



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA DE
(Z)-SELENOENINOS: SÍNTESE E REATIVIDADE
DE 3-IODOSELENOFENOS**

Tese de Doutorado

DIEGO ALVES

PPGQ

Santa Maria, RS, Brasil

2008

**REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA DE
(Z)-SELENOENINOS: SÍNTESE E REATIVIDADE DE
3-IODOSELENOFENOS**

Por

DIEGO ALVES

Tese apresentada no Programa de Pós-Graduação em Química,
Área de Concentração em Química Orgânica, na Universidade
Federal de Santa Maria (RS), como requisito parcial para a
obtenção do grau de Doutor em Química

PPGQ

Santa Maria, RS, Brasil

2008

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

A COMISSÃO EXAMINADORA ABAIXO ASSINADA, APROVA A TESE

**REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA DE (Z)-SELENOENINOS:
SÍNTESE E REATIVIDADE DE 3-IODOSELENOFENOS**

ELABORADA POR:

DIEGO ALVES

COMO REQUISITO PARCIAL PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR
EM QUÍMICA

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof. Dr. Gilson Zeni – Orientador – UFSM

Prof. Dr. Luiz Carlos Dias – UNICAMP

Prof. Dr. Paulo Henrique Menezes – UFPE

Prof. Dr. Antônio Luiz Braga – UFSM

Prof. Dr. Nilo Zanatta – UFSM

Santa Maria, 25 de Janeiro de 2008

Aos meus pais e irmã, pessoas fundamentais em minha vida que tiveram paciência e jamais mediram esforços para me proporcionar uma educação de qualidade. Este trabalho é dedicado a vocês.

À Lucielli, minha namorada, meu amor, minha amiga e conselheira, companheira em todas as horas. Não existem palavras para descrever meu agradecimento por todo amor, dedicação, compreensão e paciência. Só sei que esta conquista também é sua.

Ao Prof. Gilson, meus sinceros agradecimentos pela orientação desde a Iniciação Científica. Fica aqui expressado o meu reconhecimento pelos conhecimentos transmitidos e pela liberdade para a execução dos trabalhos durante esses anos.

AGRADECIMENTOS

Aos antigos: *Rodrigo Panatieri, Jesus, Dagoberto, Elíseo, Marcelo, Angélica, Cristiane, Olga, Caren, Adriane, Patrícia, Rafael, Joel, Giovanni e Tiagão*, e atuais: *Alisson, Anderson, Zé Neto, Juliano, André Stein, Ricardo Schumacher, Elvis, Benhur, Flávia, Caroline, Twana, Daniela, colegas, amigos e irmãos de Laboratório*, deixo o meu muito obrigado pela amizade, paciência, parceria, conversa e apoio em todos os momentos.

Aos colegas do laboratório da Prof. Cristina, desde os primeiros tempos de Pós-Graduação, pela amizade, companheirismo, cervejadas, colaborações e convivência diária como “vizinhos de porta”.

Aos amigos do Laboratório do Prof. Braga, antigos e novos, pela amizade, companheirismo, buscas por olivas e saudáveis discussões no decorrer dos anos.

A Flávia e a Carol pela disponibilidade, paciência e fins de semana para realizar os experimentos de RMN na hora em que fosse necessário, principalmente quando elas sabiam que era um “telureto vinílico”.

Ao Ricardo Schumacher (Merlin), meu “primeiro aluno de iniciação científica” com trabalho publicado, um agradecimento especial pela grande parceria, dedicação e imaginação, sempre demonstrada ao longo no desenvolvimento dos trabalhos.

Aos colegas e ex-colegas dos laboratórios dos professores Cláudio e João Batista, pela amizade e convivência. Um grande obrigado também a estes Professores pelos ensinamentos e amizade ao longo dos anos.

A Prof. Dr^a. e “Entidade” Cristina Nogueira, um agradecimento especial, pela grande amizade, paciência com todas as brincadeiras, caronas, preciosos conselhos e colaboração em todas as etapas de realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Antônio Luíz Braga, pela amizade e valiosos ensinamentos desde os primeiros passos na Pós-Graduação.

A todos meus companheiros de apartamento, seja da Venâncio Aires ou da Benjamin Constant, pela grande amizade, façanhas e consideração demonstradas durante todos estes anos de convivência.

Aos amigos das horas de Café no Laboratório, sendo estes cafés da manhã, da tarde ou de rotina. Certamente o “acetato nosso de cada dia” fará falta.

Ao pessoal do “banquete diário”: Shupakazinho, Merlin, Carudo, Serginho, Carabali, Babaloo, Ploc, Mascando o Tergal, Manaco, Independence Day, Zé do Cofre, Juju, Missim, Náufrago, Paraguaia, Guilsa, Tsunami, De Menor, Pouca Bóia. Fica a palavra de gratidão do CDR por toda a bóia e fartura oferecida todos os dias no laboratório. Encerro meu agradecimento a vocês com três palavras: “Agora não, obrigado”.

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

Aos funcionários, Ademir e Valéria pela amizade e trabalho eficiente frente à Coordenação do PPGQ.

Às agências financiadoras FAPERGS, CNPq e CAPES, pelas bolsas e auxílios concedidos.

***"Imagination is better than knowledge.
Knowledge is limited. Imagination
encircles the world".***

Albert Einstein

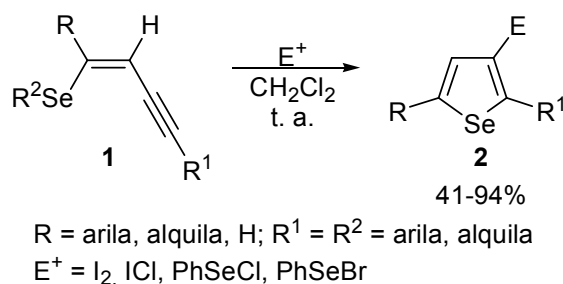
RESUMO

Título: Reações de Ciclização Eletrofílica de (Z)-Selenoeninos: Síntese e Reatividade de 3-Iodoselenofenos

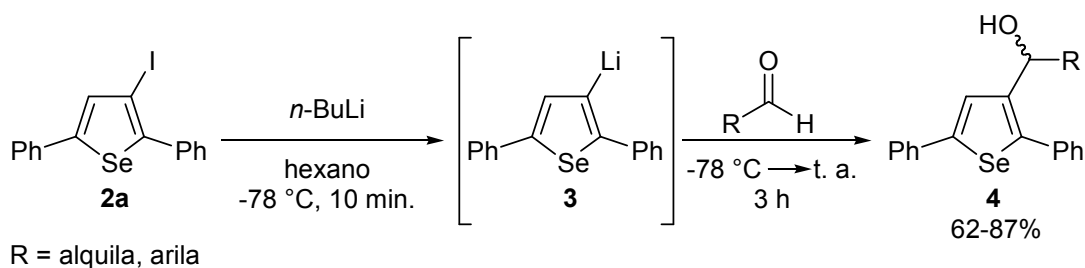
Autor: Diego Alves

Orientador: Prof. Dr. Gilson Zeni

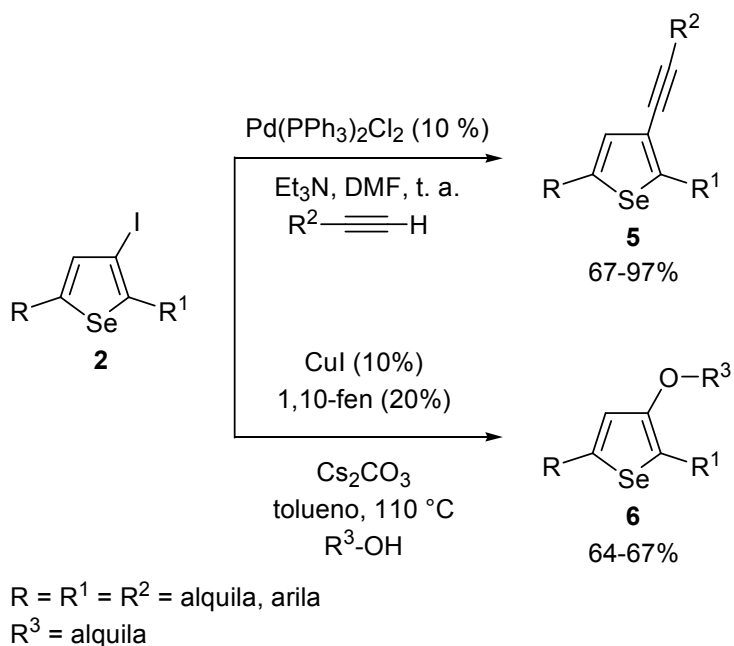
No presente trabalho, desenvolveu-se uma metodologia de obtenção de derivados de selenofenos funcionalizados na posição 3 do anel heteroarômático **2**, via reações de ciclização eletrofílica de (Z)-Selenoeninos **1**. Utilizando-se este protocolo, uma série de (Z)-Selenoeninos **1** foi preparada através de reações de hidrosselenação, sendo estes posteriormente ciclizados com eletrófilos de iodo e selênio, fornecendo os respectivos produtos em rendimentos de moderados a excelentes.



Em uma segunda etapa do trabalho, realizou-se a reação de troca halogênio-lítio do composto 3-Iodoselenofeno **2a**, o qual gerou o intermediário 3-litioselenofeno **3**, que foi capturado com diferentes aldeídos, obtendo-se como produtos uma série de álcoois secundários derivados de selenofenos **4** em bons rendimentos.



Em uma última etapa do trabalho, a reatividade de 3-iodoselenofenos **2** obtidos através das reações de ciclização, foi testada frente a reações de acoplamento do tipo Sonogashira catalisadas por sais de paládio com alquinos terminais, bem como frente a reações de acoplamento do tipo Ullmann catalisadas por sais de cobre com álcoois alifáticos. Os respectivos produtos de acoplamento, 3-alkinilselenofenos **5** e éteres derivados de selenofenos **6**, foram obtidos em bons rendimentos, sob condições de reação brandas.



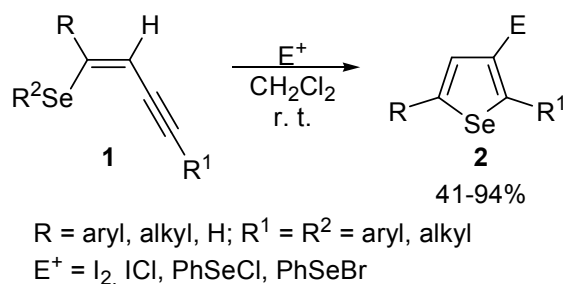
ABSTRACT

Title: **Electrophilic Cyclization of (Z)-Selenoenynes: Synthesis and Reactivity of 3-Iodoselenophenes**

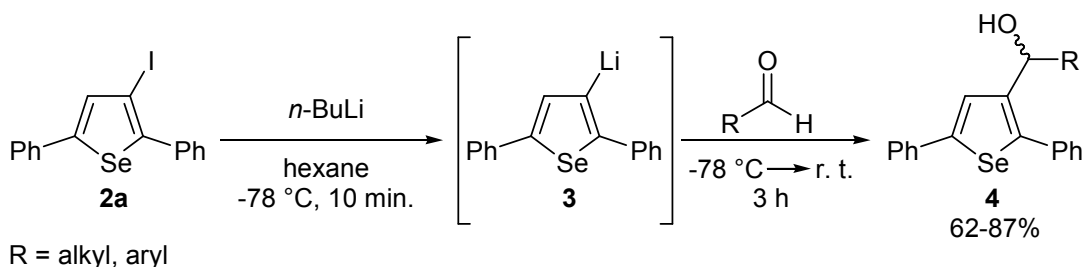
Author: Diego Alves

Academic Advisor: Prof. Dr. Gilson Zeni

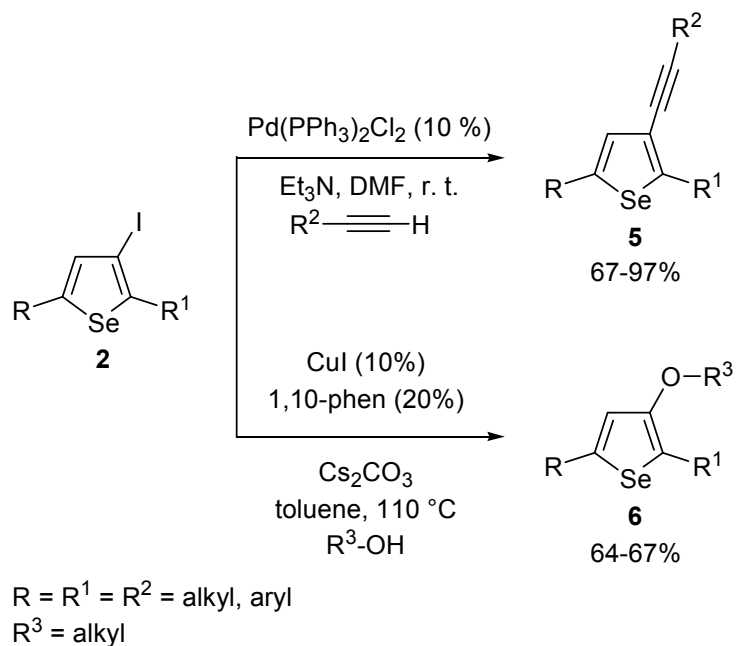
In this work, we present the results on the electrophilic cyclization reaction of (Z)-selenoenynes **1** to obtain functionalized selenophene derivatives **2**. A range of (Z)-selenoenynes **1** were synthesized by hydroselenation reaction and cyclized with iodine or selenium electrophiles furnishing the corresponding products in moderate to excellent yields.



After that, the obtained 3-iodoselenophene **2a** was readily transformed to more complex products using a halogen-lithium exchange reaction and trapping the formed intermediate 3-lithium-selenophene **3** with aldehydes, giving the desired secondary alcohols **4** in good yields.



Finally, the reaction of 3-iodoselenophenes **2** with terminal alkynes or with alkyl alcohols via palladium or copper catalyzed cross-coupling reaction produced Sonogashira or Ullmann type products, respectively. These products, 3-alkynylselenophenes **5** and selenophene eters **6**, were obtained in good yields under mild reaction conditions.



ÍNDICE

| | |
|---|-------|
| <i>Agradecimentos</i> | vii |
| <i>Resumo</i> | X |
| <i>Abstract</i> | xii |
| <i>Lista de Tabelas</i> | xvii |
| <i>Lista de Figuras</i> | xviii |
| <i>Lista de Siglas, Abreviaturas e Símbolos</i> | xxii |
| <i>Introdução e Objetivos</i> | 1 |
| | |
| Capítulo 1: Revisão da Literatura | 8 |
| 1.1. <i>Compostos Heterocíclicos e Heteroaromáticos</i> | 9 |
| 1.2. <i>Reações de Ciclização Eletrofílica</i> | 11 |
| 1.3. <i>Síntese e Reatividade de Calcogenofenos contendo átomos de Selênio e Telúrio</i> | 18 |
| | |
| Capítulo 2: Apresentação e Discussão dos Resultados | 25 |
| 2.1. <i>Reações de Ciclização Eletrofílica de (Z)-Selenoeninos</i> | 26 |
| 2.2. <i>Aplicação do 2,5-Difenil-3-Iodoselenofeno em Reações de Troca Halogênio-Lítio</i> | 37 |
| 2.3. <i>Aplicação dos 3-Iodoselenofenos em Reações de Acoplamento Catalisadas por Sais de Paládio e Cobre</i> | 43 |
| 2.3.1. <i>Reação de Acoplamento do Tipo Sonogashira</i> | 43 |
| 2.3.2. <i>Reação de Acoplamento do Tipo Ullmann</i> | 53 |

| | |
|---|----|
| Considerações Finais | 56 |
| Capítulo 3: Parte Experimental | 58 |
| 3.1. Materiais e Métodos | 59 |
| 3.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear | 59 |
| 3.1.2. Espectrometria de Massas..... | 59 |
| 3.1.3. Rota-evaporadores | 59 |
| 3.1.4. Solventes e Reagentes | 60 |
| 3.2. Procedimentos Experimentais | 61 |
| 3.2.1. Preparação do Pd(PPh ₃) ₄ | 61 |
| 3.2.2. Preparação do PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ | 61 |
| 3.2.3. Preparação do PdCl ₂ (PhCN) ₂ | 62 |
| 3.2.4. Preparação do Pd(acac) ₂ | 62 |
| 3.2.5. Preparação do Pd(dppe) ₂ | 62 |
| 3.2.6. Preparação do Pd(dba) ₂ | 63 |
| 3.2.7. Procedimento geral para preparação dos (Z)-selenoeninos 1a-b e 1d-f | 63 |
| 3.2.8. Procedimento geral para preparação dos (Z)-selenoeninos 1c e 1g-m | 65 |
| 3.2.9. (Z)-1-(<i>n</i> -Butilselena)-4-fenil-but-1-en-3-ino (1n)..... | 68 |
| 3.2.10. (Z)-1-(<i>n</i> -Butilselena)-oct-1-en-3-ino (1o)..... | 69 |
| 3.2.11. Procedimento Geral para Iodociclizações..... | 69 |
| 3.2.12. Procedimento Geral para ciclizações com PhSeBr e PhSeCl..... | 72 |
| 3.2.13. 2,5-Difenilselenofeno (4a) pela reação do composto 2a com <i>n</i> -BuLi em hexano..... | 73 |
| 3.2.14. Procedimento geral para reações do intermediário 2,5-difenil-3-litioselenofeno (3) com aldeídos..... | 73 |
| 3.2.15. Procedimento Geral para Reações de Acoplamento de 3-iodoselenofenos com Alquinos..... | 77 |
| 3.2.16. Procedimento geral para preparação do Telureto Vinílico 60 | 83 |
| 3.2.17. Procedimento Geral para Reações de Acoplamento do 3-iodoselenofeno (2a) com Álcoois Alifáticos..... | 84 |

| | |
|--|------------|
| Referências Bibliográficas | 86 |
| Capítulo 4: Espectros Seleccionados | 93 |
| Anexos | 149 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|-------------------|--|----|
| Tabela 1 - | Estudo de solventes nas reações de ciclização do composto 1a com I ₂ | 29 |
| Tabela 2 - | Influência do grupamento R ligado ao selênio nas reações de ciclização..... | 31 |
| Tabela 3 - | Reações de ciclização com diferentes eletrófilos ou (Z)-Selenoeninos..... | 33 |
| Tabela 4 - | Otimização da reação de troca halogênio-lítio..... | 38 |
| Tabela 5 - | Reações do intermediário 2,5-difenil-3-litioselenofeno 3 com aldeídos..... | 39 |
| Tabela 6 - | Estudo dos catalisadores de paládio..... | 44 |
| Tabela 7 - | Otimização da condição da reação de Acoplamento..... | 45 |
| Tabela 8 - | Acoplamento com diferentes alquinos terminais e 3-iodoselenofenos..... | 48 |

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|--------------------|---|-----|
| Figura 1 - | Estrutura geral do AZT 7 | 2 |
| Figura 2 - | Estrutura do D-501036 8 | 4 |
| Figura 3 - | Fármacos contendo unidade heterocíclica..... | 9 |
| Figura 4 - | Exemplos de calcogenofenos..... | 10 |
| Figura 5 - | Estrutura geral dos selenofenos 2 | 27 |
| Figura 6 - | Espectro de RMN ¹ H do composto 1a em CDCl ₃ a 200 MHz... | 94 |
| Figura 7 - | Espectro de RMN ¹³ C do composto 1a em CDCl ₃ a 100 MHz.. | 94 |
| Figura 8 - | Espectro de RMN ¹ H do composto 1b em CDCl ₃ a 200 MHz... | 95 |
| Figura 9 - | Espectro de RMN ¹³ C do composto 1b em CDCl ₃ a 100 MHz.. | 95 |
| Figura 10 - | Espectro de RMN ¹ H do composto 1c em CDCl ₃ a 400 MHz... | 96 |
| Figura 11 - | Espectro de RMN ¹³ C do composto 1c em CDCl ₃ a 100 MHz.. | 96 |
| Figura 12 - | Espectro de RMN ¹ H do composto 1d em CDCl ₃ a 200 MHz... | 97 |
| Figura 13 - | Espectro de RMN ¹³ C do composto 1d em CDCl ₃ a 100 MHz.. | 97 |
| Figura 14 - | Espectro de RMN ¹ H do composto 1e em CDCl ₃ a 200 MHz... | 98 |
| Figura 15 - | Espectro de RMN ¹³ C do composto 1e em CDCl ₃ a 100 MHz.. | 98 |
| Figura 16 - | Espectro de RMN ¹ H do composto 1g em CDCl ₃ a 400 MHz... | 99 |
| Figura 17 - | Espectro de RMN ¹³ C do composto 1g em CDCl ₃ a 100 MHz.. | 99 |
| Figura 18 - | Espectro de RMN ¹ H do composto 1h em CDCl ₃ a 400 MHz... | 100 |
| Figura 19 - | Espectro de RMN ¹³ C do composto 1h em CDCl ₃ a 100 MHz.. | 100 |
| Figura 20 - | Espectro de RMN ¹ H do composto 1i em CDCl ₃ a 400 MHz.... | 101 |
| Figura 21 - | Espectro de RMN ¹³ C do composto 1i em CDCl ₃ a 100 MHz.. | 101 |
| Figura 22 - | Espectro de RMN ¹ H do composto 1j em CDCl ₃ a 200 MHz.... | 102 |
| Figura 23 - | Espectro de RMN ¹³ C do composto 1j em CDCl ₃ a 100 MHz.. | 102 |
| Figura 24 - | Espectro de RMN ¹ H do composto 1k em CDCl ₃ a 400 MHz... | 103 |
| Figura 25 - | Espectro de RMN ¹³ C do composto 1k em CDCl ₃ a 100 MHz.. | 103 |
| Figura 26 - | Espectro de NOESY 1D do composto 1k | 104 |
| Figura 27 - | Espectro de NOESY 1D do composto 1k | 104 |
| Figura 28 - | Espectro de RMN ¹ H do composto 1l em CDCl ₃ a 400 MHz.... | 105 |
| Figura 29 - | Espectro de RMN ¹³ C do composto 1l em CDCl ₃ a 100 MHz... | 105 |
| Figura 30 - | Espectro de RMN ¹ H do composto 1m em CDCl ₃ a 400 MHz.. | 106 |
| Figura 31 - | Espectro de RMN ¹³ C do composto 1m em CDCl ₃ a 100 MHz. | 106 |

| | | |
|--------------------|---|-----|
| Figura 32 - | Espectro de HMBC do composto 1m | 107 |
| Figura 33 - | Espectro de RMN ^1H do composto 1n em CDCl_3 a 400 MHz... | 108 |
| Figura 34 - | Espectro de RMN ^{13}C do composto 1n em CDCl_3 a 100 MHz. | 108 |
| Figura 35 - | Espectro de RMN ^1H do composto 1o em CDCl_3 a 400 MHz... | 109 |
| Figura 36 - | Espectro de RMN ^{13}C do composto 1o em CDCl_3 a 100 MHz.. | 109 |
| Figura 37 - | Espectro de RMN ^1H do composto 2a em CDCl_3 a 200 MHz... | 110 |
| Figura 38 - | Espectro de RMN ^{13}C do composto 2a em CDCl_3 a 100 MHz.. | 110 |
| Figura 39 - | Espectro de RMN ^1H do composto 2b em CDCl_3 a 400 MHz... | 111 |
| Figura 40 - | Espectro de RMN ^{13}C do composto 2b em CDCl_3 a 100 MHz. | 111 |
| Figura 41 - | Espectro de RMN ^1H do composto 2c em CDCl_3 a 200 MHz... | 112 |
| Figura 42 - | Espectro de RMN ^{13}C do composto 2c em CDCl_3 a 50 MHz.... | 112 |
| Figura 43 - | Espectro de RMN ^1H do composto 2d em CDCl_3 a 200 MHz... | 113 |
| Figura 44 - | Espectro de RMN ^{13}C do composto 2d em CDCl_3 a 50 MHz.... | 113 |
| Figura 45 - | Espectro de RMN ^1H do composto 2e em CDCl_3 a 200 MHz... | 114 |
| Figura 46 - | Espectro de RMN ^{13}C do composto 2e em CDCl_3 a 50 MHz.... | 114 |
| Figura 47 - | Espectro de RMN ^1H do composto 2f em CDCl_3 a 200 MHz.... | 115 |
| Figura 48 - | Espectro de RMN ^{13}C do composto 2f em CDCl_3 a 100 MHz... | 115 |
| Figura 49 - | Espectro de RMN ^1H do composto 2g em CDCl_3 a 200 MHz... | 116 |
| Figura 50 - | Espectro de RMN ^{13}C do composto 2g em CDCl_3 a 50 MHz.... | 116 |
| Figura 51 - | Espectro de RMN ^1H do composto 2h em CDCl_3 a 200 MHz... | 117 |
| Figura 52 - | Espectro de RMN ^{13}C do composto 2h em CDCl_3 a 50 MHz.... | 117 |
| Figura 53 - | Espectro de RMN ^1H do composto 2i em CDCl_3 a 400 MHz.... | 118 |
| Figura 54 - | Espectro de RMN ^{13}C do composto 2i em CDCl_3 a 100 MHz... | 118 |
| Figura 55 - | Espectro de RMN ^1H do composto 2j em CDCl_3 a 400 MHz.... | 119 |
| Figura 56 - | Espectro de RMN ^{13}C do composto 2j em CDCl_3 a 100 MHz... | 119 |
| Figura 57 - | Espectro de RMN ^1H do composto 4a em CDCl_3 a 400 MHz... | 120 |
| Figura 58 - | Espectro de RMN ^{13}C do composto 4a em CDCl_3 a 50 MHz.... | 120 |
| Figura 59 - | Espectro de RMN ^1H do composto 4b em CDCl_3 a 400 MHz... | 121 |
| Figura 60 - | Espectro de RMN ^{13}C do composto 4b em CDCl_3 a 100 MHz.. | 121 |
| Figura 61 - | Espectro de RMN ^1H do composto 4c em CDCl_3 a 400 MHz... | 122 |
| Figura 62 - | Espectro de RMN ^{13}C do composto 4c em CDCl_3 a 50 MHz.... | 122 |
| Figura 63 - | Espectro de RMN ^1H do composto 4d em CDCl_3 a 200 MHz... | 123 |
| Figura 64 - | Espectro de RMN ^{13}C do composto 4d em CDCl_3 a 100 MHz.. | 123 |

| | | |
|--------------------|---|-----|
| Figura 65 - | Espectro de RMN ^1H do composto 4e em CDCl_3 a 200 MHz... | 124 |
| Figura 66 - | Espectro de RMN ^{13}C do composto 4e em CDCl_3 a 100 MHz.. | 124 |
| Figura 67 - | Espectro de RMN ^1H do composto 4f em CDCl_3 a 200 MHz.... | 125 |
| Figura 68 - | Espectro de RMN ^{13}C do composto 4f em CDCl_3 a 100 MHz... | 125 |
| Figura 69 - | Espectro de RMN ^1H do composto 4g em CDCl_3 a 200 MHz... | 126 |
| Figura 70 - | Espectro de RMN ^{13}C do composto 4g em CDCl_3 a 100 MHz.. | 126 |
| Figura 71 - | Espectro de RMN ^1H do composto 4h em CDCl_3 a 200 MHz... | 127 |
| Figura 72 - | Espectro de RMN ^{13}C do composto 4h em CDCl_3 a 100 MHz.. | 127 |
| Figura 73 - | Espectro de RMN ^1H do composto 4i em CDCl_3 a 200 MHz.... | 128 |
| Figura 74 - | Espectro de RMN ^{13}C do composto 4i em CDCl_3 a 100 MHz... | 128 |
| Figura 75 - | Espectro de RMN ^1H do composto 4j em CDCl_3 a 200 MHz.... | 129 |
| Figura 76 - | Espectro de RMN ^{13}C do composto 4j em CDCl_3 a 100 MHz... | 129 |
| Figura 77 - | Espectro de RMN ^1H do composto 4k em CDCl_3 a 200 MHz... | 130 |
| Figura 78 - | Espectro de RMN ^{13}C do composto 4k em CDCl_3 a 100 MHz.. | 130 |
| Figura 79 - | Espectro de RMN ^1H do composto 5a em CDCl_3 a 400 MHz... | 131 |
| Figura 80 - | Espectro de RMN ^{13}C do composto 5a em CDCl_3 a 100 MHz.. | 131 |
| Figura 81 - | Espectro de RMN ^1H do composto 5b em CDCl_3 a 200 MHz... | 132 |
| Figura 82 - | Espectro de RMN ^{13}C do composto 5b em CDCl_3 a 100 MHz.. | 132 |
| Figura 83 - | Espectro de RMN ^1H do composto 5c em CDCl_3 a 200 MHz... | 133 |
| Figura 84 - | Espectro de RMN ^{13}C do composto 5c em CDCl_3 a 50 MHz.... | 133 |
| Figura 85 - | Espectro de RMN ^1H do composto 5d em CDCl_3 a 200 MHz... | 134 |
| Figura 86 - | Espectro de RMN ^{13}C do composto 5d em CDCl_3 a 50 MHz.... | 134 |
| Figura 87 - | Espectro de RMN ^1H do composto 5e em CDCl_3 a 200 MHz... | 135 |
| Figura 88 - | Espectro de RMN ^{13}C do composto 5e em CDCl_3 a 100 MHz.. | 135 |
| Figura 89 - | Espectro de RMN ^1H do composto 5f em CDCl_3 a 200 MHz.... | 136 |
| Figura 90 - | Espectro de RMN ^{13}C do composto 5f em CDCl_3 a 100 MHz... | 136 |
| Figura 91 - | Espectro de RMN ^1H do composto 5g em CDCl_3 a 400 MHz... | 137 |
| Figura 92 - | Espectro de RMN ^{13}C do composto 5g em CDCl_3 a 100 MHz.. | 137 |
| Figura 93 - | Espectro de RMN ^1H do composto 5h em CDCl_3 a 200 MHz... | 138 |
| Figura 94 - | Espectro de RMN ^{13}C do composto 5h em CDCl_3 a 100 MHz.. | 138 |
| Figura 95 - | Espectro de RMN ^1H do composto 5i em CDCl_3 a 200 MHz.... | 139 |
| Figura 96 - | Espectro de RMN ^{13}C do composto 5i em CDCl_3 a 100 MHz... | 139 |
| Figura 97 - | Espectro de RMN ^1H do composto 5j em CDCl_3 a 200 MHz.... | 140 |

| | | |
|---------------------|--|-----|
| Figura 98 - | Espectro de RMN ^{13}C do composto 5j em CDCl_3 a 50 MHz..... | 140 |
| Figura 99 - | Espectro de RMN ^1H do composto 5k em CDCl_3 a 200 MHz... | 141 |
| Figura 100 - | Espectro de RMN ^{13}C do composto 5k em CDCl_3 a 100 MHz.. | 141 |
| Figura 101 - | Espectro de RMN ^1H do composto 5l em CDCl_3 a 200 MHz.... | 142 |
| Figura 102 - | Espectro de RMN ^{13}C do composto 5l em CDCl_3 a 100 MHz... | 142 |
| Figura 103 - | Espectro de RMN ^1H do composto 5m em CDCl_3 a 200 MHz.. | 143 |
| Figura 104 - | Espectro de RMN ^{13}C do composto 5m em CDCl_3 a 100 MHz. | 143 |
| Figura 105 - | Espectro de RMN ^1H do composto 5n em CDCl_3 a 200 MHz... | 144 |
| Figura 106 - | Espectro de RMN ^{13}C do composto 5n em CDCl_3 a 50 MHz.... | 144 |
| Figura 107 - | Espectro de RMN ^1H do composto 5o em CDCl_3 a 200 MHz... | 145 |
| Figura 108 - | Espectro de RMN ^{13}C do composto 5o em CDCl_3 a 100 MHz.. | 145 |
| Figura 109 - | Espectro de RMN ^1H do composto 60 em CDCl_3 a 400 MHz... | 146 |
| Figura 110 - | Espectro de RMN ^{13}C do composto 60 em CDCl_3 a 100 MHz.. | 146 |
| Figura 111 - | Espectro de RMN ^1H do composto 6a em CDCl_3 a 400 MHz... | 147 |
| Figura 112 - | Espectro de RMN ^{13}C do composto 6a em CDCl_3 a 100 MHz.. | 147 |
| Figura 113 - | Espectro de RMN ^1H do composto 6b em CDCl_3 a 400 MHz... | 148 |
| Figura 114 - | Espectro de RMN ^{13}C do composto 6b em CDCl_3 a 100 MHz.. | 148 |

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

°C - Graus Celsius

1,10-fen – 1,10-fenantrolina

acac – acetilacetato

Ar - Arila

dba - Dibenzilideno acetona

DBN - Diazabiciclo[3.4.0]-noneno

DME - 1,2-Dimetoxietano

DMF - *N,N*-Dimetilformamida

DMSO – Dimetil sulfóxido

dppe - Bis-(difenilfosfino)-etano

LHMDS – Hexametildisililazida de lítio

***m*-CPBA** – Ácido metacloroperbenzóico

NBS – *N*-bromosuccinimida

NIS – *N*-iodosuccinimida

Ph – Fenila

RMN ¹³C - Ressonância Magnética Nuclear de Carbono Treze

RMN ¹H - Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

t. a. - Temperatura Ambiente

TBAF – Fluoreto de tetrabutil amônio

Th – Tienila

THF - Tetraidrofurano

TMEDA - *N,N,N,N*-Tetrametiletlenodiamina

TMS - Trimetilsilano

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 dado interessante é que 85% dos fármacos disponíveis na medicina moderna são de origem sintética. Destes, 62% são heterocíclicos, sendo que 91% contém nitrogênio, 24% enxofre e 16,5% oxigênio em seu núcleo base.¹

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.

A Zidovudina (Figura 1), mais conhecida como AZT 7, sem dúvida nenhuma é um dos mais conhecidos anti-HIV, o qual ilustra exemplarmente as afirmações anteriores.

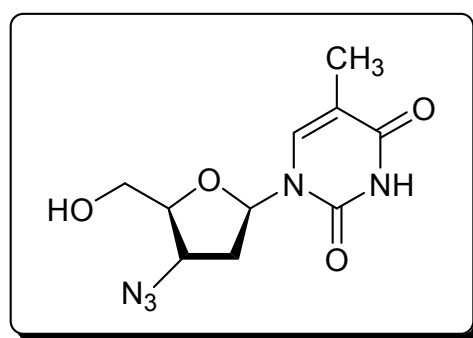


Figura 1. Estrutura do AZT 7

Em uma abordagem mais comercial, as doenças tropicais, parasitárias, viróticas ou provocadas por protozoários tornaram-se um grande alvo econômico

¹ Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos*, Artemed Editora, Porto Alegre, RS, 2001, 53.

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.

Nesse contexto, reações de ciclização eletrofílica de compostos insaturados, tornaram-se uma metodologia versátil para a síntese de unidades heterocíclicas.² Importantes compostos heterocíclicos, tais como, indóis,^{2a-b} benzo[*b*]furanos,^{2c-d} benzo[*b*]tiofenos,^{2e-f} benzo[*b*]selenofenos,^{2g} tiofenos,^{2h} furanos,²ⁱ pirróis,^{2j} entre outros,^{2k-v} podem ser sintetizados utilizando-se este protocolo.

Dentre estas 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. A incorporação do átomo de selênio em moléculas orgânicas permite a preparação de inúmeros compostos, com propriedades já reconhecidas.

² (a) Barluenga, J.; Trincado, M.; Rubio, E.; Gonzalez, J. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2406. (b) Yue, D.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 62. (c) Yue, D.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10292. (d) Arcadi, A.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F.; Moro, L. *Synlett* **1999**, 1432. (e) Yue, D.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1905. (f) Hessian, K. O.; Flynn, B. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4377. (g) Kesharwani, T.; Worlikar, S. A.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2307. (h) Flynn, B. L.; Flynn, G. P.; Hamel, E.; Jung, M. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2341. (i) Sniady, A.; Wheeler, K. A.; Dembinski, R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1769. (j) Knight, D. W.; Redfern, A. L.; Gilmore, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 622. (k) Huang, Q.; Hunter, J. A.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3437. (l) Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5936. (m) Yue, D.; Della Ca, N.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1581. (n) Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1432. (o) Yao, T.; Campo, M. A.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3511. (p) Zhou, C.; Dubrovsky, A. V.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1626. (q) Waldo, J. P.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5203. (r) Arcadi, A.; Cacchi, S.; Giuseppe, S. D.; Fabrizi, G.; Marinelli, F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2409. (s) Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B.; Pereira, M. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9503. (t) Bellina, F.; Biagetti, M.; Carpita, A.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2857. (u) Peng, A.; Ding, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15006. (v) Djuardi, E.; McNelis, E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7193.

Adicionalmente, compostos orgânicos de selênio têm atraído considerável atenção em síntese orgânica devido a sua utilidade em um extraordinário número de reações,³ incluindo a formação de novas ligações carbono-carbono,⁴ bem como por apresentarem propriedades toxicológicas e farmacológicas.⁵

Ainda sobre compostos orgânicos de selênio, derivados de selenofenos são de grande importância em química orgânica devido as suas excelentes propriedades elétricas. Estes compostos também apresentam destacadas atividades biológicas, como por exemplo, o composto denominado D-501036 **8** (Figura 2).⁶ Este derivado de selenofeno apresenta atividade anti-tumoral, atuando diretamente na apoptose de células cancerígenas de humanos.

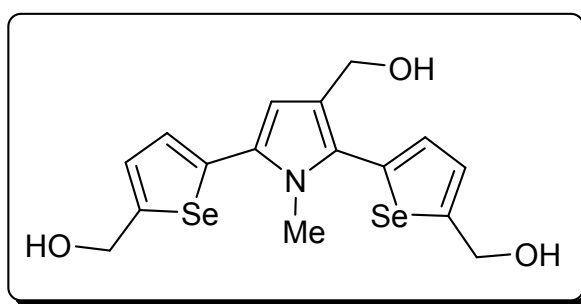


Figura 2. Estrutura do D-501036 **8**

³ (a) *Organoselenium Chemistry*. Em *Topics in Current Chemistry* 208; Wirth, T., Ed.; Springer-Verlag: Heidelberg, 2000. (b) Krief, A. Em *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Abel, E. V.; Stone, F. G. A.; Wilkinson, G., Eds.; Pergamon Press: New York, 1995; Vol. 11, Chapter 13. (c) Paulmier, C. *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*; Em *Organic Chemistry Series 4*; Baldwin, J. E., Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1986. (d) Sharpless, K. B.; Young, M. W.; Lauer, R. F. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 22, 1979. (e) Reich, H. J. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2570. (f) Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 7154. (g) Sevrin, M.; Vanende, D.; Krief, A. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 30, 2643. (h) Sevrin, M.; Dumont, W.; Hevesi, L. D.; Krief, A. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 30, 2647. (i) Seebach, D.; Peleties, N. *Chem. Ber.* **1972**, 105, 511. (j) Seebach, D.; Beck, A. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1974**, 13, 806. (k) Reich, H. J.; Shah, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 3250.

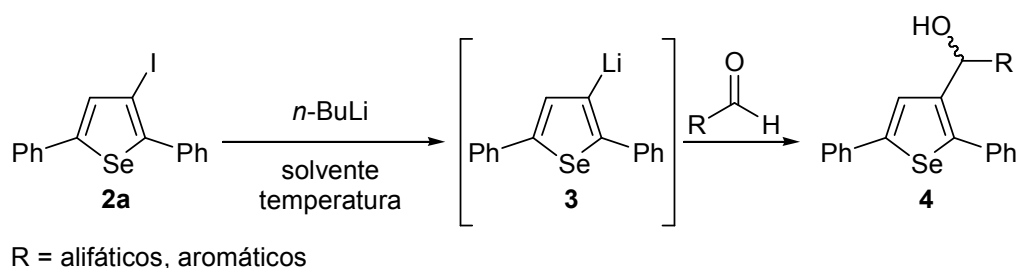
⁴ Silveira, C. C.; Braga, A. L.; Vieira, A. S.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 662.

⁵ (a) Parnham, M. J.; Graf, E. *Prog. Drug. Res.* **1991**, 36, 9. (b) Mugesh, G.; du Mont, W. W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 2125. (c) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255.

⁶ (a) Shiah, H. S.; Lee, W. S.; Juang, S. H.; Hong, P. C.; Lung, C. C.; Chang, C. J.; Chou, K. M.; Chang, J. Y. *Biochemical Pharmacology* **2007**, 73, 610. (b) Juang, S. H.; Lung, C. C.; Hsu, P. C.; Hsu, K. S.; Li, Y. C.; Hong, P. C.; Shiah, H. S.; Kuo, C. C.; Huang, C. W.; Wang, Y. C.; Huang, L.; Chen, T. S.; Chen, S. F.; Fu, K. C.; Hsu, C. L.; Lin, M. J.; Chang, C. J.; Ashendel, C. L.; Chan, T. C. K.; Chou, K. M. Chang, J. Y. *Molecular Cancer Therapeutics* **2007**, 6, 193. (c) Shiah, H. S.; Lee, W. S.; Juang, S. H.; Chang, C. J.; Chang, J. Y. *Clinical Cancer Research* **2005**, 11, 9101.

Adicionalmente, o desenvolvimento de metodologias sintéticas para a preparação de derivados de heterociclos funcionalizados na posição 3 do anel heteroaromático, tem atraído grande atenção da comunidade científica.

Considerando o descrito anteriormente, em uma segunda etapa do trabalho, objetivou-se o estudo da reação de troca halogênio-lítio do composto 3-iodoselenofeno **2a**, obtido via reação de ciclização, onde o intermediário 3-litioselenofeno **3**, formado a partir desta reação, poderia ser capturado com diferentes aldeídos no intuito de formar novas ligações carbono-carbono para a síntese de álcoois secundários derivados de selenofenos **4** (Esquema 2).



Esquema 2

Similarmente aos iodetos arílicos, os 3-iodoselenofenos, devido ao fato de possuírem o átomo de iodo em sua estrutura ligado diretamente a um carbono sp^2 , podem servir como substratos para reações de acoplamento cruzado catalisadas por metais de transição, entre elas Sonogashira,¹⁰ Suzuki,¹¹ Stille,¹² Heck¹³ e Ullmann.¹⁴

Sendo assim, em uma última etapa do trabalho, seria testada a reatividade de 3-iodoselenofenos **2** frente a reações de acoplamento do tipo Sonogashira catalisadas por sais de paládio com alquinos terminais, bem como frente a

Ed. Engl. **2003**, *42*, 4302. (c) Parham, W. E.; Bradsher, C. K. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 300. (d) Rogers, H. R.; Houk, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 522. (e) Rieke, R. D.; Lee, J.; Velarde-Ortiz, R.; Guijarro, A.; Wurst, J. R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5428. (f) Slocum, D. W.; Carroll, A.; Dietzel, P.; Eilerman, S.; Culver, J. P.; McClure, B.; Brown, S.; Holman, R. W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 865. (g) Oshima, K.; Inoue, A.; Kitagawa, K.; Shinokubo, H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4333.

¹⁰ Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467.

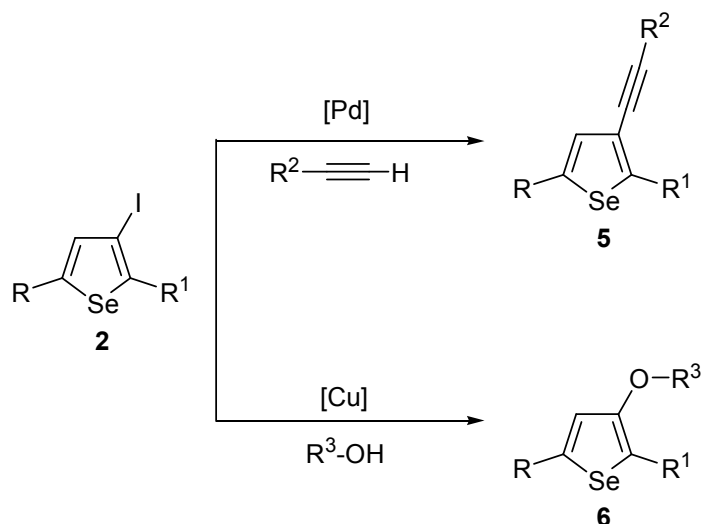
¹¹ Suzuki, A. *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1749.

¹² Scott, W. J.; Peña, M. R.; Sward, K.; Stoessel, S. J.; Stille, J. K. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2302.

¹³ Dieck, H. A.; Heck, R. F. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 259.

¹⁴ (a) Ullmann, F. *Chem. Ber.* **1901**, *34*, 2174. (b) Ullmann, F. *Chem. Ber.* **1904**, *37*, 853. (c) Ullmann, F.; Sponagel, P. *Chem. Ber.* **1905**, *36*, 2211. (d) Marcoux, J. F.; Doye, S.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10539.

reações de acoplamento do tipo Ullmann catalisadas por sais de cobre com álcoois alifáticos (Esquema 3).



Esquema 3

De modo a situar o leitor, a presente tese está dividida da seguinte forma: no Capítulo 1 será feita uma revisão da literatura, abordando as principais sínteses de compostos heterocíclicos contendo átomos de calcogênio via reações de ciclização eletrofílica. Ainda neste capítulo será feita uma pequena revisão sobre a síntese e reatividade de calcogenofenos, mais precisamente selenofenos. No Capítulo 2 serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do trabalho; no Capítulo 3, serão descritos os procedimentos experimentais e, no Capítulo 4, apresentar-se-ão os espectros dos compostos obtidos.

Capítulo 1

Revisão da Literatura

REVISÃO DE LITERATURA

1.1 COMPOSTOS HETEROCÍCLICOS E HETEROAROMÁTICOS

Vários compostos heterocíclicos são fármacos mundialmente consumidos que apresentam atividades farmacológicas diversificadas, tais como, inibidor do HIV (AZT **7**),¹ antitumoral (D-501036 **8**);⁶ antifúngica (5-(3-buten-1-inil)-2,2'-bitienila **9**);¹⁵ antiinflamatória e analgésica (dipirona **10**);¹ antiprotozoária (metronidazol **11**)¹ e antiviral (ribavirina **12**)¹ (Figura 3).

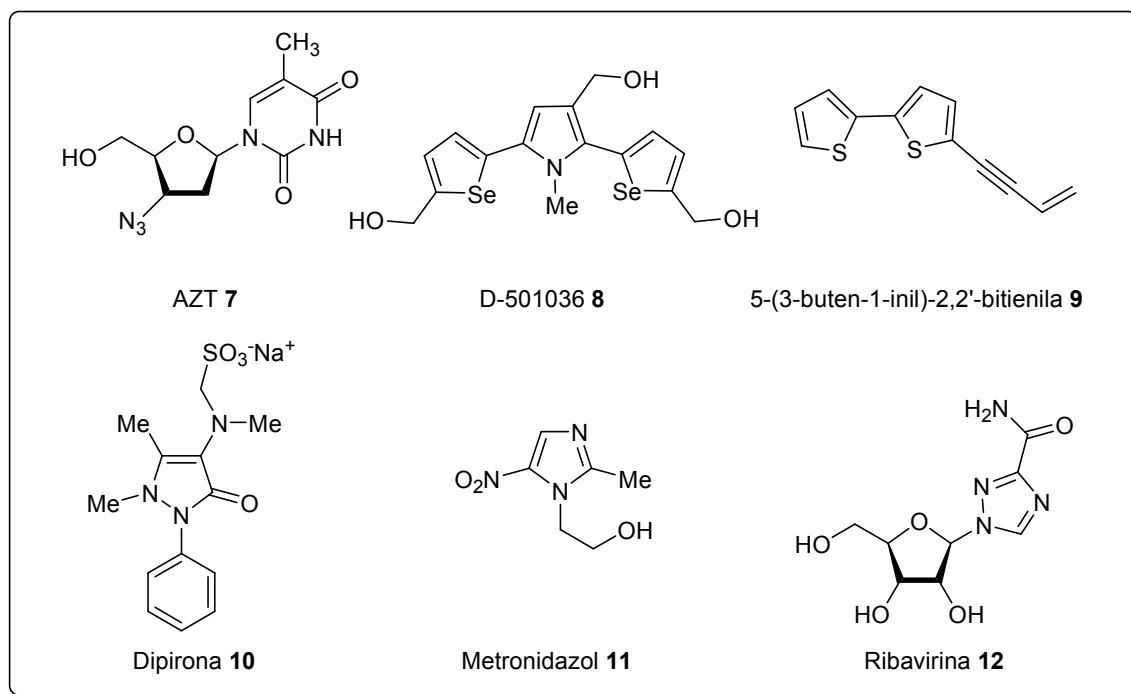


Figura 3. Fármacos contendo unidade heterocíclica

Os compostos heterocíclicos apresentam uma nomenclatura bastante complexa, devido a diversidade de características inerentes as suas estruturas. A nomenclatura recomendada por Hantzsch-Widman, estabelece hierarquias de prioridades: tais como tipo de heteroátomos, tamanho do anel, tipos de moléculas: monocíclica com um único tipo de heteroátomo, monocíclicas com dois tipos de

¹⁵ Chan, G. F. Q.; Towers, G. H. N.; Mitchell, J. C. *Phytochemistry* **1975**, *14*, 2295.

heteroátomos, bicíclicas com dois anéis, moléculas policíclicas, entre outras peculiaridades estruturais.¹⁶

Sistemas heterocíclicos estão divididos em quatro grupos distintos, sendo eles, heterocicloalcanos, heterocicloalquenos, heteroanulenos e heteroaromáticos. Compostos heteroaromáticos seguem a regra de Hückel, onde possuem $(4n + 2)$ elétrons π deslocalizados ao longo do anel heterocíclico. O mais importante grupo destes compostos possui aromaticidade semelhante à do benzeno, sendo esta classe também chamada de heteroarenos. Os compostos mais importantes desta classe são o furano, tiofeno, pirrol, piridina e íons pirílio, sendo a reatividade e estabilidade desta classe de compostos comparada à do benzeno.

Heterocíclis aromáticos de cinco membros contendo átomos de calcogênio pertencem à classe de substâncias denominada genericamente de calcogenofenos, sendo que o mais simples deles é o furano. Também estão inclusos nesta classe o tiofeno, selenofeno e telurofeno (Figura 4). Ainda estão nesta classe os benzo derivados de calcogenofenos, sendo mais comumente encontrados os benzo[b]furanos e benzo[b]tiofenos.

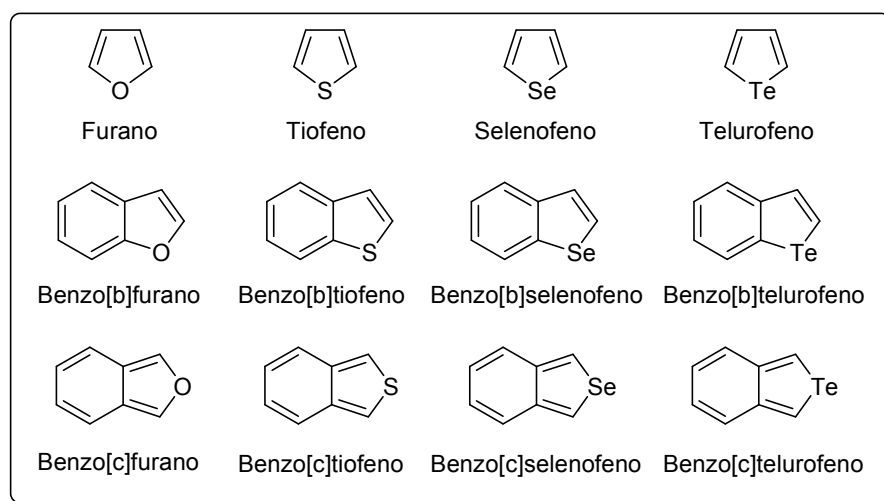


Figura 4. Exemplos de calcogenofenos

¹⁶ (a) Katritzky, A. R.; Pozharskii, A. F. Em *Handbook of Heterocyclic Chemistry, Second Edition*; Pergamon: Oxford 2000. (b) Eicher, T.; Hauptmann, S. Em *The Chemistry of Heterocycles, Second Edition*; Wiley-VCH 2003.

Furanos, tiofenos e seus derivados, têm despertado o interesse de pesquisadores na química orgânica sintética, pois suas ocorrências em produtos naturais que apresentam alguma atividade biológica é relativamente freqüente, incentivando a procura de metodologias para a síntese destes compostos. Selenofenos, telurofenos e seus derivados vêm recebendo menos atenção da comunidade científica por estes não apresentarem relatos de ocorrência natural. A síntese deste tipo de compostos heteroaromáticos vem crescendo nos últimos anos devido ao fato dos polímeros destes compostos apresentarem propriedades ópticas e eletroquímicas.¹⁷

1.2 REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA

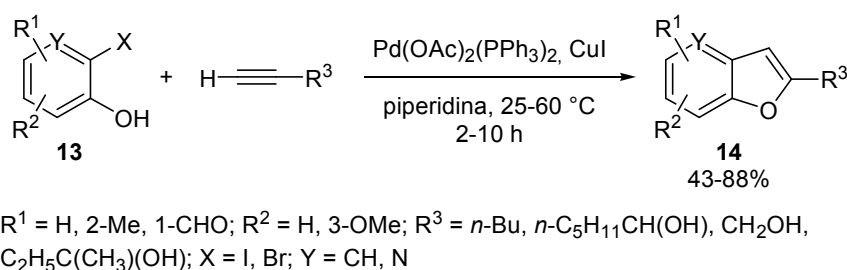
Reações de ciclização eletrofílica de compostos insaturados, tornaram-se uma metodologia versátil para a síntese de unidades heterocíclicas. Importantes compostos heterocíclicos, tais como, indóis, benzofuranos, benzotiofenos, benzo[*b*]selenofenos, benzopiranos, isocumarinas, isoquinolinas, tiofenos, furanos, pirróis, telurofenos, entre outros, podem ser sintetizados utilizando-se este protocolo.

Dentre as reações de ciclização eletrofílicas, ciclizações intramoleculares de sistemas π -alquinílicos catalisadas por metais de transição, são descritas como uma das principais metodologias de síntese de compostos heterocíclicos.¹⁸ Estes processos normalmente envolvem complexação rápida e reversível do alquino com um complexo de Pd (II). Os complexos π -alquinílicos resultantes são relativamente estáveis e suscetíveis a ataques nucleofílicos. Diferentes nucleófilos podem ser utilizados nestes tipos de reações, destacando-se contendo átomos de oxigênio, nitrogênio e enxofre. Após o ataque nucleofílico aos sistemas π -alquinílicos, ocorre uma etapa de eliminação redutiva, acarretando na formação do composto ciclizado e também em uma espécie de Pd (0), onde esta retorna ao ciclo catalítico da reação.

¹⁷ (a) Pu, S.; Hou, J.; Xu, J.; Nie, G.; Zhang, S.; Shen, L.; Xiao, Q. *Materials Lett.* **2005**, *59*, 1061. (b) Salzner, U.; Lagowski, J. B.; Pickup, P. G.; Poirier, R. A. *Synthetic Metals* **1998**, *96*, 177. (c) Otsubo, T.; Inoue, S.; Nozoe, H.; Jigami, T.; Ogura, F. *Synthetic Metals* **1995**, *69*, 537.

¹⁸ (a) Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2285. (b) Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4644.

Um exemplo desta metodologia de ciclização eletrofílica mediada por metais de transição foi descrita por Cacchi e colaboradores.¹⁹ Este trabalho relatou a síntese de benzo[b]furanos através da reação entre haletos de 2-hidroxi-arila com alquinos terminais catalisadas por sais de paládio. Quando os autores utilizaram quantidades catalíticas de Pd(OAc)₂(PPh₃)₂ e CuI, as reações entre os haletos de 2-hidroxi-arila **13** com os alquinos terminais forneceram como produtos de ciclização os benzo[b]furanos **14** em bons rendimentos (Esquema 4).



Esquema 4

Uma metodologia alternativa para as reações de ciclização eletrofílica de alquinos contendo um nucleófilo (átomos de O, N, S, Se, Te) em proximidade a ligação tripla é quando se utiliza uma fonte eletrofílica, onde as mais utilizadas são de iodo (I₂, ICl, NIS), bromo (Br₂, NBS) e selênio (PhSeCl, PhSeBr). Diversas metodologias de síntese de compostos heterocíclicos foram descritas utilizando-se este método.

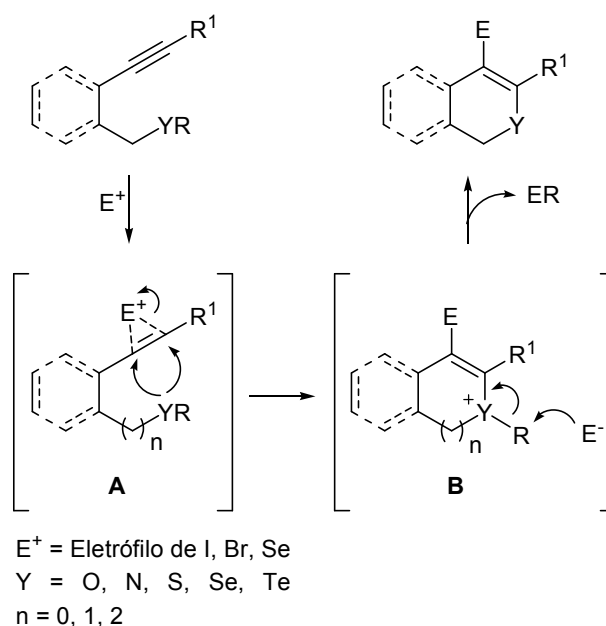
O mecanismo destas reações envolvendo espécies eletrofílicas de halogênios e selênio segue as seguintes etapas, em concordância com experimentos descritos na literatura.^{2b, 2g, 2r}

1 – Coordenação da molécula do eletrófilo a ligação tripla do alquino formando o intermediário **A**;

2 – Um ataque nucleofílico *anti* do heteroátomo em proximidade ao intermediário **A**, fornecendo o intermediário heterocíclico **B**;

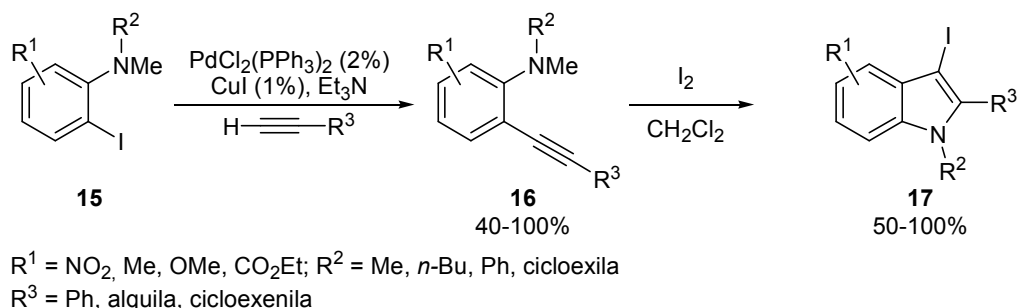
3 – O ânion remanescente derivado do eletrófilo reage nucleofílicamente com o grupamento R ligado ao heteroátomo, levando a formação do produto desejado (Esquema 5).

¹⁹ (a) Arcadi, A.; Marinelli, F.; Cacchi, S. *Synthesis* **1986**, 749. (b) Arcadi, A.; Cacchi, S.; Del Rosario, M.; Fabrizi, G.; Marinelli, F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9280.



Esquema 5

Um exemplo que ilustra este tipo de reação é a síntese de 3-iodoindóis via reação de acoplamento catalisada por paládio/cobre de 2-iodoanilinas com alquinos terminais, seguido de ciclização eletrofílica.^{2b} Os autores descreveram que uma variedade de alquinos terminais reagem com 2-iodoanilinas **15**, sob condições de catálise de paládio/cobre, fornecendo como produtos as respectivas 2-alquinil-anilinas **16** em excelentes rendimentos. Posterior tratamento destas com iodo molecular em diclorometano, resultaram na obtenção dos 3-iodoindóis **17** em rendimentos satisfatórios que variam entre 50 e 100% (Esquema 6).

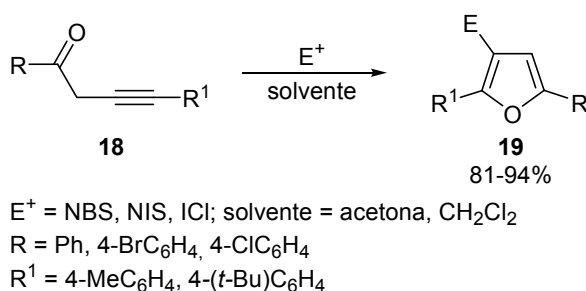


Esquema 6

Dentre estas inúmeras classes de compostos heterocíclicos que vêm sendo preparadas através de reações de ciclização eletrofílica, os compostos

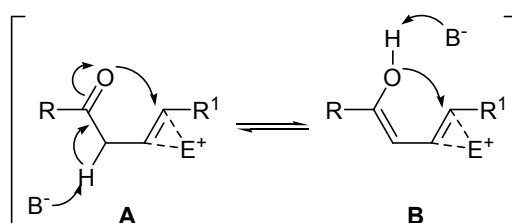
contendo átomos de calcogênio em seu núcleo base surgem como uma importante alternativa, que estimula testes bioquímicos ou farmacológicos.

Tendo isto em vista, furanos substituídos puderam ser sintetizados através de ciclizações eletrofilicas de butinonas 1,4-dissubstituídas **18** com eletrófilos de bromo e iodo. Eletrófilos como NBS, NIS e ICl foram usados, sendo os 3-iodo ou 3-bromofuranos **19** obtidos em bons rendimentos tanto em reações em acetona quanto em CH₂Cl₂ (Esquema 7).²ⁱ



Esquema 7

O mecanismo proposto pelos autores passa em um primeiro momento pela formação de um intermediário catiônico na ligação tripla. A etapa posterior pode ser tanto por abstração do hidrogênio alfa seguida de ciclização **A**, quanto por ciclização seguida de desprotonação **B**, conforme equilíbrio mostrado no esquema 8.²ⁱ

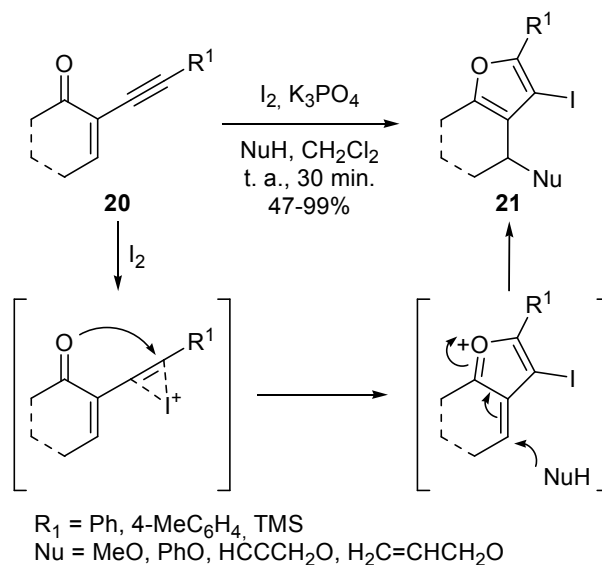


Esquema 8

Alternativamente a esta metodologia de síntese de furanos, Liu e colaboradores descreveram a ciclização de cetonas α,β -insaturadas alquinílicas **20**, na presença de um nucleófilo, utilizando-se para isto iodo, K₃PO₄ e CH₂Cl₂.²⁰ Sob estas condições de reação foi possível a obtenção de 3-iodofuranos **21**

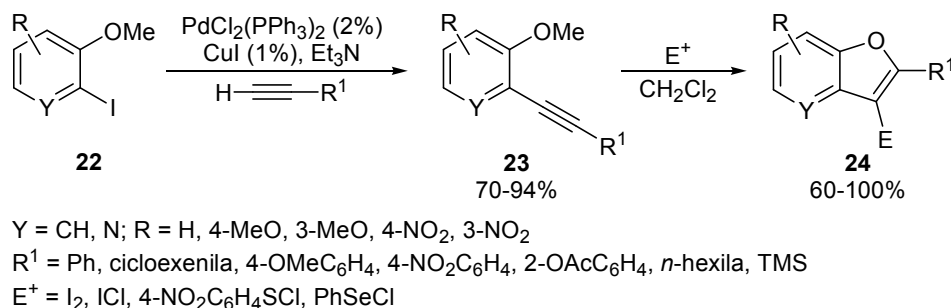
²⁰ Liu, Y.; Zhou, S. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4609.

altamente substituídos, com a incorporação do nucleófilo na molécula, onde os rendimentos variaram entre 47-99% (Esquema 9). Os autores relataram que a reação se processa primeiramente com formação de um intermediário iodônio. Após uma etapa de ciclização com o oxigênio da carbonila, ocorre uma reação de adição 1,4 do nucleófilo a ligação dupla C-C, fornecendo como produto os iodofuranos **21** desejados.



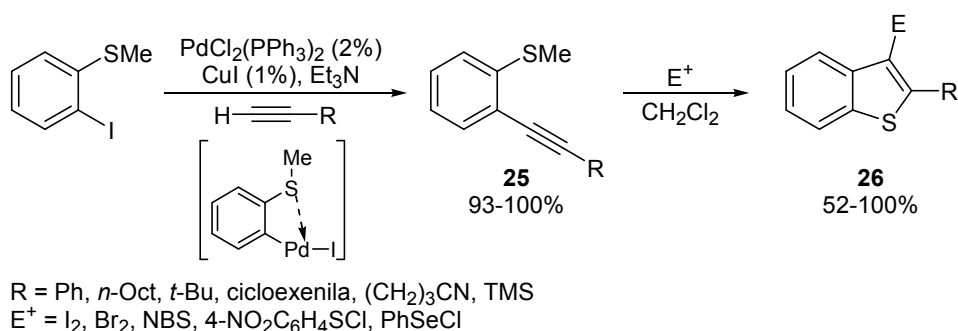
Esquema 9

Ainda sobre síntese de compostos heterocíclicos contendo o átomo de oxigênio, benzo[b]furanos foram sintetizados através de ciclização de 2-alquinilanisóis com diferentes fontes eletrofílicas.^{2c} Partindo-se de 2-iodoanisóis **22**, com acoplamento posterior do tipo Sonogashira catalisado por sais de paládio e cobre com alquinos terminais, forneceram os respectivos 2-alquinilanisóis **23** em excelentes rendimentos. Numa etapa subsequente, diferentes eletrófilos foram utilizados para as reações de ciclização, fornecendo os correspondentes benzo[b]furanos dissubstituídos **24** em excelentes rendimentos. Através desta metodologia, furopiridinas biologicamente importantes também puderam ser sintetizadas (Esquema 10).



Esquema 10

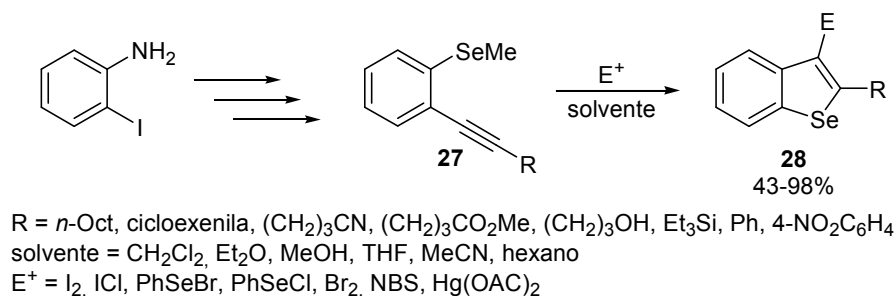
Similarmente a esta metodologia, benzo[b]tiofenos dissustituídos foram sintetizados através de acoplamento do tipo Sonogashira catalisado por sais de paládio/cobre, seguido de ciclização eletrofílica com eletrófilos de iodo, bromo enxofre e selênio.^{2e} Após a primeira etapa de reação, os 2-alquinil-tioanisóis **25** foram obtidos em excelentes rendimentos. Os autores atribuíram os elevados rendimentos devido ao fato de ocorrer uma complexação do átomo de enxofre com o intermediário σ -arilpaládio (II) formado na reação após a etapa de adição oxidativa. Os correspondentes 2-alquinil-tioanisóis **25** obtidos reagiram com diferentes fontes eletrofílicas, utilizando-se CH_2Cl_2 como solvente a temperatura ambiente. Sob estas condições benzo[b]tiofenos **26** foram obtidos em rendimentos satisfatórios de 52-100% (Esquema 11).



Esquema 11

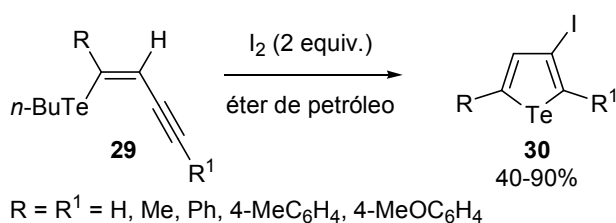
Recentemente, Larock e colaboradores descreveram a síntese de benzo[b]selenofenos **28** substituídos nas posições 2 e 3 do anel heterocíclico através de reação de ciclização eletrofílica de 1-alquinil-2-metilseleno-arenos **27**. Estas reações de ciclização toleraram uma grande variedade de grupos funcionais, incluindo, álcool, éster, nitrila, nitro e grupos silanos, fornecendo os

produtos ciclizados em bons rendimentos e em condições de reação suaves (Esquema 12). Experimentos de RMN ^1H da ciclização dos 1-quinil-2-metilselenoarenos **27** utilizando-se Br_2 como eletrófilo, revelaram que a reação se procedeu via intermediário catiônico, conforme demais trabalhos publicados pelo mesmo grupo de pesquisa.²⁹



Esquema 12

Telurofenos, também puderam ser sintetizados através da metodologia de iodociclização. Teluroeninos de estereoquímica *Z* **29** diferentemente substituídos, quando tratados com 2 equivalentes de iodo em éter de petróleo, forneceram como produtos de reação 3-iodo-telurofenos **30** substituídos nas posições 2 e 5 do anel heterocíclico em altos rendimentos. Experimentos de raios-X ajudaram a elucidar a estrutura do produto de iodociclização 2,5-difenil-3-iodotelurofeno (Esquema 13).^{2s}

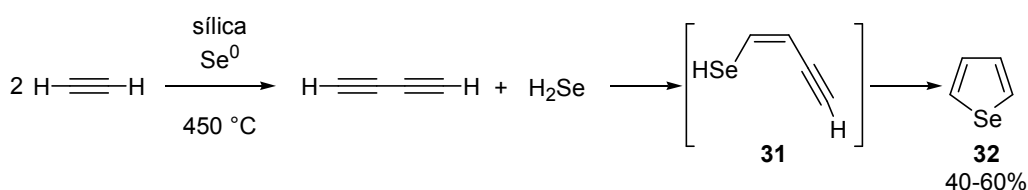


Esquema 13

1.3 SÍNTESE E REATIVIDADE DE CALCOGENOFENOS CONTENDO ÁTOMOS DE SELÊNIO E TELÚRIO

Quando comparado com seus análogos tiofenos e furanos, os telurofenos e selenofenos são escassamente relatados na literatura tanto na área biológica, quanto na área de síntese e reatividade destes compostos. Este fato incentiva estudos que busquem demonstrar possibilidades de síntese e uso dos mesmos em diferentes metodologias de síntese orgânica, bem como a busca de compostos com possíveis atividades biológicas. Curiosamente, apesar do selenofeno e telurofeno serem conhecidos a mais de cinquenta anos, poucos são os estudos que os utilizam como matérias primas para a preparação de compostos de interesse biológico.

Sendo assim, uma das primeiras metodologias de síntese de selenofenos foi desenvolvida por Gronowits e colaboradores. O selenofeno **32** foi obtido em rendimentos de 40-60%, passando-se um fluxo de acetileno em um tubo de vidro contendo sílica gel e selênio elementar, sendo este sistema aquecido a 450 °C. Os autores acreditam que a altas temperaturas ocorreu a formação e posterior reação entre H₂Se e butadiíno, formando o intermediário selenoenínico **31**. Subseqüente etapa de ciclização intramolecular forneceu como produto uma molécula de selenofeno **32** (Esquema 14).²¹

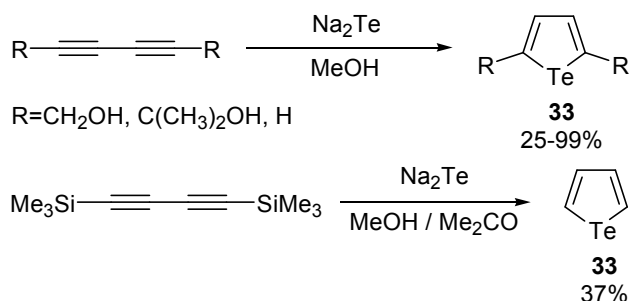


Esquema 14

Por sua vez, telurofenos **33** podem ser preparados através da reação entre uma espécie bivalente negativa de telúrio e compostos diacetilênicos. Através destas metodologias, diínos, diinóis e também sililbutadiínos reagiram com Na₂Te

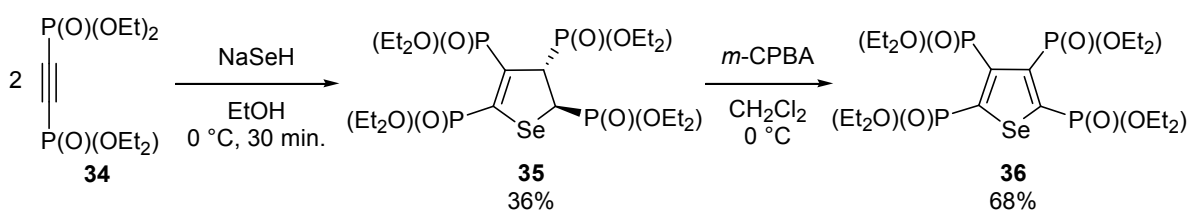
²¹ Gronowits, S.; Fredj, T.; Moberg-Ogard, A.; Tregge, L. *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, *13*, 1319.

em MeOH fornecendo como produto de ciclização os telurofenos **33** em rendimentos entre 25-99% (Esquema 15).²²



Esquema 15

Recentemente foi descrita a síntese de selenofenos altamente funcionalizados com grupamentos organofosfonatos em suas moléculas. Reagindo-se hidrosselenolato de sódio com duas moléculas do bis-fosfonato de alquinila **34**, seguido de ciclização intramolecular, resultou no composto 2,3-dihidro-selenofeno **35** contendo quatro grupamentos fosfonato em 36% de rendimento. A oxidação do composto **35** com *m*-CPBA forneceu como produto o selenofeno **36** em rendimento satisfatório. A formação do selenofeno **36** pôde ser explicada devido à oxidação do composto **35** ao seu correspondente selenóxido, seguido de desidratação (Esquema 16).²³



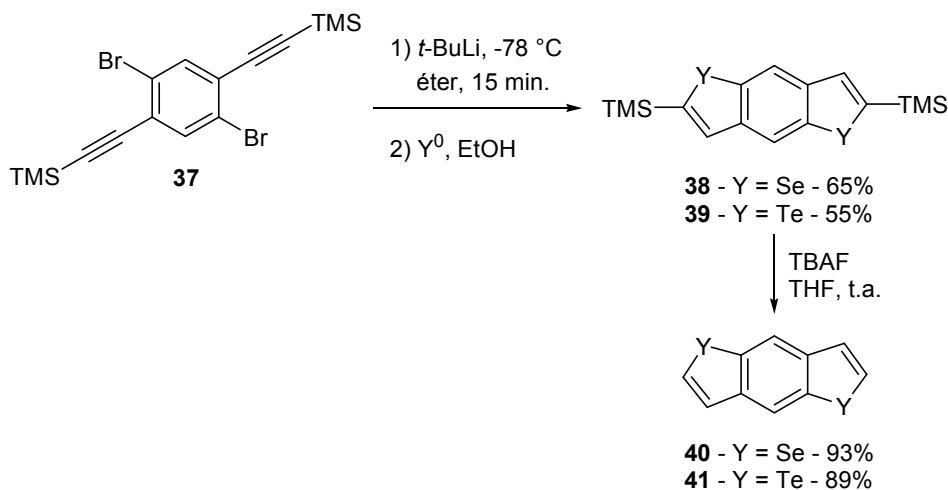
Esquema 16

Benzo[b]dicalcogenofenos foram sintetizados através da metodologia desenvolvida por Takimiya. Nesta metodologia de síntese, o composto dibromado **37** sofreu reação de de-halometalação com *t*-BuLi. O intermediário dilítado formado, reagiu com selênio ou telúrio elementar, com posterior reação de

²² (a) Mack, W. *Angew. Chem.* **1966**, *78*, 940; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 896. (b) Barton, T. J.; Roth, R. W. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *39*, 66.

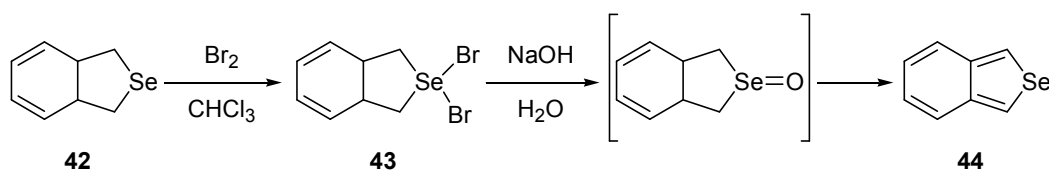
²³ Sasaki, S.; Adachi, K.; Yoshifuji, M. *Org Lett.* **2007**, *9*, 1729.

ciclização em etanol, fornecendo como produtos os respectivos benzo[b]disselenofenos **38** e benzo[b]ditelurofenos **39** em 65 e 55% de rendimento. Uma etapa posterior de desproteção do alquino com TBAF, forneceu os produtos desejados **40** e **41** em excelentes rendimentos (Esquema 17).²⁴



Esquema 17

Uma metodologia de síntese de benzo[c]selenofenos foi descrita por Cava e colaboradores. Partindo-se do 1,3-dihidrobenceno[c]selenofeno **42**, sendo este submetido a etapas de bromação e de-hidrobromação, seguida por uma reação de oxidação, obtiveram-se os benzo[c]selenofenos **44** em rendimentos satisfatórios. Entretanto, estes compostos eram extremamente instáveis em solução aquosa e decompunham com o passar do tempo (Esquema 18).²⁵



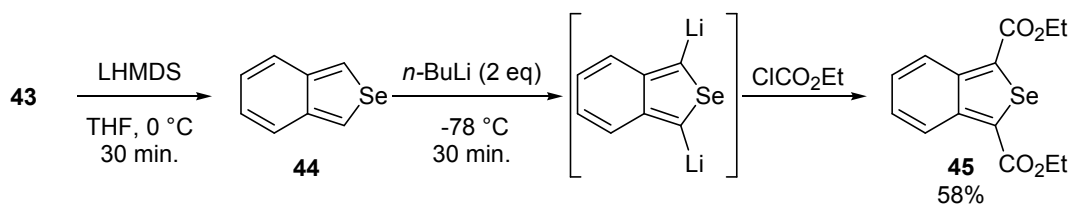
Esquema 18

Anos mais tarde o mesmo grupo de pesquisa modificou esta metodologia de síntese. Tratando-se o composto dibromado **43** com bases em soluções não aquosas, tais como, DBN e LHMDs, utilizando-se THF como solvente, obtêve-se

²⁴ Takimiya, K.; Konda, Y.; Ebata, H.; Niihara, N.; Otsubo, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10569.

