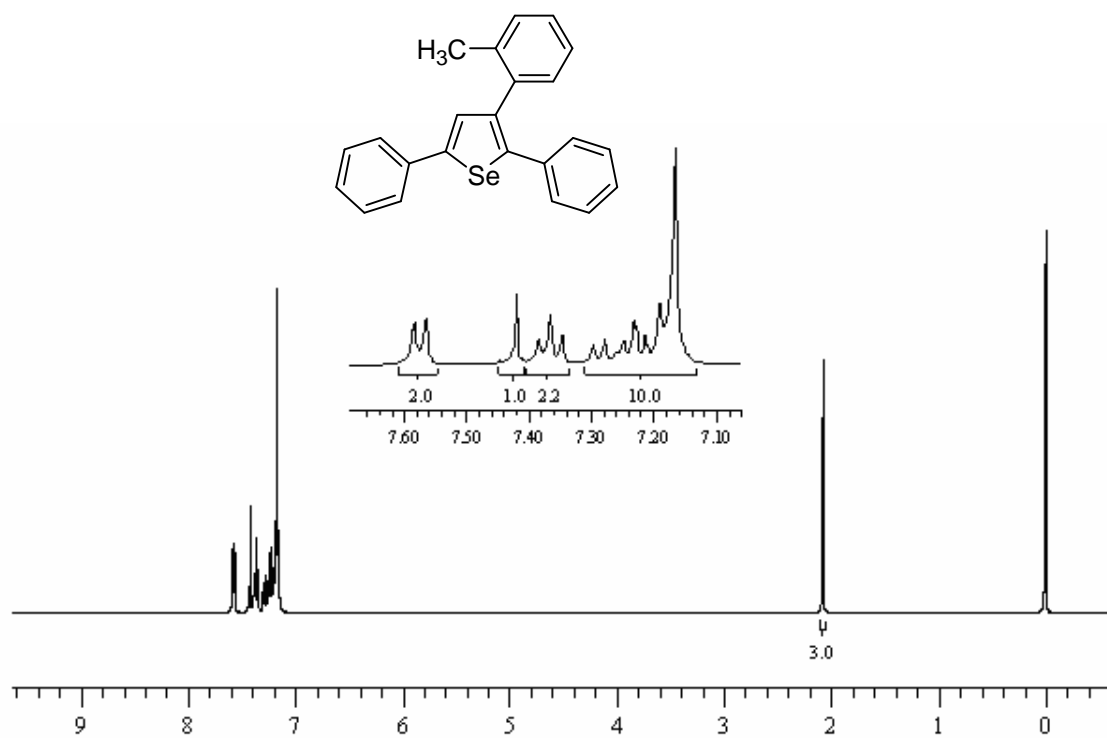


Figura 4. Espectro de RMN ^1H do composto **12b** em CDCl_3 a 400 MHz.

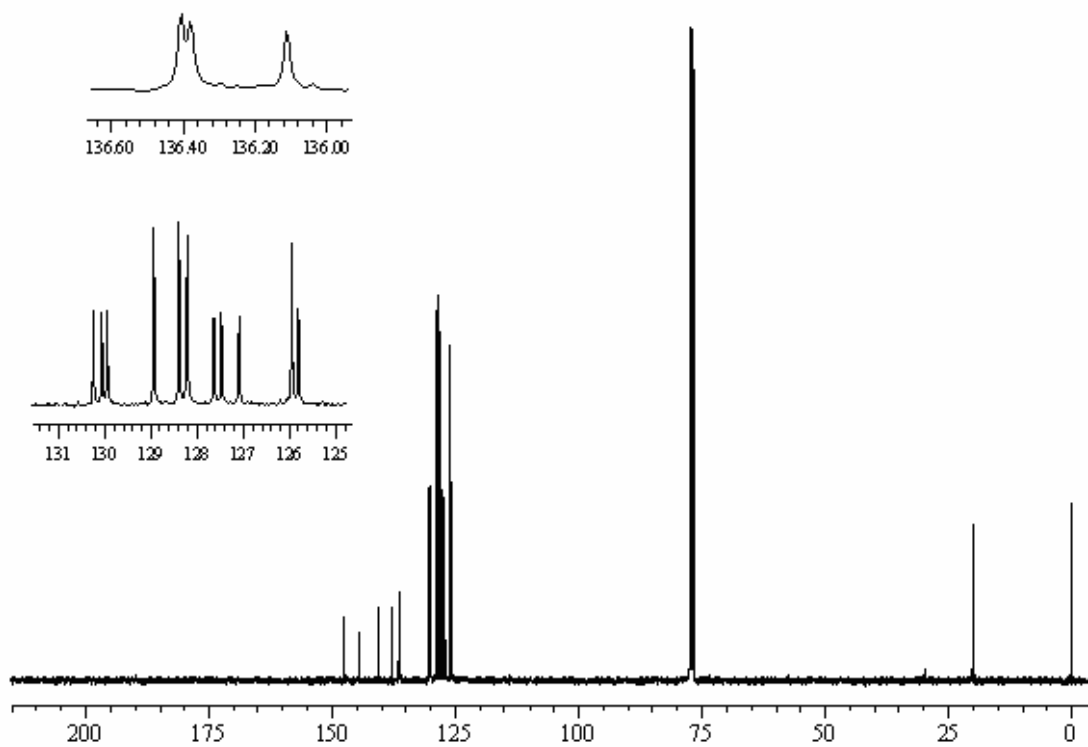


Figura 5. Espectro de RMN ^{13}C do composto **12b** em CDCl_3 a 100 MHz.

