

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

**CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA DE
CALCOGENETOS HOMOPROPARGÍLICOS:
SÍNTESE E REATIVIDADE DE
CALCOGENOFENOS**

TESE DE DOUTORADO

Ricardo Frederico Schumacher

**Santa Maria, RS, Brasil
2012**

**CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA DE CALCOGENETOS
HOMOPROPARGÍLICOS: SÍNTESE E REATIVIDADE DE
CALCOGENOFENOS**

Ricardo Frederico Schumacher

Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração Química Orgânica, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM,RS), como requisito parcial para a obtenção do grau de **Doutor em Química.**

Orientador: Prof. Dr. Gilson Zeni

**Santa Maria, RS, Brasil
2012**

Ficha catalográfica elaborada através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Central da UFSM, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Schumacher, Ricardo Frederico
CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA DE CALCOGENETOS
HOMOPROPARGÍLICOS: SÍNTESE E REATIVIDADE DE
CALCOGENOFENOS / Ricardo Frederico Schumacher.-2012.
251 p.; 30cm

Orientador: Gilson Zeni
Coorientador: Diego Alves
Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Programa de
Pós-Graduação em Química, RS, 2012

1. Ciclização Eletrofílica 2. Selenofeno 3. Tiofeno 4.
Iodo 5. Haleto de Cobre (II) I. Zeni, Gilson II. Alves,
Diego III. Título.

**Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências Naturais e Exatas
Programa de Pós-Graduação em Química**

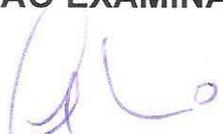
A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Tese

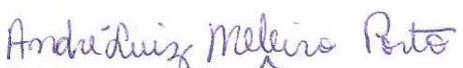
**CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA DE CALCOGENETOS
HOMOPROPARGÍLICOS: SÍNTESE E REATIVIDADE DE
CALCOGENOFENOS**

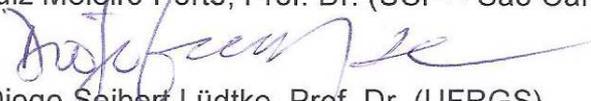
elaborada por
Ricardo Frederico Schumacher

Como requisito parcial para a obtenção do grau de
Doutor em Química

COMISSÃO EXAMINADORA:


Prof. Dr. Gilson Zeni
(Presidente/Orientador)


André Luiz Meleiro Porto, Prof. Dr. (USP – São Carlos)


Diogo Seibert Lüdtke, Prof. Dr. (UFRGS)


Gelson Perin, Prof. Dr. (UFPel)


Rodrigo Barroso Panatieri, Prof. Dr. (UFU)

Santa Maria, 30 de Agosto de 2012.

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

*A Roberta, minha namorada, meu amor, minha amiga e
companheira para todos os momentos.
Meus sinceros agradecimentos pelas muitas horas
dedicadas as conversas e apoio, a sua paciência e compreensão.
Com amor quero também dedicar esse trabalho a você!*

Ao Prof. Gilson Zeni, meus sinceros agradecimentos pela orientação desde a iniciação científica. Fica aqui expresso a minha gratidão pelo apoio, amizade e principalmente pelos conhecimentos transmitidos como pesquisador e orientador.

*A Prof^a. Cristina Nogueira, meus agradecimentos
pelos conhecimentos transmitidos, apoio e amizade
durante estes anos. Obrigado por tudo.*

AGRADECIMENTOS

Aos antigos: Rodrigo, Jesus, Diego, Olga, Patrícia, Joel, Flávia, Caroline, Daniela e atuais: Alisson, Anderson, Zé Neto, Juliano, André, Benhur, Adriane, Rafaela, Filipe, Renan, Tamíres, Kamila; colegas e amigos, deixo o meu muito obrigado pela amizade, paciência, parceria, conversa e apoio em todos os momentos.

Ao colega Alisson pela colaboração no desenvolvimento desse trabalho.

Aos colegas do laboratório da Prof^a. Cristina, desde os primeiros tempos de minha iniciação científica, pela amizade, companheirismo, colaborações e convivência diária.

Aos amigos do laboratório do Prof. Braga, Oscar e Luciano antigos e novos, pela amizade e companheirismo.

Aos amigos do laboratório do Prof. Cláudio.

Aos docentes do curso de Pós-graduação em Química da UFSM pelos ensinamentos.

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

Aos funcionários do curso de Química.

Ao Professor Carsten Bolm por me receber em seu laboratório para um estágio do tipo Doutorado Sanduíche (SWE - CNPq).

Aos professores Oscar, Luciano, Nilo e Paulo M. pelas valiosas sugestões e contribuições neste trabalho.

Aos professores André, Diogo, Gelson e Rodrigo por aceitarem o convite para participarem da banca de avaliação desta tese.

Às agências financiadoras FAPERGS, CAPES e CNPq pelos auxílios concedidos. Ao CNPq, em especial, pelas bolsas de pós-graduação e SWE.

"Sem imaginação o cientista não descobre nada, uma vez que a essência da descoberta requer que ele olhe para as coisas que todas as pessoas veem, mas perceba coisas que ninguém nunca viu".

Linus Pauling

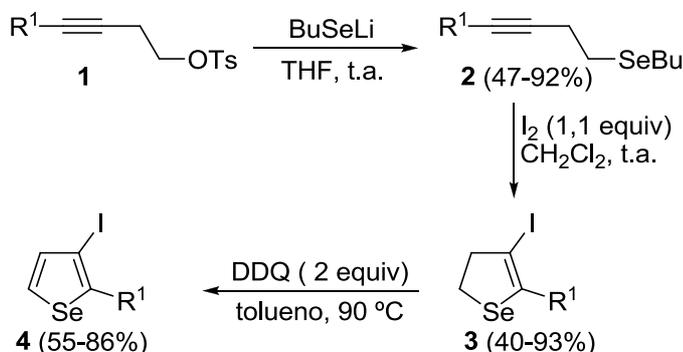
RESUMO

Título: **Ciclização Eletrofílica de Calcogenetos Homopropargílicos: Síntese e Reatividade de Calcogenofenos**

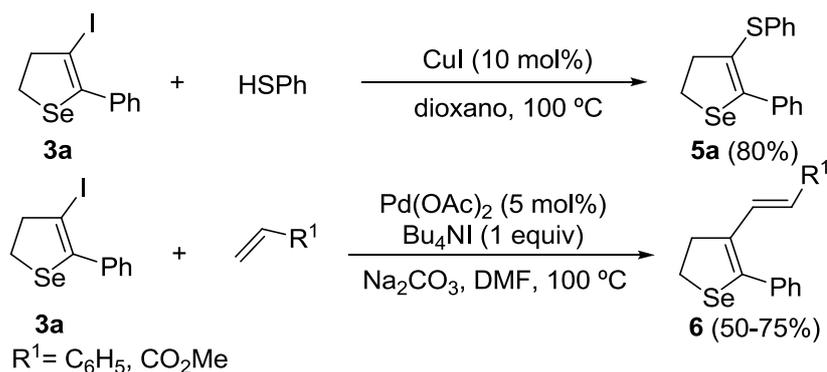
Autor: Ricardo Frederico Schumacher

Orientador: Prof. Dr. Gilson Zeni

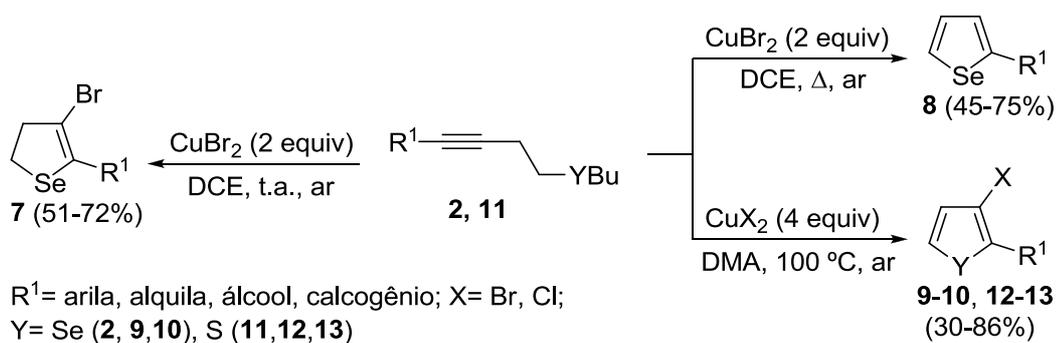
No presente trabalho, uma série de selenetos homopropargílicos **2** foram preparados a partir do tosilato correspondente **1** e butilselenolato de lítio, via reações de substituição nucleofílica (S_N2). O composto **2** foi submetido a reação de ciclização eletrofílica utilizando-se iodo molecular como eletrófilo. Essa metodologia permitiu a obtenção de novos derivados de 4-iodo-2,3-di-idroselenofeno **3** em rendimentos de bons a excelentes. Adicionalmente, alguns 4-iodo-2,3-di-idroselenofenos **3** foram submetidos a reação de desidrogenação utilizando-se 2 equivalentes de DDQ, formando os correspondentes 3-iodoselenofenos **4**.



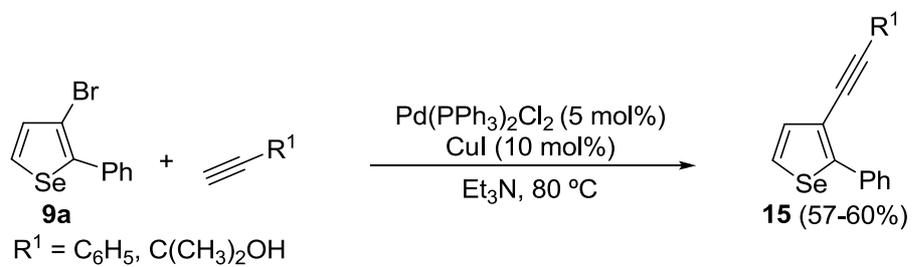
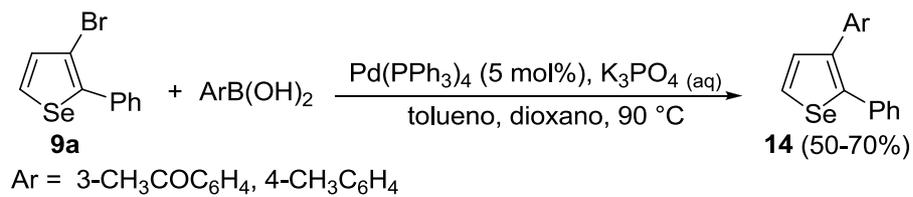
Com a finalidade de avaliar a potencial reatividade dos 4-iodo-2,3-di-idroselenofenos, o composto **3a** foi selecionado como material de partida para um aumento na sua complexidade estrutural. O composto **3a** foi submetido à reação de acoplamento do tipo Ullmann catalisada por CuI com benzenotiol e a reação de acoplamento do tipo Heck catalisada por paládio com alcenos terminais.



Posteriormente, utilizou-se de haletos de cobre (II) para promover reações de ciclização. Os 4-bromo-2,3-di-idroselenofenos **7** foram obtidos através de uma condição branda usando-se CuBr_2 em DCE a temperatura ambiente, livre de atmosfera inerte. Submetendo o seleneto homopropargílico **2** a CuBr_2 em DCE e temperatura de refluxo, os selenofenos 2-substituídos **8** foram obtidos em rendimentos satisfatórios. Uma metodologia para obtenção de derivados de selenofeno **9-10** e tiofeno **12-13** halosubstituídos na posição 3 do anel heteroaromático por fim é descrita. Utilizando-se haletos de cobre (II) em DMA a 100 °C, uma série de calcogenofenos foi preparada em sistema aberto. Com sucesso CuBr_2 e CuCl_2 foram utilizados, fornecendo os produtos em bons rendimentos.



Finalmente, com a finalidade de estudar a aplicação dos compostos obtidos via a reação de ciclização / desidrogenação “one pot”, o composto 3-bromo-2-fenilselonefeno **9a**, foi escolhido para ser empregado em reações de acoplamento do tipo Sonogashira catalisada por paládio, bem como em reações de acoplamento do tipo Suzuki.



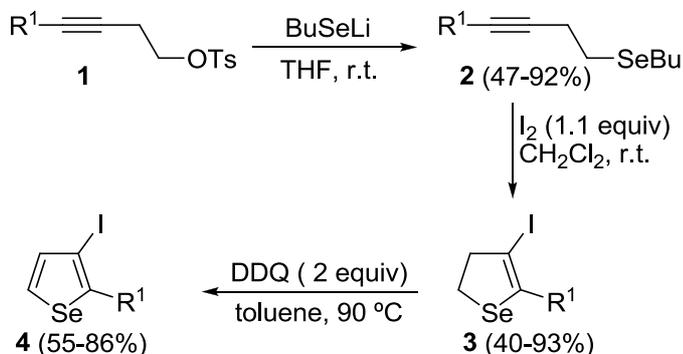
ABSTRACT

Title: **Electrophilic Cyclization of Homopropargyl Chalcogenides: Synthesis and Reactivity of Chalcogenophenes**

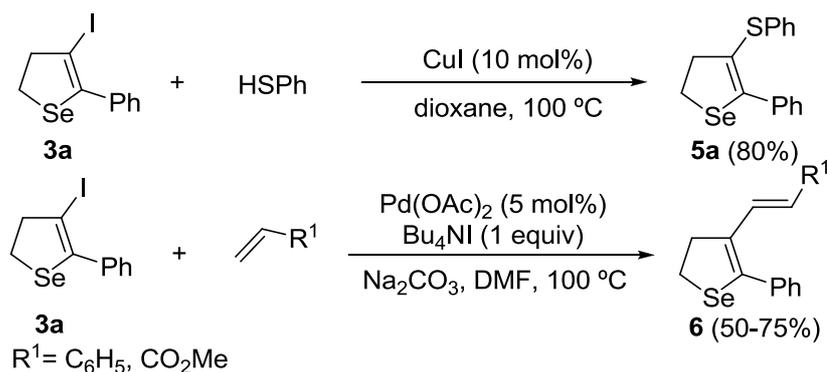
Author: Ricardo Frederico Schumacher

Academic Advisor: Prof. Dr. Gilson Zeni

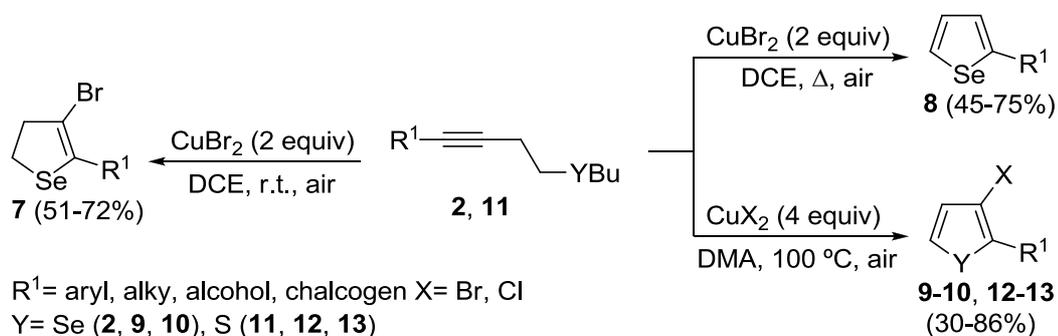
On the present work, a series of homopropargyl selenides **2**, were prepared from the corresponding tosylates **1** and lithium butylselenolate, by a nucleophilic substitution reaction (S_N2). The compound **2** was submitted to a electrophilic cyclization reaction using molecular iodine as electrophile. This methodology allow to obtain new 4-iodo-2,3-dihydroselephenes derivatives **3** in good to excellent yields. Additionally, some 4-iodo-2,3-dihydroselephenes **3** were submitted to a dehydrogenative reaction by using 2 equivalents of DDQ, providing the corresponding 3-iodoselenophenes **4**.



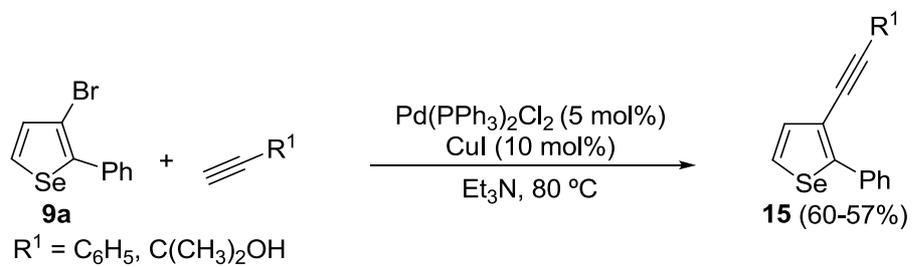
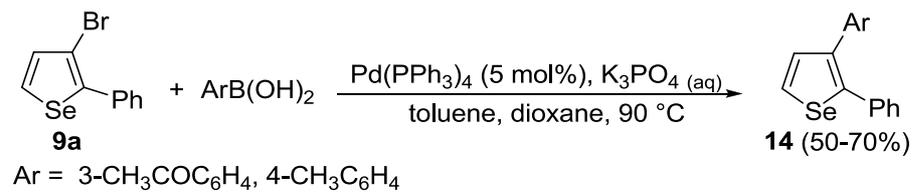
In order to evaluate the potential reactivity of 4-iodo-2,3-dihydroselephenes, the compound **3a** was selected as starting material to increasing the structural complexity. The compound **3a** was submitted to a CuI catalyzed Ullmann-type cross-coupling reaction with benzenethiol and the palladium catalyzed Heck-type cross-coupling reaction with terminal alkenes.



On a second moment, copper (II) halides were used to promote the cyclization reaction. By using a mild condition of CuBr_2 in DCE at room temperature, free of inert atmosphere, the 4-bromo-2,3-dihydroselenophenes **7** were obtained. Submitting the homopropargyl selenide **2** to CuBr_2 in DCE at reflux temperature, the 2-substitutedselenophenes **8** were obtained in satisfactory yields. A methodology to obtain halosubstituted selenophene **9-10** and thiophene **12-13** derivatives at 3 position of the heteroaromatic ring is described. Using copper (II) halides in DMA at 100 °C, a wide range of chalcogenophenes were synthesized in an open system. Successfully CuBr_2 and CuCl_2 were used, providing the products in good yields.



Finally, in order to study the application of the compounds obtained via the electrophilic cyclization/dehydrogenation “one pot” reaction, the product 3-bromo-2-phenylselenophene **9a**, was chosen to be employed in a Sonogashira-type cross-coupling reaction catalyzed by palladium, and as well as Suzuki-type cross-coupling reaction.