²⁵ Saris, L. E.; Cava, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *78*, 867.

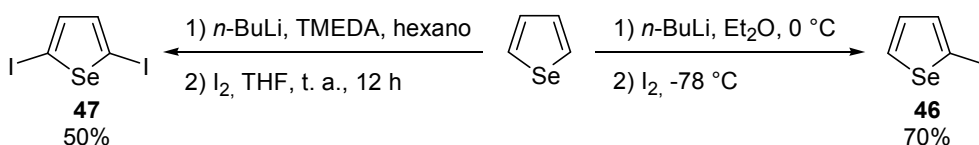
como produto benzo[c]selenofenos **44** em bons rendimentos. Através desta metodologia, foi possível a obtenção de benzo[c]selenofenos em solução de THF, onde este permaneceu relativamente estável nesta solução a frio. Os autores também relataram a síntese de diésteres derivados de benzo[c]selenofenos **45** através da reação do benzo[c]selenofeno **44** com excesso de *n*-BuLi e posterior captura do intermediário dilitiado com cloroformiato de etila (Esquema 19).²⁶



Esquema 19

Derivados halogenados de selenofenos e telurofenos são de grande interesse em síntese orgânica, sendo esses aplicados em diferentes reações, mais precisamente na formação de novas ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomo.

Um exemplo de síntese de derivados halogenados de selenofenos foi descrito em 1996 por Takahashi, onde 2-Iodo-selenofenos **46** foram obtidos através da reação de metalação do selenofeno com *n*-BuLi em éter etílico a 0 °C. Após esta reação, o intermediário litiado reagiu com iodo molecular, fornecendo o produto em 70% de rendimento.²⁷ Esta metodologia foi estendida também para a síntese de 2,5-diiodo-selenofenos **47**, onde para esta síntese utilizou-se TMEDA juntamente com *n*-BuLi para gerar o ânion dilitiado, hexano como solvente, obtendo-se o produto desejado em 50% de rendimento (Esquema 20).

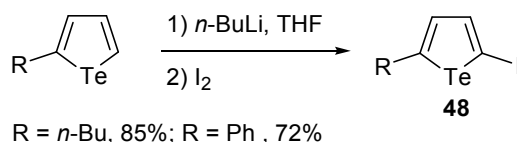


Esquema 20

²⁶ Aqad, E.; Lakshmikantham, M. V.; Cava, M. P.; Broker, G. A.; Rogers, R. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2519.

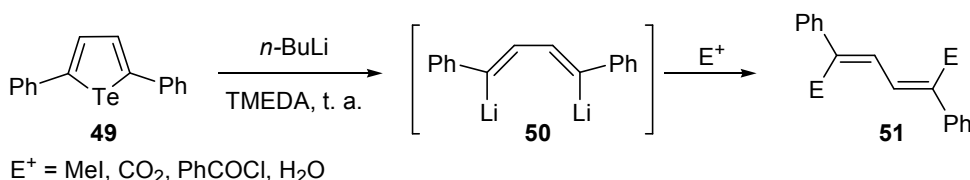
²⁷ Takahashi, K.; Tarutani, S. *Heterocycles* **1996**, *43*, 1927.

Analogamente a iodo-selenofenos, iodotelurofenos foram sintetizados por nosso grupo de pesquisa, através de reação de metalação de telurofenos substituídos na posição 2 do anel heterocíclico, onde o intermediário litiado formado reagiu com I₂ resultando nos 2-iodo-5-organoiltelurofenos **48** em bons rendimentos (Esquema 21).^{7f}



Esquema 21

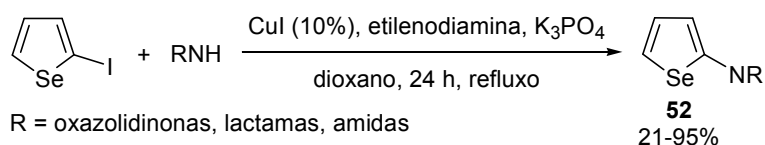
A estabilidade de telurofenos frente a reagentes organometálicos foi estudada por Müller e colaboradores. Neste estudo, os autores realizaram a troca Te/Li do composto 2,5-difeniltelurofeno **49** utilizando *n*-BuLi em TMEDA, levando ao intermediário 1,4-dilítio-1,4-difenilbuta-1,3-dieno **50**. Este foi capturado *in situ* com diferentes eletrófilos, levando aos dienos conjugados **51** substituídos com retenção de configuração (Esquema 22).²⁸



Esquema 22

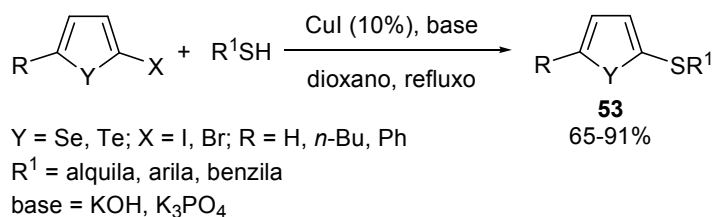
Recentemente, 2-iodo-selenofenos foram utilizados por nosso grupo de pesquisa em reações de formação de ligação carbono-nitrogênio com amidas, catalisada por sais de cobre.^{7h} Verificou-se que esta reação apresenta os melhores rendimentos das *N*-selenofenoamidas **52** utilizando-se K₃PO₄ como base, na presença de etilenodiamina como ligante, sob refluxo de dioxano por 24 horas, suportando como fonte de nitrogênio uma série de amidas, tais como, oxazolidinonas, lactamas, amidas alifáticas e aromáticas (Esquema 23).

²⁸ Luppold, E.; Müller, E.; Winter, W. *J. Chem. Sci.* **1976**, *31*, 1654.



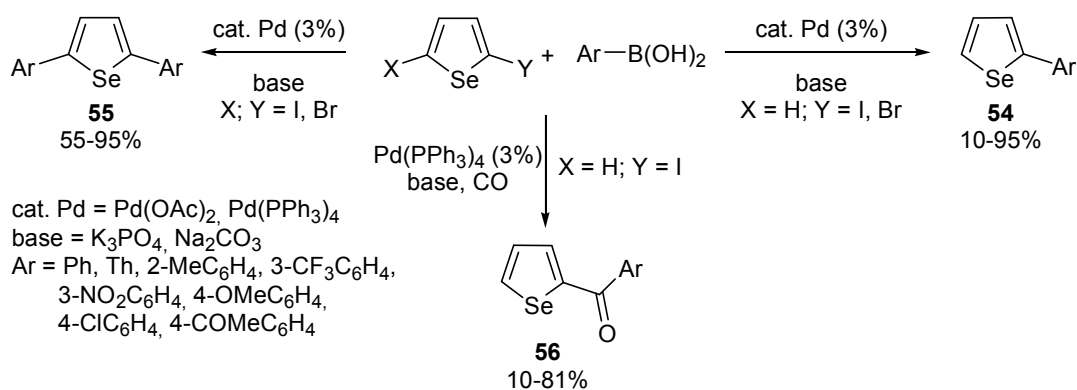
Esquema 23

Outro método descrito para a formação de uma nova ligação carbono-heteroátomo utilizando-se 2-halocalcogenofenos foi publicado em 2005.⁷ⁱ Neste artigo foi descrito o uso de 2-halo-selenofenos ou telurofenos como substratos no acoplamento com organotióis sob catálise de CuI. Esta rota mostrou-se pouco sensível ao efeito eletrônico, pois tolera organotióis substituídos tanto por grupamentos retiradores como por doadores de elétrons, onde os produtos de acoplamento **53** foram obtidos em bons rendimentos (Esquema 24).



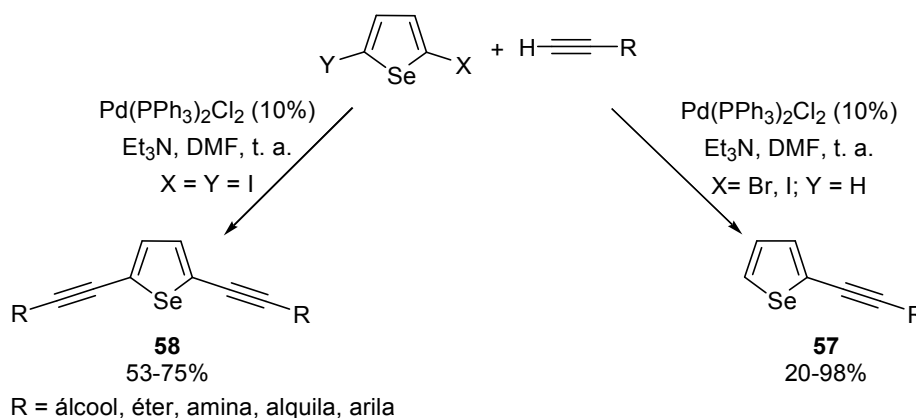
Esquema 24

Um outro exemplo da utilização de selenofenos em reações de acoplamento pôde ser observado quando se promoveu a reação de 2-halo-selenofenos com ácidos borônicos sob catálise de sais de paládio.^{7g} A reação de obtenção dos selenofenos mono **54** ou di-arilados **55**, partindo-se de 2-iodoselenofenos, ocorreu na presença de Pd(OAc)₂, K₂CO₃/H₂O em DME, podendo ser realizada com ácidos borônicos arílicos contendo grupamentos elétrons retiradores, doadores ou neutros. Adicionalmente, este procedimento permitiu a obtenção de cetonas não simétricas contendo selenofeno **56** pelo tratamento de 2-iodoselenofeno e ácido borônico em um processo de carbonilação catalisado por Pd(PPh₃)₄ (Esquema 25).



Esquema 25

Compostos 2-halo-selenofenos também se mostraram úteis em reações de acoplamento do tipo Sonogashira. Neste trabalho foi mostrado os resultados do acoplamento entre 2-iodo e 2-bromo-selenofenos com alquinos terminais em reação catalisada por Pd(PPh₃)₂Cl₂ na presença de Et₃N como base, DMF como solvente e na ausência de sal de cobre, estabelecendo um novo procedimento para a preparação de 2- e 2,5-alquinil-selenofenos **57** e **58** respectivamente, em bons rendimentos. Este procedimento mostrou-se tolerante a uma série de alquinos terminais, incluindo álcoois, aminas e éteres propargílicos, bem como alquinos alquílicos e arílicos (Esquema 26).^{7e}



Esquema 26

Capítulo 2

Apresentação e Discussão dos Resultados

APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A seguir, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho. Inicialmente será discutida a síntese de derivados de selenofenos via reações de ciclização eletrofílica de (Z)-Selenoeninos. Em seguida, discutir-se-á a aplicação dos mesmos, em reações de troca halogênio-lítio e posterior captura dos intermediários formados com eletrófilos. Em um terceiro momento, a síntese de alquinos e éteres derivados de selenofenos, via reações de acoplamento catalisadas por sais de Paládio e Cobre, será apresentada e discutida.

2.1 REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA DE (Z)-SELENOENINOS

O nosso grupo de pesquisa vem atuando nos últimos anos primordialmente na área de síntese e reatividade de compostos de organocalcogênio. O foco dos trabalhos que vem sendo desenvolvidos está centrado, principalmente, no desenvolvimento de novos compostos contendo átomos de Selênio e Telúrio suscetíveis a reações de acoplamento catalisadas por metais de transição. Estes compostos desenvolvidos vêm sendo aplicados com sucesso em diferentes classes de reações de acoplamento cruzado catalisadas por sais de paládio, destacando-se, Sonogashira,^{7a-f, 29} Suzuki,^{7g} Negishi³⁰ e, mais recentemente reações de acoplamento catalisadas por sais de cobre.^{7h-i}

Neste contexto, reações de ciclização eletrofílica de alquinos, contendo um nucleófilo em proximidade a ligação tripla é uma eficiente via de preparação de uma grande variedade de carbociclos e heterociclos,² destacando-se, benzofuranos, benzotiofenos, indóis, tiofenos, furanos, entre outros, como

²⁹ (a) Zeni, G.; Alves, D.; Pena, J. M.; Braga, A. L.; Stefani, H. A.; Nogueira, C. W. *Org. Biom. Chem.* **2004**, *2*, 803. (b) Zeni, G.; Menezes, P. H.; Moro, A. V.; Braga, A. L.; Silveira, C. C.; Stefani, H. A. *Synlett* **2001**, 1473. (c) Braga, A. L.; Andrade, L. H.; Silveira, C. C.; Moro, A. V.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8563. (d) Zeni, G.; Perin, G.; Cella, R.; Jacob, R. G.; Braga, A. L.; Silveira, C. C.; Stefani, H. A. *Synlett* **2002**, 975. (e) Zeni, G.; Nogueira, C. W.; Pena, J. M.; Pilissão, C.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Rocha, J. B. T. *Synlett* **2003**, 579. (f) Braga, A. L.; Vargas, F.; Zeni, G.; Silveira, C. C.; Andrade, L. H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4399.

³⁰ (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.

também compostos heterocíclicos contendo selênio, por exemplo, benzo[b]selenofenos.

De acordo com nosso interesse no desenvolvimento de novos compostos contendo átomos de Selênio em sua estrutura e em concordância com os objetivos traçados, propôs-se a preparação de derivados de selenofenos funcionalizados na posição 3 do anel heterocíclico **2**, com a estrutura geral mostrada na Figura 5.

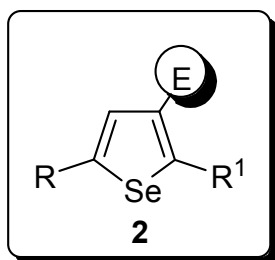


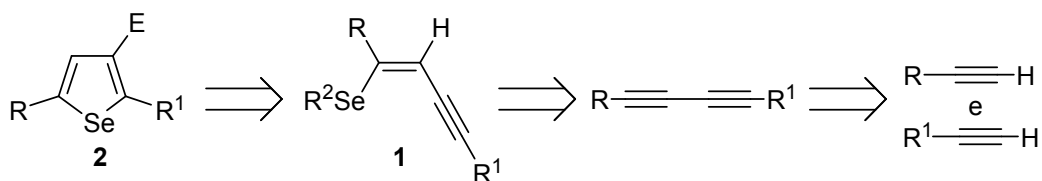
Figura 5

Dessa forma, através de uma análise retrossintética do selenofeno **2** ilustrado na figura 5 (Esquema 27), pode-se inferir que o anel heteroaromático poderia ser formado através de uma reação de ciclização eletrofílica, utilizando-se para isso, como substrato, um selenoenino de estereoquímica *Z* **1**. Esta seria a etapa chave do processo de obtenção do selenofeno desejado. Este selenoenino de estereoquímica *Z* **1**, poderia ser obtido através de uma reação de hidrosselenação de diínos conjugados,³¹ onde estes, por sua vez seriam obtidos através de reações de dimerização de alquinos (diínos simétricos)³² ou reações de acoplamento de espécies alquínlicas catalisadas por sais de cobre (diínos não-simétricos).³³ Os alquinos utilizados para a obtenção dos correspondentes diínos, seriam obtidos através de fontes comerciais, disponíveis em nosso laboratório.

³¹ (a) Dabdoub, M. J.; Baroni, A. C. M.; Lenardão, E. J.; Gianeti, T. R.; Hurtado, G. R. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4271. (b) Zeni, G.; Stracke, M. P.; Nogueira, C. W.; Braga, A. L.; Menezes, P. H.; Stefani, H. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1135.

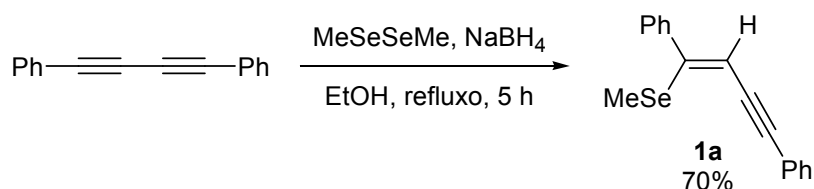
³² Hay, A. S.; *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3320.

³³ Alami, M.; Ferri, F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2763.



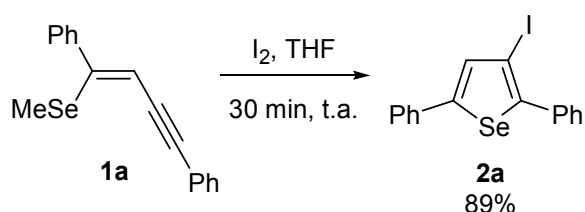
Esquema 27

Inicialmente, planejou-se a síntese dos selenoeninos de estereoquímica *Z*, estes considerados substratos chave para a síntese dos derivados de selenofenos desejados. Reagindo-se o composto 1,4-difenilbutadiíno com o ânion metilselenolato, gerado da reação entre disseleneto de dimetila com NaBH₄ em etanol, sob refluxo por 5 horas, obteve-se o correspondente (*Z*)-Selenoenino **1a** como único estereoisômero, em 70% de rendimento (Esquema 28).



Esquema 28

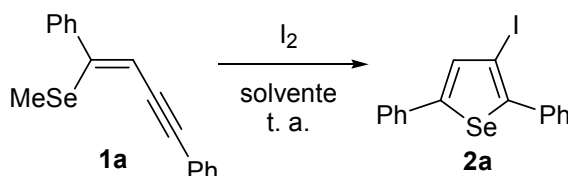
A partir da síntese do composto **1a**, estudamos as melhores condições para as reações de ciclização eletrofílica, para a tentativa de síntese dos derivados de selenofenos. Para isto, o (*Z*)-selenoenino **1a** e iodo molecular (I₂) foram escolhidos como substratos padrão para estas reações. Reagindo-se o composto **1a** com I₂, utilizando-se THF como solvente a temperatura ambiente, obteve-se o produto de ciclização eletrofílica 2,5-difenil-3-iodoselenofeno **2a** em 89% de rendimento após 30 minutos de reação (Esquema 29).



Esquema 29

Após este resultado preliminar, um estudo relativo à influência do solvente nesta reação de ciclização foi realizado. Diferentes solventes foram testados em reações do substrato **1a** com I₂, sendo os resultados obtidos mostrados na Tabela 1.

Tabela 1. Estudo de solventes nas reações de ciclização do composto **1a** com I₂.^a



| # | Solvente | Tempo (min) | Rendimento de 2a (%) |
|---|---------------------------------|-------------|----------------------|
| 1 | THF | 30 | 87 |
| 2 | CH ₂ Cl ₂ | 5 | 90 |
| 3 | Et ₂ O | 30 | 85 |
| 4 | MeOH | 45 | 79 |
| 5 | MeCN | 30 | 87 |
| 6 | hexano | 60 | 82 |

^a Reações utilizando-se o composto **1a** (0,50 mmol), I₂ (0,55 mmol).

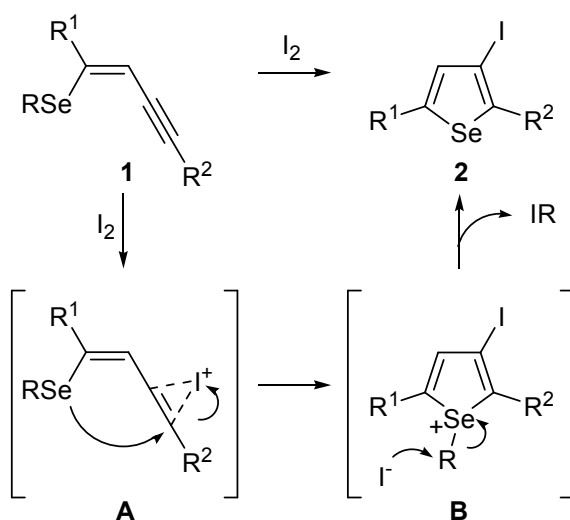
Analisando-se a Tabela 1, bons rendimentos do produto de ciclização **2a** foram obtidos em todos solventes testados. Um excelente rendimento de 90% foi obtido em CH₂Cl₂ como solvente, em apenas 5 minutos de reação (Tabela 1; exemplo 2). Quando THF, Et₂O, MeOH, MeCN e hexano foram empregados como solventes, bons rendimentos do produto **2a** foram obtidos, porém requerendo maiores tempos de reação. Esta metodologia usando-se CH₂Cl₂ como solvente provou ser altamente eficiente, uma vez que o produto 2,5-difenil-3-iodoselenofeno **2a** foi obtido em 90 % de rendimento, sob condições brandas e em apenas 5 minutos de reação.

De acordo com trabalho descrito na literatura para moléculas análogas,²⁹ acredita-se que esta reação de ciclização eletrofílica de (Z)-selenoeninos, segue as seguintes etapas de reação:

1 – Coordenação da molécula de I₂ na ligação tripla do (Z)-selenoenino **1** formando o intermediário iodônio **A**;

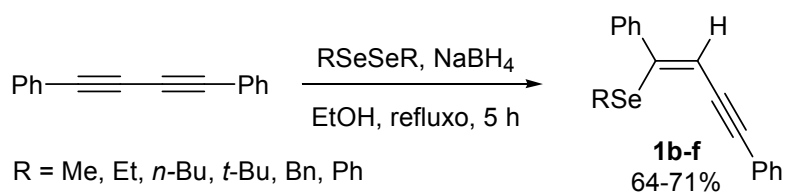
2 – Um ataque nucleofílico *anti* do átomo de selênio ao intermediário iodônio **A**, fornecendo o intermediário heterocíclico **B**;

3 – Por fim, o ânion iodeto remanescente reage nucleofilicamente com o grupamento R ligado ao átomo de selênio, levando a formação do produto desejado e a formação de um iodeto orgânico. É relevante destacar que para a reação acontecer, o grupamento R ligado ao átomo de selênio necessita ter um carbono sp^3 ligado diretamente ao átomo de selênio (Esquema 30).



Esquema 30

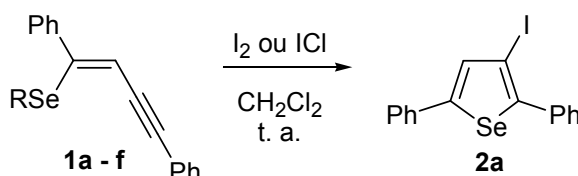
Tendo em vista os aspectos mecanísticos desta reação de ciclização, selenoeninos de estereoquímica *Z* **1b-f** contendo diferentes grupamentos R ligados diretamente ao átomo de selênio, tais como, alquila e arila, foram sintetizados através de reações de hidrosselenação estereosseletiva do 1,4-difenilbutadiíno.^{31a} Os anions organoisselenolatos desejados foram obtidos através da reação dos correspondentes disselenetos de diorganoíla com $NaBH_4$ em etanol sob refluxo por 5 horas, obtendo-se os selenoeninos de estereoquímica *Z* **1b-f** em bons rendimentos (Esquema 31).



Esquema 31

Sendo assim, em uma etapa posterior do estudo, analisou-se a influência do grupamento R ligado ao átomo de selênio nas reações de ciclização. Assim, os selenoeninos de estereoquímica Z **1a-f** sintetizados foram submetidos a reações de ciclização com iodo e uma outra fonte eletrofílica, o ICl, utilizando-se CH₂Cl₂ como solvente, e os resultados destas reações estão expressos na Tabela 2.

Tabela 2. Influência do grupamento R ligado ao selênio nas reações de ciclização.^a



| # | (Z)-Selenoenino 1a-f | Tempo (min) | Rendimento 2a (%) ^b |
|---|------------------------------|-------------------|--------------------------------|
| 1 | 1a (R = Me) | 5 | 90 (89) |
| 2 | 1b (R = Et) | 5 | 90 (89) |
| 3 | 1c (R = <i>n</i> -Bu) | 5 | 93 (90) |
| 4 | 1d (R = <i>t</i> -Bu) | 30 | 88 (88) |
| 5 | 1e (R = Bn) | 10 | 88 (87) |
| 6 | 1f (R = Ph) | 48 h ^c | - |

^a Reações realizadas com (Z)-selenoenino (0,50 mmol), I₂ ou ICl (0,55 mmol) em CH₂Cl₂ (10 mL).

^b Rendimentos entre parênteses correspondentes a reações realizadas com ICl como eletrófilo.

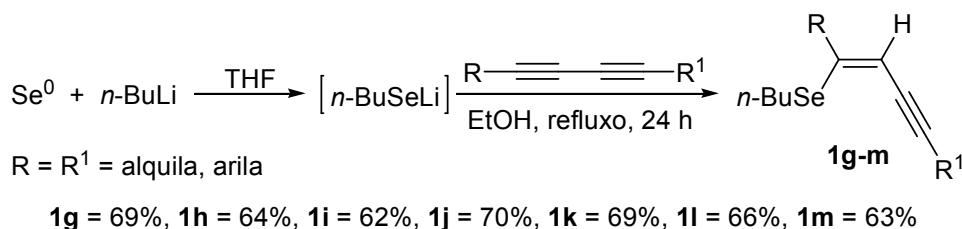
^c (Z)-Selenoenino **1f** foi recuperado em 96% de rendimento.

Uma análise dos resultados demonstrados na Tabela 2 mostra que (Z)-Selenoeninos contendo grupos R Metila, Etila e *n*-Butila ligados diretamente ao átomo de selênio, fornecem o respectivo produto de ciclização **2a** rapidamente em excelentes rendimentos (Tabela 2; exemplos 1-3). (Z)-Selenoeninos contendo os grupamentos R *t*-Butila e Benzila também fornecem o produto **2a** em bons rendimentos, porém mais lentamente (Tabela 2; exemplos 4-5). Nota-se que não ocorre reação quando o grupamento R ligado ao átomo de selênio é Fenila, devido ao fato deste possuir um carbono sp² ligado diretamente ao átomo de selênio, não possibilitando a reação de substituição nucleofílica na última etapa de reação. Estes resultados demonstram que a eficiência na formação do produto **2a** depende significativamente de efeitos estéricos e esta reação de ciclização

ocorre apenas em compostos que contenham um Csp^3 ligado diretamente ao átomo de selênio.

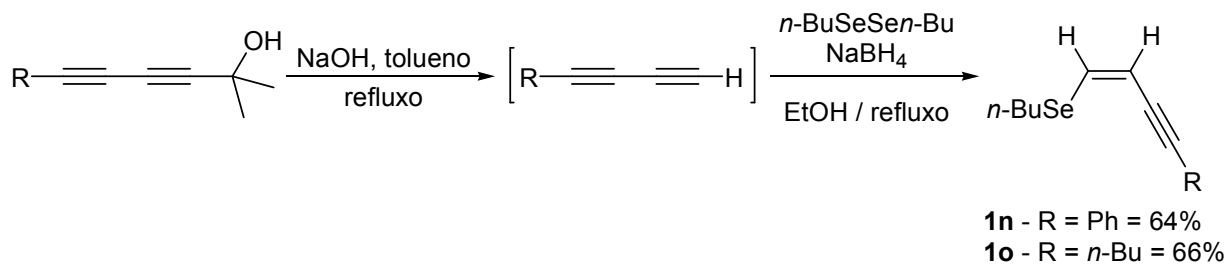
Sendo assim, optou-se para continuar os experimentos, pela síntese de (Z)-Selenoeninos contendo o grupamento *n*-Butila ligado diretamente ao átomo de selênio. Estes compostos também podem ser sintetizados através da adição de ânions butilselenolatos de lítio a diínicos, conforme trabalho desenvolvido por nosso grupo de pesquisa.^{31b} Através desta metodologia, evita-se a preparação prévia dos dicalcogenetos de diorganoíla e também utiliza-se de reagentes disponíveis comercialmente.

O ânion butilselenolato de lítio foi obtido através da reação de selênio elementar com *n*-BuLi, utilizando-se THF como solvente. Após a formação deste, o mesmo reagiu com os diínicos apropriados em EtOH sob refluxo, durante 24 horas, obtendo-se os selenoeninos de estereoquímica Z **1g-m** em bons rendimentos (Esquema 32). Para a determinação da estereoquímica Z dos selenoenínicos, escolheram-se os compostos **1k** e **1m** como representantes desta classe e realizaram-se experimentos de NOESY 1D (Figuras 26 e 27; Capítulo 4) e HMBC (Figura 32; Capítulo 4)



Esquema 32

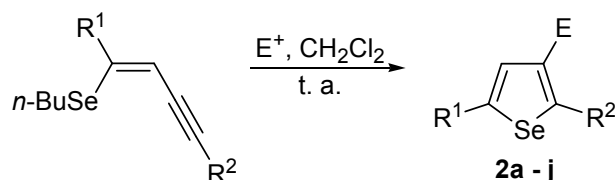
(Z)-Selenoeninos **1n** e **1o** foram sintetizados por uma metodologia alternativa, onde se reagiu os respectivos diínicos com NaOH, utilizando-se tolueno como solvente sob temperatura de refluxo. Após a formação do diíno intermediário, tratou-se o mesmo com EtOH, disseleneto de dibutila e NaBH₄ respectivamente, obtendo-se os (Z)-Selenoeninos desejados em rendimentos satisfatórios (Esquema 33).



Esquema 33

Após uma análise detalhada dos experimentos realizados até então, considerou-se como condição ideal para as reações de ciclização eletrofílica a utilização do (Z)-Selenoenino, uma fonte eletrofílica apropriada, CH₂Cl₂ como solvente a temperatura ambiente.

Tendo-se determinado esta condição e considerando-a satisfatória, estendeu-se a mesma para a reação de ciclização eletrofílica com diferentes eletrófilos, bem como, a série de (Z)-Selenoeninos previamente preparados, e os resultados estão expressos na Tabela 3.

Tabela 3: Reações de ciclização com diferentes eletrófilos ou (Z)-Selenoeninos.^a


| # | (Z)-Selenoenino | E ⁺ | Tempo (min.) | Produto | Rendimento (%) |
|---|-----------------|----------------|--------------|-----------|-----------------|
| 1 | | I ₂ | 5 | | 93 ^b |
| 2 | 1c | ICl | 5 | 2a | 90 |
| 3 | 1c | PhSeBr | 10 | | 80 |
| 4 | 1c | PhSeCl | 15 | 2b | 76 |

Tabela 3: Reações de ciclização com diferentes eletrófilos ou (Z)-Selenoeninos (*continuação*).

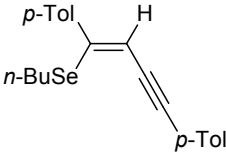
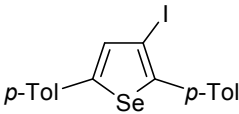
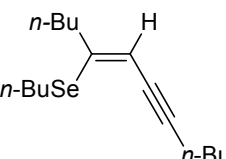
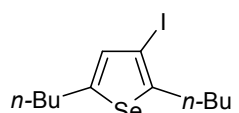
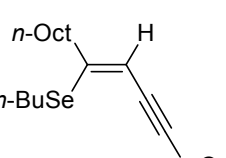
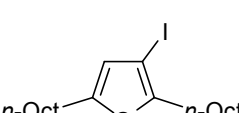
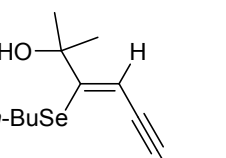
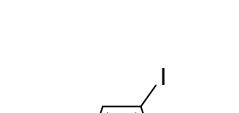
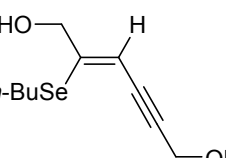
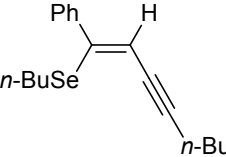
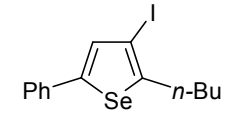
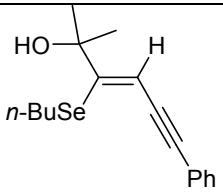
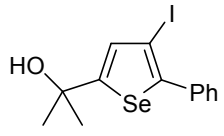
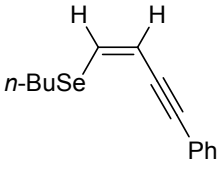
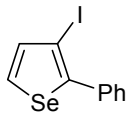
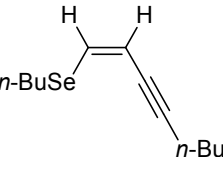
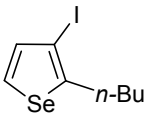
| | | | | | |
|----|---|----------------|----|--|----|
| 5 |  | I ₂ | 5 |  | 94 |
| 6 | 1g | ICl | 10 | 2c | 93 |
| 7 |  | I ₂ | 15 |  | 90 |
| 8 | 1h | ICl | 15 | 2d | 89 |
| 9 |  | I ₂ | 15 |  | 88 |
| 10 | 1i | ICl | 15 | 2e | 88 |
| 11 |  | I ₂ | 5 |  | 43 |
| 12 | 1j | ICl | 5 | 2f | 41 |
| 13 |  | I ₂ | 5 | mistura complexa | - |
| 14 | 1k | ICl | 5 | mistura complexa | - |
| 15 |  | I ₂ | 10 |  | 90 |
| 16 | 1l | ICl | 15 | 2g | 89 |

Tabela 3: Reações de ciclização com diferentes eletrófilos ou (Z)-Selenoeninos (*continuação*).

| | | | | | |
|----|--|----------------|----|---|----|
| 17 |  1m | I ₂ | 5 |  2h | 57 |
| 18 | | ICl | 5 | | 56 |
| 19 |  1n | I ₂ | 15 |  2i | 82 |
| 20 | | ICl | 15 | | 80 |
| 21 |  1o | I ₂ | 20 |  2j | 81 |
| 22 | | ICl | 20 | | 81 |

^a Reações realizadas com (Z)-selenoenino (0,50 mmol), E⁺ (0,55 mmol) em CH₂Cl₂ (10 mL).

^b Reação realizada na escala de 5 mmol fornece o mesmo rendimento.

Analisando-se a Tabela 3, pode-se perceber que estas condições de reação promoveram com eficiência a reação de ciclização do (Z)-Selenoenino **1c** com diferentes fontes eletrofilicas. Rendimentos satisfatórios foram obtidos utilizando-se tanto eletrófilos de iodo (Tabela 3; exemplos 1 e 2), quanto eletrófilos de selênio (Tabela 3; exemplos 3 e 4).

A generalidade destas reações de ciclização utilizando-se I₂ e ICl como fontes eletrofilicas foi estendida a outros Selenoeninos de estereoquímica Z. Excelentes rendimentos foram obtidos quando se utilizou o (Z)-Selenoenino contendo os substituintes *p*-toluila, tanto para reações com I₂, quanto para reações com ICl (Tabela 3; exemplos 5 e 6). Selenoeninos de estereoquímica Z, contendo substituintes alquílicos, também participam efetivamente do processo de ciclização, fornecendo os respectivos produtos **2d** e **2e** em bons rendimentos e em tempos de reação mais curtos (Tabela 3; exemplos 7-10). Observa-se que as reações com (Z)-Selenoeninos derivados de diinóis **1j**, fornecem rendimentos moderados dos produtos de reação (Tabela 3; exemplos 11 e 12), ao passo que

na reação de ciclização do composto **1k**, uma mistura complexa de produtos foi obtida (Tabela 3; exemplos 13 e 14).

Rendimentos satisfatórios foram obtidos também quando se utilizou (Z)-Selenoeninos derivados de diínos não-simétricos (Tabela 3; exemplos 15-18). Por fim, o uso de selenoeninos de estereoquímica Z, derivados de diínos terminais, forneceu os respectivos produtos de ciclização **2i** e **2j** em bons rendimentos (Tabela 3; exemplos 19-22).

Todos os compostos obtidos tiveram suas estruturas propostas confirmadas por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13. Adicionalmente foram realizadas análises de espectrometria de massas de alta resolução, cujos dados comprovam a atribuição da estrutura dos compostos.

2.2 APLICAÇÃO DO 2,5-DIFENIL-3-IODOSELENOFENO EM REAÇÕES DE TROCA HALOGÊNIO-LÍTIO

Reações de troca halogênio-lítio, são muito úteis em química orgânica sintética, particularmente por serem uma ferramenta versátil para formação de novas ligações carbono-carbono. Adicionalmente, o desenvolvimento de metodologias de preparação de derivados de heterociclos funcionalizados na posição 3 do anel heteroaromático, tem atraído grande atenção da comunidade científica. Previamente, Gronowitz e colaboradores, mostraram que derivados de tiofenos litiados na posição 3 do anel heterocíclico podiam ser preparados através de reações de troca halogênio-metal, em reações entre o 3-bromotiofeno com *n*-BuLi.³⁴ Reações posteriores entre estes derivados litiados com eletrófilos foram amplamente estudadas, porém a utilização deste método é limitada por apresentar baixa estereosseletividade, ou seja, produtos racêmicos, e também pelos derivados litiados do tiofeno serem instáveis a temperatura ambiente.

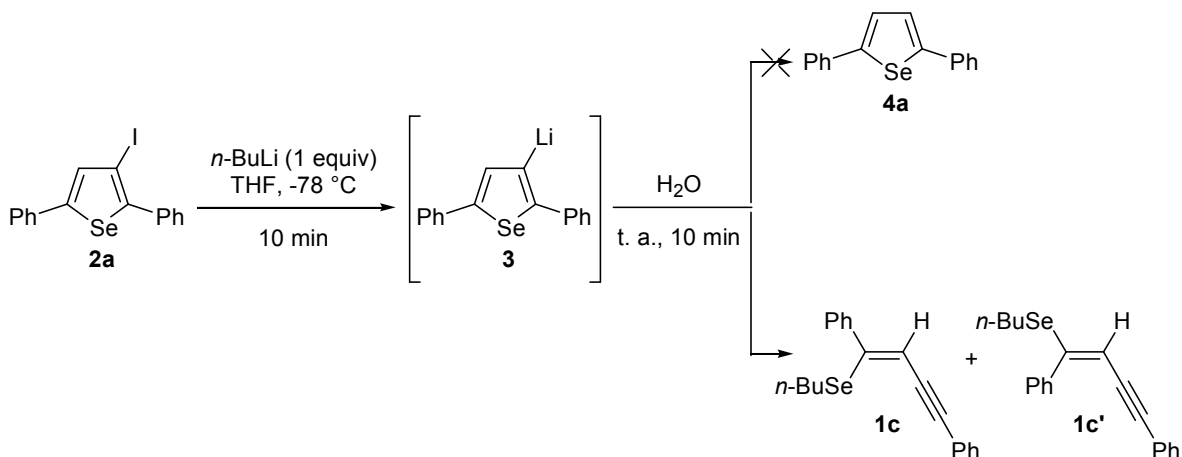
Analogamente a derivados do tiofeno em reações de troca halogênio-lítio, os derivados iodados de selenofenos obtidos através de reações de ciclização eletrofílica tornam-se compostos potenciais para este tipo de reações, onde os intermediários formados poderiam reagir com diferentes fontes eletrofílicas fornecendo como produtos selenofenos altamente substituídos.

Sendo assim, objetivou-se a preparação do intermediário 2,5-difenil-3-litioselenofeno **3**, através de reação do composto **2a** com *n*-BuLi. Este intermediário uma vez formado poderia reagir com diferentes eletrófilos tais como aldeídos, obtendo-se como produtos finais álcoois secundários.

Em um primeiro teste de reação, tratou-se o 2,5-difenil-3-iodoselenofeno **2a** com 1,0 equivalente de *n*-BuLi, em THF como solvente à uma temperatura de -78 °C, em atmosfera de argônio. Após 10 minutos de reação, adicionou-se à temperatura ambiente H₂O, deixando-se reagir por 10 minutos adicionais. Sob estas condições de reação, não houve a formação do produto desejado **4a** sendo uma mistura dos Selenoeninos **1c** e **1c'** obtida em rendimento de 71%, com uma proporção isomérica de 4:1 respectivamente (Esquema 34). Resultados

³⁴ (a) Gronowitz, S.; Hakansson, R. *Arkiv. Kemi.* **1959**, *17*, 73. (b) Gronowitz, S. Em *Organic Sulphur Chemistry-Structure, Mechanism and Synthesis*; Sterling, C. J. M., Ed.; Butterworths: London, 1975; 203.

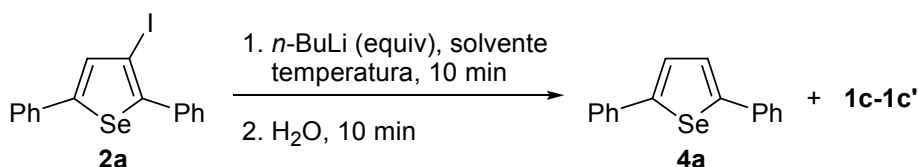
semelhantes a este, de abertura do anel do calcogenofeno em reações com *n*-BuLi, na presença de THF como solvente foram obtidos por Dabdoub e colaboradores utilizando-se como substrato o 2,5-difenil-3-iodotelurofeno.^{2s}



Esquema 34

Uma vez que, este resultado de abertura de anel do selenofeno foi considerado insatisfatório, um estudo sistemático a fim de encontrar uma condição ótima de reação de troca iodo-lítio para a obtenção do intermediário **3** foi realizado, sendo os resultados expostos na Tabela 4.

Tabela 4. Otimização de reação de troca halogênio-lítio.^a



| # | <i>n</i> -BuLi (equiv) | Solvente | Temperatura (°C) | 4a (%) | 1c-1c' (%) |
|---|------------------------|----------|------------------|--------|------------|
| 1 | 1,0 | THF | -78 °C | - | 71 |
| 2 | 0,9 | THF | -78 °C | - | 70 |
| 3 | 0,8 | THF | -78 °C | - | 71 |
| 4 | 1,0 | hexano | -78 °C | 85 | - |
| 5 | 0,9 | hexano | -78 °C | 88 | - |
| 6 | 0,8 | hexano | -78 °C | 97 | - |

Tabela 4. Otimização de reação de troca halogênio-lítio (*continuação*).

| | | | | | |
|---|-----|--------|-------|----|----|
| 7 | 0,8 | hexano | 0 °C | 35 | 54 |
| 8 | 0,8 | hexano | t. a. | 17 | 68 |

^a Reações realizadas na escala de 0,25 mmol.

Uma primeira variável de reação que se alterou foi a quantidade de equivalentes do reagente de organolítio. Quando a reação entre o composto **2a** foi realizada em THF, utilizando-se quantidades de 0,9 ou 0,8 equivalentes, obteve-se uma mistura de Selenoeninos **1c** e **1c'** em rendimentos semelhantes ao anterior, mantendo-se a proporção isomérica (Tabela 4; exemplos 2 e 3).

Satisfatoriamente, quando a reação entre o composto **2a** e 1 equivalente de *n*-BuLi foi realizada utilizando-se hexano como solvente à -78 °C, o produto desejado **4a** foi obtido exclusivamente em um rendimento de 85% (Tabela 4; exemplo 4). Variando-se as quantidades equivalentes de *n*-BuLi para 0,9 e 0,8 equivalentes, um aumento no rendimento foi observado, sendo o melhor resultado obtido utilizando-se 0,8 equivalentes de *n*-BuLi, fornecendo o produto esperado **4a** em 97% de rendimento (Tabela 4; exemplo 6).

Reações entre o composto **2a** e 0,8 equivalentes de *n*-BuLi utilizando-se hexano como solvente, realizadas a 0 °C, bem como a temperatura ambiente, forneceram misturas entre os produtos **4a** e **1c-1c'**, onde a quantidade de produto **4a** foi diminuída com o aumento da temperatura (Tabela 4; exemplos 7 e 8).


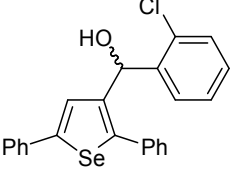
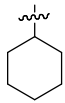
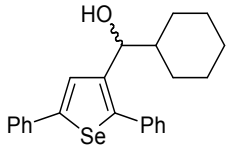
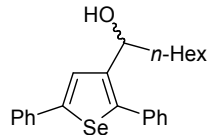
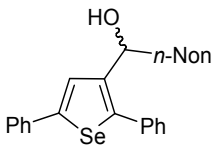
Após uma análise dos resultados obtidos, pode-se inferir que a condição ótima de obtenção do intermediário 2,5-difenil-3-litioselenofeno **3** foi utilizando-se 0,8 equivalentes de *n*-BuLi, hexano como solvente a uma temperatura de -78 °C, em reação com o composto **2a**. Posterior tratamento do intermediário formado com H₂O forneceu o produto 2,5-difenilselenofeno **4a** em 97% de rendimento.

Sendo assim, em experimentos posteriores, testou-se a reatividade do intermediário 2,5-difenil-3-litioselenofeno **3** com uma variedade de aldeídos, sendo os resultados listados na Tabela 5.

Tabela 5. Reações do intermediário 2,5-difenil-3-litioselenofeno **3** com aldeídos.^a

| # | R | Produto | Rendimento (%) |
|---|---|---------|----------------|
| 1 | | | 82 |
| 2 | | | 86 |
| 3 | | | 87 |
| 4 | | | 70 |
| 5 | | | 68 |
| 6 | | | 74 |

Tabela 5. Reações do intermediário 2,5-difenil-3-litioselenofeno **3** com aldeídos (*continuação*).

| | | | |
|----|---|---|----|
| 7 |  |  4h | 64 |
| 8 |  |  4i | 67 |
| 9 | <i>n</i> -Hex |  4j | 62 |
| 10 | <i>n</i> -Non |  4k | 71 |

^a Reações realizadas com **2a** (0,25 mmol), aldeído (0,30 mmol) em hexano (2,5 mL).

Analisando-se a Tabela 5, pode-se observar que o intermediário **3** reage satisfatoriamente com diferentes aldeídos arílicos e alifáticos. Em reações utilizando-se benzaldeído como eletrófilo, o álcool secundário **4b** foi obtido em rendimento de 82% (Tabela 5; exemplo 1).

Aldeídos aromáticos contendo grupamentos doadores de elétrons no anel aromático em posições *orto* e *para*, tais como metila e metoxila, fornecem os respectivos produtos de adição à carbonila em rendimentos satisfatórios, onde o impedimento estérico não interfere no rendimento dos produtos de reação (Tabela 5; exemplos 2-5).

Também foram obtidos bons rendimentos quando se utilizou aldeídos aromáticos contendo grupos retiradores de elétrons nas posições *orto* e *para* (Tabela 5; exemplos 6 e 7). Finalizando, resultados satisfatórios foram obtidos em reações do intermediário **3** com aldeídos alifáticos, fornecendo os respectivos álcoois **4i-k** em rendimentos entre 62 e 71% (Tabela 5; exemplos 8-10).

Os compostos **4a-k** obtidos tiveram suas estruturas propostas confirmadas por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13, bem como, por espectrometria de massas de alta resolução.

2.3 APLICAÇÃO DOS 3-IODOSELENOFENOS EM REAÇÕES DE ACOPLAMENTO CATALISADAS POR SAIS DE PALÁDIO E COBRE

2.3.1 Reação de Acoplamento do tipo Sonogashira

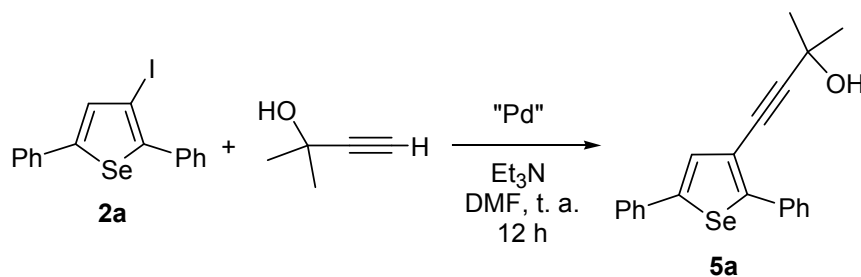
O desenvolvimento de metodologias para a formação de novas ligações C-C, constitui-se num grande atrativo em química orgânica sintética. Sendo assim, um importante método de formação de novas ligações Csp-Csp² foi desenvolvido por Sonogashira,¹⁰ consistindo em um acoplamento de um haleto vinílico ou arílico com alquinos terminais catalisadas por sais de paládio e cobre. Esta reação ocorre em condições muito suaves, sendo compatível com um grande número de grupos funcionais e apresenta a vantagem de dispensar a preparação prévia de um acetileno metálico para promover a formação da ligação carbono-carbono. A versatilidade desta reação na síntese de moléculas funcionalizadas fez com que o método de Sonogashira fosse amplamente aplicado em síntese orgânica.

Fazendo-se uma analogia aos iodetos arílicos, os 3-iodoselenofenos **2**, obtidos através de reação de ciclização eletrofílica, tornam-se compostos em potencial para reações de acoplamento do tipo Sonogashira, no intuito de sintetizar alquinos funcionalizados.

De posse dos 3-iodoselenofenos **2**, partiu-se em busca das melhores condições de acoplamento cruzado tipo Sonogashira entre estes e alquinos terminais sob catálise de sais de paládio. Para tanto, 2,5-difenil-3-iodoselenofeno e o 2-metil-3-buten-2-ol foram escolhidos como substratos padrão para este estudo sistemático.

Sendo assim, com base em resultados prévios de nosso grupo de pesquisa,^{7e} reagiu-se o 3-iodoselenofeno **2a** (0,5 mmol) com 2-metil-3-buten-2-ol (1,5 mmol), usando-se Et₃N (1 mL) como base, empregando DMF (2,5 mL) como solvente, frente a diferentes sais de paládio, sendo os resultados obtidos mostrados na Tabela 6.

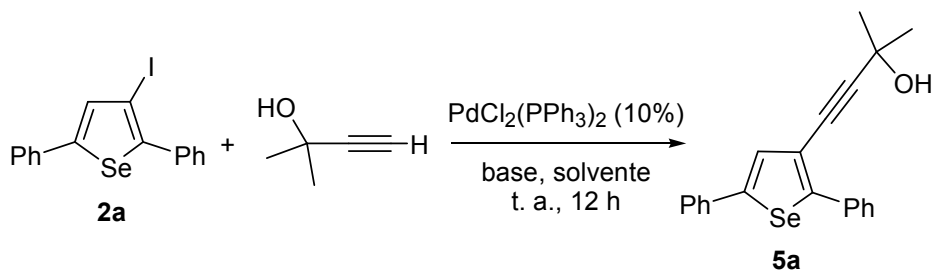
Tabela 6: Estudo dos catalisadores de paládio.



| # | Catalisador (mol %) | Rendimento 5a (%) |
|----|---|--------------------------|
| 1 | PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (10) | 91 |
| 2 | PdCl ₂ (PhCN) ₂ (10) | 14 |
| 3 | PdCl ₂ (10) | 26 |
| 4 | Pd(OAc) ₂ (10) | 25 |
| 5 | Pd(acac) ₂ (10) | 16 |
| 6 | Pd(PPh ₃) ₄ (10) | - |
| 7 | Pd(dba) ₂ (10) | 17 |
| 8 | Pd(dppe) ₂ (10) | - |
| 9 | PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (5) | 57 |
| 10 | PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (1) | 21 |

Analisando-se a Tabela 6, para o acoplamento cruzado entre o 3-iodoselenofeno **2a** e o correspondente alquínol, o catalisador mais efetivo foi PdCl₂(PPh₃)₂ (Tabela 6; exemplo 1). Utilizando-se 10 mol% deste catalisador, em relação ao composto **2a**, o respectivo 3-alquínilselenofeno **5a** foi isolado em rendimento satisfatório de 91% em um tempo de reação de 12 horas. Outras espécies de Pd (0) e Pd (II), tais como, PdCl₂(PhCN)₂, PdCl₂, Pd(OAc)₂, Pd(acac)₂, Pd(PPh₃)₄, Pd(dba)₂ e Pd(dppe)₂ foram submetidas as mesmas condições, mostrando-se menos efetivas que o PdCl₂(PPh₃)₂ (Tabela 6; exemplos 2-8). Em um esforço final, tentou-se diminuir a quantidade relativa de catalisador de 10 para 1 mol%, o que acarretou em um acentuado decréscimo nos rendimentos (Tabela 6; exemplos 9 e 10). Nota-se que nestas condições de catálise, não foi necessário o uso de um co-catalisador de cobre, sendo estes amplamente utilizados em protocolos desenvolvidos para reações do tipo Sonogashira.

Tabela 7: Otimização da condição de reação.



| # | Base | Solvente | Rendimento 5a (%) |
|----|--------------------------------|---------------------------------|-------------------|
| 1 | Et ₃ N | DMF | 91 |
| 2 | K ₂ CO ₃ | DMF | 65 |
| 3 | KOAc | DMF | 62 |
| 4 | K ₃ PO ₄ | DMF | 46 |
| 5 | KOH | DMF | 79 |
| 6 | Et ₃ N | THF | 39 |
| 7 | Et ₃ N | CH ₂ Cl ₂ | 52 |
| 8 | Et ₃ N | Tolueno | 28 |
| 9 | Et ₃ N | MeOH | 28 |
| 10 | Et ₃ N | Pirrolidina | - |
| 11 | Et ₃ N | DME | 60 |
| 12 | Et ₃ N | 1,4-Dioxano | - |
| 13 | Et ₃ N | DMSO | 88 |
| 14 | Et ₃ N | H ₂ O | 65 |
| 15 | Et ₃ N | DMF | 78 ^a |
| 16 | Et ₃ N | DMF | 41 ^b |

^a Reação utilizando-se 2 equivalentes do alquino.

^b Reação utilizando-se 1 equivalente do alquino.

Também se observou que a natureza da base é um fator significativo para o sucesso desta reação de acoplamento. O uso de diferentes bases inorgânicas, tais como, K₂CO₃, KOAc, K₃PO₄ e KOH, em substituição a Et₃N, refletiu em diminuições de rendimento do produto **5a** (Tabela 7; exemplos 2-5).

Visando-se analisar a influência de diferentes solventes para a reação, uma série destes foi testada. Encontramos ótimos resultados quando DMF e

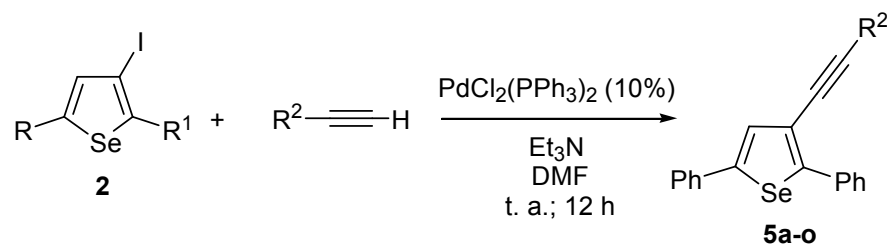
DMSO foram utilizados, fornecendo o produto **5a** em 91% e 88% de rendimento respectivamente (Tabela 7; exemplos 1 e 13). Usando-se CH₂Cl₂, DME e H₂O (Tabela 7; exemplos 7, 11 e 14 respectivamente) rendimentos moderados do produto **5a** foram obtidos, enquanto o uso de outros solventes como THF, tolueno e MeOH (Tabela 7; exemplos 6, 8 e 9 respectivamente) forneceram o produto de acoplamento em baixo rendimento. Solventes como pirrolidina e 1,4-dioxano levaram a formação apenas de traços do produto (Tabela 7; exemplos 10 e 12 respectivamente).

Cabe ressaltar que quando se realizou a reação do composto **2a** com PdCl₂(PPh₃)₂ (10 mol%) como catalisador, em DMF, reduzindo-se o número de equivalentes do alquino para 2 e 1 equivalentes, rendimentos inferiores do produto **5a** foram obtidos (Tabela 7; exemplos 15 e 16).

Após uma análise detalhada dos experimentos realizados até então, considerou-se como condição ideal para as reações de acoplamento a utilização de PdCl₂(PPh₃)₂ em uma quantidade catalítica de 10 mol%, 2,5-difenil-iodoselenofeno (0,5 mmol), 2-metil-3-butin-2-ol (1,5 mmol), usando-se Et₃N (1 mL) como base e DMF (2,5 mL) como solvente, durante 12 horas a temperatura ambiente. Sob estas condições de reação, o produto desejado **5a** foi obtido em 91% de rendimento, sem a necessidade do uso de um co-catalisador de cobre.

Após fixar esta condição e considerá-la satisfatória, estendeu-se a mesma para a reação de acoplamento do 2,5-difenil-3-iodoselenofeno com uma série de alquinos terminais, bem como a diferentes 3-iodoselenofenos conforme mostrado na Tabela 8.

Tabela 8: Acoplamento com diferentes alquinos terminais e 3-iodoselenofenos.



| # | 3-iodoselenofeno | Alquino (R ² —C≡C—H) | Produto | Rendimento (%) |
|---|------------------|------------------------------------|---------|-------------------|
| 1 | | | | 91 |
| 2 | 2a | | | 97 |
| 3 | 2a | | | 86 |
| 4 | 2a | | | 91 |
| 5 | 2a | | | 74 |

Tabela 8: Acoplamento com diferentes alquinos terminais e 3-iodoselenofenos (*continuação*).

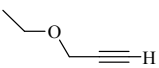
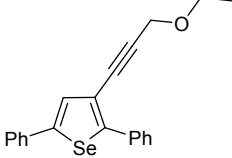
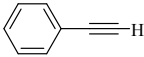
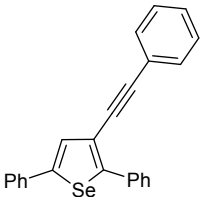
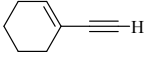
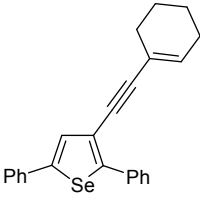
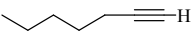
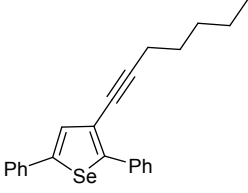
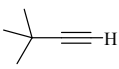
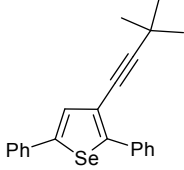
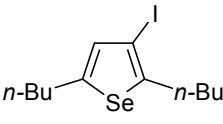
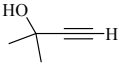
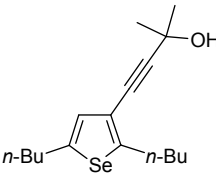
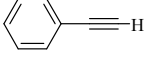
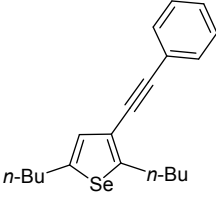
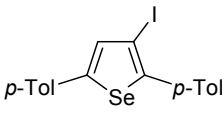
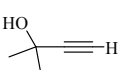
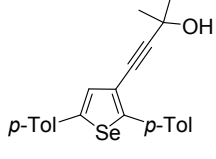
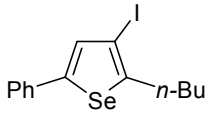
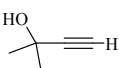
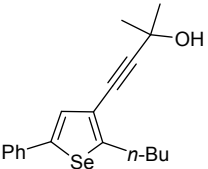
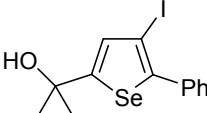
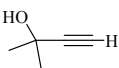
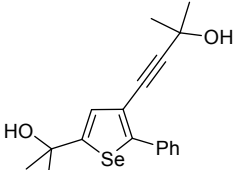
| | | | | |
|----|---|---|--|----|
| 6 | 2a |  |  | 67 |
| | | | 5f | |
| 7 | 2a |  |  | 94 |
| | | | 5g | |
| 8 | 2a |  |  | 93 |
| | | | 5h | |
| 9 | 2a |  |  | 97 |
| | | | 5i | |
| 10 | 2a |  |  | 70 |
| | | | 5j | |
| 11 |  |  |  | 83 |
| | 2d | | 5k | |
| 12 | 2d |  |  | 94 |
| | | | 5l | |

Tabela 8: Acoplamento com diferentes alquinos terminais e 3-iodoselenofenos (*continuação*).

| | | | | |
|----|--|---|---|----|
| 13 |  2c |  |  5m | 94 |
| 14 |  2g |  |  5n | 78 |
| 15 |  2h |  |  5o | 90 |

Analisando a Tabela 8, pode-se perceber que estas condições de reação promoveram com eficiência o acoplamento entre o composto **2a** e a série de alquinos testada.

Observa-se que a reação com álcoois propargílicos diferentemente substituídos, impedidos ou não estericamente, fornece os 3-alquinilselenofenos desejados em uma faixa de rendimento entre 74 e 97% (Tabela 8; exemplos 1-5). A partir da análise destes resultados, pode-se afirmar que estas condições de reação toleram bem a função álcool, sendo rendimentos moderados obtidos usando-se álcoois propargílicos primários. O uso de um éter propargílico forneceu o produto desejado em rendimento moderado (Tabela 8; exemplo 6).

Alquinos contendo um grupamento arila ou alquenila forneceram os correspondentes produtos de acoplamento **5g** e **5h** em excelentes rendimentos (Tabela 8; exemplos 7 e 8).

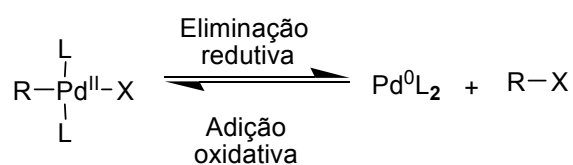
Assumindo uma cadeia carbônica alifática como grupamento substituinte do alquino, percebemos a influência estérica entre eles. O alquino contendo um grupo *n*-pentila levou a um rendimento maior quando comparando com o alquino contendo o substituinte *t*-butila (Tabela 8; exemplos 9 e 10).

O experimento também nos revelou que 3-iodoselenofenos contendo grupamentos arila, alquila e hidroxila na cadeia lateral, reagem bem segundo a metodologia desenvolvida, fornecendo os produtos desejados **5k-o** em altos rendimentos (Tabela 8; exemplos 11-15).

Os bons rendimentos obtidos nas reações de acoplamento estudadas requisitaram a utilização de um excesso de 3 equivalentes do alquino em relação aos 3-iodoselenofenos. Este excesso de alquinos na reação promoveu a formação de produtos de dimerização dos alquinos utilizados, porém os rendimentos destes compostos não foram quantificados.

Todos os compostos obtidos tiveram suas estruturas propostas confirmadas por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13. Também foram realizadas análises de espectrometria de massas de alta resolução, cujos dados comprovam a atribuição da estrutura dos compostos.

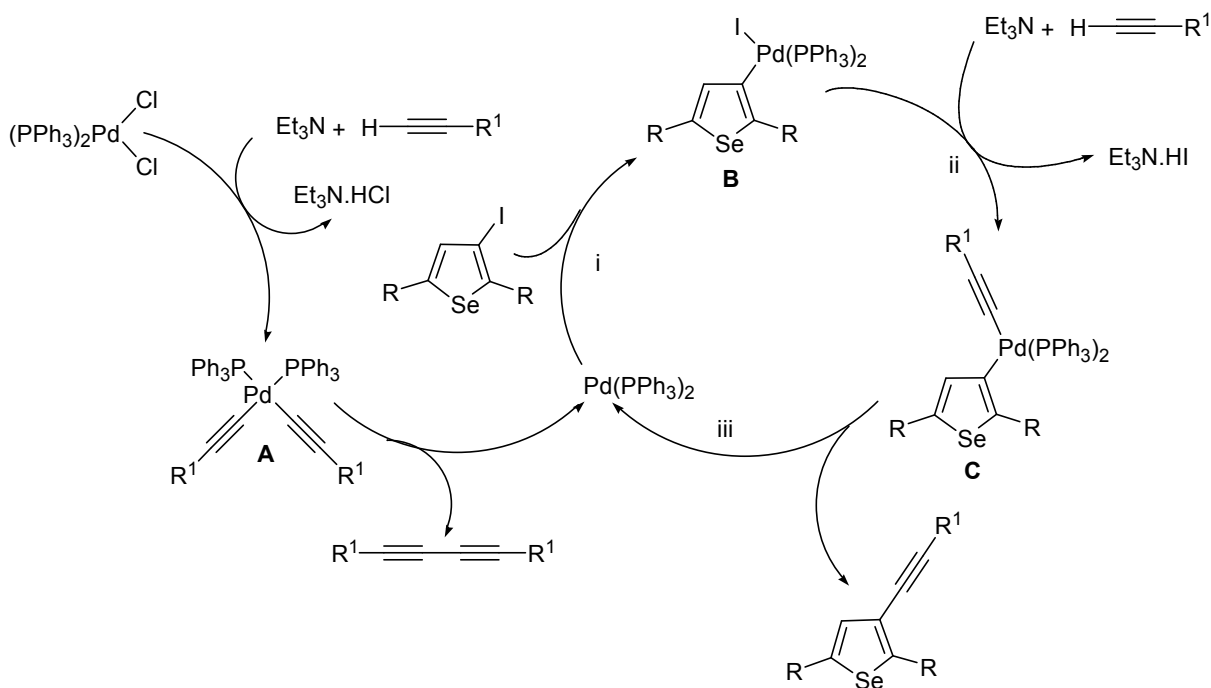
Através de uma análise dos resultados obtidos, uma proposta de mecanismo para estas reações de acoplamento pode ser sugerida. Os sais de paládio apresentam dois estados de oxidação mais importantes Pd (0) e Pd (II). Ambos são amplamente usados em reações de acoplamento carbono-carbono como catalisadores. Curiosamente, muitas reações são catalisadas pelas duas espécies. Isso ocorre pela facilidade de transformação das duas espécies através de um mecanismo de adição oxidativa – eliminação reductiva (Esquema 35).



L= ligante neutro

Esquema 35

Por esta razão torna-se difícil propor um mecanismo sem as investigações cinéticas necessárias e que até o momento não foram realizadas. Desta forma o mecanismo apresentado trata-se de uma sugestão embasada em propostas encontradas na literatura e em observações experimentais que corroboram para a mesma, sendo o mecanismo sugerido exposto no Esquema 36.



Esquema 36

O mecanismo sugerido é composto por duas partes principais: a pré-ativação do catalisador e o ciclo catalítico. A pré-ativação envolve a transformação da espécie de paládio (II), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, na espécie ativa de paládio (0). Esta reação envolve a substituição dos cloretos pelos ligantes alquíniletos, que são gerados por uma reação ácido-base mediada por paládio entre os alquinos e a base trietilamina, de acordo com o mecanismo sugerido por Burton.³⁵ A espécie *bis*-alquínil-paládio (II) **A** sofre eliminação redutiva, gerando uma espécie de paládio (0) $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2]$ e formando uma molécula de diíno.

A espécie $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ é o catalisador responsável pelo acoplamento do tipo Sonogashira entre os derivados de 3-iodoselenofenos com alquinos. Esta espécie também foi proposta por Burton quando estudou reações de acoplamento entre alquinos para a formação de diíno simétricos.³⁵ O ciclo catalítico propriamente dito é constituído das etapas padrões de ciclos catalisados por compostos de paládio (0), que envolvem:

(i) - Reação de adição oxidativa, gerando o intermediário σ -aryl-paládio (II)

B;

³⁵ Burton, J. D.; Liu, Q. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4371.

(ii) – Reação de substituição de ligantes, formando a espécie σ -aril-alquínilpaládio (II) **C**;

(iii) – Reação posterior de eliminação redutiva, formando o produto de acoplamento desejado e regenerando o catalisador para o ciclo.

A proposta mecanística mostrada no Esquema 36 tem a seu favor a observação experimental da formação de diínos como subproduto das reações de acoplamento o que reforça a idéia da necessidade dos alquinos como elementos de ativação da espécie catalítica.

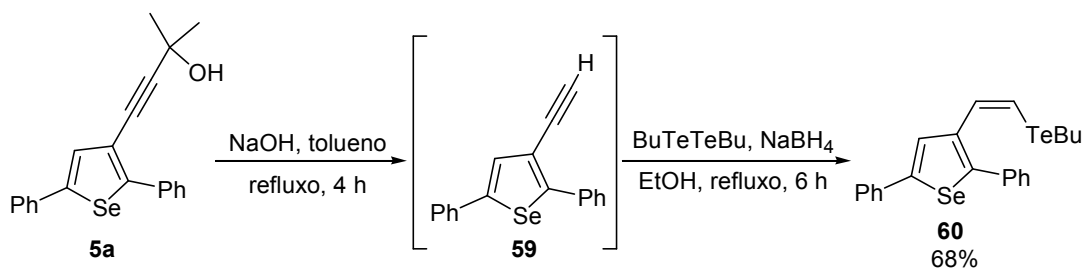
Os correspondentes 3-alquínilselenofenos obtidos através desta metodologia de acoplamento, tornam-se compostos interessantes do ponto de vista sintético, uma vez que estes podem sofrer reações posteriores para a síntese de moléculas mais complexas.

Tendo-se isto em vista, submeteu-se o 3-alquínilselenofeno **5a** a uma reação de hidroteluração, para a obtenção de teluretos vinílicos derivados de selenofenos.

Diferentes classes de compostos orgânicos de telúrio têm sido preparadas e estudadas até a presente data, dentre elas os teluretos vinílicos são certamente os mais úteis e promissores devido sua aplicabilidade em síntese orgânica.³⁶

Desta forma, reagindo-se o 3-alquínilselenofeno **5a** com NaOH, utilizando-se tolueno como solvente sob temperatura de refluxo durante 4 horas, obteve-se como intermediário o respectivo alquino terminal **59**. Após a formação deste intermediário, tratou-se o mesmo com EtOH, ditelureto de dibutila e NaBH₄ respectivamente, sob refluxo durante 6 horas, obtendo-se como produto o telureto vinílico de estereoquímica (Z) **60** em 68% de rendimento como único estereoisômero (Esquema 37).

³⁶ (a) Zeni, G.; Ludtke, D. S.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1032. (b) Petragani, N.; Stefani, H. A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1613. (c) Zeni, G.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 731. (d) Comasseto, J. V.; Ling, L. W.; Petragani, N.; Stefani, H. A. *Synthesis* **1997**, 373.



2.3.2 Reação de Acoplamento do tipo Ullmann

Em 1903, Ullmann descreveu uma metodologia de O-arilação de fenóis com haletos de arila não ativados, para a síntese de éteres.^{14a-c} Originalmente foi descrito que esta reação era promovida por compostos de cobre em diferentes estados de oxidação (I e II) e até mesmo por ligas de cobre. Estas reações requeriam condições de reação drásticas, entre elas, temperaturas de 200 °C, solventes polares, bases fortes, quantidades estequiométricas de sais de cobre, nucleófilos relativamente fortes e tempos de reação superiores a 24 horas. É evidente que tais condições experimentais limitavam severamente o desenvolvimento destes processos.

Sendo assim, Buchwald desenvolveu uma metodologia alternativa para estes tipos de reações, onde as O-arilações requeriam quantidades catalíticas de sais de cobre e necessitavam a utilização de um ligante.^{14d} Através destas condições, combinação do sal de cobre com ligante, os produtos eram obtidos em rendimentos satisfatórios e em condições brandas de reação, sendo inúmeros trabalhos publicados desde então.³⁷

Uma variável desta metodologia de síntese de éteres biarílicos foi desenvolvida também por Buchwald em 2002, onde o autor relata a síntese de éteres arilalquílicos, via reação de acoplamento de iodetos de arila com diferentes álcoois alifáticos, catalisada por CuI/1,10-Fenantrolina.³⁸ Os respectivos éteres foram obtidos em bons rendimentos.

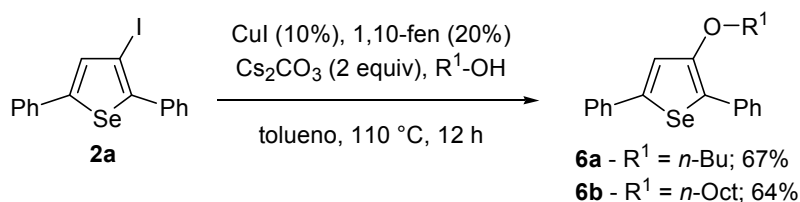
Inspirados por estes resultados obtidos por Buchwald para a síntese de éteres arilalquílicos, e também por disponibilizarmos de um substrato contendo o

³⁷ Kunz, K.; Scholz, U.; Ganzer, D. *Synlett* **2003**, 2428.

³⁸ Wolter, M.; Nordmann, G.; Job, G. E.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2002**, 4, 973

átomo de iodo, esta metodologia de síntese foi aplicada para a obtenção de éteres contendo a unidade selenofeno em sua estrutura.

Reagindo-se o 2,5-difenil-3-iodoselenofeno **2a** com álcoois alifáticos, tais como 1-butanol e 1-octanol, utilizando CuI/1,10-Fenantrolina, em quantidades de 10 e 20 mol% respectivamente, tolueno como solvente e Cs₂CO₃ como base, em uma temperatura de 110 °C por 12 horas, obteve-se os respectivos éteres **6a** e **6b** em rendimentos satisfatórios, sendo suas estruturas propostas confirmadas por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio, carbono-13 e espectrometria de massas de alta resolução (Esquema 38).



Esquema 38

Considerações Finais

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando-se os objetivos propostos para o presente trabalho e analisando-se os resultados obtidos, é possível fazer algumas considerações pertinentes frente ao estudo realizado.

Desenvolveu-se uma metodologia de obtenção de derivados de selenofenos **2**, funcionalizados na posição 3 do anel heteroaromático, via reações de ciclização eletrofílica de (Z)-Selenoeninos **1**. A natureza do solvente (CH_2Cl_2), bem como dos grupamentos ligados diretamente ao átomo de selênio ($\text{Csp}^3\text{-Se}$), foram fatores primordiais para a formação dos produtos desejados em bons rendimentos e em tempos de reação curtos. Através deste protocolo, uma série de (Z)-Selenoeninos **1** contendo diferentes substituintes na molécula pôde ser preparada através de reações de hidrosselenação, sendo estes posteriormente ciclizados com eletrófilos de iodo e selênio, fornecendo os respectivos produtos **2** em rendimentos de moderados a excelentes.

Após o êxito das reações de ciclização, realizou-se a reação de troca halogênio-lítio do composto 3-Iodoselenofeno **2a**, onde intermediário 3-litioselenofeno **3**, formado a partir desta reação, pôde ser capturado com diferentes aldeídos (alquílicos e arílicos), obtendo-se como produtos uma série de álcoois secundários derivados de selenofenos **4** em bons rendimentos. Observou-se que a natureza do solvente e a temperatura foram significantes para o sucesso desta reação, pois em reações utilizando-se THF como solvente, apenas uma mistura dos Selenoeninos **1c** e **1c'** foi obtida, bem como em reações usando-se hexano como solvente em temperaturas de 0 °C e temperatura ambiente, houve um decréscimo no rendimento dos produtos desejados.

Posteriormente, a reatividade de 3-Iodoselenofenos **2** obtidos através das reações de ciclização foi testada frente a reações de acoplamento do tipo Sonogashira catalisadas por sais de paládio com alquinos terminais. Após uma variedade de estudos para a obtenção da melhor condição de reação, observou-se que utilizando $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ como catalisador, Et_3N como base e DMF como solvente, os respectivos 3-Alquínilselenofenos **5** foram obtidos em bons rendimentos, podendo-se utilizar como substratos uma variedade de alquinos, bem como diferentes 3-Iodoselenofenos **2**. Em um estudo complementar,

submeteu-se o 3-Alquinilselenofeno **5a** a uma reação de desproteção e hidroteluração, onde o respectivo telureto vinílico de estereoquímica (Z) **60** foi obtido em rendimento satisfatório.

Por último, em mais um estudo da reatividade dos compostos heterocíclicos obtidos, reagindo-se o 2,5-difenil-3-iodoselenofeno **2a** com álcoois alifáticos, utilizando CuI/1,10-Fenantrolina como catalisador, foi possível a obtenção dos respectivos éteres derivados de selenofenos **6a** e **6b** em rendimentos satisfatórios e em condições de reação relativamente brandas.

Cabe salientar que os resultados aqui apresentados para a defesa desta tese resultaram na produção de dois artigos, publicados em periódicos de nível internacional de boa qualidade (ver Anexos).

Capítulo 3

Parte Experimental

PARTE EXPERIMENTAL

3.1 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.

Os espectros de RMN ^1H , RMN ^{13}C , foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX, que operam na frequência de 200 MHz e 400 MHz, (Departamento de Química – UFSM). Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H) e CDCl_3 (para os espectros de RMN ^{13}C), colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singleto, sl = singleto largo, d = duplete, t = tripleto, quart = quarteto, quint = quinteto, sex = sexteto, m = multiplete, dd = duplo duplete, dt = duplo tripleto, td = triplo duplete), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) expressa em Hertz (Hz).

3.1.2 Espectrometria de Massas.

Os espectros de massas de baixa resolução (MS) foram obtidos a partir de um aparelho Shimatzu 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 .

3.1.3 Rota-evaporadores.

Para remoção dos solventes das soluções orgânicas, foram utilizados:

- Rota-evaporador Heidolph VV 60;
- Rota-evaporador Heidolph 4011 - Digital;
- Rota-evaporador Fisatom – Modelo 558;

- Linha de vácuo equipada com uma bomba de alto-vácuo Boc Edwards modelo RV8 Rotary Vane.

3.1.4 Solventes e Reagentes.

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme técnicas usuais.³⁹ Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

O THF foi refluxado sobre sódio metálico, utilizando como indicador a benzofenona e destilado imediatamente antes do uso. Diclorometano e acetonitrila foram destilados sobre pentóxido de fósforo e armazenados sob peneira molecular. O metanol foi destilado de magnésio metálico. Pirrolidina e trietilamina foram destiladas sobre KOH; o tolueno foi destilado sobre sódio metálico e o etanol foi seco com óxido de cálcio.

A concentração do reagente de alquil-lítio foi determinada através de titulação do mesmo com isopropanol, utilizando-se 1,10-fenantrolina como indicador.⁴⁰ O selênio e telúrio elementar utilizados (~200 mesh – ALDRICH) foram secos em estufa a 80 °C durante 12 horas.

As placas de cromatografia em camada delgada foram obtidas de fontes comerciais; Sílica G/UV₂₅₄ (0,20 mm). Utilizou-se, como método de revelação, cuba de iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina.

Para os produtos purificados utilizando cromatografia em coluna, o material usado foi uma coluna de vidro, gel de sílica 60 (230-400 mesh – MERCK) e, como eluente, um solvente ou mistura de solventes adequados.

³⁹ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. Em *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th ed. Pergamon Press, New York, 1997.

⁴⁰ Watson, S. C.; Eastham, J. F. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 165.

3.2 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

3.2.1 Preparação do Pd(PPh₃)₄⁴¹

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 a reação e adicionou-se água (2,5 mL) e repetiu-se a evaporação até a secura total da reação. 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%).

3.2.2 Preparação do PdCl₂(PPh₃)₂⁴²

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 a reação e adicionou-se água (2,5 mL) e repetiu-se a evaporação até a secura total da reação. 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%).

⁴¹ Coulson, R. D. *Inorg. Synth.* **1972**, 13, 121.

⁴² Hartely, F. R. *Organometal. Chem. Rev. A.* **1970**, 6, 119.

3.2.3 Preparação do PdCl₂(PhCN)₂⁴³

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 300 mL 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%).