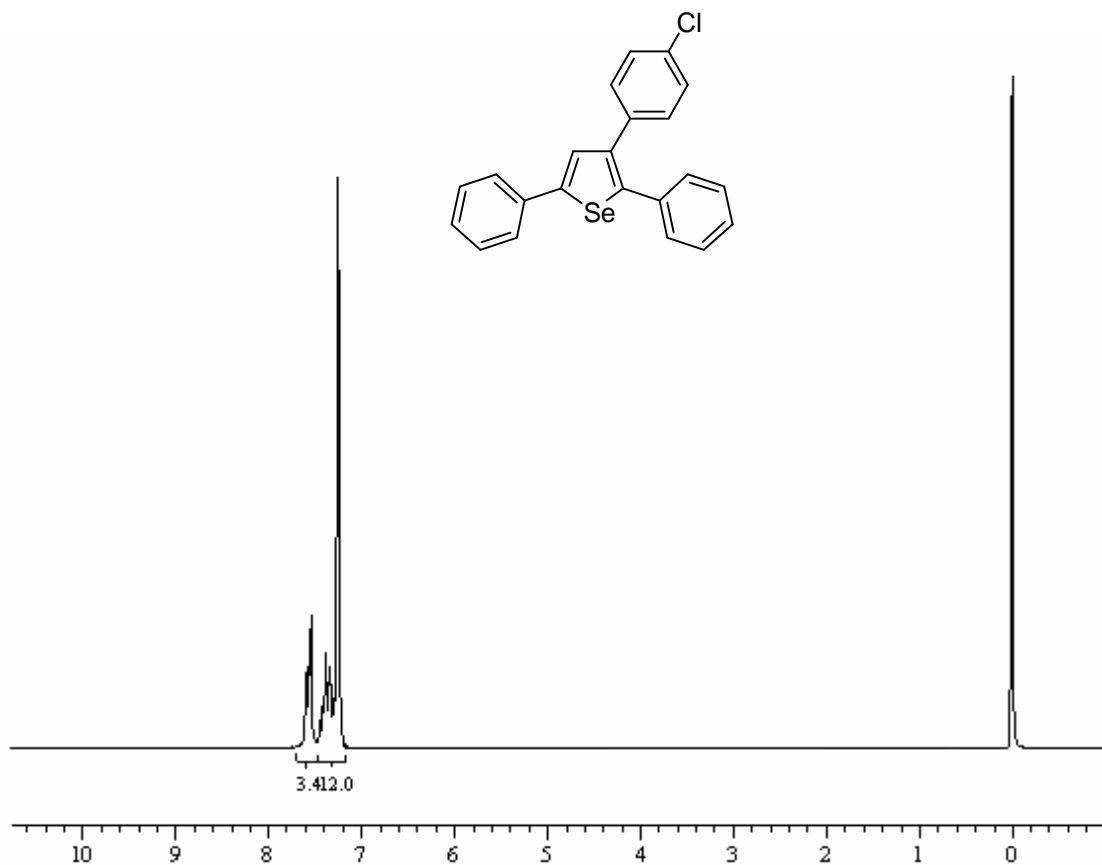


Figura 6. Espectro de RMN ^1H do composto **12c** em CDCl_3 a 200 MHz.

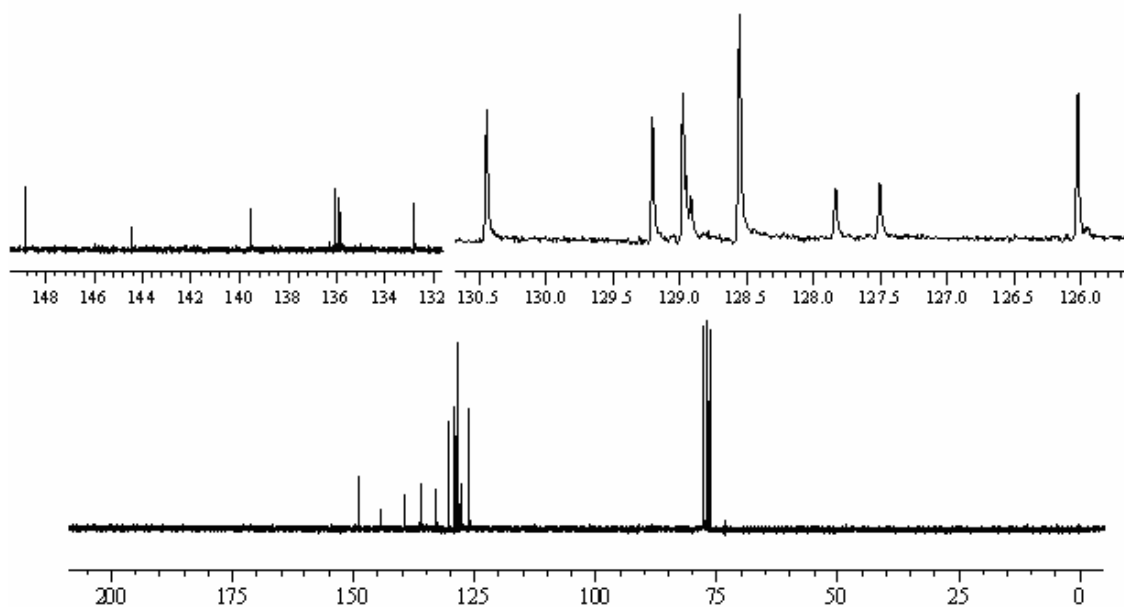


Figura 7. Espectro de RMN ^{13}C do composto **12c** em CDCl_3 a 50 MHz.