ÍNDICE

<i>Resumo</i>	ix
<i>Abstract</i>	xii
<i>Lista de Tabelas</i>	xviii
<i>Lista de Figuras</i>	xix
<i>Lista de Siglas, Abreviaturas e Símbolos</i>	xxv
<i>Introdução e Objetivos</i>	01
Capítulo 1: Revisão da Literatura	11
1.1. <i>Compostos Heterocíclicos e Heteroaromáticos</i>	12
1.2. <i>Síntese e Reatividade de Calcogenofenos contendo átomos de Selênio e Telúrio</i>	14
1.3. <i>Síntese de Calcogenofenos contendo átomos de Enxofre, Selênio e Telúrio via Reação de Ciclização Eletrofílica</i>	23
Capítulo 2: Apresentação e Discussão dos Resultados	36
2.1. <i>Síntese dos Materiais de Partida: Butilselenetos Homopropargílicos</i>	38
2.2. <i>Reações de Ciclização Eletrofílica de Butilselenetos Homopropargílicos Mediada por I₂: Síntese de 4-Iodo-2,3-Di-idroselenofenos</i>	46
2.3. <i>Aplicação de 4-Iodo-2,3-Di-idroselenofeno em Reações de Desidrogenação por DDQ: Síntese de 3-Iodoselenofenos</i>	54
2.4. <i>Aplicação do 5-Fenil-4-Iodo-2,3-Di-idroselenofeno em Reações de Acoplamento do Tipo Ullmann e Heck: Síntese de 5-Fenil-4-Funcionalizado-2,3-Di-idroselenofeno</i>	55
2.5. <i>Reações de Ciclização de Butilselenetos Homopropargílicos Mediada por CuBr₂: Síntese de 4-Bromo-2,3-Di-idroselenofenos</i>	57
2.6. <i>Reações de Ciclização de Butilselenetos Homopropargílicos Mediada por CuBr₂: Síntese de 3-Haloselenofenos</i>	62
2.7. <i>Reações de Ciclização de Butilsulfetos Homopropargílicos Mediada por CuBr₂: Síntese de 3-Halotiofenos</i>	68
2.8. <i>Aplicação do 3-Bromo-2-Fenilselenofeno em Reações de Acoplamento do Tipo Suzuki e Sonogashira: Síntese de 2-Fenilselenofenos 3-Substituídos</i>	71

Considerações Finais e Conclusões	74
Capítulo 3: Parte Experimental	79
3.1. <i>Materiais e Métodos</i>	80
3.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	80
3.1.2. Espectrometria de Massas.....	80
3.1.3. Análise Elementar.....	81
3.1.4. Difração de Raio-X.....	81
3.1.5. Solventes e Reagentes.....	81
3.2. <i>Procedimentos Experimentais</i>	82
3.2.1. Preparação do Pd(PPh ₃) ₄	82
3.2.2. Preparação do Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	82
3.2.3. Procedimento geral para a preparação dos tosilatos homopropargílicos 1a-l	83
3.2.4. Procedimento geral para a preparação dos selenetos homopropargílicos 2a-l, 11a-e	83
3.2.5. Procedimento geral para a preparação dos selenetos homopropargílicos 2m-x	88
3.2.6. Procedimento geral para a clização eletrofílica: produtos 3a-s	92
3.2.7. Procedimento geral para a desidrogenação utilizando DDQ: Selenofenos 4a-f	97
3.2.8. Procedimento geral para a reação de acoplamento do tipo Ulmann catalisada por cobre do composto 3a com benzenotiol	99
3.2.9. Procedimento geral para a reação de acoplamento do tipo Heck catalisada por paládio do composto 3a com alcenos terminais.....	100
3.2.10. Procedimento geral para síntese de 4-bromo-2,3-di-idroselenofenos 7a-h	101
3.2.11. Procedimento geral para síntese de selenofenos 2-substituídos 8a-e	104
3.2.12. Procedimento geral para síntese de 3-haloselenofenos 9 e 10	105
3.2.13. Procedimento geral para síntese de 3-halotiofenos 12 e 13	111
3.2.14. Procedimento geral para a reação de acoplamento do tipo Suzuki catalisada por paládio do composto 9a com ácidos borônicos.....	114

3.2.15. Procedimento geral para a reação de acoplamento do tipo Sonogashira catalisada por paládio/cobre do composto 9a com alcinos terminais.....	115
Capítulo 4: Espectros Seleccionados	117
Referências Bibliográficas	213
Anexos	222

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Síntese de butilselenetos homopropargílicos 2a-l	42
Tabela 2 -	Síntese de selenetos homopropargílicos 2m-x	44
Tabela 3 -	Otimização das condições de iodociclicização.....	47
Tabela 4 -	Iodociclicização dos selenetos homopropargílicos 2	49
Tabela 5 -	Síntese de 3-iodoselenofenos 4 , desidrogenação por DDQ...	54
Tabela 6 -	Otimização das condições de reação para a síntese do 4-bromo-2,3-di-idroselenofeno 7	59
Tabela 7 -	Síntese de 4-bromo-2,3-di-idroselenofenos 7	61
Tabela 8 -	Otimização das condições de reação para a preparação dos selenofenos 8 e 9	64
Tabela 9 -	Síntese de selenofenos 2-substituídos 8	65
Tabela 10 -	Síntese de 3-haloselenofenos 9 e 10	66
Tabela 11 -	Síntese de 3-halotiofenos 12 e 13	68

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Fármacos mundialmente conhecidos.....	3
Figura 2 -	Estrutura do D-501036.....	5
Figura 3 -	Fármacos contendo unidades heterocíclicas.....	13
Figura 4 -	Calcogenofenos e análogos.....	14
Figura 5 -	Estrutura geral do 4-iodo-2,3-di-idroselenofeno 3	39
Figura 6 -	Projeção da estrutura cristalina do composto 3t	53
Figura 7 -	Espectro de RMN ^1H do composto 2a em CDCl_3 a 200 MHz	118
Figura 8 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 2a em CDCl_3 a 100 MHz	118
Figura 9 -	Espectro de RMN ^1H do composto 2b em CDCl_3 a 200 MHz	119
Figura 10 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 2b em CDCl_3 a 100 MHz	119
Figura 11 -	Espectro de RMN ^1H do composto 2c em CDCl_3 a 200 MHz	120
Figura 12 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 2c em CDCl_3 a 100 MHz	120
Figura 13 -	Espectro de RMN ^1H do composto 2d em CDCl_3 a 400 MHz	121
Figura 14 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 2d em CDCl_3 a 50 MHz	121
Figura 15 -	Espectro de RMN ^1H do composto 2e em CDCl_3 a 200 MHz	122
Figura 16 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 2e em CDCl_3 a 100 MHz	122
Figura 17 -	Espectro de RMN ^1H do composto 2f em CDCl_3 a 200 MHz	123
Figura 18 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 2f em CDCl_3 a 100 MHz	123
Figura 19 -	Espectro de RMN ^1H do composto 2g em CDCl_3 a 200 MHz	124
Figura 20 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 2g em CDCl_3 a 100 MHz	124
Figura 21 -	Espectro de RMN ^1H do composto 2h em CDCl_3 a 200 MHz	125
Figura 22 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 2h em CDCl_3 a 100 MHz	125
Figura 23 -	Espectro de RMN ^1H do composto 2i em CDCl_3 a 200 MHz	126
Figura 24 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 2i em CDCl_3 a 50 MHz	126
Figura 25 -	Espectro de RMN ^1H do composto 2j em CDCl_3 a 200 MHz	127
Figura 26 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 2j em CDCl_3 a 50 MHz	127
Figura 27 -	Espectro de RMN ^1H do composto 2l em CDCl_3 a 200 MHz	128
Figura 28 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 2l em CDCl_3 a 100 MHz	128
Figura 29 -	Espectro de RMN ^1H do composto 2m em CDCl_3 a 200 MHz	129
Figura 30 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 2m em CDCl_3 a 100 MHz	129
Figura 31 -	Espectro de RMN ^1H do composto 2n em CDCl_3 a 200 MHz	130

Figura 32 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 2n em CDCl_3 a 100 MHz	130
Figura 33 -	Espectro de RMN ^1H do composto 2o em CDCl_3 a 200 MHz	131
Figura 34 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 2o em CDCl_3 a 100 MHz	131
Figura 35 -	Espectro de RMN ^1H do composto 2p em CDCl_3 a 400 MHz	132
Figura 36 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 2p em CDCl_3 a 50 MHz	132
Figura 37 -	Espectro de RMN ^1H do composto 2q em CDCl_3 a 200 MHz	133
Figura 38 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 2q em CDCl_3 a 100 MHz	133
Figura 39 -	Espectro de RMN ^1H do composto 2r em CDCl_3 a 200 MHz	134
Figura 40 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 2r em CDCl_3 a 100 MHz	134
Figura 41 -	Espectro de RMN ^1H do composto 2s em CDCl_3 a 200 MHz	135
Figura 42 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 2s em CDCl_3 a 100 MHz	135
Figura 43 -	Espectro de RMN ^1H do composto 2t em CDCl_3 a 200 MHz	136
Figura 44 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 2t em CDCl_3 a 100 MHz	136
Figura 45 -	Espectro de RMN ^1H do composto 2u em CDCl_3 a 200 MHz	137
Figura 46 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 2u em CDCl_3 a 50 MHz	137
Figura 47 -	Espectro de RMN ^1H do composto 2v em CDCl_3 a 200 MHz	138
Figura 48 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 2v em CDCl_3 a 50 MHz	138
Figura 49 -	Espectro de RMN ^1H do composto 2x em CDCl_3 a 200 MHz	139
Figura 50 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 2x em CDCl_3 a 100 MHz	139
Figura 51 -	Espectro de RMN ^1H do composto 3a em CDCl_3 a 200 MHz	140
Figura 52 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 3a em CDCl_3 a 100 MHz	140
Figura 53 -	Espectro de RMN ^1H do composto 3a' em CDCl_3 a 200 MHz	141
Figura 54 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 3a' em CDCl_3 a 100 MHz	141
Figura 55 -	Espectro de RMN ^1H do composto 3b em CDCl_3 a 200 MHz	142
Figura 56 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 3b em CDCl_3 a 100 MHz	142
Figura 57 -	Espectro de RMN ^1H do composto 3c em CDCl_3 a 400 MHz	143
Figura 58 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 3c em CDCl_3 a 50 MHz	143
Figura 59 -	Espectro de RMN ^1H do composto 3d em CDCl_3 a 200 MHz	144
Figura 60 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 3d em CDCl_3 a 100 MHz	144
Figura 61 -	Espectro de RMN ^1H do composto 3e em CDCl_3 a 200 MHz	145
Figura 62 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 3e em CDCl_3 a 100 MHz	145
Figura 63 -	Espectro de RMN ^1H do composto 3f em CDCl_3 a 200 MHz	146
Figura 64 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 3f em CDCl_3 a 100 MHz	146

Figura 65 -	Espectro de RMN ^1H do composto 3g em CDCl_3 a 200 MHz	147
Figura 66 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 3g em CDCl_3 a 100 MHz	147
Figura 67 -	Espectro de RMN ^1H do composto 3h em CDCl_3 a 200 MHz	148
Figura 68 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 3h em CDCl_3 a 50 MHz	148
Figura 69 -	Espectro de RMN ^1H do composto 3i em CDCl_3 a 200 MHz	149
Figura 70 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 3i em CDCl_3 a 50 MHz	149
Figura 71 -	Espectro de RMN ^1H do composto 3j em CDCl_3 a 200 MHz	150
Figura 72 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 3j em CDCl_3 a 100 MHz	150
Figura 73 -	Espectro de RMN ^1H do composto 3l em CDCl_3 a 200 MHz	151
Figura 74 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 3l em CDCl_3 a 100 MHz	151
Figura 75 -	Espectro de RMN ^1H do composto 3m em CDCl_3 a 200 MHz	152
Figura 76 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 3m em CDCl_3 a 100 MHz	152
Figura 77 -	Espectro de RMN ^1H do composto 3n em CDCl_3 a 200 MHz	153
Figura 78 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 3n em CDCl_3 a 100 MHz	153
Figura 79 -	Espectro de RMN ^1H do composto 3o em CDCl_3 a 400 MHz	154
Figura 80 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 3o em CDCl_3 a 50 MHz	154
Figura 81 -	Espectro de RMN ^1H do composto 3p em CDCl_3 a 200 MHz	155
Figura 82 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 3p em CDCl_3 a 100 MHz	155
Figura 83 -	Espectro de RMN ^1H do composto 3q em CDCl_3 a 200 MHz	156
Figura 84 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 3q em CDCl_3 a 100 MHz	156
Figura 85 -	Espectro de RMN ^1H do composto 3r em CDCl_3 a 200 MHz	157
Figura 86 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 3r em CDCl_3 a 100 MHz	157
Figura 87 -	Espectro de RMN ^1H do composto 3s em CDCl_3 a 200 MHz	158
Figura 88 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 3s em CDCl_3 a 100 MHz	158
Figura 89 -	Espectro de RMN ^1H do composto 4b em CDCl_3 a 200 MHz	159
Figura 90 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 4b em CDCl_3 a 50 MHz	159
Figura 91 -	Espectro de RMN ^1H do composto 4c em CDCl_3 a 200 MHz	160
Figura 92 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 4c em CDCl_3 a 50 MHz	160
Figura 93 -	Espectro de RMN ^1H do composto 4e em CDCl_3 a 200 MHz	161
Figura 94 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 4e em CDCl_3 a 100 MHz	161
Figura 95 -	Espectro de RMN ^1H do composto 4f em CDCl_3 a 200 MHz	162
Figura 96 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 4f em CDCl_3 a 100 MHz	162
Figura 97 -	Espectro de RMN ^1H do composto 5a em CDCl_3 a 200 MHz	163

Figura 98 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 5a em CDCl_3 a 100 MHz	163
Figura 99 -	Espectro de RMN ^1H do composto 6a em CDCl_3 a 400 MHz	164
Figura 100 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 6a em CDCl_3 a 50 MHz	164
Figura 101 -	Espectro de RMN ^1H do composto 6b em CDCl_3 a 200 MHz	165
Figura 102 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 6b em CDCl_3 a 100 MHz	165
Figura 103 -	Espectro de RMN ^1H do composto 7a em CDCl_3 a 200 MHz	166
Figura 104 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 7a em CDCl_3 a 100 MHz	166
Figura 105 -	Espectro de RMN ^1H do composto 7b em CDCl_3 a 200 MHz	167
Figura 106 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 7b em CDCl_3 a 100 MHz	167
Figura 107 -	Espectro de RMN ^1H do composto 7c em CDCl_3 a 200 MHz	168
Figura 108 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 7c em CDCl_3 a 100 MHz	168
Figura 109 -	Espectro de RMN ^1H do composto 7d em CDCl_3 a 200 MHz	169
Figura 110 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 7d em CDCl_3 a 100 MHz	169
Figura 111 -	Espectro de RMN ^1H do composto 7e em CDCl_3 a 200 MHz	170
Figura 112 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 7e em CDCl_3 a 100 MHz	170
Figura 113 -	Espectro de RMN ^1H do composto 7f em CDCl_3 a 400 MHz	171
Figura 114 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 7f em CDCl_3 a 50 MHz	171
Figura 115 -	Espectro de RMN ^1H do composto 7g em CDCl_3 a 200 MHz	172
Figura 116 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 7g em CDCl_3 a 100 MHz	172
Figura 117 -	Espectro de RMN ^1H do composto 7h em CDCl_3 a 200 MHz	173
Figura 118 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 7h em CDCl_3 a 100 MHz	173
Figura 119 -	Espectro de RMN ^1H do composto 9a em CDCl_3 a 200 MHz	174
Figura 120 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 9a em CDCl_3 a 100 MHz	174
Figura 121 -	Espectro de RMN ^1H do composto 9b em CDCl_3 a 200 MHz	175
Figura 122 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 9b em CDCl_3 a 100 MHz	175
Figura 123 -	Espectro de RMN ^1H do composto 9c em CDCl_3 a 200 MHz	176
Figura 124 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 9c em CDCl_3 a 50 MHz	176
Figura 125 -	Espectro de RMN ^1H do composto 9d em CDCl_3 a 200 MHz	177
Figura 126 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 9d em CDCl_3 a 50 MHz	177
Figura 127 -	Espectro de RMN ^1H do composto 9e em CDCl_3 a 200 MHz	178
Figura 128 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 9e em CDCl_3 a 100 MHz	178
Figura 129 -	Espectro de RMN ^1H do composto 9f em CDCl_3 a 200 MHz	179
Figura 130 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 9f em CDCl_3 a 100 MHz	179

Figura 131 -	Espectro de RMN ^1H do composto 9g em CDCl_3 a 200 MHz	180
Figura 132 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 9g em CDCl_3 a 100 MHz	180
Figura 133 -	Espectro de RMN ^1H do composto 9h em CDCl_3 a 200 MHz	181
Figura 134 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 9h em CDCl_3 a 100 MHz	181
Figura 135 -	Espectro de RMN ^1H do composto 9i em CDCl_3 a 400 MHz	182
Figura 136 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 9i em CDCl_3 a 50 MHz	182
Figura 137 -	Espectro de RMN ^1H do composto 9j em CDCl_3 a 200 MHz	183
Figura 138 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 9j em CDCl_3 a 100 MHz	183
Figura 139 -	Espectro de RMN ^1H do composto 10a em CDCl_3 a 200 MHz	184
Figura 140 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 10a em CDCl_3 a 100 MHz	184
Figura 141 -	Espectro de RMN ^1H do composto 10b em CDCl_3 a 200 MHz	185
Figura 142 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 10b em CDCl_3 a 100 MHz	185
Figura 143 -	Espectro de RMN ^1H do composto 10c em CDCl_3 a 200 MHz	186
Figura 144 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 10c em CDCl_3 a 100 MHz	186
Figura 145 -	Espectro de RMN ^1H do composto 10d em CDCl_3 a 200 MHz	187
Figura 146 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 10d em CDCl_3 a 50 MHz	187
Figura 147 -	Espectro de RMN ^1H do composto 10e em CDCl_3 a 200 MHz	188
Figura 148 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 10e em CDCl_3 a 50 MHz	188
Figura 149 -	Espectro de RMN ^1H do composto 10f em CDCl_3 a 200 MHz	189
Figura 150 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 10f em CDCl_3 a 100 MHz	189
Figura 151 -	Espectro de RMN ^1H do composto 10g em CDCl_3 a 200 MHz	190
Figura 152 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 10g em CDCl_3 a 100 MHz	190
Figura 153 -	Espectro de RMN ^1H do composto 10h em CDCl_3 a 200 MHz	191
Figura 154 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 10h em CDCl_3 a 100 MHz	191
Figura 155 -	Espectro de RMN ^1H do composto 10i em CDCl_3 a 200 MHz	192
Figura 156 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 10i em CDCl_3 a 100 MHz	192
Figura 157 -	Espectro de RMN ^1H do composto 10j em CDCl_3 a 400 MHz	193
Figura 158 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 10j em CDCl_3 a 50 MHz	193
Figura 159 -	Espectro de RMN ^1H do composto 11a em CDCl_3 a 200 MHz	194
Figura 160 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 11a em CDCl_3 a 100 MHz	194
Figura 161 -	Espectro de RMN ^1H do composto 11b em CDCl_3 a 200 MHz	195
Figura 162 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 11b em CDCl_3 a 100 MHz	195
Figura 163 -	Espectro de RMN ^1H do composto 11c em CDCl_3 a 200 MHz	196