3.2.4 Preparação do Pd(acac)₂⁴³

A uma solução de Na₂PdCl₄, preparada *in situ* a partir do PdCl₂ (0,354g; 2 mmol) e NaCl (0,292g; 5 mmol) em água (4 mL), foi adicionado 2,4 pentanodiona (1mL; 9,8 mmol) e uma solução aquosa de NaOH 4M (1,9 mL; 7,5 mmol). A mistura é agitada até que ocorra a formação de um sólido amarelo. Este precipitado é filtrado sob vácuo e lavado com água (2x 10 mL), metanol (2x 10 mL) e, por fim, éter etílico (2x 10 mL). O sólido foi seco em bomba de alto vácuo. Rendimento: 0,543g (89%)

3.2.5 Preparação do Pd(dppe)₂⁴⁴

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 10 mL). O sólido foi seco em bomba de alto vácuo, protegido da luz. Rendimento: 1,19g (83%).

⁴³ Doyle, J. R.; Slade, P. E.; Jonassen, H. B. *Inorg. Synth.* **1960**, 216.

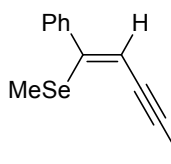
⁴⁴ Jenkins, J. M.; Verkade, J. G. *Inorg. Synth.* **1968**, 108.

3.2.6 Preparação do Pd(dba)₂⁴⁵

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%).

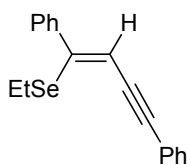
3.2.7 Procedimento geral para preparação dos (Z)-selenoeninos 1a-b e 1d-f.

Em um balão de 2 bocas, munido de condensador de refluxo e agitação magnética, à temperatura ambiente, sob atmosfera de argônio, adicionou-se NaBH₄ (0,472g; 12,5 mmol) a uma solução do disseleneto de diorganoíla apropriado (2,5 mmol) em etanol (50 mL). Em seguida, adicionou-se 1,4-difenil-1,3-butadiíno (1,010g; 5 mmol). A reação foi mantida sob refluxo, por 5 horas. Após este tempo, a reação foi diluída em acetato de etila (60 mL) e lavada com solução saturada de NaCl (3x 30 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e concentrada sob vácuo. Os (Z)-selenoeninos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna de gel de sílica utilizando-se hexano como eluente.

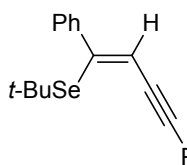


(Z)-1-(Metilseleno)-1,4-difenilbut-1-en-3-ino (1a). Rend.: 1,039g (70%). RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz), δ (ppm): 7,55-7,30 (m, 10H); 6,17 (s, 1H); 1,95 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 148,58; 139,41; 131,37; 128,46; 128,45; 128,30; 128,29; 128,21; 123,44; 110,08; 96,98; 88,07; 7,05. MS (intensidade relativa) *m/z*: 297 (100), 203 (65), 173 (35), 96 (21), 77 (15), 47 (21). HRMS calculado para C₁₇H₁₄Se: 298,0261. Encontrado: 298,0266.

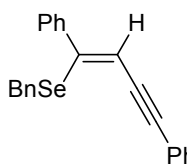
⁴⁵ Komiya, S. *Synthesis of Organometallic Compounds; A Practical Guide*; John Wiley & Sons Ed.; West Sussex, England, 1997.



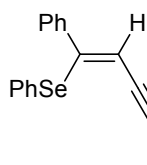
(Z)-1-(Etilseleno)-1,4-difenilbut-1-en-3-ino (1b). Rend.: 1,104g (71%). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz), δ (ppm): 7,54-7,30 (m, 10H); 6,22 (s, 1H); 2,59 (q, $J = 7,50$ Hz, 2H); 1,26 (t, $J = 7,50$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 147,63; 140,03; 131,37; 128,42; 128,38; 128,27; 128,17; 128,13; 123,49; 111,25; 96,85; 88,32; 20,49; 15,56. MS (intensidade relativa) m/z : 312 (100), 204 (75), 127 (62), 106 (39), 102 (45), 77 (16). HRMS calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Se}$: 312,0417. Encontrado: 312,0422.



(Z)-1-(tert-Butilseleno)-1,4-difenilbut-1-en-3-ino (1d). Rend.: 1,084g (64%). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz), δ (ppm): 7,67-7,62 (m, 2H); 7,54-7,49 (m, 2H); 7,39-7,31 (m, 6H); 6,56 (s, 1H); 1,36 (s, 9H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 145,02; 142,72; 131,54; 128,31; 128,30; 128,25; 128,20; 128,19; 123,63; 118,68; 95,85; 89,87; 46,48; 32,93. MS (intensidade relativa) m/z : 339 (100), 283 (65), 204 (54), 127 (25), 77 (23), 56 (13), 42 (18). HRMS calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{Se}$: 340,0730. Encontrado: 340,0735.



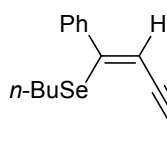
(Z)-1-(Benzilseleno)-1,4-difenilbut-1-en-3-ino (1e). Rend.: 1,268g (68%). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz), δ (ppm): 7,52-7,12 (m, 15H); 6,23 (s, 1H); 3,87 (s, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 147,64; 140,05; 138,35; 131,40; 128,92; 128,55; 128,46; 128,33; 128,29; 128,27; 128,26; 126,77; 123,38; 111,61; 97,26; 88,29; 30,57. MS (intensidade relativa) m/z : 374 (100), 283 (63), 204 (50), 127 (20), 91 (53), 77 (17). HRMS calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{Se}$: 374,0573. Encontrado: 374,0577.



(Z)-1-(Fenilseleno)-1,4-difenil-but-1-en-3-ino (1f).^{31a} Rend.: 1,220g (68%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,50-7,40 (m, 4H); 7,38-7,22 (m, 5H); 7,19 (m, 3H); 7,07 (m, 3H); 6,40 (s, 1H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 147,10; 139,40; 133,20; 133,00; 131,40; 129,90; 128,30; 128,20; 127,90; 126,90; 123,20; 112,60; 97,60; 88,30. MS (intensidade relativa) *m/z*: 359 (100), 282 (39), 203 (82), 156 (72), 126 (42), 101 (35), 77 (31). HRMS calculado para C₂₂H₁₆Se: 360,0417. Encontrado: 360,0410.

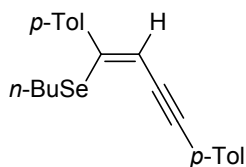
3.2.8 Procedimento geral para preparação dos (Z)-selenoeninos 1c e 1g-m.

A uma suspensão de selênio elementar (0,395 g; 5 mmol) em THF seco (25 mL) sob atmosfera de argônio e provido de agitação magnética, foi adicionado *n*-BuLi (2,0 mL de uma solução 2,5 M; 5 mmol). Uma solução amarela foi formada. A esta solução foi adicionado o diíno apropriado (5 mmol) juntamente com etanol desoxigenado (25 mL). A reação foi mantida sob refluxo por 24 h. Após este tempo, a reação foi diluída em acetato de etila (60 mL) e lavada com solução saturada de NH₄Cl (30 mL) e solução saturada de NaCl (2x 30 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e concentrada sob vácuo. Os (Z)-selenoeninos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna de gel de sílica utilizando-se um gradiente de hexano e acetato de etila como eluentes.



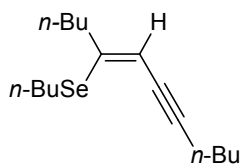
(Z)-1-(n-Butilseleno)-1,4-difenil-but-1-en-3-ino (1c).^{31b} Rend.: 1,135g (67%). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7,53-7,45 (m, 4H); 7,38-7,30 (m, 6H); 6,21 (s, 1H); 2,58 (t, *J* = 7,44 Hz, 2H); 1,53 (quint, *J* = 7,44 Hz, 2H); 1,28 (sex, *J* = 7,44 Hz, 2H); 0,78 (t, *J* = 7,44 Hz, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 147,90; 140,09; 131,39; 128,43; 128,37; 128,28; 128,21; 128,16; 123,56; 111,15; 96,77; 88,39; 32,47; 26,55; 22,72; 13,47. MS (intensidade relativa) *m/z*:

339 (100), 283 (65), 204 (54), 127 (25), 77 (23), 56 (13), 42 (18). HRMS calculado para $C_{20}H_{20}Se$: 340,0730. Encontrado: 340,0735.



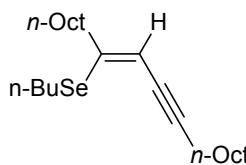
(Z)-1-(n-Butilseleno)-1,4-bis-(p-toluil)-but-1-en-3-ino (1g).

Rend.: 1,266g (69%). RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz), δ (ppm): 7,42-7,36 (m, 4H); 7,17-7,12 (m, 4H); 6,19 (s, 1H); 2,60 (t, $J = 7,44$ Hz, 2H); 2,36 (s, 3H); 2,35 (s, 3H); 1,54 (quint, $J = 7,44$ Hz, 2H); 1,29 (sex, $J = 7,44$ Hz, 2H); 0,79 (t, $J = 7,44$ Hz, 3H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm): 147,30; 138,37; 138,22; 137,26; 131,24; 129,05; 129,04; 128,08; 120,52; 110,72; 96,78; 87,94; 32,41; 26,55; 22,73; 21,50; 21,19; 13,48. MS (intensidade relativa) m/z : 368 (100), 311 (44), 232 (37), 141 (63), 136 (29), 91 (78), 57 (22), 43 (19). HRMS calculado para $C_{22}H_{24}Se$: 368,1043. Encontrado: 368,1047.



(Z)-5-(n-Butilseleno)-dodec-5-en-7-ino (1h).

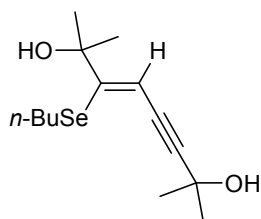
Rend.: 0,956g (64%). RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz), δ (ppm): 5,76-5,74 (m, 1H); 2,81 (t, $J = 7,44$ Hz, 2H); 2,39-2,30 (m, 4H); 1,70-1,29 (m, 12H); 0,94-0,89 (m, 9H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm): 146,41; 108,66; 96,29; 78,41; 37,45; 32,58; 31,21; 30,84; 24,04; 24,03; 23,03; 22,00; 21,96; 19,40; 13,84; 13,57. MS (intensidade relativa) m/z : 299 (100), 242 (15), 163 (75), 136 (25), 106 (45), 56 (19). HRMS calculado para $C_{16}H_{28}Se$: 300,1356. Encontrado: 300,1361.



(Z)-9-(n-Butilseleno)-icos-9-en-11-ino (1i).

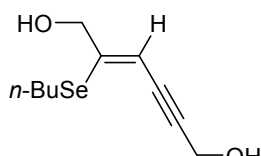
Rend.: 1,274g (62%). RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz), δ (ppm): 5,74 (s, 1H); 2,81 (t, $J = 7,44$ Hz, 2H); 2,38-2,29 (m, 4H); 1,70-1,28 (m, 28H); 0,94-0,86 (m, 9H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm): 146,56; 108,50; 96,39; 78,43; 37,72; 32,56; 31,83; 29,37; 29,36; 29,21; 29,19; 29,13; 29,09; 28,94; 28,91; 28,78; 24,01; 23,05; 22,64; 22,63; 19,73;

14,08; 14,07; 13,59. MS (intensidade relativa) m/z : 411 (100), 354 (11), 275 (87), 261 (15), 247 (21), 233 (17), 219 (11), 136 (51), 112 (52), 56 (31), 42 (24). HRMS calculado para $C_{24}H_{44}Se$: 412,2608. Encontrado: 412,2613.



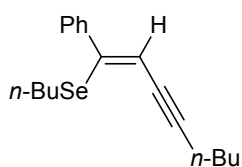
(Z)-3-(*n*-Butilseleno)-2,7-dimetil-oct-3-en-5-ino-2,7-diol (1j).

Rend.: 1,060g (70%). RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz), δ (ppm): 6,35 (s, 1H); 3,04 (t, $J = 7,50$ Hz, 2H); 2,53 (sl, 1H); 2,45 (sl, 1H); 1,67 (quint, $J = 7,50$ Hz, 2H); 1,57 (s, 6H); 1,43 (s, 6H); 1,42 (sex, $J = 7,50$ Hz, 2H); 0,92 (t, $J = 7,50$ Hz, 3H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm): 154,42; 112,19; 100,72; 80,11; 74,54; 65,55; 32,34; 31,21; 28,98; 28,20; 22,96; 13,57. MS (intensidade relativa) m/z : 267 (100), 210 (23), 136 (78), 131 (56), 56 (21), 42 (23). HRMS calculado para $C_{14}H_{24}O_2Se$: 304,0942. Encontrado: 304,0948.



(Z)-2-(*n*-Butilseleno)-hex-2-en-4-ino-1,6-diol (1k).^{31b}

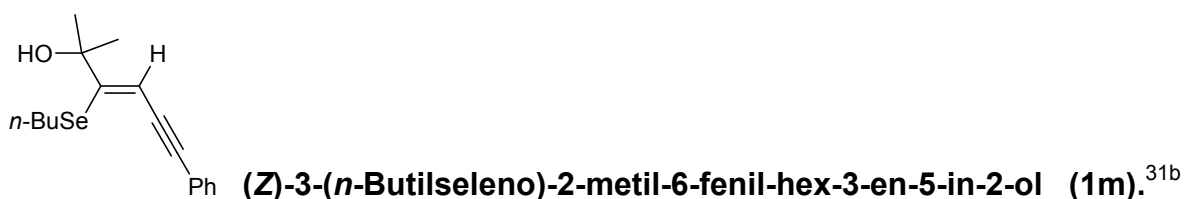
Rend.: 0,852g (69%). RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz), δ (ppm): 6,16 (s, 1H); 4,44 (s, 2H); 4,30 (s, 2H); 2,92 (t, $J = 7,50$ Hz, 2H); 2,77 (sl, 1H); 2,75 (sl, 1H); 1,67 (quint, $J = 7,50$ Hz, 2H); 1,42 (sex, $J = 7,50$ Hz, 2H); 0,93 (t, $J = 7,50$ Hz, 3H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm): 146,26; 109,08; 94,54; 82,81; 66,07; 51,51; 32,54; 24,36; 22,87; 13,51. MS (intensidade relativa) m/z : 230 (40), 212(15), 191 (34), 112 (100), 94 (22), 76 (31). HRMS calculado para $C_{10}H_{16}O_2Se$: 248,0365. Encontrado: 248,0378.



(Z)-1-(*n*-Butilseleno)-1-fenil-oct-1-en-3-ino (1l).^{31b}

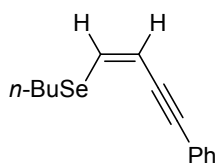
Rend.: 1,052g (66%). RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz), δ (ppm): 7,47-7,45 (m, 2H); 7,35-7,25 (m, 3H); 5,97 (s, 1H); 2,88 (t, $J = 7,44$ Hz, 2H); 2,40 (t, $J = 7,44$ Hz, 2H); 1,69

(quint, $J = 7,44$ Hz, 2H); 1,54 (quint, $J = 7,44$ Hz, 2H); 1,43 (sex, $J = 7,44$ Hz, 2H); 1,37 (sex, $J = 7,44$ Hz, 2H); 0,93 (t, $J = 7,44$ Hz, 3H); 0,92 (t, $J = 7,44$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 149,54; 131,20; 128,19; 127,87; 123,68; 107,90; 95,01; 87,56; 37,75; 32,54; 31,27; 24,39; 23,01; 22,02; 13,87; 13,59. MS (intensidade relativa) m/z : 319 (100), 213 (76), 184 (48), 127 (10), 102 (29), 77 (38), 57 (47), 43 (32). HRMS calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{Se}$: 320,1043. Encontrado: 320,1048.



Rend.: 1,011g (63%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 7,48-7,45 (m, 2H); 7,34-7,32 (m, 3H); 6,55 (s, 1H); 3,12 (t, $J = 7,60$ Hz, 2H); 2,32 (s, 1H); 1,70 (quint, $J = 7,60$ Hz, 2H); 1,47 (s, 6H), 1,41 (sex, $J = 7,60$ Hz, 2H); 0,89 (t, $J = 7,60$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 155,00; 131,27; 128,35; 128,34; 123,31; 112,49; 96,19; 87,57; 74,54; 32,42; 29,09; 28,55; 22,96; 13,55. MS (intensidade relativa) m/z : 304 (21), 265 (44), 186 (100), 168 (75), 77 (11). HRMS calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{OSe}$: 322,0858. Encontrado: 322,0877.

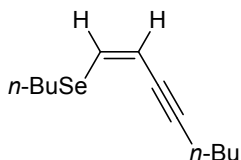
3.2.9 (Z)-1-(n-Butilseleno)-4-fenil-but-1-en-3-ino (1n).



Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio e munido de condensador de refluxo, contendo uma solução de 2-hidroxi-2-metil-6-fenil-3,5-hexadiíno (0,830g; 5,0 mmol) em tolueno seco (10 mL), adicionou-se NaOH (0,220g; 5,5 mmol) e refluxou-se por 2 horas. A solução do 1-fenil-1,3-butadiíno obtida foi resfriada a temperatura ambiente, onde se adicionou solução de disseleneto de dibutila (0,680g; 2,5 mmol) em etanol 95% (50 mL). NaBH_4 (0,472g; 12,5 mmol) foi adicionado sob forte agitação. A reação foi refluxada por 4 horas. Após este tempo, a reação foi diluída em acetato de etila (60 mL) e lavada com solução saturada de NaCl (3x 30 mL) e H_2O (3x 30 mL). A fase orgânica foi

seca com MgSO_4 e concentrada sob vácuo. Os (Z)-selenoenino obtido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica utilizando-se hexano como eluente. Rend.: 0,841g (64%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 7,48-7,47 (m, 2H); 7,31-7,29 (m, 3H); 6,95 (d, $J = 9,76$ Hz, 1H); 6,12 (d, $J = 9,76$ Hz, 1H); 2,83 (t, $J = 7,44$ Hz, 2H); 1,74 (quint, $J = 7,44$ Hz, 2H); 1,44 (sex, $J = 7,44$ Hz, 2H); 0,93 (t, $J = 7,44$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 136,90; 131,35; 128,23; 128,12; 123,34; 109,15; 96,77; 87,04; 33,07; 26,43; 22,73; 13,53. MS (intensidade relativa) m/z : 263 (100), 206 (31), 127 (76), 136 (71), 77 (34), 56 (31), 42 (13). HRMS calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{Se}$: 264,0417. Encontrado: 264,0422.

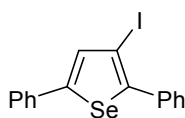
3.2.10 (Z)-1-(n-Butilseleno)-oct-1-en-3-ino (1o).



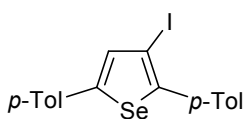
Procedimento idêntico para a síntese do composto **1n** foi realizado. Rend.: 0,802g (66%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 6,74 (d, $J = 9,46$ Hz, 1H); 5,90 (dt, $J = 9,46, 2,17$ Hz, 1H); 2,77 (t, $J = 7,44$ Hz, 2H); 2,37 (td, $J = 2,17, 7,44$ Hz, 2H); 1,72 (quint, $J = 7,44$ Hz, 2H); 1,58-1,38 (m, 6H); 0,94-0,91 (m, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 134,33; 109,89; 98,23; 78,14; 33,08; 30,76; 26,04; 22,74; 21,90; 19,37; 13,58; 13,52. MS (intensidade relativa) m/z : 243 (100), 186 (52), 136 (58), 107 (79), 56 (35), 42 (21). HRMS calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{Se}$: 244,0730. Encontrado: 244,0724.

3.2.11 Procedimento Geral para Iodociclizações.

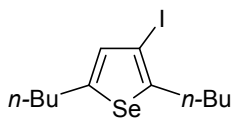
A uma solução do (Z)-selenoenino apropriado (0,5 mmol) em CH_2Cl_2 (3 mL) foram adicionados gradativamente 1,1 equivalentes de I_2 ou ICl dissolvidos em 7 mL de CH_2Cl_2 . Manteve-se a reação a temperatura ambiente sob agitação pelos tempos indicados na Tabela 3. O excesso de I_2 ou ICl foi removido lavando-se a reação com solução saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 mL). Extraíu-se a reação com CH_2Cl_2 (3x 20 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e concentrada sob vácuo. Os produtos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna de gel de sílica utilizando-se um gradiente de hexano e acetato de etila como eluentes.



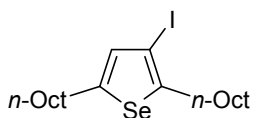
2,5-difenil-3-iodoselenofeno (2a). Rend.: 0,189 g (93%). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz), δ (ppm): 7,62-7,30 (m, 11H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 151,27; 146,01; 136,33; 134,97; 134,59; 129,27; 129,01; 128,41; 128,34; 128,19; 126,00; 80,23. MS (intensidade relativa) m/z : 409 (12), 283 (100), 206 (55), 129 (25), 126 (31), 77 (16). HRMS calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ISe}$: 409,9070. Encontrado: 409,9074



2,5-Bis-(*p*-toluol)-3-iodoselenofeno (2c). Rend.: 0,205g (94%). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz), δ (ppm): 7,51-7,39 (m, 5H); 7,25-7,16 (m, 4H); 2,39 (s, 3H); 2,36 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) δ (ppm): 151,07; 145,56; 138,29; 138,16; 133,97; 133,51; 132,30; 129,67; 129,55; 129,13; 125,87; 79,90; 21,32; 21,20. MS (intensidade relativa) m/z : 437 (100), 311 (58), 220 (25), 126 (12), 129 (77), 91 (53). HRMS calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{ISe}$: 437,9383. Encontrado: 437,9388.

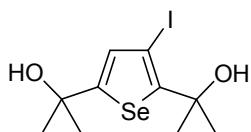


2,5-bis-(*n*-butil)-3-iodoselenofeno (2d). Rend.: 0,166g (90%). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz), δ (ppm): 6,77 (s, 1H); 2,79 (t, $J = 7,06$ Hz, 2H); 2,74 (t, $J = 7,06$ Hz, 2H); 1,62 (quint, $J = 7,06$ Hz, 2H); 1,61 (quint, $J = 7,06$ Hz, 2H); 1,42 (sex, $J = 7,06$ Hz, 2H); 1,41 (sex, $J = 7,06$ Hz, 2H); 0,95 (t, $J = 7,06$ Hz, 3H); 0,92 (t, $J = 7,06$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) δ (ppm): 151,36; 146,90; 133,43; 79,63; 34,83; 34,18; 33,98; 32,15; 22,17; 22,07; 13,89; 13,79. MS (intensidade relativa) m/z : 369 (23), 243 (100), 228 (39), 214 (40), 200 (31), 186 (44), 129 (56), 126 (67), 57 (13), 43 (11). HRMS calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{ISe}$: 369,9696. Encontrado: 369,9701.



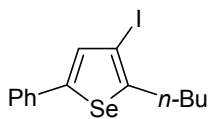
2,5-bis-(*n*-octil)-3-iodoselenofeno (2e). Rend.: 0,212g (88%). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz), δ (ppm): 6,77 (s, 1H); 2,78 (t, $J = 7,06$ Hz, 2H); 2,73 (t,

$J = 7,06$ Hz, 2H); 1,66-1,53 (m, 4H); 1,43-1,41 (m, 20H); 0,91-0,85 (m, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) δ (ppm): 151,44; 146,96; 133,40; 79,61; 35,12; 32,49; 32,11; 31,85; 31,84; 29,33; 29,32; 29,18; 29,17; 29,05; 29,04; 29,01; 22,65; 22,64; 14,10; 14,09. MS (intensidade relativa) m/z : 481 (26), 355 (100), 340 (37), 326 (41), 312 (29), 298 (54), 284 (32), 270 (39), 259 (28), 256 (53), 229 (43), 126 (75), 96 (34), 57 (18), 43 (13). HRMS calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{ISe}$: 482,0948. Encontrado: 482,0953.

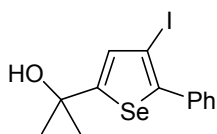


2,5-bis-[(α -hidroxi- α , α -dimetil)metil]-3-iodoselenofeno (2f).

Rend.: 0,080g (43%). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz), δ (ppm): 7,00 (s, 1H); 2,33 (sl, 2H); 1,73 (s, 6H); 1,61 (s, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 159,59; 155,95; 134,53; 74,30; 72,44; 71,90; 32,07; 29,68. MS (intensidade relativa) m/z : 373 (100), 356 (73), 338 (55), 211 (23), 157 (39), 126 (14), 45 (11). HRMS calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{IO}_2\text{Se}$: 373,9282. Encontrado: 373,9286.

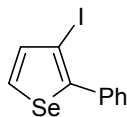


2-(n -butil)-3-iodo-5-fenilselenofeno (2g). Rend.: 0,175g (90%). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz), δ (ppm): 7,56-7,51 (m, 2H); 7,43-7,33 (m, 3H); 6,98 (s, 1H); 2,85 (t, $J = 7,06$ Hz, 2H); 1,56 (quint, $J = 7,06$ Hz, 2H); 1,42 (sex, $J = 7,06$ Hz, 2H); 0,95 (t, $J = 7,06$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) δ (ppm): 154,32; 144,16; 136,74; 135,76; 129,30; 128,23; 127,97; 78,54; 34,20; 32,13; 22,11; 13,79. MS (intensidade relativa) m/z : 389 (23), 263 (100), 206 (39), 129 (64), 77 (29), 57 (54), 43 (19). HRMS calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ISe}$: 389,9383. Encontrado: 389,9387.

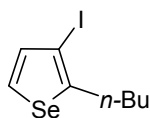


2-Fenil-3-iodo-5-(α -hidroxi- α , α -dimetil)metil-3-iodoselenofeno (2h). Rend.: 0,111g (57%). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz), δ (ppm): 7,55-7,50 (m, 2H); 7,41-7,36 (m, 3H); 7,08 (s, 1H); 2,29 (sl, 1H); 1,65 (s, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) δ (ppm): 163,04; 145,42; 136,55; 132,93; 129,25; 128,33; 128,17; 78,54; 72,71; 32,12. MS (intensidade relativa) m/z : 391 (13), 374 (100), 332 (71), 265

(54), 205 (38), 129 (41), 77 (29), 58 (12), 43 (16). HRMS calculado para $C_{13}H_{13}IOSe$: 391,9176. Encontrado: 391,9179.



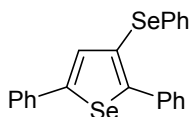
2-Fenil-3-iodoselenofeno (2i). Rend.: 0,136g (82%). RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz), δ (ppm): 7,90 (d, $J = 5,74$ Hz, 1H); 7,57-7,54 (m, 2H); 7,43-7,35 (m, 4H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm): 147,00; 139,19; 136,35; 131,99; 129,41; 128,35; 128,27; 79,68. MS (intensidade relativa) m/z : 333 (21), 205 (100), 129 (72), 126 (47), 77 (21). HRMS calculado para $C_{10}H_7ISe$: 333.8757. Encontrado: 333.8761.



2-(n-butil)-3-iodoselenofeno (2j). Rend.: 0,127g (81%). RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz), δ (ppm): 7,75 (d, $J = 5,74$ Hz, 1H); 7,18 (d, $J = 5,74$ Hz, 1H); 2,95 (t, $J = 7,06$ Hz, 2H); 1,81 (quint, $J = 7,06$ Hz, 2H); 1,57 (sex, $J = 7,06$ Hz, 2H); 1,08 (t, $J = 7,06$ Hz, 3H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm): 149,63; 137,21; 129,11; 80,85; 34,59; 32,09; 22,19; 13,87. MS (intensidade relativa) m/z : 185 (100), 128 (78), 115 (25), 56 (32), 42 (12). HRMS calculado para $C_8H_{11}ISe$: 313,9071. Encontrado: 313,9076.

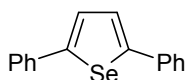
3.2.12 Procedimento Geral para ciclizações com PhSeBr e PhSeCl.

A uma solução do (Z)-selenoenino apropriado (0,5 mmol) em CH_2Cl_2 (3 mL) foram adicionados gradativamente 1,1 equivalentes de PhSeBr ou PhSeCl dissolvidos em 7 mL de CH_2Cl_2 . Manteve-se a reação a temperatura ambiente sob agitação pelos tempos indicados na Tabela 3. A reação foi diluída em H_2O (20 mL), extraíndo-se a fase aquosa com CH_2Cl_2 (3x 20 mL). A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$ e concentrada sob vácuo. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica utilizando-se hexano como eluente.



2,5-difenil-3-(selenofenil)-selenofeno (2b). Rend.: 0,175g (80%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 7,56-7,54 (m, 2H); 7,49-7,47 (m, 2H); 7,40-7,19 (m, 12H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 149,44; 135,90; 135,52; 132,43; 131,03; 129,32; 129,24; 128,95; 128,33; 128,24; 128,13; 127,94; 127,86; 126,67; 126,05; 122,164. MS (intensidade relativa) m/z : 439 (100), 284 (46), 207 (58), 156 (75), 129 (37), 77 (21). HRMS calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{Se}_2$: 439,9582. Encontrado: 439,9585.

3.2.13 2,5-Difenilselenofeno^{7g} (4a) pela reação do composto 2a com *n*-BuLi em hexano.

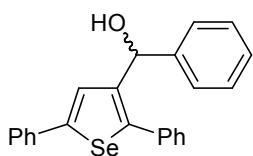


Em balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, contendo uma solução do composto **2a** (0,102g; 0,25 mmol) em hexano (2 mL) adicionou-se de uma só vez *n*-BuLi (0,08 mL de uma solução 2,5 M em hexano; 0,20 mmol) à -78 °C. Após 10 minutos sob intensa agitação, deixou-se a reação voltar a temperatura ambiente e adicionou-se H_2O (2 mL). A reação foi diluída em hexano (20 mL) e lavada com solução saturada de NaCl (3x 30 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e concentrada sob vácuo. O produto obtido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica utilizando-se hexano como eluente. Rend.: 0,055g (97%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 7,59-7,57 (m, 4H); 7,46 (s, 2H); 7,40-7,36 (m, 4H); 7,31-7,26 (m, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) δ (ppm): 149,83; 136,33; 128,92; 127,60; 126,21; 126,06. MS (intensidade relativa) m/z : 283 (100), 205 (79), 128 (51), 115 (13), 77 (32). HRMS calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Se}$: 284,0104. Encontrado: 284,0110.

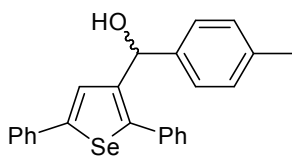
3.2.14 Procedimento geral para reações do intermediário 2,5-difenil-3-litioselenofeno (3) com aldeídos.

Em balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, contendo uma solução do composto **2a** (0,102g; 0,25 mmol) em hexano (2 mL) adicionou-se de uma só vez *n*-BuLi (0,08 mL de uma solução 2,5 M em hexano; 0,20 mmol) à -78 °C.

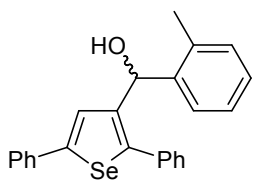
Após 10 minutos sob intensa agitação, foi adicionada gota a gota uma solução do aldeído apropriado (0,3 mmol) em hexano (1 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. A reação foi mantida sob forte agitação por 3 horas. Após este tempo, a reação foi diluída em acetato de etila (20 mL) e lavada com solução saturada de NH_4Cl (20 mL) e solução saturada de NaCl (2x 30 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e concentrada sob vácuo. Os produtos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna de gel de sílica utilizando-se um gradiente de hexano e acetato de etila como eluentes.



(2,5-Difenil-selenofen-3-il)-fenil-metanol (4b). Rend.: 0,064g (82%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 7,51-7,25 (m, 16H); 5,88 (s, 1H); 2,28 (sl, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 149,47; 145,97; 143,28; 142,38; 136,02; 135,31; 129,49; 128,84; 128,66; 128,42; 128,03; 127,69; 127,36; 126,15; 126,07; 125,92; 70,64. MS (intensidade relativa) m/z : 371 (100), 294 (15), 281 (21), 205 (52), 128 (34), 115 (21), 91 (42), 77 (23). HRMS calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{OSe}$: 390,0523. Encontrado: 390,0528.

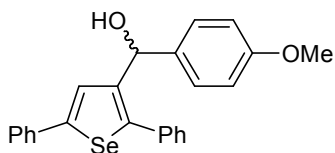


(2,5-Difenil-selenofen-3-il)-p-toluil-metanol (4c). Rend.: 0,069g (86%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 7,51-7,46 (m, 5H); 7,41-7,21 (m, 8H); 7,14 (d, $J = 7,9\text{ Hz}$, 2H); 5,84 (s, 1H); 2,33 (s, 3H); 2,31 (sl, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) δ (ppm): 149,35; 145,68; 142,56; 140,49; 136,99; 136,07; 135,36; 129,47; 129,10; 128,80; 128,60; 127,95; 127,63; 126,12; 126,05; 125,82; 70,55; 21,06. MS (intensidade relativa) m/z : 385 (100), 281 (32), 205 (44), 128 (62), 115 (17), 104 (23), 91 (29), 77 (21). HRMS calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{OSe}$: 404,0679. Encontrado: 404,0682.



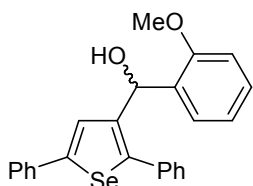
(2,5-Difenil-selenofen-3-il)-o-toluil-metanol (4d). Rend.:

0,070g (87%). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz), δ (ppm): 7,54-7,12 (m, 15H); 5,86 (s, 1H); 2,33 (sl, 1H); 2,32 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 143,07; 141,52; 141,13; 136,03; 135,45; 135,34; 134,41; 130,47; 130,31; 129,28; 128,81; 128,69; 127,64; 127,06; 126,39; 126,24; 126,04; 125,08; 70,68; 19,03. MS (intensidade relativa) m/z : 385 (100), 281 (39), 205 (41), 128 (77), 115 (19), 104 (29), 91 (32), 77 (35). HRMS calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{OSe}$: 404,0679. Encontrado: 404,0684.



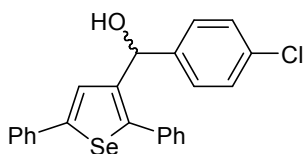
(2,5-Difenil-selenofen-3-il)-p-metoxi-fenil-metanol (4e).

Rend.: 0,059g (70%). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz), δ (ppm): 7,54-7,25 (m, 13H); 6,91-6,85 (m, 2H); 5,83 (s, 1H); 3,79 (s, 3H); 2,27 (sl, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 158,85; 149,37; 145,56; 142,61; 136,05; 135,54; 135,33; 129,45; 128,84; 128,62; 127,96; 127,67; 127,50; 126,05; 125,96; 113,80; 70,38; 55,24. MS (intensidade relativa) m/z : 401 (100), 370 (19), 281 (45), 205 (32), 128 (82), 120 (54), 77 (28). HRMS calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Se}$: 420,0628. Encontrado: 420,0633.

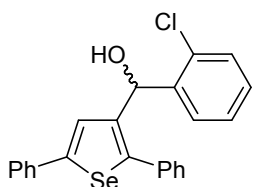


(2,5-Difenil-selenofen-3-il)-(o-metoxi-fenil)-metanol (4f).

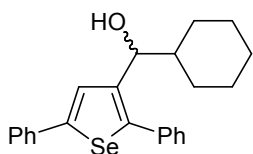
Rend.: 0,057g (68%). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz), δ (ppm): 7,60-7,23 (m, 13H); 6,98-6,86 (m, 2H); 6,09 (s, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,19 (sl, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 156,74; 148,85; 145,70; 140,94; 136,26; 135,73; 131,64; 129,37; 128,81; 128,73; 128,47; 128,43; 127,68; 127,53; 126,62; 126,04; 120,82; 110,56; 67,58; 55,29. MS (intensidade relativa) m/z : 401 (100), 370 (17), 281 (38), 205 (40), 128 (77), 120 (47), 77 (31). HRMS calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Se}$: 420,0628. Encontrado: 420,0631.

**(2,5-Difenil-selenofen-3-il)-p-cloro-fenil-metanol (4g).**

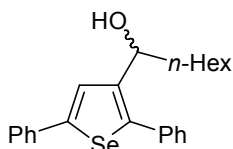
Rend.: 0,063g (74%). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz), δ (ppm): 7,51-7,22 (m, 15H); 5,83 (s, 1H); 2,42 (sl, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 149,79; 146,16; 143,27; 141,95; 135,83; 135,11; 133,06; 129,40; 128,87; 128,72; 128,49; 128,14; 127,54; 127,24; 126,02; 125,55; 73,94. MS (intensidade relativa) m/z : 369 (100), 356 (21), 281 (35), 205 (49), 128 (72), 124 (38), 115 (23), 77 (39). HRMS calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{ClOSe}$: 424,0133. Encontrado: 424,0140.

**(2,5-Difenil-selenofen-3-il)-o-cloro-fenil-metanol (4h).**

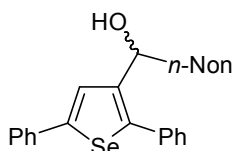
Rend.: 0,054g (64%). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz), δ (ppm): 7,56-7,17 (m, 15H); 6,07 (s, 1H); 2,47 (sl, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 149,17; 147,30; 140,79; 140,02; 136,02; 135,46; 132,68; 129,68; 129,29; 128,83; 128,72; 128,61; 127,98; 127,67; 127,43; 127,03; 126,04; 125,96; 68,39. MS (intensidade relativa) m/z : 369 (100), 356 (34), 281 (42), 205 (27), 128 (79), 124 (30), 115 (12), 77 (28). HRMS calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{ClOSe}$: 424,0133. Encontrado: 424,0139.

**(2,5-Difenil-selenofen-3-il)-ciclohexil-metanol (4i).**

Rend.: 0,053g (67%). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz), δ (ppm): 7,59-7,55 (m, 3H); 7,46-7,25 (m, 8H); 4,34 (d, $J = 8,82$ Hz, 1H); 2,15 (sl, 1H); 1,86-0,63 (m, 11H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 149,39; 145,86; 142,56; 136,19; 135,58; 129,69; 128,89; 128,49; 127,76; 127,64; 126,05; 124,85; 73,77; 44,62; 29,66; 26,29; 25,87. MS (intensidade relativa) m/z : 377 (100), 281 (72), 205 (61), 128 (64), 96 (45), 82 (23), 77 (34). HRMS calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{OSe}$: 396,0992. Encontrado: 396,0998.



1-(2,5-Difenil-selenofen-3-il)-heptan-1-ol (4j). Rend.: 0,049g (62%). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz), δ (ppm): 7,64-7,55 (m, 3H); 7,46-7,26 (m, 8H); 4,72 (t, $J = 6,76$ Hz, 1H); 1,96-1,70 (m, 3H); 1,42-1,23(m, 8H); 0,85 (t, $J = 6,76$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 149,55; 145,08; 143,67; 136,20; 135,51; 129,56; 128,89; 128,55; 127,81; 127,67; 126,06; 124,82; 69,16; 38,23; 31,71; 29,08; 25,94; 22,57; 14,03. MS (intensidade relativa) m/z : 379 (100), 364 (53), 350 (23), 336 (45), 322 (41), 281 (52), 205 (73), 128 (72), 98 (88), 77 (35). HRMS calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{OSe}$: 398,1149. Encontrado: 398,1151.

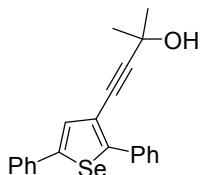


1-(2,5-Difenil-selenofen-3-il)-decan-1-ol (4k). Rend.: 0,062g (71%). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz), δ (ppm): 7,63 (s, 1H); 7,58-7,54 (m, 2H); 7,45-7,24 (m, 8H); 4,70 (t, $J = 6,76$ Hz, 1H); 2,01-1,69 (m, 3H); 1,40-1,20 (m, 14H); 0,87 (t, $J = 6,76$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 149,51; 145,03; 143,67; 136,17; 135,49; 129,54; 128,87; 128,53; 127,78; 127,64; 126,02; 124,82; 69,12; 38,19; 31,85; 29,49; 29,48; 29,39; 29,26; 25,95; 22,63; 14,08. MS (intensidade relativa) m/z : 421 (100), 406 (29), 392 (32), 378 (39), 364 (41), 350 (36), 336 (26), 281 (63), 205 (77), 128 (65), 140 (86), 77 (31). HRMS calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{OSe}$: 440,1618. Encontrado: 440,1616.

3.2.15 Procedimento Geral para Reações de Acoplamento de 3-iodoselenofenos com Alquinos.

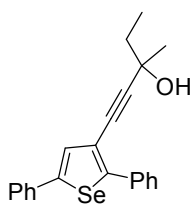
Em tubo de Schlenck, sob atmosfera de argônio, contendo uma solução do 3-iodoselenofeno apropriado (0,5 mmol) em DMF (2,5 mL) foi adicionado $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,035g; 0,05 mmol). A solução resultante foi agitada por 5 minutos. Após este tempo, adicionou-se o alquino apropriado (1,5 mmol) dissolvido em Et_3N (1 mL). Manteve-se a reação a temperatura ambiente sob agitação por 12 horas. A reação foi diluída em CH_2Cl_2 (20 mL), extraíndo-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl (3x 20 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e

concentrada sob vácuo. Os produtos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna de gel de sílica utilizando-se um gradiente de hexano e acetato de etila como eluentes.



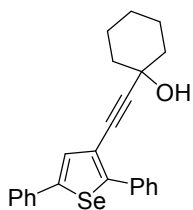
4-(2,5-Difenil-selenofen-3-il)-2-metil-but-3-in-2-ol (5a). Rend.:

0,166g (91%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 7,83-7,81 (m, 2H); 7,54-7,50 (m, 3H); 7,42-7,29 (m, 6H); 2,11 (sl, 1H); 1,60 (s, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 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.



1-(2,5-Difenil-selenofen-3-il)-3-metil-pent-1-in-3-ol (5b). Rend.:

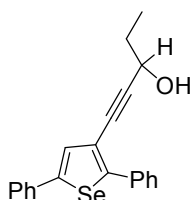
0,183g (97%). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz), δ (ppm): 7,83-7,78 (m, 2H); 7,56-7,50 (m, 3H); 7,44-7,29 (m, 6H); 2,07 (sl, 1H); 1,76 (quart, $J = 7,50$ Hz, 2H); 1,54 (s, 3H); 1,05 (t, $J = 7,50$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 151,69; 147,39; 135,48; 135,40; 129,72; 128,95; 128,44; 128,11; 128,01; 127,95; 125,99; 120,05; 93,66; 80,47; 69,22; 36,43; 29,10; 9,03. MS (intensidade relativa) m/z : 361 (100), 332 (53), 317 (22), 281 (71), 206 (44), 129 (56), 77 (35). HRMS calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{OSe}$: 380,0679. Encontrado: 380,0683.



1-(2,5-Difenil-selenofen-3-il)etnilciclohexanol (5c). Rend.:

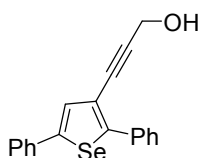
0,174g (86%). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz), δ (ppm): 7,84-7,79 (m, 2H); 7,56-7,51 (m, 3H); 7,43-7,29 (m, 6H); 2,12 (sl, 1H); 1,72-1,52 (m, 8H); 1,36-1,17 (m, 2H). RMN ^{13}C

(CDCl₃, 50 MHz) δ (ppm): 151,65; 147,43; 135,55; 135,47; 129,79; 128,96; 128,44; 128,12; 128,09; 127,95; 126,02; 120,23; 93,78; 81,34; 69,28; 39,89; 25,17; 23,29. MS (intensidade relativa) m/z : 387 (100), 305 (32), 281 (65), 206 (47), 129 (63), 77 (41). HRMS calculado para C₂₄H₂₂OSe: 406,0836. Encontrado: 406,0831.



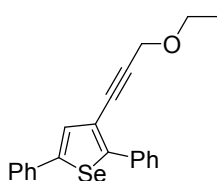
1-(2,5-Difenil-selenofen-3-il)-pent-1-in-3-ol (5d). Rend.: 0,166g

(91%). RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz), δ (ppm): 7,83-7,78 (m, 2H); 7,55-7,50 (m, 3H); 7,44-7,29 (m, 6H); 4,51 (t, $J = 7,42$ Hz, 1H); 2,00 (sl, 1H); 1,87-1,73 (m, 2H); 1,04 (t, $J = 7,42$ Hz, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) δ (ppm): 151,96; 147,52; 135,48; 135,42; 129,73; 128,97; 128,52; 128,16; 128,04; 127,99; 126,02; 119,96; 90,98; 82,00; 64,29; 30,82; 9,42. MS (intensidade relativa) m/z : 347 (100), 318 (21), 281 (69), 206 (52), 129 (73), 77 (35). HRMS calculado para C₂₁H₁₈OSe: 366,0523. Encontrado: 366,0528.



3-(2,5-Difenil-selenofen-3-il)-prop-2-in-1-ol (5e). Rend.: 0,128g

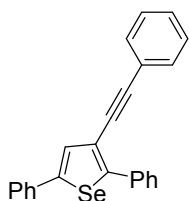
(74%). RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz), δ (ppm): 7,82-7,77 (m, 2H); 7,55-7,29 (m, 9H); 4,46 (s, 2H); 1,78 (sl, 1H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm): 152,18; 147,56; 135,40; 135,31; 129,67; 128,94; 128,58; 128,16; 127,98; 127,96; 125,97; 119,78; 88,16; 82,75; 51,62. MS (intensidade relativa) m/z : 319 (100), 281 (55), 206 (47), 129 (63), 77 (40). HRMS calculado para C₁₉H₁₄OSe: 338,0210. Encontrado: 338,0207.



3-(3-Etoxi-prop-1-inil)-2,5-difenil-selenofeno (5f). Rend.: 0,122g

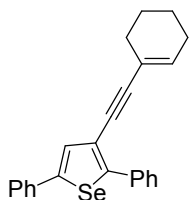
(67%). RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz), δ (ppm): 7,83-7,78 (m, 2H); 7,55-7,50 (m, 3H);

7,44-7,29 (m, 6H); 4,34 (s, 2H); 2,61 (quart, $J = 6,98$ Hz, 2H); 1,24 (t, $J = 6,98$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 152,08; 147,46; 135,50; 135,42; 129,82; 128,97; 128,53; 128,13; 128,03; 127,98; 126,02; 120,02; 86,48; 83,07; 65,40; 58,59; 15,03. MS (intensidade relativa) m/z : 365 (100), 320 (73), 281 (41), 206 (61), 129 (55), 77 (47). HRMS calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{OSe}$: 366,0523. Encontrado: 366,0518.



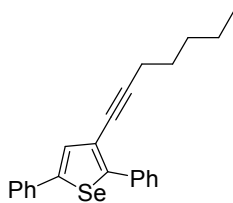
2,5-Difenil-3-feniletinil-selenofeno (5g). Rend.: 0,180g (94%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 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 (ppm): 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.

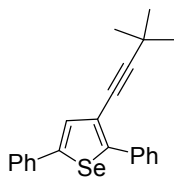


3-Ciclohex-1-eniletinil-2,5-difenil-selenofeno (5h). Rend.: 0,180g

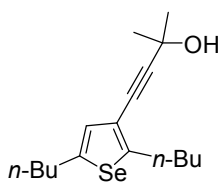
(93%). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz), δ (ppm): 7,88-7,83 (m, 2H); 7,57-7,25 (m, 9H); 6,19-6,14 (m, 1H); 2,22-2,12 (m, 4H); 1,68-1,59 (m, 4H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 150,55; 147,02; 135,80; 135,57; 135,06; 129,81; 128,95; 128,45; 127,99; 127,90; 127,88; 126,02; 121,03; 120,82; 92,40; 84,22; 28,90; 25,79; 22,29; 21,50. MS (intensidade relativa) m/z : 387 (100), 306 (65), 281 (56), 206 (42), 129 (39), 77 (62). HRMS calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{Se}$: 388,0730. Encontrado: 388,0734.



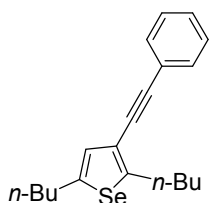
3-Hept-1-inil-2,5-difenil-selenofeno (5i). Rend.: 0,182g (97%). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz), δ (ppm): 7,87-7,83 (m, 2H); 7,56-7,49 (m, 3H); 7,41-7,28 (m, 6H); 2,39 (t, $J = 7,13$ Hz, 2H); 1,60 (quint, $J = 7,13$ Hz, 2H); 1,46-1,28 (m, 4H); 0,91 (t, $J = 7,13$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 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.



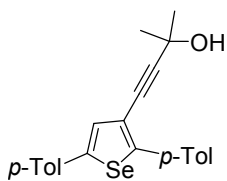
3-(3,3-Dimetil-but-1-inil)-2,5-difenil-selenofeno (5j). Rend.: 0,127g (70%). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz), δ (ppm): 7,89-7,85 (m, 2H); 7,56-7,48 (m, 3H); 7,44-7,27 (m, 6H); 1,31 (s, 9H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) δ (ppm): 150,18; 146,83; 135,83; 135,63; 130,10; 128,90; 128,29; 127,91; 127,81; 127,79; 126,00; 121,19; 99,64; 76,46; 30,76; 28,16. MS (intensidade relativa) m/z : 363 (100), 318 (63), 281 (68), 206 (42), 129 (58), 77 (39). HRMS calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{Se}$: 364,0730. Encontrado: 364,0733.



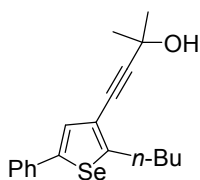
4-(2,5-Dibutil-selenofen-3-il)-2-metil-but-3-in-2-ol (5k). Rend.: 0,134g (83%). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz), δ (ppm): 6,76 (s, 1H); 2,89 (t, $J = 7,79$ Hz, 2H); 2,75 (t, $J = 7,57$ Hz, 2H); 2,07 (sl, 1H); 1,70-1,56 (m, 4H); 1,59 (s, 6H); 1,49-1,28 (m, 4H); 0,97-0,88 (m, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 155,05; 148,49; 128,04; 119,64; 94,58; 78,48; 65,69; 34,34; 34,25; 32,15; 31,60; 31,07; 22,12; 22,02; 13,80; 13,77. MS (intensidade relativa) m/z : 307 (100), 278 (34), 242 (77), 211 (63), 183 (52), 155 (39), 129 (32). HRMS calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{OSe}$: 326,1149. Encontrado: 326,1153.



2,5-Dibutyl-3-feniletinil-selenofeno (5l). Rend.: 0,161g (94%). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz), δ (ppm): 7,55-7,45 (m, 2H); 7,36-7,28 (m, 3H); 6,88 (s, 1H); 3,00 (t, $J = 7,79$ Hz, 2H); 2,78 (t, $J = 7,50$ Hz, 2H); 1,76-1,30 (m, 8H); 0,95 (t, $J = 7,79$ Hz, 3H); 0,93 (t, $J = 7,50$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 155,16; 148,55; 131,30; 128,25; 128,06; 127,76; 123,79; 120,30; 90,08; 85,88; 34,48; 34,27; 32,21; 31,28; 22,18; 22,06; 13,85; 13,79. MS (intensidade relativa) m/z : 343 (100), 266 (72), 242 (70), 211 (51), 183 (62), 155 (44), 129 (47). HRMS calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{Se}$: 344,1043. Encontrado: 344,1048.

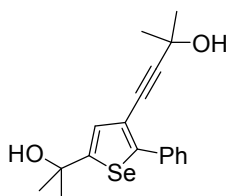


4-(2,5-Di-*p*-metilfenil-selenofen-3-il)-2-metil-but-3-in-2-ol (5m). Rend.: 0,184g (94%). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz), δ (ppm): 7,71 (d, $J = 8,31$ Hz, 2H); 7,44-7,40 (m, 3H); 7,22-7,15 (m, 4H); 2,38 (s, 3H); 2,36 (s, 3H); 1,99 (sl, 1H); 1,60 (s, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 151,54; 147,04; 138,09; 137,90; 132,83; 132,78; 129,62; 129,16; 129,04; 127,82; 125,89; 119,37; 94,47; 79,71; 65,74; 31,26; 21,26; 21,18. MS (intensidade relativa) m/z : 375 (100), 345 (47), 309 (78), 128 (58), 91 (57). HRMS calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{OSe}$: 394,0836. Encontrado: 394,0840.



4-(2-Butil-5-fenil-selenofen-3-il)-2-metil-but-3-in-2-ol (5n). Rend.: 0,134g (78%). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz), δ (ppm): 7,77-7,72 (m, 2H); 7,40-7,25 (m, 3H); 6,96 (s, 1H); 2,81 (t, $J = 7,49$ Hz, 2H); 2,02 (sl, 1H); 1,62 (quint, $J = 7,49$ Hz, 2H); 1,57 (s, 6H); 1,41 (sex, $J = 7,49$ Hz, 2H); 0,94 (t, $J = 7,49$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz) δ (ppm): 150,61; 150,37; 135,95; 130,75; 128,34; 127,93; 127,70; 118,38; 94,17; 79,80; 65,72; 34,20; 32,17; 31,25; 22,06; 13,79. MS

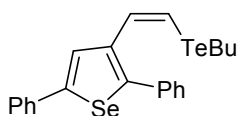
(intensidade relativa) m/z : 327 (100), 297 (52), 261 (56), 246 (33), 232 (21), 155 (45), 128 (42), 77 (34). HRMS calculado para $C_{19}H_{22}OSe$: 346,0836. Encontrado: 346,0831.



4-[5-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-2-fenil-selenofen-3-il]-2-metil-but-3-in-2-ol (5o). Rend.: 0,156g (90%). RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz), δ (ppm): 7,76-7,71 (m, 2H); 7,40-7,25 (m, 3H); 7,05 (s, 1H); 2,61 (sl, 1H); 2,46 (sl, 1H); 1,62 (s, 6H); 1,55 (s, 6H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm): 159,58; 151,15; 135,67; 128,35; 127,95; 127,94; 127,88; 118,43; 94,10; 79,65; 72,71; 65,61; 31,99; 31,16. MS (intensidade relativa) m/z : 311 (100), 281 (72), 245 (45), 206 (31), 128 (56), 77 (21). HRMS calculado para $C_{18}H_{20}O_2Se$: 348,0629. Encontrado: 348,0624.

3.2.16 Procedimento geral para preparação do Telureto Vinílico (60).

Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio e munido de condensador de refluxo contendo uma solução do alquinilselenofeno **5a** (0,365g; 1,0 mmol) em tolueno seco (2 mL), adicionou-se NaOH (0,044g; 1,1 mmol) e refluxou-se por 4 horas. A solução do etinilselenofeno obtida foi resfriada a temperatura ambiente, onde se adicionou solução de ditelureto de dibutila (0,185g; 0,5 mmol) em etanol 95% (10 mL). $NaBH_4$ (0,092g; 2,5 mmol) foi adicionado sob forte agitação. A reação foi refluxada por 6 horas. Após este tempo, a reação foi diluída em acetato de etila (60 mL) e lavada com solução saturada de NaCl (3x 30 mL) e H_2O (3x 30 mL). A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$ e concentrada sob vácuo. O telureto vinílico obtido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica utilizando-se hexano como eluente.

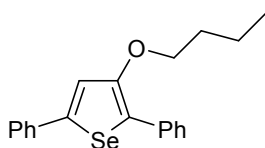


3-(2-Butiltelurenil-vinil)-2,5-difenil-selenofeno (60). Rend.: 0,335g (68%). RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz), δ (ppm): 7,80 (s, 1H); 7,59-7,57 (m, 2H); 7,48-7,23 (m, 9H); 6,91 (d, $J = 10,85$ Hz, 1H); 2,76 (t, $J = 7,44$ Hz, 2H); 1,83

(quint, $J = 7,44$ Hz, 2H); 1,42 (sex, $J = 7,44$ Hz, 2H); 0,94 (t, $J = 7,44$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 148,12; 138,65; 136,13; 132,96; 129,59; 129,37; 128,91; 128,49; 127,67; 127,62; 126,06; 125,28; 124,16; 105,08; 34,04; 24,99; 13,43; 8,41. MS (intensidade relativa) m/z : 495 (100), 438 (25), 311 (86), 282 (70), 210 (62), 204 (38), 184 (75), 128 (51), 77 (25). HRMS calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{SeTe}$: 495,9949. Encontrado: 495,9954.

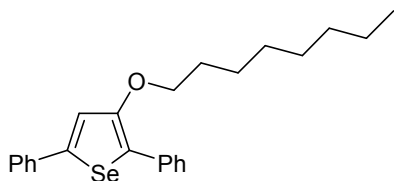
3.2.17 Procedimento Geral para Reações de Acoplamento do 3-iodoselenofeno (2a) com Álcoois Alifáticos.

Em tubo de Schlenck, sob atmosfera de argônio, contendo uma suspensão de CuI (0,0095g; 0,05 mmol) em tolueno seco (1,5 mL) foi adicionada 1,10-fenantrolina (0,018g; 0,1 mmol). A solução resultante foi agitada por 30 minutos a temperatura ambiente. Após este tempo, 2,5-difenil-3-iodoselenofeno **2a** (0,204g; 0,50 mmol) foi adicionado e a solução resultante foi fortemente agitada a temperatura ambiente por adicionais 15 minutos. Após este período, Cs_2CO_3 (0,325g; 1,0 mmol) e o álcool apropriado (1,5 mmol) foram adicionados. A reação foi aquecida a 110 °C e mantida a esta temperatura por 12 horas. Após este tempo, a reação foi diluída em CH_2Cl_2 (20 mL) e lavada com solução saturada de NH_4Cl (3x 20 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e concentrada sob vácuo. Os produtos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna de gel de sílica utilizando-se um gradiente de hexano e acetato de etila como eluentes.



2,5-Difenil-3-Butoxi-selenofeno (6a). Rend.: 0,119g (67%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 7,73-7,71 (m, 2H); 7,57-7,26 (m, 9H); 4,08 (t, $J = 7,44$ Hz, 2H); 1,79 (quint, $J = 7,44$ Hz, 2H); 1,49 (sex, $J = 7,44$ Hz, 2H); 0,96 (t, $J = 7,44$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 153,69; 144,76; 136,04; 135,07; 128,89; 128,47; 127,78; 127,53; 126,36; 126,02; 125,42; 118,10; 71,69; 31,83; 19,24; 13,83. MS (intensidade relativa) m/z : 355 (100), 341 (39), 327 (27), 313 (25), 283 (60), 206 (52), 129 (28), 77 (11), 73 (9), 57 (16), 43 (17). HRMS calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{OSe}$: 356,0679. Encontrado: 356,0682.



2,5-Difenil-3-Octiloxi-selenofeno (6b). Rend.: 0,131g (64%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 7,73-7,71 (m, 2H); 7,55-7,53 (m, 2H); 7,45 (s, 1H); 7,38-7,27 (m, 6H); 4,07 (t, $J = 7,44$ Hz, 2H); 1,63-1,53 (m, 2H); 1,38-1,18 (m, 10H); 0,88 (t, $J = 7,44$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm): 153,69; 144,74; 136,04; 135,07; 128,89; 128,46; 127,77; 127,55; 126,36; 126,01; 125,41; 118,11; 72,01; 31,76; 29,74; 29,26; 29,20; 26,00; 22,64; 14,09. MS (intensidade relativa) m/z : 411 (100), 397 (19), 383 (21), 369 (23), 355 (29), 341 (18), 327 (16), 283 (52), 206 (33), 129 (61), 77 (30), 57 (21), 43 (12). HRMS calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{OSe}$: 412,1305. Encontrado: 412,1309.

Referências Bibliográficas

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos*, Artemed Editora, Porto Alegre, RS, 2001, 53.
2. (a) Barluenga, J.; Trincado, M.; Rubio, E.; Gonzalez, J. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2406. (b) Yue, D.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 62. (c) Yue, D.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10292. (d) Arcadi, A.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F.; Moro, L. *Synlett* **1999**, 1432. (e) Yue, D.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1905. (f) Hessian, K. O.; Flynn, B. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4377. (g) Kesharwani, T.; Worlikar, S. A.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2307. (h) Flynn, B. L.; Flynn, G. P.; Hamel, E.; Jung, M. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2341. (i) Sniady, A.; Wheeler, K. A.; Dembinski, R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1769. (j) Knight, D. W.; Redfern, A. L.; Gilmore, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 622. (k) Huang, Q.; Hunter, J. A.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3437. (l) Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5936. (m) Yue, D.; Della Ca, N.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1581. (n) Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1432. (o) Yao, T.; Campo, M. A.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3511. (p) Zhou, C.; Dubrovsky, A. V.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1626. (q) Waldo, J. P.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5203. (r) Arcadi, A.; Cacchi, S.; Giuseppe, S. D.; Fabrizi, G.; Marinelli, F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2409. (s) Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B.; Pereira, M. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9503. (t) Bellina, F.; Biagetti, M.; Carpita, A.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2857. (u) Peng, A.; Ding, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15006. (v) Djuardi, E.; McNelis, E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7193.
3. (a) *Organoselenium Chemistry*. Em *Topics in Current Chemistry 208*; Wirth, T., Ed.; Springer-Verlag: Heidelberg, 2000. (b) Krief, A. Em *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Abel, E. V.; Stone, F. G. A.; Wilkinson, G., Eds.; Pergamon Press: New York, 1995; Vol. 11, Chapter 13. (c) Paulmier, C. *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*; In *Organic Chemistry Series 4*; Baldwin, J. E., Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1986. (d)

- Sharpless, K. B.; Young, M. W.; Lauer, R. F. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *22*, 1979. (e) Reich, H. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2570. (f) Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7154. (g) Sevrin, M.; Vanende, D.; Krief, A. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *30*, 2643. (h) Sevrin, M.; Dumont, W.; Hevesi, L. D.; Krief, A. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *30*, 2647. (i) Seebach, D.; Peleties, N. *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 511. (j) Seebach, D.; Beck, A. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1974**, *13*, 806. (k) Reich, H. J.; Shah, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3250.
4. Silveira, C. C.; Braga, A. L.; Vieira, A. S.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 662.
5. (a) Parnham, M. J.; Graf, E. *Prog. Drug. Res.* **1991**, *36*, 9. (b) Mugesh, G.; du Mont, W. W.; Sies, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2125. (c) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255.
6. (a) Shiah, H. S.; Lee, W. S.; Juang, S. H.; Hong, P. C.; Lung, C. C.; Chang, C. J.; Chou, K. M.; Chang, J. Y. *Biochemical Pharmacology* **2007**, *73*, 610. (b) Juang, S. H.; Lung, C. C.; Hsu, P. C.; Hsu, K. S.; Li, Y. C.; Hong, P. C.; Shiah, H. S.; Kuo, C. C.; Huang, C. W.; Wang, Y. C.; Huang, L.; Chen, T. S.; Chen, S. F.; Fu, K. C.; Hsu, C. L.; Lin, M. J.; Chang, C. J.; Ashendel, C. L.; Chan, T. C. K.; Chou, K. M. Chang, J. Y. *Molecular Câncer Therapeutics* **2007**, *6*, 193. (c) Shiah, H. S.; Lee, W. S.; Juang, S. H.; Chang, C. J.; Chang, J. Y. *Clinical Cancer Research* **2005**, *11*, 9101.
7. (a) Zeni, G.; Nogueira, C. W.; Panatieri, R. B.; Silva, D. O.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Silveira, C. C.; Stefani, H. A.; Rocha, J. B. T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7921. (b) Zeni, G.; Ludtke, D. S.; Nogueira, C. W.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L.; Silveira, C. C.; Stefani, H. A.; Rocha, J. B. T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8927. (c) Zeni, G.; Nogueira, C. W.; Silva, D. O.; Menezes, P. H.; Stefani, H. A.; Rocha, J. B. T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1387. (d) Zeni, G.; Silva, D. O.; Menezes, P. H.; Stefani, H. A.; Rocha, J. B. T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 685. (e) Barros, O. S. R.; Favero, A.; Nogueira, C. W.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2179. (f) Panatieri, R. B.; Reis, J. S.; Borges, L. P.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Synlett*

- 2006, 3161. (g) Prediger, P.; Moro, A. V.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L.; Rocha, J. B. T.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3786. (h) Barros, O. S. R.; Nogueira, C. W.; Stangherlin, E. C.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1552. (i) Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2647.
8. (a) Savegnago, L.; Jesse, C. R.; Pinto, L. G.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W. *Brain Res.* **2007**, *1175*, 54. (b) Luchese, C.; Brandão, R.; Oliveira, R.; Nogueira, C. W.; Santos, F. W. *Toxicology Lett.* **2007**, *173*, 181. (c) Savegnago, L.; Pinto, L. G.; Jesse, C. R.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Brain Res.* **2007**, *1162*, 32. (d) Borges, V. C.; Dadalt, G.; Savegnago, L.; Moro, A. V.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W. *Toxicology in Vitro* **2007**, *21*, 387. (e) Luchese, C.; Stangherlin, E. C.; Ardais, A. P.; Nogueira, C. W.; Santos, F. W. *Toxicology* **2007**, *230*, 189. (f) Savegnago, L.; Pinto, L. G.; Jesse, C. R.; Alves, D.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Eur. J. Pharmacol* **2007**, *555*, 129. (g) Savegnago, L.; Borges, V. C.; Alves, D.; Jesse, C. R.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W. *Life Sci.* **2006**, *79*, 1546. (h) Stangherlin, E. C.; Favero, A. M.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W. *Brain Res. Bull.* **2006**, *69*, 311.
9. (a) Bailey, W. F.; Patricia, J. J. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *352*, 1. (b) Knochel, P.; Dohle, W.; Gommerman, N.; Kneisel, F. F.; Kopp, F.; Korn, T.; Sapountzis, I.; Vu, V. A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 4302. (c) Parham, W. E.; Bradsher, C. K. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 300. (d) Rogers, H. R.; Houk, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 522. (e) Rieke, R. D.; Lee, J.; Velarde-Ortiz, R.; Guijarro, A.; Wurst, J. R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5428. (f) Slocum, D. W.; Carroll, A.; Dietzel, P.; Eilerman, S.; Culver, J. P.; McClure, B.; Brown, S.; Holman, R. W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 865. (g) Oshima, K.; Inoue, A.; Kitagawa, K.; Shinokubo, H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4333.
10. Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467.
11. Suzuki, A. *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1749.
12. Scott, W. J.; Peña, M. R.; Sward, K.; Stoessel, S. J.; Stille, J. K. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2302.

13. Dieck, H. A.; Heck, R. F. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 259.
14. (a) Ullmann, F. *Chem. Ber.* **1901**, *34*, 2174. (b) Ullmann, F. *Chem. Ber.* **1904**, *37*, 853. (c) Ullmann, F.; Sponagel, P. *Chem. Ber.* **1905**, *36*, 2211. (d) Marcoux, J. F.; Doye, S.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10539.
15. Chan, G. F. Q.; Towers, G. H. N.; Mitchell, J. C. *Phytochemistry* **1975**, *14*, 2295.
16. (a) Katritzky, A. R.; Pozharskii, A. F. Em *Handbook of Heterocyclic Chemistry, Second Edition*; Pergamon: Oxford 2000. (b) Eicher, T.; Hauptmann, S. Em *The Chemistry of Heterocycles, Second Edition*; Wiley-VCH 2003.
17. (a) Pu, S.; Hou, J.; Xu, J.; Nie, G.; Zhang, S.; Shen, L.; Xiao, Q. *Materials Lett.* **2005**, *59*, 1061. (b) Salzner, U.; Lagowski, J. B.; Pickup, P. G.; Poirier, R. A. *Synthetic Metals* **1998**, *96*, 177. (c) Otsubo, T.; Inoue, S.; Nozoe, H.; Jigami, T.; Ogura, F. *Synthetic Metals* **1995**, *69*, 537.
18. (a) Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2285. (b) Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4644.
19. (a) Arcadi, A.; Marinelli, F.; Cacchi, S. *Synthesis* **1986**, 749. (b) Arcadi, A.; Cacchi, S.; Del Rosario, M.; Fabrizi, G.; Marinelli, F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9280.
20. Liu, Y.; Zhou, S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4609.
21. Gronowits, S.; Fredj, T.; Moberg-Ogard, A.; Trege, L. *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, *13*, 1319.
22. (a) Mack, W. *Angew. Chem.* **1966**, *78*, 940; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 896. (b) Barton, T. J.; Roth, R. W. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *39*, 66.
23. Sasaki, S.; Adachi, K.; Yoshifuji, M. *Org Lett.* **2007**, *9*, 1729.

24. Takimiya, K.; Konda, Y.; Ebata, H.; Niihara, N.; Otsubo, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10569.
25. Saris, L. E.; Cava, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *78*, 867.
26. Aqad, E.; Lakshmikantham, M. V.; Cava, M. P.; Broker, G. A.; Rogers, R. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2519.
27. Takahashi, K.; Tarutani, S. *Heterocycles* **1996**, *43*, 1927.
28. Luppold, E.; Müller, E.; Winter, W. *J. Chem. Sci.* **1976**, *31*, 1654.
29. (a) Zeni, G.; Alves, D.; Pena, J. M.; Braga, A. L.; Stefani, H. A.; Nogueira, C. W. *Org. Biom. Chem.* **2004**, *2*, 803. (b) Zeni, G.; Menezes, P. H.; Moro, A. V.; Braga, A. L.; Silveira, C. C.; Stefani, H. A. *Synlett* **2001**, 1473. (c) Braga, A. L.; Andrade, L. H.; Silveira, C. C.; Moro, A. V.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8563. (d) Zeni, G.; Perin, G.; Cella, R.; Jacob, R. G.; Braga, A. L.; Silveira, C. C.; Stefani, H. A. *Synlett* **2002**, 975. (e) Zeni, G.; Nogueira, C. W.; Pena, J. M.; Pilissão, C.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Rocha, J. B. T. *Synlett* **2003**, 579. (f) Braga, A. L.; Vargas, F.; Zeni, G.; Silveira, C. C.; Andrade, L. H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4399.
30. (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.
31. (a) Dabdoub, M. J.; Baroni, A. C. M.; Lenardão, E. J.; Gianeti, T. R.; Hurtado, G. R. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4271. (b) Zeni, G.; Stracke, M. P.; Nogueira, C. W.; Braga, A. L.; Menezes, P. H.; Stefani, H. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1135.
32. Hay, A. S.; *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3320.
33. Alami, M.; Ferri, F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2763.
34. (a) Gronowitz, S.; Hakansson, R. *Arkiv. Kemi.* **1959**, *17*, 73. (b) Gronowitz, S. Em *Organic Sulphur Chemistry-Structure, Mechanism and Synthesis*; Sterling, C. J. M., Ed.; Butterworths: London, 1975; 203.

35. Burton, J. D.; Liu, Q. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4371.
36. (a) Zeni, G.; Ludtke, D. S.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1032. (b) Petragnani, N.; Stefani, H. A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1613. (c) Zeni, G.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 731. (d) Comasseto, J. V.; Ling, L. W.; Petragnani, N.; Stefani, H. A. *Synthesis* **1997**, 373.
37. Kunz, K.; Scholz, U.; Ganzer, D. *Synlett* **2003**, 2428.
38. Wolter, M.; Nordmann, G.; Job, G. E.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 973
39. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. Em *Purification of Laboratory Chemicals*, 4th ed. Pergamon Press, New York, 1997.
40. Watson, S. C.; Eastham, J. F. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 165.
41. Coulson, R. D. *Inorg. Synth.* **1972**, *13*, 121.
42. Hartely, F. R. *Organometal. Chem. Rev. A.* **1970**, *6*, 119.
43. Doyle, J. R.; Slade, P. E.; Jonassen, H. B. *Inorg. Synth.* **1960**, 216.
44. Jenkins, J. M.; Verkade, J. G. *Inorg. Synth.* **1968**, 108.
45. Komiya, S. *Synthesis of Organometallic Compounds; A Practical Guide*; John Wiley & Sons Ed.; West Sussex, England, 1997.