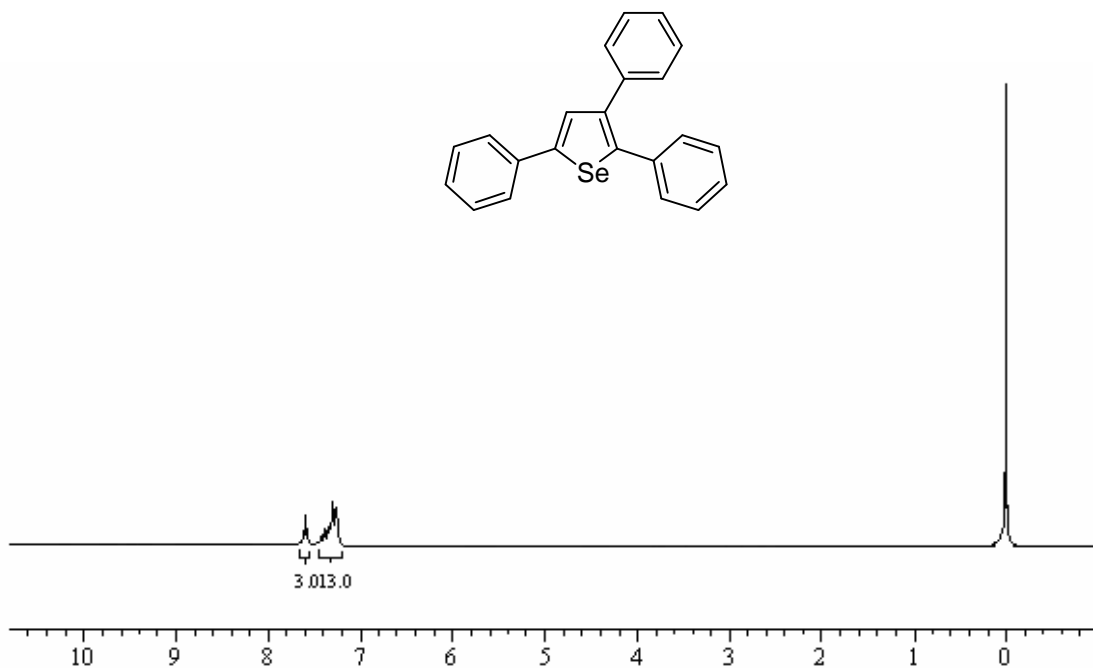


Figura 8. Espectro de RMN ^1H do composto **12e** em CDCl_3 a 200 MHz.

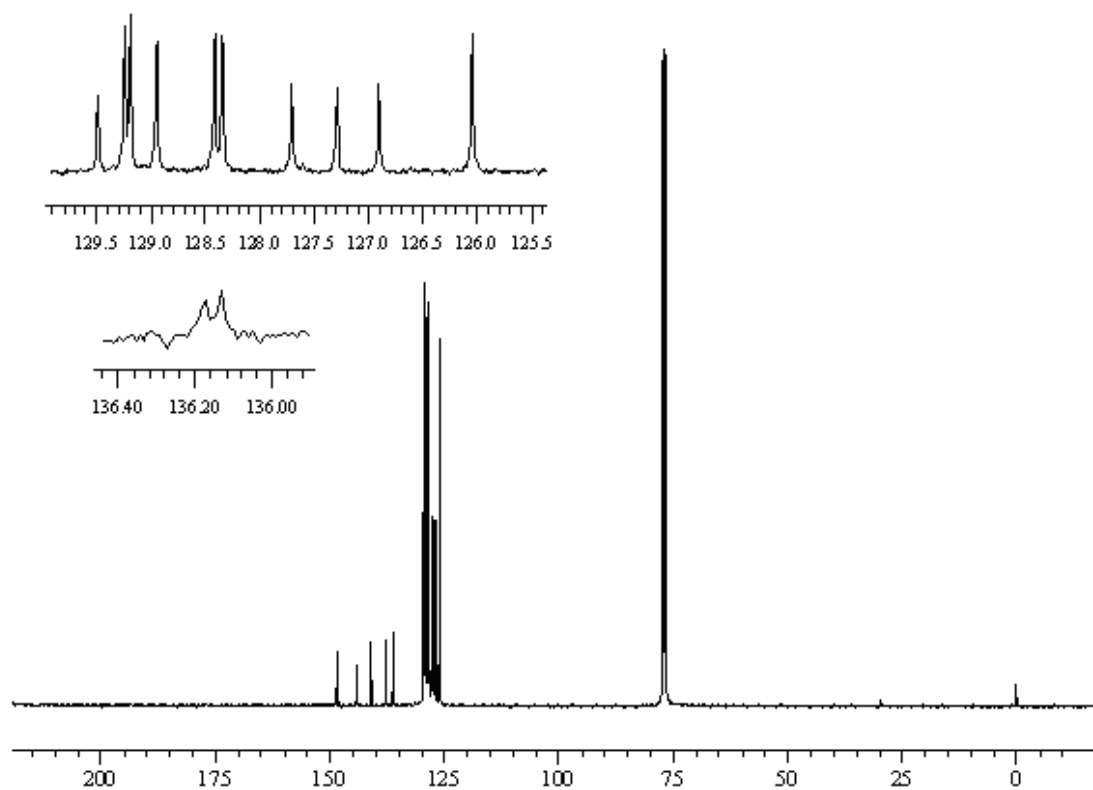
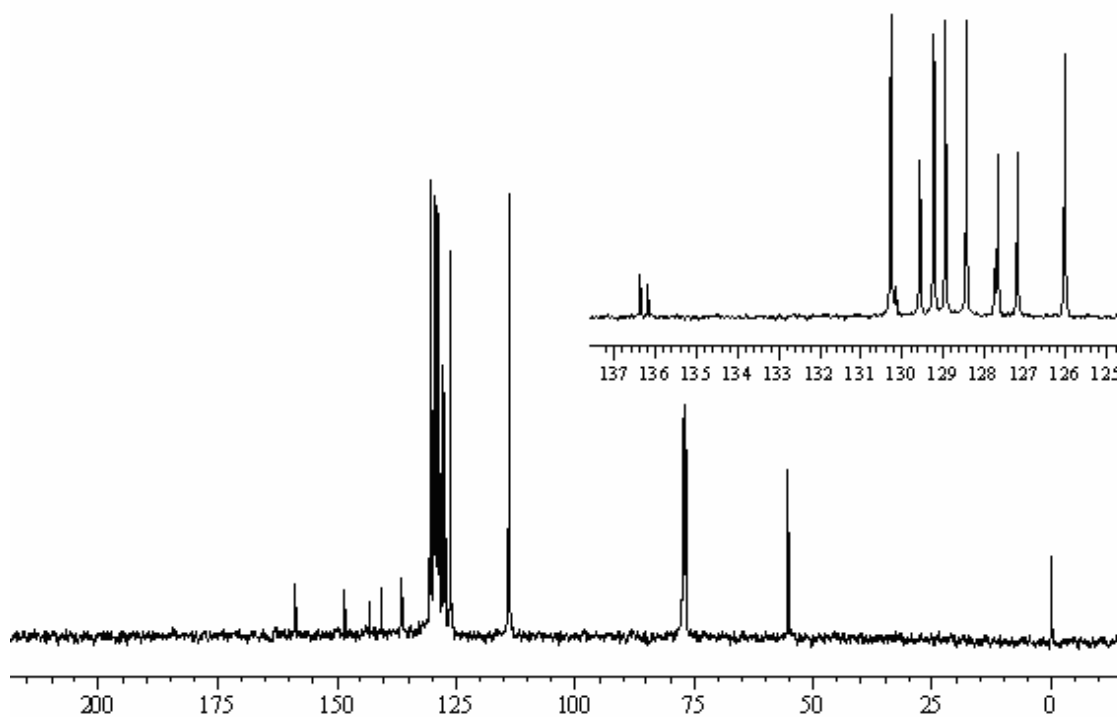
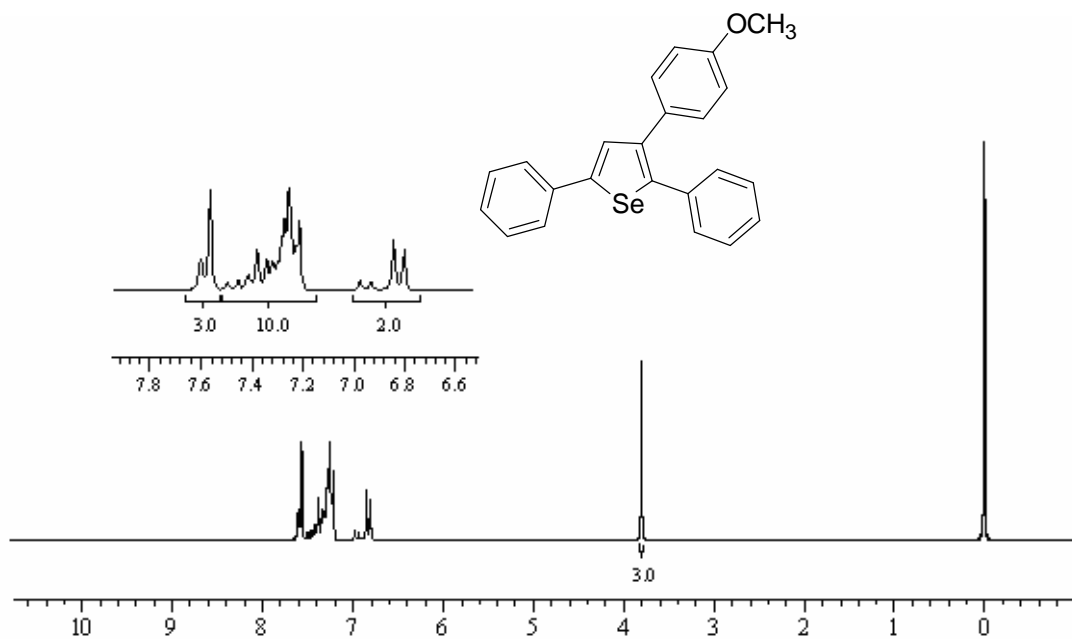