Figura 164 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 11c em CDCl_3 a 100 MHz	196
Figura 165 -	Espectro de RMN ^1H do composto 11d em CDCl_3 a 200 MHz	197
Figura 166 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 11d em CDCl_3 a 100 MHz	197
Figura 167 -	Espectro de RMN ^1H do composto 11e em CDCl_3 a 200 MHz	198
Figura 168 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 11e em CDCl_3 a 50 MHz	198
Figura 169 -	Espectro de RMN ^1H do composto 12a em CDCl_3 a 200 MHz	199
Figura 170 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 12a em CDCl_3 a 50 MHz	199
Figura 171 -	Espectro de RMN ^1H do composto 12b em CDCl_3 a 200 MHz	200
Figura 172 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 12b em CDCl_3 a 100 MHz	200
Figura 173 -	Espectro de RMN ^1H do composto 12c em CDCl_3 a 200 MHz	201
Figura 174 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 12c em CDCl_3 a 100 MHz	201
Figura 175 -	Espectro de RMN ^1H do composto 12d em CDCl_3 a 200 MHz	202
Figura 176 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 12d em CDCl_3 a 100 MHz	202
Figura 177 -	Espectro de RMN ^1H do composto 12e em CDCl_3 a 200 MHz	203
Figura 178 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 12e em CDCl_3 a 100 MHz	203
Figura 179 -	Espectro de RMN ^1H do composto 13a em CDCl_3 a 400 MHz	204
Figura 180 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 13a em CDCl_3 a 50 MHz	204
Figura 181 -	Espectro de RMN ^1H do composto 13b em CDCl_3 a 200 MHz	205
Figura 182 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 13b em CDCl_3 a 100 MHz	205
Figura 183 -	Espectro de RMN ^1H do composto 13c em CDCl_3 a 200 MHz	206
Figura 184 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 13c em CDCl_3 a 100 MHz	206
Figura 185 -	Espectro de RMN ^1H do composto 13d em CDCl_3 a 200 MHz	207
Figura 186 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 13d em CDCl_3 a 100 MHz	207
Figura 187 -	Espectro de RMN ^1H do composto 13e em CDCl_3 a 200 MHz	208
Figura 188 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 13e em CDCl_3 a 100 MHz	208
Figura 189 -	Espectro de RMN ^1H do composto 14a em CDCl_3 a 200 MHz	209
Figura 190 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 14a em CDCl_3 a 100 MHz	209
Figura 191 -	Espectro de RMN ^1H do composto 14b em CDCl_3 a 200 MHz	210
Figura 192 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 14b em CDCl_3 a 100 MHz	210
Figura 193 -	Espectro de RMN ^1H do composto 15a em CDCl_3 a 200 MHz	211
Figura 194 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 15a em CDCl_3 a 100 MHz	211
Figura 195 -	Espectro de RMN ^1H do composto 15b em CDCl_3 a 200 MHz	212
Figura 196 -	Espectro de RMN ^{13}C do composto 15b em CDCl_3 a 100 MHz	212

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AZT - Azidotimidina

CG-MS - Cromatografia Gasosa Acoplada a Detector de Massas

DBN - Diazabicyclo[3.4.0]-noneno

DDQ - 2,3-Dicloro-5,6-dicianobenzoquinona

DCE - 1,2-Dicloro Etano

DCM - Dicloro Metano

DMA - *N,N*-Dimetil Acetamida

DME - 1,2-Dimetoxietano

DMF - *N,N*-Dimetilformamida

DMSO - Dimetil sulfóxido

EX – Eletrófilo

HRMS - Espectrometria de Massas de Alta Resolução

LHMDS - Hexametildisililazida de lítio

MeCN - Acetonitrila

NBS - *N*-Bromosuccinimida

NIS - *N*-Iodosuccinimida

***m*CPBA** - Ácido metacloroperbenzóico

Ph - Fenila

RMN ¹³C - Ressonância Magnética Nuclear de Carbono Treze

RMN ¹H - Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

t.a. - Temperatura Ambiente

TBAF - Fluoreto de tetrabutyl amônio

THF - Tetraidrofurano

TMEDA - *N,N,N,N*-Tetrametiletilenodiamina

TMS – Tetrametilsilano

CCD – Cromatografia em camada delgada

Introdução e Objetivos

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Dentre os mais de 20 milhões de compostos cíclicos registrados atualmente no *Chemical Abstracts*, pelo menos a metade desses é constituída por sistemas heterocíclicos.¹ Embora a química orgânica sintética não tenha medido esforços na síntese dos mais diversos heterociclos, é na natureza que estão presentes os mais importantes e complexos constituintes dessa classe. Muitos dos processos biológicos envolvem compostos heterocíclicos, podendo esses ser encontrados nas coenzimas, vitaminas, porfirinas, DNA, RNA, entre outros. A natureza como a fonte mais rica em heterociclos, também é responsável por nos fornecer antibióticos, sintetizados por microorganismos, ou carboidratos presentes nos alimentos, constituídos de furanoses e piranoses.²

Mesmo que a natureza em sua totalidade seja uma fonte inesgotável de novos compostos heterocíclicos, a produção sintética de seus análogos vem crescendo exponencialmente, apresentando enormes avanços metodológicos e aplicações nas áreas medicinal, agroquímica e de produção de novos materiais. 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.³

A importância crescente dos compostos heterocíclicos é a notoriedade da aplicação de alguns representantes desta categoria no combate de doenças que podem reduzir drasticamente a qualidade de vida e em muitos casos levar a morte de milhares de pessoas. Dentre os 10 fármacos mais consumidos mundialmente, 8 deles apresentam estruturas heterocíclicas; para os 100 fármacos mais vendidos, os heterociclos estão presentes em 71 drogas.^{2a} Na figura 1 verifica-se alguns exemplos dessa classe que podem vir a reforçar as afirmações anteriores.

¹ Lipkus, A. H.; Yuan, Q.; Kucas, K. A.; Funk, S. A.; Bartelt III, W. F.; Schenck, R. J.; Trippe, A. J. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4443.

² (a) Quin, L. D.; Tyrell, J. A. In *Fundamentals of Heterocyclic Chemistry* Wiley/VCH, 2010, Weinheim. (b) Nogrady, T.; Weaver, D. F. *Medicinal Chemistry, A Molecular and Biochemical Approach* Oxford, 2005.

³ Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos*, Artemed Editora, Porto Alegre, RS, 2001, 53.

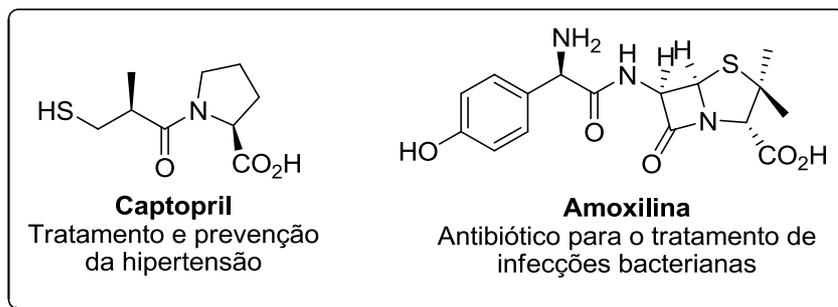


Figura 1 - Fármacos mundialmente conhecidos.

Com base na importância crescente na 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.^{2a}

Dentre as inúmeras metodologias sintéticas, o emprego de metais de transição como catalisadores estão entre as mais utilizadas na síntese de estruturas cíclicas altamente funcionalizadas.⁴ Neste contexto, o paládio está entre os metais de transição mais utilizados, ainda que muitas vezes apresenta incompatibilidade ou baixa regioseletividade na presença de alguns grupamentos funcionais.⁵ O uso de metais de transição caros e de difícil manipulação, limita o uso destes como um método geral e efetivo na síntese de compostos heterocíclicos, principalmente do ponto de vista econômico-industrial. Nos últimos anos, grandes avanços vêm sendo feitos na busca pela aplicação de outros metais de transição de menores custos. Desta maneira, grande destaque é dado para os sais de ferro^{4b} e cobre^{4d} como catalisadores efetivos, de fácil manipulação, com alta estabilidade e de baixa toxicidade. Recentemente, grande interesse tem também se voltado para metodologias alternativas e livres de metais de transição, como a ciclização eletrofílica.⁶ Nesta metodologia faz-se uso de reagentes como I₂ ou Br₂, apresentando vantagens como a fixação de um átomo de halogênio no produto alvo, suscetível a proporcionar futuras transformações.

⁴ (a) Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127. (b) Bolm, C.; Legros, J.; Le Pailh, J.; Zani, L. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6217. (c) Yamamoto, Y.; Gridnev, I. D.; Patil, N. T.; Jin, T. *Chem. Commun.* **2009**, 5075. (d) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 641.

⁵ (a) Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2285. (b) Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4644. (c) Li, J. J.; Gribble, G. W. *Palladium in Heterocyclic Chemistry*; Pergamon: New York, 2000.

Nesse contexto, reações de ciclização eletrofílica de compostos insaturados, tornaram-se uma metodologia versátil para a síntese de unidades heterocíclicas.⁶ Importantes compostos heterocíclicos, tais como, indóis,^{6a-b} benzo[*b*]furanos,^{6c-d} benzo[*b*]tiofenos,^{6e-f} benzo[*b*]selenofenos,^{6g} tiofenos,^{6h} furanos⁶ⁱ e pirróis^{6j} podem ser sintetizados utilizando-se este protocolo.

Embora os compostos heterocíclicos derivados de nitrogênio e oxigênio sejam de maior abundância natural e o foco de muitos estudos em química orgânica sintética, derivados cíclicos contendo átomos de enxofre, selênio e telúrio em sua estrutura surgem como uma importante alternativa de pesquisa. O baixo número de estudos na síntese de derivados de selênio e telúrio, especialmente, estimula a busca de novas metodologias sintéticas, além de criar a possibilidade para testes farmacológicos no âmbito de se encontrarem drogas para o tratamento das mais diversas doenças. A incorporação do átomo de selênio em moléculas orgânicas já permitiu a preparação de inúmeros compostos com propriedades já reconhecidas.⁷

Adicionalmente, compostos orgânicos de selênio têm atraído considerável atenção em síntese orgânica devido a sua simplicidade de síntese e utilidade na interconversão de grupamentos funcionais,⁸ incluindo a formação de novas ligações carbono-carbono.⁹

O composto heterocíclico de selênio mais conhecido é o selenofeno, um análogo ao furano e tiofeno, e de grande importância na química orgânica e de

⁶ (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. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 622.

⁷ (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. (d) Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2055.

⁸ (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) Seebach, D.; Beck, A. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1974**, *13*, 806. (i) 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.

novos materiais devido as suas excelentes propriedades eletrônicas.¹⁰ Estes compostos também apresentam destacadas atividades biológicas, como exemplificado pelo composto denominado D-501036 (Figura 2).¹¹ Este derivado de selenofeno apresenta atividade antitumoral atuando diretamente na apoptose de células cancerígenas.

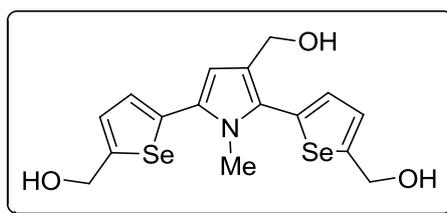


Figura 2 - Estrutura do D-501036.

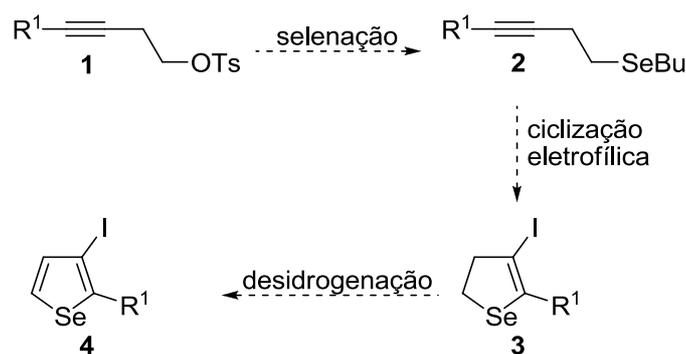
Sendo assim, devido ao grande interesse de nosso grupo de pesquisa na síntese, reatividade,¹² avaliação toxicológica e farmacológica de

¹⁰ 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. (c) Kim, Y. M.; Lim, E.; Kang, I. N.; Jung, B. J.; Lee, J.; Koo, B. W.; Do, L. M.; Shim, H. K. *Macromolecules* **2006**, 39, 4081.

¹¹ (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. *Biochem. Pharmacol.* **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, C. Y.; Hung, L.; Chen, T. S.; Chen, S. F.; Fu, K.C.; Hsu, C. L.; Lin, M. J.; Chang, C. J.; Ashendel, C. L.; Chang, T. K. C.; Chou, K. M.; Chang, J. Y. *Mol. Cancer Ther.* **2007**, 6, 193.

¹² (a) Barros, O. S. R.; Favero, A.; Nogueira, C. W.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2179. (b) Panatieri, R. B.; Reis, J. S.; Borges, L. P.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Synlett* **2006**, 3161. (c) Prediger, P.; Moro, A. V.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L.; Rocha, J. B. T.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3786. (d) Barros, O. S. R.; Nogueira, C. W.; Stangherlin, E. C.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1552. (e) Alves, D.; Luchese, C.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6726. (f) Barancelli, D. A.; Alves, D.; Prediger, P.; Stangherlin, E. C.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Synlett* **2008**, 119. (g) Schumacher, R. F.; Alves, D.; Brandão, R.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 538. (h) Alves, D.; Reis, J. S.; Luchese, C.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2, 377. (i) Alves, D.; Prigol, M.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Synlett* **2008**, 914. (j) Stein, A. L.; Alves, D.; Rocha, J. T.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Lett.* **2008**, 10, 4983. (k) Manarin, F.; Roehrs, J. A.; Gay, R. M.; Brandão, R.; Menezes, P. H.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2153. (l) Godoi, B.; Sperança, A.; Back, D. F.; Brandão, R.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3469. (m) Schneider, C. C.; Caldeira, H.; Gay, B. M.; Back, D. F.; Zeni, G. *Org. Lett.* **2010**, 12, 936. (n) Gay, R. M.; Manarin, F.; Schneider, C. C.; Barancelli, D. A.; Costa, M. D.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5701. (o) Stein, A. L.; da Rocha, J.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 705. (p) Sperança, A.; Godoi, B.; Pinton, S.; Back, D. F.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 6789. (q) Godoi, B.; Sperança, A.; Bruning, C. A.; Back, D. F.; Menezes, P. H.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 2042. (r) Barancelli, D. A.; Acker, C. I.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 1529. (s) Schneider, C. C.; Bortolatto, C.; Back, D. F.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Synthesis* **2011**, 413. (t) Roehrs, J. A.; Pistoia, R. P.; Back, D. F.; Zeni, G. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 1791.

organocalcogênios,¹³ planejou-se neste trabalho, a aplicação das metodologias de ciclização eletrofílica para a obtenção de novos derivados do selenofeno a partir de selenetos homopropargílicos de fácil obtenção. Primeiramente, pensou-se na síntese de butilselenetos homopropargílicos **2** através de reações de substituição nucleofílica para a selenação de tosilatos homopropargílicos **1**. Estes derivados selenetos homopropargílicos **2** uma vez obtidos, tornariam-se compostos potenciais para a síntese de novos 4-iodo-2,3-di-idroselenofenos **3** via reações de ciclização eletrofílica utilizando-se I₂. Adicionalmente, os compostos de 4-iodo-2,3-di-idroselenofeno **3** obtidos pela iodociclização podem ser submetidos a um procedimento de desidrogenação, levando a formação dos derivados aromáticos 3-iodoselenofeno **4**. (Esquema 1).

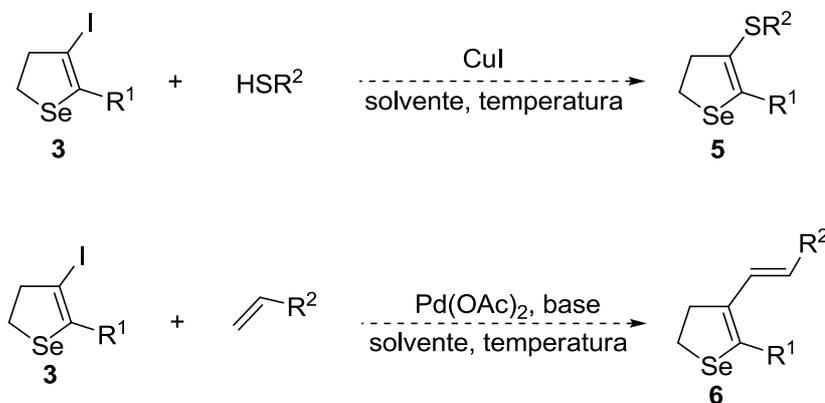


Esquema 1

Derivados de haloselenofeno apresentam uma grande versatilidade para a síntese de selenofenos polissubstituídos. Haloselenofenos vêm sendo sistematicamente estudados por nosso grupo de pesquisa em várias reações de acoplamento do tipo Suzuki,^{12c,f,r} Negishi,^{12g} Sonogashira^{12a,e,h} e em reações de

¹³ (a) Wilhelm, E. A.; Jesse, C. R.; Bortolatto, C. F.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2009**, *93*, 419. (b) Wilhelm, E. A.; Jesse, C. R.; Bortolatto, C. F.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L. *Brain Res. Bull.* **2009**, *79*, 281. (c) Wilhelm, E. A.; Jesse, C. R.; Roman, S. S.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L. *Exp. Mol. Pathol.* **2009**, *87*, 20. (d) Acker, C. I.; Brandão, R.; Rosário, A. R.; Nogueira, C. W. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **2009**, *28*, 280. (e) Wilhelm, E. A.; Jesse, C. R.; Prigol, M.; Alves, D.; Schumacher, R. F.; Nogueira, C. W. *Cell Biol. Toxicol.* **2010**, *26*, 569. (f) Gay, B. M.; Prigol, M.; Stein, A. L.; Nogueira, C. W. *Neuropharmacology* **2010**, *59*, 172. (g) Wilhelm, E. A.; Gai, B. M.; Souza, A. C. G.; Bortolatto, C. F.; Roehrs, J. A.; Nogueira, C. W. *Mol. Cell. Biochem.* **2012**, *365*, 175. (h) Gai, B. M.; Stein, A. L.; Roehrs, J. A.; Bilheri, F. N.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 798.

acoplamento catalisadas por sais de cobre.^{12d,e,14} Desta forma, os compostos **3** parecem ser promissores candidatos para um aumento em sua complexidade estrutural. Dessa maneira, a reação de acoplamento do tipo Ullmann,¹⁵ reação catalisada por sais de cobre para a formação de ligações C-heteroátomo, amplamente utilizada na síntese de produtos naturais e biomoléculas,^{15a} poderia ser utilizada para funcionalizar o composto **3**. Nessa reação, tióis seriam acoplados ao 4-iodo-2,3-di-idroselenofeno **3**, formando sulfetos não simétricos **5** (Esquema 2). A reação de acoplamento do tipo Heck, é uma alternativa que permite a formação de uma nova ligação C-C entre alcenos e grupamentos orgânicos contendo um carbono insaturado ligado a haletos, triflatos ou sais de diazônio.¹⁶ Uma vez que tal reação é de grande aplicabilidade na arilação e vinilação de alcenos em síntese total de compostos naturais e biologicamente ativos,¹⁷ aplicaria-se também os compostos **3** em uma reação do tipo Heck, com alcenos terminais catalisada por sais de paládio. Nessa reação alcenos substituídos com a unidade de selenofeno **6** seriam formados (Esquema 2).