Capítulo 4

Espectros Seleccionados

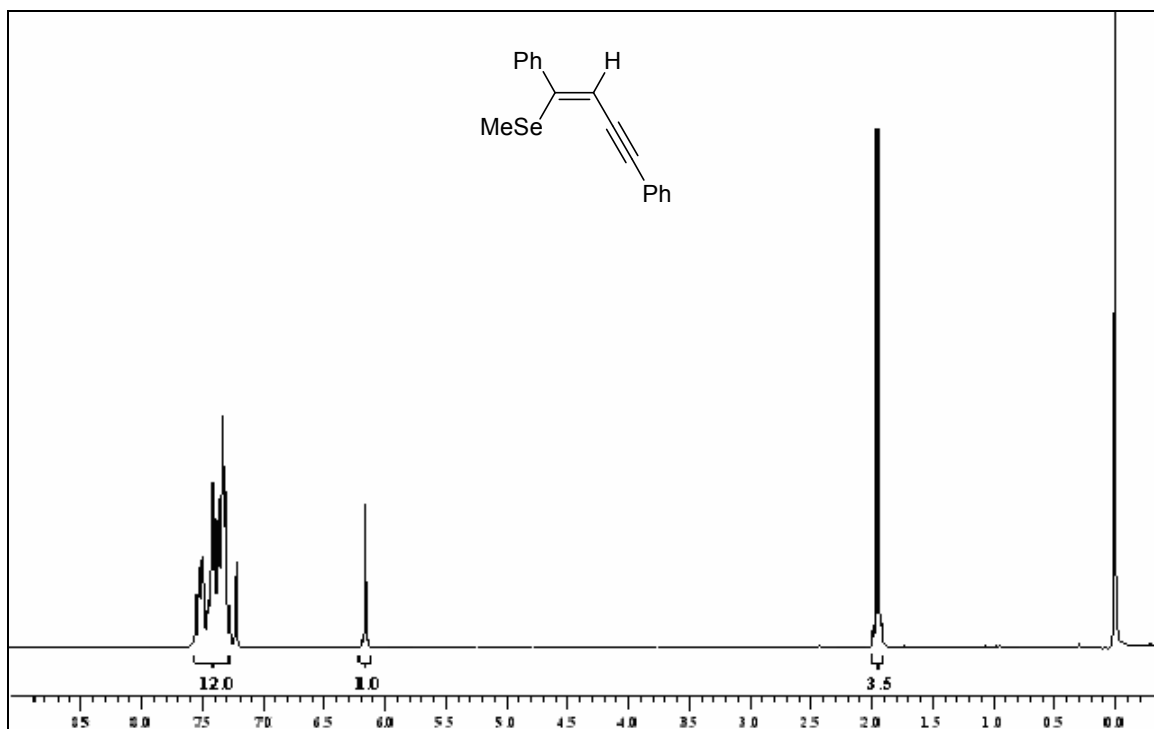


Figura 6: Espectro de RMN ^1H do composto **1a** em CDCl_3 a 200 MHz

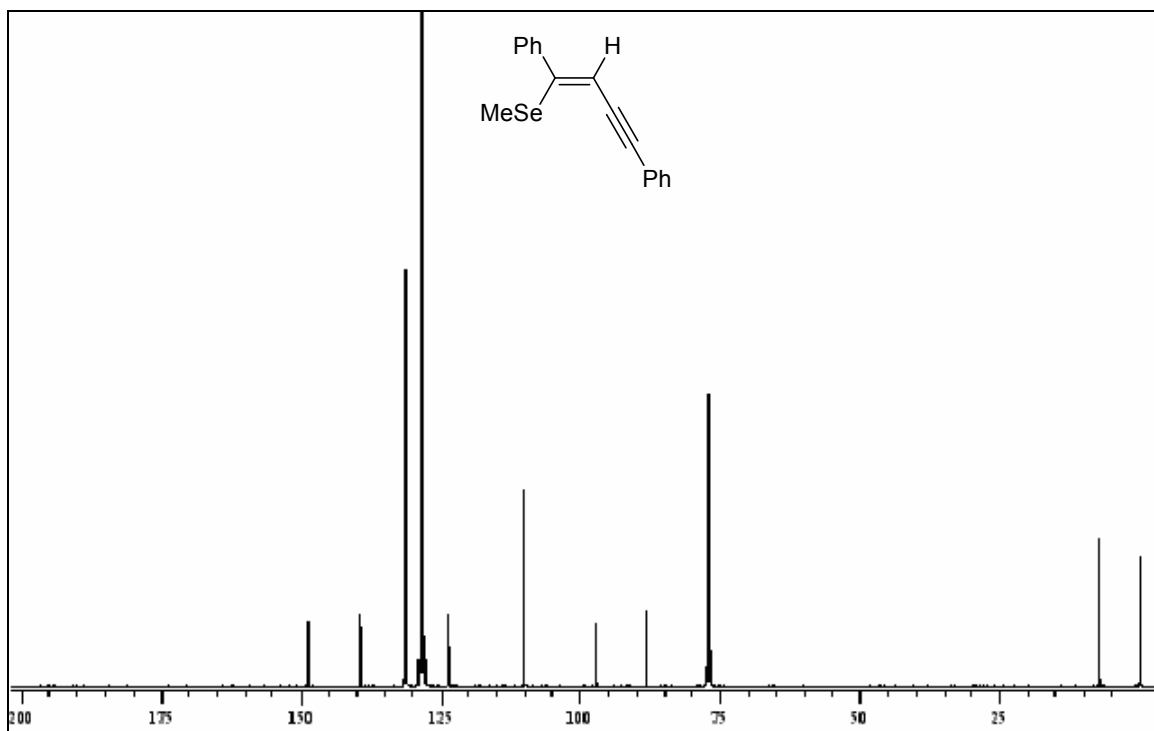
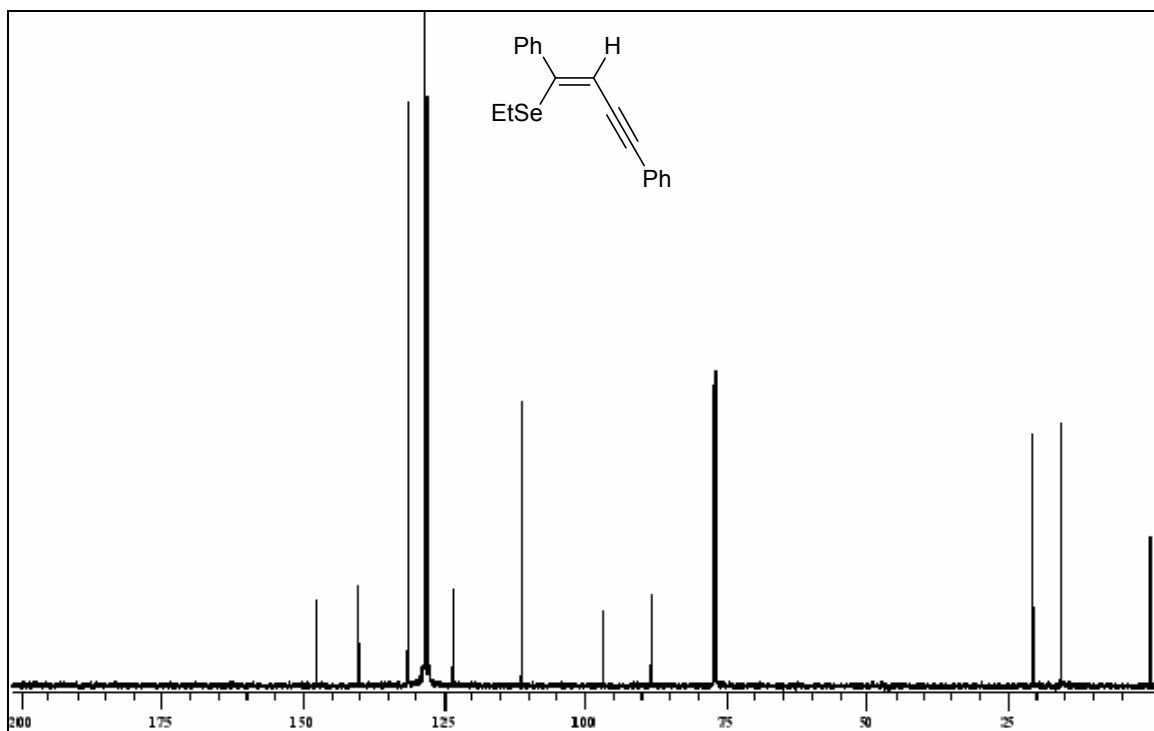
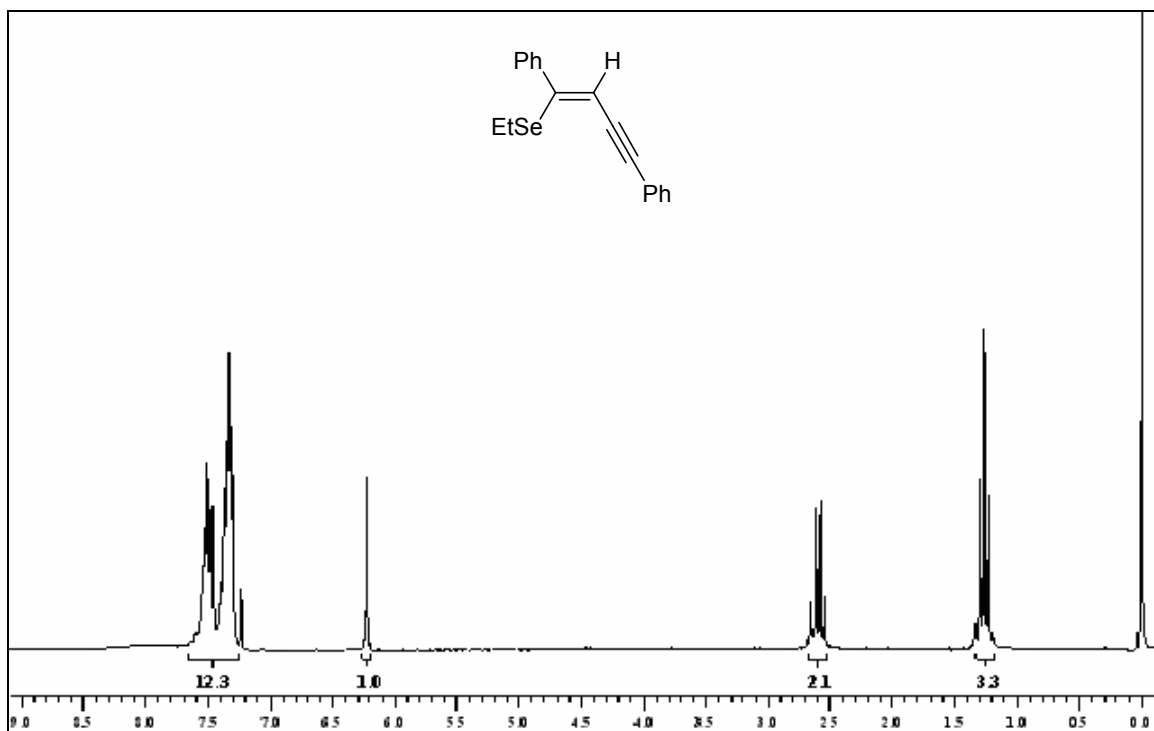


Figura 7: Espectro de RMN ^{13}C do composto **1a** em CDCl_3 a 100 MHz



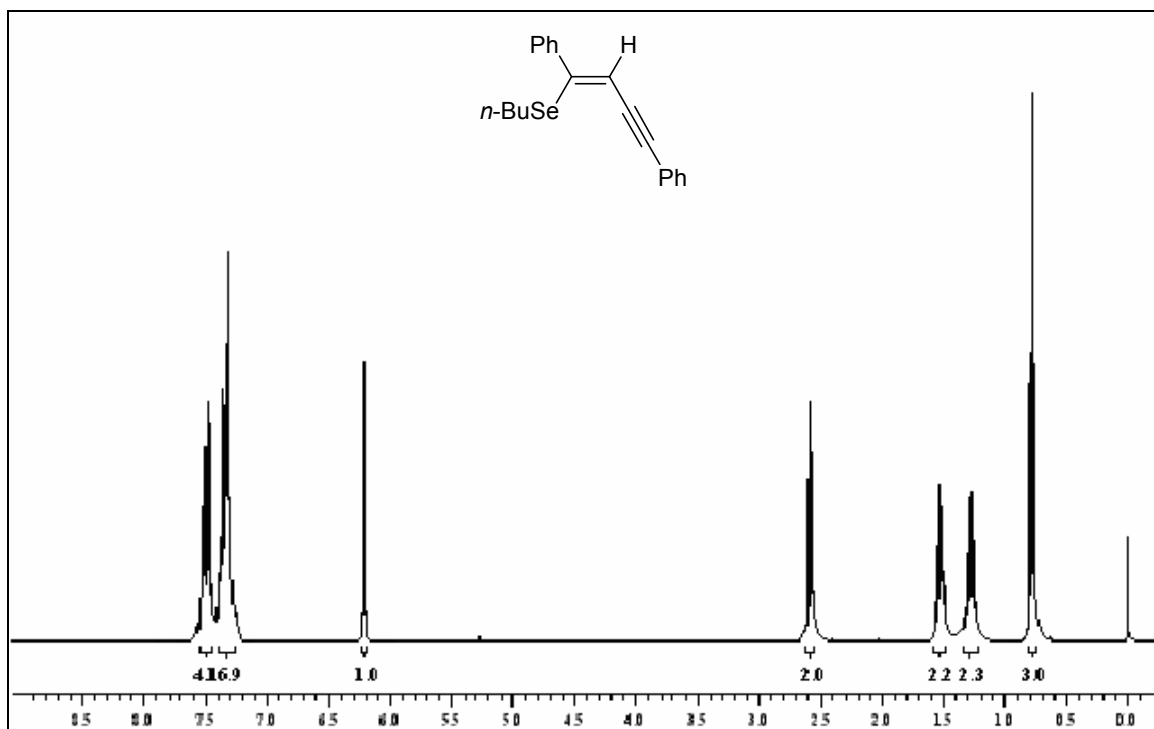


Figura 10: Espectro de RMN ^1H do composto **1c** em CDCl_3 a 400 MHz

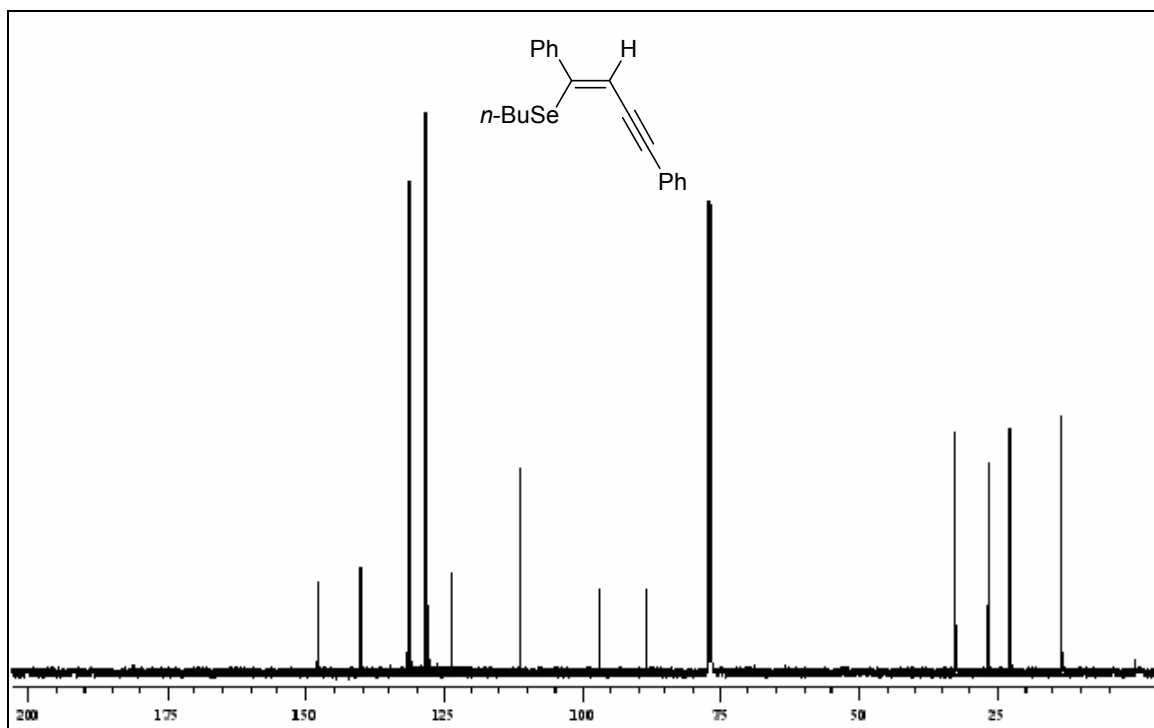


Figura 11: Espectro de RMN ^{13}C do composto **1c** em CDCl_3 a 100 MHz

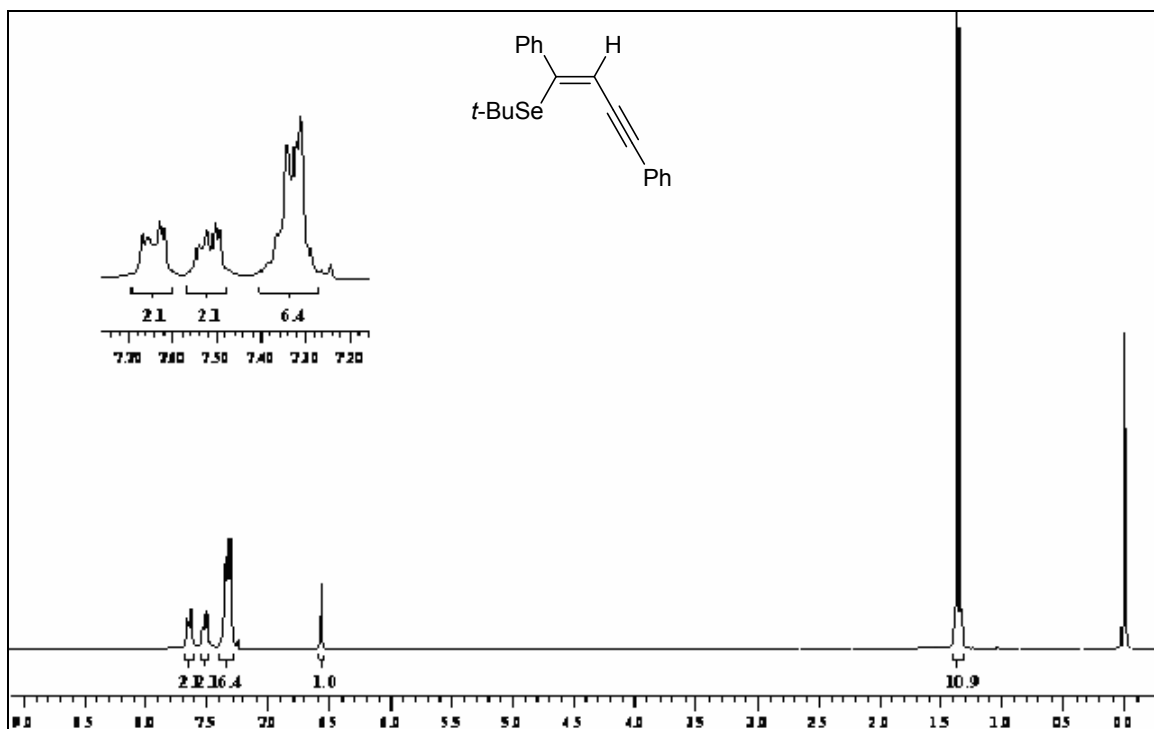


Figura 12: Espectro de RMN ^1H do composto **1d** em CDCl_3 a 200 MHz

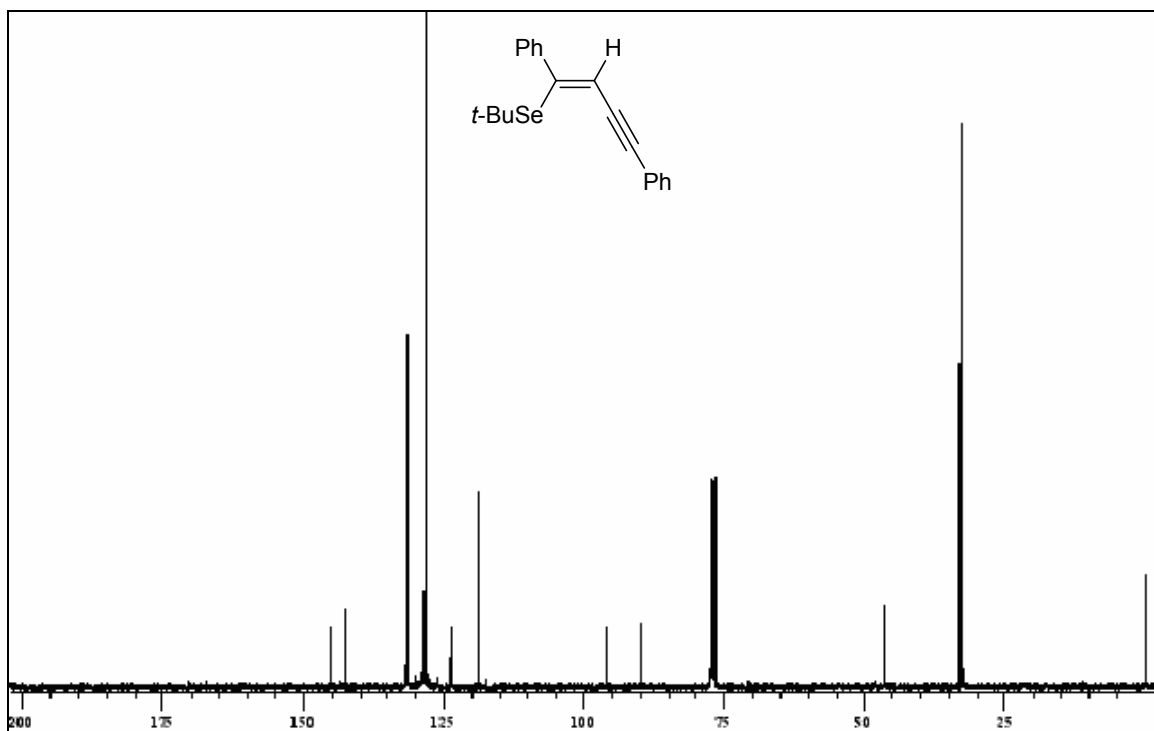


Figura 13: Espectro de RMN ^{13}C do composto **1d** em CDCl_3 a 100 MHz

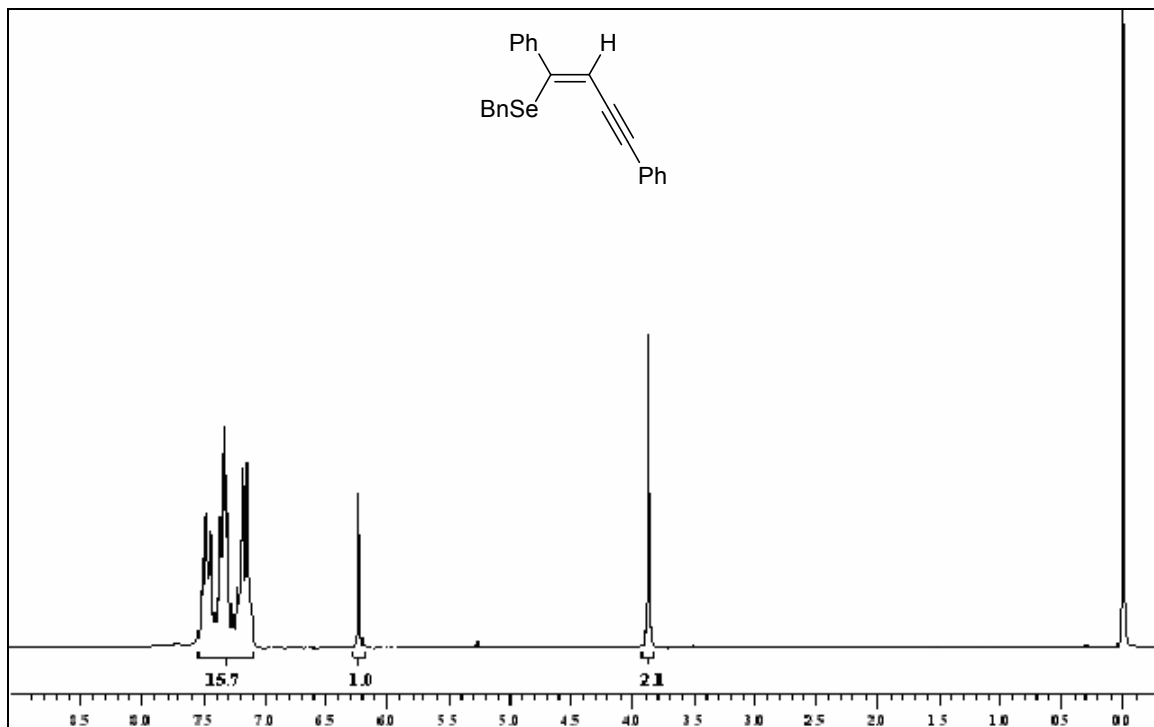


Figura 14: Espectro de RMN ^1H do composto **1e** em CDCl_3 a 200 MHz

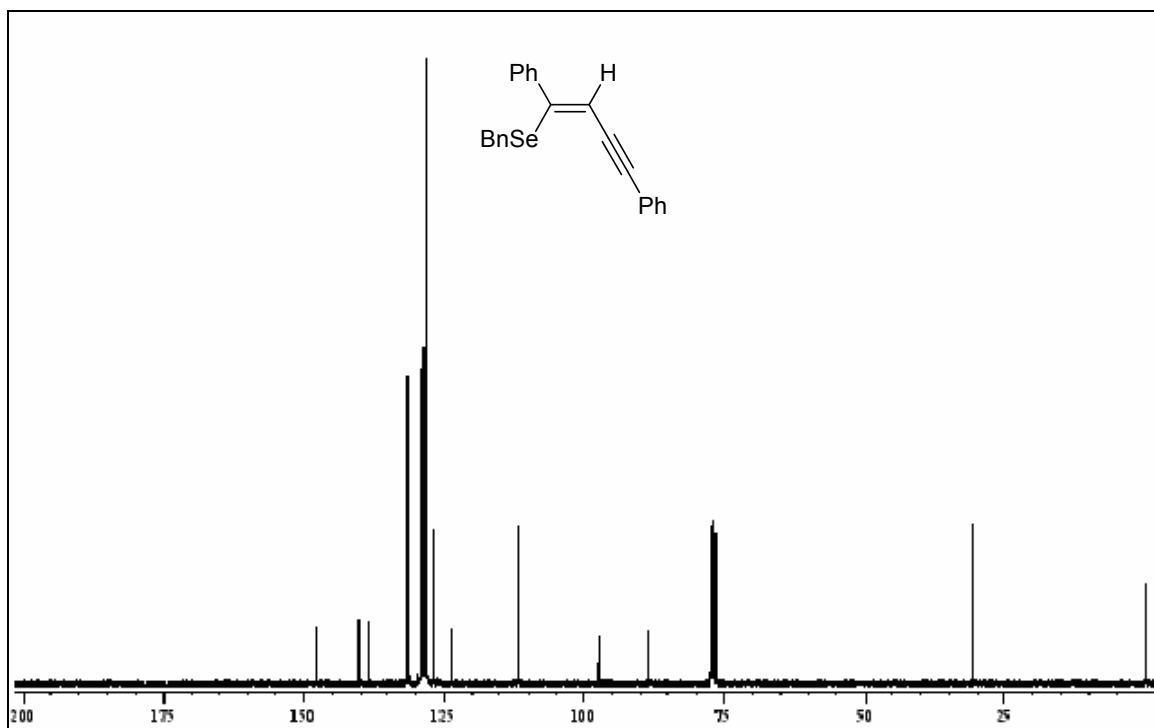


Figura 15: Espectro de RMN ^{13}C do composto **1e** em CDCl_3 a 100 MHz

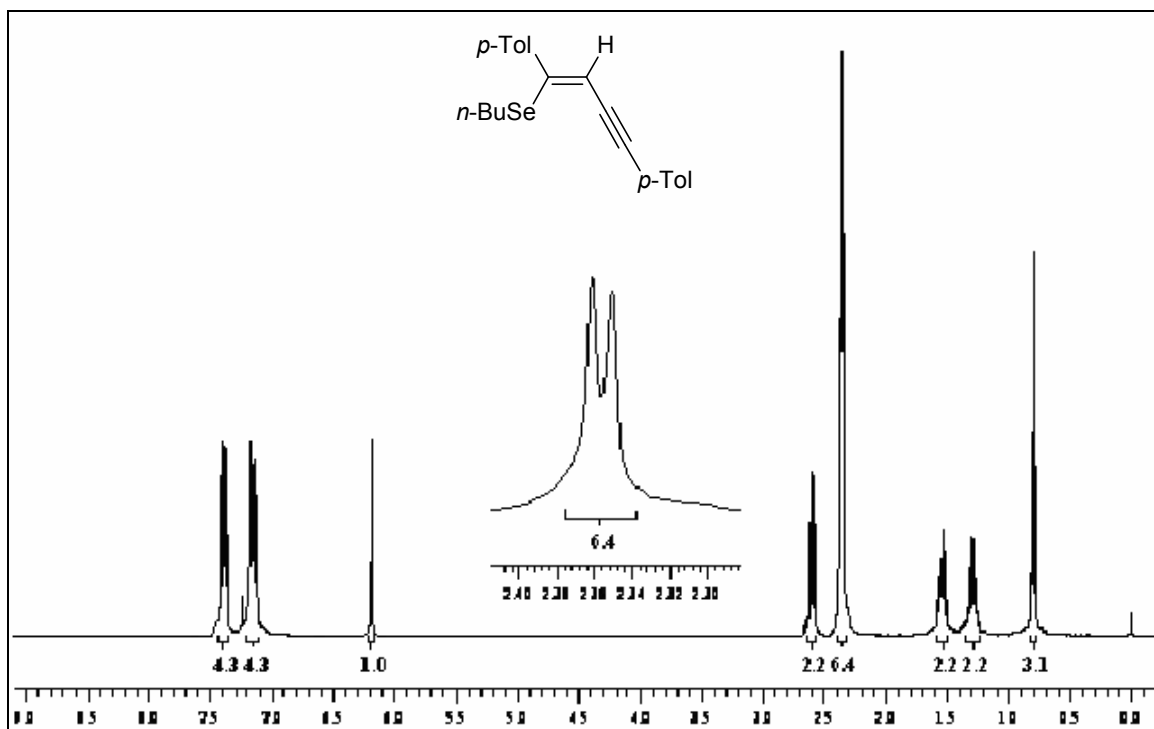


Figura 16: Espectro de RMN ^1H do composto **1g** em CDCl_3 a 400 MHz

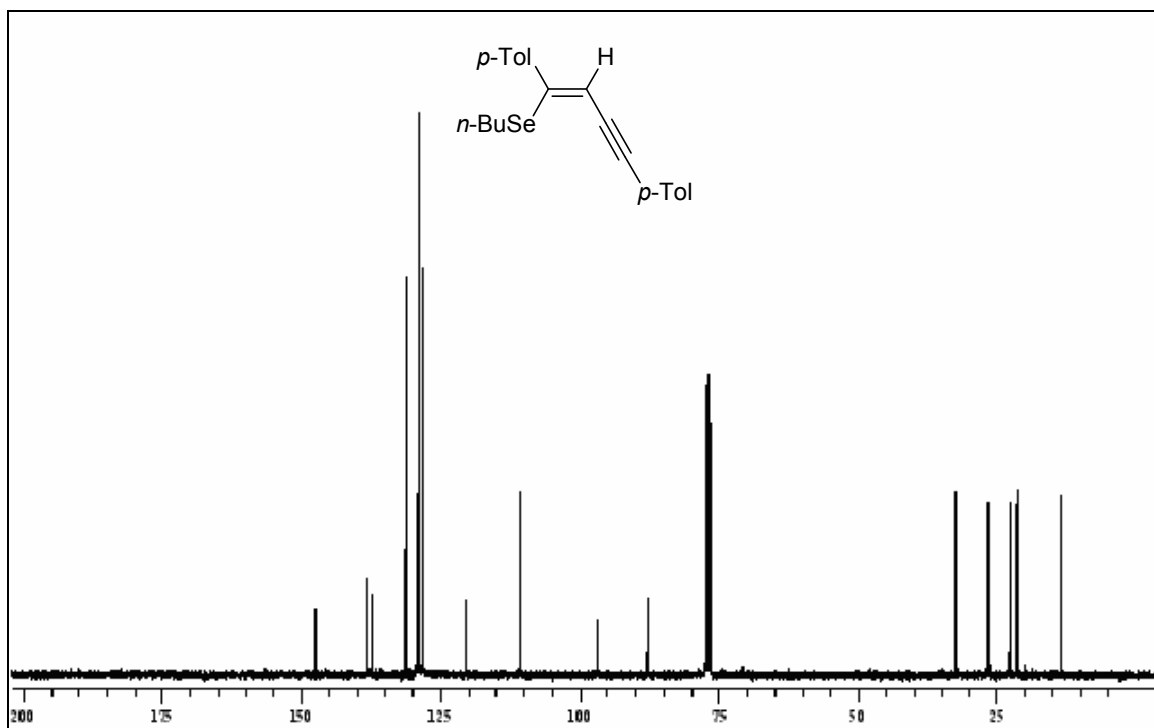


Figura 17: Espectro de RMN ^{13}C do composto **1g** em CDCl_3 a 100 MHz

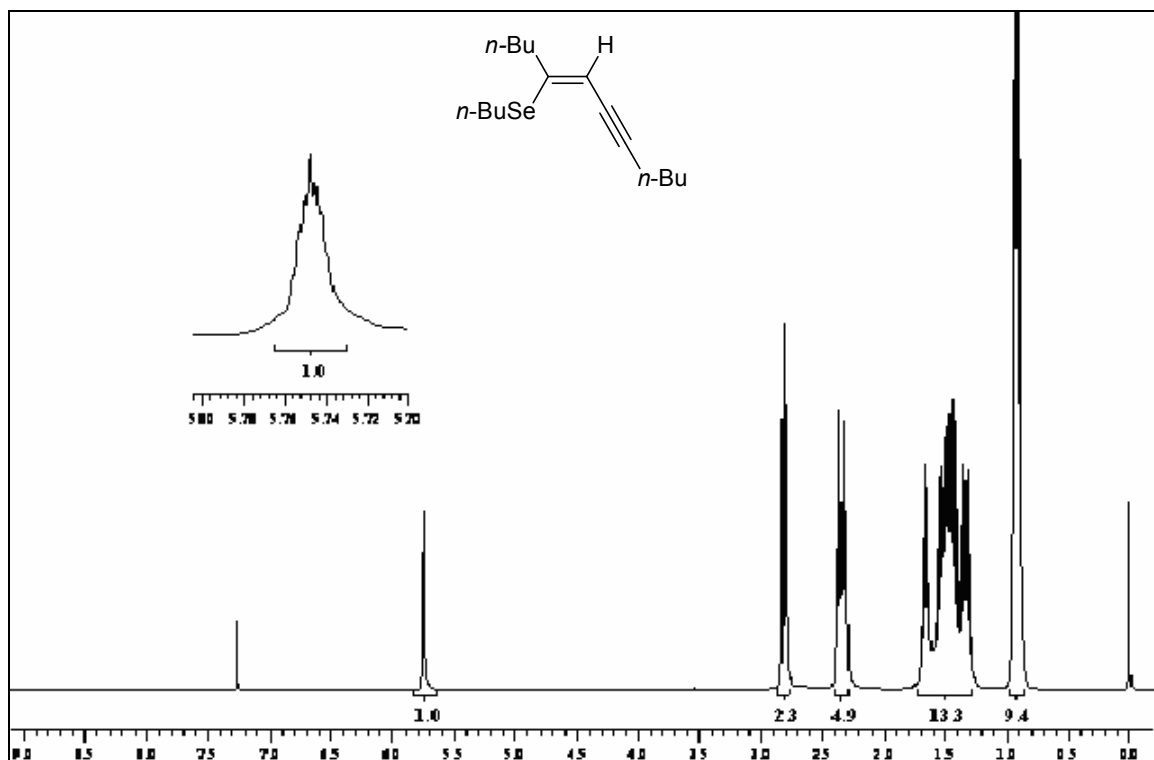


Figura 18: Espectro de RMN ^1H do composto **1h** em CDCl_3 a 400 MHz

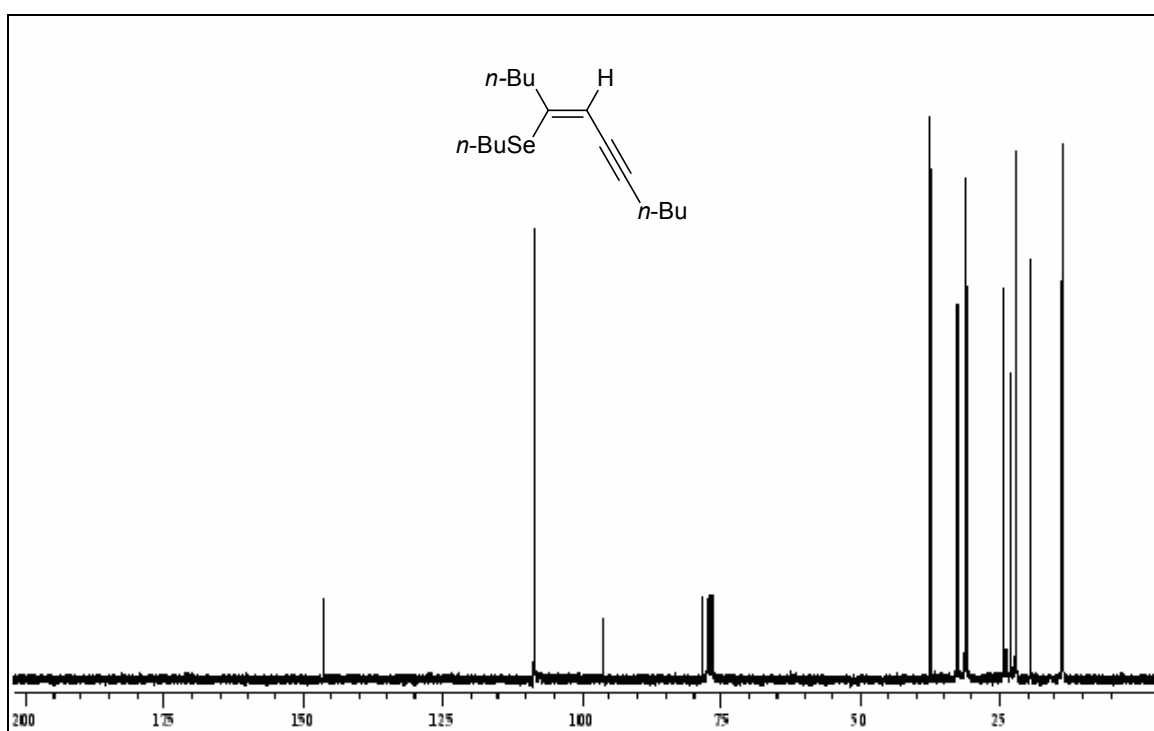


Figura 19: Espectro de RMN ^{13}C do composto **1h** em CDCl_3 a 100 MHz

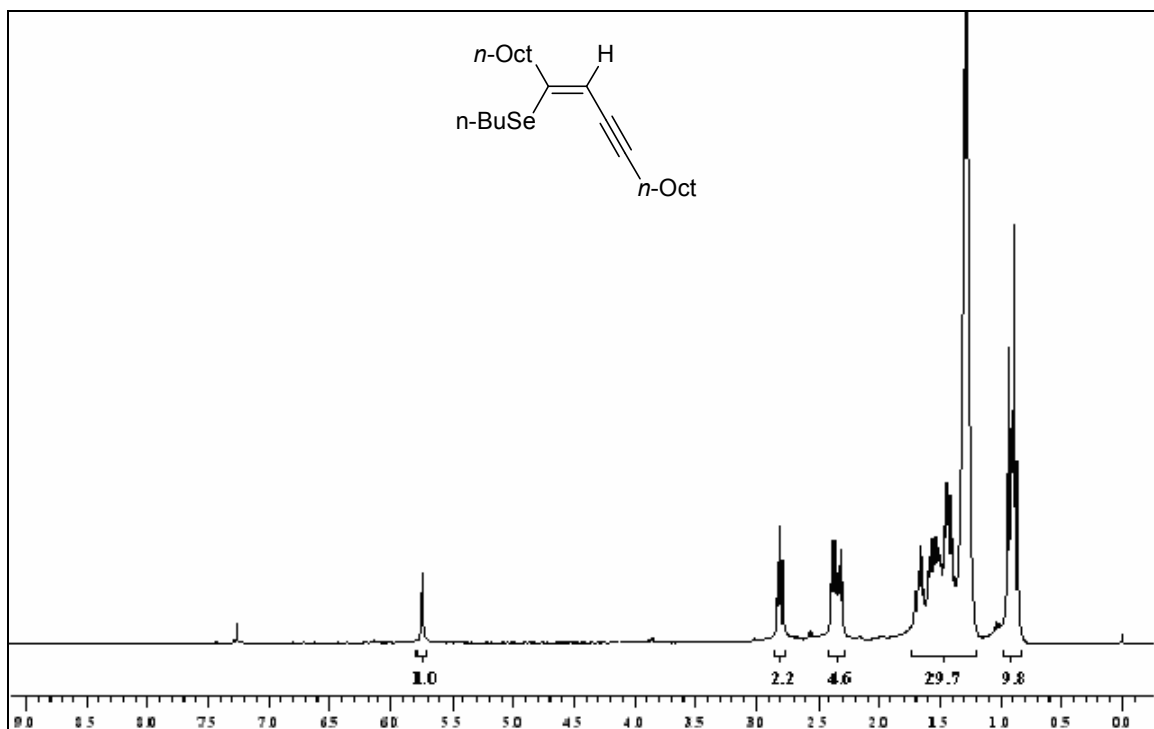


Figura 20: Espectro de RMN ^1H do composto **1i** em CDCl_3 a 400 MHz

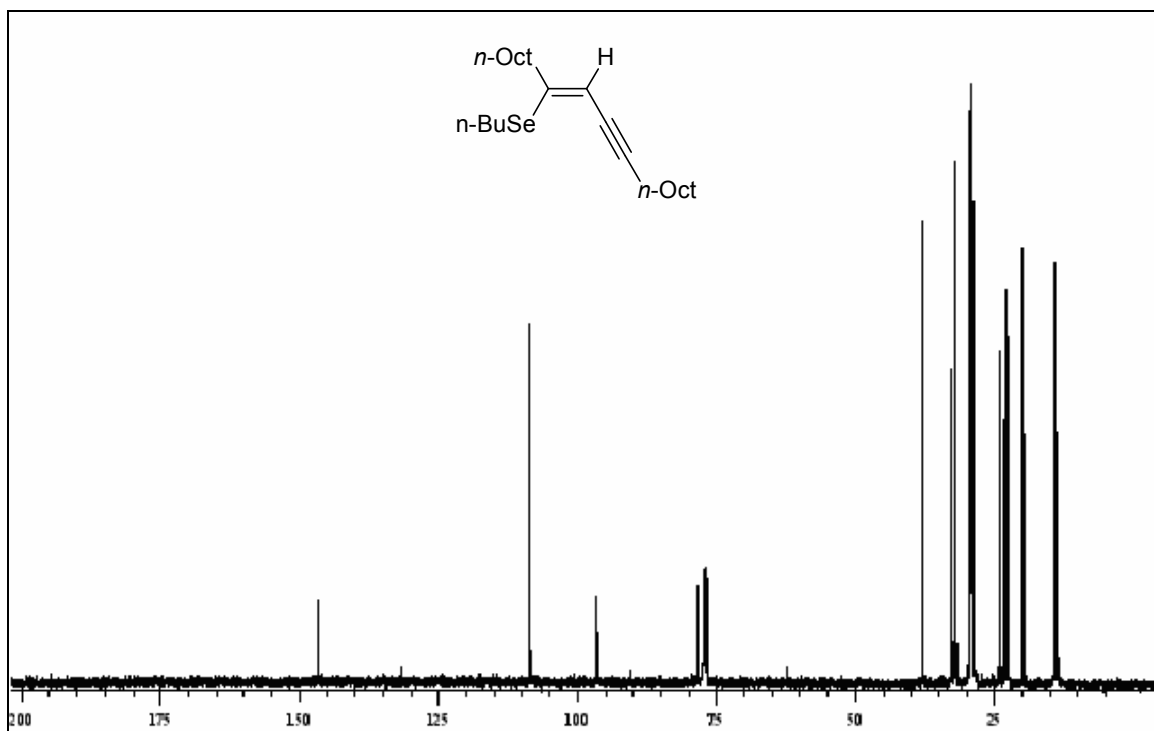


Figura 21: Espectro de RMN ^{13}C do composto **1i** em CDCl_3 a 100 MHz

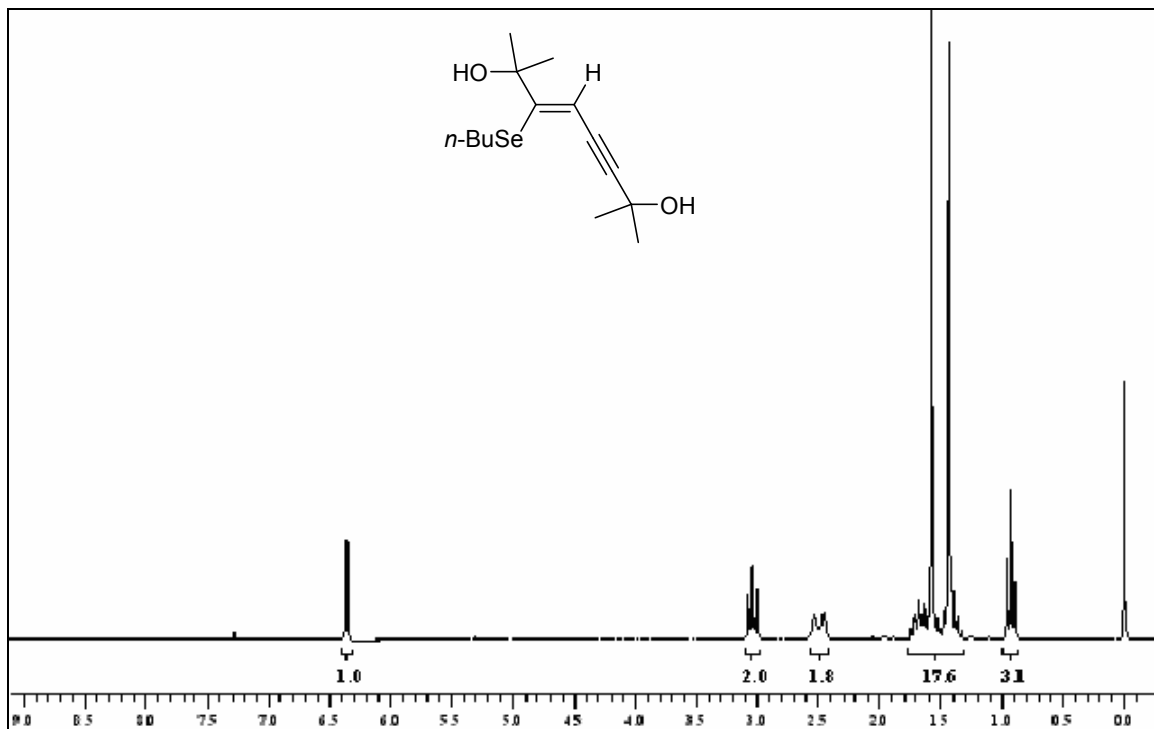


Figura 22: Espectro de RMN ¹H do composto **1j** em CDCl₃ a 200 MHz

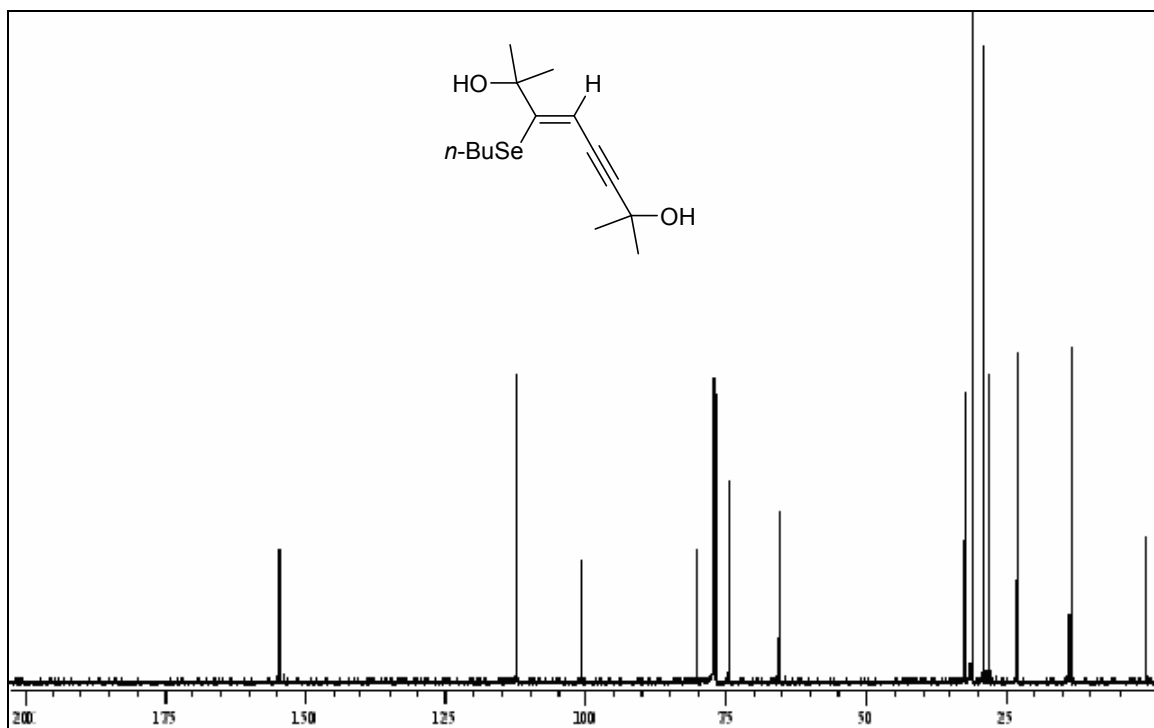
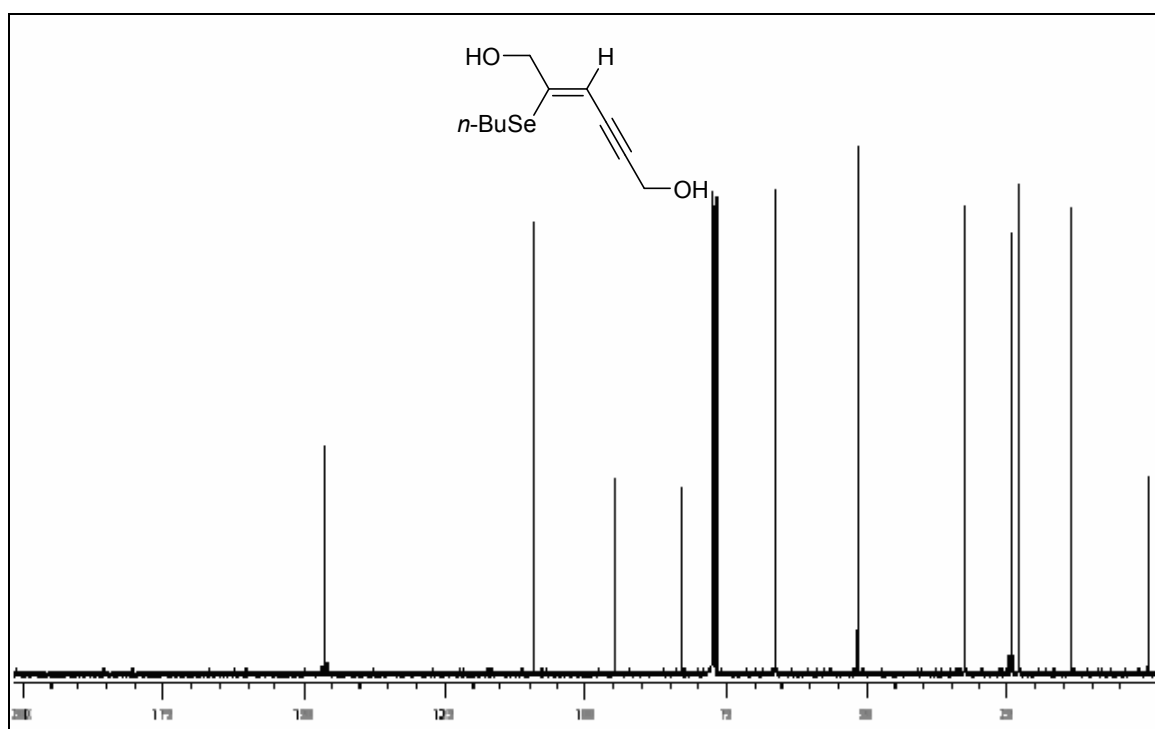
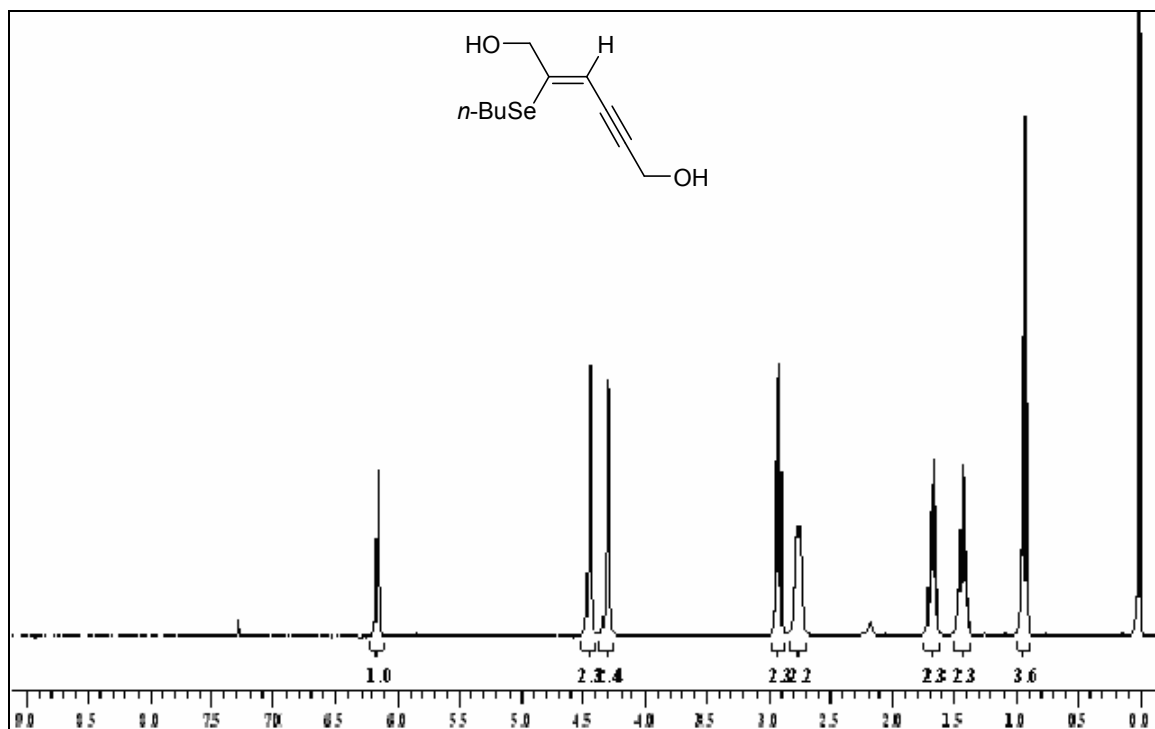


Figura 23: Espectro de RMN ¹³C do composto **1j** em CDCl₃ a 100 MHz



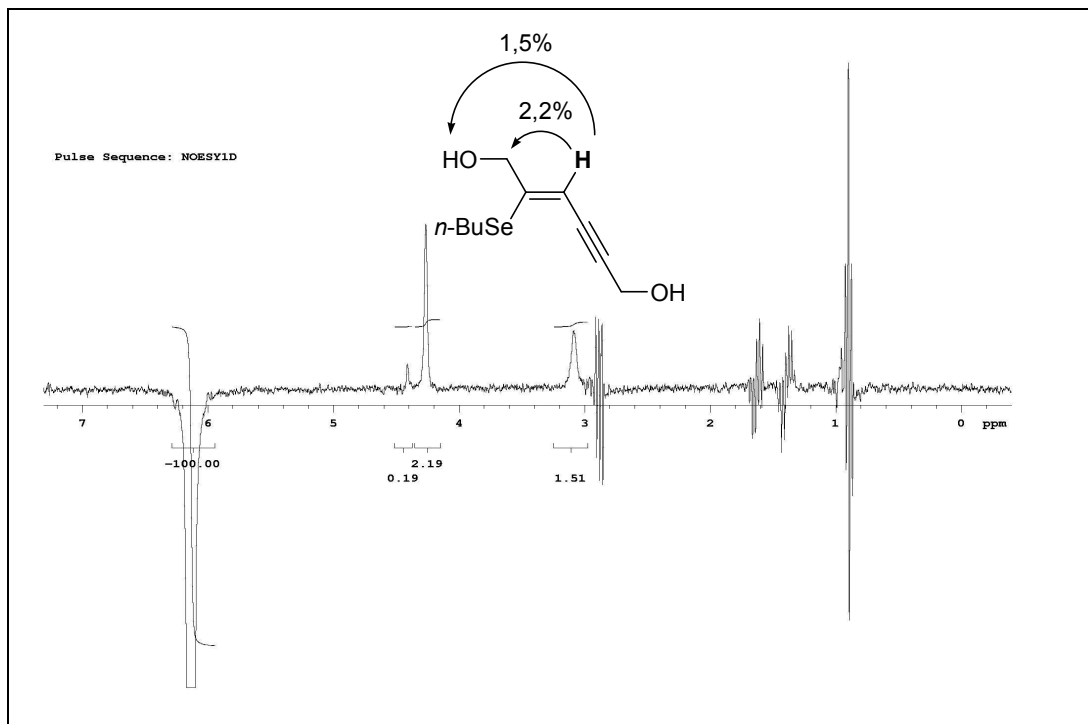


Figura 26: Espectro de NOESY 1D do composto 1k.

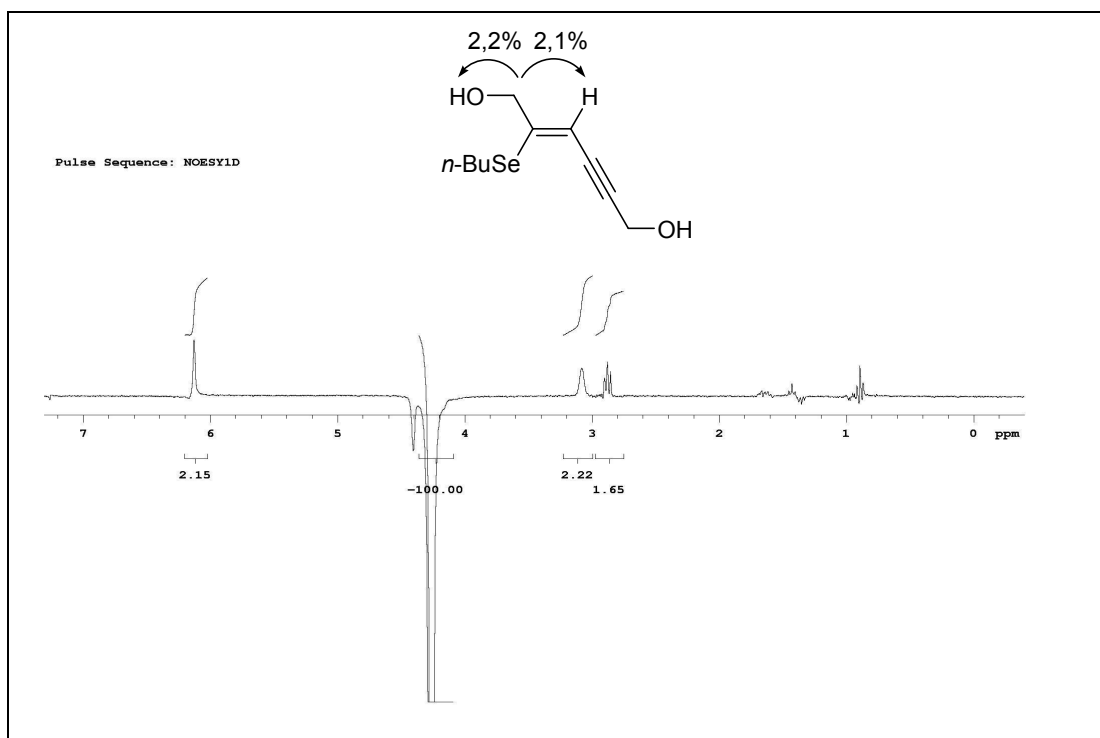


Figura 27: Espectro de NOESY 1D do composto 1k.

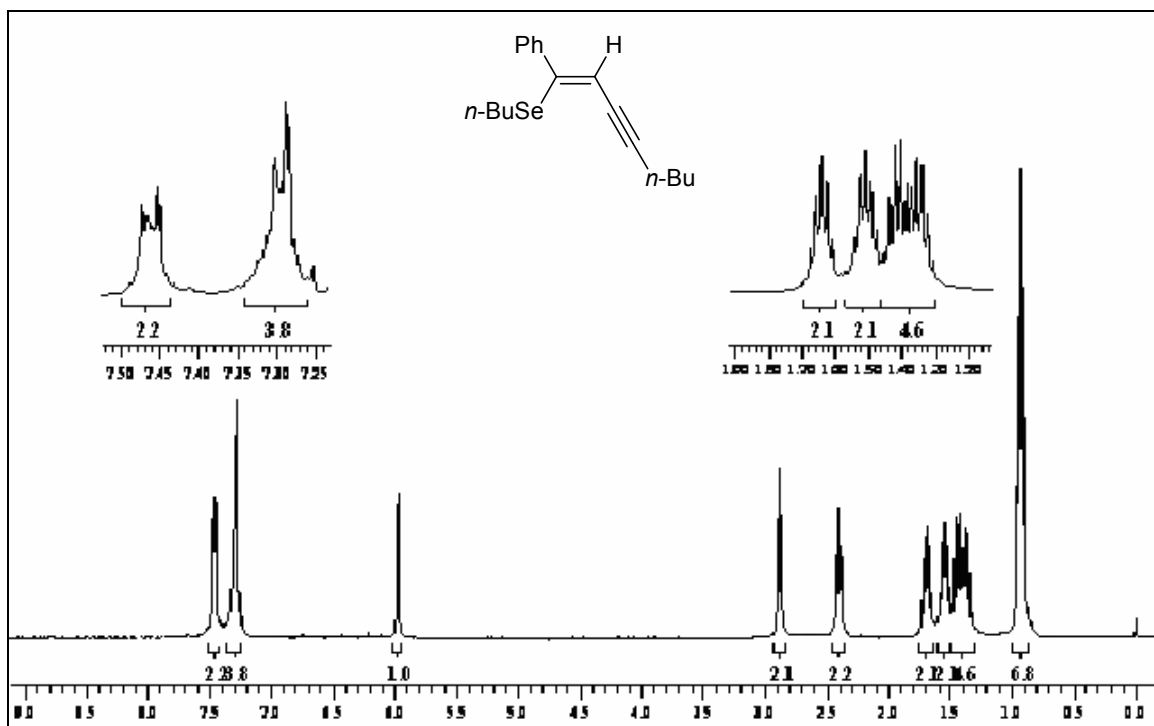


Figura 28: Espectro de RMN ^1H do composto 11 em CDCl_3 a 400 MHz

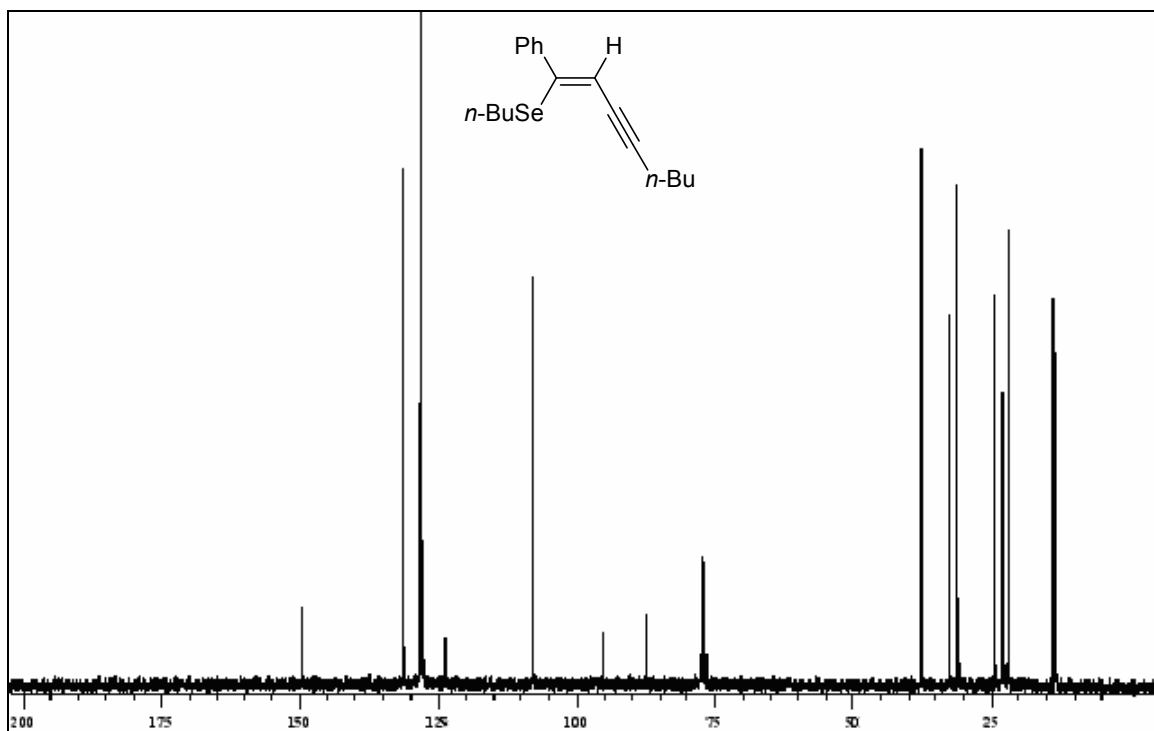


Figura 29: Espectro de RMN ^{13}C do composto 11 em CDCl_3 a 100 MHz

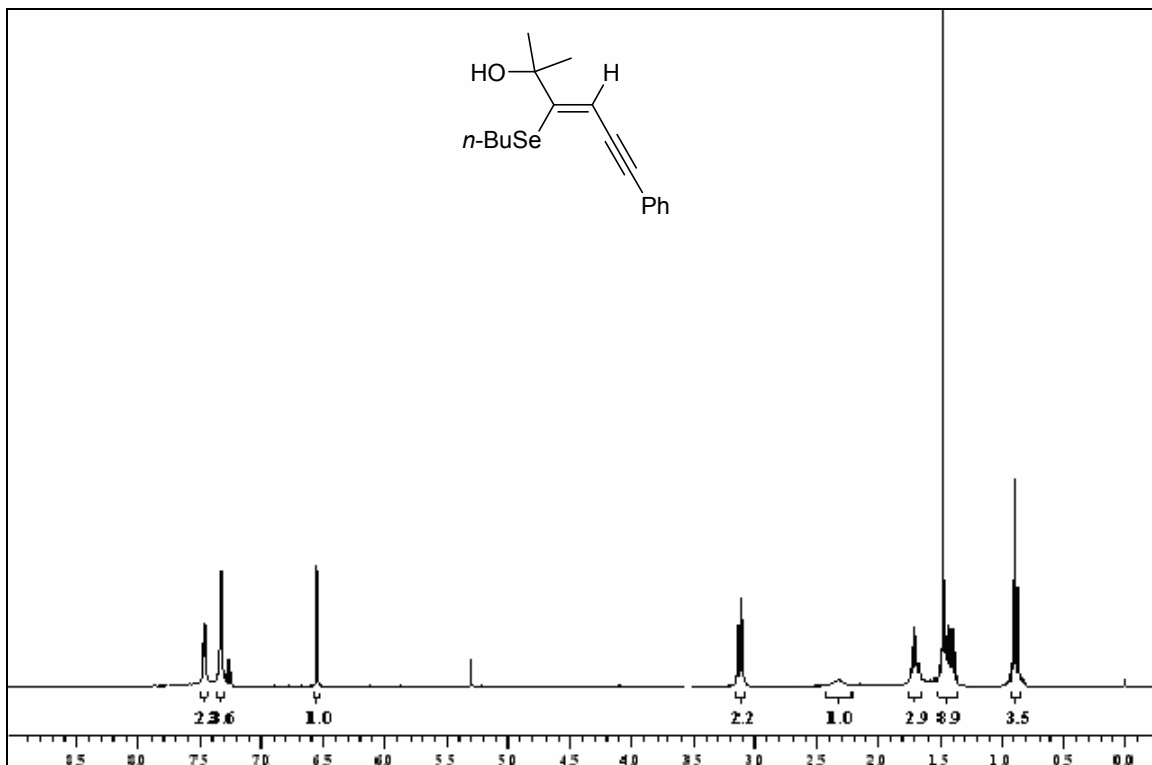


Figura 30: Espectro de RMN ^1H do composto **1m** em CDCl_3 a 400 MHz

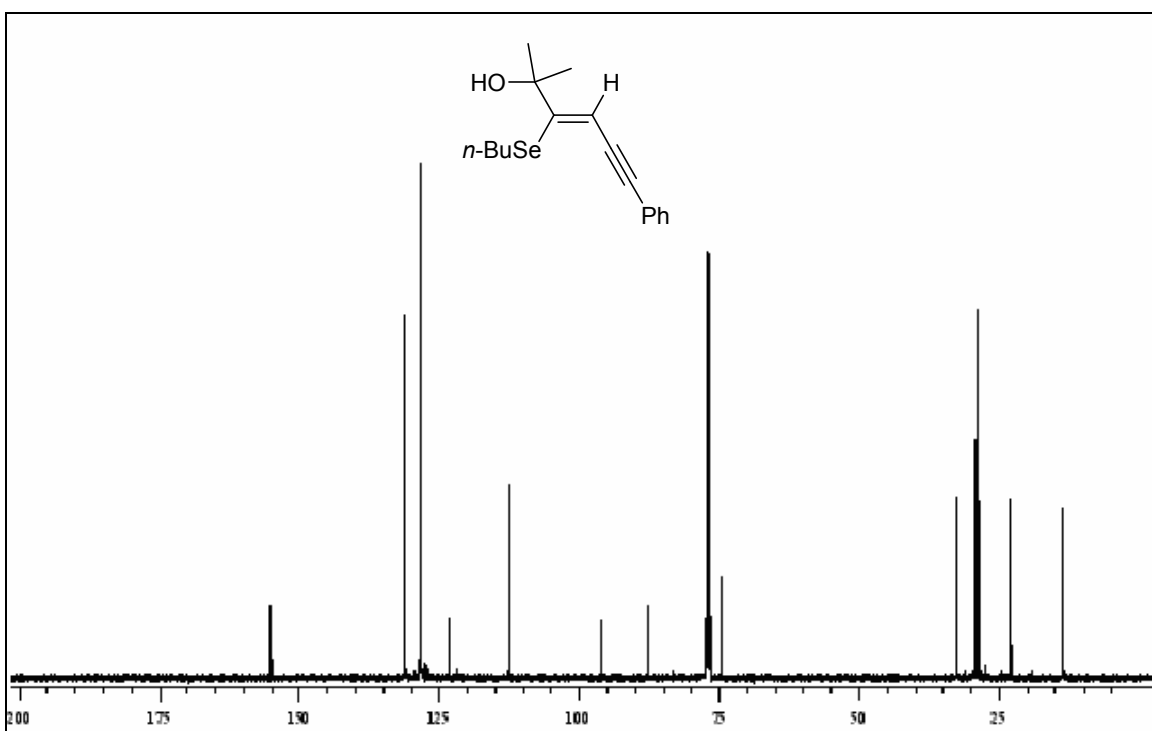


Figura 31: Espectro de RMN ^{13}C do composto **1m** em CDCl_3 a 100 MHz

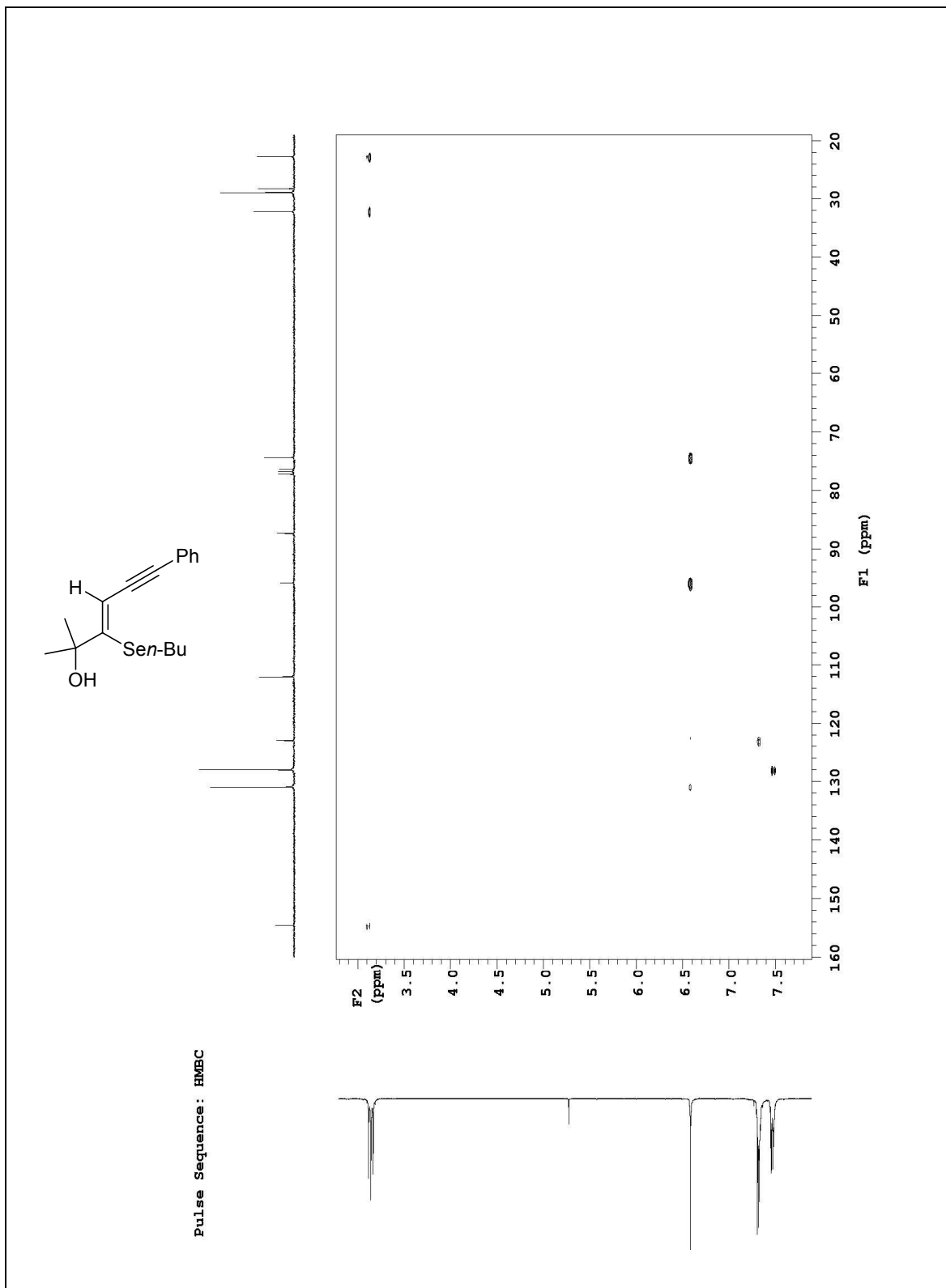


Figura 32: Espectro de HMBC do composto **1m**.