Figura 9. Espectro de RMN ^{13}C do composto **12e** em CDCl_3 a 100 MHz.



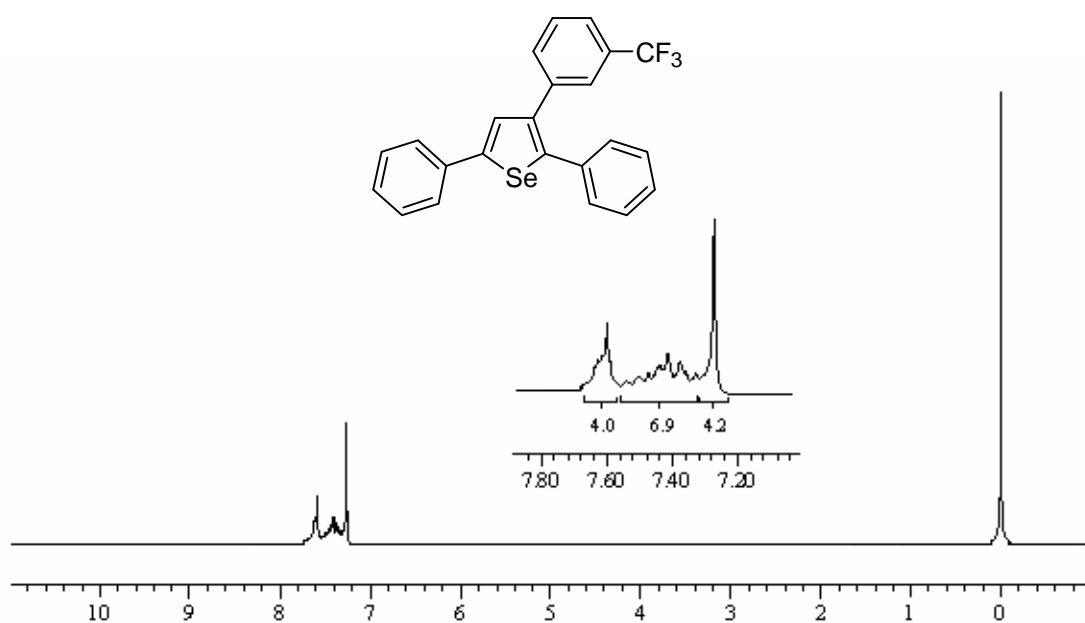


Figura 12. Espectro de RMN ^1H do composto **12h** em CDCl_3 a 200 MHz.