Esquema 2

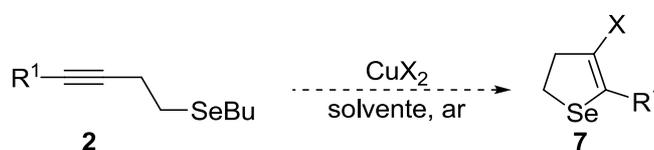
¹⁴ Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2647.

¹⁵ (a) Evano, G.; Blanchard, N.; Toumi, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054. (b) Monnier, F.; Taillefer, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 6954. (c) Beletskaya, I. P.; Ananikov, V. P. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1596.

¹⁶ (a) Amatore, C; Jutand, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314. (b) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009. (c) Yin, L.; Liebscher, J. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 133. (d) Mc Cartney, D.; Patrick J.; Guiry, P. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5122. (e) Le Bras, J.; Muzart, J. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1170.

¹⁷ Dounay, A. B.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945.

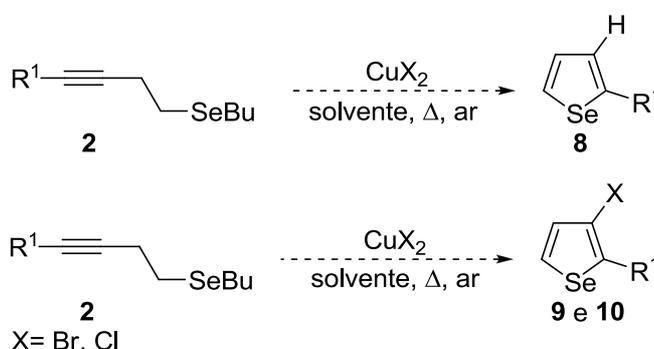
O uso de diferentes agentes eletrofílicos pode fornecer compostos cíclicos diferentemente substituídos, alterando sua complexidade estrutural e modificando sua reatividade. Além do uso de iodo molecular, como reagente promotor e fonte de halogênio em reações de ciclização eletrofílica, o uso de haletos de cobre (II) é uma opção de fácil manipulação e baixa toxicidade. Planejou-se assim, desenvolver uma metodologia para a síntese de novos 4-halo-2,3-di-idroselenofenos **7**, funcionalizados na posição 5 do anel heteroaromático, via reação de ciclização promovida por haletos de cobre (II) em atmosfera aberta (Esquema 3).



Esquema 3

A literatura traz o uso de diversos agentes oxidantes para a formação de anéis aromáticos a partir de di-idroheterociclos; mas recentemente Chen descreveu o uso de CuBr_2 como reagente para a desidrogenação de 2,5-di-idrotiofenos.¹⁸

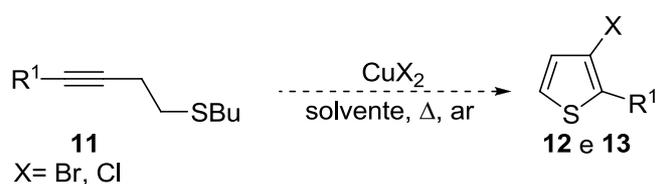
A partir disso, uma condição ideal para a reação de ciclização promovida por haletos de cobre (II) poderia levar a formação de derivados do selenofeno aromáticos. Produtos distintos poderiam ser obtidos, dentre eles, o selenofeno 2-substituído **8** e os selenofenos 3-bromo- e 3-cloro-2-substituídos (**9** e **10**), estes últimos obtidos a partir do uso de CuBr_2 ou CuCl_2 respectivamente (Esquema 4).



Esquema 4

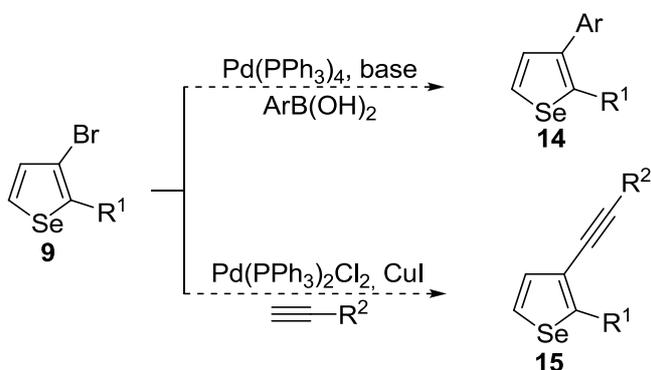
¹⁸ Dang, Y.; Chen, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5661.

Ainda, a partir da síntese dos compostos 3-haloselenofenos **9** e **10**, e sabendo-se que compostos heterocíclicos contendo enxofre como heteroátomo são amplamente encontrados em produtos naturais e fármacos mundialmente consumidos,² buscava-se estender a metodologia para a ciclização de butilsulfetos homopropargílicos **11**. Com isso a síntese de tiofenos 3-bromo- e 3-cloro-2-substituídos (**12** e **13**) utilizando-se como reagentes de ciclização CuBr_2 e CuCl_2 respectivamente seria alcançada (Esquema 5).



Esquema 5

Com a finalidade de aumentar a complexidade estrutural dos compostos obtidos pela reação de ciclização, os compostos 3-bromo-selenofeno **9**, poderiam ser empregados em reações de acoplamento do tipo Suzuki, catalisada por paládio, assim como na reação de Sonogashira, catalisada por um sistema cooperativo de Pd/Cu (Esquema 6).



Esquema 6

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 metodologias para a síntese e reatividade de calcogenofenos. Ainda neste capítulo será feita uma breve revisão sobre a síntese de calcogenofenos contendo átomos de enxofre, selênio e telúrio via reação de ciclização eletrofílica. No Capítulo 2 serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho; no Capítulo 3, serão descritos os procedimentos experimentais e, no Capítulo 4, apresentar-se-ão os espectros de RMN dos compostos inéditos obtidos.

Capítulo 1

Revisão da Literatura

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Compostos Heterocíclicos e Heteroaromáticos

Anéis heterocíclicos são aqueles no qual um ou mais átomos de carbono de um anel carbocíclico é trocado por algum outro átomo, ou seja, um heteroátomo. Na prática os heteroátomos mais comumente encontrados nas moléculas cíclicas são o nitrogênio, o oxigênio e o enxofre. Muitos outros átomos podem ser capazes de formar ligações covalentes estáveis o suficiente para se manter a estrutura cíclica, gerando moléculas de grande interesse na química heterocíclica atual. Recentemente heterociclos contendo átomos de fósforo, silício, selênio, telúrio, boro e germânio tem ganhado atenção devido a diferentes propriedades físicas e eletrônicas que podem ser úteis no desenvolvimento de novos materiais. Em casos raros, mesmo elementos considerados como metálicos, tais como estanho e chumbo podem ser incorporados em sistemas cíclicos.^{2a}

Por curiosidade; em 1983 a União Internacional para Química Pura e Aplicada (IUPAC) reconheceu 15 elementos da tabela periódica, do grupo II ao IV, como capazes de formar estruturas cíclicas combinados a átomos de carbono.^{2a}

Compostos heterocíclicos estão presentes em um grande número de moléculas que possuem importantes propriedades biológicas e farmacológicas. Vários fármacos mundialmente consumidos possuem pelo menos uma unidade heterocíclica em sua estrutura. Exemplo disso pode ser o AZT **16**, com atividade inibitória ao vírus da Aids (HIV);^{2b,3} o metamizol **17**, mais conhecido como dipirona sódica, que tem propriedades antiinflamatória e analgésica;^{2b} o cetoconazol **18**, um antifúngico e antimicótico^{2b} e a ribavirina **19**, que possui atividade antiviral^{2b} (Figura 3). Além desses, os compostos demonstrados nas figuras 1 e 2 também exemplificam essa afirmação.

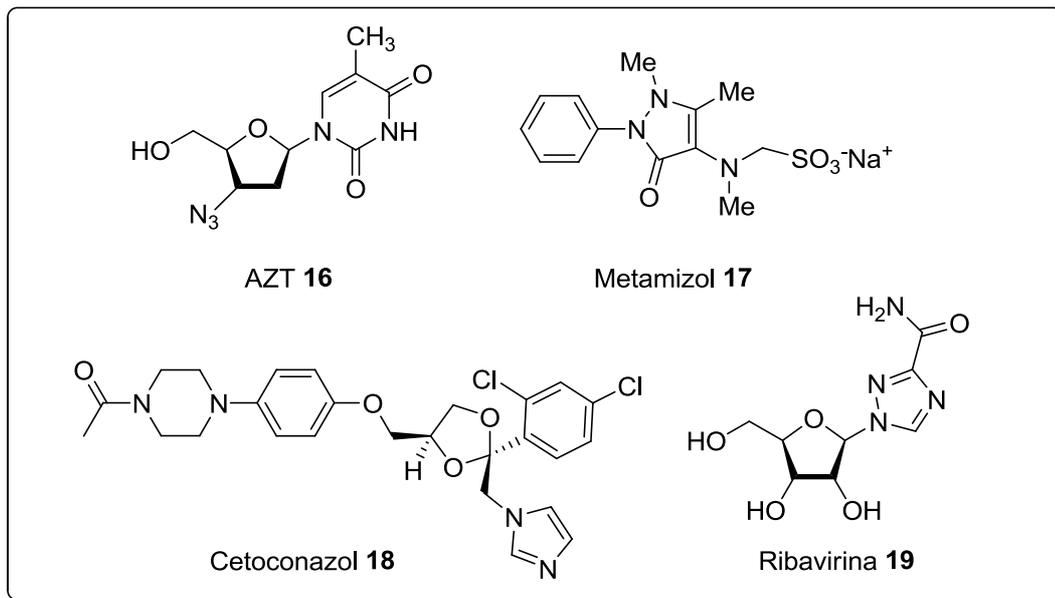


Figura 3 - Fármacos contendo unidades heterocíclicas.

A química dos heterociclos, onde um ou mais átomos de carbonos são substituídos por um heteroátomo é muito ampla. Nesse contexto, de particular importância, estão os heterociclos de 5 membros que contém como heteroátomo um átomo de calcogênio, principalmente S, Se e Te, chamados de calcogenofenos. A associação de efeitos eletrônicos de um heterociclo com a presença desses heteroátomos é de fundamental importância para a química e a biologia. Os calcogenofenos aromáticos de 5 membros ganham destaque nesse sentido e tem sido amplamente estudados devido a particular reatividade oriunda da sua grande densidade eletrônica.¹⁹ Além dos calcogenofenos aromáticos que possuem quatro carbonos insaturados, três derivados constituídos de carbonos saturados também podem ser encontrados (Figura 4). Para esses casos, onde dois carbonos do calcogenofeno foram hidrogenados, a denominação *di-idro* é utilizada junto da posição dos mesmos. Caso os quatro carbonos possuam saturação, a denominação utilizada é a *tetra-idro*.

¹⁹ Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J.; Barluenga, J. *Modern Heterocyclic Chemistry*, Wiley-VCH, 2011, Vol. 4.

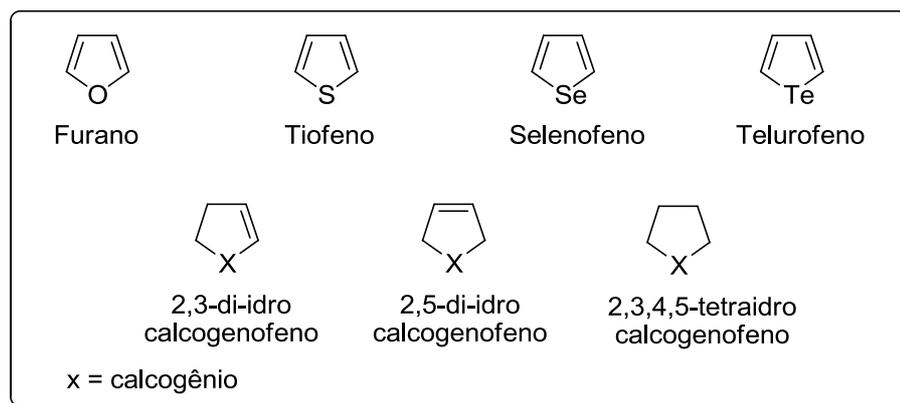


Figura 4 – Calcogenofenos e análogos

A síntese destes tipos de compostos heteroaromáticos vem crescendo nos últimos anos devido ao fato dos polímeros derivados desses compostos apresentarem propriedades ópticas e eletroquímicas.²⁰

Adicionalmente, tiofenos, selenofenos e telurofenos possuem interessantes propriedades químicas, pois o átomo de calcogênio exerce um efeito estabilizante de cargas negativas no carbono em α . Dessa forma, este carbono pode atuar como nucleófilo, dependendo das condições de reação em que está submetido.²¹ Derivados destes heterociclos apresentam reatividade frente a diversos tipos de reações, tais como, em dehalometalação,^{12e, 22} e em reações de acoplamento formando novas ligações carbono-carbono,^{12a,b,c,f,g,h} ou carbono-heteroátomo.^{12d,e,14}

1.2 Síntese e Reatividade de Calcogenofenos Contendo Átomos de Selênio e Telúrio

Quando comparados 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

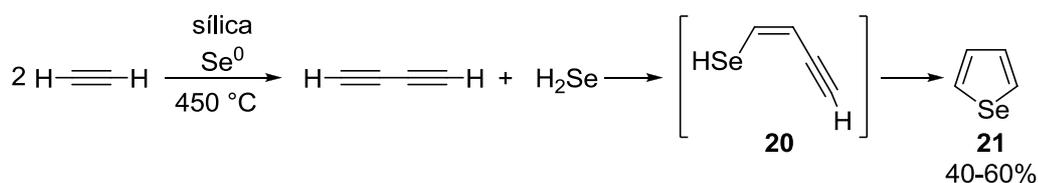
²⁰ (a) Pu, S.; Hou, J.; Xu, J.; Nie, G.; Zhang, S.; Shen, L.; Xiao, Q. *Materials Lett.* **2005**, *59*, 1061. (b) Salzner, U.; Lagowski, J. B.; Pickup, P. G.; Poirier, R. A. *Synthetic Metals* **1998**, *96*, 177. (c) Otsubo, T.; Inoue, S.; Nozoe, H.; Jigami, T.; Ogura, F. *Synthetic Metals* **1995**, *69*, 537.

²¹ Rhoden, C. R. B.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1301.

²² (a) Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B.; Guerrero Jr, P. G. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4199. (b) Sweat, D. P.; Stephens, C. E. *Synthesis* **2009**, *19*, 3214.

estudos que busquem demonstrar possibilidades de síntese e uso dos mesmos em diferentes metodologias de química orgânica, bem como a busca de compostos com possíveis atividades biológicas. Curiosamente, apesar do selenofeno e do 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.

Uma das primeiras metodologias de síntese de selenofenos foi desenvolvida por Gronowits e colaboradores. O selenofeno **21** foi obtido com rendimentos de 40-60%, passando-se um fluxo de acetileno em um tubo de vidro contendo sílica e selênio elementar; sendo este sistema aquecido a 450 °C. Os autores acreditam que a altas temperaturas ocorreu a formação e posterior reação entre o H₂Se e o butadiíno, formando o intermediário selenoenínico **20**. Subsequente etapa de ciclização intramolecular forneceu como produto uma molécula de selenofeno **21** (Esquema 7).²³

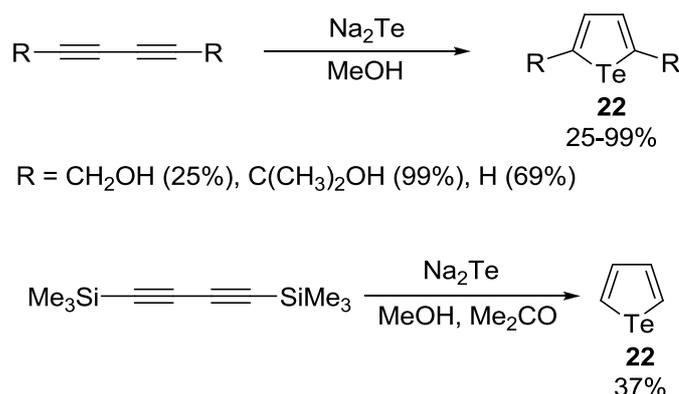


Esquema 7

Por sua vez, telurofenos **22** podem ser preparados através da reação entre uma espécie bivalente negativa de telúrio e compostos diacetilênicos. Através destas metodologias, díinos, diinóis e também siliilbutadiínos reagiram com Na₂Te em MeOH fornecendo como produto de ciclização os telurofenos **22** em rendimentos entre 25-99% (Esquema 8).²⁴

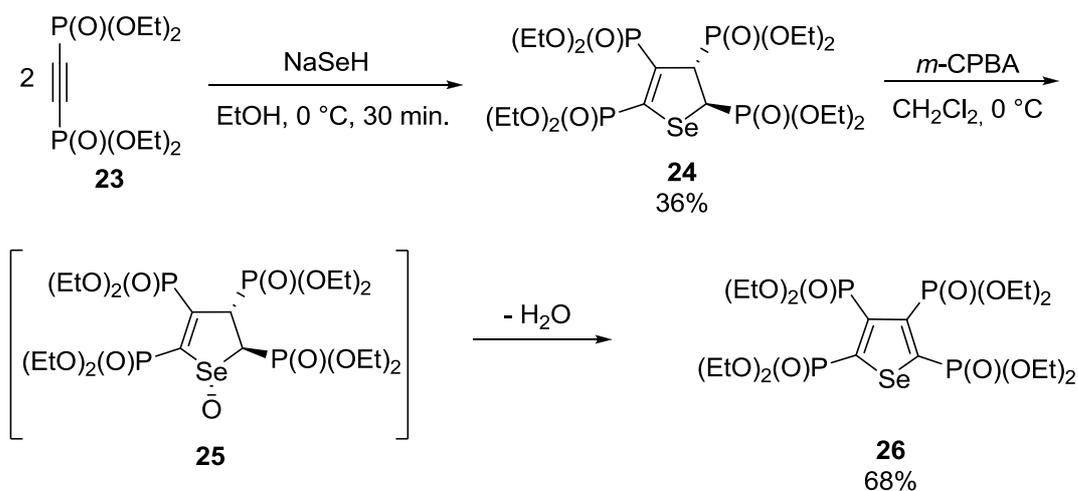
²³ Gronowits, S.; Fredj, T.; Moberg-Ogard, A.; Trege, L. *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, 13, 1319.