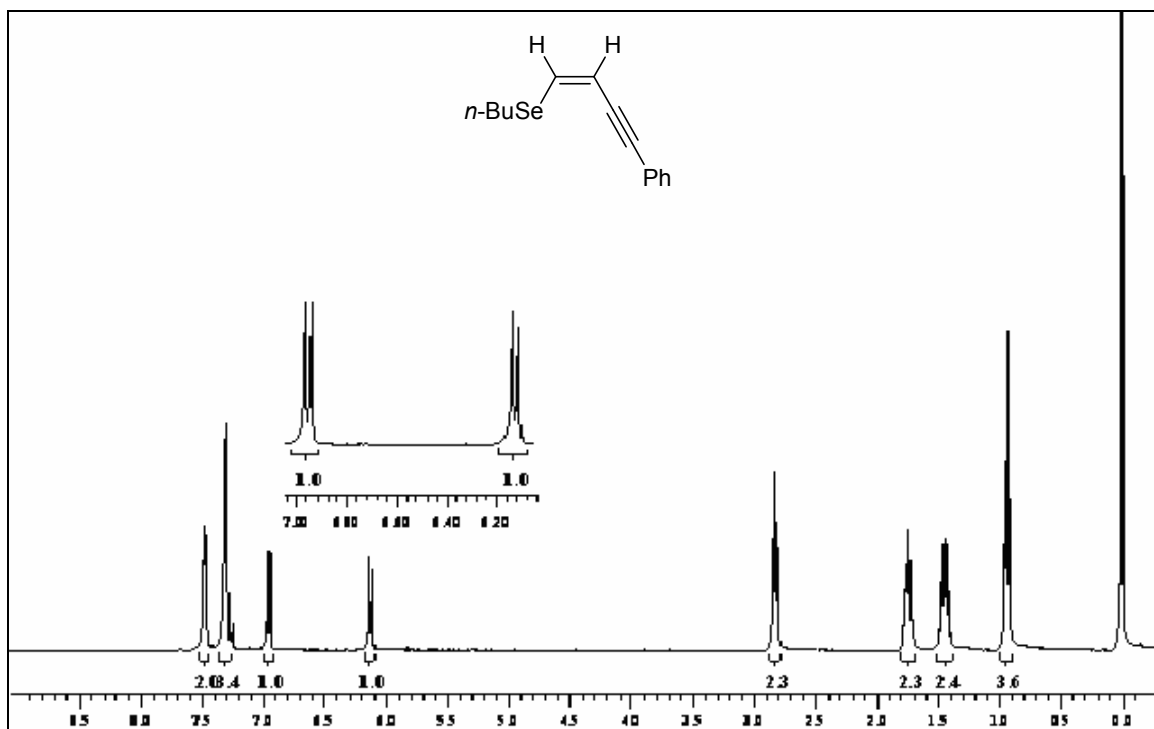


Figura 33: Espectro de RMN ^1H do composto **1n** em CDCl_3 a 400 MHz

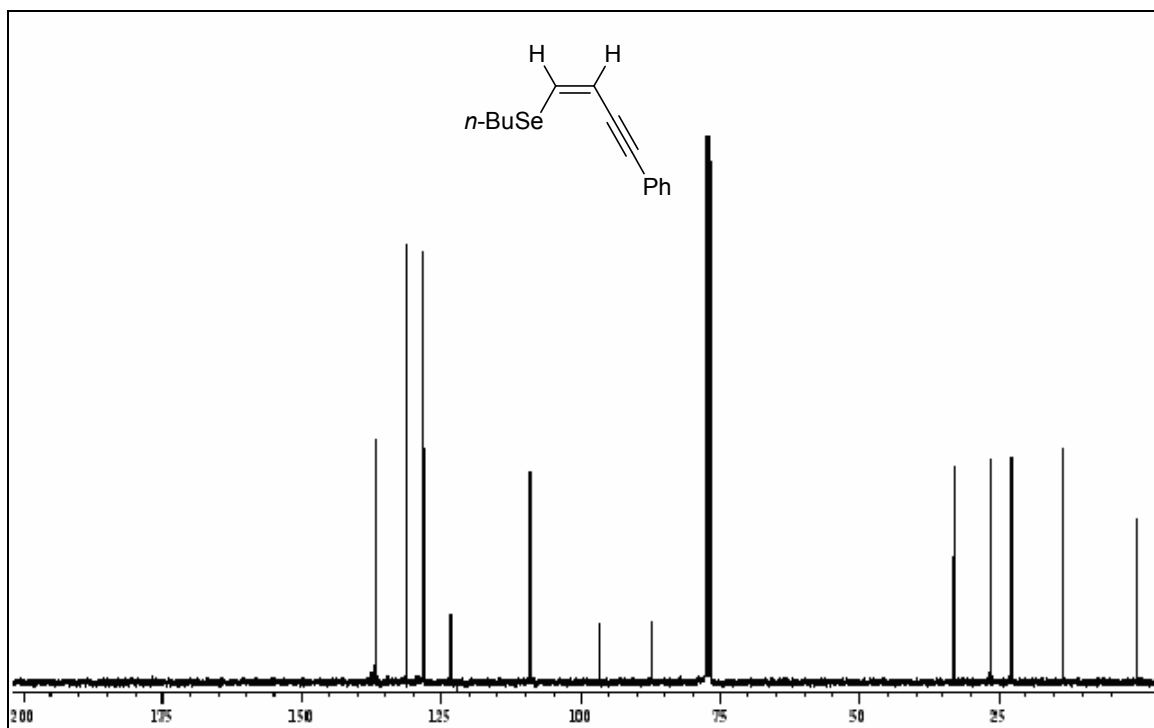


Figura 34: Espectro de RMN ^{13}C do composto **1n** em CDCl_3 a 100 MHz

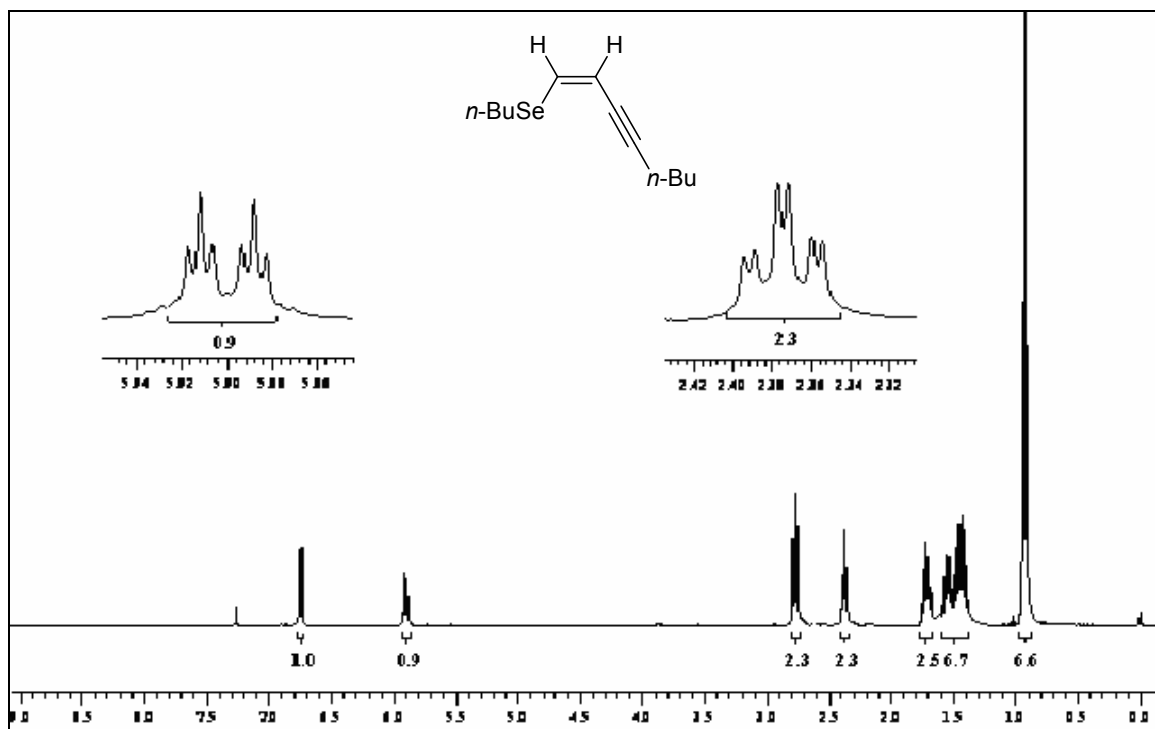


Figura 35: Espectro de RMN ^1H do composto **1o** em CDCl_3 a 400 MHz

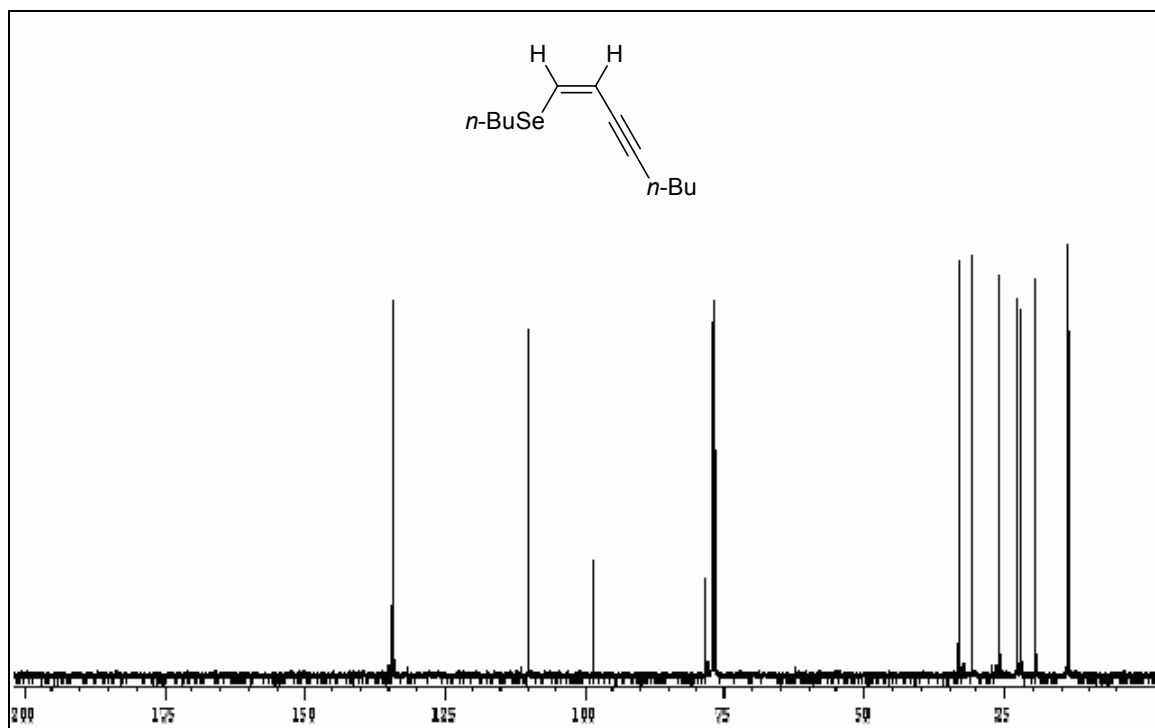


Figura 36: Espectro de RMN ^{13}C do composto **1o** em CDCl_3 a 100 MHz

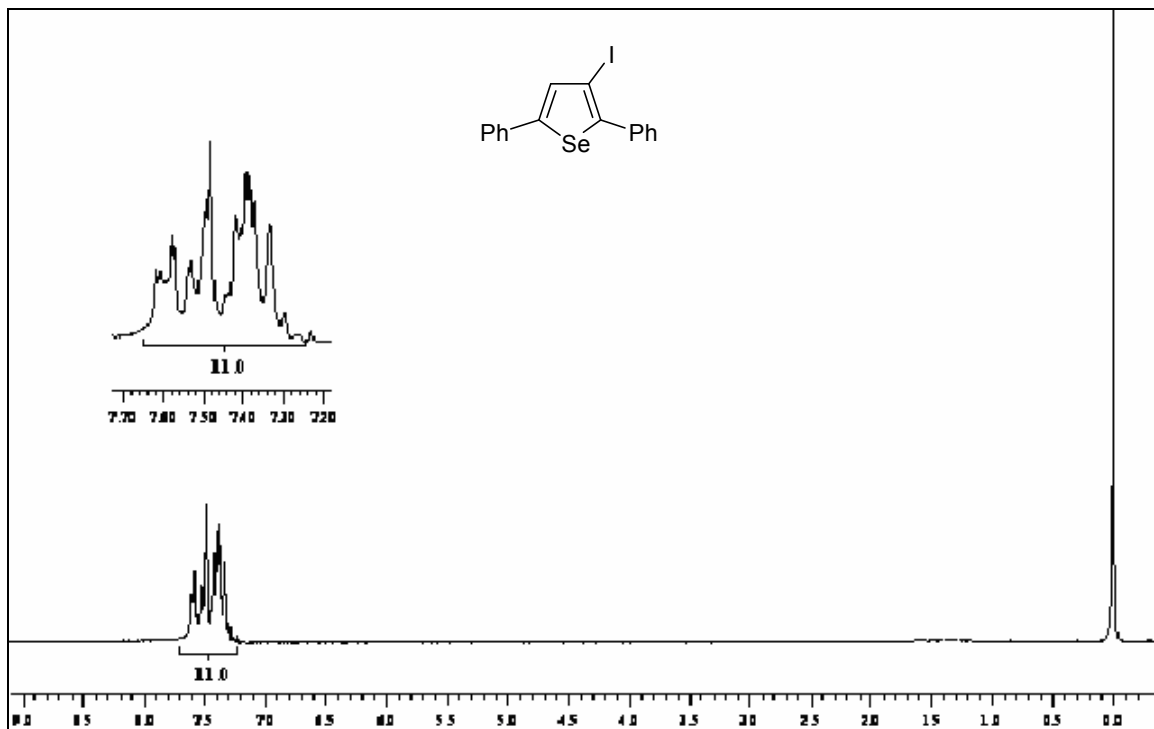


Figura 37: Espectro de RMN ^1H do composto **2a** em CDCl_3 a 200 MHz

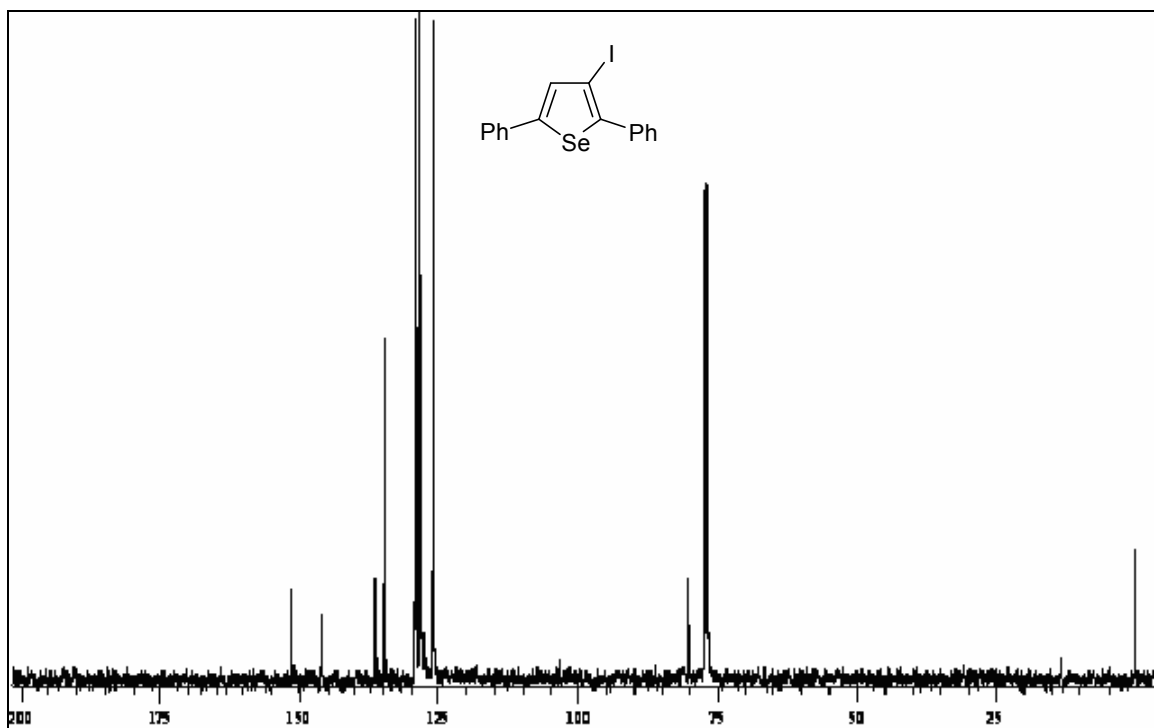


Figura 38: Espectro de RMN ^{13}C do composto **2a** em CDCl_3 a 100 MHz

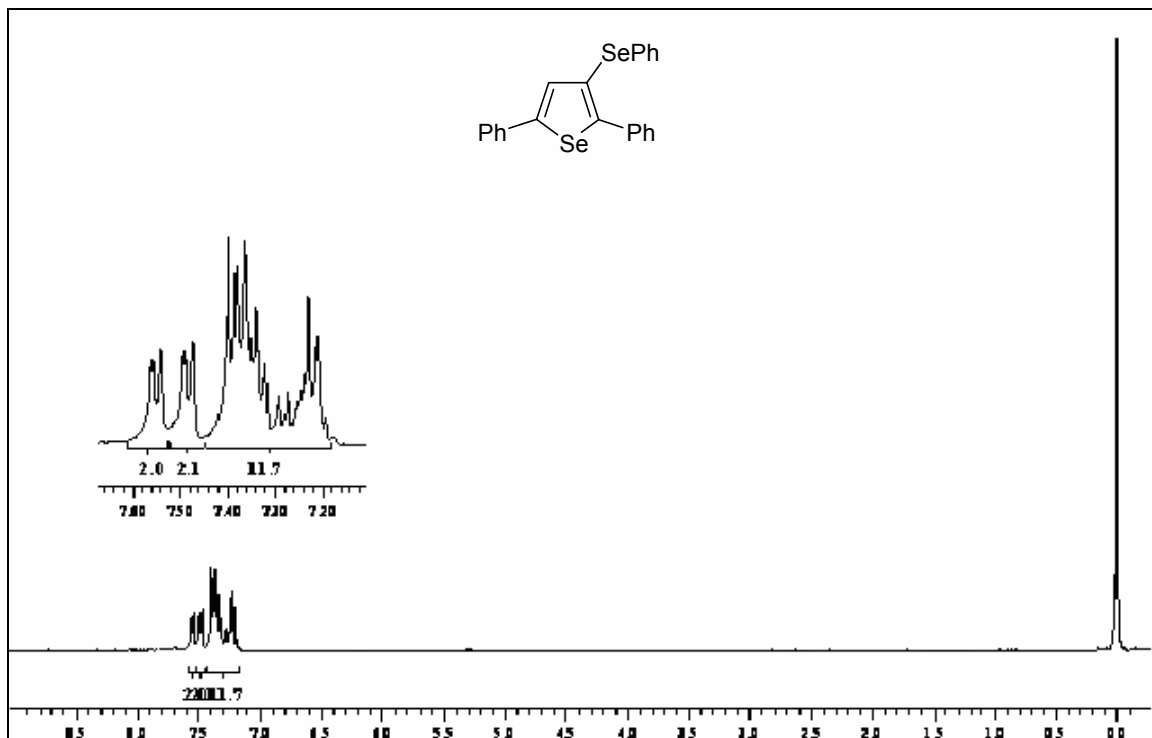


Figura 39: Espectro de RMN ^1H do composto **2b** em CDCl_3 a 400 MHz

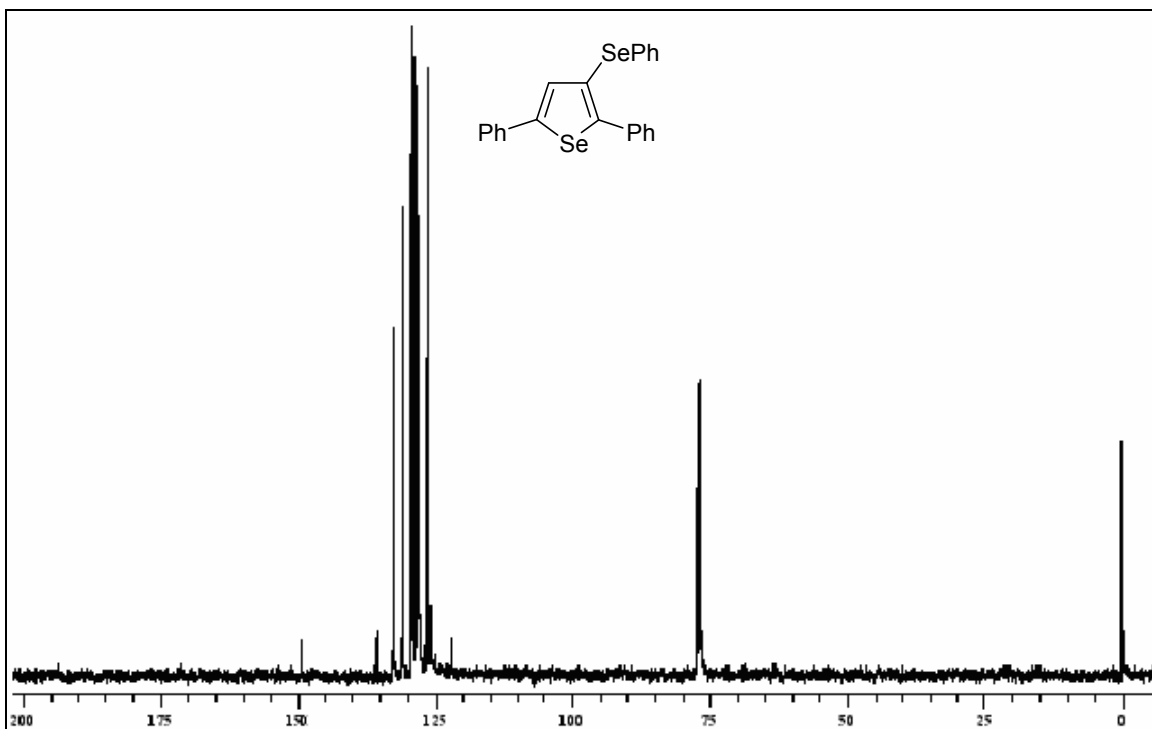


Figura 40: Espectro de RMN ^{13}C do composto **2b** em CDCl_3 a 100 MHz

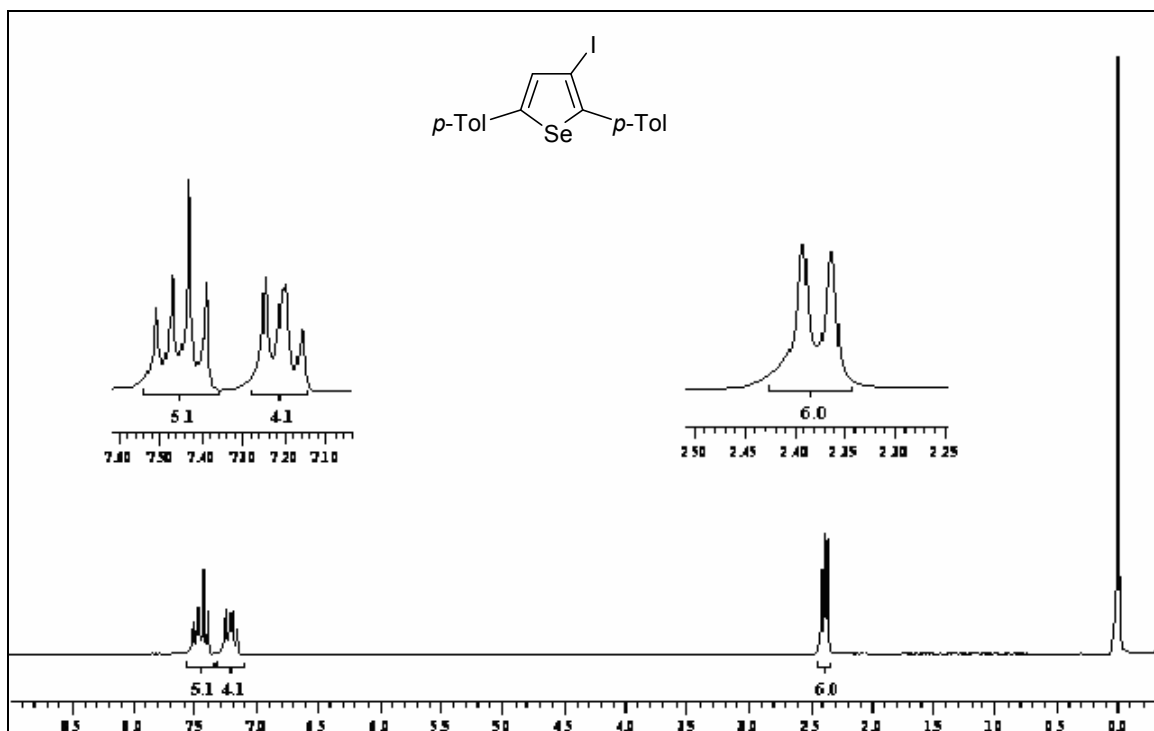


Figura 41: Espectro de RMN ^1H do composto **2c** em CDCl_3 a 200 MHz

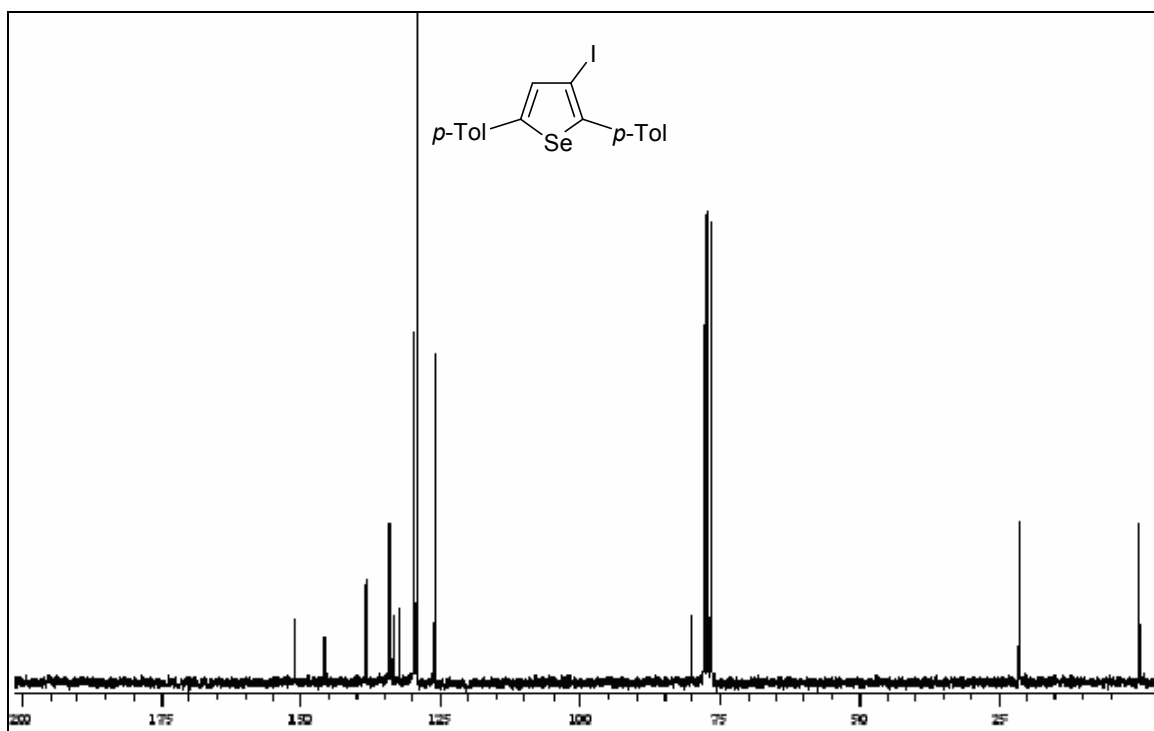


Figura 42: Espectro de RMN ^{13}C do composto **2c** em CDCl_3 a 50 MHz

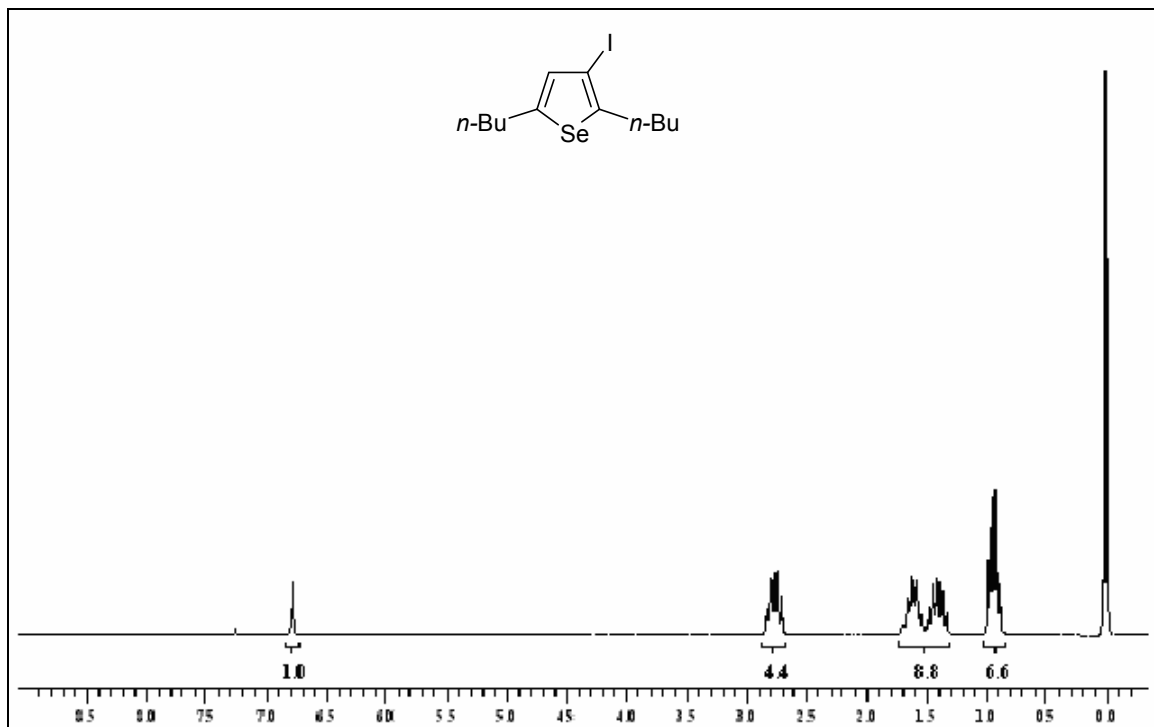


Figura 43: Espectro de RMN ^1H do composto **2d** em CDCl_3 a 200 MHz

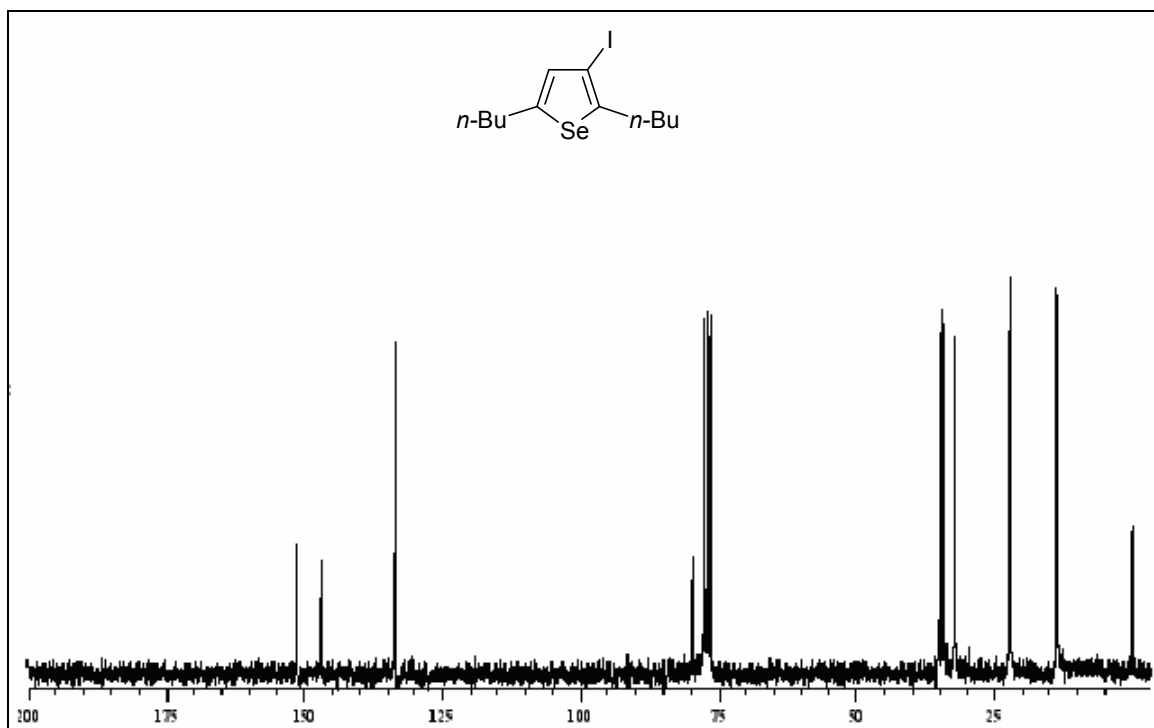
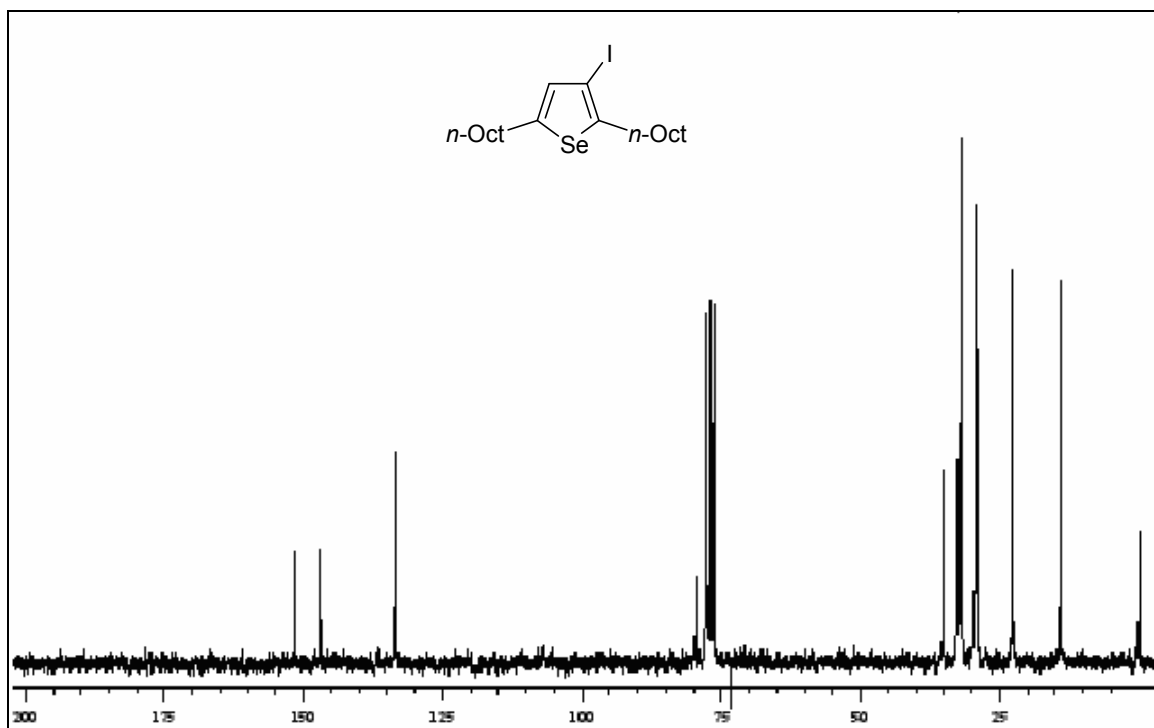
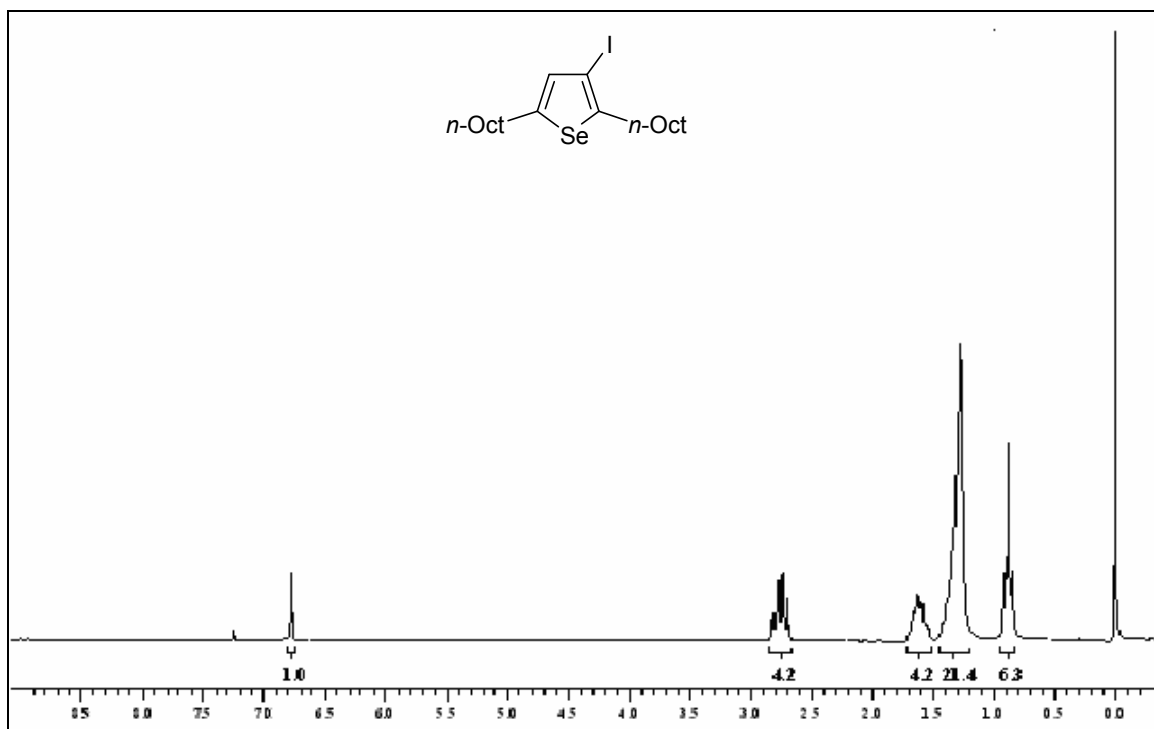


Figura 44: Espectro de RMN ^{13}C do composto **2d** em CDCl_3 a 50 MHz



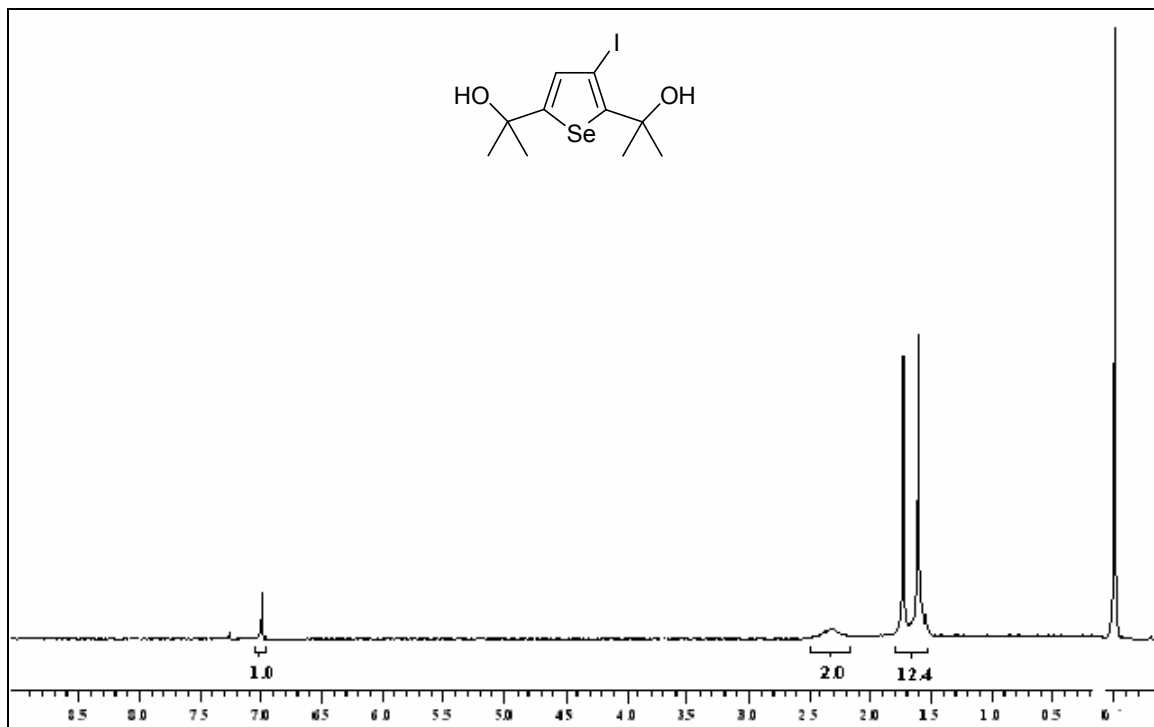


Figura 47: Espectro de RMN ^1H do composto **2f** em CDCl_3 a 200 MHz

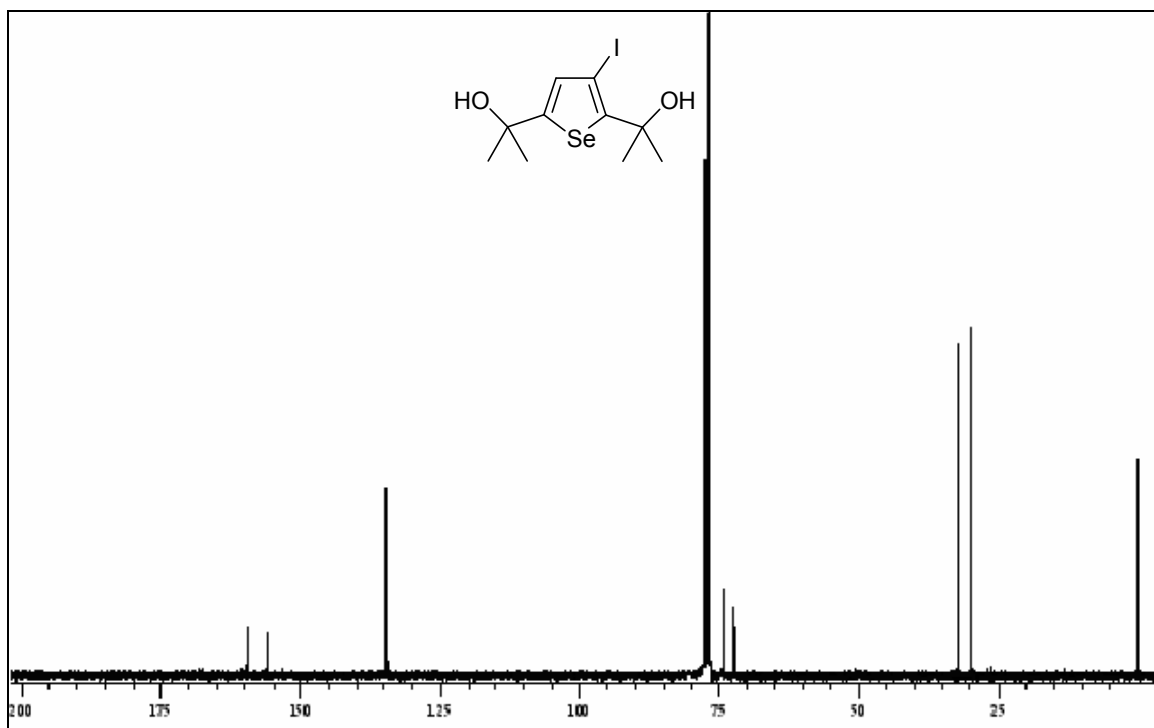


Figura 48: Espectro de RMN ^{13}C do composto **2f** em CDCl_3 a 100 MHz

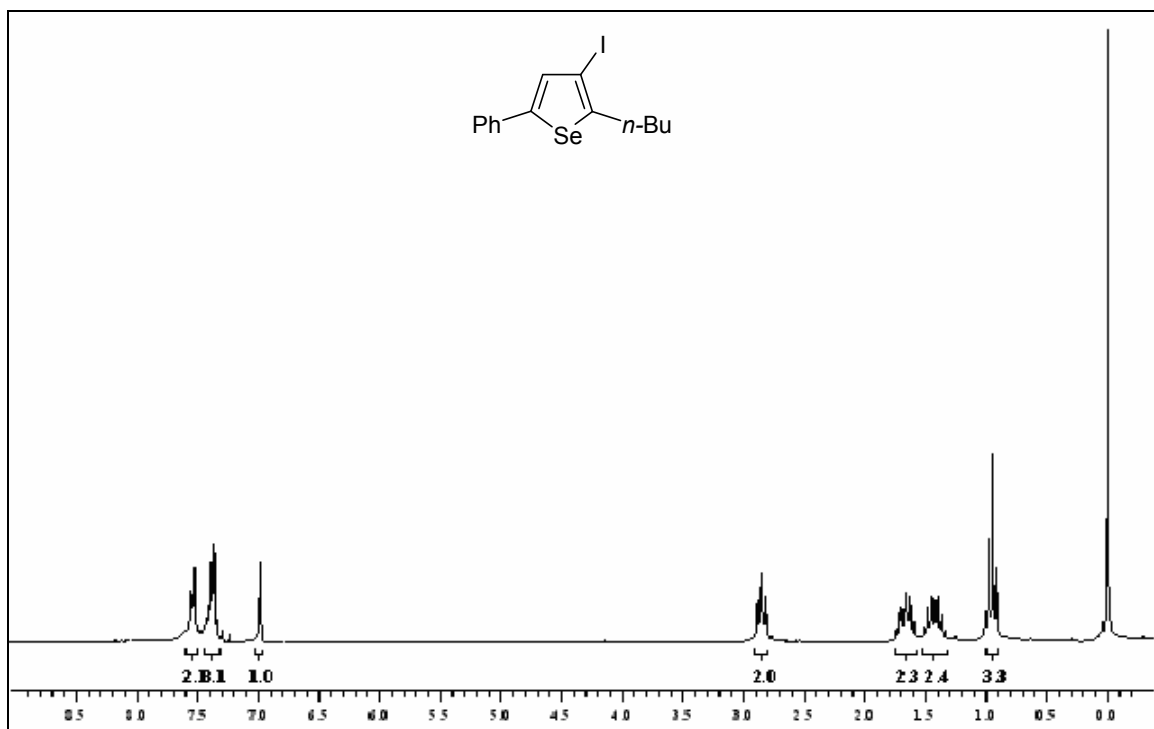


Figura 49: Espectro de RMN ^1H do composto **2g** em CDCl_3 a 200 MHz

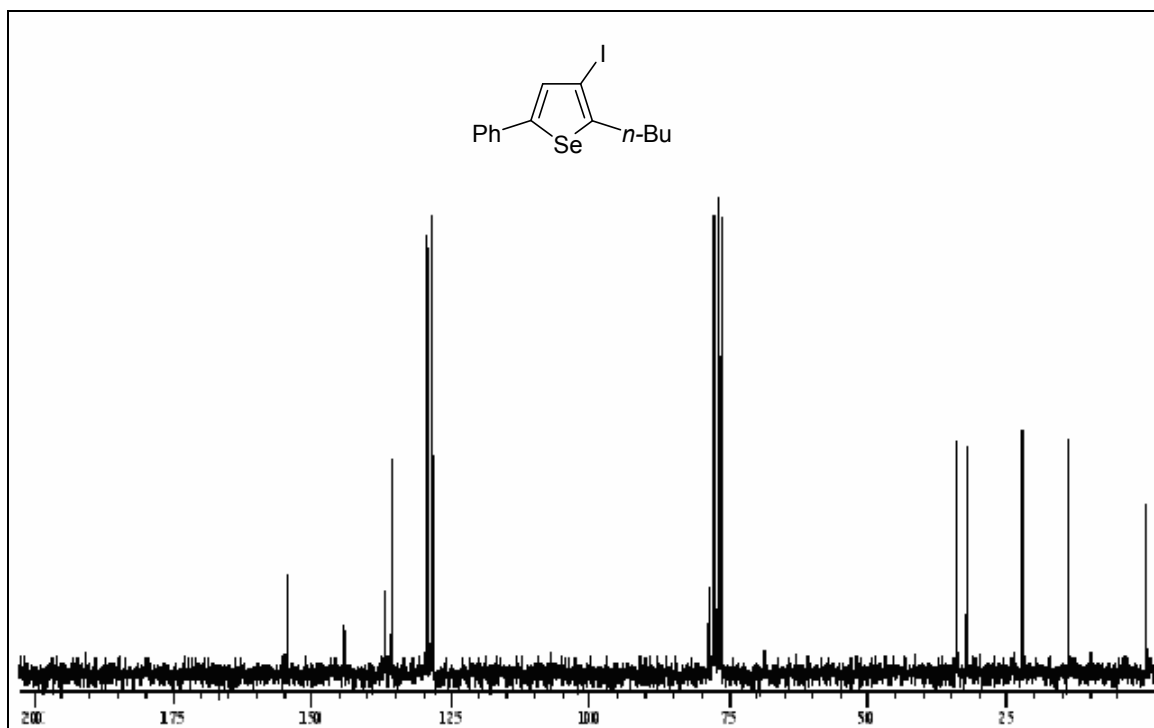


Figura 50: Espectro de RMN ^{13}C do composto **2g** em CDCl_3 a 50 MHz

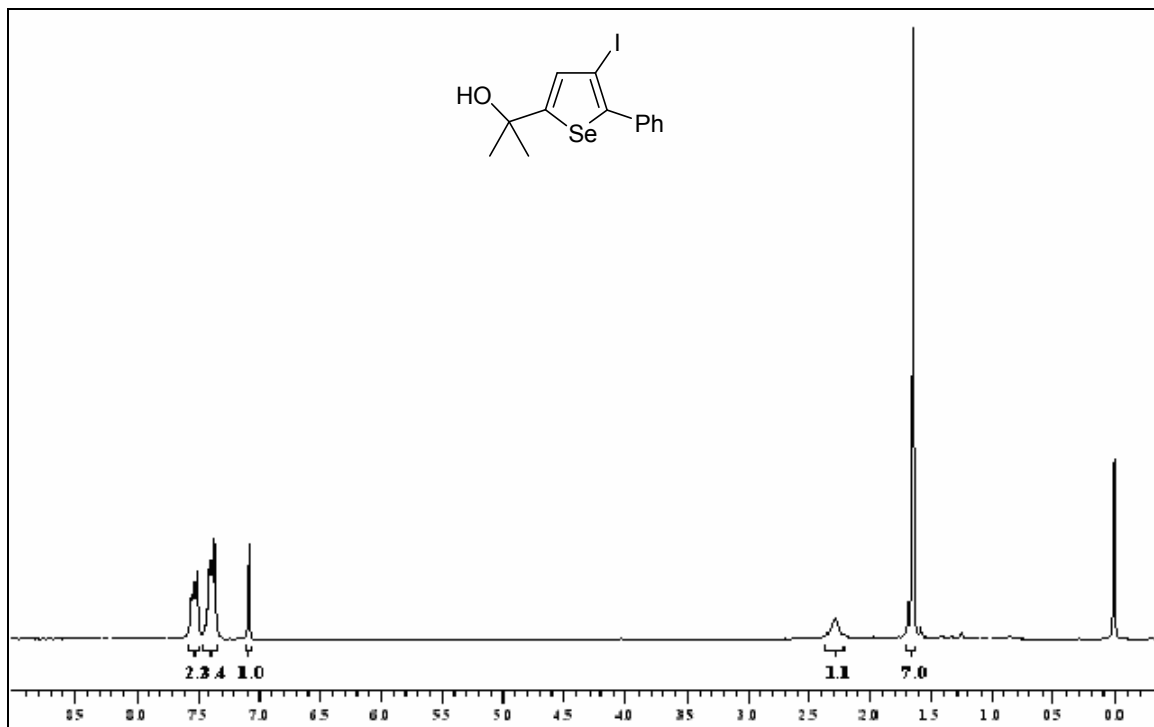


Figura 51: Espectro de RMN ^1H do composto **2h** em CDCl_3 a 200 MHz

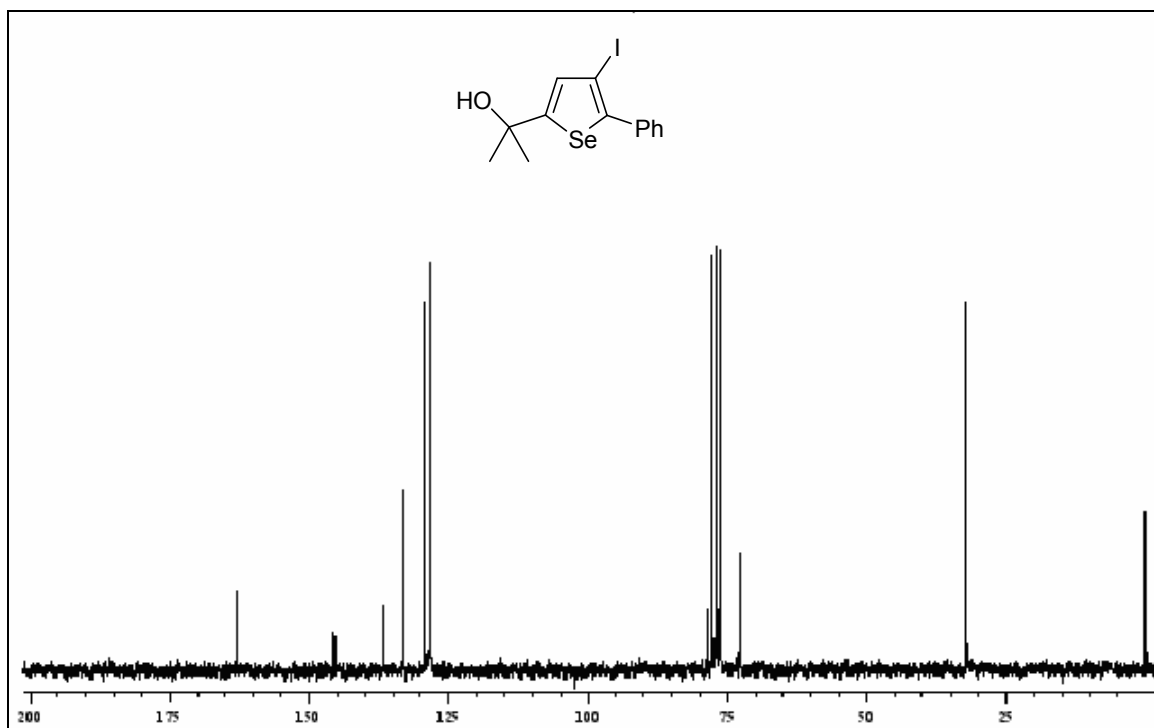


Figura 52: Espectro de RMN ^{13}C do composto **2h** em CDCl_3 a 50 MHz

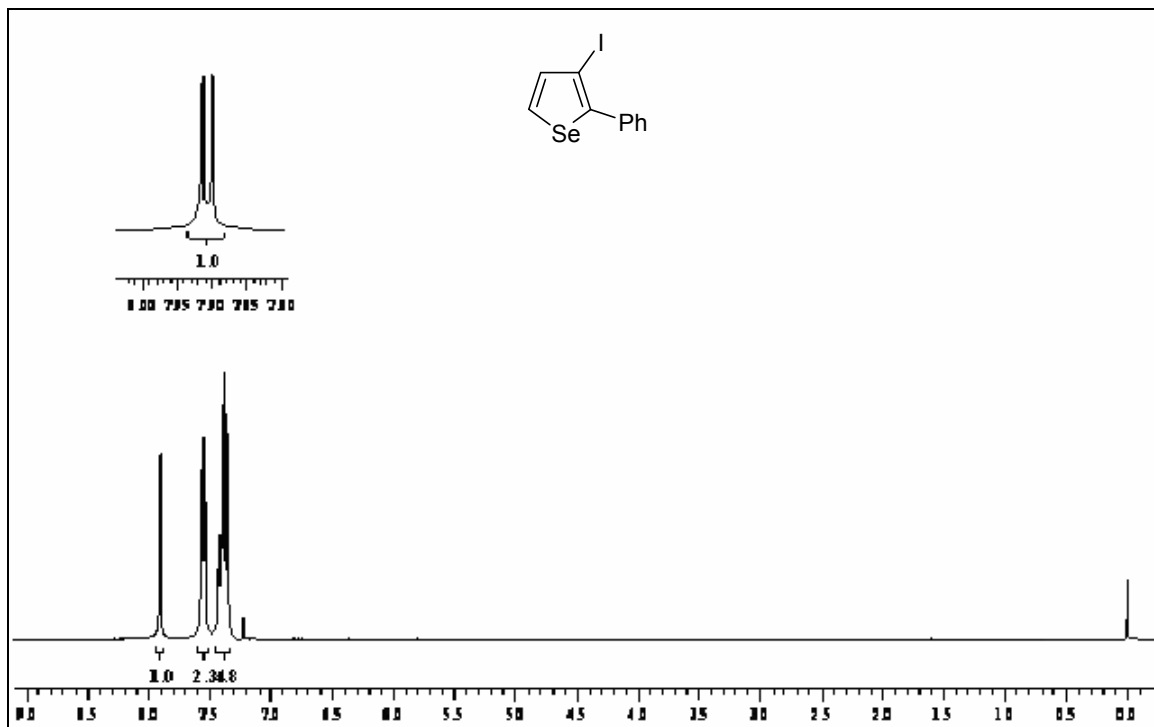


Figura 53: Espectro de RMN ^1H do composto **2i** em CDCl_3 a 400 MHz

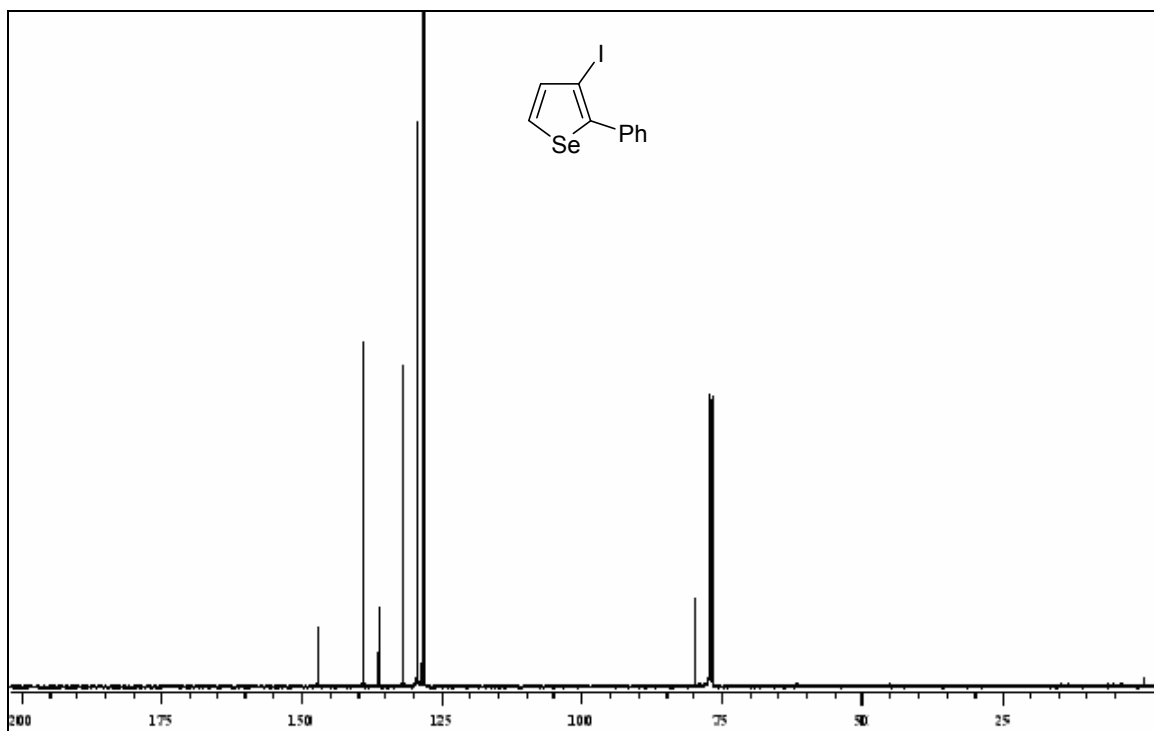


Figura 54: Espectro de RMN ^{13}C do composto **2i** em CDCl_3 a 100 MHz

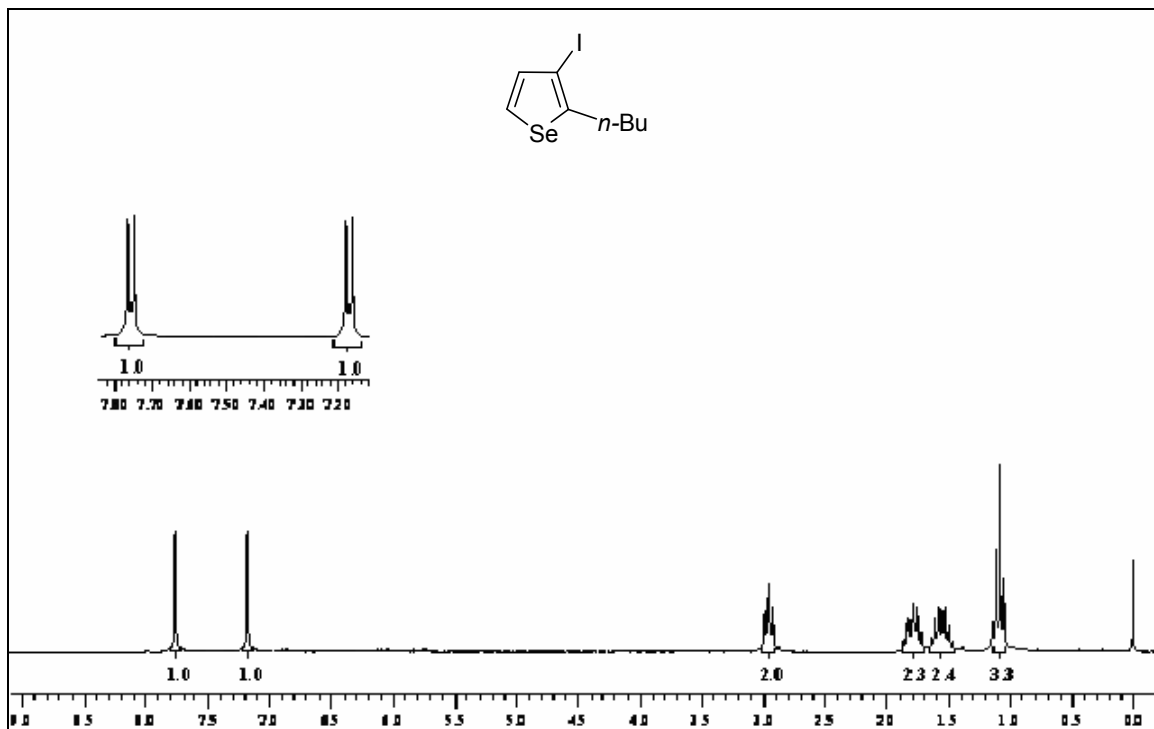


Figura 55: Espectro de RMN ^1H do composto 2j em CDCl_3 a 400 MHz

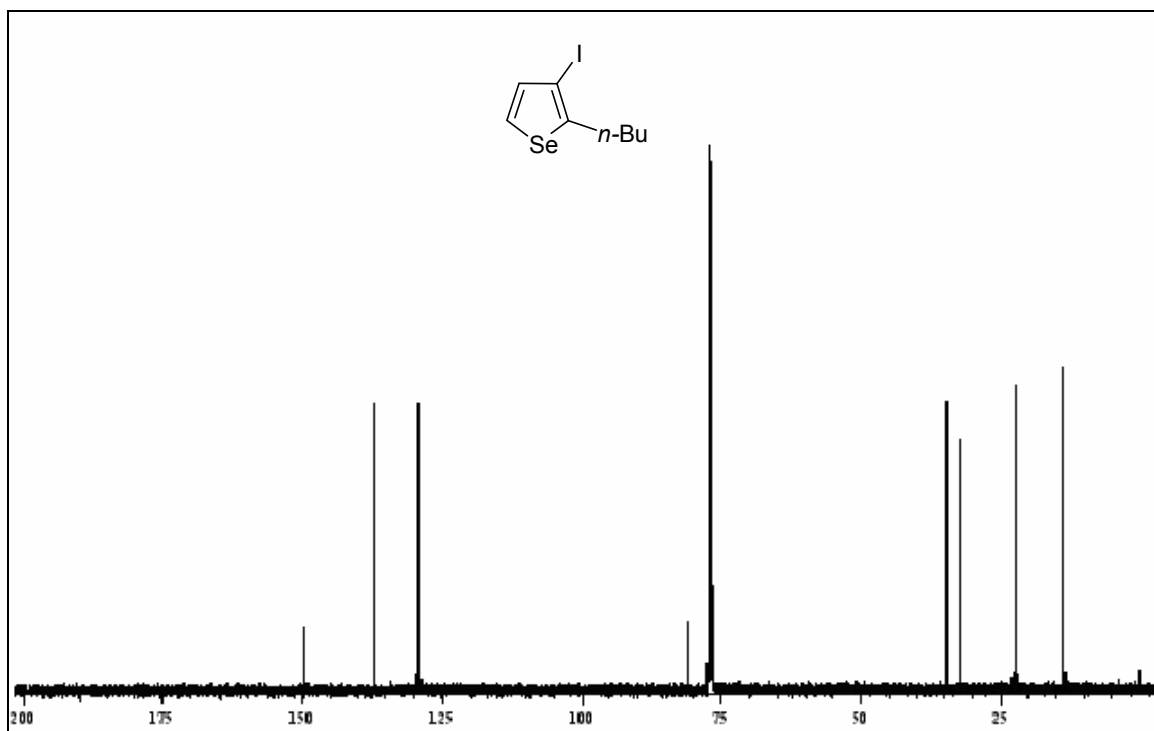


Figura 56: Espectro de RMN ^{13}C do composto 2j em CDCl_3 a 100 MHz

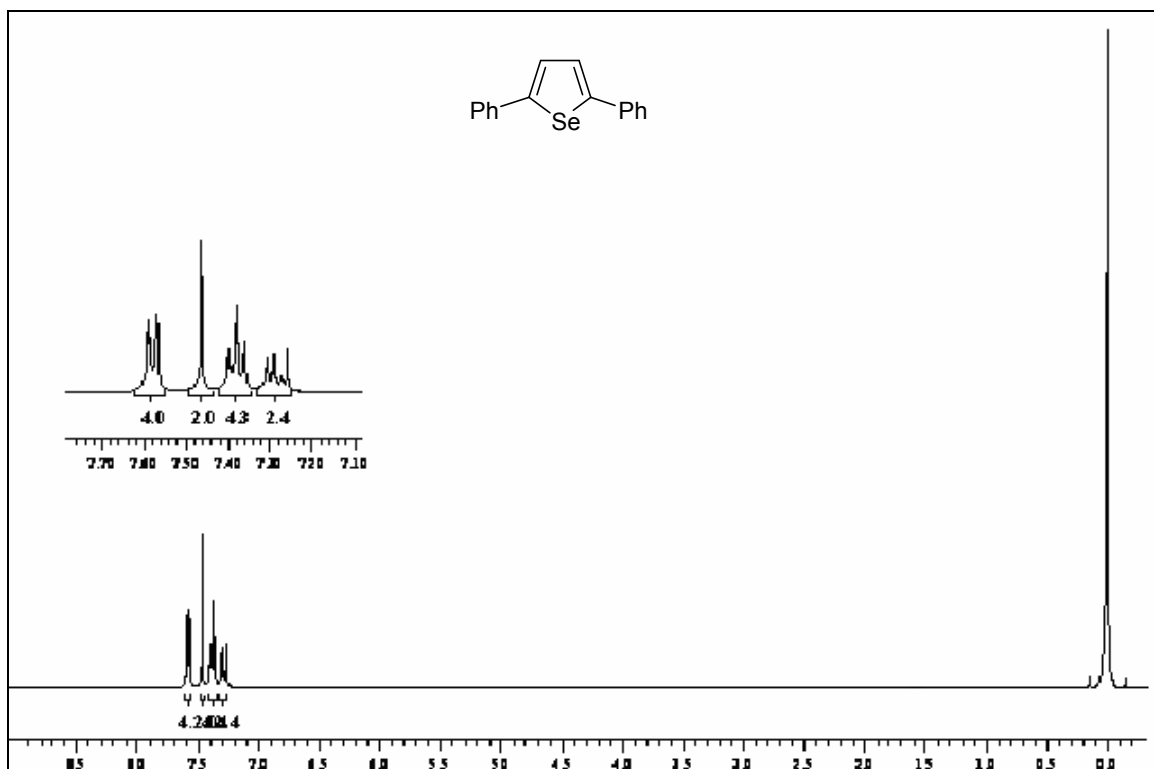


Figura 57: Espectro de RMN ^1H do composto **4a** em CDCl_3 a 400 MHz

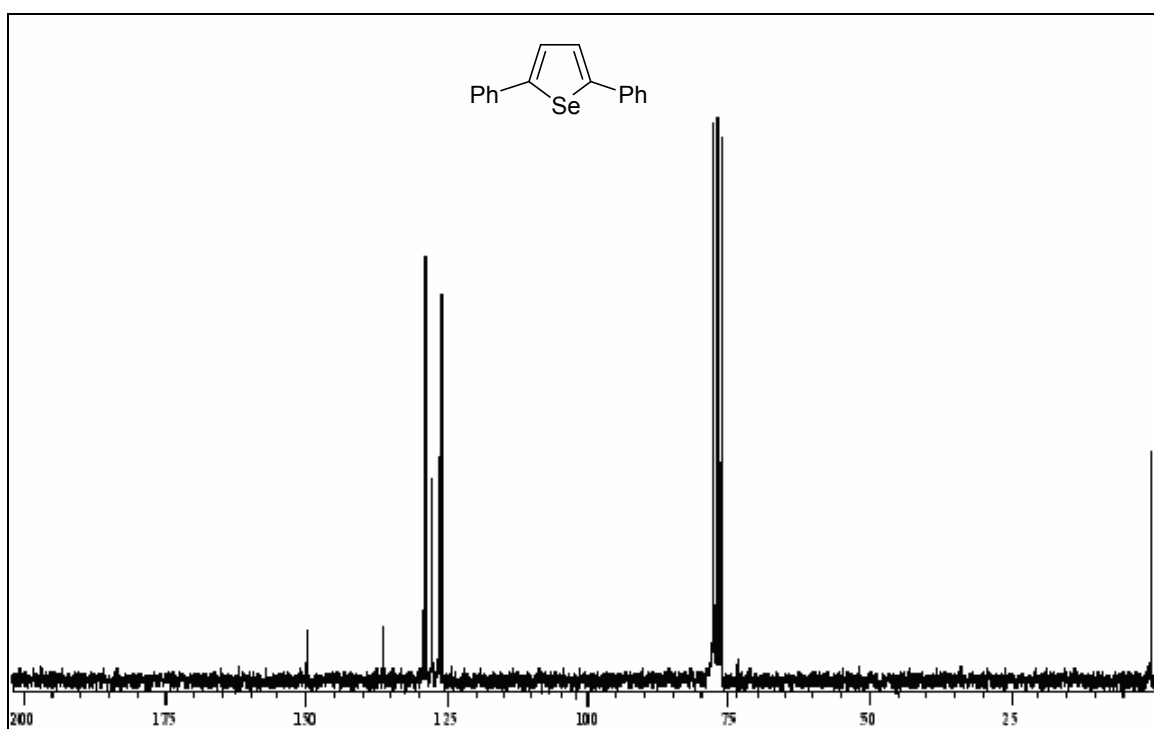


Figura 58: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4a** em CDCl_3 a 50 MHz

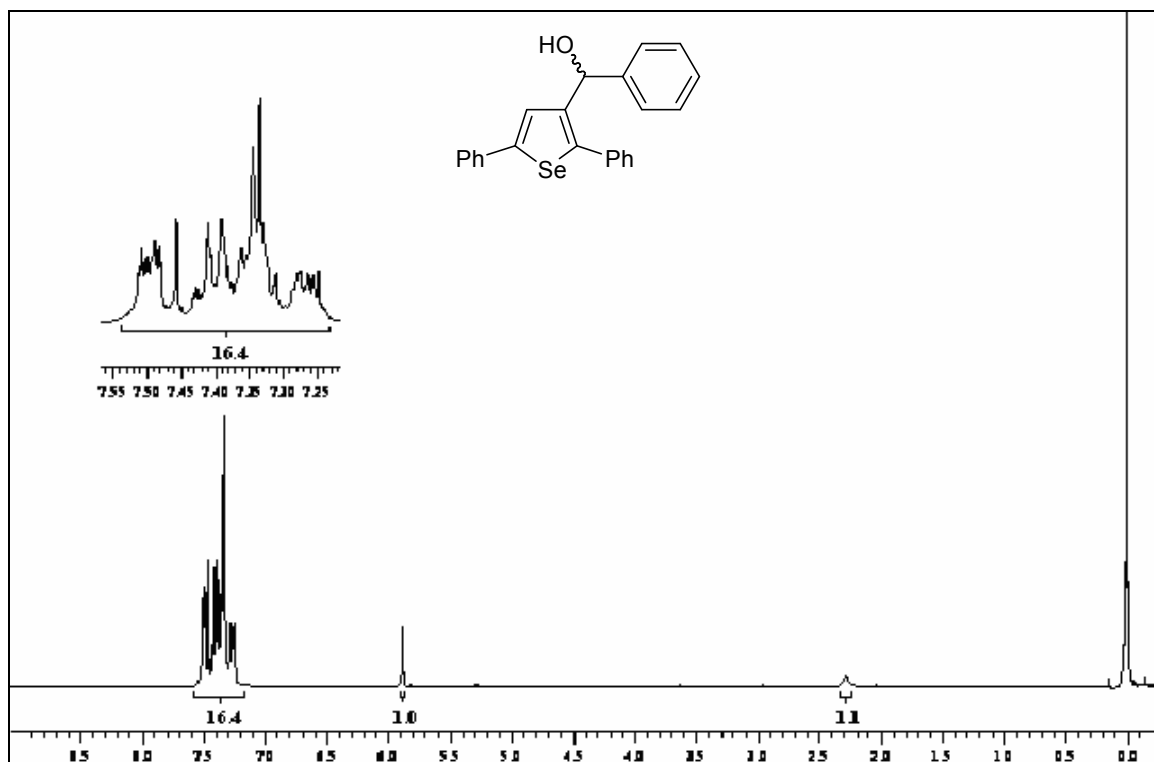


Figura 59: Espectro de RMN ^1H do composto **4b** em CDCl_3 a 400 MHz

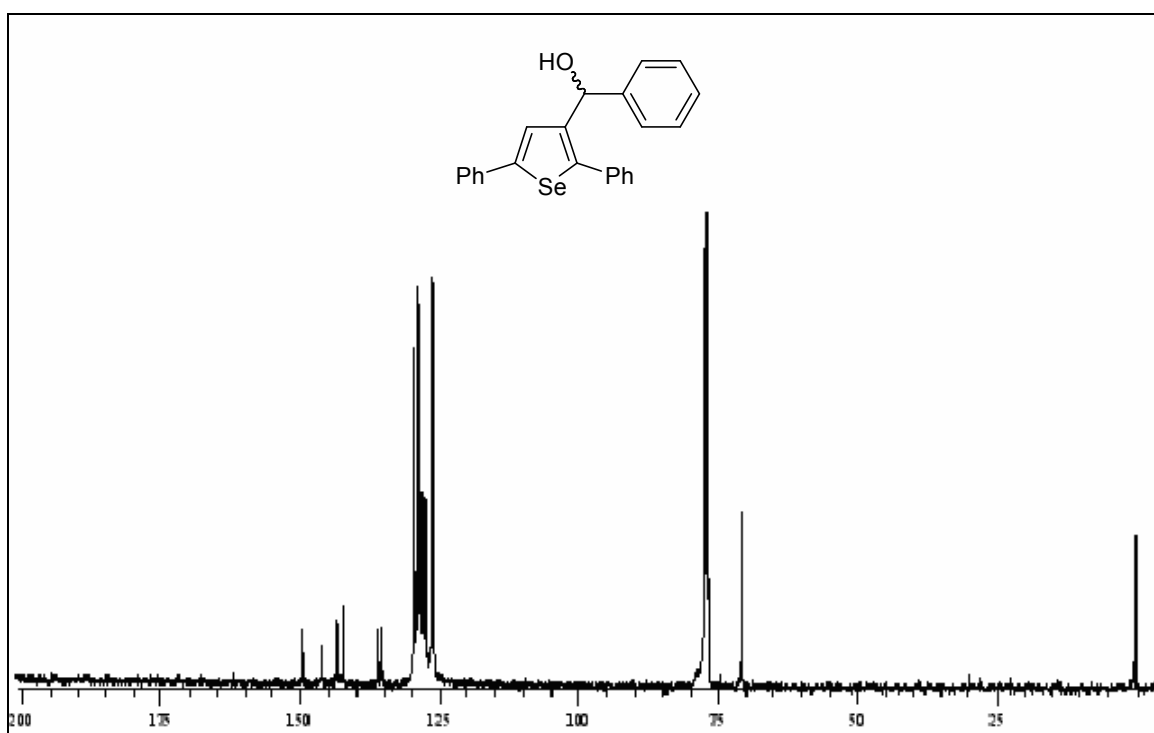


Figura 60: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4b** em CDCl_3 a 100 MHz

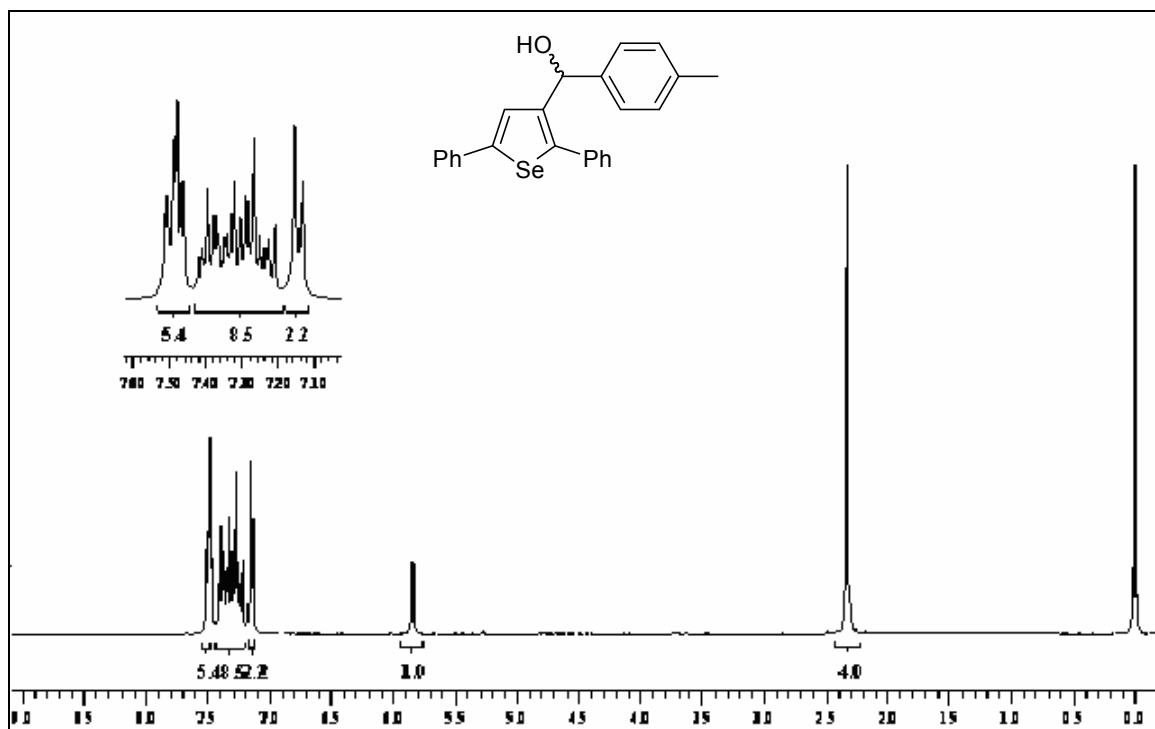


Figura 61: Espectro de RMN ^1H do composto **4c** em CDCl_3 a 400 MHz

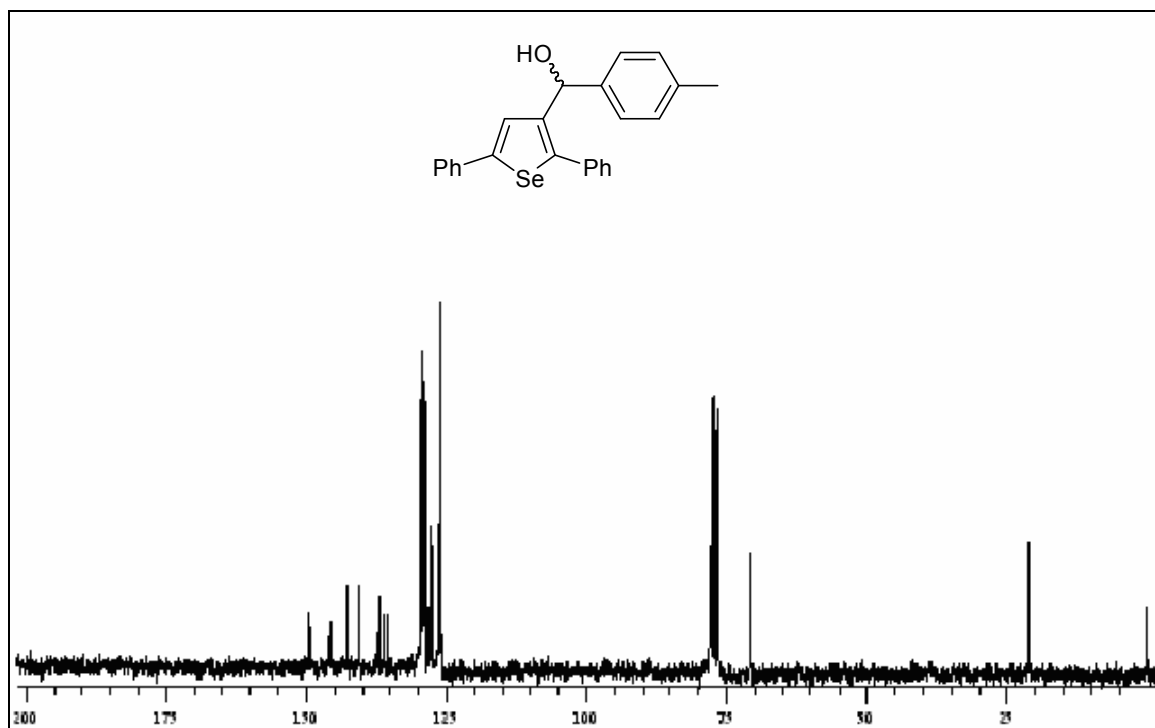


Figura 62: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4c** em CDCl_3 a 50 MHz

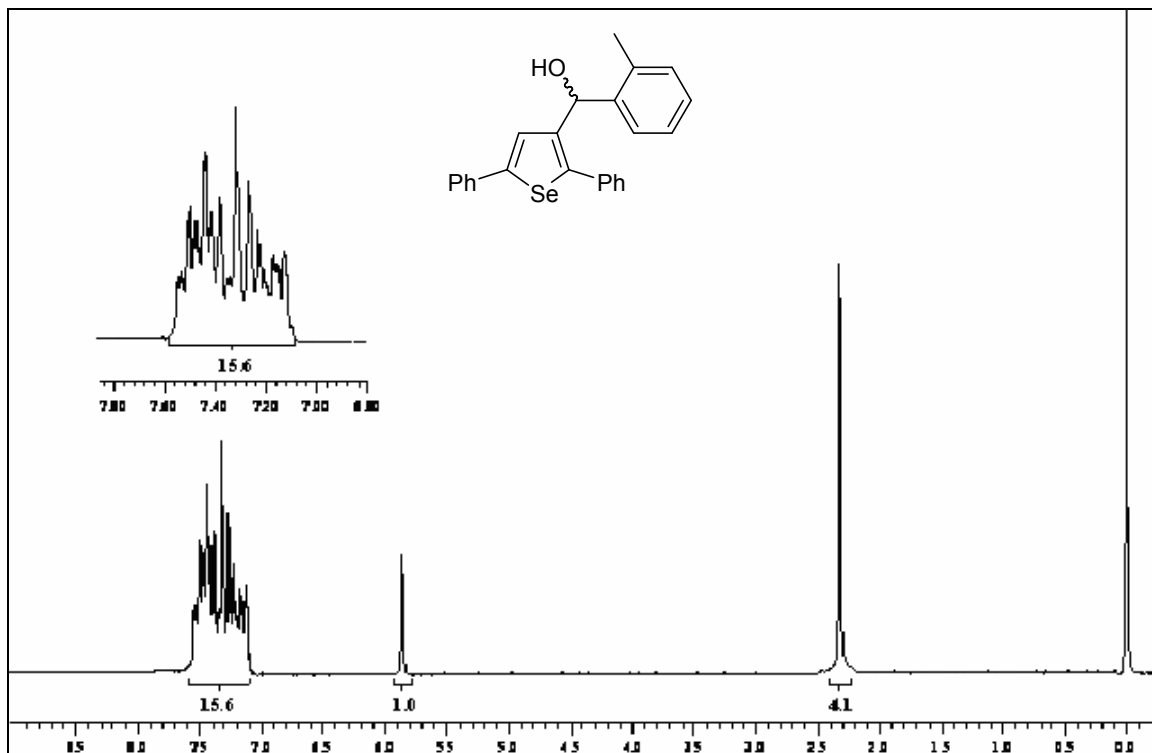


Figura 63: Espectro de RMN ^1H do composto **4d** em CDCl_3 a 200 MHz

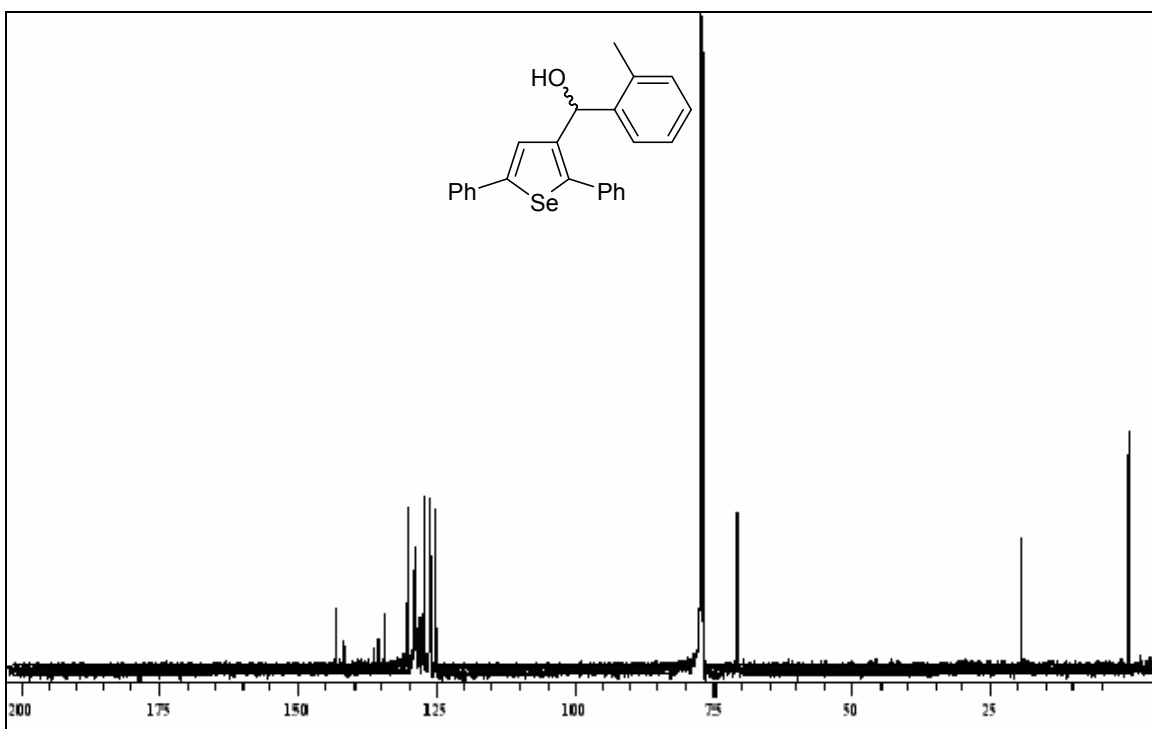


Figura 64: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4d** em CDCl_3 a 100 MHz