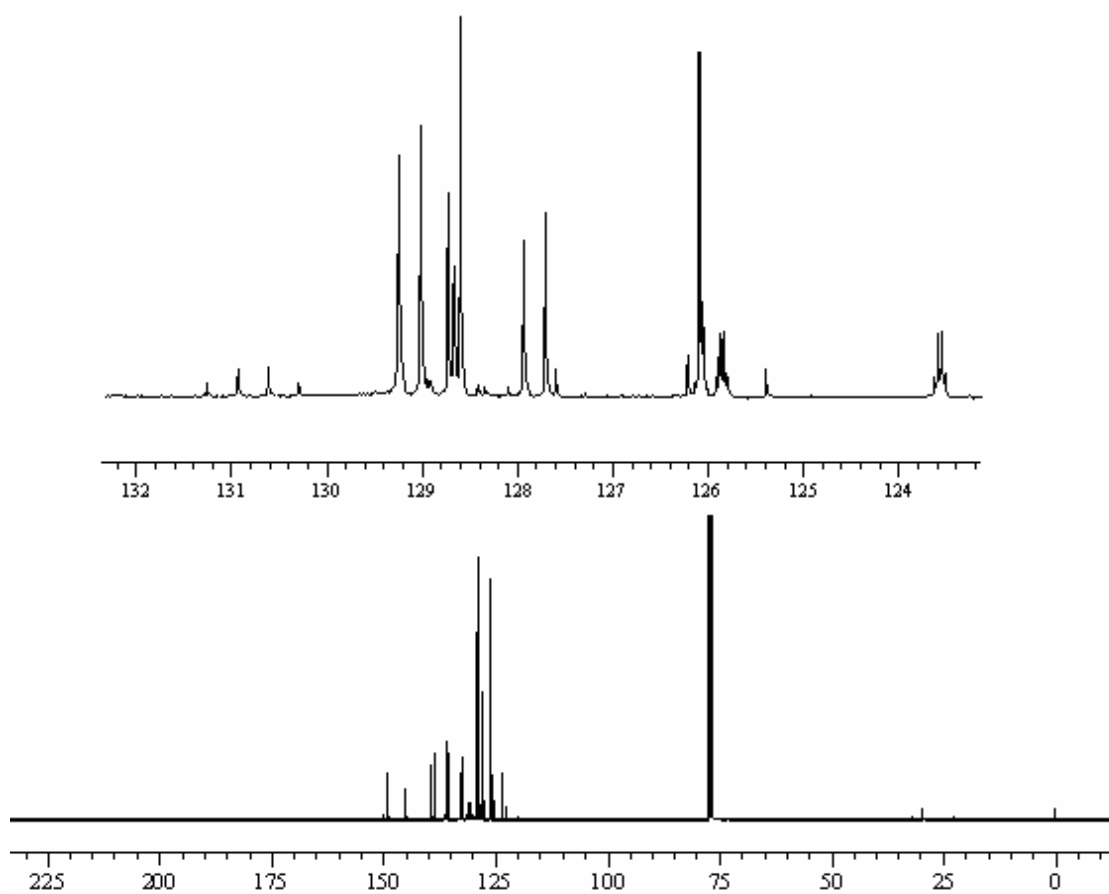


Figura 13. Espectro de RMN ^{13}C do composto **12h** em CDCl_3 a 100 MHz.

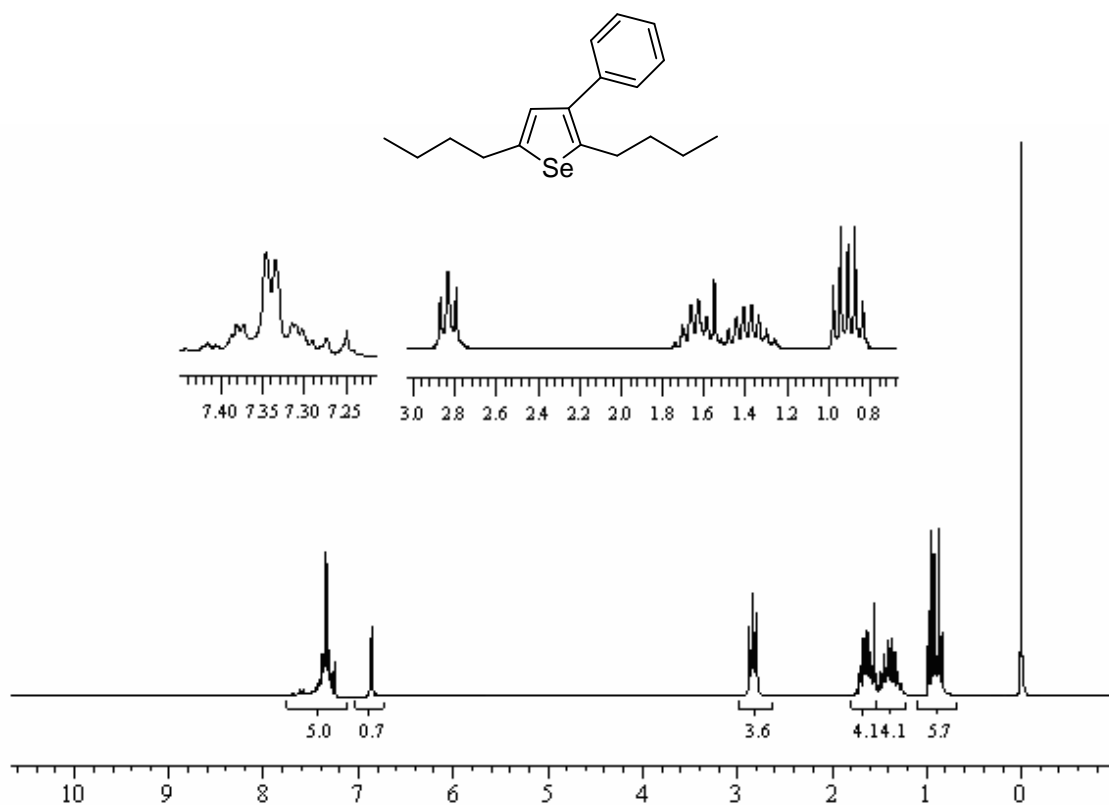


Figura 14. Espectro de RMN ^1H do composto **12o** em CDCl_3 a 200 MHz.