²⁴ (a) Mack, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1966**, 5, 896. (b) Barton, T. J.; Roth, R. W. *J. Organomet. Chem.* **1972**, 39, C66. (c) Sweat, D. P.; Stephens, C. E. *J. Organomet. Chem.* **2008**, 693, 2463.



Esquema 8

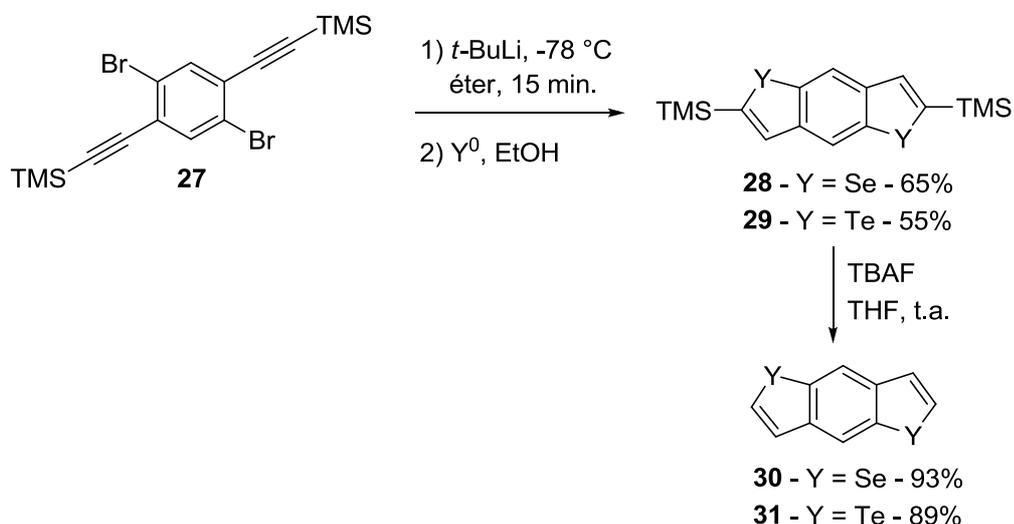
A síntese de selenofenos altamente funcionalizados com grupamentos organofosfonatos em suas estruturas foi descrita por Sasaki e colaboradores. Reagindo-se hidrosselenolato de sódio com duas moléculas do bis-fosfonato de alquinila **23**, seguido de ciclização intramolecular, resultou no composto 2,3-di-idro-selenofeno **24** contendo quatro grupamentos fosfonato em 36% de rendimento. A oxidação do composto **24** com *m*-CPBA forneceu como produto o selenofeno **26** em rendimento satisfatório. A formação do selenofeno **26** pôde ser explicada devido à oxidação do composto **24** ao seu correspondente selenóxido **25**, seguido de desidratação (Esquema 9).²⁵



Esquema 9

²⁵ Sasaki, S.; Adachi, K.; Yoshifuji, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1729.

Benzo[*b*]dicalcogenofenos foram sintetizados através da metodologia desenvolvida por Takimiya e colaboradores. Nesta metodologia de síntese, o composto dibromado **27** sofreu reação de dehalometalação com *t*-BuLi. O intermediário dilitiado formado, reagiu com selênio ou telúrio elementar, com posterior reação de ciclização em etanol, fornecendo como produtos os respectivos benzo[*b*]disselenofenos **28** e benzo[*b*]ditelurofenos **29** em 65 e 55% de rendimento. Uma etapa posterior de desproteção do benzo[*b*]dicalcogenofeno com TBAF forneceu os produtos desejados **30** e **31** em excelentes rendimentos (Esquema 10).²⁶

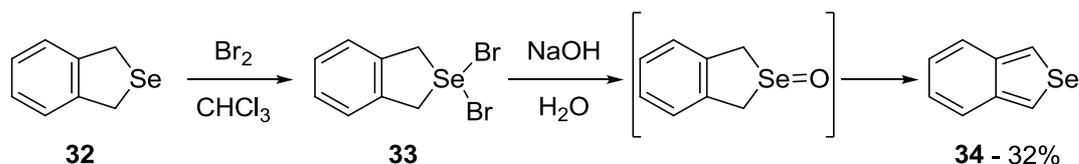


Esquema 10

A síntese de benzo[*c*]selenofenos foi descrita por Cava e Saris. Partindo-se do 1,3-di-idrobenzo[*c*]selenofeno **32**, sendo este submetido a etapas de bromação e de de-hidrobromação, seguida por uma reação de oxidação, obtiveram o benzo[*c*]selenofeno **34** em um rendimento satisfatório. Entretanto, estes compostos eram extremamente instáveis em solução aquosa e decompunham com o passar do tempo (Esquema 11).²⁷

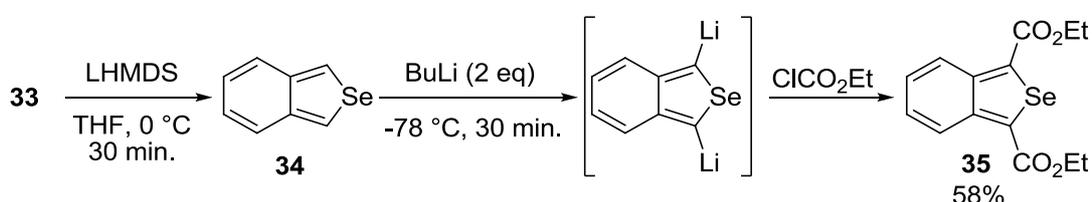
²⁶ Takimiya, K.; Konda, Y.; Ebata, H.; Niihara, N.; Otsubo, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10569.

²⁷ Saris, L. E.; Cava, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 867.



Esquema 11

Anos mais tarde o mesmo grupo de pesquisa modificou esta metodologia de síntese. Tratando-se o composto dibromado **33** com bases em soluções não aquosas, tais como, DBN e LHMDS, utilizando-se THF como solvente, obtêve-se como produto o benzo[*c*]selenofeno **34**. 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 **35** através da reação do benzo[*c*]selenofeno **34** com BuLi e posterior captura do intermediário dilitiado com cloroformiato de etila (Esquema 12).²⁸



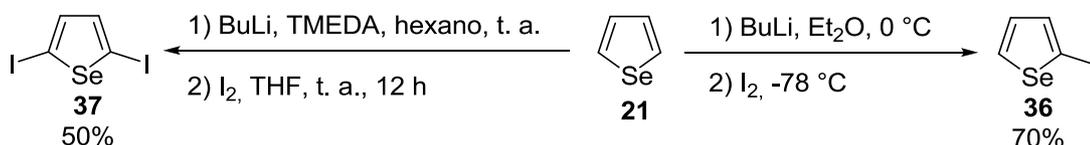
Esquema 12

Um exemplo de síntese de derivados halogenados de selenofenos foi descrito em 1996 por Takahashi, onde o 2-iodoselenofeno **36** foi obtido através da reação de metalação do selenofeno **21** com 1 equivalente de BuLi em éter etílico a 0 °C. Após esta reação, o intermediário litiado reagiu com iodo molecular, fornecendo o produto em 70% de rendimento.²⁹ Esta metodologia foi estendida também para a síntese do 2,5-diiodo-selenofeno **37**, onde para esta síntese utilizou-se TMEDA juntamente com

²⁸ Aqad, E.; Lakshmikantham, M. V.; Cava, M. P.; Broker, G. A.; Rogers, R. D. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2519.

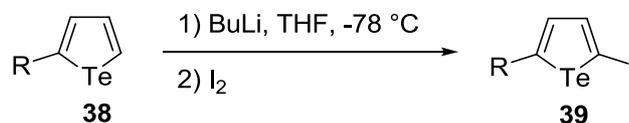
²⁹ Takahashi, K.; Tarutani, S. *Heterocycles* **1996**, 43, 1927.

BuLi para gerar o ânion dilitiado, hexano como solvente, obtendo-se o produto desejado em 50% de rendimento (Esquema 13).



Esquema 13

Analogamente a iodoselenofenos, iodotelurofenos foram sintetizados por nosso grupo de pesquisa através da reação de metalação de telurofenos substituídos na posição 2 do anel heterocíclico **38**. O intermediário litiado, formado pela reação do telurofeno **38** com BuLi, reagiu com I₂ e resultou nos 2-iodo-5-organoiltelurofenos **39** em bons rendimentos (Esquema 14).^{12b}

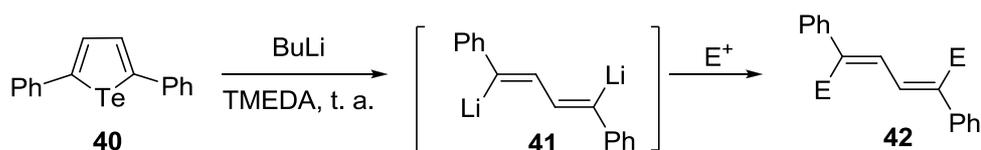


R = Bu, 85%; R = Ph, 72%

Esquema 14

A estabilidade de telurofenos frente a reagentes organometálicos foi estudada por Luppold e colaboradores. Neste estudo, os autores realizaram a troca Te/Li do composto 2,5-difeniltelurofeno **40** utilizando BuLi em TMEDA e éter de dimetila como solvente. O intermediário 1,4-dilítio-1,4-difenilbuta-1,3-dieno **41** foi gerado e esse capturou *in situ* diferentes eletrófilos e levou a formação dos dienos conjugados **42** (Esquema 15).³⁰

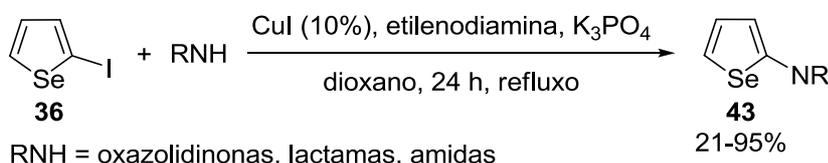
³⁰ Luppold, E.; Müller, E.; Winter, W. *J. Chem. Sci.* **1976**, *31*, 1654.



E = MeI, PhCOCl, H₂O

Esquema 15

A utilização de 2-iodoselenofeno **36** foi descrita por nosso grupo de pesquisa em reações de formação de ligação carbono-nitrogênio com amidas, catalisada por sais de cobre.^{12d} Verificou-se que esta reação apresentou os melhores rendimentos para a formação das *N*-selenofenoamidas **43** 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 16).

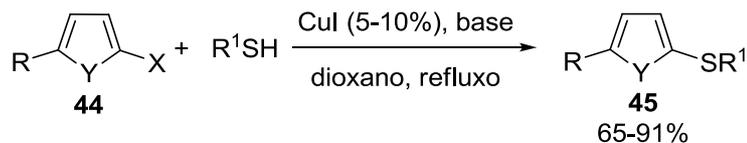


RNH = oxazolidinonas, lactamas, amidas

21-95%

Esquema 16

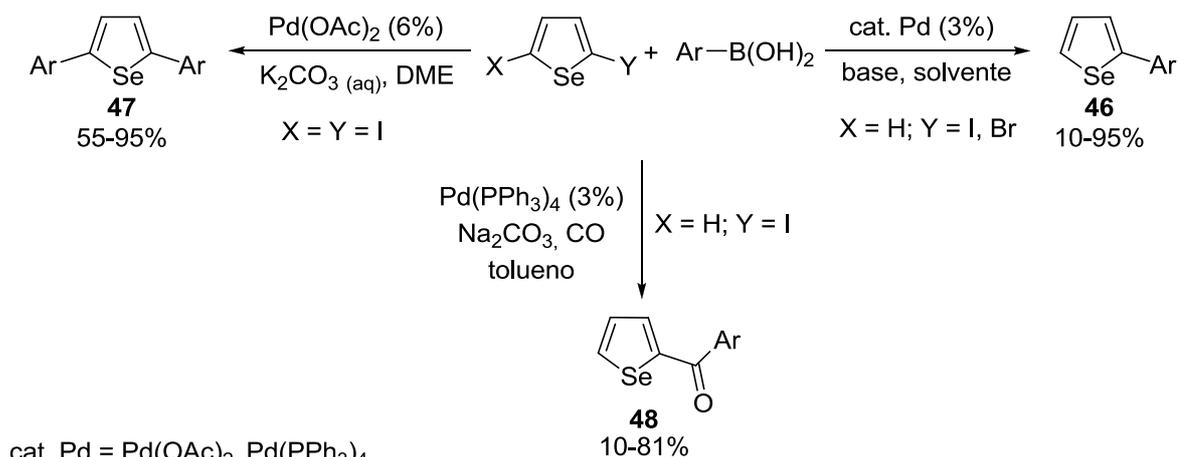
Outro método descrito para a formação de uma nova ligação carbono-heteroátomo utilizando-se 2-halocalcogenofenos foi publicado em 2005.¹⁴ Neste artigo foi descrito o uso de 2-haloselenofenos e telurofenos como substratos para o acoplamento com organotióis sob catálise de CuI. Esta rota mostrou-se pouco sensível ao efeito eletrônico, pois tolera organotióis substituídos tanto por grupamentos retiradores como por doadores de elétrons, onde os produtos de acoplamento **45** foram obtidos em bons rendimentos (Esquema 17).



Y = Se, Te; X = I, Br; base = KOH, K₃PO₄
 R = H, Bu, Ph; R¹ = alquila, arila, benzila

Esquema 17

Outro exemplo da utilização de selenofenos em reações de acoplamento pôde ser observado quando se promoveu a reação de 2-haloselenofenos com ácidos borônicos sob catálise de sais de paládio.^{12c} A reação de obtenção dos selenofenos mono **46** ou di-arilados **47**, partindo-se de iodoselenofenos, ocorreu na presença de Pd, base e solvente, podendo ser realizada com ácidos borônicos arílicos não substituídos ou contendo grupamentos retiradores e doadores de elétrons. Adicionalmente, este procedimento permitiu a obtenção de cetonas não simétricas contendo selenofeno **48** pela reação do 2-iodoselenofeno com o ácido borônico em atmosfera de monóxido de carbono e catalisada por Pd(PPh₃)₄ (Esquema 18).



cat. Pd = Pd(OAc)₂, Pd(PPh₃)₄

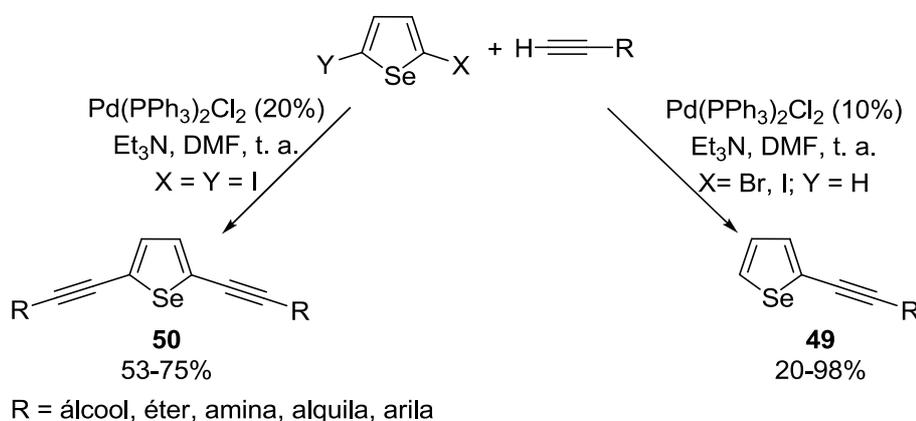
base = K₃PO₄, Na₂CO₃; solvente = DME, tolueno

Ar = Ph, 2-tienila, 2-MeC₆H₄, 3-CF₃C₆H₄, 3-NO₂C₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-COMeC₆H₄

Esquema 18

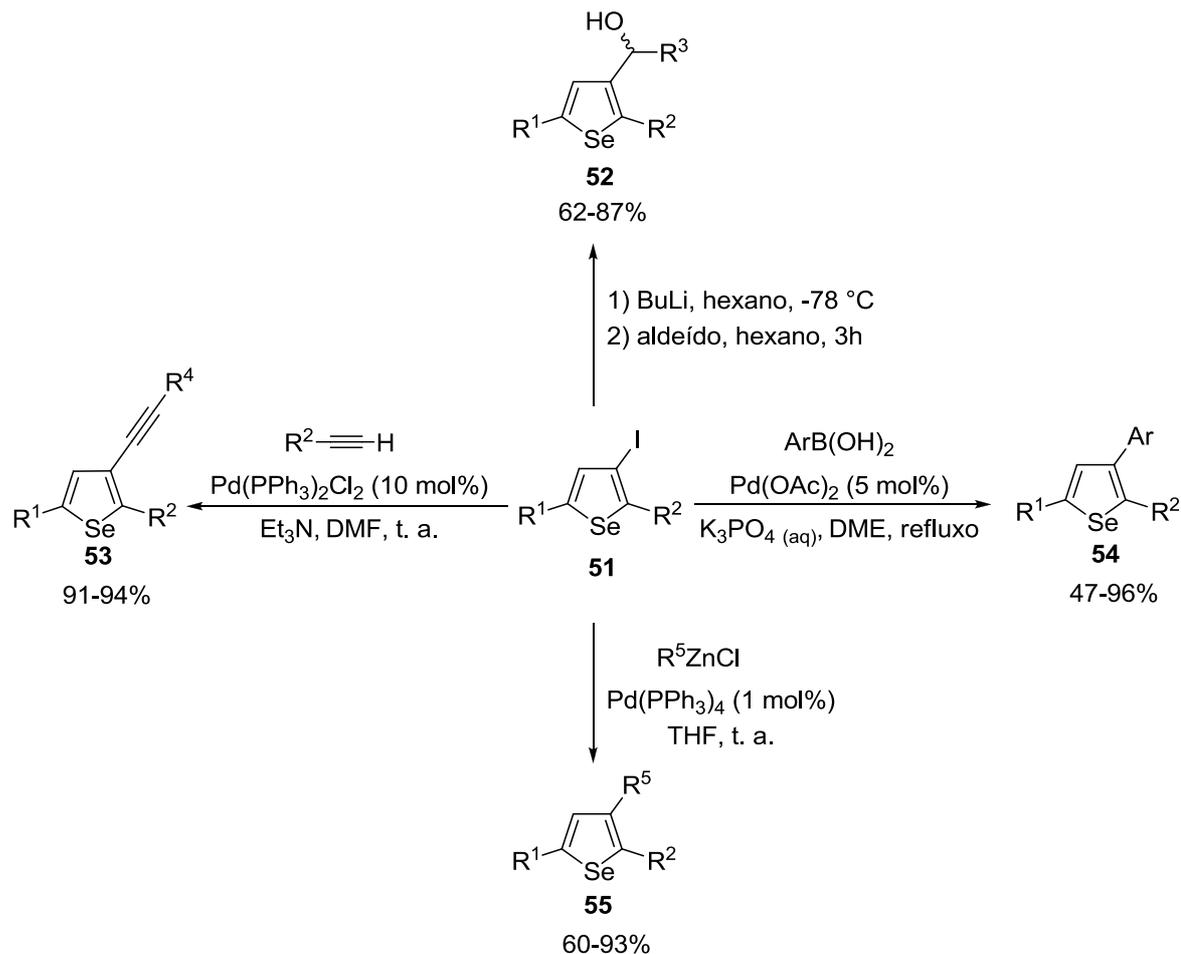
Compostos 2-haloselenofenos também se mostraram úteis em reações de acoplamento do tipo Sonogashira. Em um trabalho de Zeni e colaboradores foi

descrito os resultados do acoplamento entre 2-iodo e 2-bromoselenofenos com alquinos terminais. A reação foi catalisada por $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ na presença de Et_3N como base, DMF como solvente, na ausência de sal de cobre, estabelecendo um novo procedimento para a preparação de 2- e 2,5-alquinil-selenofenos **49** e **50** respectivamente, em bons rendimentos. Este procedimento mostrou-se aplicável a uma série de alcinos terminais, incluindo álcoois, aminas, éteres propargílicos, entre outros (Esquema 19).^{12a}



Esquema 19

O potencial do composto 3-iodoselenofeno **51** como precursor para a síntese de selenofenos substituídos também foi examinado. Como descrito na literatura, a reação de dehalometalação deste composto, gerou o intermediário 3-lítioselenofeno, o qual reagiu com diferentes aldeídos levando a formação de álcoois secundários **52**^{12e} em rendimentos satisfatórios. Adicionalmente, reações do composto **51** com alcinos terminais, ácidos borônicos e compostos de organozinco sob catálise de sais de paládio possibilitaram respectivamente as reações de acoplamento do tipo Sonogashira **53**,^{12h} Suzuki **54**^{12f} e Negishi **55**,^{12g} que forneceram os produtos em bons rendimentos (Esquema 20).