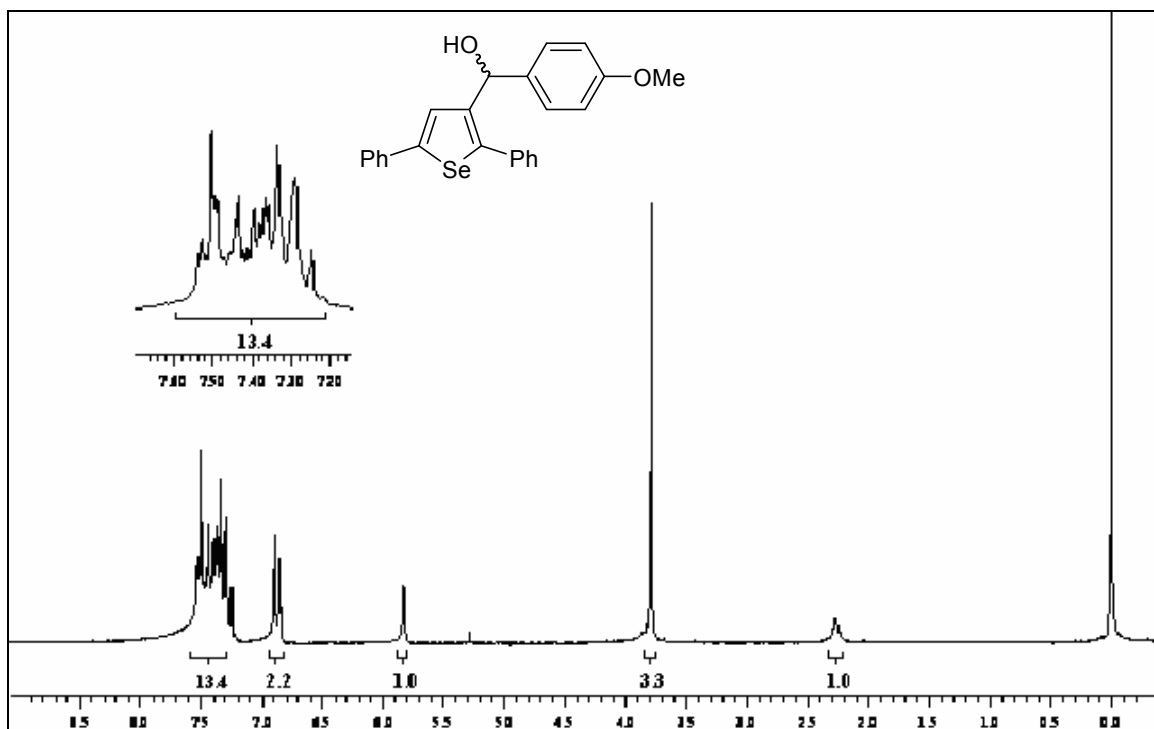


Figura 65: Espectro de RMN ^1H do composto **4e** em CDCl_3 a 200 MHz

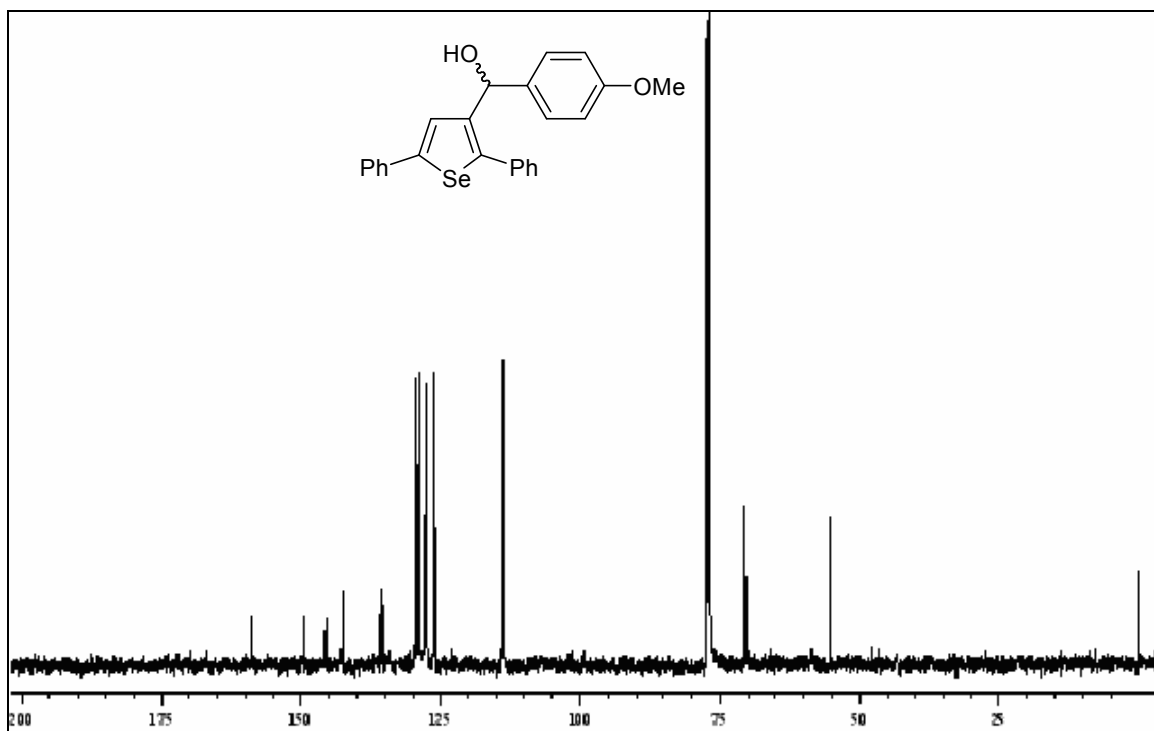


Figura 66: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4e** em CDCl_3 a 100 MHz

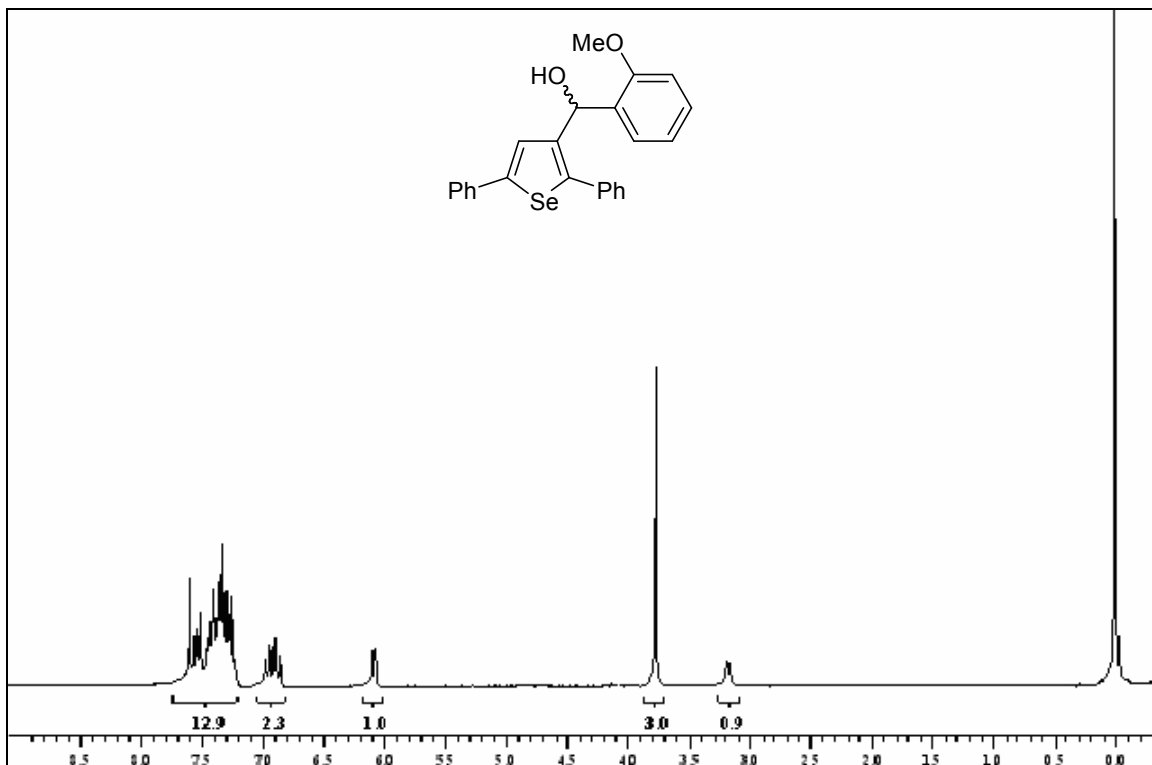


Figura 67: Espectro de RMN ^1H do composto **4f** em CDCl_3 a 200 MHz

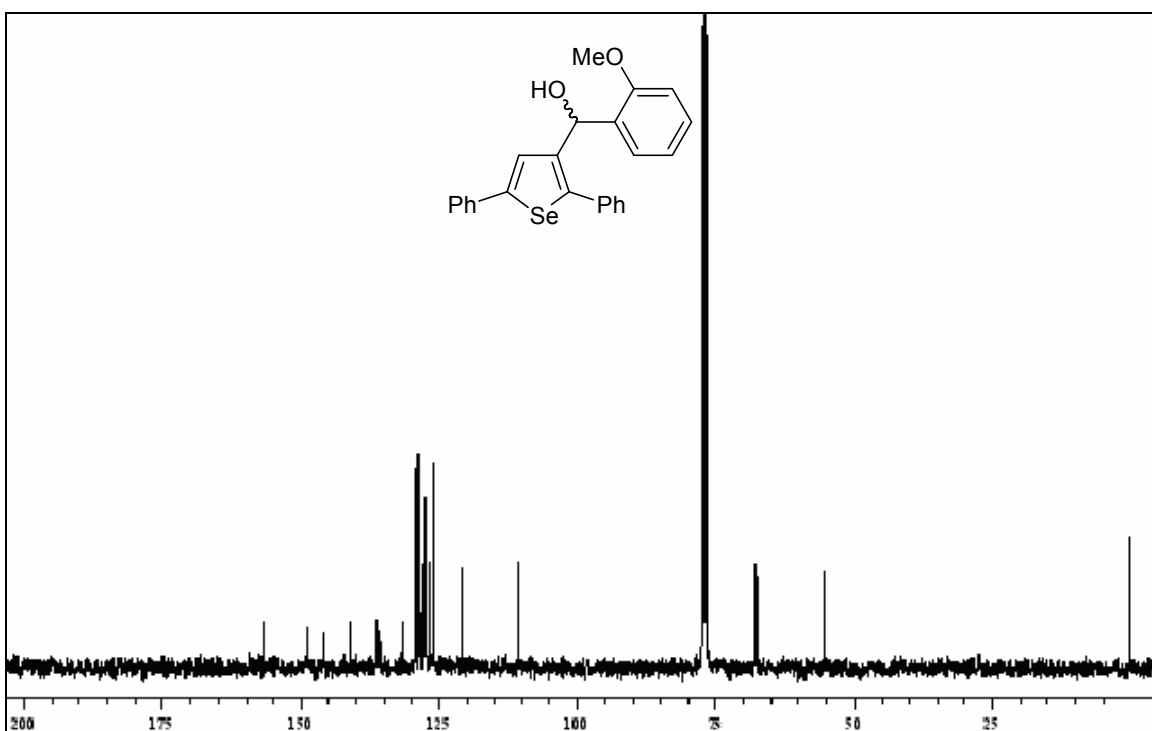


Figura 68: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4f** em CDCl_3 a 100 MHz

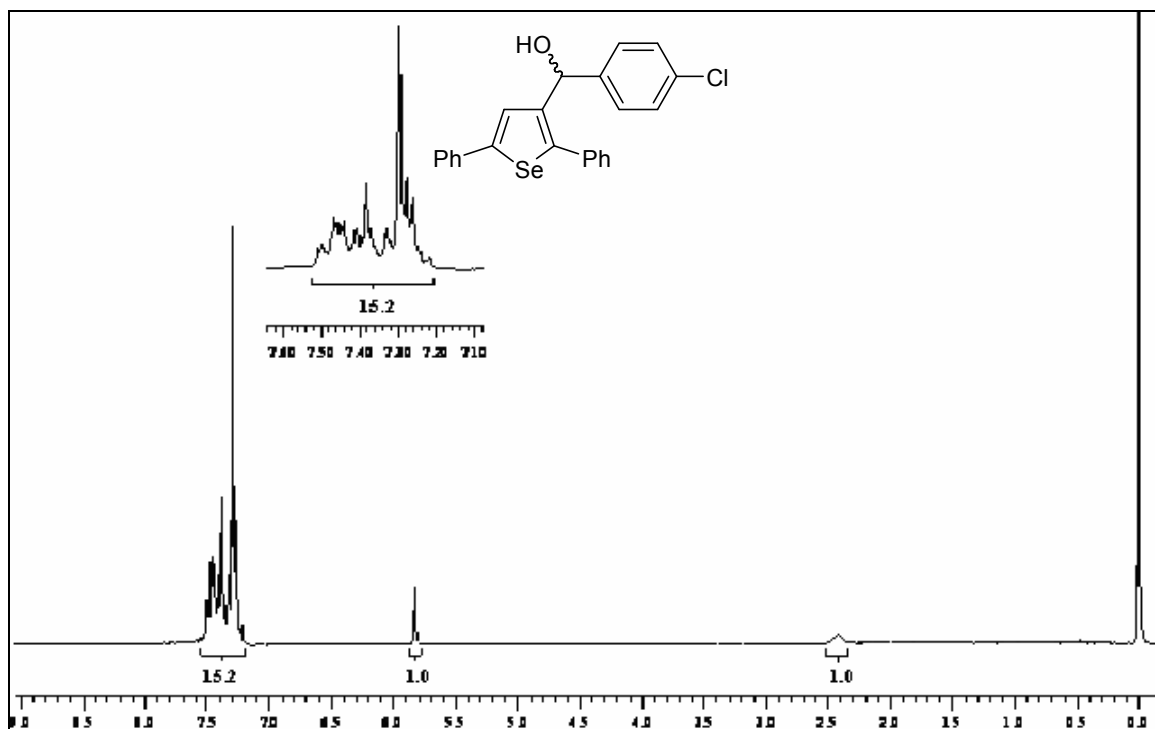


Figura 69: Espectro de RMN ^1H do composto **4g** em CDCl_3 a 200 MHz

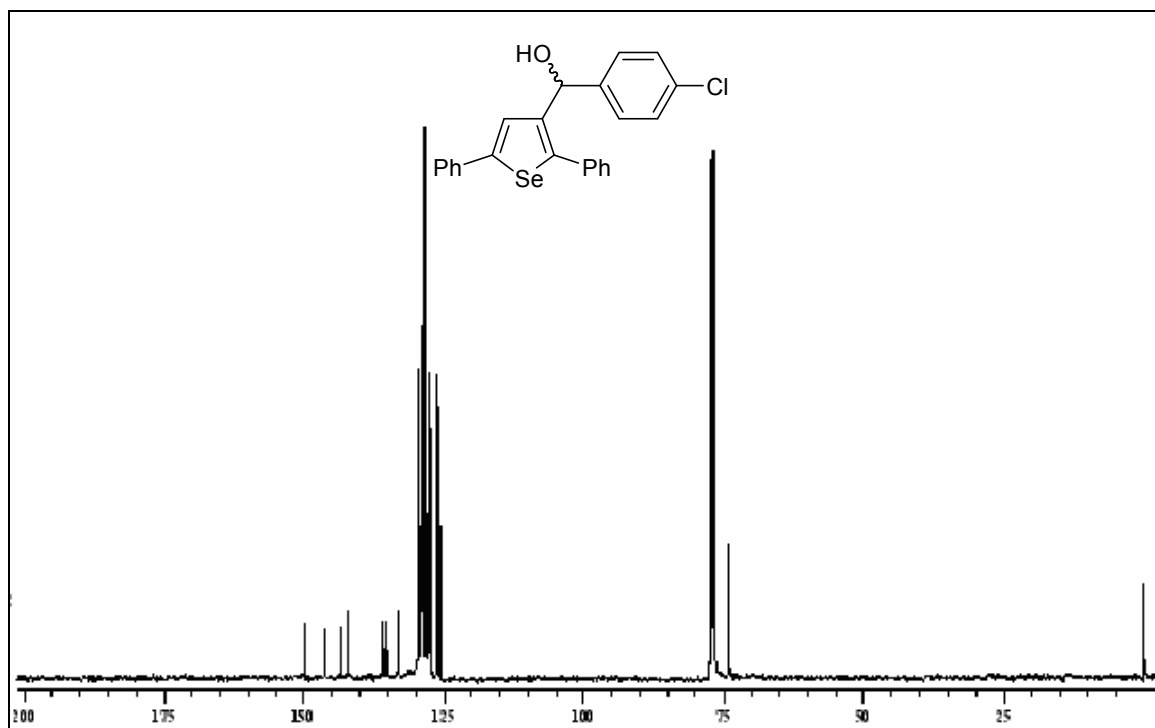


Figura 70: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4g** em CDCl_3 a 100 MHz

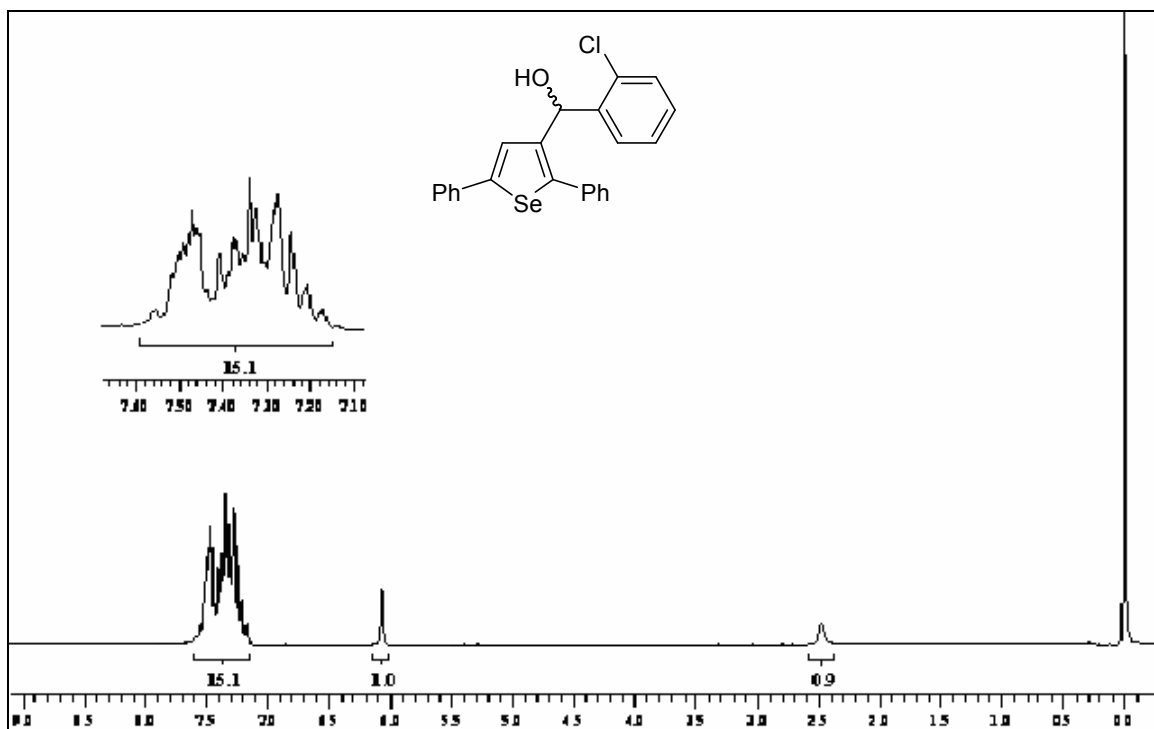


Figura 71: Espectro de RMN ^1H do composto **4h** em CDCl_3 a 200 MHz

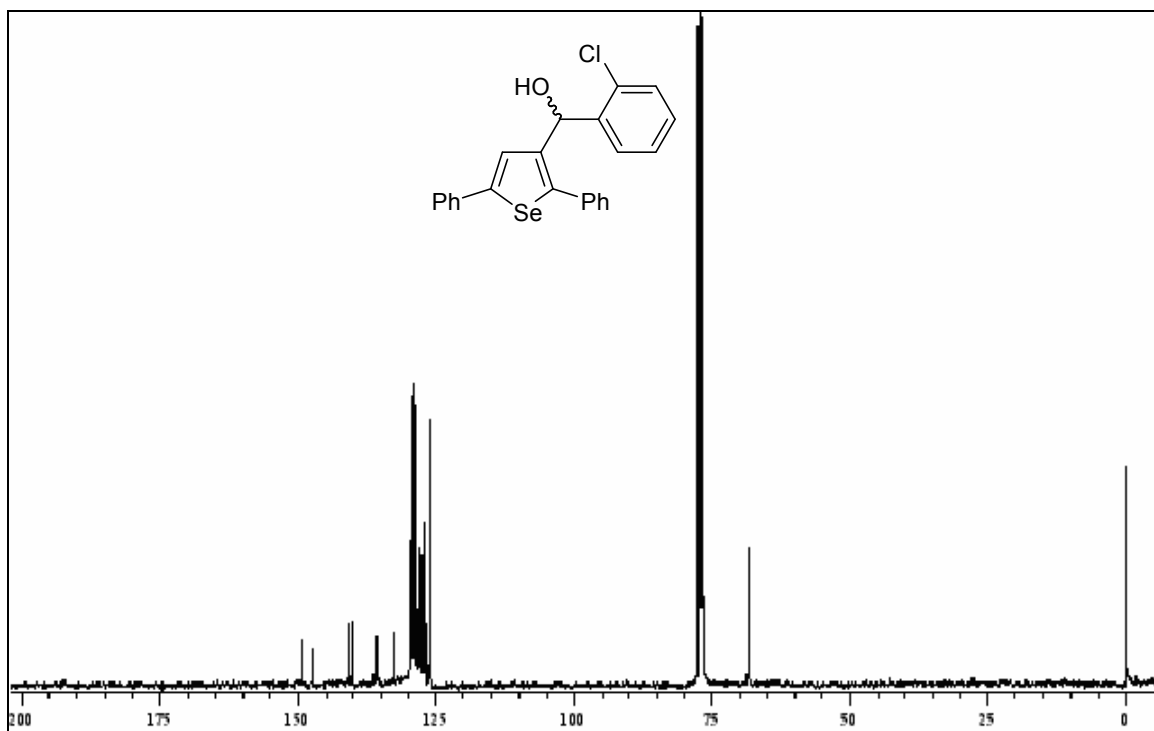


Figura 72: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4h** em CDCl_3 a 100 MHz

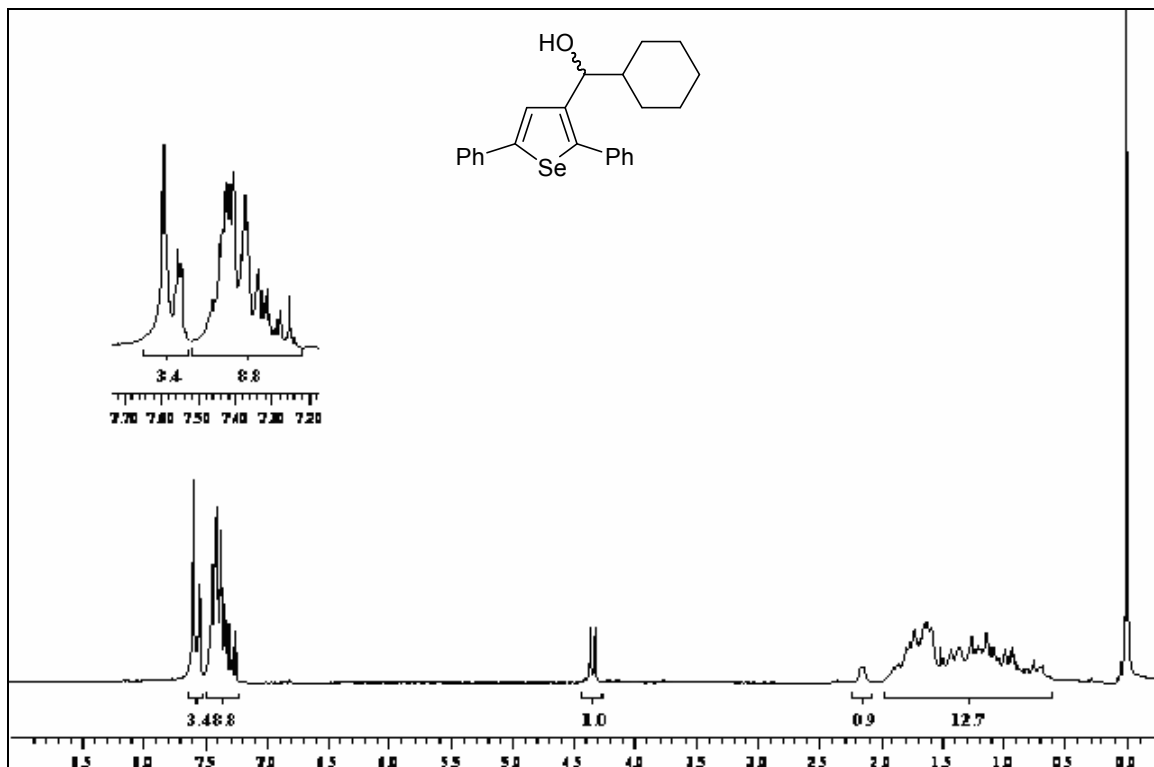


Figura 73: Espectro de RMN ^1H do composto **4i** em CDCl_3 a 200 MHz

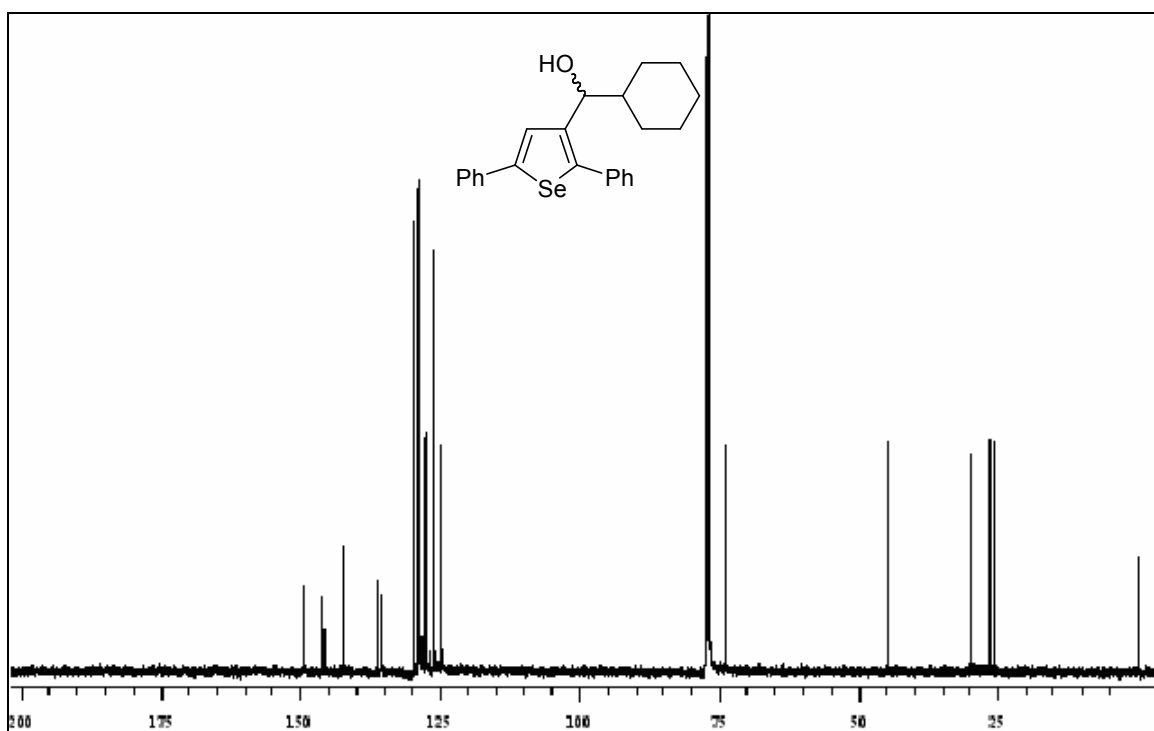


Figura 74: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4i** em CDCl_3 a 100 MHz

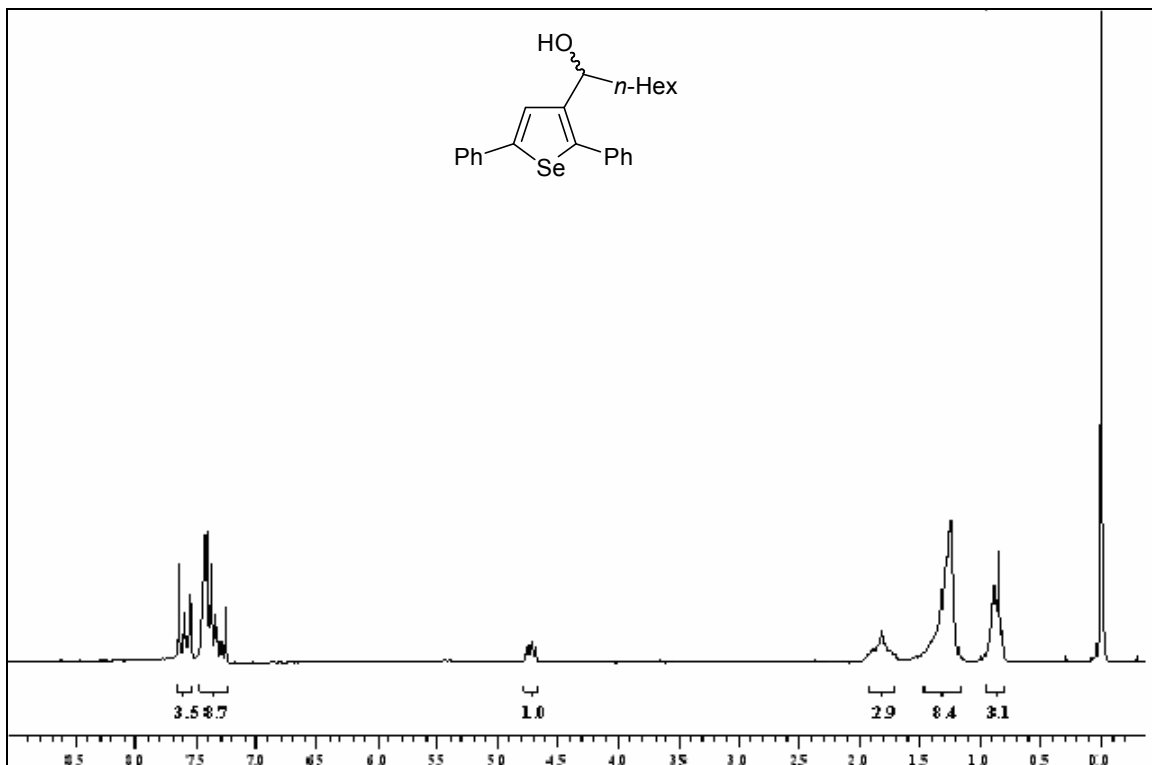


Figura 75: Espectro de RMN ¹H do composto 4j em CDCl₃ a 200 MHz

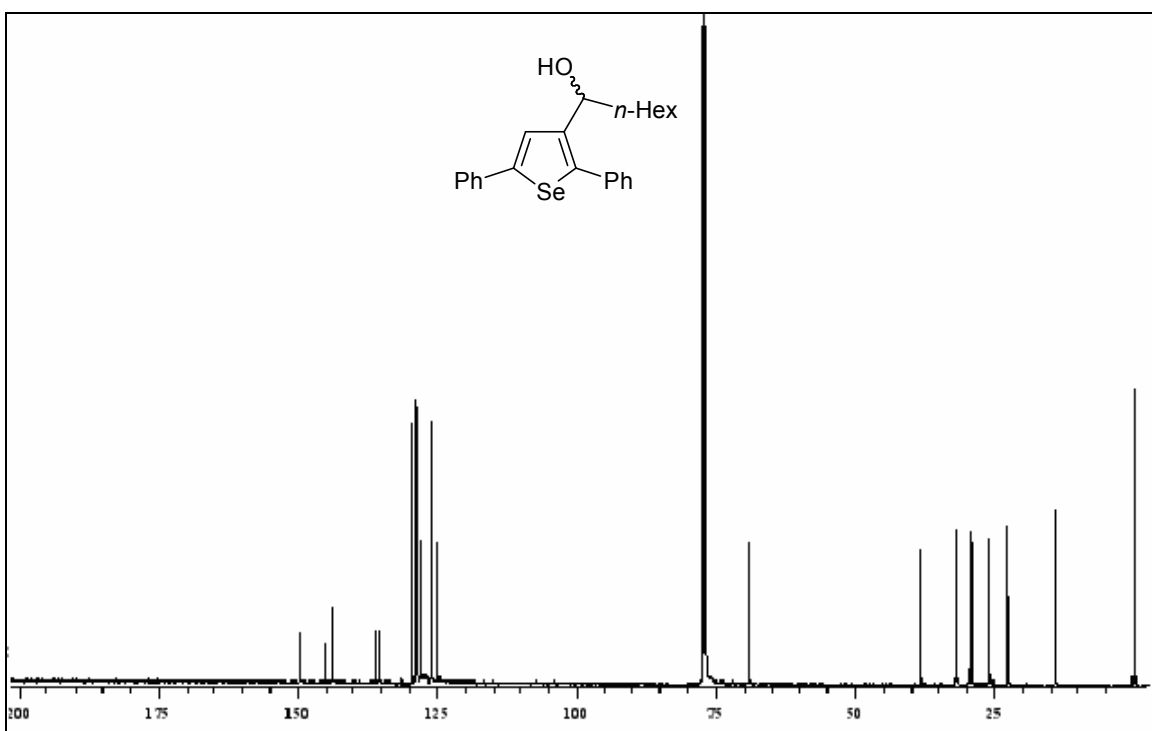


Figura 76: Espectro de RMN ¹³C do composto 4j em CDCl₃ a 100 MHz

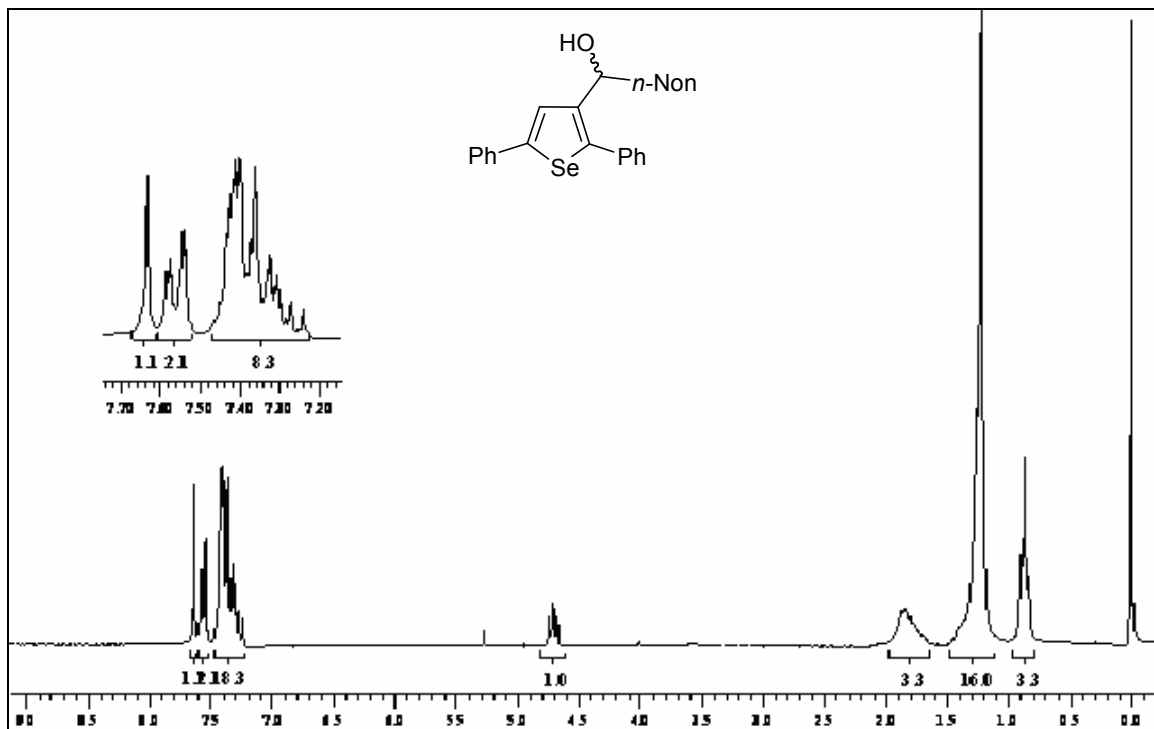


Figura 77: Espectro de RMN ^1H do composto **4k** em CDCl_3 a 200 MHz

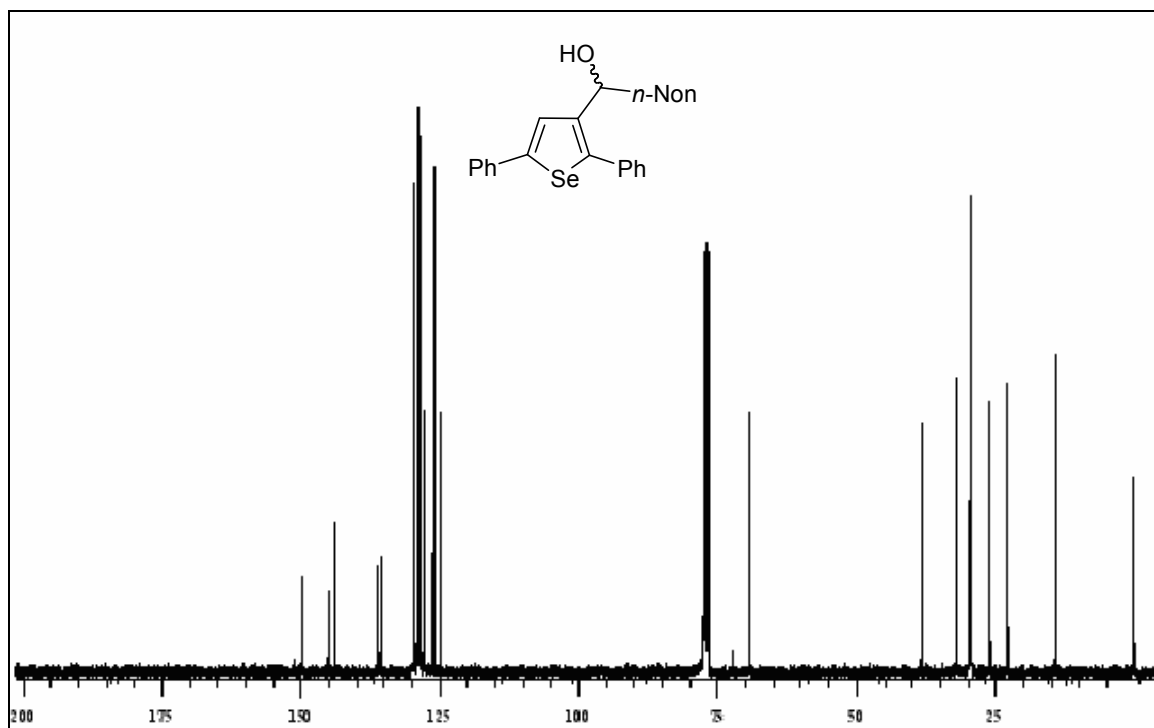


Figura 78: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4k** em CDCl_3 a 100 MHz

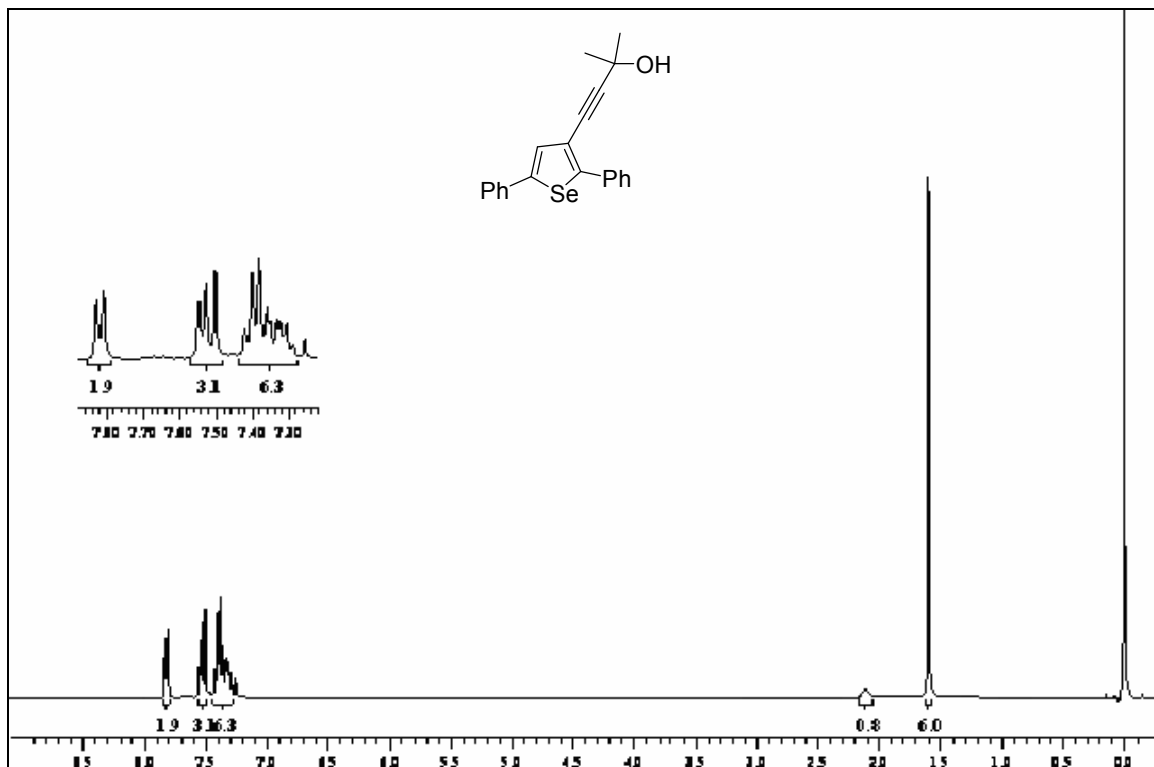


Figura 79: Espectro de RMN ^1H do composto **5a** em CDCl_3 a 400 MHz

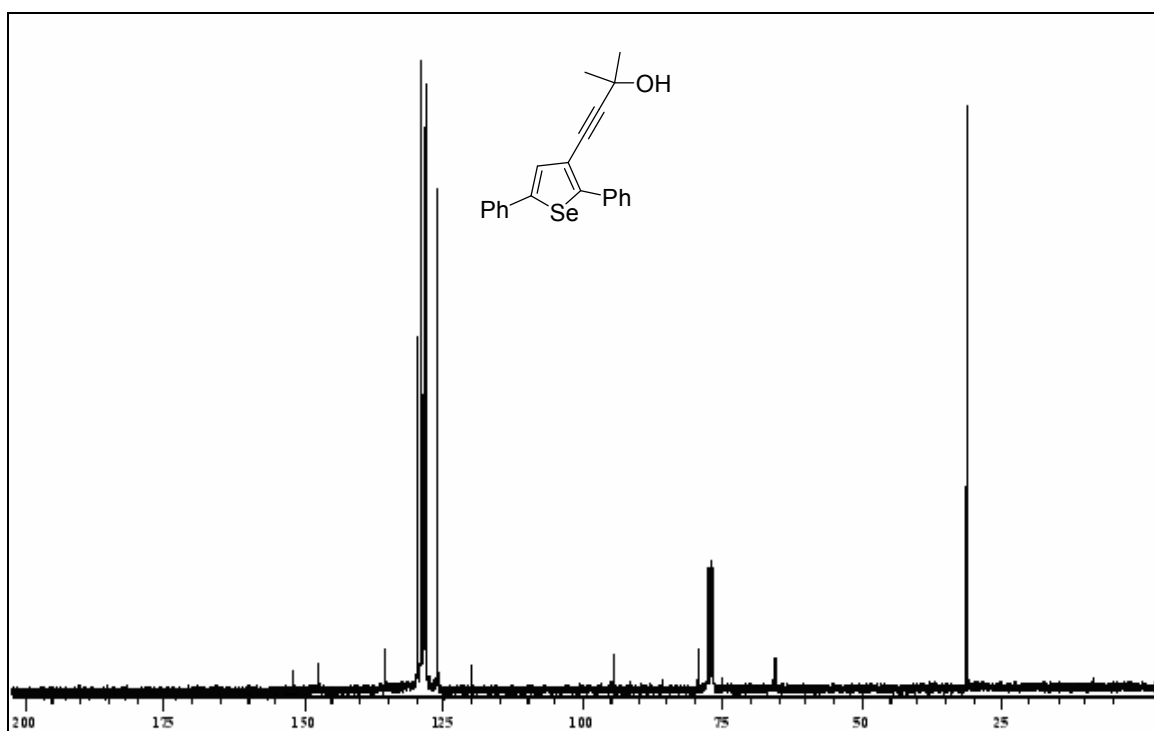


Figura 80: Espectro de RMN ^{13}C do composto **5a** em CDCl_3 a 100 MHz

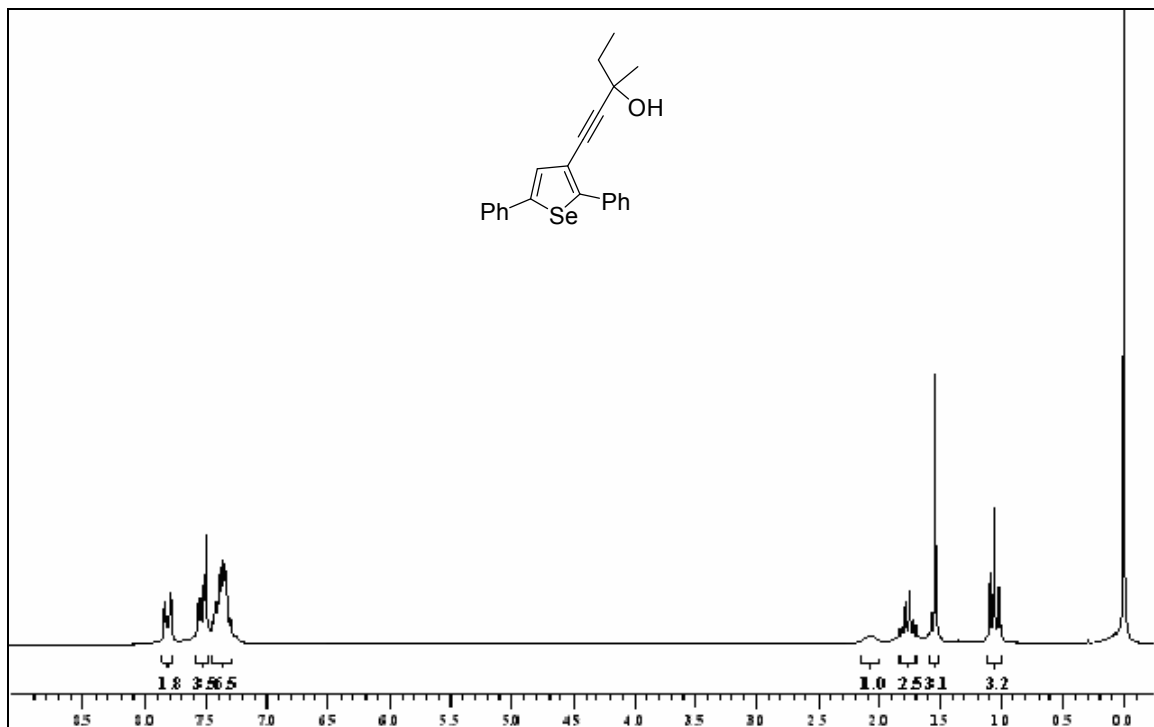


Figura 81: Espectro de RMN ^1H do composto **5b** em CDCl_3 a 200 MHz

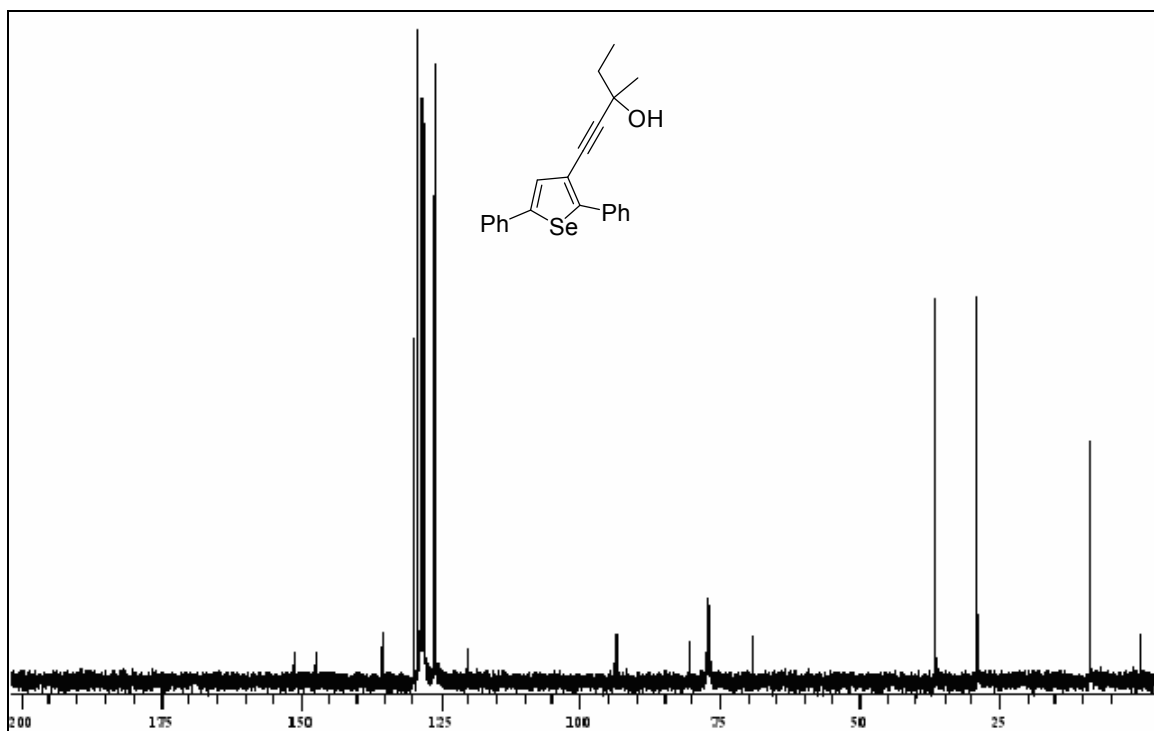


Figura 82: Espectro de RMN ^{13}C do composto **5b** em CDCl_3 a 100 MHz

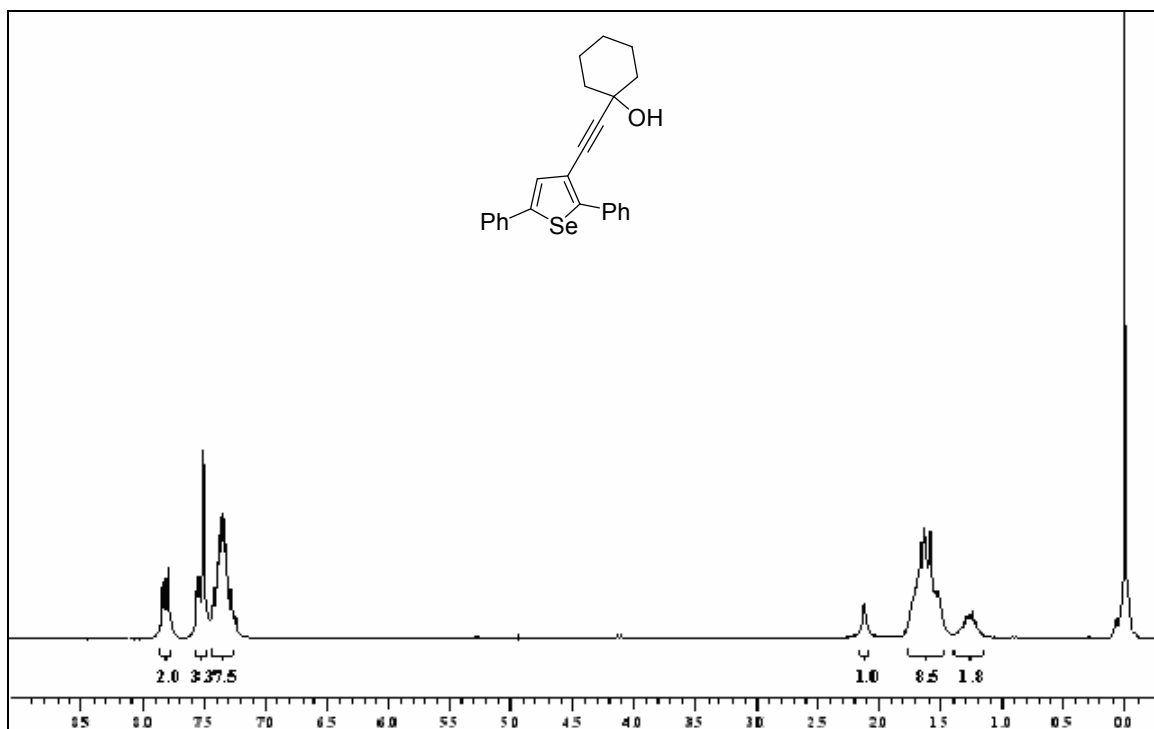


Figura 83: Espectro de RMN ^1H do composto **5c** em CDCl_3 a 200 MHz

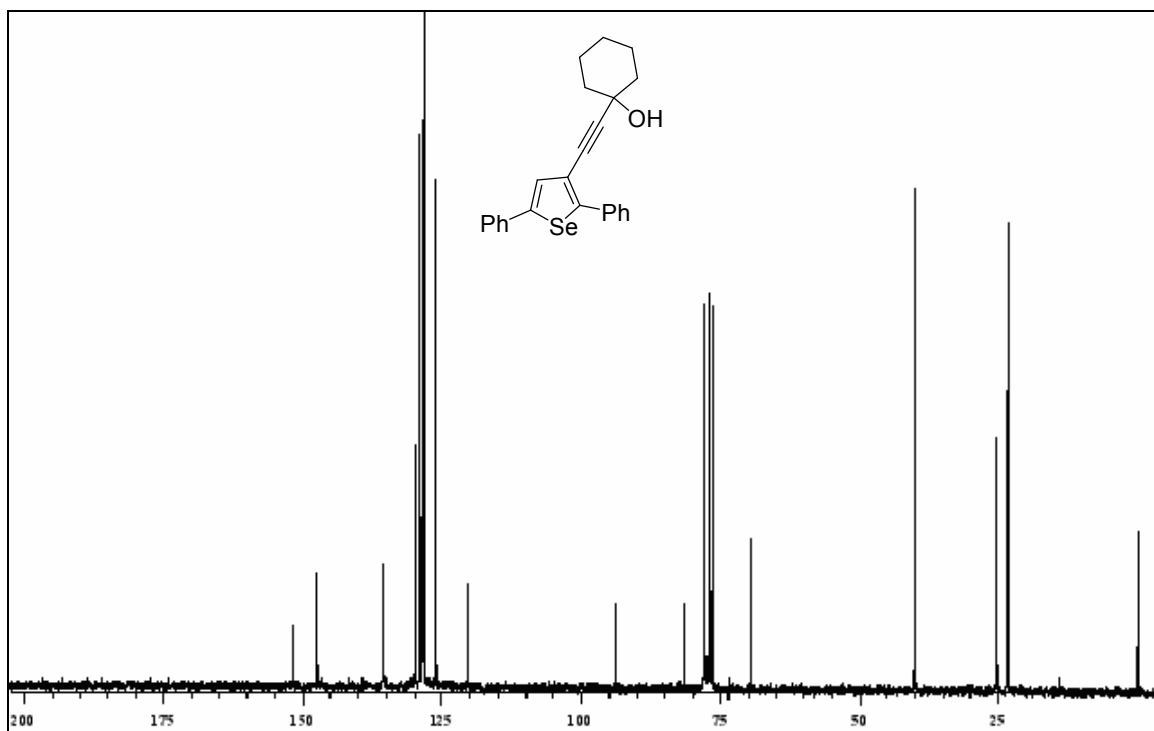
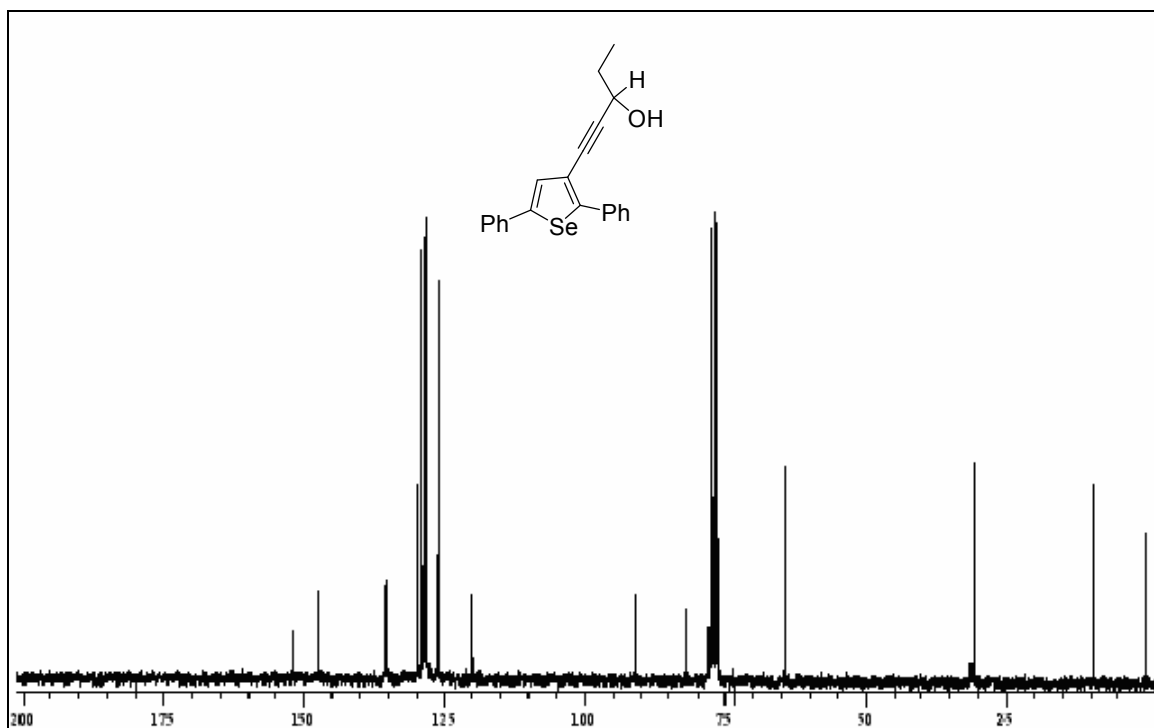
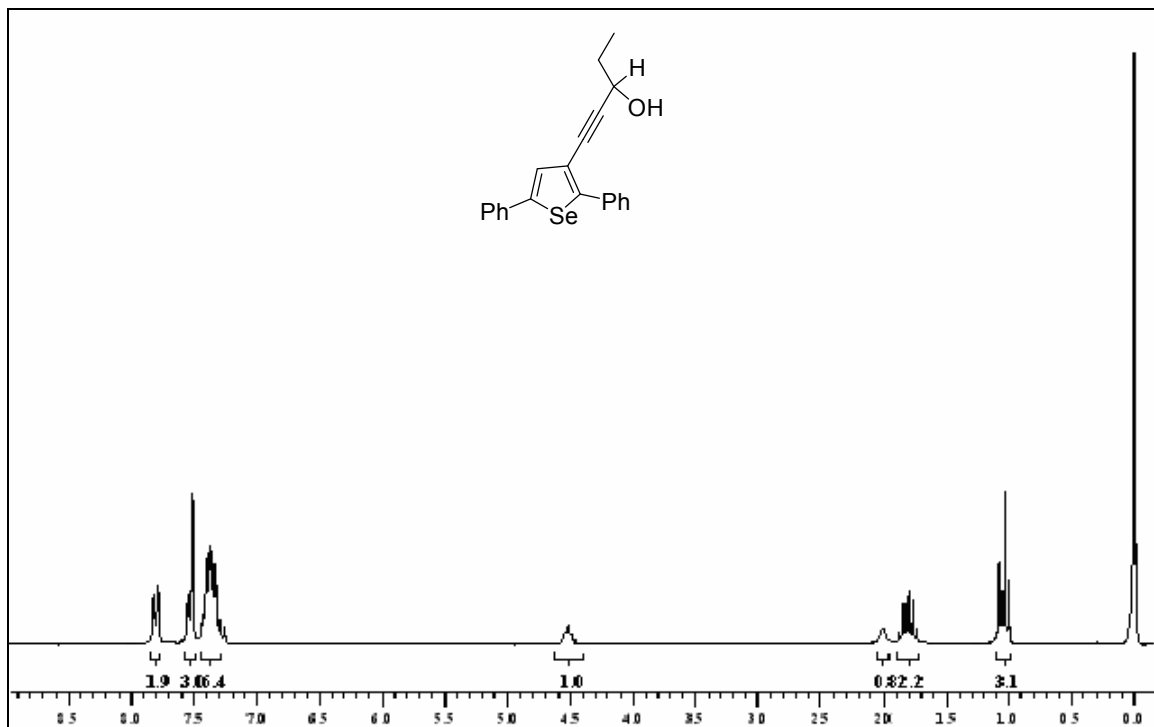


Figura 84: Espectro de RMN ^{13}C do composto **5c** em CDCl_3 a 50 MHz



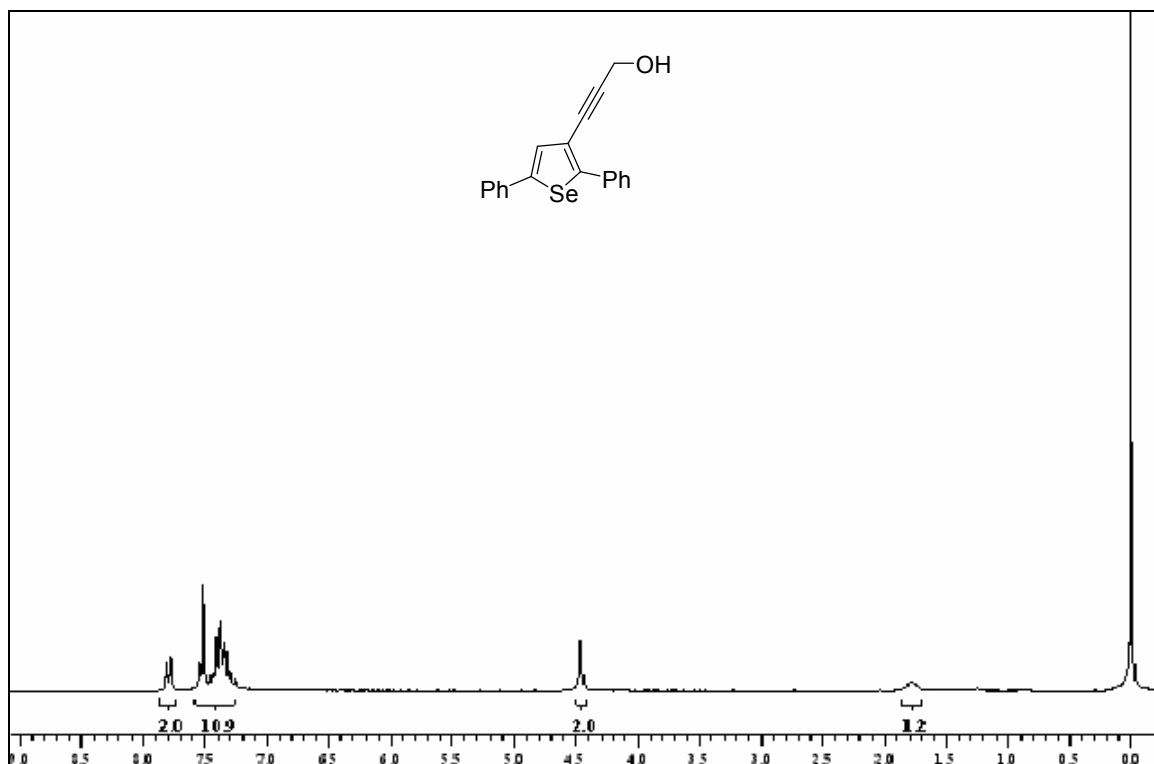


Figura 87: Espectro de RMN ^1H do composto **5e** em CDCl_3 a 200 MHz

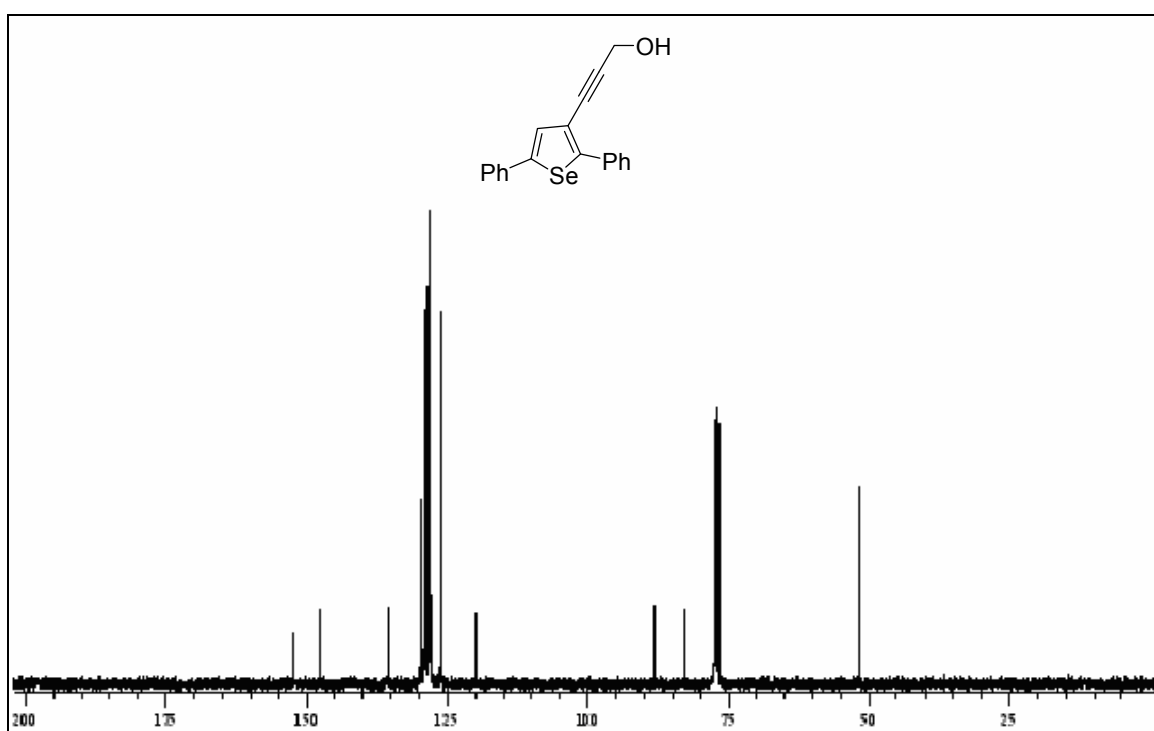
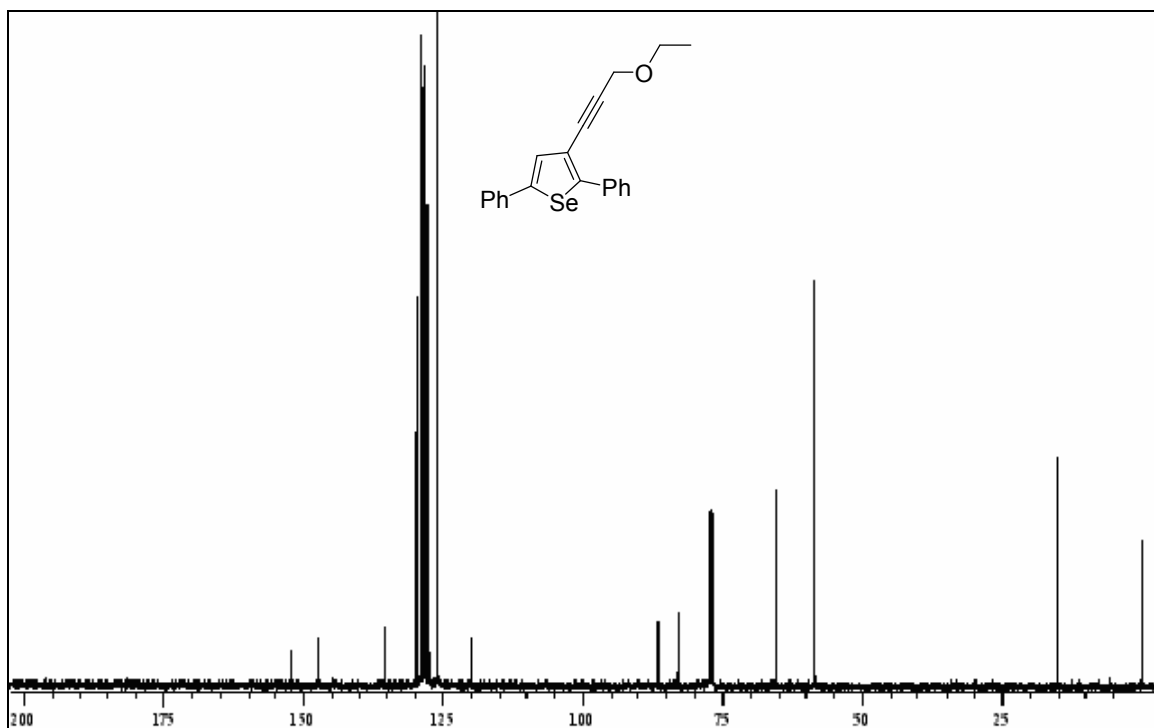
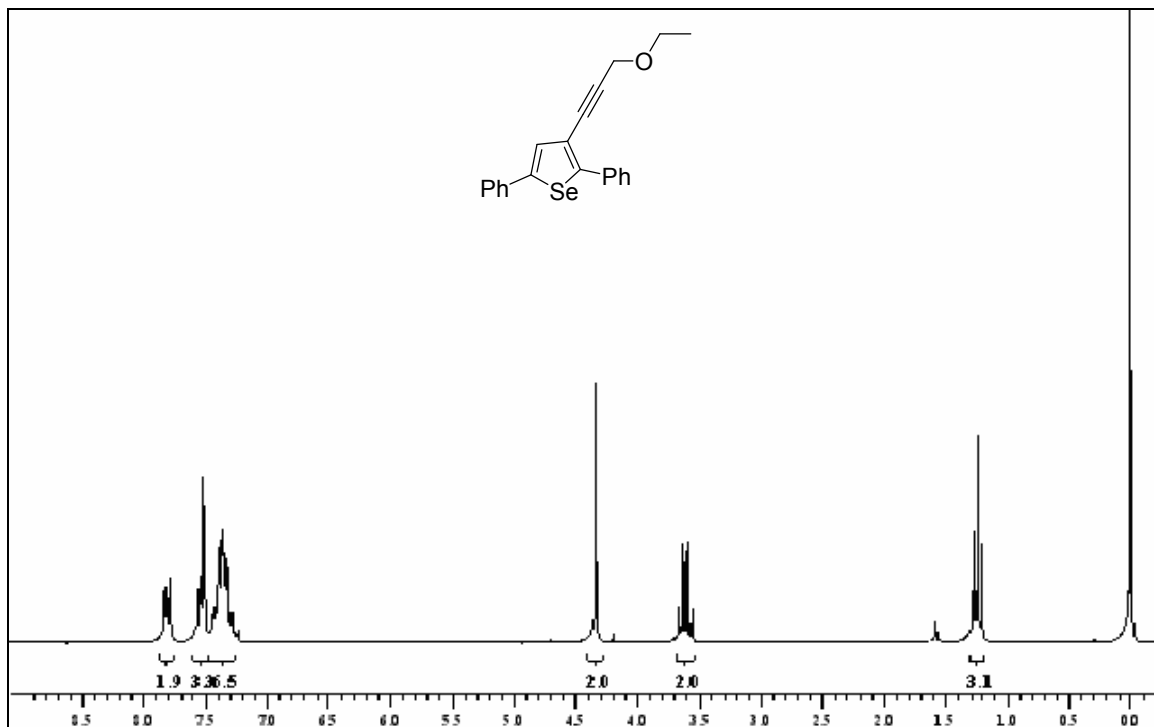