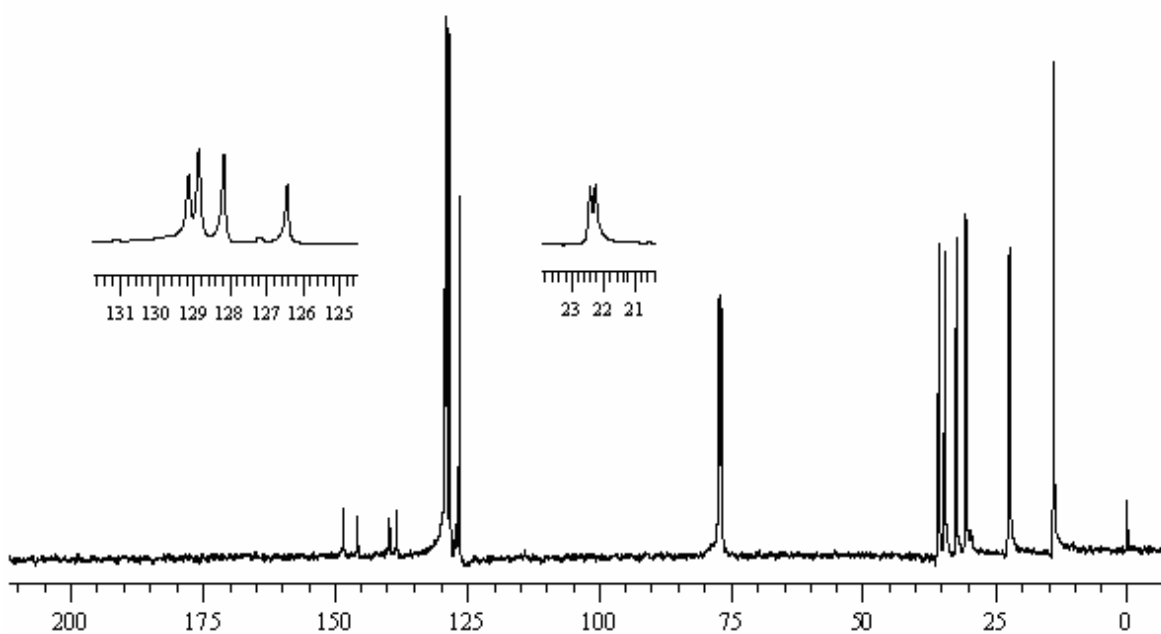


Figura 15. Espectro de RMN ^{13}C do composto **12o** em CDCl_3 a 100 MHz.



Pergamon

3-Iodoselenophene Derivatives: A Versatile Substrate for Negishi Cross-Coupling Reaction

Ricardo F. Schumacher, Diego Alves, Ricardo Brandão, Cristina W. Nogueira and Gilson Zeni*

Laboratório de Síntese, Reatividade, Avaliação Farmacológica e Toxicológica de Organocalcogênicos, CCNE, UFSM, Santa Maria, Rio Grande do Sul, CEP 97105-900, Brazil

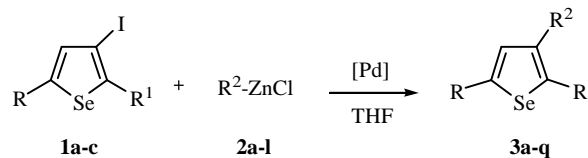
Abstract: 3-Iodoselenophene derivatives undergo a direct Negishi cross-coupling reaction with several organozinc compounds in the presence of catalytic amount of Pd(PPh₃)₄ in THF at room temperature. This cross-coupling reaction proceeded cleanly under mild conditions and permitted the formation of polyaromatic compounds in good yields.

© 2008 Elsevier Science. All rights reserved

Transition-metal catalyzed cross-coupling reactions between Csp²-centers have been extensively used for preparing pharmaceuticals and agrochemical intermediates.¹ In this context, there have been developments in palladium-catalyzed coupling systems as a consequence of great interest in the development of coupling substrates that are more economic, more easily accessible, and reactive even under mild conditions. In this line, the palladium-catalyzed cross-coupling of organozinc compounds with organic electrophiles, known as the Negishi reaction, has become an extremely powerful tool for the construction of carbon-carbon bonds.² Functionalized organozinc compounds are also important tools for allowing easy access to polyfunctional aromatic and heteroaromatic compounds.³ On the other hand, chalcogenide compounds have found such wide utility because their effects on an extraordinary number of very different reactions, including many carbon-carbon bond formations, under relatively mild reaction conditions⁴ and useful biological activities.⁵ Among chalcogenide compounds, the chalcogenophene derivatives play an important role in organic synthesis because many of them show biological activities.⁶ Halochalcogenophenes are important

derivatives that provide an opportunity for further functionalization. In particular, 2-iodo- and bromoselenophenes are useful as substrates in a variety of C-C, C-N and C-S bond forming reactions.⁷

To the best of our knowledge no Negishi cross-coupling reaction using 3-haloselenophene as substrate in the preparation of sp²-sp² or sp²-sp carbon-carbon bond has been described so far. Our continuing interest in the palladium-catalyzed Negishi cross-coupling reactions of organochalcogen⁸ prompted us to examine the cross-coupling reaction of 3-iodoselenophene **1a-c** with organozinc chlorides **2a-l** to obtain selenophene derivatives **3a-q** (Scheme 1).



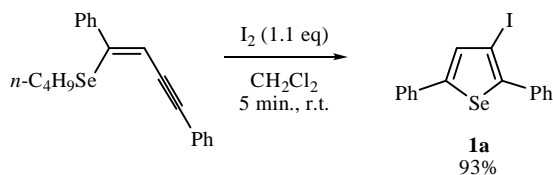
R = R¹ = alkyl, aryl; R² = aryl, heteroaryl, alkynyl

Scheme 1

The starting 3-iodoselenophene was readily available by using the electrophilic cyclization protocol of (*Z*)-selenoenynes. The treatment of (*Z*)-selenoenyne with iodine in CH₂Cl₂ lead to the formation of the 3-iodoselenophene **1a**, isolated in 93% yield after purification (Scheme 2).⁹

Keywords: Palladium, Negishi Reaction, cross-coupling, haloselenophene.