Esquema 20

1.3 Reação de Ciclização Eletrofílica em Alcinos: Síntese de Heterociclos Contendo Átomos de Enxofre, Selênio e Telúrio

Reações de ciclização eletrofílica de compostos insaturados tornaram-se uma metodologia versátil para a síntese de unidades heterocíclicas.⁶ O protocolo de ciclização via eletrófilos permite a incorporação da espécie eletrofílica, trazendo a partir dessa um centro reativo para a molécula. Isso ganha fundamental destaque para o aumento da complexidade estrutural do heterociclo via reações de acoplamento catalisadas por metal de transição, por exemplo. Nesse contexto, a utilização de alcinos contendo um nucleófilo (átomos de O, N, S, Se, Te) em

proximidade a ligação tripla e o envolvimento de uma fonte eletrofílica, onde as mais utilizadas são de iodo (I₂, ICl, NIS), bromo (Br₂, NBS) e selênio (PhSeCl, PhSeBr), permite a síntese de inúmeros heterociclos. Destaca-se por esse protocolo, a formação de núcleos presentes em compostos naturais e fármacos mundialmente utilizados, tais como, indóis,^{6a,b} benzo[*b*]furanos,^{6c,d} benzo[*b*]tiofenos,^{6e,f} tiofenos,^{6h} furanos,⁶ⁱ pirróis,^{6j} entre outros,³¹ utilizando-se este protocolo. Além desses, de destaque farmacológico e na produção de novos materiais os benzo[*b*]selenofenos^{6g} e selenofenos^{12e,i} também podem facilmente ser preparados utilizando a ciclização eletrofílica.

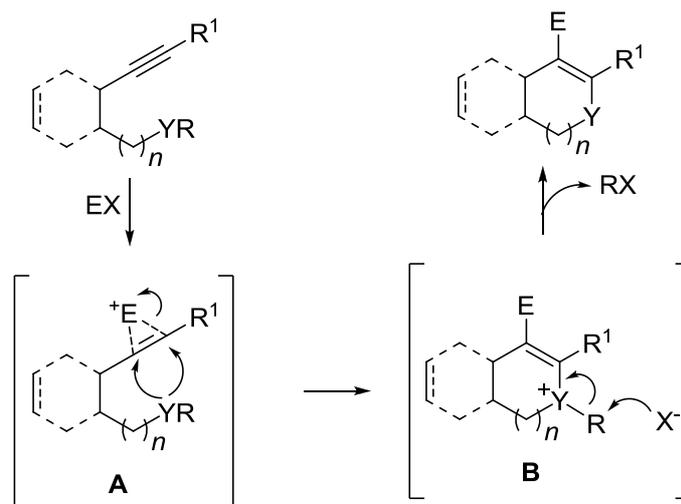
O mecanismo dessas reações de ciclização eletrofílica, envolvendo espécies de halogênios, segue as seguintes etapas, em concordância com experimentos descritos na literatura (Esquema 21).⁶

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

2 – Ataque nucleofílico intramolecular de forma *anti* do heteroátomo em proximidade ao intermediário **A**, fornecendo o intermediário heterocíclico **B**;

3 – O ânion remanescente derivado do eletrófilo reage nucleofilicamente com o grupamento R ligado ao heteroátomo, levando a formação do produto desejado (Esquema 21).

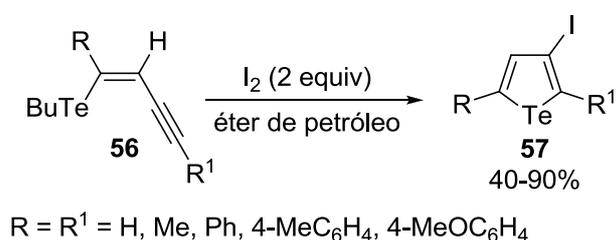
³¹ (a) Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5936. (b) Yue, D.; Della Ca, N.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1581. (c) Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1432. (d) Zhou, C.; Dubrovsky, A. V.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1626. (e) Waldo, J. P.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5203. (f) Larock, R. C.; Just, Z. W. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2662. (g) Yamamoto, Y.; Huo, Z.; Gridnev, I. D. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1266. (h) Sperança, A.; Godoi, B.; Costa, D. M.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 388. (i) Kesharwani, T.; Worlikar, S. A.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2307. (j) Arcadi, A.; Cacchi, S.; Giuseppe, S. D.; Fabrizi, G.; Marinelli, F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2409.



EX = I₂, Br₂, PhSeBr, PhSeCl; Y = O, N, S, Se, Te, n = 0, 1, 2

Esquema 21

Telurofenos, também puderam ser sintetizados através da metodologia de iodociclicização. Teluroeninos de estereoquímica *Z* **56** diferentemente substituídos, quando tratados com 2 equivalentes de iodo molecular em éter de petróleo, forneceram como produtos de reação os 3-iodotelurofenos **57** substituídos nas posições 2 e 5 do anel heterocíclico. Experimentos de raios-X ajudaram a elucidar a estrutura do produto de iodociclicização 2,5-difenil-3-iodotelurofeno (Esquema 22).³²

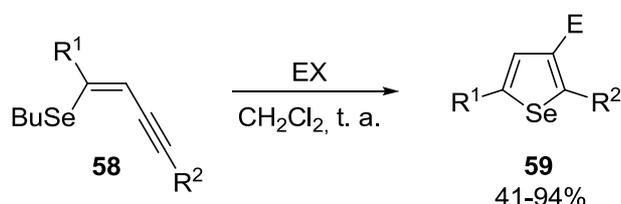


Esquema 22

A preparação de 3-iodoselenofenos **59** via reação de ciclização eletrofílica de (*Z*)-selenoeninos foi descrita pelo nosso grupo de pesquisa. A reação de ciclização

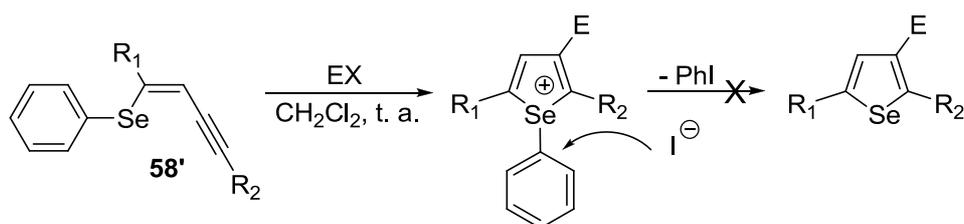
³² Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B.; Pereira, M. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9503.

eletrofílica de (*Z*)-selenoeninos **58** com diferentes fontes eletrofílicas, forneceu os correspondentes selenofenos **59** em rendimentos que variaram de 41-94%. A reação tolerou diferentes grupamentos funcionais ligados diretamente ao alcino, tais como arila, alquila e álcoois (Esquema 23).^{12e} Interessante observação realizada nesse trabalho é a importância da presença de um Csp³ ligado ao átomo de selênio (butila nesse caso), uma vez que esse possibilita a ocorrência de uma reação de substituição nucleofílica (S_N2) que leva a formação de um haloalcano e do produto desejado. No esquema 24, a representação da reação realizada, na qual a formação do produto não foi efetiva devido a presença de um carbono sp² (fenila) ligado ao átomo de selênio.



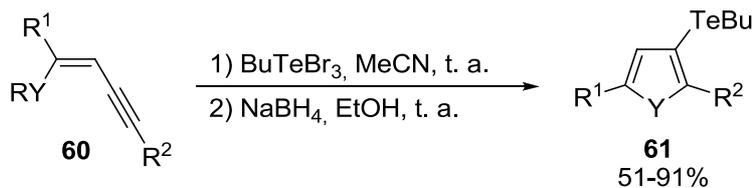
EX = I₂, ICl, PhSeBr, PhSeCl
 R¹, R² = H, Ph, *n*-Bu, C₈H₁₇, C(CH₃)₂OH, *p*-Me-C₆H₄

Esquema 23



Esquema 24

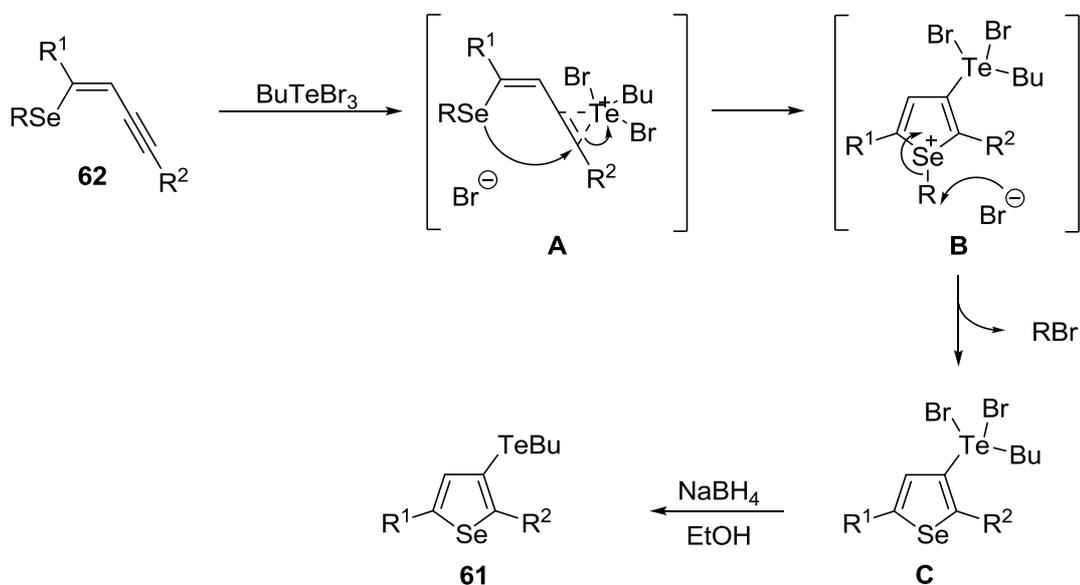
Similarmente a esta metodologia 3-(butilteluro)calcogenofenos foram sintetizados usando tribrometo de butil telúrio como fonte eletrofílica. Reagindo-se compostos (*Z*)-calcogenoeninos **60** com tribrometo de butil telúrio (BuTeBr₃) em acetonitrila a temperatura ambiente, e posteriormente tratando-se com NaBH₄ resultou na preparação de 3-(butilteluro)calcogenofenos **61** em bons rendimentos (Esquema 25).¹²ⁱ



Y = Se, Te; R = alquila; R¹ = R² = H, alquila, arila

Esquema 25

O mecanismo proposto para estas reações de ciclização envolvendo fontes eletrofílicas de telúrio segue as seguintes etapas: (i) coordenação da espécie eletrofílica de telúrio (BuTeBr₃) com a ligação tripla do enino **62** formando o intermediário telurônio **A**; (ii) ataque nucleofílico do heteroátomo de forma *anti* ao intermediário telurônio, fornecendo o intermediário **B**, e (iii) a remoção da alquila através do ataque nucleofílico do brometo remanescente, levando ao correspondente 3-[dibromo(butil)teluroil]selenofeno **C** e brometo de alquila. O composto **C** reduzido com NaBH₄ em EtOH forneceu os correspondentes 3-(butilteluro)calicogenofenos **61** (Esquema 26).¹²ⁱ

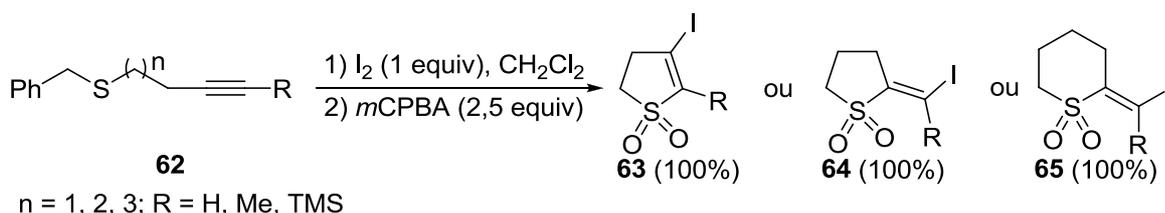


Y = Se, Te; R = alquila; R¹ = R² = H, alquila, arila

Esquema 26

Reações de ciclização eletrofílica têm sido empregadas eficientemente na síntese de duas importantes classes de compostos contendo o átomo de enxofre, os tiofenos e benzo[*b*]tiofenos. O grande interesse na síntese desses se deve ao fato de que, muitas moléculas com essas unidades estruturais apresentam importantes propriedades biológicas, tais como: antitumoral,³³ antiinflamatória,³⁴ antialérgica³⁵ e antifúngica.³⁶

Um exemplo da síntese de tiofenos e análogos foi descrita por Turos e colaboradores no ano de 1995 (Esquema 27). Nesse trabalho a reação de ciclização eletrofílica foi realizada utilizando iodo molecular e seguida da reação de oxidação do átomo de enxofre. Conforme o *n* (número de carbonos) entre a tripla ligação e o átomo de enxofre, a ciclização *5-endo-dig* **63** ou *5-* e *6-exo-dig* **64** e **65** foi observada. Segundo os autores, os rendimentos foram quantitativos e sem mistura de regioisômeros.³⁷



Esquema 27

Outro exemplo de síntese de tiofenos foi descrito em 2001 por Flynn e colaboradores.^{6h} Utilizando-se o benzilsulfeto homopropargílico **66** em reação com a espécie eletrofílica de iodo molecular em diclorometano, o 4-iodo-2,3-di-idrotiofeno **67** foi obtido em 99% de rendimento. Tendo em mãos o 4-iodo-2,3-di-idrotiofeno **67**, o autor propôs a desidrogenação mediada por DDQ, o que levou a formação do 3-iodotiofeno aromático **68** em 91% (Esquema 28).

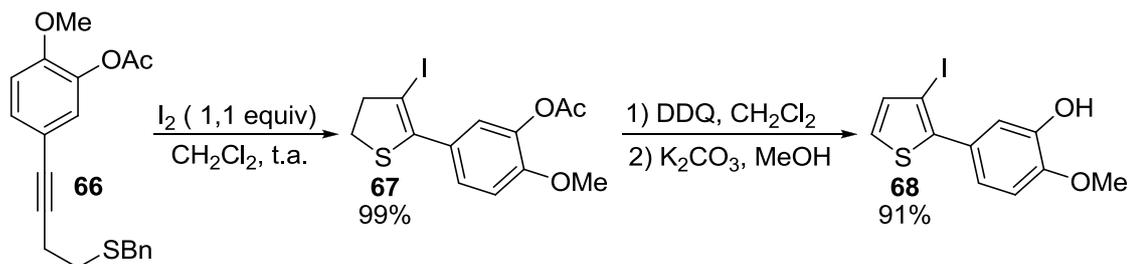
³³ Witter, D. J.; Belvedere, S.; Chen, L.; Secrist, J. P.; Mosley, R. T.; Miller, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4562.

³⁴ Boschelli, D. H.; Connor, D. T.; Lesch, M. E.; Schrier, D. J.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *4*, 557.

³⁵ Boschelli, D. H.; Connor, D. T.; Kramer, J. B.; Wright, C. D.; Lesch, M. E.; Imre, K.; Okonkwo, G. C.; Schrier, D. J.; Conroy, M. C.; Ferguson, E.; Woelle, J.; Saxena, U. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 958.

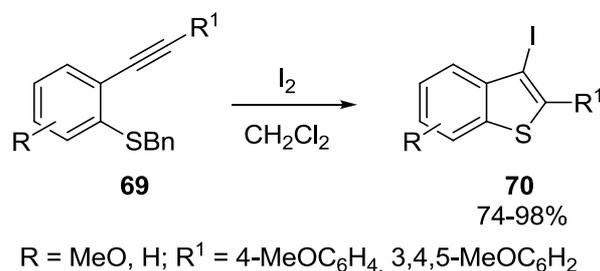
³⁶ Pinto, E.; Queiroz, M.-J. R. P.; Vale-Silva, L. A.; Oliveira, J. F.; Begouin, A.; Begouin, J.-M.; Kirsch, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 8172.

³⁷ Ren, X.-F.; Turos, E.; Lake, C. H.; Churchill, M. R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6468.