Figura 88: Espectro de RMN ^{13}C do composto **5e** em CDCl_3 a 100 MHz



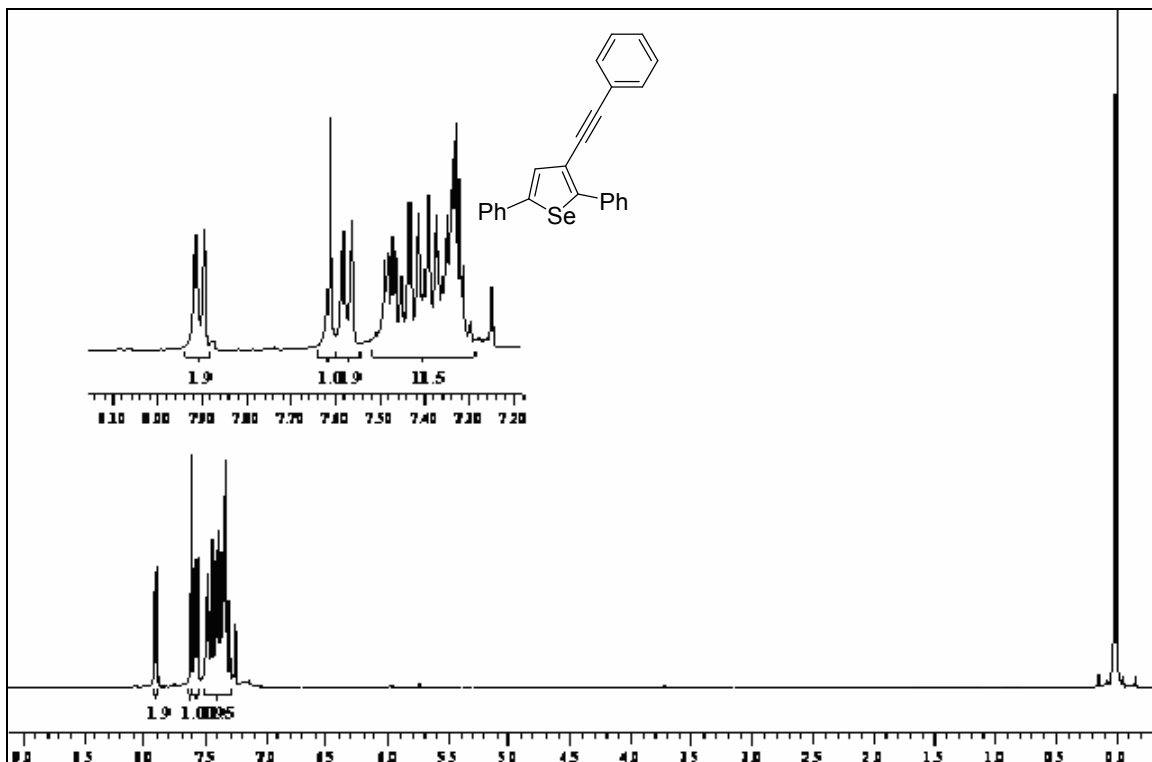


Figura 91: Espectro de RMN ¹H do composto **5g** em CDCl₃ a 400 MHz

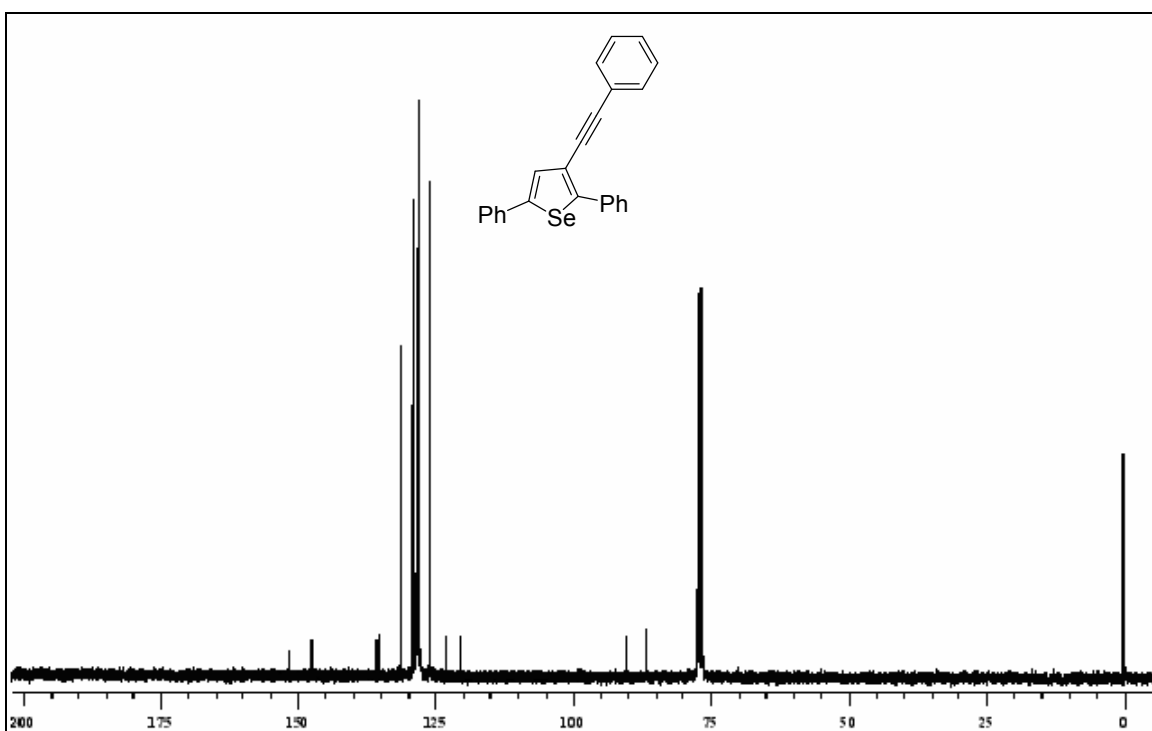
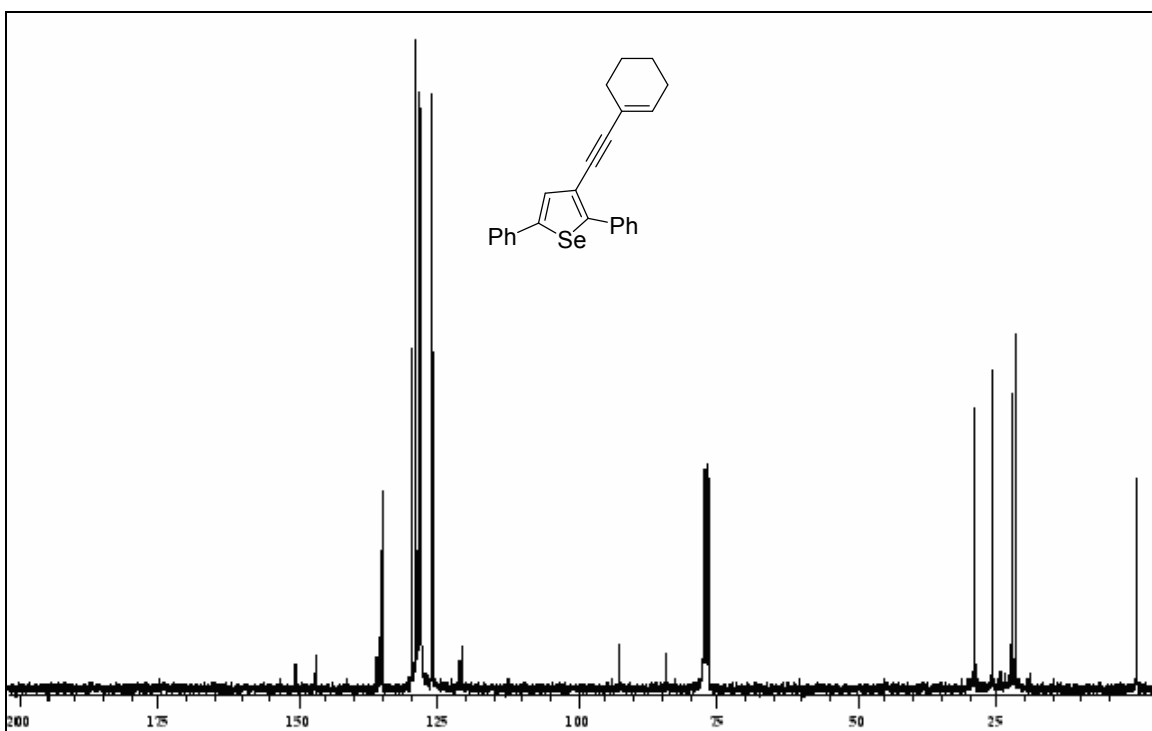
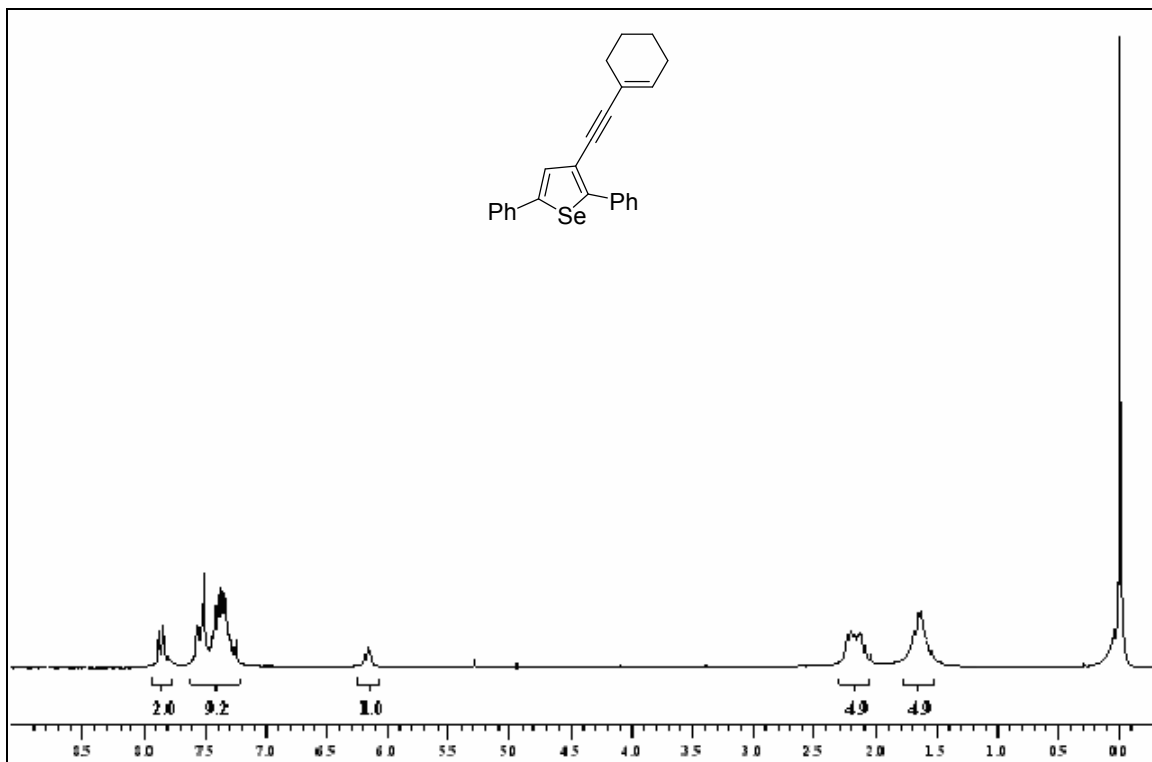


Figura 92: Espectro de RMN ¹³C do composto **5g** em CDCl₃ a 100 MHz



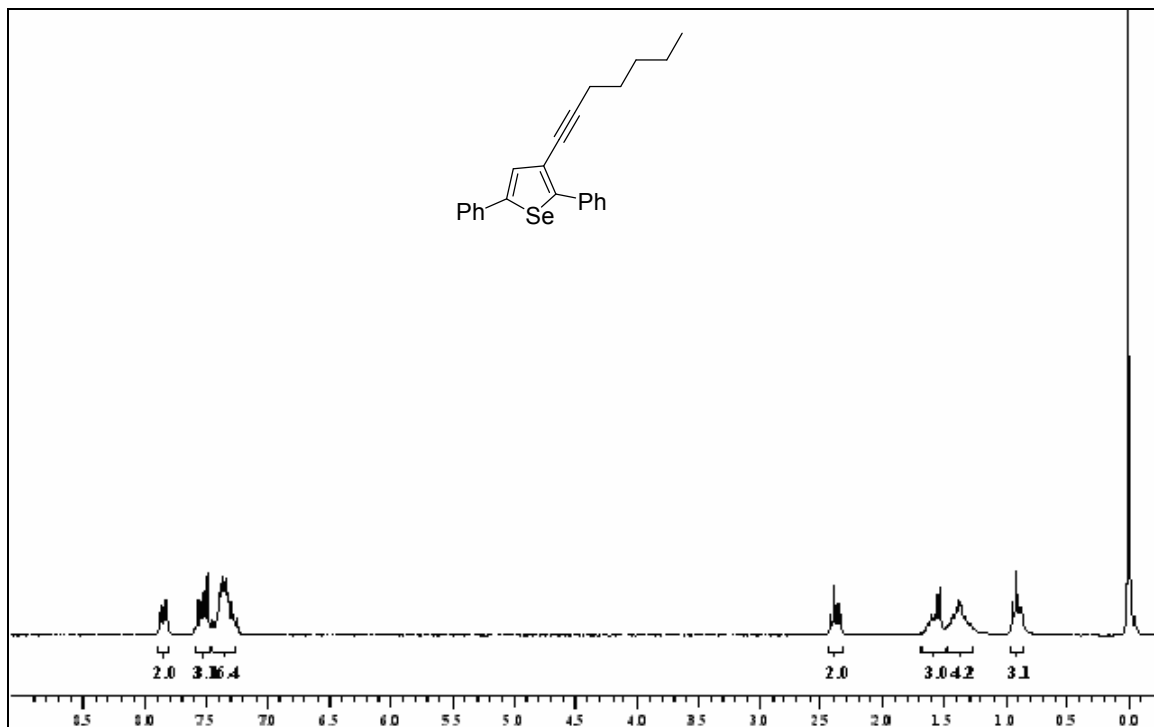


Figura 95: Espectro de RMN ^1H do composto **5i** em CDCl_3 a 200 MHz

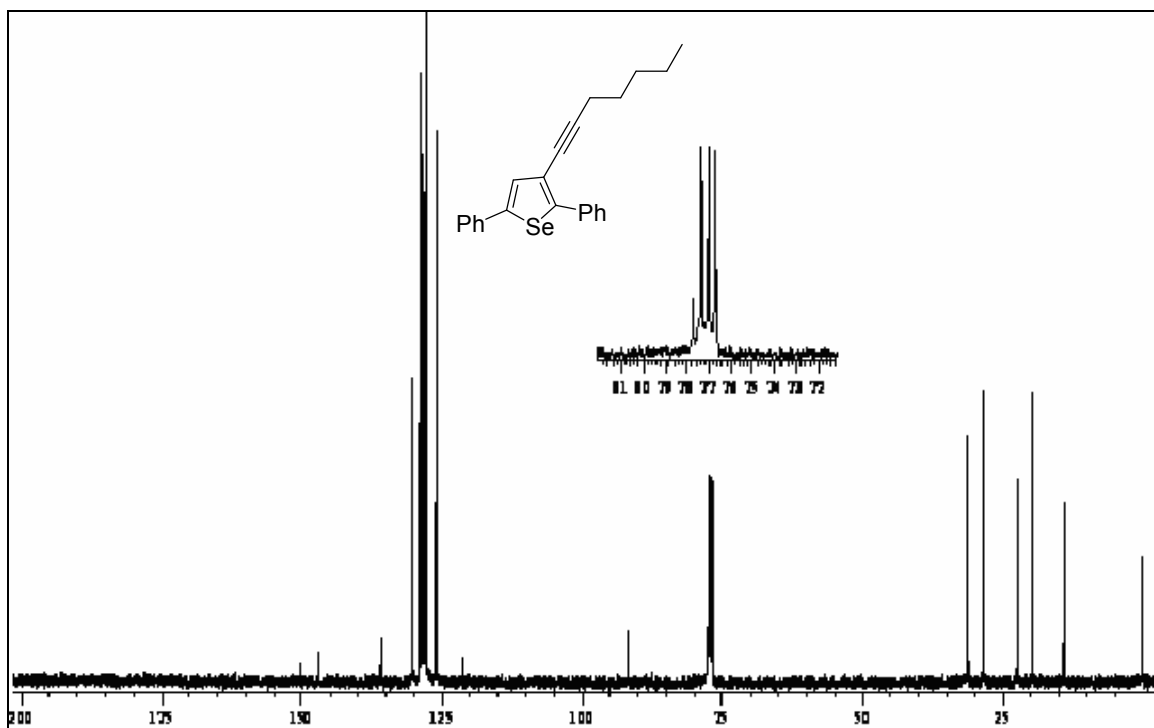


Figura 96: Espectro de RMN ^{13}C do composto **5i** em CDCl_3 a 100 MHz

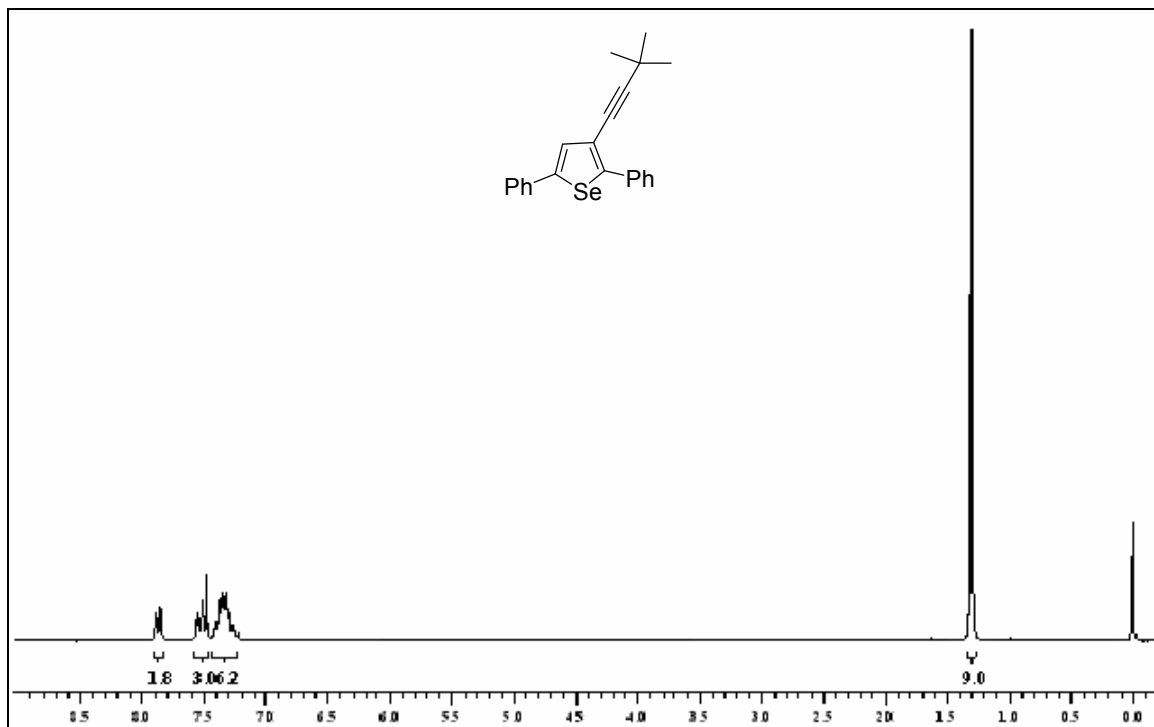


Figura 97: Espectro de RMN ^1H do composto **5j** em CDCl_3 a 200 MHz

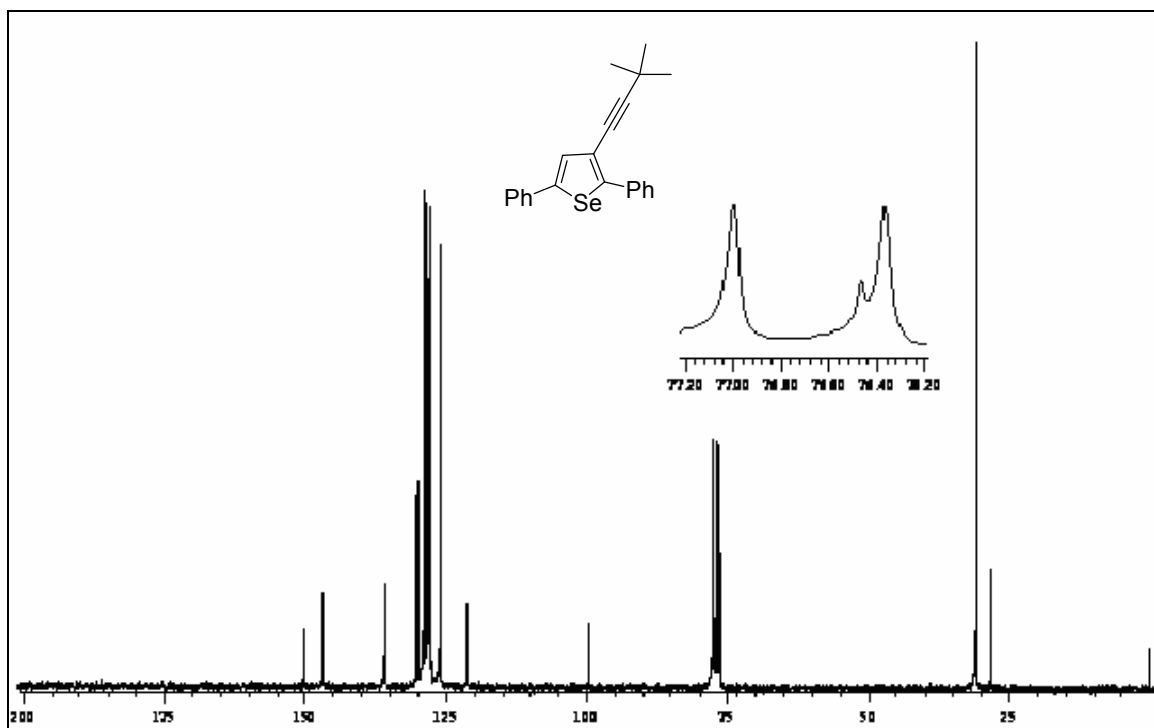
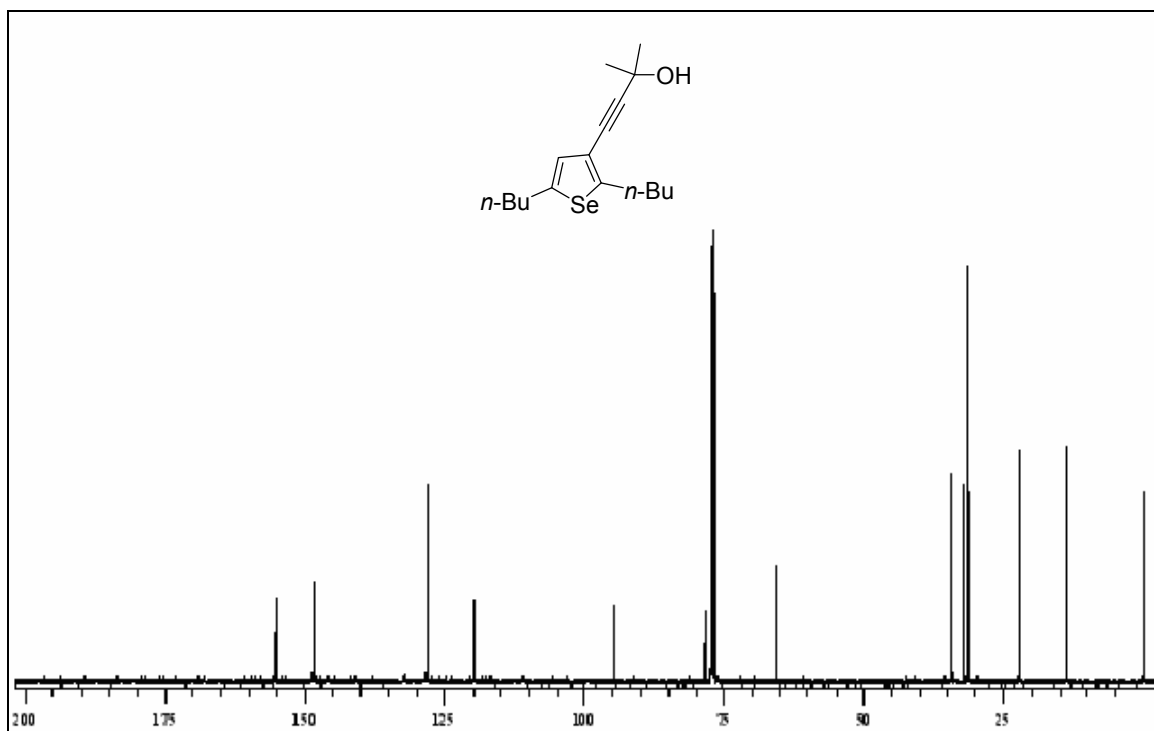
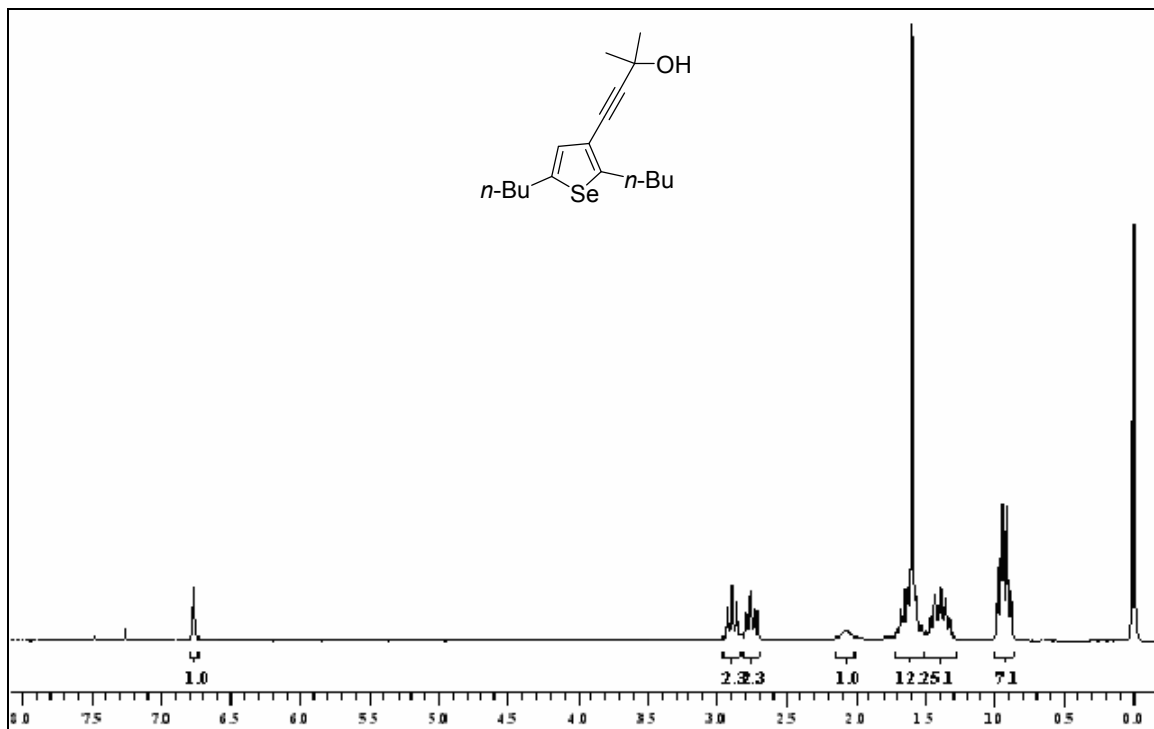


Figura 98: Espectro de RMN ^{13}C do composto **5j** em CDCl_3 a 50 MHz



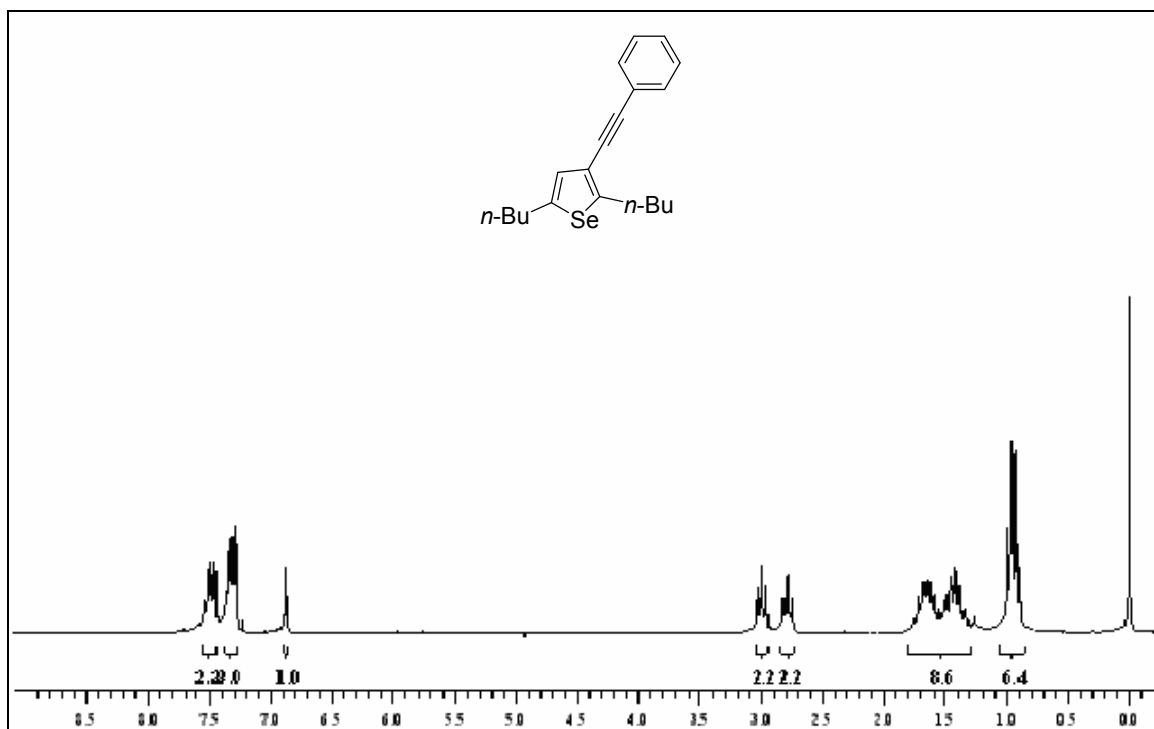


Figura 101: Espectro de RMN ^1H do composto **5I** em CDCl_3 a 200 MHz

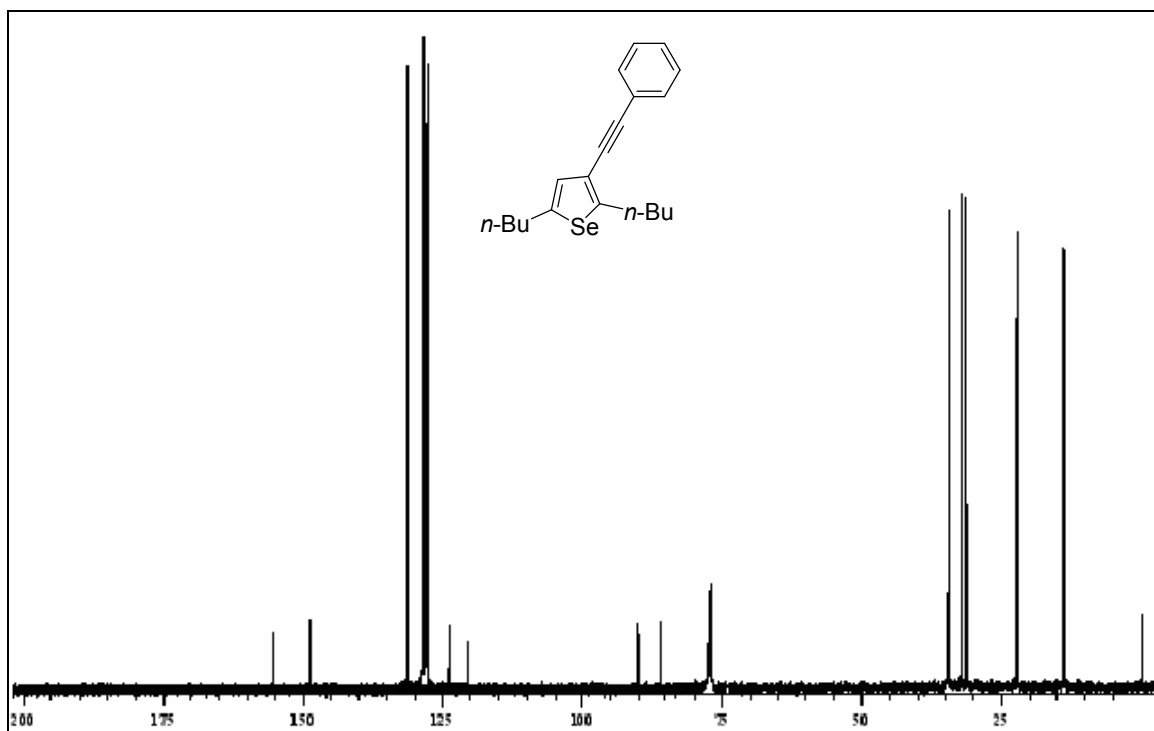


Figura 102: Espectro de RMN ^{13}C do composto **5I** em CDCl_3 a 100 MHz

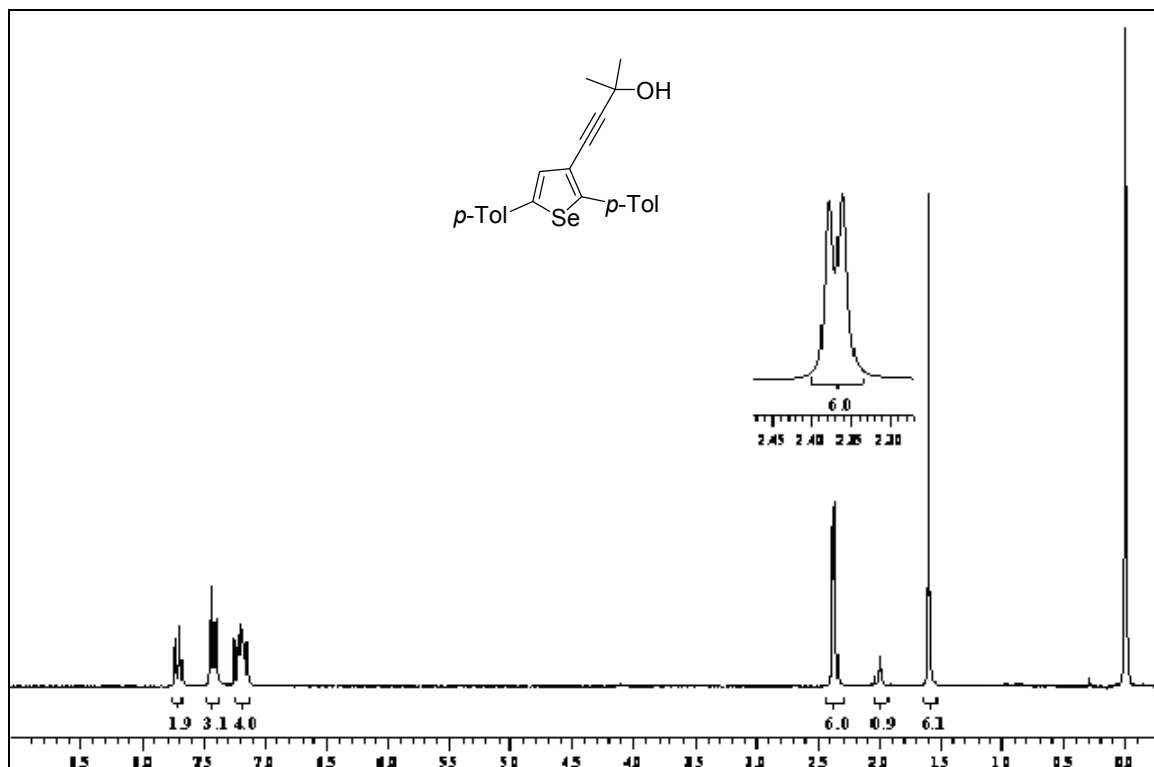


Figura 103: Espectro de RMN ^1H do composto **5m** em CDCl_3 a 200 MHz

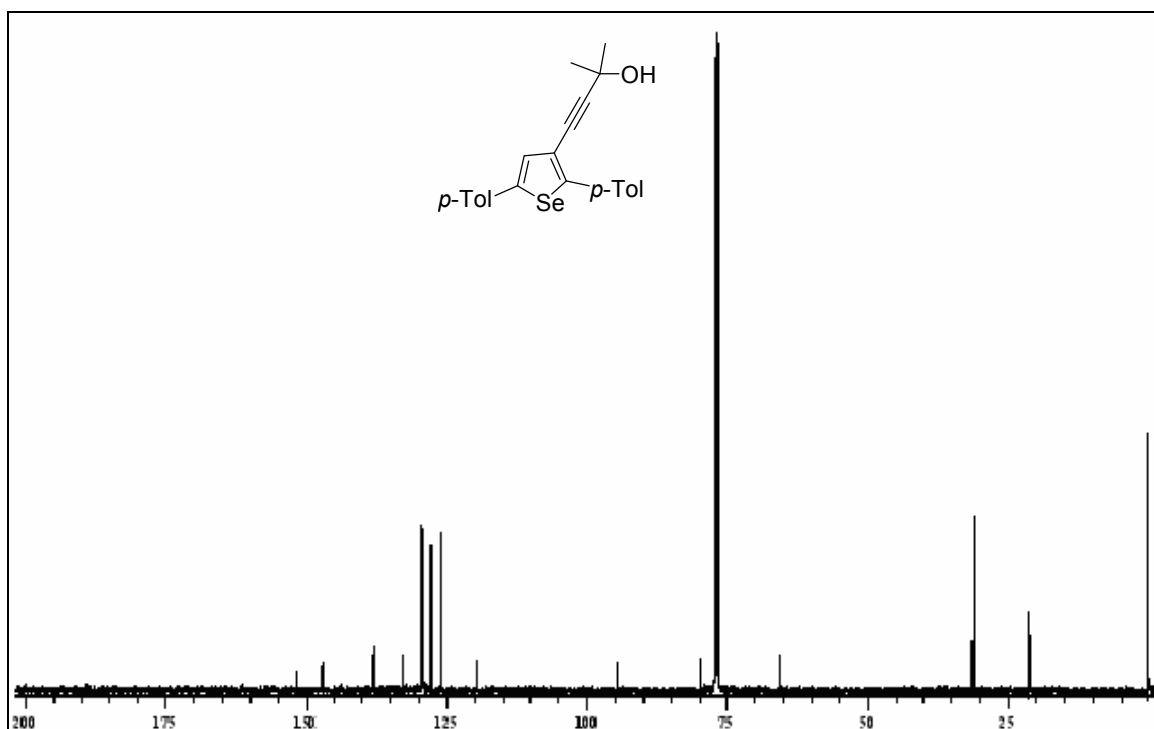
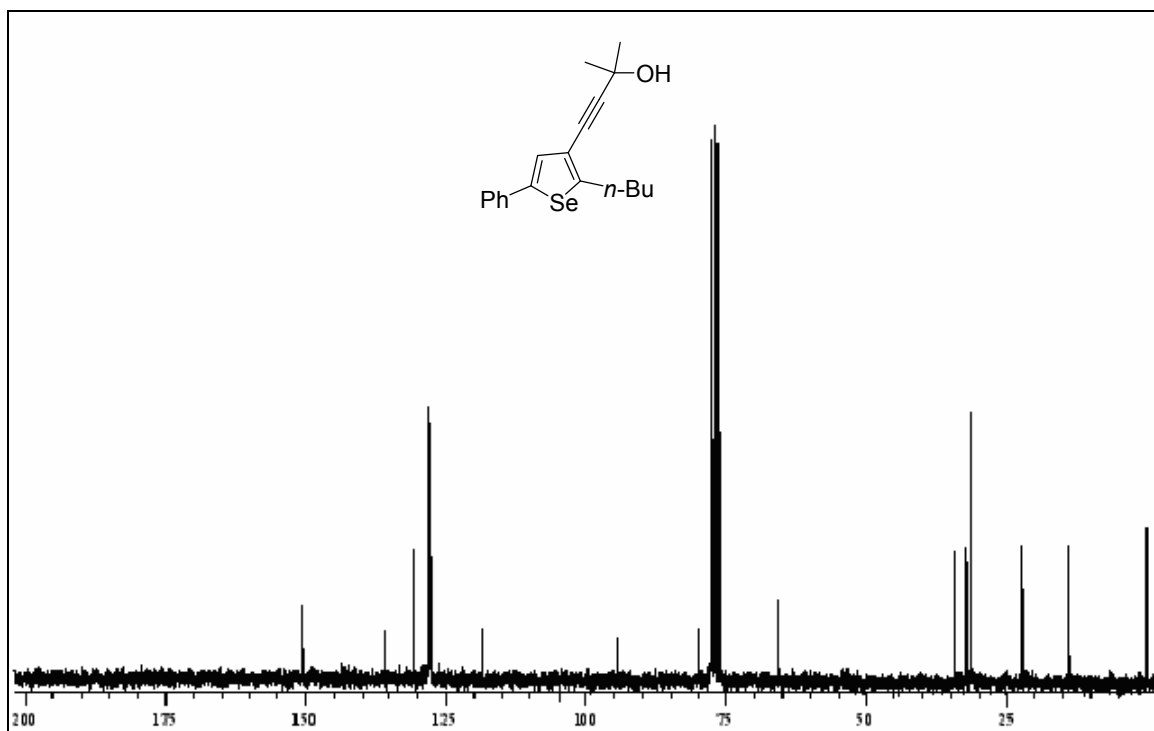
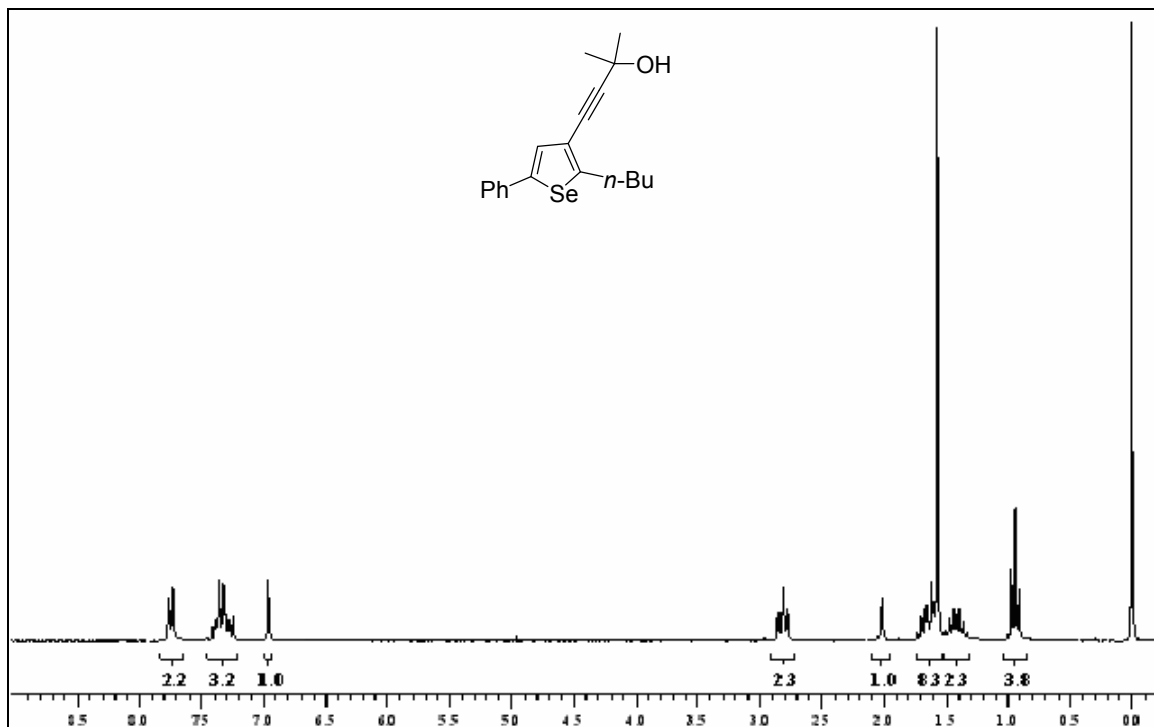
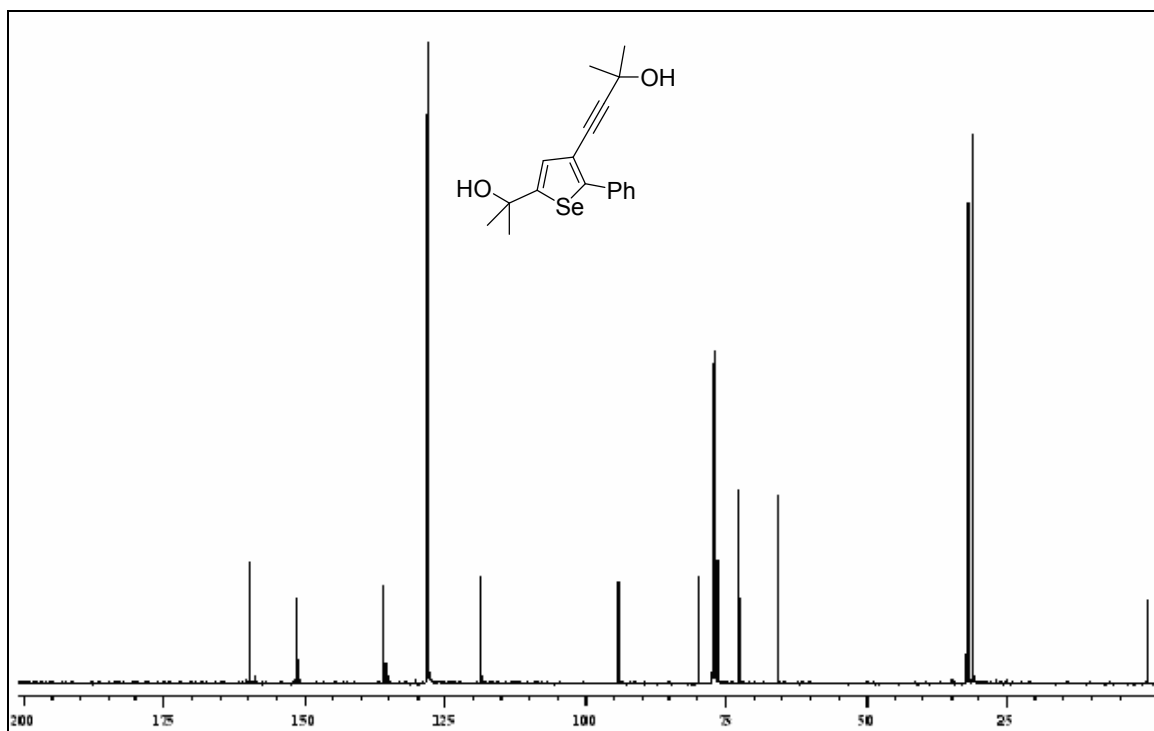
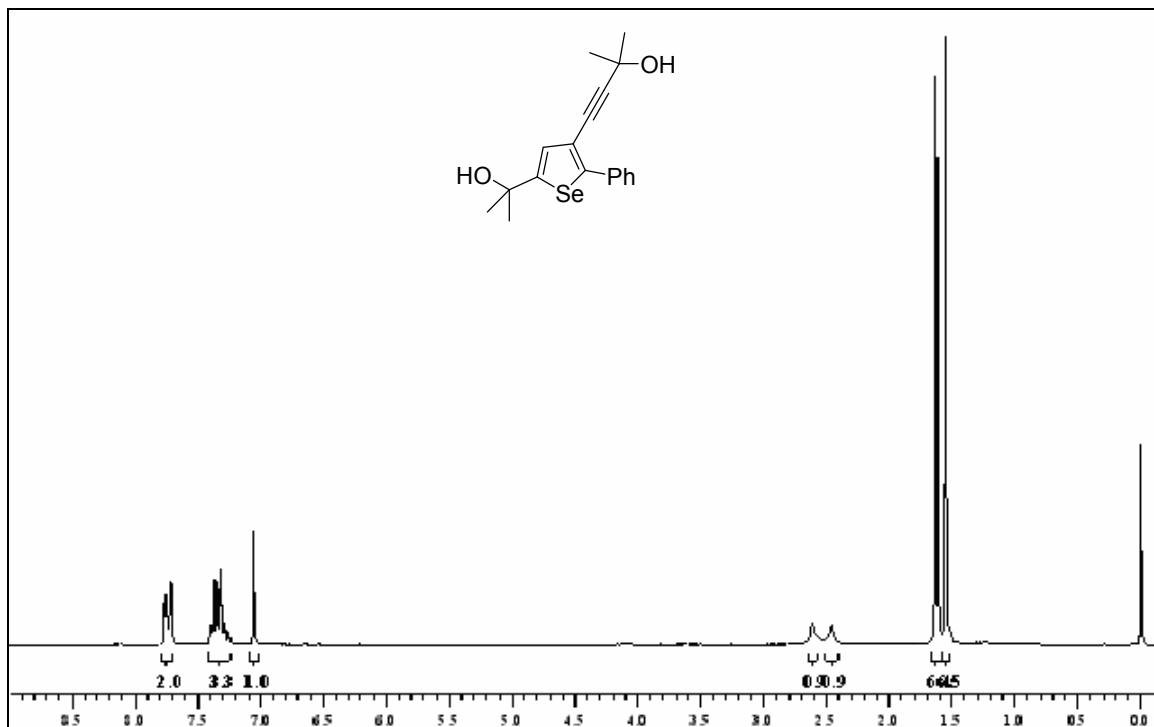
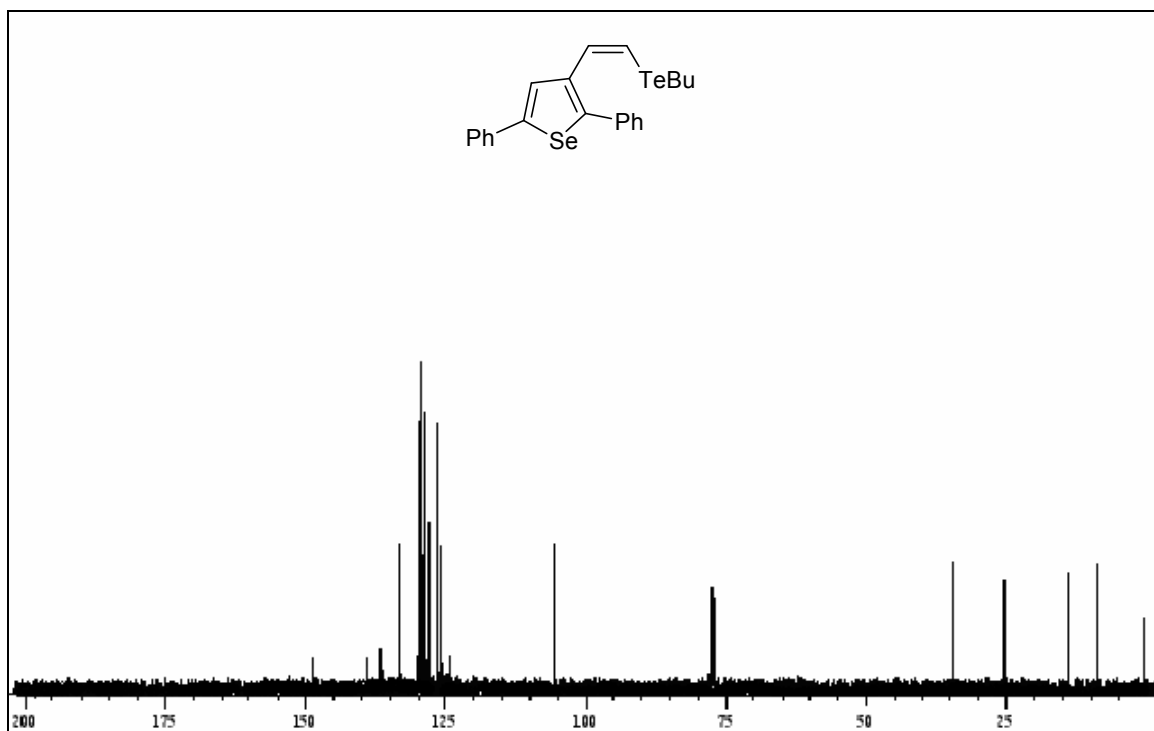
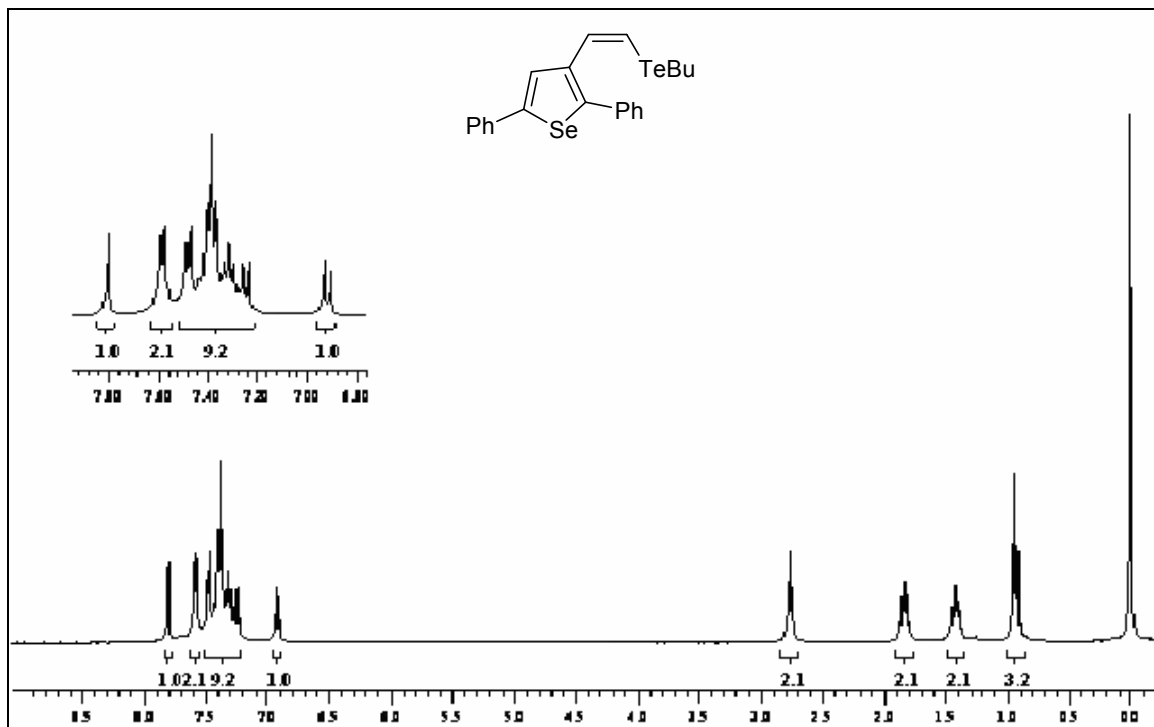


Figura 104: Espectro de RMN ^{13}C do composto **5m** em CDCl_3 a 100 MHz







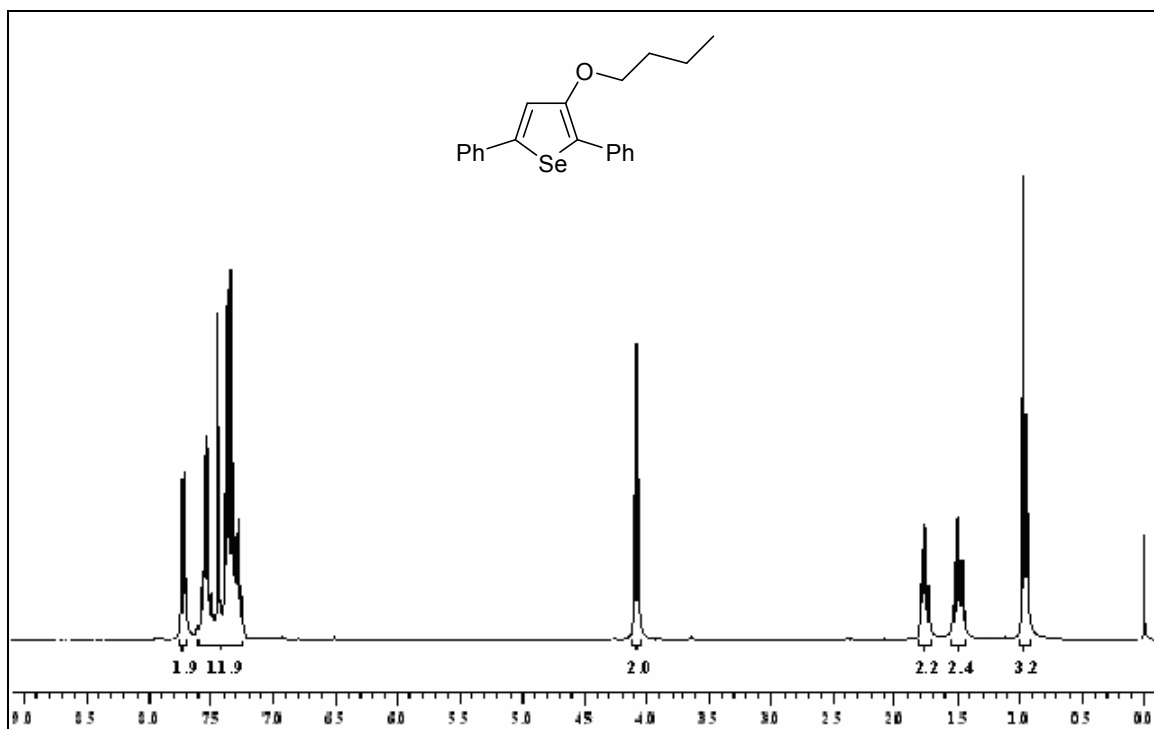


Figura 111: Espectro de RMN ^1H do composto **6a** em CDCl_3 a 400 MHz

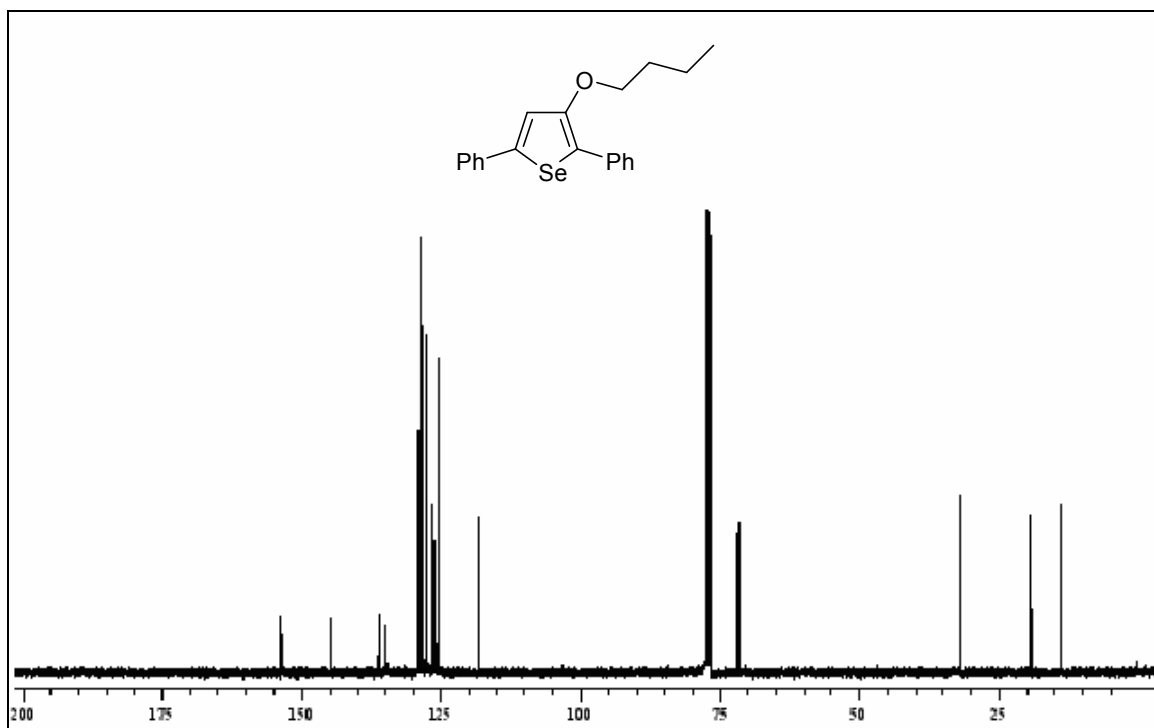


Figura 112: Espectro de RMN ^{13}C do composto **6a** em CDCl_3 a 100 MHz

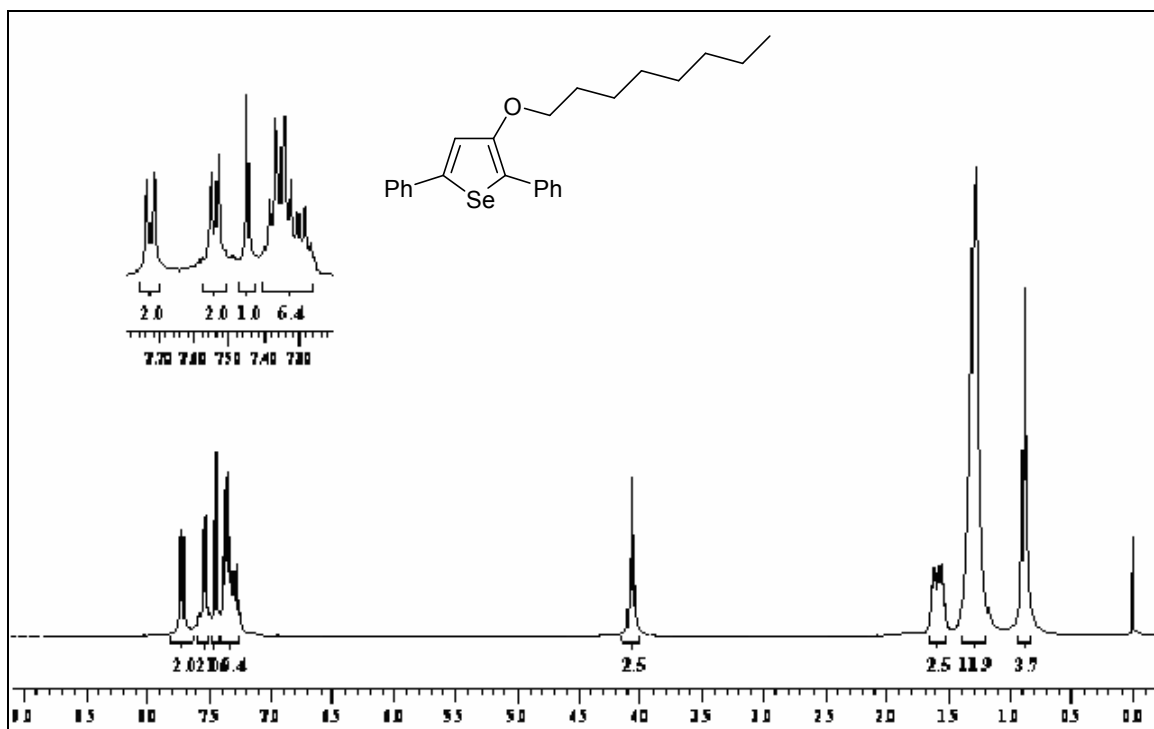


Figura 113: Espectro de RMN ^1H do composto **6b** em CDCl_3 a 400 MHz

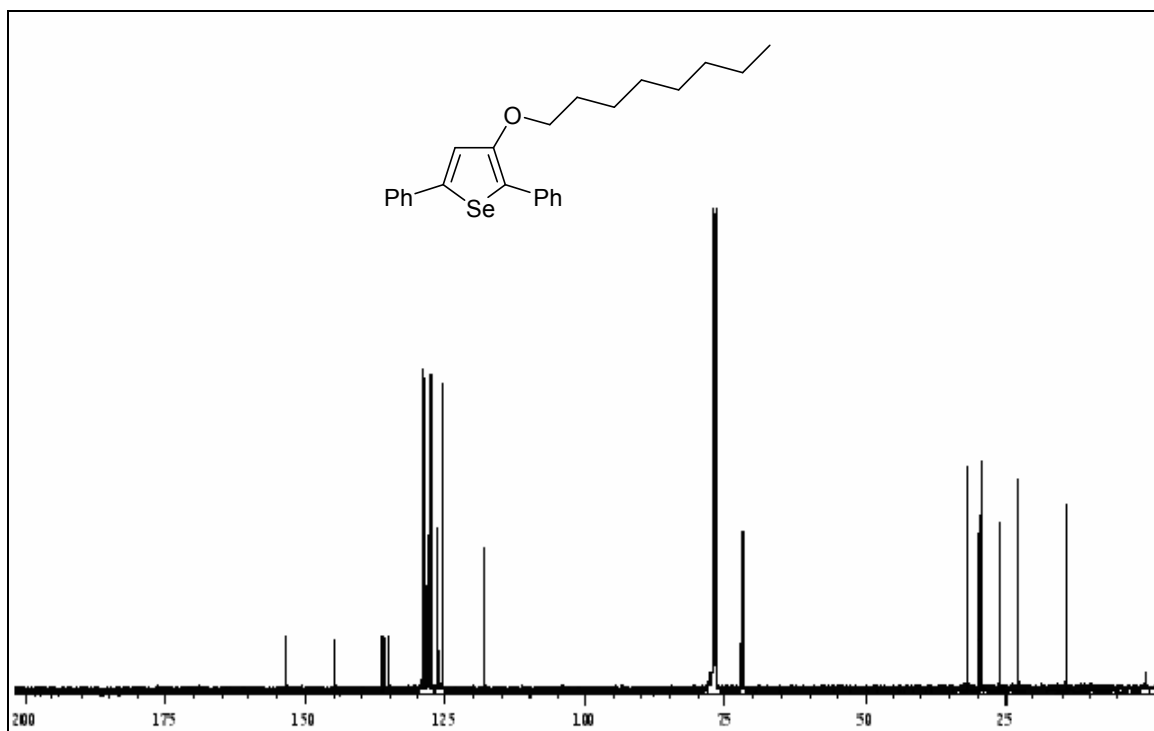


Figura 114: Espectro de RMN ^{13}C do composto **6b** em CDCl_3 a 100 MHz

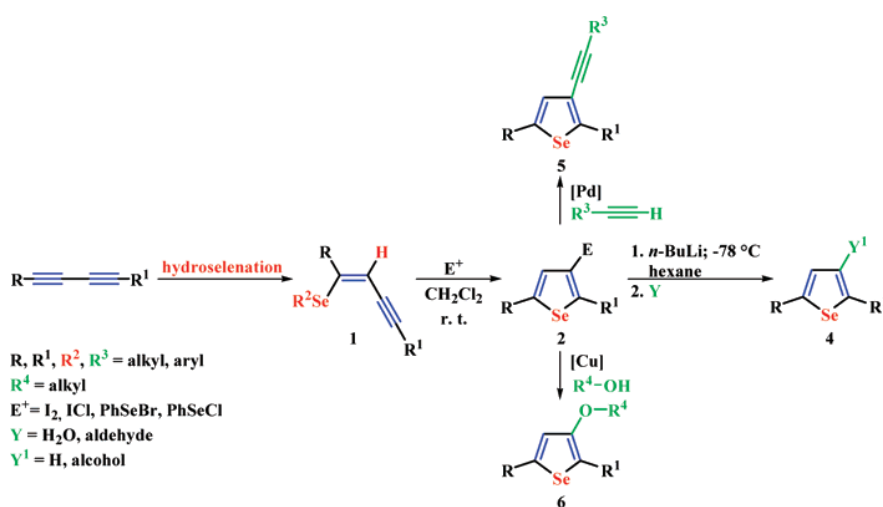
Electrophilic Cyclization of (Z)-Selenoenynes: Synthesis and Reactivity of 3-Iodoselenophenes

Diego Alves, Cristiane Luchese, Cristina W. Nogueira, and Gilson Zeni*

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

gzeni@quimica.ufsm.br

Received April 20, 2007



We present here our results of the electrophilic cyclization reaction of (Z)-selenoenynes with different electrophiles such as I_2 , ICl , $PhSeBr$, and $PhSeCl$. The cyclization reaction proceeded cleanly under mild reaction conditions, and 3-substituted selenophenes were formed in moderate to excellent yields. We observed that the nature of solvent and structure of (Z)-selenoenyne were important to the cyclization reaction. In addition, the obtained 3-iodoselenophenes were readily transformed to more complex products using a metal–halogen exchange reaction with *n*-BuLi and trapping the intermediate formed with aldehydes, furnishing the desired secondary alcohols in good yields. Conversely, using the palladium or copper catalyzed cross-coupling reactions with terminal alkynes or alkyl alcohols, we were able to convert 3-iodoselenophene to Sonogashira or Ullmann type products, respectively, in good yields.

Introduction

Chalcogenide compounds have found such wide utility because their effects on an extraordinary number of very different reactions, including many carbon–carbon bond formations,¹ under relatively mild reaction conditions. In addition, they have become attractive synthetic targets because of their chemo-, regio-, and stereoselective reactions,² use in a wide variety of functional groups, thus avoiding protection group chemistry, and useful biological activities.³ The selenium group can be introduced in an organic substrate via both nucleophile

and electrophile reagents. After being introduced in an organic substrate, the organoselenium group can easily be removed by selenoxide *syn* elimination⁴ and [2,3] sigmatropic rearrangement.⁵ Conversely, the carbon–selenium bond can also be

(2) (a) In *Organoselenium Chemistry*; Wirth, T., Ed.; Topics in Current Chemistry 208; Springer-Verlag: Heidelberg, 2000. (b) Krief, A. In *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Abel, E. V., Stone, F. G. A., Wilkinson, G., Eds.; Pergamon Press: New York, 1995; Vol. 11, Chapter 13. (c) Paulmier, C. In *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*; Baldwin, J. E., Ed.; Organic Chemistry Series 4; Pergamon Press: Oxford, 1986. (d) Petragani, N. *Tellurium in Organic Synthesis*; Academic Press: London, 1994.

(3) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255.

(4) (a) Huguot, J. L. *Adv. Chem. Ser.* **1967**, 345. (b) Sharpless, K. B.; Young, M. W.; Lauer, R. F. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *22*, 1979.

(1) (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.

replaced by a carbon–hydrogen,⁶ carbon–halogen,⁷ carbon–lithium,⁸ or carbon–carbon bond.⁹

Among chalcogenides, the chalcogenophene derivatives play an important role in organic synthesis because of their excellent electrical properties and environmental stability. Chalcogenophene oligomers are compounds of current interest because many of them show photoenhanced biological activities,¹⁰ and alpha-type of chalcogenophene oligomers such as 5,2':5',2''-terthiophene produce crystalline, electroconductive polythiophenes in electrochemical polymerizations.¹¹ Thus, a wide variety of oligomers and related chalcogen compounds including mixed thiophene–pyrrole oligomers have been synthesized mainly with the expectation of obtaining excellent precursor compounds for molecular devices and electroconductive polymers. In addition, chalcogenophenes are widely studied agents with a diverse array of biological effects. These include potent antitumor and antiviral activity, as well as efficacy as a maturation inducing agent.¹²

In the context of heterocycles, electrophilic cyclization of unsaturated compounds has proved to be an efficient method for one-step construction of a substituted heterocyclic unit.¹³ Important heterocycles such as indoles,^{13a,b} benzo[*b*]furans,^{13c,d} benzo[*b*]thiophenes,^{13e,f} benzo[*b*]selenophenes,^{13g} thiophenes,^{13h} furans,¹³ⁱ and pyrroles,^{13j} among others,^{13k–v} have been accessed using this protocol. This reaction is believed to proceed through

(5) (a) Reich, H. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2570. (b) Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7154.

(6) Sevrin, M.; Vanende, D.; Krief, A. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *30*, 2643.

(7) Sevrin, M.; Dumont, W.; Hevesi, L. D.; Krief, A. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *30*, 2647.

(8) (a) Seebach, D.; Peleties, N. *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 511. (b) Seebach, D.; Beck, A. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1974**, *13*, 806. (c) Reich, H. J.; Shah, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3250.

(9) Silveira, C. C.; Braga, A. L.; Vieira, A. S.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 662.

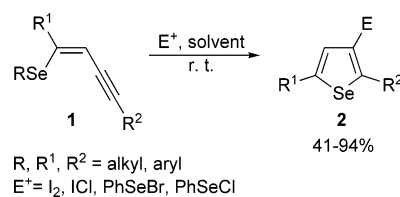
(10) *Chemistry and Biology of Naturally-occurring Acetylenes and Related Compounds*; Lam, J., Breteler, H., Arnason, T., Hansen, L., Eds.; Elsevier: Amsterdam, 1988.

(11) (a) Nakayama, J.; Konishi, T. *Heterocycles* **1988**, *27*, 1731. (b) Kuroda, M.; Nakayama, J.; Hoshino, M.; Furusho, N.; Kawata, T.; Ohba, S. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3735.

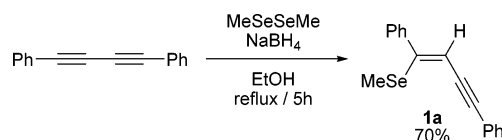
(12) (a) Srivastava, P. C.; Robins, R. K. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 445. (b) Streeter, D. G.; Robins, R. K. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1983**, *115*, 544. (c) Kirsi, J. J.; North, J.; McKernan, P. A.; Murray, B. K.; Canonico, P. G.; Huggins, J. W.; Srivastava, P. C.; Robins, R. K. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1983**, *24*, 353. (d) Goldstein, B. M.; Leary, J. F.; Farley, B. A.; Marquez, V. E.; Rowley, P. T. *Blood* **1991**, *78*, 593. (e) Jayaram, H. N.; Dion, R. L.; Glazer, R. I.; Johns, D. G.; Robins, R. K.; Srivastava, P. C.; Cooney, D. A. *Biochem. Pharmacol.* **1982**, *31*, 2371.

(13) (a) Barluenga, J.; Trincado, M.; Rubio, E.; Gonzalez, J. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2406. (b) Yue, D.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 62. (c) Yue, D.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10292. (d) Arcadi, A.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F.; Moro, L. *Synlett* **1999**, 1432. (e) Yue, D.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1905. (f) Hessian, K. O.; Flynn, B. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4377. (g) Kesharwani, T.; Worlikar, S. A.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2307. (h) Flynn, B. L.; Flynn, G. P.; Hamel, E.; Jung, M. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2341. (i) Sniady, A.; Wheeler, K. A.; Dembinski, R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1769. (j) Knight, D. W.; Redfern, A. L.; Gilmore, J. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 622. (k) Huang, Q.; Hunter, J. A.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3437. (l) Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5936. (m) Yue, D.; Della Ca, N.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1581. (n) Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1432. (o) Yao, T.; Campo, M. A.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3511. (p) Zhou, C.; Dubrovsky, A. V.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1626. (q) Waldo, J. P.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5203. (r) Arcadi, A.; Cacchi, S.; Giuseppe, S. D.; Fabrizi, G.; Marinelli, F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2409. (s) Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B.; Pereira, M. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9503. (t) Bellina, F.; Biagetti, M.; Carpita, A.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2857. (u) Peng, A.; Ding, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15006. (v) Djuardi, E.; McNelis, E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7193.

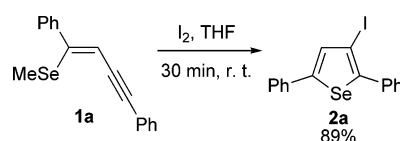
SCHEME 1



SCHEME 2



SCHEME 3



an intramolecular, stepwise mechanism involving a cationic intermediate.^{13b,g,r}

Haloheterocycles, in particular halo-chalcogenophenes, are important derivatives that provide an opportunity for further functionalization.¹⁴ In particular, iodo- and bromoselenophenes are useful as substrates in a variety of C–C,^{14a–b} C–N,^{14c} and C–S^{14d} bond forming reactions. However, to the best of our knowledge, there is no protocol describing the preparation of 3-haloselenophenes, using selenoenynes as substrate, via electrophilic cyclization. Our continuing interest in the synthesis and applications of chalcogenophenes in organic synthesis¹⁴ prompted us to examine the electrophilic cyclization of (*Z*)-selenoenynes **1** to obtain 3-substituted selenophenes **2** (Scheme 1). Studies defining the scope and limitations of this reaction led us to a good understanding of this process.

Results and Discussion

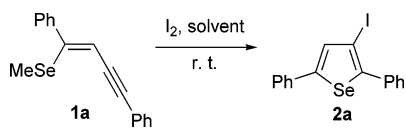
The starting (*Z*)-1-(methylseleno)-1,4-diphenylbut-1-en-3-yne **1a** was readily available by using the process of hydroselemination of alkynes.¹⁵ Treatment of 1,3-diphenylbutadiyne with methaneselenolate anion, generated from dimethyl diselenide and NaBH₄ in ethanol, under reflux, gave the corresponding (*Z*)-selenoenyne **1a** as the only isomer in 70% yield (Scheme 2).

Since our initial studies have focused on the development of an optimum set of the electrophilic cyclization conditions, the reaction of (*Z*)-selenoenyne **1a** with iodine was chosen as a model system for this process. We have found that the reaction of (*Z*)-selenoenyne **1a** with I₂ in THF as the solvent at room temperature yielded the desired product 2,5-diphenyl-3-iodoselenophene **2a** in 89% yield, after 30 min (Scheme 3).

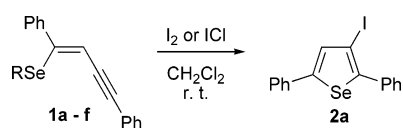
Regarding the influence of the solvent, better results were achieved using CH₂Cl₂, which furnished the desired product

(14) (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.; Stangherlin, 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.

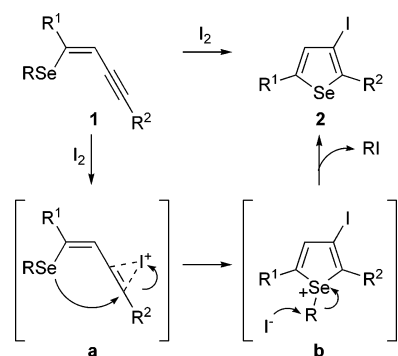
(15) Dabdoub, M. J.; Baroni, A. C. M.; Lenardão, E. J.; Gianeti, T. R.; Hurtado, G. R. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4271.

TABLE 1. Study of the Solvent Effect on Selenoenyne Cyclization Reactions^a

| entry | solvent | time (min) | yield 2a ^b (%) |
|-------|---------------------------------|------------|----------------------------------|
| 1 | THF | 30 | 89 |
| 2 | CH ₂ Cl ₂ | 5 | 90 |
| 3 | Et ₂ O | 30 | 85 |
| 4 | MeOH | 45 | 79 |
| 5 | MeCN | 30 | 87 |
| 6 | hexane | 60 | 82 |

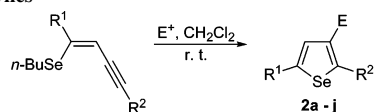
^a Reactions performed in the presence of **1a** (0.50 mmol), I₂ (0.55 mmol).^b Yields of **2a** are given for isolated products.**TABLE 2.** Influence of the Group Bonded to a Selenium Atom^a

| entry | (Z)-selenoenyne (1a–f) | time (min) | yield 2a ^b (%) |
|-------|------------------------------|-------------------|----------------------------------|
| 1 | 1a (R = Me) | 5 | 90 (89) |
| 2 | 1b (R = Et) | 5 | 90 (89) |
| 3 | 1c (R = <i>n</i> -Bu) | 5 | 93 (90) ^c |
| 4 | 1d (R = <i>t</i> -Bu) | 30 | 88 (88) |
| 5 | 1e (R = Bn) | 10 | 88 (87) |
| 6 | 1f (R = Ph) | 48 h ^d | – |

^a Reactions performed in the presence of (Z)-selenoenyne (0.50 mmol), I₂ or ICl (0.55 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL). ^b Yields in parentheses correspond to reactions performed with ICl as electrophile. ^c Reaction performed at 5 mmol scale gave the same result. ^d (Z)-Selenoenyne **1f** was recovered in 96% yield.**SCHEME 4**

2a in 90% yield, after a very short reaction time (Table 1, entry 2). When THF, Et₂O, MeOH, hexane, and MeCN were used as solvent, good yields were also obtained; however these reactions proceeded more slowly.

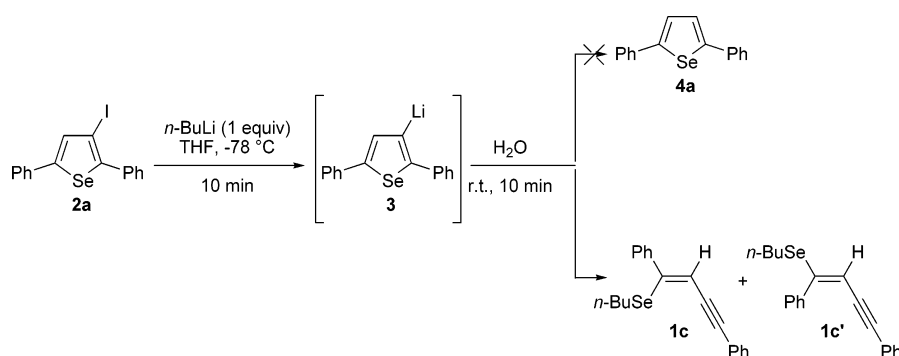
We believe that the mechanism of these cyclization reactions involve the following: (i) coordination of the carbon–carbon triple bond to the I₂ to generate an iodonium intermediate **a**, (ii) anti attack of the selenium atom on the activated iodonium intermediate to produce the salt **b**, and (iii) facile removal of the alkyl group by the iodide anion present in the reaction mixture to generate the 3-iodoselenophene product and one molecule of RI (Scheme 4). Only selenophene derivatives have

TABLE 3. Scope and Generality of the Electrophilic Cyclization of (Z)-Selenoenynes^a

| Entry | Selenoenyne | E ⁺ | Time (min.) | Product | Yield (%) |
|-------|-------------|----------------|-------------|-----------------|-----------|
| 1 | 1c | I ₂ | 5 | 2a | 93 |
| 2 | 1c | ICl | 5 | 2a | 90 |
| 3 | 1c | PhSeBr | 10 | 2b | 80 |
| 4 | 1c | PhSeCl | 15 | 2b | 76 |
| 5 | 1g | I ₂ | 5 | 2c | 94 |
| 6 | 1g | ICl | 10 | 2c | 93 |
| 7 | 1h | I ₂ | 15 | 2d | 90 |
| 8 | 1h | ICl | 15 | 2d | 89 |
| 9 | 1i | I ₂ | 15 | 2e | 88 |
| 10 | 1i | ICl | 15 | 2e | 88 |
| 11 | 1j | I ₂ | 5 | 2f | 43 |
| 12 | 1j | ICl | 5 | 2f | 41 |
| 13 | 1k | I ₂ | 5 | complex mixture | – |
| 14 | 1k | ICl | 5 | complex mixture | – |
| 15 | 1l | I ₂ | 10 | 2g | 90 |
| 16 | 1l | ICl | 15 | 2g | 89 |
| 17 | 1m | I ₂ | 5 | 2h | 57 |
| 18 | 1m | ICl | 5 | 2h | 56 |
| 19 | 1n | I ₂ | 15 | 2i | 82 |
| 20 | 1n | ICl | 15 | 2i | 80 |
| 21 | 1o | I ₂ | 20 | 2j | 81 |
| 22 | 1o | ICl | 20 | 2j | 81 |

^a Reactions performed in the presence of (Z)-selenoenyne (0.50 mmol), E⁺ (0.55 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL).

SCHEME 5



been obtained from this process. No other cyclized product has ever been observed to arise by this process.

Since the accomplishment of this reaction probably is dependent on the nature of the group directly linked to the selenium atom, we decided to explore this influence using different aryl and alkyl groups, and the results are shown in Table 2. Inspection of Table 2 shows that the cyclization reactions of (*Z*)-selenoenynes containing different groups bonded at selenium atom, using I₂ or ICl, as an electrophile source, in CH₂Cl₂, at room temperature, afforded 2,5-diphenyl-3-iodoselenophene **2a** in good yields.