*Corresponding authors, e-mail: gzeni@quimica.ufsm.br



Scheme 2

Our initial efforts were devoted to the selection of a suitable catalyst system for an efficient coupling. In this way, 2,5-diphenyl-3-iodoselenophene **1a** and *p*-tolylzinc chloride **2a** were used as standard substrates. Thus, a mixture of 3-iodoselenophene **1a** (0.25 mmol), *p*-tolylzinc chloride **2a** (0.75 mmol) (prepared *in situ* by reaction of 4-bromotoluene with *n*-BuLi in THF at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ followed by addition of ZnCl_2) in THF, at room temperature were reacted with different palladium catalysts and the results are shown in table 1.

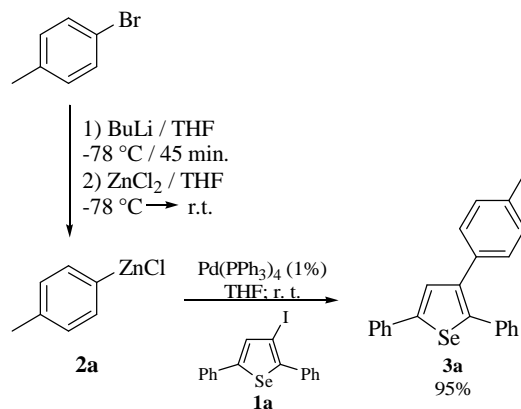
Table 1: Reaction conditions optimization.^a

Entry	Catalyst (mol %)	R ² -ZnCl (equiv.)	Yield 3a (%)
1	Pd(OAc) ₂ (10)	3	50
2	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (10)	3	55
3	PdCl ₂ (10)	3	45
4	PdCl ₂ (PhCN) ₂ (10)	3	60
5	Pd(dba) ₂ (10)	3	33
6	Pd(dppe) ₂ (10)	3	20
7	Pd(PPh ₃) ₄ (10)	3	88
8	Pd(PPh ₃) ₄ (5)	3	90
9	Pd(PPh ₃) ₄ (1)	3	95
10	Pd(PPh ₃) ₄ (1)	2	82
11	Pd(PPh ₃) ₄ (1)	1.5	40

^a Reactions were performed in the presence of **1a** (0.25 mmol), using THF (3 mL) as solvent at room temperature for 24 h.

As shown in Table 1, all catalysts of Pd(0) and Pd(II) tested, such as PdCl₂(PhCN)₂, PdCl₂(PPh₃)₂, PdCl₂, Pd(OAc)₂, Pd(PPh₃)₄, Pd(dba)₂ and Pd(dppe)₂, in 10 mol% exhibit a poor to good catalytic activity but the best result was obtained using Pd(PPh₃)₄ which gave the desired product **3a** in 88% yield (Table 1; entry 7). It is important to note that when the amount of catalyst is reduced from 10 to 1 mol%, an increase in the yield was observed (Table 1; entries 7-9). The influence of other parameters such as the amount of the organozinc compound in this reaction was also

investigated. We observed that this cross-coupling reaction required the use of an excess of organozinc reagent (3 equiv). When 1.5 or 2 equivalents of compound **2a** were used unsatisfactory yields of **3a** were obtained (Table 1; entries 10 and 11).



Scheme 3

Thus, the careful analysis of the optimized reactions revealed that the optimum conditions for the cross-coupling were found to be the use of 2,5-diphenyl-3-iodoselenophene **1a** (0.25 mmol) and *p*-tolylzinc chloride **2a** (0.75 mmol), Pd(PPh₃)₄ (1 mol %), in THF (3 mL), at room temperature. Under these conditions we were able to prepare 2,5-diphenyl-3-*p*-tolylselenophene **3a** in 95% yield (Scheme 3).¹⁰

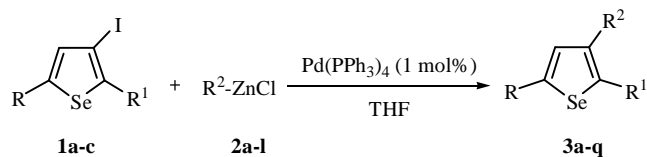
In order to demonstrate the efficiency of this cross-coupling reaction, we explored the generality of our method extending the coupling reaction to other aryl, heteroaryl and alkynylzinc chlorides as well as to other 3-iodoselenophenes and the results are summarized in table 2.

Inspection of Table 2 shows that the reaction worked well for a variety of organozinc chlorides. A closer inspection of the results revealed that the reaction is not sensitive to the electronic effects in organozinc chloride. A wide range of groups attached to the arylzinc chloride, such as electron-rich, neutral and poor groups were cross-coupled efficiently under these conditions and produced the functionalized products in good to excellent yields. However the reaction was sensitive to the steric effect of the aromatic ring attached in the arylzinc chloride. For example, arylzinc chloride bearing *o*-tolyl and naphthyl groups gave a lower yield of the desired products (Table 2; entries 2 and 6). Organozinc reagents having heteroaromatics such as 2-furyl and 2-thienyl groups afforded the

corresponding products **3i** and **3j** in satisfactory isolated yields (Table 2; entries 9 and 10).

Alkynylzinc compounds could also be coupled in good yields (Table 2; entries 11 and 12).

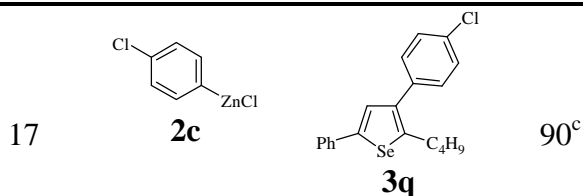
Table 2: Coupling products using 3-iodoselenophenes **1a-c** and organozinc reagents **2a-l**.^a



R = R¹ = alkyl, aryl; R² = aryl, heteroaryl, alkynyl

Entry	R ² -ZnCl	Product 3	Yield (%) ^b
1			95
2			65
3			70
4			82
5			71
6			35
7			70

8			60
9			93
10			72
11			75
12			75
13			70 ^c
14			76 ^c
15			70 ^c
16			73 ^c



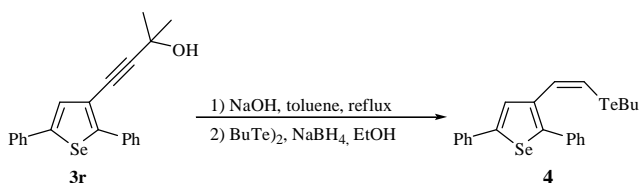
^a Reactions were performed in the presence of **1a-c** (0.25 mmol), **2a-l** (0.75 mmol), using THF (3 mL) as solvent at room temperature for 24 h.