Esquema 28

Um exemplo de síntese de benzo[*b*]tiofenos foi descrita também por Flynn no mesmo ano.³⁸ A partir dos sulfetos *o*-alcinílicos **69** foi possível a obtenção dos produtos 3-iodobenzo[*b*]tiofenos **70** em bons rendimentos. A reação ocorreu via ciclização eletrofílica 5-*endo*-dig utilizando-se I₂ como fonte eletrofílica e CH₂Cl₂ como solvente (Esquema 29).



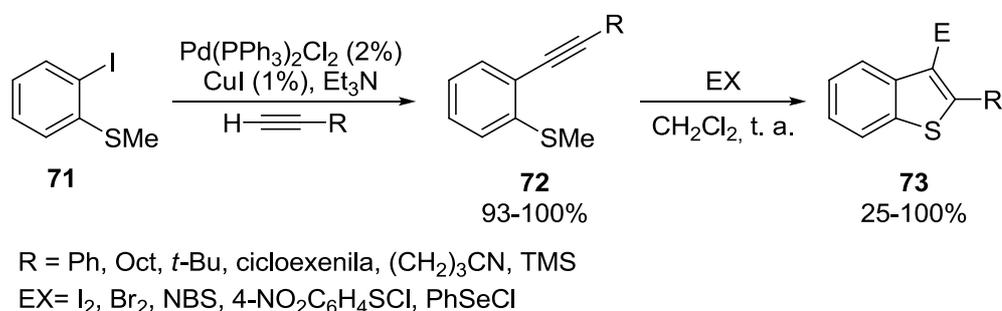
Esquema 29

Outra metodologia interessante para a síntese de benzo[*b*]tiofenos foi descrita por Larock e Yue.³⁹ Nesse trabalho, os benzo[*b*]tiofenos 2,3-dissubstituídos **73** foram preparados através da reação de acoplamento do tipo Sonogashira catalisada por sais de paládio/cobre, seguido por ciclização eletrofílica com eletrófilos de iodo, bromo, enxofre e selênio. Após a primeira etapa de reação, os 2-alcinil-tioanisóis **72** foram obtidos em excelentes rendimentos. Posteriormente, os correspondentes compostos **72** reagiram com diferentes fontes eletrofílicas, utilizando-se CH₂Cl₂

³⁸ Flynn, B. L.; Verdier-Pinard, P.; Hamel, E. *Org. Lett.* **2001**, 3, 651.

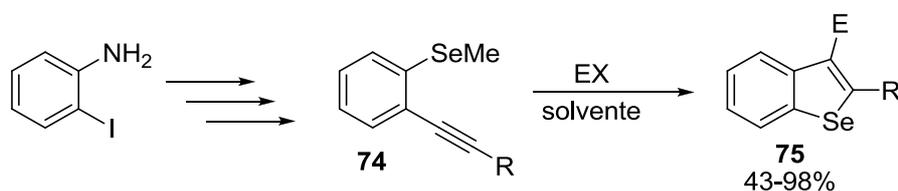
³⁹ Larock, R. C.; Yue, D. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1905.

como solvente a temperatura ambiente. Sob estas condições benzo[*b*]tiofenos 2,3-dissubstituídos **73** foram obtidos em bons rendimentos (Esquema 30).



Esquema 30

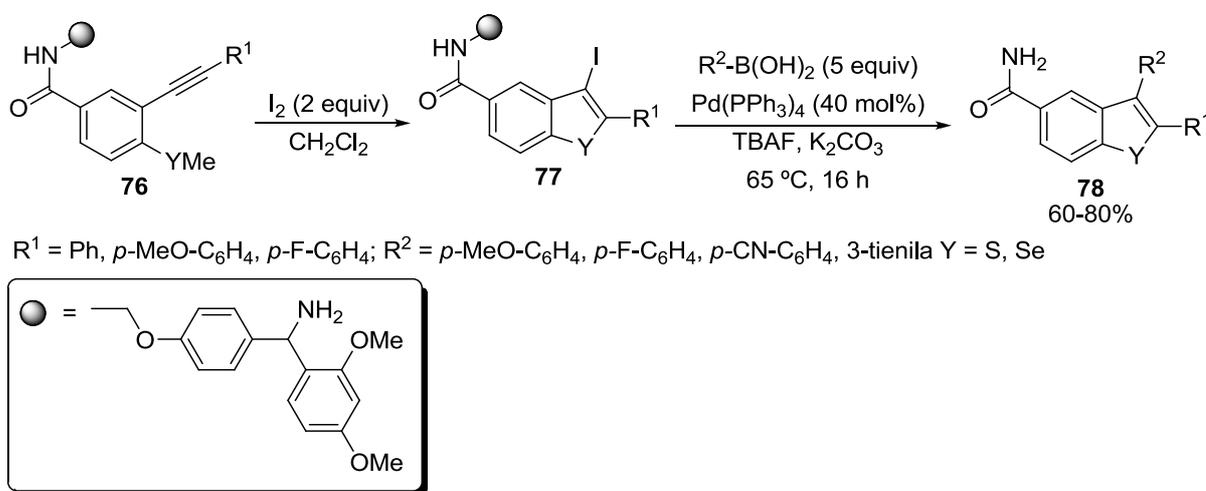
Um exemplo que ilustra este tipo de reação aplicada na síntese de benzo[*b*]selenofenos foi descrita por Larock e colaboradores. Neste trabalho os autores relataram a síntese de benzo[*b*]selenofenos **75** substituídos nas posições 2 e 3 do anel heterocíclico através de reação de ciclização eletrofílica de 1-alquinil-2-metilseleno-arenos **74**. Estas reações de ciclização toleraram uma grande variedade de grupos funcionais, incluindo, álcool, éster, nitrila, nitro e grupos silanos, e forneceu os produtos ciclizados em bons rendimentos e em condições suaves de reação (Esquema 31).^{6g}



R = Oct, cicloexenila, (CH₂)₃CN, (CH₂)₃CO₂Me, (CH₂)₃OH, Et₃Si, Ph, 4-NO₂C₆H₄
 Solvente = CH₂Cl₂, Et₂O, MeOH, THF, MeCN, hexano
 EX = I₂, ICl, PhSeBr, PhSeCl, Br₂, NBS, Hg(OAc)₂

Esquema 31

A síntese de benzo[*b*]tiofenos e benzo[*b*]selenofenos em fase sólida via reação de ciclização eletrofílica foi desenvolvida por Flynn e Bui.⁴⁰ Nesse protocolo, os calcogenetos *o*-alquinílicos **76**, contendo uma resina ligada em sua estrutura, reagiram com I₂ em CH₂Cl₂ fornecendo os 3-iodobenzo[*b*]calcogenofenos **77** (Esquema 32). Subsequentemente, os compostos **77** foram submetidos à reação de Suzuki seguida por reação com ácido trifluoracético, o que forneceu os benzo[*b*]calcogenofenos 2,3-dissubstituídos **78** em bons rendimentos.

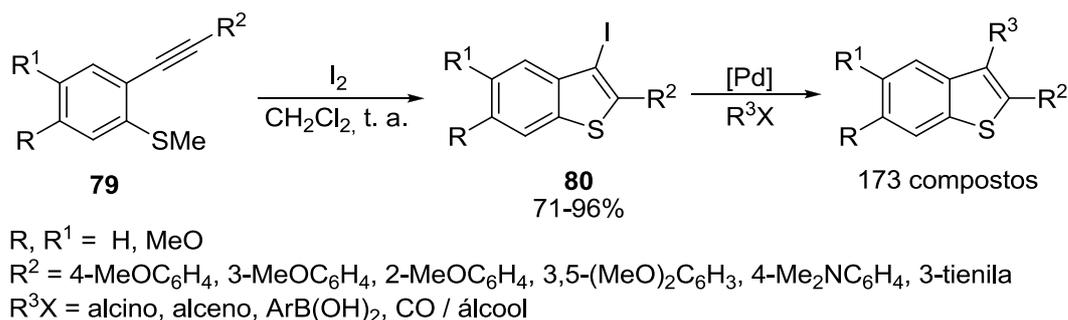


Esquema 32

Uma aplicação para a síntese de 3-iodobenzo[*b*]tiofenos via reação de ciclização eletrofílica foi descrito em 2009.⁴¹ Neste trabalho, vários sulfetos *o*-alquinílicos **79** contendo substituintes aromáticos ricos em elétrons, foram ciclizados utilizando-se I₂ como fonte eletrofílica, CH₂Cl₂ como solvente a temperatura ambiente. Sob estas condições dezoito 3-iodobenzo[*b*]tiofenos multi-substituídos **80** foram obtidos em altos rendimentos (Esquema 33). Os compostos 3-iodobenzo[*b*]tiofenos obtidos foram submetidos a reações de acoplamento do tipo Suzuki, Sonogashira, Heck e de Carboalcoxilação catalisada por paládio, formando uma biblioteca com cento e setenta e três (173) compostos.

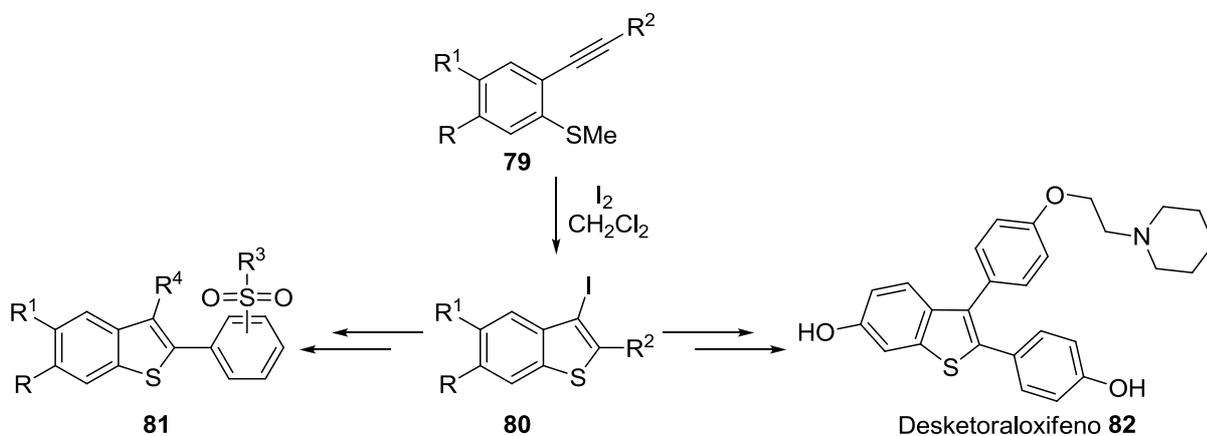
⁴⁰ Bui, C. T.; Flynn, B. J. *Comb. Chem.* **2006**, *8*, 163.

⁴¹ Cho, C.-H.; Neuenswander, B.; Lushington, G. H.; Larock, R. C. *J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 900.



Esquema 33

Nesse contexto, Larock e colaboradores ainda propuseram a utilização da ciclização eletrofílica de *o*-alquinil sulfetos **79** como etapa chave para a formação de benzo[*b*]tiofenos com importância biológica, funcionalizados com o grupamento sulfona **81**⁴² e na síntese total do Desketoraloxifeno **82**⁴³ (Esquema 34).

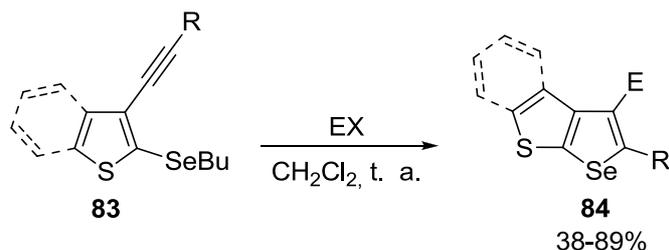


Esquema 34

A formação de calcogenofenos fundidos via reação de ciclização eletrofílica também foi desenvolvida por nosso grupo de pesquisa. Reagindo-se 2-alkilcalcogenoíla-3-alkiniltiofenos **83** com diferentes eletrófilos com I_2 , ICl , e PhSeBr em CH_2Cl_2 a temperatura ambiente os produtos 4-iodo-selenofeno[2,3-*b*]tiofenos **84** foram obtidos em bons rendimentos (Esquema 35).^{12p}

⁴² Cho, C.-H.; Neuenswander, B.; Larock, R. C. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 278.

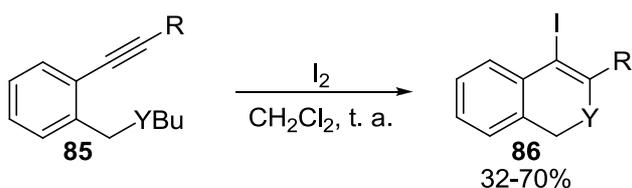
⁴³ Cho, C.-H.; Jung, D.-I.; Neuenswander, B.; Larock, R. C. *ACS Comb. Sci.* **2011**, *13*, 501.



EX = I₂, ICl, PhSeBr; R = alquila, arila

Esquema 35

Ainda, a síntese de 1*H*-isocalcogenocromenos **86** também foi explorada por nosso grupo de pesquisa pela reação de ciclização eletrofílica utilizando-se I₂ em diclorometano a temperatura ambiente (Esquema 36).^{12s}



Y = Se, S; R = alquila, arila, álcool propargílico

Esquema 36

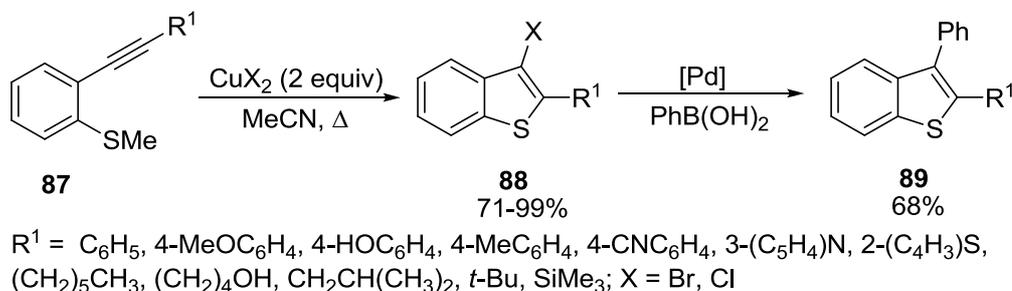
O uso de fontes eletrofílicas alternativas aos haletos moleculares como Br₂ e I₂, podem ser de grande relevância para a formação de heterociclos diferentemente substituídos, assim como, por alterar a reatividade e a seletividade do método.^{4c}

Dessa forma, os haletos de cobre (II) podem ser uma alternativa de fácil manipulação e baixa toxicidade e que atuam de maneira semelhante como eletrófilos em reações de ciclização eletrofílica.

O uso de *o*-alquinil sulfetos **87** em reações de ciclização eletrofílica mediada por haletos de cobre (II) foi descrita por Wu e Lu em 2007.⁴⁴ Em seu trabalho, os autores descrevem a síntese de 3-bromo- e 3-clorobenzo[*b*]tiofenos **88** em bons rendimentos pelo uso de CuBr₂ ou CuCl₂, respectivamente, em acetonitrila a temperatura de refluxo (Esquema 37). Como uma possibilidade de aplicação para os

⁴⁴ Lu, W.-D.; Wu, M.-J. *Tetrahedron* **2007**, 63, 356.

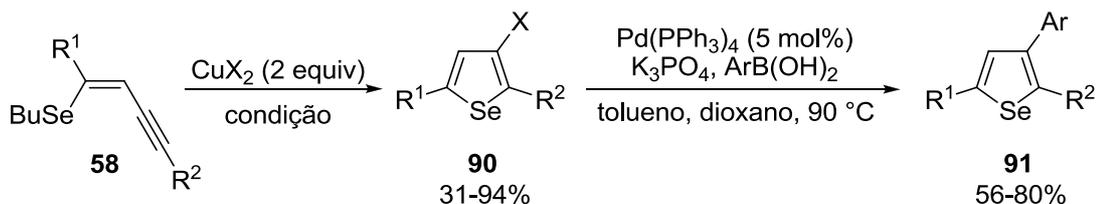
benzo[*b*]tiofenos formados, os autores descrevem o uso da reação de acoplamento do tipo Suzuki, com o ácido fenilborônico, que forneceu o produto de acoplamento **89** em 68% de rendimento.



Esquema 37

Nosso grupo de pesquisa também realizou um trabalho em 2011 para a síntese de 3-haloselenofenos **90** pelo uso de haletos de cobre (II) (Esquema 38).⁴⁵ Nesse trabalho foram utilizados como materiais de partida os (*Z*)-calcogenoeninos **58** previamente descritos e aplicados em reações de ciclização eletrofílica via I_2 . Para tanto, duas metodologias foram propostas, dependentes da espécie de cobre utilizada. Os melhores rendimentos para a formação de 3-bromoselenofenos foram obtidos utilizando CuBr_2 como eletrófilo, a temperatura ambiente e THF como solvente. Para a síntese de 3-cloroselenofenos uma alteração na condição de reação foi proposta, sendo que, MeCN como solvente a temperatura de 50 °C levou a formação dos produtos a rendimentos de 31-94%. Foi também demonstrado, a partir dos selenofenos formados, a aplicação destes em reações de acoplamento do tipo Suzuki com vários ácidos borônicos diferentemente substituídos; sintetizando assim derivados 3-arilselenofeno **91**.

⁴⁵ Barancelli, D. A.; Schumacher, R. F.; Leite, M. R.; Zeni, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6713.



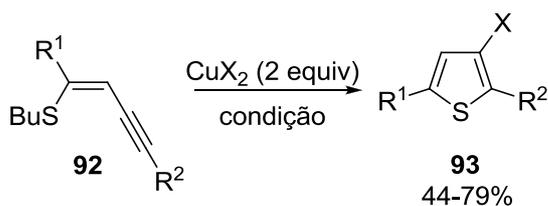
$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 3\text{-MeC}_6\text{H}_4, 2\text{-naftila}, \text{Bu}, \text{C}_8\text{H}_{17}$

$\text{Ar} = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_4$

Condição: (a) THF, t. a. para X= Br; (b) MeCN / 50°C para X= Cl

Esquema 38

Devido a importância já descrita dos tiofenos, essa metodologia também foi versatilmente aplicada a (*Z*)-tioeninos **92**. Nesse caso a formação de 3-halotiofenos 2,5-disubstituídos **93** foi alcançada em rendimentos satisfatórios (Esquema 39).