A closer inspection of these results revealed that methyl, ethyl, and *n*-butyl groups bonded at selenium atom resulted in the formation of products in high yields after very short reaction times (Table 1, entries 1–3). The selenoenynes having a *tert*-butyl or benzyl groups also gave the product **2a** in good yield, however with higher reaction times (Table 1, entries 4–5). Nonetheless, performing the reaction with selenoenyne **1f**, which has a phenyl group bonded at the selenium atom, the desired product was not observed, even under a long reaction time (Table 1, entry 6). These results demonstrated that the efficiency of the selenophene formation could significantly depend on the steric effects and that this cyclization reaction occurs only with selenoenynes having a Se–Csp³ bond.

Thus, the careful analysis of the optimized reactions revealed that the optimum condition for this electrophilic cyclization reaction was the combination of 1.0 equiv of (*Z*)-selenoenyne, 1.1 equiv of electrophile source, and CH₂Cl₂ as the solvent, at room temperature. To demonstrate the efficiency of this reaction, we explored the generality of our method extending the conditions to other selenoenynes, and these results are summarized in Table 3.

Inspection of Table 3 shows that, in general, all of the reactions proceeded smoothly with good yields. Most importantly, the cyclization turned out to be general with respect to a diverse array of functionality and electrophile sources. Satisfactorily, all electrophile sources tested were effective. Our experiments also showed that the reaction with selenoenynes having aryl, aryl substituted, alkyl, and propargyl groups gave the selenophene derivatives in good yields, although the yield was lower for the selenoenynes with a hydroxyl function at the propargyl position (Table 3, entries 11, 12, 17, and 18). Finally, it is worth mentioning that, through our methodology, it was possible to prepare highly functionalized selenophenes, using as substrate not only symmetrical (Table 3, entries 1–12) but also unsymmetrical selenoenynes (Table 3, entries 15–22).

The selenophenes obtained by electrophilic cyclization appear highly promising as intermediates for the preparation of more

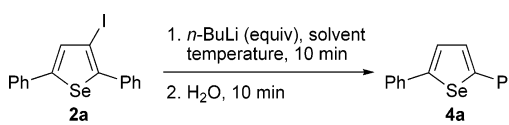
highly substituted selenophenes. To further prove the utility of our methodology, we have carried out the halogen–lithium exchange reaction of our product **2a** with *n*-butyllithium. Metal–halogen exchange reactions have great importance in synthetic organic chemistry, particularly with respect to the formation of new C–C bonds.¹⁶ In addition, the development of the synthetic methodology to prepare 3-substituted heterocycle derivatives has attracted much attention. Previously, Gronowitz showed that 3-lithiothiophene derivatives can be prepared by metal–halogen exchange of 3-bromothiophenes with *n*-butyllithium.¹⁷ The reaction of 3-lithiothiophene reagents with electrophiles has been widely used; however the utility of these reactions is limited owing to the lack of regioselectivity, as well as decomposition of the thiophene ring at room temperature.¹⁸ Analogous to the well-known metal–halogen exchange reactions, which lead to a lithium intermediate, we extended this finding to obtain an intermediate 2,5-diphenyl-3-lithioselenophene **3**. Nonetheless, performing the reaction of **2a**, in THF, with addition of 1 equiv of *n*-BuLi at –78 °C gave unsatisfactory results, and a mixture of (*Z*)- and (*E*)-selenoenynes **1c** and **1c'** in 71% yield in a proportion of 4:1 respectively was obtained instead of the desired product **4a** (Scheme 5).

Based on the disappointing results above we initiated our investigations exploring the best experimental conditions for this halogen–metal exchange reaction (Table 4). At first, the reaction was carried out using different amounts of *n*-butyllithium from 1 to 0.8 equiv, in THF (Table 1, entries 1–3). Unfortunately, this condition was not effective giving again only a mixture of (*Z*)- and (*E*)-selenoenynes **1c** and **1c'**. However, it was gratifying to discover that simply changing the solvent from THF to hexane had a dramatic effect, giving the 2,5-diphenylselenophene **4a** in 85% yield (Table 4, entry 4). Using hexane as a solvent we also observed that the yield of compound **4a** was greatly enhanced by decreasing the amount of lithium reagent from 1.0 to 0.8 equiv (Table 4, entries 4–6). We also

(16) (a) Bailey, W. F.; Patricia, J. J. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *352*, 1. (b) Knochel, P.; Dohle, W.; Gommerman, N.; Kneisel, F. F.; Kopp, F.; Korn, T.; Sapountzis, I.; Vu, V. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4302. (c) Parham, W. E.; Bradsher, C. K. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 300. (d) Rogers, H. R.; Houk, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 522. (e) Rieke, R. D.; Lee, J.; Velarde-Ortiz, R.; Guijarro, A.; Wurst, J. R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5428. (f) Slocum, D. W.; Carroll, A.; Dietzel, P.; Eilerman, S.; Culver, J. P.; McClure, B.; Brown, S.; Holman, R. W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 865. (g) Oshima, K.; Inoue, A.; Kitagawa, K.; Shinokubo, H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4333.

(17) (a) Gronowitz, S.; Hakansson, R. *Arkiv. Kemi.* **1959**, *17*, 73. (b) Gronowitz, S. In *Organic Sulphur Chemistry-Structure, Mechanism, and Synthesis*; Sterling, C. J. M., Ed.; Butterworths: London, 1975; p 203.

(18) (a) Ritter, S. K.; Nofle, R. E. *Chem. Mater.* **1992**, *4*, 872. (b) Frohlich, H.; Kalt, W. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2993. (c) Gronowitz, S. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1963**, *1*, 75.

TABLE 4. Optimization of Halogen–Metal Exchange Reaction^a


| entry | <i>n</i> -BuLi (equiv) | solvent | <i>T</i> (°C) | 4a (%) | 1c–1c' (%) |
|-------|------------------------|---------|---------------|---------------|-------------------|
| 1 | 1.0 | THF | –78 | – | 71 |
| 2 | 0.9 | THF | –78 | – | 70 |
| 3 | 0.8 | THF | –78 | – | 71 |
| 4 | 1.0 | hexane | –78 | 85 | – |
| 5 | 0.9 | hexane | –78 | 88 | – |
| 6 | 0.8 | hexane | –78 | 97 | – |
| 7 | 0.8 | hexane | 0 | 35 | 54 |
| 8 | 0.8 | hexane | rt | 17 | 68 |

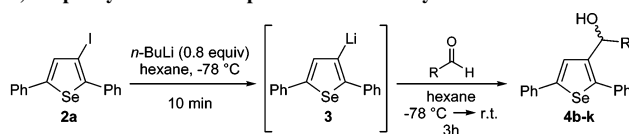
^a Reaction performed at 0.25 mmol scale.

found that the reaction is highly affected by the temperature, and unsatisfactory results were obtained in the reactions when the temperature was increased from –78 °C to room temperature (Table 4, entries 7 and 8).

Thus, careful analysis of the optimized reactions revealed that the general synthetic procedure for the reaction is as follows: *n*-butyllithium (0.2 mmol) is added to a solution of 2,5-diphenyl-3-iodoselenophene **2a** (0.25 mmol) and hexane (2 mL), at –78 °C. The resulting solution is stirred for 10 min at –78 °C and allowed to stir at room temperature. After that, water is added and the product is then isolated. In further experiments, we examined the scope of this procedure trapping the intermediate 2,5-diphenyl-3-lithioselenophene **3** with several aldehydes, and these results are shown in Table 5.

Our first investigations focused on the influence of aryl or alkyl groups in the reactivity of aldehyde. Satisfactorily, all aldehydes were found to be effective, although moderated yields were observed for aliphatic aldehydes. Next, aromatic aldehydes having different substituents were tested. As shown in Table 5, bulky aromatic aldehydes afforded the alcohols **4** in good yield (Table 5, entries 3, 5, and 7). Our experiments showed that the reaction with aromatic aldehyde having neutral (entry 1), electron-donating (entries 2–5), or electron-withdrawing (entries 6 and 7) substituents also gave the desired alcohols **4** in good yields.

We believe that this approach to selenophenes should prove quite useful in synthesis, particularly when one considers that there are many ways to transform the resulting halogen and selenium functionalities into other substituents. For instance, the resulting selenophene iodides should be particularly useful intermediates in many transition metal catalyzed processes, such as Sonogashira,¹⁹ Suzuki,²⁰ Stille,²¹ Heck,²² and Ullmann²³ cross-couplings. In view of this, the potential of 3-iodoselenophene derivatives as precursors for increasing molecular complexity via palladium and copper catalyzed reactions has

TABLE 5. Reactions of Intermediate 2,5-Diphenyl-3-lithioselenophene **3** with Aldehydes^a


| Entry | R | Product | Yield (%) |
|-------|--------------------------------|-----------|-----------|
| 1 | | 4b | 82 |
| 2 | | 4c | 86 |
| 3 | | 4d | 87 |
| 4 | | 4e | 70 |
| 5 | | 4f | 68 |
| 6 | | 4g | 74 |
| 7 | | 4h | 64 |
| 8 | | 4i | 67 |
| 9 | C ₆ H ₁₃ | 4j | 62 |
| 10 | C ₉ H ₁₉ | 4k | 71 |

^a Reactions are performed with **2a** (0.25 mmol), aldehyde (0.30 mmol) in hexane (2.5 mL).

(19) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467.

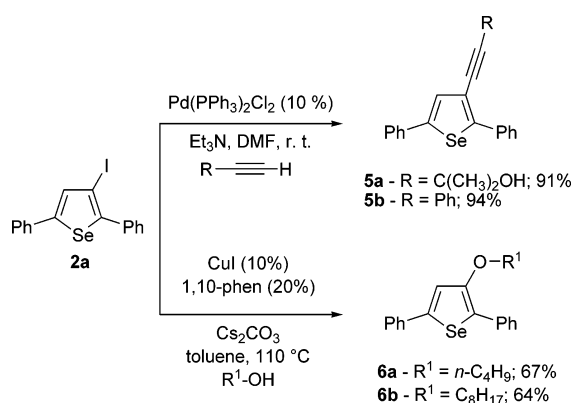
(20) Suzuki, A. *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1749.

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

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

(23) (a) Ullmann, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, *36*, 2382. (b) Altman, R. A.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2779. (c) Antilla, J. C.; Baskin, J. M.; Barder, T. E.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5578. (d) Antilla, J. C.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11684. (e) Klapars, A.; Antilla, J. C.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7727.

SCHEME 6



been briefly investigated (Scheme 6). For example, compound **2a** which underwent Sonogashira cross-coupling with different alkynes gave the corresponding 3-alkynylselenophenes **5a** and **5b** in 91% and 94% yields respectively. These reactions constitute an interesting alternative route to preparing alkynyl compounds functionalized in high yields. In addition, the reactions of **2a** with alcohols in dry toluene, using a catalytic system of CuI/1,10-phenanthroline and Cs₂CO₃ as base, afforded the resultant ethers **6a** and **6b** in good isolated yields.

Conclusion

In summary, we have demonstrated the electrophilic cyclization reaction of (*Z*)-selenoenynes with different electrophilic sources under exceptionally mild conditions and established a route to obtain 3-substituted selenophenes in good to excellent yields. We observed that the reaction was sensitive to the nature of solvent and the structure of (*Z*)-selenoenynes. The selenophenes obtained by electrophilic cyclization appear highly promising as intermediates for the preparation of more highly substituted selenophenes. For instance, 3-iodoselenophene was treated under metal-halogen exchange conditions with *n*-BuLi, and trapping the intermediates with aldehydes provided the corresponding secondary alcohols in good yields. Conversely, using the palladium or copper catalyzed cross-coupling reactions with terminal alkynes or alkyl alcohols we were able to convert 3-iodoselenophene to Sonogashira or Ullmann type products, respectively, in good yields. We believe that this approach to selenophene should prove quite useful in synthesis, particularly when one considers that there are many ways to transform the resulting halogen and selenium functionalities into other substituents.

Experimental Section

General Procedure for the Preparation of the (*Z*)-Selenoenynes 1a,b and 1d–f. To a solution of 1,4-diphenyl-1,3-butadiyne (1.010 g; 5.0 mmol) and appropriate diorganoyldiselenide (2.5 mmol) in 95% ethanol (50 mL) under a nitrogen atmosphere was added NaBH₄ (0.472 g; 12.5 mmol), at room temperature, under vigorous stirring. Gas evolution was observed during addition. The reaction mixture was stirred under reflux for 5 h and then allowed to reach room temperature. Afterward, the mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL) and washed with brine (2 × 30 mL). The organic phase was separated, dried over MgSO₄, and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography and eluted with hexane.

(*Z*)-1-(Methylseleno)-1,4-diphenylbut-1-en-3-yne (1a). Yield: 1.039 g (70%). ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 7.55–7.30 (m,

10H), 6.17 (s, 1H), 1.95 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 148.58, 139.41, 131.37, 128.46, 128.45, 128.30, 128.29, 128.21, 123.44, 110.08, 96.98, 88.07, 7.05. MS (relative intensity) *m/z*: 297 (100), 203 (65), 173 (35), 96 (21), 77 (15), 47 (21). HRMS calcd for C₁₇H₁₄Se: 298.0261. Found: 298.0266.

(*Z*)-1-(Ethylseleno)-1,4-diphenylbut-1-en-3-yne (1b). Yield: 1.104 g (71%). ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 7.54–7.30 (m, 10H), 6.22 (s, 1H), 2.59 (q, *J* = 7.50 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.50 Hz, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 147.63, 140.03, 131.37, 128.42, 128.38, 128.27, 128.17, 128.13, 123.49, 111.25, 96.85, 88.32, 20.49, 15.56. MS (relative intensity) *m/z*: 312 (100), 204 (75), 127 (62), 106 (39), 102 (45), 77 (16). HRMS calcd for C₁₈H₁₆Se: 312.0417. Found: 312.0422.

(*Z*)-1-(*tert*-Butylseleno)-1,4-diphenylbut-1-en-3-yne (1d). Yield: 1.084 g (64%). ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 7.67–7.62 (m, 2H), 7.54–7.49 (m, 2H), 7.39–7.31 (m, 6H), 6.56 (s, 1H), 1.36 (s, 9H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 145.02, 142.72, 131.54, 128.31, 128.30, 128.25, 128.20, 128.19, 123.63, 118.68, 95.85, 89.87, 46.48, 32.93. MS (relative intensity) *m/z*: 339 (100), 283 (65), 204 (54), 127 (25), 77 (23), 56 (13), 42 (18). HRMS calcd for C₂₀H₂₀Se: 340.0730. Found: 340.0735.

(*Z*)-1-(Benzylseleno)-1,4-diphenylbut-1-en-3-yne (1e). Yield: 1.268 g (68%). ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 7.52–7.12 (m, 15H), 6.23 (s, 1H), 3.87 (s, 2H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 147.64, 140.05, 138.35, 131.40, 128.92, 128.55, 128.46, 128.33, 128.29, 128.27, 128.26, 126.77, 123.38, 111.61, 97.26, 88.29, 30.57. MS (relative intensity) *m/z*: 374 (100), 283 (63), 204 (50), 127 (20), 91 (53), 77 (17). HRMS calcd for C₂₃H₁₈Se: 374.0573. Found: 374.0577.

(*Z*)-1-(Phenylseleno)-1,4-diphenylbut-1-en-3-yne¹⁵ (1f). Yield: 1.220 g (68%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.50–7.40 (m, 4H), 7.38–7.22 (m, 5H), 7.19 (m, 3H), 7.07 (m, 3H), 6.40 (s, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 147.10, 139.40, 133.20, 133.00, 131.40, 129.90, 128.30, 128.20, 127.90, 126.90, 123.20, 112.60, 97.60, 88.30. MS (relative intensity) *m/z*: 359 (100), 282 (39), 203 (82), 156 (72), 126 (42), 101 (35), 77 (31). HRMS calcd for C₂₂H₁₆Se: 360.0417. Found: 360.0410.

General Procedure for the Preparation of the (*Z*)-Selenoenynes 1c and 1g–m. To a suspension of elemental selenium (0.395 g; 5 mmol) in dry THF (25 mL), under argon and with magnetic stirring, was added *n*-butyllithium (2.0 mL of a 2.5 M solution in hexane; 5 mmol). A yellow solution was formed. To this solution was added the appropriate diyne (5 mmol) in deoxygenated ethanol (25 mL). The mixture was then heated at reflux for 24 h. After this time, the mixture was cooled to room temperature and diluted with ethyl acetate (60 mL) and washed with saturated aq NH₄Cl (30 mL) and water (3 × 30 mL). The organic phase was separated, dried over MgSO₄, and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using ethyl acetate/hexane as the eluent. **(*Z*)-1-(*n*-Butylseleno)-1,4-diphenylbut-1-en-3-yne (1c).**²⁴ Yield: 1.135 g (67%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.53–7.45 (m, 4H), 7.38–7.30 (m, 6H), 6.21 (s, 1H), 2.58 (t, *J* = 7.44 Hz, 2H), 1.53 (quint, *J* = 7.44 Hz, 2H), 1.28 (sex, *J* = 7.44 Hz, 2H), 0.78 (t, *J* = 7.44 Hz, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 147.90, 140.09, 131.39, 128.43, 128.37, 128.28, 128.21, 128.16, 123.56, 111.15, 96.77, 88.39, 32.47, 26.55, 22.72, 13.47. MS (relative intensity) *m/z*: 339 (100), 283 (65), 204 (54), 127 (25), 77 (23), 56 (13), 42 (18). HRMS calcd for C₂₀H₂₀Se: 340.0730. Found: 340.0735.

(*Z*)-1-(*n*-Butylseleno)-1,4-bis-(*p*-methylphenyl)-but-1-en-3-yne (1g). Yield: 1.266 g (69%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.42–7.36 (m, 4H), 7.17–7.12 (m, 4H), 6.19 (s, 1H), 2.60 (t, *J* = 7.44 Hz, 2H), 2.36–2.35 (m, 6H), 1.54 (quint, *J* = 7.44 Hz, 2H), 1.29 (sex, *J* = 7.44 Hz, 2H), 0.79 (t, *J* = 7.44 Hz, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 147.30, 138.37, 138.22, 137.26, 131.24, 129.05, 129.04, 128.08, 120.52, 110.72, 96.78, 87.94, 32.41, 26.55,

(24) Zeni, G.; Stracke, M. P.; Nogueira, C. W.; Braga, A. L.; Menezes, P. H.; Stefani, H. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1135.

22.73, 21.50, 21.19, 13.48. MS (relative intensity) m/z : 368 (100), 311 (44), 232 (37), 141 (63), 136 (29), 91 (78), 57 (22), 43 (19). HRMS calcd for $C_{22}H_{24}Se$: 368.1043. Found: 368.1047.

(Z)-5-(*n*-Butylseleno)-dodec-5-en-7-yne (1h). Yield: 0.956 g (64%). 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 5.76–5.74 (m, 1H), 2.81 (t, $J = 7.44$ Hz, 2H), 2.39–2.30 (m, 4H), 1.70–1.29 (m, 12H), 0.94–0.89 (m, 9H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 146.41, 108.66, 96.29, 78.41, 37.45, 32.58, 31.21, 30.84, 24.04, 24.03, 23.03, 22.00, 21.96, 19.40, 13.84, 13.57. MS (relative intensity) m/z : 299 (100), 242 (15), 163 (75), 136 (25), 106 (45), 56 (19). HRMS calcd for $C_{16}H_{28}Se$: 300.1356. Found: 300.1361.

(Z)-9-(*n*-Butylseleno)-icos-9-en-11-yne (1i). Yield: 1.274 g (62%). 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 5.74 (s, 1H), 2.81 (t, $J = 7.44$ Hz, 2H), 2.38–2.29 (m, 4H), 1.70–1.28 (m, 28H), 0.94–0.86 (m, 9H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 146.56, 108.50, 96.39, 78.43, 37.72, 32.56, 31.83, 29.37, 29.36, 29.21, 29.19, 29.13, 29.09, 28.94, 28.91, 28.78, 24.01, 23.05, 22.64, 22.63, 19.73, 14.08, 14.07, 13.59. MS (relative intensity) m/z : 411 (100), 354 (11), 275 (87), 261 (15), 247 (21), 233 (17), 219 (11), 136 (51), 112 (52), 56 (31), 42 (24). HRMS calcd for $C_{24}H_{44}Se$: 412.2608. Found: 412.2613.

(Z)-3-(*n*-Butylseleno)-2,7-dimethyl-oct-3-en-5-yne-2,7-diol (1j). Yield: 1.060 g (70%). 1H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 6.35 (s, 1H), 3.04 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.53–2.45 (m, 2H), 1.74–1.33 (m, 16H), 0.92 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 154.42, 112.19, 100.72, 80.11, 74.54, 65.55, 32.34, 31.21, 28.98, 28.20, 22.96, 13.57. MS (relative intensity) m/z : 267 (100), 210 (23), 136 (78), 131 (56), 56 (21), 42 (23). HRMS calcd for $C_{14}H_{24}O_2Se$: 304.0942. Found: 304.0948.

(Z)-2-(*n*-Butylseleno)-hex-2-en-4-yne-1,6-diol (1k).²⁴ Yield: 0.852 g (69%). 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6.16 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 2.92 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.75 (m, 2H), 1.67 (quint, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.42 (sex, $J = 7.5$ Hz, 2H), 0.93 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 146.26, 109.08, 94.54, 82.81, 66.07, 51.51, 32.54, 24.36, 22.87, 13.51. MS (relative intensity) m/z : 230 (40), 212 (15), 191 (34), 112 (100), 94 (22), 76 (31). HRMS calcd for $C_{10}H_{16}O_2Se$: 248.0365. Found: 248.0378.

(Z)-1-(*n*-Butylseleno)-1-phenyl-oct-1-en-3-yne (1l).²⁴ Yield: 1.052 g (66%). 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.47–7.45 (m, 2H), 7.35–7.25 (m, 3H), 5.97 (s, 1H), 2.88 (t, $J = 7.44$ Hz, 2H), 2.40 (t, $J = 7.44$ Hz, 2H), 1.69 (quint, $J = 7.44$ Hz, 2H), 1.54 (quint, $J = 7.44$ Hz, 2H), 1.48–1.32 (m, 4H), 0.95–0.90 (m, 6H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 149.54, 131.20, 128.19, 127.87, 123.68, 107.90, 95.01, 87.56, 37.75, 32.54, 31.27, 24.39, 23.01, 22.02, 13.87, 13.59. MS (relative intensity) m/z : 319 (100), 213 (76), 184 (48), 127 (10), 102 (29), 77 (38), 57 (47), 43 (32). HRMS calcd for $C_{18}H_{24}Se$: 320.1043. Found: 320.1048.

(Z)-3-(*n*-Butylseleno)-2-methyl-6-phenyl-hex-3-en-5-yne-2-ol (1m).²⁴ Yield: 1.011 g (63%). 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.48–7.45 (m, 2H), 7.34–7.32 (m, 3H), 6.55 (s, 1H), 3.12 (t, $J = 7.60$ Hz, 2H), 2.32 (s, 1H), 1.70 (quint, $J = 7.60$ Hz, 2H), 1.51–1.36 (m, 8H), 0.89 (t, $J = 7.60$ Hz, 3H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 155.00, 131.27, 128.35, 128.34, 123.31, 112.49, 96.19, 87.57, 74.54, 32.42, 29.09, 28.55, 22.96, 13.55. MS (relative intensity) m/z : 304 (21), 265 (44), 186 (100), 168 (75), 77 (11). HRMS calcd for $C_{17}H_{22}OSe$: 322.0858. Found: 322.0877.

(Z)-1-(*n*-Butylseleno)-4-phenyl-but-1-en-3-yne (1n). Powdered NaOH (0.220 g, 5.5 mmol) was added to a two-neck round bottomed flask equipped with a reflux condenser, containing a solution of 2-hydroxy-2-methyl-6-phenyl-3,5-hexadiyne (0.830 g; 5.0 mmol) in dry toluene (10 mL) under an argon atmosphere. The mixture was slowly heated to reach reflux temperature; at this time the reaction mixture became dark brown and was refluxed until all the starting material was transformed. The solution of the 1-phenyl-1,3-butadiyne obtained was cooled to room temperature, and then a solution of dibutylselenide (0.680 g; 2.5 mmol) in 95% ethanol (50 mL) was added. $NaBH_4$ (0.472 g; 12.5 mmol) was added under vigorous stirring (gas evolution was observed during this addition). The reaction mixture was stirred under reflux for 4 h, allowed to

reach room temperature, diluted with ethyl acetate (60 mL), and washed with brine (3×30 mL) and water (3×30 mL). After the organic phase was dried over anhydrous $MgSO_4$, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel using hexane as the eluent. Yield: 0.841 g (64%). 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.48–7.47 (m, 2H), 7.31–7.29 (m, 3H), 6.95 (d, $J = 9.76$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 9.76$ Hz, 1H), 2.83 (t, $J = 7.44$ Hz, 2H), 1.74 (quint, $J = 7.44$ Hz, 2H), 1.44 (sex, $J = 7.44$ Hz, 2H), 0.93 (t, $J = 7.44$ Hz, 3H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 136.90, 131.35, 128.23, 128.12, 123.34, 109.15, 96.77, 87.04, 33.07, 26.43, 22.73, 13.53. MS (relative intensity) m/z : 263 (100), 206 (31), 127 (76), 136 (71), 77 (34), 56 (31), 42 (13). HRMS calcd for $C_{14}H_{16}Se$: 264.0417. Found: 264.0422.

(Z)-1-(*n*-Butylseleno)-oct-1-en-3-yne (1o). The same procedure as that for **1n** was followed. Yield: 0.802 g (66%). 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6.74 (d, $J = 9.46$ Hz, 1H), 5.90 (dt, $J = 9.46, 2.17$ Hz, 1H), 2.77 (t, $J = 7.44$ Hz, 2H), 2.37 (td, $J = 2.17, 7.44$ Hz, 2H), 1.72 (quint, $J = 7.44$ Hz, 2H), 1.58–1.38 (m, 6H), 0.94–0.91 (m, 6H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 134.33, 109.89, 98.23, 78.14, 33.08, 30.76, 26.04, 22.74, 21.90, 19.37, 13.58, 13.52. MS (relative intensity) m/z : 243 (100), 186 (52), 136 (58), 107 (79), 56 (35), 42 (21). HRMS calcd for $C_{12}H_{20}Se$: 244.0730. Found: 244.0724.

General Procedure for the Iodocyclizations. To a solution of 0.50 mmol of the appropriate (*Z*)-selenoenyne in 3 mL of CH_2Cl_2 was added gradually 1.1 equiv of I_2 or ICl dissolved in 7 mL of CH_2Cl_2 . The reaction mixture was allowed to stir at room temperature for the time shown in Table 3. Excess I_2 or ICl was removed by washing with saturated aq $Na_2S_2O_3$. The product was then extracted by CH_2Cl_2 (3×10 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated under vacuum to yield the crude product, which was purified by flash chromatography on silica gel using ethyl acetate/hexane as the eluent.

2,5-Diphenyl-3-iodoselenophene (2a). Yield: 0.189 g (93%). 1H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 7.62–7.30 (m, 11H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 151.27, 146.01, 136.33, 134.97, 134.59, 129.27, 129.01, 128.41, 128.34, 128.19, 126.00, 80.23. MS (relative intensity) m/z : 409 (12), 283 (100), 206 (55), 129 (25), 126 (31), 77 (16). HRMS calcd for $C_{16}H_{15}ISe$: 409.9070. Found: 409.9074

2,5-Bis(*p*-methylphenyl)-3-iodoselenophene (2c). Yield: 0.205 g (94%). 1H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 7.51–7.39 (m, 5H), 7.25–7.16 (m, 4H), 2.39–2.36 (m, 6H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz): δ 151.07, 145.56, 138.29, 138.16, 133.97, 133.51, 132.30, 129.67, 129.55, 129.13, 125.87, 79.90, 21.32, 21.20. MS (relative intensity) m/z : 437 (100), 311 (58), 220 (25), 126 (12), 129 (77), 91 (53). HRMS calcd for $C_{18}H_{15}ISe$: 437.9383. Found: 437.9388.

2,5-Bis(*n*-butyl)-3-iodoselenophene (2d). Yield: 0.166 g (90%). 1H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 6.77 (s, 1H), 2.83–2.70 (m, 4H), 1.69–1.29 (m, 8H), 0.98–0.89 (m, 6H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz): δ 151.36, 146.90, 79.63, 34.83, 34.18, 33.98, 32.15, 22.17, 22.07, 13.89, 13.79. MS (relative intensity) m/z : 369 (23), 243 (100), 228 (39), 214 (40), 200 (31), 186 (44), 129 (56), 126 (67), 57 (13), 43 (11). HRMS calcd for $C_{12}H_{19}ISe$: 369.9696. Found: 369.9701.

2,5-Bis(*n*-octyl)-3-iodoselenophene (2e). Yield: 0.212 g (88%). 1H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 6.77 (s, 1H), 2.81–2.69 (m, 4H), 1.66–1.53 (m, 4H), 1.43–1.41 (m, 20H), 0.91–0.85 (m, 6H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz): δ 151.44, 146.96, 133.40, 79.61, 35.12, 32.49, 32.11, 31.85, 31.84, 29.33, 29.32, 29.18, 29.17, 29.05, 29.04, 29.01, 22.65, 22.64, 14.10, 14.09. MS (relative intensity) m/z : 481 (26), 355 (100), 340 (37), 326 (41), 312 (29), 298 (54), 284 (32), 270 (39), 259 (28), 256 (53), 229 (43), 126 (75), 96 (34), 57 (18), 43 (13). HRMS calcd for $C_{20}H_{35}ISe$: 482.0948. Found: 482.0953.

2,5-Bis[$(\alpha$ -hydroxy- α , α -dimethyl)methyl]-3-iodoselenophene (2f). Yield: 0.080 g (43%). 1H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 7.00 (s, 1H), 2.33 (s, 2H), 1.73 (s, 6H), 1.61 (s, 6H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 159.59, 155.95, 134.53, 74.30, 72.44,

71.90, 32.07, 29.68. MS (relative intensity) m/z : 373 (100), 356 (73), 338 (55), 211 (23), 157 (39), 126 (14), 45 (11). HRMS calcd for $C_{10}H_{15}IO_2Se$: 373.9282. Found: 373.9286.

2-(*n*-Butyl)-3-iodo-5-phenylselenophene (2g). Yield: 0.175 g (90%). 1H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 7.56–7.51 (m, 2H), 7.43–7.33 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 2.85 (t, $J = 7.06$ Hz, 2H), 1.56 (quint, $J = 7.06$ Hz, 2H), 1.42 (sex, $J = 7.06$ Hz, 2H), 0.95 (t, $J = 7.06$, 3H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz): δ 154.32, 144.16, 136.74, 135.76, 129.30, 128.23, 127.97, 78.54, 34.20, 32.13, 22.11, 13.79. MS (relative intensity) m/z : 389 (23), 263 (100), 206 (39), 129 (64), 77 (29), 57 (54), 43 (19). HRMS calcd for $C_{14}H_{15}ISe$: 389.9383. Found: 389.9387.

2-Phenyl-3-iodo-5-(α -hydroxy- α,α -dimethyl)methyl-3-iodoselenophene (2h). Yield: 0.111 g (57%). 1H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 7.55–7.50 (m, 2H), 7.41–7.36 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 2.29 (s, 1H), 1.65 (s, 6H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz): δ 163.04, 145.42, 136.55, 132.93, 129.25, 128.33, 128.17, 78.54, 72.71. MS (relative intensity) m/z : 391 (13), 374 (100), 332 (71), 265 (54), 205 (38), 129 (41), 77 (29), 58 (12), 43 (16). HRMS calcd for $C_{13}H_{13}IOSe$: 391.9179. Found: 391.9179.

2-phenyl-3-iodoselenophene (2i). Yield: 0.136 g (82%). 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.90 (d, $J = 5.74$ Hz, 1H), 7.57–7.54 (m, 2H), 7.43–7.35 (m, 4H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 147.00, 139.19, 136.35, 131.99, 129.41, 128.35, 128.27, 79.68. MS (relative intensity) m/z : 333 (21), 205 (100), 129 (72), 126 (47), 77 (21). HRMS calcd for $C_{10}H_7ISe$: 333.8757. Found: 333.8761.

2-(*n*-butyl)-3-iodoselenophene (2j). Yield: 0.127 g (81%). 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.75 (d, $J = 5.74$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 5.74$ Hz, 1H), 2.95 (t, $J = 7.06$ Hz, 2H), 1.81 (quint, $J = 7.06$ Hz, 2H), 1.57 (sex, $J = 7.06$ Hz, 2H), 1.08 (t, $J = 7.06$, 3H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 149.63, 137.21, 129.11, 80.85, 34.59, 32.09, 22.19, 13.87. MS (relative intensity) m/z : 185 (100), 128 (78), 115 (25), 56 (32), 42 (12). HRMS calcd for $C_8H_{11}ISe$: 313.9071. Found: 313.9076.

General Procedure for the PhSeBr and PhSeCl cyclizations.

To a solution of (*Z*)-selenoene **1c** (0.169 g; 0.5 mmol) in 3 mL of CH_2Cl_2 was added gradually 1.1 equiv of PhSeBr or PhSeCl dissolved in 7 mL of CH_2Cl_2 . The reaction mixture was allowed to stir at room temperature for the time shown in Table 3. The reaction mixture was washed with 40 mL of water and extracted with CH_2Cl_2 (3 \times 10 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated under vacuum to yield the crude product, which was purified by flash chromatography on silica gel using hexane as the eluent.

2,5-Diphenyl-3-(selenophenyl)-selenophene (2b). Yield: 0.175 g (80%). 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.56–7.54 (m, 2H), 7.49–7.47 (m, 2H), 7.40–7.19 (m, 12H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 149.44, 135.90, 135.52, 132.43, 131.03, 129.32, 129.24, 128.95, 128.33, 128.24, 128.13, 127.94, 127.86, 126.67, 126.05, 122.164. MS (relative intensity) m/z : 439 (100), 284 (46), 207 (58), 156 (75), 129 (37), 77 (21). HRMS calcd for $C_{22}H_{16}Se_2$: 439.9582. Found: 439.9585.

2,5-Diphenylselenophene (4a)^{14b} by Reaction of 2a with *n*-BuLi in Hexane. To a two-neck round-bottomed flask, under argon, containing a solution of **2a** (0.102 g; 0.25 mmol) in hexane (2 mL) at $-78^\circ C$ was added *n*-BuLi (0.08 mL of a 2.5 M solution in hexane, 0.20 mmol) in one portion. The reaction mixture was stirred for 10 min and allowed to stir at room temperature. Then water (2 mL) was added, and the reaction mixture was diluted with hexane (20 mL) and washed with brine (3 \times 20 mL). The organic phase was dried over $MgSO_4$, and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using hexane as the eluent. Yield: 0.055 g (97%). 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.59–7.57 (m, 4H), 7.46 (s, 2H), 7.40–7.36 (m, 4H), 7.31–7.26 (m, 2H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz): δ 149.83, 136.33, 128.92, 127.60, 126.21, 126.06. MS (relative intensity) m/z : 283 (100), 205 (79), 128 (51), 115 (13), 77 (32). HRMS calcd for $C_{16}H_{12}Se$: 284.0104. Found: 284.0110.

General Procedure for the Reactions of Intermediate 2,5-Diphenyl-3-lithioselenophene (3) with Aldehydes. To a two-neck round-bottomed flask, under argon, containing a solution of **2a** (0.102 g; 0.25 mmol) in hexane (2 mL) at $-78^\circ C$ was added *n*-BuLi (0.08 mL of a 2.5 M solution in hexane, 0.20 mmol) in one portion. The reaction mixture was stirred for 10 min, and then a solution of appropriated aldehyde (0.3 mmol) in hexane (1 mL) at $-78^\circ C$ was added. The reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 3 h. After this time, the mixture was diluted with ethyl acetate (20 mL) and washed with saturated aq NH_4Cl (20 mL) and water (3 \times 20 mL). The organic phase was separated, dried over $MgSO_4$, and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using ethyl acetate/hexane as the eluent.

(2,5-Diphenyl-selenophen-3-yl)-phenyl-methanol (4b). Yield: 0.064 g (82%). 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.51–7.25 (m, 16H), 5.88 (s, 1H), 2.28 (s, 1H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 149.47, 145.97, 143.28, 142.38, 136.02, 135.31, 129.49, 128.84, 128.66, 128.42, 128.03, 127.69, 127.36, 126.15, 126.07, 125.92, 70.64. MS (relative intensity) m/z : 371 (100), 294 (15), 281 (21), 205 (52), 128 (34), 115 (21), 91 (42), 77 (23). HRMS calcd for $C_{23}H_{18}OSe$: 390.0523. Found: 390.0528.

(2,5-Diphenyl-selenophen-3-yl)-*p*-tolyl-methanol (4c). Yield: 0.069 g (86%). 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.51–7.46 (m, 5H), 7.41–7.21 (m, 8H), 7.14 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 5.84 (s, 1H), 2.33 (m, 4H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 50 MHz): δ 149.35, 145.68, 142.56, 140.49, 136.99, 136.07, 135.36, 129.47, 129.10, 128.80, 128.60, 127.95, 127.63, 126.12, 126.05, 125.82, 70.55, 21.06. MS (relative intensity) m/z : 385 (100), 281 (32), 205 (44), 128 (62), 115 (17), 104 (23), 91 (29), 77 (21). HRMS calcd for $C_{24}H_{20}OSe$: 404.0679. Found: 404.0682.

(2,5-Diphenyl-selenophen-3-yl)-*o*-tolyl-methanol (4d). Yield: 0.070 g (87%). 1H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 7.54–7.12 (m, 15H), 5.86 (s, 1H), 2.32 (m, 4H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 143.07, 141.52, 141.13, 136.03, 135.45, 135.34, 134.41, 130.47, 130.31, 129.28, 128.81, 128.69, 127.64, 127.06, 126.39, 126.24, 126.04, 125.08, 70.68, 19.03. MS (relative intensity) m/z : 385 (100), 281 (39), 205 (41), 128 (77), 115 (19), 104 (29), 91 (32), 77 (35). HRMS calcd for $C_{24}H_{20}OSe$: 404.0679. Found: 404.0684.

(2,5-Diphenyl-selenophen-3-yl)-(*p*-methoxy-phenyl)-methanol (4e). Yield: 0.059 g (70%). 1H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 7.54–7.25 (m, 13H), 6.91–6.85 (m, 2H), 5.83 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.27 (s, 1H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 158.85, 149.37, 145.56, 142.61, 136.05, 135.54, 135.33, 129.45, 128.84, 128.62, 127.96, 127.67, 127.50, 126.05, 125.96, 113.80, 70.38, 55.24. MS (relative intensity) m/z : 401 (100), 370 (19), 281 (45), 205 (32), 128 (82), 120 (54), 77 (28). HRMS calcd for $C_{24}H_{20}O_2Se$: 420.0628. Found: 420.0633.

(2,5-Diphenyl-selenophen-3-yl)-(*o*-methoxy-phenyl)-methanol (4f). Yield: 0.057 g (68%). 1H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 7.60–7.23 (m, 13H), 6.98–6.86 (m, 2H), 6.09 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.19 (s, 1H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 156.74, 148.85, 145.70, 140.94, 136.26, 135.73, 131.64, 129.37, 128.81, 128.73, 128.47, 128.43, 127.68, 127.53, 126.62, 126.04, 120.82, 110.56, 67.58, 55.29. MS (relative intensity) m/z : 401 (100), 370 (17), 281 (38), 205 (40), 128 (77), 120 (47), 77 (31). HRMS calcd for $C_{24}H_{20}O_2Se$: 420.0628. Found: 420.0631.

(2,5-Diphenyl-selenophen-3-yl)-(*p*-chlorophenyl)-methanol (4g). Yield: 0.063 g (74%). 1H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 7.51–7.22 (m, 15H), 5.83 (s, 1H), 2.42 (s, 1H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 149.79, 146.16, 143.27, 141.95, 135.83, 135.11, 133.06, 129.40, 128.87, 128.72, 128.49, 128.14, 127.54, 127.24, 126.02, 125.55, 73.94. MS (relative intensity) m/z : 369 (100), 356 (21), 281 (35), 205 (49), 128 (72), 124 (38), 115 (23), 77 (39). HRMS calcd for $C_{23}H_{17}ClOSe$: 424.0133. Found: 424.0140.

(2,5-Diphenyl-selenophen-3-yl)-(*o*-chlorophenyl)-methanol (4h). Yield: 0.054 g (64%). 1H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 7.56–7.17 (m, 15H), 6.07 (s, 1H), 2.47 (s, 1H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 149.17, 147.30, 140.79, 140.02, 136.02, 135.46, 132.68,

129.68, 129.29, 128.83, 128.72, 128.61, 127.98, 127.67, 127.43, 127.03, 126.04, 125.96, 68.39. MS (relative intensity) m/z : 369 (100), 356 (34), 281 (42), 205 (27), 128 (79), 124 (30), 115 (12), 77 (28). HRMS calcd for $C_{23}H_{17}ClOSe$: 424.0133. Found: 424.0139.

(2,5-Diphenyl-selenophen-3-yl)-cyclohexyl-methanol (4i). Yield: 0.053 g (67%). 1H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 7.59–7.55 (m, 3H), 7.46–7.25 (m, 8H), 4.34 (d, $J = 8.82$ Hz, 1H), 2.15 (s, 1H), 1.86–0.63 (m, 11H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 149.39, 145.86, 142.56, 136.19, 135.58, 129.69, 128.89, 128.49, 127.76, 127.64, 126.05, 124.85, 73.77, 44.62, 29.66, 26.29, 25.87. MS (relative intensity) m/z : 377 (100), 281 (72), 205 (61), 128 (64), 96 (45), 82 (23), 77 (34). HRMS calcd for $C_{23}H_{24}OSe$: 396.0992. Found: 396.0998.

1-(2,5-Diphenyl-selenophen-3-yl)-heptan-1-ol (4j). Yield: 0.049 g (62%). 1H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 7.64–7.55 (m, 3H), 7.46–7.26 (m, 8H), 4.72 (t, $J = 7.48$ Hz, 1H), 1.96–1.70 (m, 3H), 1.42–1.23 (m, 8H), 0.91–0.82 (m, 3H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 149.55, 145.08, 143.67, 136.20, 135.51, 129.56, 128.89, 128.55, 127.81, 127.67, 126.06, 124.82, 69.16, 38.23, 31.71, 29.08, 25.94, 22.57, 14.03. MS (relative intensity) m/z : 379 (100), 364 (53), 350 (23), 336 (45), 322 (41), 281 (52), 205 (73), 128 (72), 98 (88), 77 (35). HRMS calcd for $C_{23}H_{26}OSe$: 398.1149. Found: 398.1151.

1-(2,5-Diphenyl-selenophen-3-yl)-decan-1-ol (4k). Yield: 0.062 g (71%). 1H NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 7.63 (s, 1H), 7.58–7.54 (m, 2H), 7.45–7.24 (m, 8H), 4.74–4.67 (m, 1H), 2.01–1.69 (m, 3H), 1.40–1.20 (m, 14H), 0.87 (t, $J = 6.76$ Hz, 3H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 149.51, 145.03, 143.67, 136.17, 135.49, 129.54, 128.87, 128.53, 127.78, 127.64, 126.02, 124.82, 69.12, 38.19, 31.85, 29.49, 29.48, 29.39, 29.26, 25.95, 22.63, 14.08. MS (relative intensity) m/z : 421 (100), 406 (29), 392 (32), 378 (39), 364 (41), 350 (36), 336 (26), 281 (63), 205 (77), 128 (65), 140 (86), 77 (31). HRMS calcd for $C_{26}H_{32}OSe$: 440.1618. Found: 440.1616.

General Procedure for the Palladium-Catalyzed Coupling Reaction of 2a with Alkynes. To a Schlenk tube, under argon, containing a solution of 2,5-diphenyl-3-iodoselenophene **2a** (0.204 g; 0.50 mmol) in DMF (2.5 mL) was added to $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.035 g, 0.05 mmol). The resulting solution was stirred for 5 min at room temperature. After this time, appropriate alkyne (1.5 mmol) dissolved in 1 mL of Et_3N was then added dropwise, and the reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 12 h. After this, the mixture was diluted with dichloromethane (20 mL) and washed with brine (3 \times 20 mL). The organic phase was separated, dried over $MgSO_4$, and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using ethyl acetate/hexane as the eluent.

4-(2,5-Diphenyl-selenophen-3-yl)-2-methyl-but-3-yn-2-ol (5a). Yield: 0.166 g (91%). 1H NMR ($CDCl_3$, 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). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 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 (relative intensity) m/z : 347 (100), 305 (77), 281 (61), 128 (50), 77 (21). HRMS calcd for $C_{21}H_{18}OSe$: 366.0523. Found: 366.0529.

2,5-Diphenyl-3-(phenylethynyl)-selenophene (5b). Yield: 0.180 g (94%). 1H NMR ($CDCl_3$, 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). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 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 (relative intensity) m/z : 383 (100), 306 (56), 282 (77), 204 (38), 128 (51), 101 (19), 77 (28). HRMS calcd for $C_{24}H_{16}Se$: 384.0417. Found: 384.0411.

General Procedure for the Copper-Catalyzed Coupling Reaction of 2a with Alcohols. To a Schlenk tube, under argon, containing a mixture of CuI (0.0095 g; 0.05 mmol) in dry toluene (1.5 mL) was added 1,10-phenanthroline (0.018 g, 0.1 mmol). The resulting solution was stirred for 30 min at room temperature. After this 2,5-diphenyl-3-iodoselenophene **2a** (0.204 g; 0.50 mmol) was added, and the resulting solution was stirred for additional 15 min at room temperature. Afterward, Cs_2CO_3 (0.325 g; 1.0 mmol) and appropriate alcohol (1.5 mmol) were added. The mixture was then heated at 110 $^\circ C$ for 12 h. After this the solution was cooled to room temperature, diluted with dichloromethane (20 mL), and washed with saturated aq NH_4Cl (3 \times 20 mL). The organic phase was separated, dried over $MgSO_4$, and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using ethyl acetate/hexane as the eluent.

2,5-Diphenyl-3-butoxy-selenophene (6a). Yield: 0.119 g (67%). 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.73–7.71 (m, 2H), 7.57–7.26 (m, 9H), 4.08 (t, $J = 7.44$ Hz, 2H), 1.79 (quint, $J = 7.44$ Hz, 2H), 1.49 (sex, $J = 7.44$ Hz, 2H), 0.96 (t, $J = 7.44$ Hz, 3H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 153.69, 144.76, 136.04, 135.07, 128.89, 128.47, 127.78, 127.53, 126.36, 126.02, 125.42, 118.10, 71.69, 31.83, 19.24, 13.83. MS (relative intensity) m/z : 355 (100), 341 (39), 327 (27), 313 (25), 283 (60), 206 (52), 129 (28), 77 (11), 73 (9), 57 (16), 43 (17). HRMS calcd for $C_{20}H_{20}OSe$: 356.0679. Found: 356.0682.

2,5-Diphenyl-3-octyloxy-selenophene (6b). Yield: 0.131 g (64%). 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.73–7.71 (m, 2H), 7.55–7.53 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.38–7.27 (m, 6H), 4.07 (t, $J = 7.44$ Hz, 2H), 1.63–1.53 (m, 2H), 1.38–1.18 (m, 10H), 0.89–0.87 (m, 3H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 153.69, 144.74, 136.04, 135.07, 128.89, 128.46, 127.77, 127.55, 126.36, 126.01, 125.41, 118.11, 72.01, 31.76, 29.74, 29.26, 29.20, 26.00, 22.64, 14.09. MS (relative intensity) m/z : 411 (100), 397 (19), 383 (21), 369 (23), 355 (29), 341 (18), 327 (16), 283 (52), 206 (33), 129 (61), 77 (30), 57 (21), 43 (12). HRMS calcd for $C_{24}H_{28}OSe$: 412.1305. Found: 412.1309.

Acknowledgment. The authors thank the following agencies for support: FAPERGS, CNPq, CAPES(SAUX/2007), and UFMS. CAPES is also acknowledged for a PhD fellowship (Diego). G.Z. is the recipient of the CNPq fellowship. Thanks to Prof. Martha Adaime, Prof. Paulo Jorge Sarkis and Prof. José Fernandes de Lima for financial support.

Supporting Information Available: Experimental procedures, additional experimental details for the preparation of all compounds, and 1H and ^{13}C NMR spectra for all reaction products. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

JO070835T

Synthesis of 3-Alkynylselenophene Derivatives by a Copper-Free Sonogashira Cross-Coupling Reaction

Diego Alves,^[a] Joel S. dos Reis,^[a] Cristiane Luchese,^[a] Cristina W. Nogueira,^[a] and Gilson Zeni*^[a]

Keywords: Palladium / Cross-coupling / Selenium / Selenophene

3-Iodoselenophene derivatives undergo direct Sonogashira cross-coupling reactions with several terminal alkynes in the presence of a catalytic amount of Pd(PPh₃)₂Cl₂ in DMF with Et₃N as the base under cocatalyst-free conditions. This cross-coupling reaction proceeded cleanly under mild conditions and was performed with propargylic alcohols and propargylic

ethers, as well as alkyl, vinyl and aryl alkynes to furnish the corresponding 3-alkynylselenophenes in good-to-excellent yields.

(© Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 69451 Weinheim, Germany, 2008)

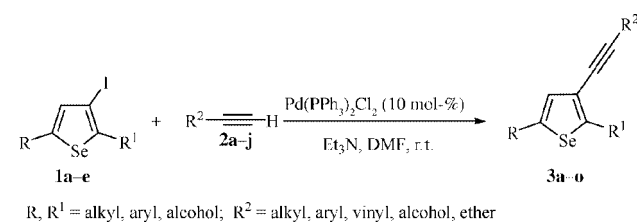
Introduction

Palladium-catalyzed carbon–carbon bond formation, a key stage in the synthesis of many currently interesting heterocycle-containing compounds,^[1] has proved to proceed generally and effectively. As a consequence of the current interest in the development of coupling substrates that are more economic and more easily accessible and reactive, even under mild conditions, there has been significant progress in the optimization of palladium-catalyzed coupling systems. The palladium-catalyzed cross-coupling reactions of vinyl or aryl halides with terminal alkynes is a powerful and versatile synthetic tool for the preparation of substituted acetylenes.^[2] Numerous modifications to the original protocol and the improvement of many aspects of sp–sp² carbon bond formation have led to widespread application of this reaction in the synthesis of a variety of compounds, including various heterocyclic compounds.^[3] Carbon–carbon bond formation is thus a useful method for the synthesis of building blocks that can be used in the preparation of natural products.^[4]

Among heterocycles, chalcogenophene derivatives play an important role in organic synthesis because of their excellent electrical properties and environmental stability. Chalcogenophene oligomers are compounds of current interest because many of them show photoenhanced biological activity,^[5] and α -type chalcogenophene oligomers, such as 5,2':5',2''-terthiophene, produce crystalline, electro-

conductive-doped polythiophenes on electrochemical polymerization.^[6]

Halochalcogenophenes are an important class of compounds that can undergo further functionalization.^[7] In particular, 2-iodo- and 2-bromoselenophenes are useful substrates for a variety of C–C, C–N and C–S bond-forming reactions. Our continued interest in the syntheses^[8] and applications^[7] of chalcogenophenes in organic synthesis prompted us to examine and expand the scope of the Sonogashira reaction of 3-iodoselenophene derivatives with different terminal alkynes to obtain 3-alkynylselenophenes **3a–o** (Scheme 1).



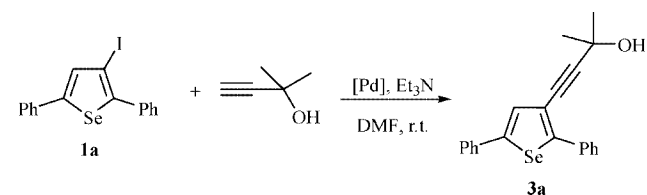
Scheme 1. General scheme for the cross-coupling of 3-iodoselenophene derivatives with terminal alkynes.

Results and Discussion

Our initial studies focused on the development of optimal reaction conditions. For this purpose, 2,5-diphenyl-3-iodoselenophene (**1a**) and 2-methyl-3-butyn-2-ol (**2a**) were used as standard substrates. Starting 3-iodoselenophene **1a** was prepared by using an electrophilic cyclization protocol.^[8] Thus, a mixture of 3-iodoselenophene **1a** (0.5 mmol), alkyne **2a** (1.5 mmol) and Et₃N (1 mL) in DMF (2.5 mL) was treated with a variety of palladium catalysts (Table 1).

[a] Laboratório de Síntese, Reatividade, Avaliação Farmacológica e Toxicológica de Organocalcogênicos, CCNE, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, Rio Grande do Sul, 97105-900, Brazil
Fax: +55-55-3220-8998
E-mail: gzeni@quimica.ufsm.br

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://www.eurjoc.org> or from the author.

Table 1. Influence of catalyst in the reaction of **1a** and **2a**.^[a]

| Entry | Palladium salt [mol-%] | Yield of 3a [%] |
|-------|---|------------------------|
| 1 | PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (10) | 91 |
| 2 | PdCl ₂ (PhCN) ₂ (10) | 14 |
| 3 | PdCl ₂ (10) | 26 |
| 4 | Pd(OAc) ₂ (10) | 25 |
| 5 | Pd(acac) ₂ (10) | 16 |
| 6 | Pd(PPh ₃) ₄ (10) | trace |
| 7 | Pd(dba) ₂ (10) | 17 |
| 8 | Pd(dppe) ₂ (10) | trace |
| 9 | PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (5) | 57 |
| 10 | PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (1) | 21 |

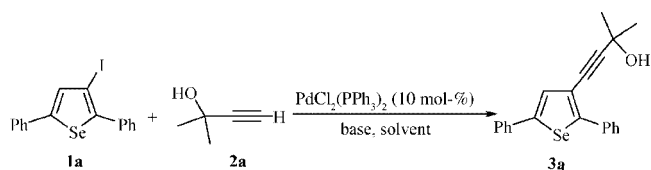
[a] Reaction time was 12 h.

We found that the cross-coupling reaction of 3-iodoselenophene **1a** with terminal alkyne **2a** was best catalyzed by PdCl₂(PPh₃)₂ (Table 1, Entry 1). By using this catalyst (10 mol-%), corresponding 3-alkynylselenophene **3a** was obtained in high yield (91% isolated product). Other palladium complexes, such as PdCl₂(PhCN)₂, PdCl₂, Pd(OAc)₂, Pd(acac)₂, Pd(PPh₃)₄, Pd(dba)₂ and Pd(dppe)₂, were less effective (Table 1, Entries 2–8). It is important to note that when the amount of catalyst was reduced from 10 to 1 mol-%, a decrease in yield was observed (Table 1, Entries 9 and 10).

We also observed that the nature of the base was critical to the success of the coupling. When different bases such as K₂CO₃, KOAc, K₃PO₄ and KOH were used instead of Et₃N, moderate yields of desired product **3a** were obtained (Table 2, Entries 2–5).

With regard to the influence of the solvent in this coupling reaction, optimal results were achieved by using DMF and DMSO (Table 2; Entries 1 and 13). By using CH₂Cl₂, DME or H₂O (Table 2, Entries 7, 11 and 14, respectively) as the solvents moderate yields were obtained, whereas other solvents such as THF, toluene and MeOH (Table 2, Entries 6, 8 and 9, respectively) furnished only small amounts of desired product **3a**. Only trace amounts of product **3a** were obtained with the use of pyrrolidine or 1,4-dioxane as the solvent (Table 2, Entries 10 and 12, respectively).

Careful analysis of the results of these reactions revealed the optimum conditions to include the use of PdCl₂(PPh₃)₂ (10 mol-%), 3-iodoselenophene **1a** (0.5 mmol), terminal alkyne **2a** (1.5 mmol) and Et₃N (1 mL) in DMF (2.5 mL) at room temperature for 12 h. Under these reaction conditions we were able to prepare 4-(2,5-diphenylselenophen-3-yl)-2-methyl-but-3-yn-2-ol (**3a**) in 91% yield. To demonstrate the efficiency of this protocol and to explore the generality of our method, we extended the reaction to several terminal alkynes and other 3-iodoselenophenes (Table 3).

Table 2. Optimization of reaction conditions.^[a]

| Entry | Base | Solvent | Yield of 3a [%] ^[a] |
|-------|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|
| 1 | Et ₃ N | DMF | 91 |
| 2 | K ₂ CO ₃ | DMF | 65 |
| 3 | KOAc | DMF | 62 |
| 4 | K ₃ PO ₄ | DMF | 46 |
| 5 | KOH | DMF | 79 |
| 6 | Et ₃ N | THF | 39 |
| 7 | Et ₃ N | CH ₂ Cl ₂ | 52 |
| 8 | Et ₃ N | toluene | 28 |
| 9 | Et ₃ N | MeOH | 28 |
| 10 | Et ₃ N | pyrrolidine | trace |
| 11 | Et ₃ N | DME | 60 |
| 12 | Et ₃ N | 1,4-dioxane | trace |
| 13 | Et ₃ N | DMSO | 88 |
| 14 | Et ₃ N | H ₂ O | 65 |

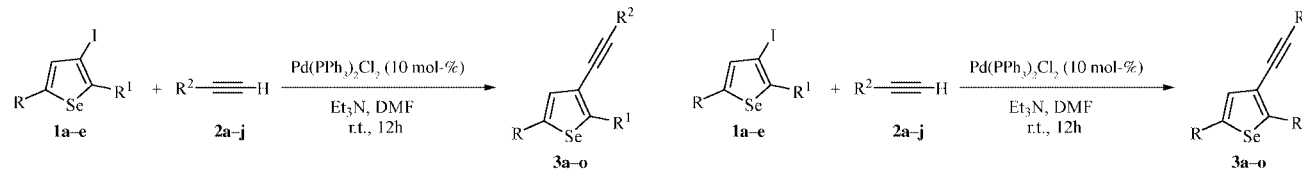
[a] Reaction time was 12 h.

The reaction worked well for a variety of propargylic alcohols (Table 3). Both hindered and nonhindered propargylic alcohols gave the desired products in excellent yields (Table 3, Entries 1–5). Our experiments showed that the reaction with propargylic ether gave the coupled product in moderate yield (Table 3, Entry 6). Alkynes containing an aryl or vinyl group were coupled in excellent yields (Table 3, Entries 7 and 8). We found that steric effects have an influence on the coupling reaction, as alkyne **2j** containing a *tert*-butyl group gave a lower yield of product relative to that obtained with *n*-pentane-substituted alkyne **2i** (Table 3, Entry 9 vs. 10).

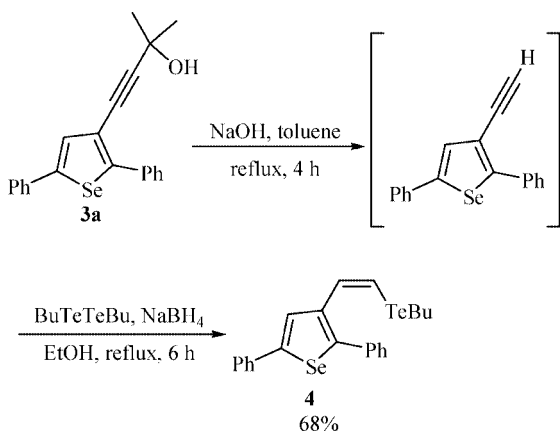
In an attempt to broaden the scope of our synthetic procedure, the possibility of performing the reaction with other 3-iodoselenophenes containing a hydroxy, an aryl or an alkyl group within the side chain was also investigated. As illustrated in Table 3, the cross-coupling reaction of **1b–e** with alkynes, under the same reaction conditions, led to corresponding coupling products **3k–o** in high yields (Table 3, Entries 11–15).

The 3-alkynylselenophenes obtained by this protocol appear highly promising as intermediates in the preparation of more highly substituted selenophenes. To demonstrate this, we carried out the synthesis of vinylic telluride **4** from compound **3a**. Many classes of organotellurium compounds have been prepared and studied to date and vinylic tellurides are certainly the most useful and promising of these in organic synthesis.^[9] Thus, 3-alkynylselenophene **3a** was treated with NaOH in toluene and heated under reflux for 4 h. The terminal alkyne generated in situ was treated with BuTeTeBu and NaBH₄ in ethanol, and the reaction mixture was stirred under reflux for 6 h to give corresponding vinylic telluride **4** in 68% yield (Scheme 2).

Table 3. Cross-coupling reaction of 3-iodoselenophenes **1a–e** and alkynes **2a–j**.

|  | | | | | | | | | |
|--|-----------|-----------|-----------|--------------------------|-------|-----------|-----------|-----------|--------------------------|
| Entry | Substrate | Alkyne | Product | Yield [%] ^[a] | Entry | Substrate | Alkyne | Product | Yield [%] ^[a] |
| 1 | 1a | 2a | 3a | 91 | 9 | 1a | 2i | 3i | 97 |
| 2 | 1a | 2b | 3b | 97 | 10 | 1a | 2j | 3j | 70 |
| 3 | 1a | 2c | 3c | 86 | 11 | 1b | 2a | 3k | 83 |
| 4 | 1a | 2d | 3d | 91 | 12 | 1b | 2g | 3l | 94 |
| 5 | 1a | 2e | 3e | 74 | 13 | 1c | 2a | 3m | 94 |
| 6 | 1a | 2f | 3f | 67 | 14 | 1d | 2a | 3n | 78 |
| 7 | 1a | 2g | 3g | 94 | 15 | 1e | 2a | 3o | 90 |
| 8 | 1a | 2h | 3h | 93 | | | | | |

[a] Yields of **3a–o** are given for isolated products.

Scheme 2. Synthesis of vinylic telluride **4**.

Conclusions

We have explored the Sonogashira reaction of 3-iodoselenophenes with several terminal alkynes in the presence of a catalytic amount of Pd(PPh₃)₂Cl₂ with DMF as the solvent and Et₃N as the base under mild cocatalyst-free conditions. We thus established a new route for the preparation of 3-alkynylselenophene derivatives, which were produced in excellent yields. The 3-alkynylselenophenes obtained appear to be highly promising as intermediates in the preparation of more highly substituted selenophenes. Studies of the biological activity of these compounds are under study in our lab.

Experimental Section

General Procedure for Iodoselenophene–Alkyne Cross-Coupling Reactions: To a Schlenk tube, under an atmosphere of argon, containing the appropriate 3-iodoselenophene (0.50 mmol) in DMF (2.5 mL) was added Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.035 g, 0.05 mmol). The resulting solution was stirred for 5 min at room temperature. After this time, the appropriate terminal alkyne (1.5 mmol) dissolved in Et₃N (1 mL) was added dropwise, and the reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 12 h. After this time, the mixture was diluted with CH₂Cl₂ (20 mL) and washed with brine (3 × 20 mL). The organic phase was separated, dried with MgSO₄ and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (ethyl acetate/hexane, 1:8).

Diphenylselenophen-3-yl)-2-methyl-but-3-yn-ol (3a): Yield: 0.166 g (91%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.83–7.81 (m, 2 H), 7.54–7.50 (m, 3 H), 7.42–7.29 (m, 6 H), 2.11 (s, 1 H), 1.60 (s, 6 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 151.7, 147.4, 135.5, 135.4, 129.5, 128.9, 128.4, 128.1, 128.0, 127.9, 125.9, 119.9, 94.6, 79.4, 65.6, 31.2 ppm. MS: *m/z* (%) = 347 (100), 305 (77), 281 (61), 128 (50), 77 (21). HRMS: calcd. for C₂₁H₁₈OSe 366.0523; found 366.0529.

1-(2,5-Diphenylselenophen-3-yl)-3-methylpent-1-yn-3-ol (3b): Yield: 0.183 g (97%). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.83–7.78 (m, 2 H), 7.56–7.50 (m, 3 H), 7.44–7.29 (m, 6 H), 2.07 (s, 1 H), 1.76 (q, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 1.54 (s, 3 H), 1.05 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 151.7, 147.4, 135.5, 135.4, 129.7, 128.9, 128.4, 128.1, 128.0, 127.9, 126.0, 120.0, 93.7, 80.5, 69.2, 36.4,

29.1, 9.0 ppm. MS: *m/z* (%) = 361 (100), 332 (53), 317 (22), 281 (71), 206 (44), 129 (56), 77 (35). HRMS: calcd. for C₂₂H₂₀OSe 380.0679; found 380.0683.

1-(2,5-Diphenylselenophen-3-ylethynyl)cyclohexanol (3c): Yield: 0.174 g (86%). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.84–7.79 (m, 2 H), 7.56–7.51 (m, 3 H), 7.43–7.29 (m, 6 H), 2.12 (s, 1 H), 1.72–1.52 (m, 8 H), 1.36–1.17 (m, 2 H) ppm. ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 151.6, 147.4, 135.5, 135.4, 129.8, 128.9, 128.4, 128.1, 128.0, 127.9, 126.0, 120.2, 93.8, 81.3, 69.3, 39.9, 25.2, 23.3 ppm. MS: *m/z* (%) = 387 (100), 305 (32), 281 (65), 206 (47), 129 (63), 77 (41). HRMS: calcd. for C₂₄H₂₂OSe 406.0836; found 406.0831.

1-(2,5-Diphenylselenophen-3-yl)pent-1-yn-3-ol (3d): Yield: 0.166 g (91%). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.83–7.78 (m, 2 H), 7.55–7.50 (m, 3 H), 7.44–7.29 (m, 6 H), 4.54–4.49 (m, 1 H), 2.00 (s, 1 H), 1.87–1.73 (m, 2 H), 1.04 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H) ppm. ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 151.9, 147.5, 135.5, 135.4, 129.7, 128.9, 128.5, 128.1, 128.0, 127.9, 126.0, 119.9, 90.9, 82.0, 64.3, 30.8, 9.4 ppm. MS: *m/z* (%) = 347 (100), 318 (21), 281 (69), 206 (52), 129 (73), 77 (35). HRMS: calcd. for C₂₁H₁₈OSe 366.0523; found 366.0528.

3-(2,5-Diphenylselenophen-3-yl)prop-2-yn-1-ol (3e): Yield: 0.128 g (74%). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.82–7.77 (m, 2 H), 7.55–7.29 (m, 9 H), 4.46 (s, 2 H), 1.78 (s, 1 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 152.2, 147.6, 135.4, 135.3, 129.7, 128.9, 128.6, 128.2, 128.0, 127.9, 125.9, 119.8, 88.2, 82.7, 51.6 ppm. MS: *m/z* (%) = 319 (100), 281 (55), 206 (47), 129 (63), 77 (40). HRMS: calcd. for C₁₉H₁₄OSe 338.0210; found 338.0207.

3-(3-Ethoxyprop-1-ynyl)-2,5-diphenylselenophene (3f): Yield: 0.122 g (67%). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.83–7.78 (m, 2 H), 7.55–7.50 (m, 3 H), 7.44–7.29 (m, 6 H), 4.34 (s, 2 H), 2.61 (q, *J* = 6.9 Hz, 2 H), 1.24 (t, *J* = 6.9 Hz, 3 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 152.1, 147.5, 135.5, 135.4, 129.8, 128.9, 128.5, 128.1, 128.0, 127.9, 126.0, 120.0, 86.5, 83.1, 65.4, 58.6, 15.0 ppm. MS: *m/z* (%) = 365 (100), 320 (73), 281 (41), 206 (61), 129 (55), 77 (47). HRMS: calcd. for C₂₁H₁₈OSe 366.0523; found 366.0518.

2,5-Diphenyl-3-phenylethynylselenophene (3g): Yield: 0.180 g (94%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.92–7.89 (m, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.58–7.56 (m, 2 H), 7.49–7.29 (m, 11 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 151.8, 147.5, 135.7, 135.5, 131.4, 129.6, 129.0, 128.6, 128.4, 128.16, 128.15, 128.14, 128.0, 126.1, 123.4, 120.6, 90.3, 86.9 ppm. MS: *m/z* (%) = 383 (100), 306 (56), 282 (77), 204 (38), 128 (51), 101 (19), 77 (28). HRMS: calcd. for C₂₄H₁₆Se 384.0417; found 384.0411.

3-Cyclohex-1-enylethynyl-2,5-diphenylselenophene (3h): Yield: 0.180 g (93%). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.88–7.83 (m, 2 H), 7.57–7.25 (m, 9 H), 6.19–6.14 (m, 1 H), 2.22–2.12 (m, 4 H), 1.68–1.59 (m, 4 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 150.5, 147.0, 135.8, 135.6, 135.1, 129.8, 128.9, 128.4, 128.0, 127.9, 127.8, 126.0, 121.0, 120.8, 92.4, 84.2, 28.9, 25.8, 22.3, 21.5 ppm. MS: *m/z* (%) = 387 (100), 306 (65), 281 (56), 206 (42), 129 (39), 77 (62). HRMS: calcd. for C₂₄H₂₀Se 388.0730; found 388.0734.

3-Hept-1-ynyl-2,5-diphenylselenophene (3i): Yield: 0.182 g (97%). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 7.87–7.83 (m, 2 H), 7.56–7.49 (m, 3 H), 7.41–7.28 (m, 6 H), 2.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 1.67–1.49 (m, 2 H), 1.46–1.28 (m, 4 H), 0.91 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 150.3, 146.9, 135.8, 135.6, 130.2, 128.9, 128.4, 127.9, 127.8, 127.8, 126.0, 121.3, 91.7, 77.7, 31.1, 28.2, 22.2, 19.5, 14.0 ppm. MS: *m/z* (%) = 377 (100), 362 (73), 348 (33), 334 (30), 320 (26), 281 (56), 206 (58), 129 (61), 77 (53). HRMS: calcd. for C₂₃H₂₂Se 378.0887; found 378.0882.

3-(3,3-Dimethylbut-1-ynyl)-2,5-diphenylselenophene (3j): Yield: 0.127 g (70%). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 7.89–7.85 (m, 2 H), 7.56–7.48 (m, 3 H), 7.44–7.27 (m, 6 H), 1.31 (s, 9 H) ppm. ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ = 150.2, 146.8, 135.8, 135.6, 130.1, 128.9, 128.3, 127.9, 127.8, 127.7, 126.0, 121.2, 99.6, 76.5, 30.8, 28.2 ppm. MS: m/z (%) = 363 (100), 318 (63), 281 (68), 206 (42), 129 (58), 77 (39). HRMS: calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{Se}$ 364.0730; found 364.0733.

4-(2,5-Dibutylselenophen-3-yl)-2-methylbut-3-yn-2-ol (3k): Yield: 0.134 g (83%). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 6.76 (s, 1 H), 2.89 (t, J = 7.8 Hz, 2 H), 2.75 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.07 (s, 1 H), 1.70–1.56 (m, 10 H), 1.49–1.28 (m, 4 H), 0.97–0.88 (m, 6 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 155.0, 148.5, 128.0, 119.6, 94.6, 78.5, 65.7, 34.3, 34.2, 32.1, 31.6, 31.1, 22.1, 22.0, 13.8, 13.7 ppm. MS: m/z (%) = 307 (100), 278 (34), 242 (77), 211 (63), 183 (52), 155 (39), 129 (32). HRMS: calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{OSe}$ 326.1149; found 326.1153.

2,5-Dibutyl-3-phenylethynylselenophene (3l): Yield: 0.161 g (94%). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 7.55–7.45 (m, 2 H), 7.36–7.28 (m, 3 H), 6.88 (s, 1 H), 3.00 (t, J = 7.8 Hz, 2 H), 2.78 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 1.76–1.30 (m, 8 H), 0.99–0.89 (m, 6 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 155.2, 148.5, 131.3, 128.2, 128.1, 127.8, 123.8, 120.3, 90.1, 85.9, 34.5, 34.3, 32.2, 31.3, 22.2, 22.1, 13.8, 13.7 ppm. MS: m/z (%) = 343 (100), 266 (72), 242 (70), 211 (51), 183 (62), 155 (44), 129 (47). HRMS: calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{Se}$ 344.1043; found 344.1048.

4-(2,5-Di-*p*-methylphenylselenophen-3-yl)-2-methylbut-3-yn-2-ol (3m): Yield: 0.184 g (94%). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.44–7.40 (m, 3 H), 7.22–7.15 (m, 4 H), 2.38–2.36 (m, 6 H), 1.99 (s, 1 H), 1.60 (s, 6 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 151.5, 147.0, 138.1, 137.9, 132.8, 132.7, 129.6, 129.2, 129.0, 127.8, 125.9, 119.4, 94.5, 79.7, 65.7, 31.3, 21.3, 21.2 ppm. MS: m/z (%) = 375 (100), 345 (47), 309 (78), 128 (58), 91 (57). HRMS calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{OSe}$ 394.0836; found 394.0840.

4-(2-Butyl-5-phenylselenophen-3-yl)-2-methylbut-3-yn-2-ol (3n): Yield: 0.134 g (78%). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 7.77–7.72 (m, 2 H), 7.40–7.25 (m, 3 H), 6.96 (s, 1 H), 2.81 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.02 (s, 1 H), 1.73–1.56 (m, 8 H), 1.41 (sext., J = 7.5 Hz, 2 H), 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3 H) ppm. ^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): δ = 150.6, 150.4, 135.9, 130.7, 128.3, 127.9, 127.7, 118.4, 94.2, 79.8, 65.7, 34.2, 32.2, 31.2, 22.1, 13.8 ppm. MS: m/z (%) = 327 (100), 297 (52), 261 (56), 246 (33), 232 (21), 155 (45), 128 (42), 77 (34). HRMS: calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{OSe}$ 346.0836; found 346.0831.

4-[5-(1-Hydroxy-1-methylethyl)-2-phenylselenophen-3-yl]-2-methylbut-3-yn-2-ol (3o): Yield: 0.156 g (90%). ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 7.76–7.71 (m, 2 H), 7.40–7.25 (m, 3 H), 7.05 (s, 1 H), 2.61 (s, 1 H), 2.46 (s, 1 H), 1.62 (s, 6 H), 1.55 (s, 6 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 159.6, 151.1, 135.7, 128.3, 127.95, 127.94, 127.8, 118.4, 94.1, 79.6, 72.7, 65.6, 31.9, 31.2 ppm. MS: m/z (%) = 311 (100), 281 (72), 245 (45), 206 (31), 128 (56), 77 (21). HRMS: calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Se}$ 348.0629; found 348.0624.

3-(2-Butyltellanylvinyl)-2,5-diphenylselenophene (4): Powered NaOH (0.044g; 1.1 mmol) was added to a two-neck round-bottomed flask, equipped with a reflux condenser, containing a solution of alkynylselenophene **3a** (0.365g, 1.0 mmol) in dry toluene (2 mL) under an argon atmosphere. The mixture was slowly heated to reflux. The reaction mixture became dark brown and was heated at reflux for 4 h. The resulting solution was cooled to room temperature and a solution of dibutylditelluride (0.185g; 0.5 mmol) in 95% EtOH (10 mL) was added. NaBH_4 (0.092g; 2.5 mmol) was added with vigorous stirring and gas evolution was observed during addition. The reaction mixture was stirred at reflux for 6 h, allowed

to reach room temperature, diluted with EtOAc (60 mL) and washed with brine (3×30 mL) and water (3×30 mL). The organic phase was dried with anhydrous MgSO_4 , the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (hexane). Yield: 0.335 g (68%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.80 (s, 1 H), 7.59–7.57 (m, 2 H), 7.48–7.23 (m, 9 H), 6.91 (d, J = 10.8 Hz, 1 H), 2.76 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 1.83 (quint., J = 7.4 Hz, 2 H), 1.42 (sext., J = 7.4 Hz, 2 H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 148.1, 138.6, 136.1, 132.9, 129.6, 129.4, 128.9, 128.5, 127.7, 127.6, 126.1, 125.3, 124.2, 105.1, 34.0, 24.9, 13.4, 8.4 ppm. MS: m/z (%) = 495 (100), 438 (25), 311 (86), 282 (70), 210 (62), 204 (38), 184 (75), 128 (51), 77 (25). HRMS: calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{SeTe}$ 495.9949; found 495.9954.

Supporting Information (see footnote on the first page of this article) Spectroscopic data for **3a–o** and **4**.

Acknowledgments

We are grateful to Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (SAUX) and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul for a fellowship and financial support.

- [1] a) K. Masui, H. Ikegami, A. Mori, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5074–5075; b) G. Zeni, C. W. Nogueira, R. B. Panatieri, D. O. Silva, P. H. Menezes, A. L. Braga, C. C. Silveira, H. A. Stefani, J. B. T. Rocha, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7921–7923; c) G. Zeni, D. S. Lüdtke, C. W. Nogueira, R. B. Panatieri, A. L. Braga, C. C. Silveira, H. A. Stefani, J. B. T. Rocha, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8927–8930; d) J. P. Parrish, Y. C. Jung, R. J. Floyd, K. W. Jung, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7899–7902.
- [2] a) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467–4470; b) K. Takahashi, Y. Kuroyama, K. Sonogashira, N. Hagihara, *Synthesis* **1980**, 627–630. For a review, see: c) E. Negishi, L. Anastasia, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1979–2017; d) K. Sonogashira in *Metal Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Eds.: F. Diederich, P. J. Stang), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.
- [3] J. J. Li, G. W. Gribble in *Palladium in Heterocyclic Chemistry*, Tetrahedron Organic Chemistry Series, Pergamon, Amsterdam, **2000**, vol. 2, pp. 3–621.
- [4] a) G. Zeni, R. B. Panatieri, E. Lissner, P. H. Menezes, A. L. Braga, H. A. Stefani, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 819–821; b) D. Alves, C. W. Nogueira, G. Zeni, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8761–8764.
- [5] J. Lam, H. Breteler, T. Arnason, L. Hansen in *Chemistry and Biology of Naturally-Occurring Acetylenes and Related Compounds*, Elsevier, Amsterdam, **1988**.
- [6] a) J. Nakayama, T. Konishi, *Heterocycles* **1988**, *27*, 1731–1754; b) M. Kuroda, J. Nakayama, M. Hoshino, N. Furusho, T. Kawata, S. Ohba, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3735–3748.
- [7] a) O. S. R. Barros, A. Favero, C. W. Nogueira, P. H. Menezes, G. Zeni, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2179–2182; b) P. Prediger, A. V. Moro, C. W. Nogueira, L. Savegnago, J. B. T. Rocha, G. Zeni, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3786–3792; c) O. S. R. Barros, C. W. Nogueira, E. C. Stangherlin, P. H. Menezes, G. Zeni, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1552–1557; d) G. Zeni, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2647–2651; e) R. P. Panatieri, J. S. Reis, L. P. Borges, C. W. Nogueira, G. Zeni, *Synlett* **2006**, *18*, 3161–3163.
- [8] D. Alves, C. Luchese, C. W. Nogueira, G. Zeni, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6726–6734.

- [9] a) G. Zeni, D. S. Ludtke, R. B. Panatieri, A. L. Braga, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1032–1076; b) N. Petragnani, H. A. Stefani, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1613–1679; c) G. Zeni, A. L. Braga, H. A. Stefani, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 731–738; d) J. V. Comasseto, L. W. Ling, N. Petragnani, H. A. Stefani, *Synthesis* **1997**, 373.

Received: July 28, 2007

Published Online: November 2, 2007