^b The yields are given for isolated products.

^c Reaction time 30 h.

In an attempt to broaden the scope of our methodology, the possibility of performing the reaction using other 3-iodoselenophenes was also investigated. As illustrated in table 2, the cross-coupling reaction of **1b-c** with arylzinc chlorides, under the same reaction conditions, led to the corresponding coupling products **3m-q** in good yields (Table 2; entries 13-17).

The 3-alkynylselenophenes obtained by this protocol appear highly promising as intermediates for the preparation of more highly substituted selenophenes. In this context, we have carried out the synthesis of vinylic telluride **4** using compound **3r** as a starting material, which was obtained using the procedure described here in 58% yield. Many classes of organotellurium compounds have been prepared and studied to date, vinylic tellurides are certainly the most useful and promising compounds in view of the usefulness in the organic synthesis, including in the synthesis of natural products.¹¹ Thus, 3-alkynylselenophene **3r** was reacted with NaOH in toluene under reflux for 4 h. Then the terminal alkyne generated *in situ* reacts with BuTeTeBu and NaBH₄ in ethanol, under reflux, to give the corresponding vinylic telluride **4** (Scheme 4).¹²



Scheme 4

In summary, we have explored the Negishi cross-coupling reaction of 3-iodoselenophene derivatives with several organozinc compounds in the presence of catalytic amount of Pd(PPh₃)₄ under mild reaction conditions (room temperature) and established a new route to obtain polyaromatic

compounds in good to excellent yields. Analysis of the ¹H and ¹³C NMR spectra showed that all the obtained products presented data in full agreement with their assigned structures.

Acknowledgments

We are grateful to FAPERGS, CAPES (SAUX) and CNPq for financial support. CNPq are also acknowledged for the fellowships (R. F. S. and G. Z.).

Notes and references

- a) Miyaura, N. *Cross-Coupling Reactions. A Practical Guide*, Springer-Verlag, Berlin, **2002**.
 b) Diederich, F.; Stang, P. J. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Wiley-VCH: Weinheim, **1998**.
- a) Negishi, E.; Anastasia, L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1979. b) Negishi, E. In *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; Wiley and Sons: New York, 2002; Vols. 1 and 2. c) Li, J. J.; Gribble, G. W. *Palladium in Heterocyclic Chemistry*; Tetrahedron Organic Chemistry Series; Pergamon: Amsterdam, 2000; Vol. 20. d) Negishi, E.; Hu, Q.; Huang, Z.; Qian, M.; Wang, G. *Aldrichimica Acta* **2005**, *38*, 71-88.
- a) Knochel, P.; Singer, R. D. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117. b) Staubitz, A.; Dohle, W.; Knochel, P. *Synthesis* **2003**, 233. c) Gommermann, N.; Koradin, C.; Knochel, P. *Synthesis* **2002**, 2143. d) Knochel, P.; Millot, N.; Rodriguez, A. L. *Org. React.* **2001**, *58*, 417.
- (a) Zeni, G.; Ludtke, D. S.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1032. (b) Zeni, G.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 731.
- Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255.
- "*Chemistry and Biology of Naturally-occurring Acetylenes and Related Compounds*" Lain, J.; Breteler, H.; Arnason, T.; Hansen, L. Eds. Elsevier, Amsterdam, 1988.
- a) Barros, O. S. R.; Favero, A.; Nogueira, C. W.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2179. b) Prediger, P.; Moro, A. V.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L.; Rocha, J. B. T.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3786. c) Barros, O. S. R.; Nogueira, C. W.; Stangerlin, E. C.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *J. Org. Chem.*

- 2006, 71, 1552. d) Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2647. e) Panatieri, R. B.; Reis, J. S.; Borges, L. P.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Synlett* **2006**, 18, 3161.
8. (a) Zeni, G.; Alves, D.; Braga, A. L.; Stefani, H. A.; Nogueira, C. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4823. (b) Alves, D.; Schumacher, R. F.; Brandão, R.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Synlett* **2006**, 7, 1035.
9. Alves, D.; Luchese, C.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6726.
10. **General Procedure for the Cross-Coupling Reaction.** A 10 mL Schlenk tube, equipped with a magnetic bar, rubber septum and argon, containing previously prepared the organozinc compound (0.75 mmol),⁸ was charged sequentially with the 3-iodoselenophene derivative (0.25 mmol) and Pd(PPh₃)₄ (0.0028g, 0.0025 mmol). The yellow mixture was stirred at room temperature and the reaction time was determined monitoring the reaction by TLC. The reaction mixture was then quenched with aqueous NH₄Cl (5 mL), washed with CH₂Cl₂ (3 x 5 mL), dried with MgSO₄ and the solvent removed under vacuum. The products were purified by column chromatography. Selected spectral and analytical data for **3c**: yield: 0.068 g (70%). ¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃): *d* 7.57-7.53 (m, 4H), 7.44 (s, 1H), 7.39-7.22 (m, 10H). ¹³C NMR: (100 MHz, CDCl₃): *d* 148.83, 144.45, 139.50, 136.04, 135.92, 135.84, 132.78, 130.43, 129.20, 128.96, 128.90, 128.53, 127.57, 127.49, 126.19, 126.02. MS (relative intensity) *m/z*: 358 (100), 282 (71), 204 (35), 128 (63), 111 (44), 77 (29). HRMS calcd for C₂₂H₁₅ClSe: 394.0027. Found: 394.0032.
11. (a) Zeni, G.; Panatieri, R. B.; Lissner, E.; Menezes, P.H.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 819. (b) Alves, D.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8761. (c) Marino, J. P.; McClure, M. S.; Holub, D. P.; Comasseto, J. V.; Tucci, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1664.
12. Alves, D.; Reis, J. S.; Luchese, C.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, Article in press.