$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 2\text{-naftila}$

Condição: (a) THF, t. a. para X= Br

(b) MeCN / 50°C para X= Cl

Esquema 39

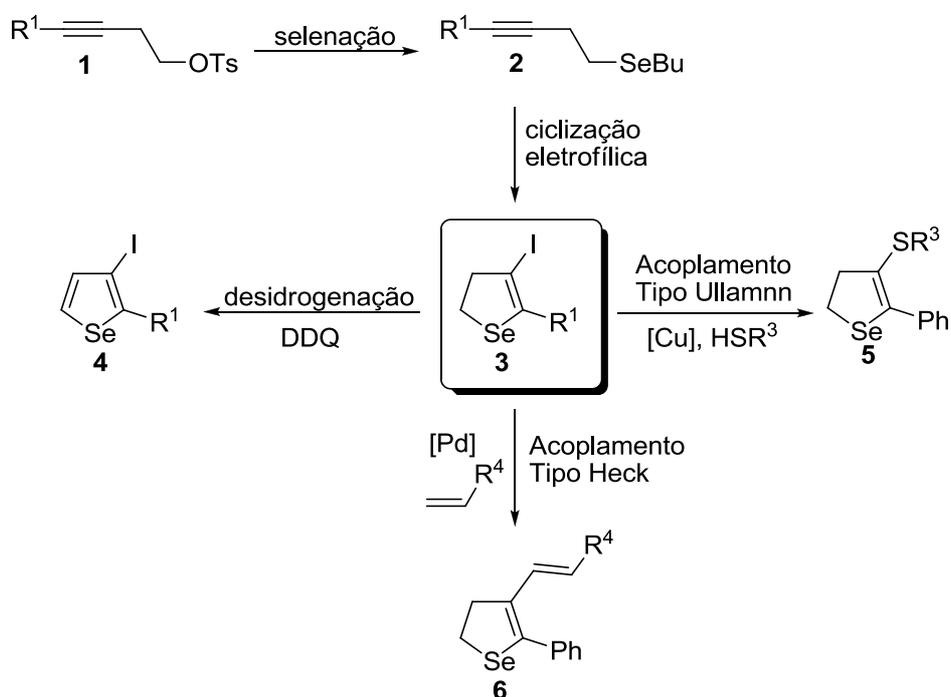
Capítulo 2

Apresentação e Discussão dos Resultados

2 APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A seguir, serão apresentados os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho. Inicialmente, será relatada a síntese de butilselenetos homopropargílicos **2** através da reação de calcogenação de tosilatos **1**. Em um segundo momento, discutir-se-á a aplicação dos mesmos, em reações de ciclização eletrofílica utilizando iodo molecular para fornecer os novos 4-iodo-2,3-di-idroselenofenos **3** diferentemente substituídos.

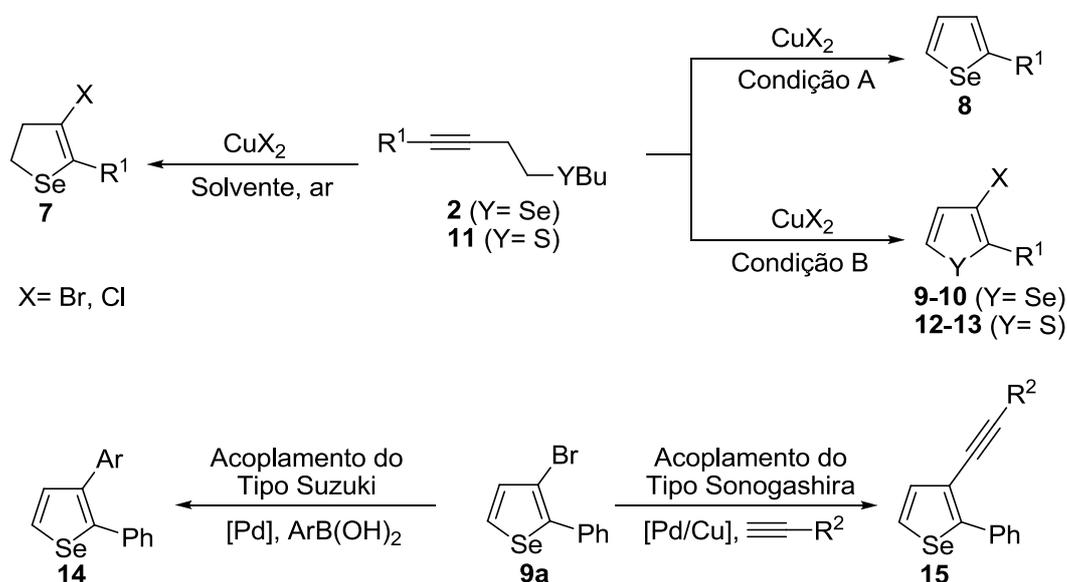
Devido a importância já descrita dos derivados de selenofenos aromáticos, a reação de desidrogenação mediada por DDQ para formação dos 3-iodoselenofenos **4** será apresentada. Com a finalidade de demonstrar a versatilidade dos produtos de ciclização obtidos, reações de acoplamento catalisadas por metais de transição empregando o composto 4-iodo-5-fenil-2,3-di-idroselenofeno **3a** serão discutidas na preparação de selenofenos polissubstituídos.



Posteriormente, será descrita a síntese de derivados de selenofeno, via reações de ciclização dos butilselenetos homopropargílicos **2** mediadas por sais de cobre (II). O uso de diferentes condições de reação pode ser seletiva na formação

de diferentes produtos. Dessa maneira, serão apresentados a preparação de novos 4-bromo-2,3-di-idroselenofenos **7**, selenofenos 2-substituído **8** e 3-bromoselenofenos 2-substituído **9**, pelo uso de CuBr_2 em diferentes solventes e temperaturas. Ainda, o uso de CuCl_2 será apresentado como reagente para a formação de 3-cloroselenofenos **10**. A aplicação da metodologia adequada frente a butilsulfetos homopropargílicos **11**, será demonstrada na preparação de 3-halotiofenos 2-substituídos **12** e **13**.

Por fim, a aplicação do 3-bromo-2-fenilselenofeno **9a** em reações de acoplamento do tipo Suzuki e Sonogashira, catalisadas por metais de transição, será discutida.



2.1 Síntese dos Materiais de Partida: butilselenetos homopropargílicos

A ciclização eletrofílica de espécies insaturadas, em especial alcenos e alcinos, constitui um efetivo método sintético para a formação de uma variedade de heterociclos.^{6, 31} Particularmente os alcinos têm sido empregados satisfatoriamente como substratos em reações de ciclização eletrofílica,⁴⁶ formando os produtos desejados com alta eficiência e seletividade. Reações de ciclização eletrofílica são

⁴⁶ Godoi, B.; Schumacher, R. F.; Zeni, G. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2937.

comumente realizadas na presença de iodo molecular, porém, metodologias empregando eletrófilos derivados de calcogênio, ou outras espécies de halogênio, são descritas na literatura como uma alternativa para a formação de heterociclos via formação de ligação C-Heteroátomo.⁴⁷

O nosso grupo de pesquisa vem atuando nos últimos anos na área de síntese e reatividade de compostos heterocíclicos contendo átomos de calcogênio. O foco dos trabalhos desenvolvidos está centrado, principalmente, no desenvolvimento de novos compostos heterocíclicos contendo átomos de Selênio e Telúrio suscetíveis a reações de acoplamento catalisadas por metais de transição. Dentre os heterociclos desenvolvidos pelo nosso grupo de pesquisa, destacam-se os halocalcogenofenos, compostos derivados de selenofenos e tiofenos e que apresentam um átomo de halogênio na sua posição 3.^{12e,o,45} Estes compostos mostraram um grande potencial na síntese de moléculas altamente funcionalizadas uma vez que foram aplicados com sucesso em diferentes classes de reações de acoplamento catalisadas por sais de paládio, destacando-se, Sonogashira,^{12h} Suzuki^{12f} e Negishi.^{12g}

Nesse contexto, reações de ciclização eletrofílica de alcinos, contendo um nucleófilo derivado de um átomo de calcogênio em proximidade a ligação tripla é uma eficiente via para a síntese de uma grande variedade de calcogenociclos. Devido ao grande interesse do nosso grupo de pesquisa na síntese e reatividade de heterociclos contendo átomos de calcogênios¹² em sua estrutura, associado com o fato de que a reação de ciclização eletrofílica de selenetos homopropargílicos promovida por iodo molecular permanecia inexplorada, propôs-se a preparação de derivados de 4-iodo-2,3-di-idroselenofenos **3**, com a estrutura geral mostrada na Figura 5.

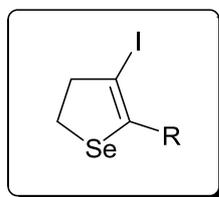
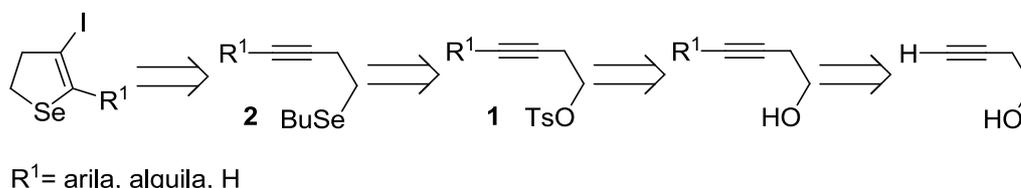


Figura 5 - Estrutura geral do 4-iodo-2,3-di-idroselenofeno **3**.

⁴⁷ (a) Huang, X.; Zhou, H.; Chen, W. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 839. (b) Tang, B.-X.; Yin, Q.; Tang, R.-Y.; Li, J.-H. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9008. (c) Zhou, H.; Yao, J.; Liu, G. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 226. (d) Chen, Y.; Cho, C.-H.; Shi, F.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6802. (e) Huo, Z.; Gridnev, I. D.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1266. (f) Singh, B.; Chandra, A.; Singh, S.; Singh, R. M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 505. (g) Jithunsa, M.; Ueda, M.; Miyata, O. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 518.

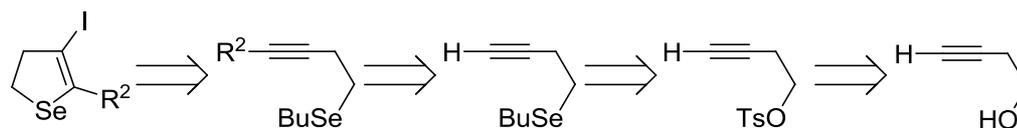
Dessa forma, através de uma análise retróssintética do 4-iodo-2,3-di-idroselenofeno ilustrado na figura 5, pode-se inferir que o anel heterocíclico poderia ser formado através de uma reação de ciclização eletrofílica, utilizando-se para isso, como substrato, um butilseleneto homopropargílico **2** (Esquema 40). Esta seria a etapa chave do processo de obtenção do selenofeno desejado. Este seleneto homopropargílico **2**, poderia ser gerado através de uma reação de substituição nucleofílica (S_N2) de um butil selenolato em um tosilato homopropargílico **1**; este por sua vez obtido através do álcool homopropargílico, previamente funcionalizado por uma reação de acoplamento do tipo Sonogashira ($R^1 = \text{arila}$), ou alquilação ($R^1 = \text{alquila}$) a partir do álcool derivado do alcino terminal disponível comercialmente.



Esquema 40

Essa rota retróssintética engloba a preparação de 2,3-di-idroselenofenos substituídos na sua posição 5 com grupamentos arílicos, alquílicos e o derivado hidrogenado.

Por outro lado, buscando-se colocar diferentes grupamentos funcionais ligados diretamente a ligação tripla do seleneto homopropargílico, uma vez que tornaria-se inviável realizar todas as etapas descritas no esquema 40 para essa finalidade, uma nova estratégia deveria ser adotada. Para a preparação de 2,3-di-idroselenofenos funcionalizados na sua posição 5 com grupamentos álcool, cetona, halogênio, calcogeneto, silano e fosfonato, esses poderiam ser preparados através da etapa chave de captura de eletrófilos a partir do butilseleneto homopropargílico derivado do alcino terminal como demonstrado através da rota retróssintética do esquema 41.



R²= álcool, cetona, calcogeneto, halogênio, silano, fosfonato

Esquema 41

Inicialmente, planejou-se a síntese dos butilselenetos homopropargílicos **2**, estes considerados substratos chave para a formação dos derivados de 2,3-diidroselenofenos **3** desejados. Reagindo-se diretamente butillítio com selênio elementar em THF a 0 °C, o butilselenolato de lítio^{48a} pode ser obtido e seguido da adição do tosilato homopropargílico **1** desejado,^{48b} após 6 horas a temperatura ambiente, os correspondentes selenetos homopropargílicos **2** são obtidos. Através dessa metodologia, selenetos homopropargílicos funcionalizados com grupamentos arílicos diferentemente substituídos (**2a-h**), selenetos substituídos com grupamento alquílico diretamente ligado a tripla ligação (**2i-j**) e o seleneto homopropargílico derivado do alcino terminal (**2l**) foram sintetizados (Tabela 1).

A análise da Tabela 1 mostra que, em geral, as reações de selenação foram eficientes para uma variedade de tosilatos contendo grupamentos arílicos, alquílicos e o derivado do alcino terminal.

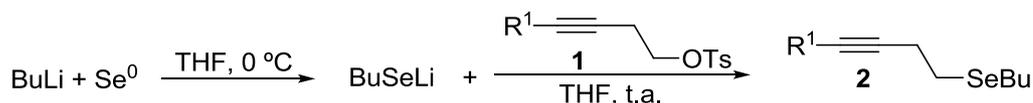
Grupamento arílico não substituído e derivados substituídos com metila, metoxila, cloro e trifluórmtila foram utilizados, de forma a contemplar os diferentes efeitos eletrônicos a serem estudados e demonstrados posteriormente para a reação de ciclização eletrofílica (Tabela 1, Entradas 1-7). Juntamente aos efeitos eletrônicos, substratos contendo os substituintes metila e metoxila ligados ao anel aromático foram sintetizados tanto nas posições *orto* como *para*, a fim de se estudar as influências estéricas para as reações de ciclização (Tabela 1, Entradas 2-5). O material de partida para a ciclização eletrofílica, substituído com um anel heteroaromático, o tiofeno, também foi sintetizado, em um rendimento de 52% (Tabela 1, Entrada 8).

⁴⁸ (a) Zeni, G.; Stracke, M. P.; Nogueira, C. W.; Braga, A. L.; Menezes, P. H.; Stefani, H. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1135. (b) Fang, F.; Vogel, M.; Hines, J. V.; Bergmeier, S. C. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3080.

Selenetos homopropargílicos alquílicos contendo a tripla ligação interna foram gerados pela reação de substituição nucleofílica em tosilatos derivados do undec-3-ino **1i** e do oct-3-ino **1j** (Tabela 1, Entradas 9-10).

De fundamental importância como material de partida para a reação de ciclização eletrofílica como substrato que poderia gerar o 4-iodo-2,3-di-idroselenofeno hidrogenado na posição 5, mas além disso, para a formação de selenetos homopropargílicos funcionalizados com diversos grupos funcionais; o seleneto homopropargílico derivado do alcino terminal foi formado em um ótimo rendimento (Tabela 1, Entrada 11).

Tabela 1 - Síntese de butilselenetos homopropargílicos **2a-l**.^a



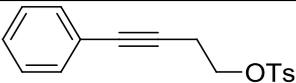
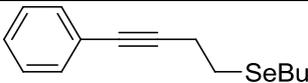
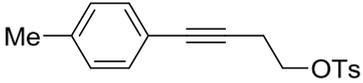
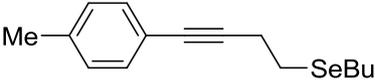
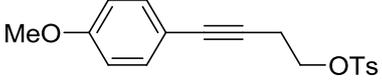
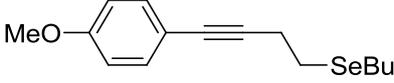
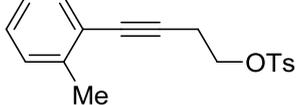
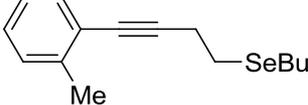
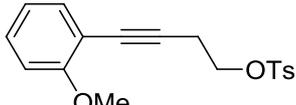
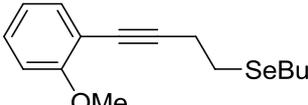
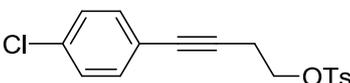
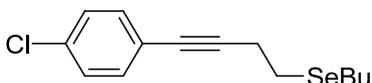
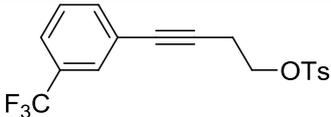
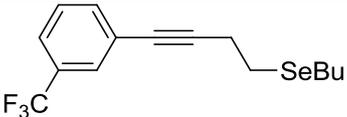
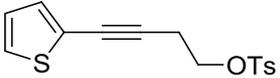
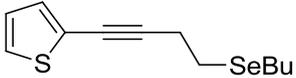
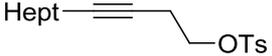
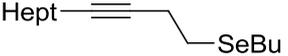
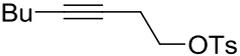
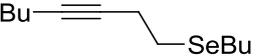
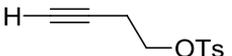
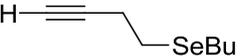
#	Tosilato 1	Seleneto 2	Rend. (%)
1	 1a	 2a	85
2	 1b	 2b	92
3	 1c	 2c	76
4	 1d	 2d	60
5	 1e	 2e	70
6	 1f	 2f	87

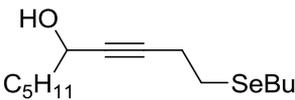
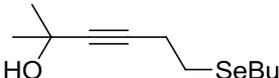
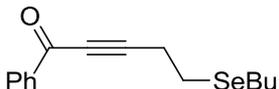
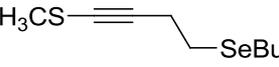
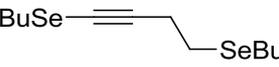
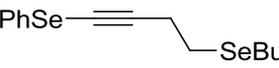
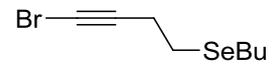
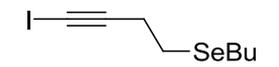
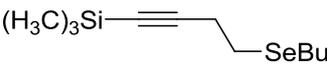
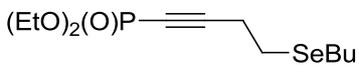
Tabela 1 - Síntese de butilselenetos homopropargílicos **2a-l**. (conclusão)

7			68
	1g	2g	
8			52
	1h	2h	
9			53
	1i	2i	
10			84
	1j	2j	
11			90
	1l	2l	

^a Reações realizadas com o tosilato desejado **1** (1 mmol), Se⁰ (1 mmol), BuLi (1 mmol, 2,6 M em Hexano), THF (10 mL) a temperatura de 0 °C para total consumo de selênio, seguido de 6h a t.a.

Dentre as inúmeras reações químicas conhecidas, as reações ácido-base estão presentes diariamente na rotina dos laboratórios de química orgânica. A formação de bases mais fracas e estáveis pode ser uma simplificada conceituação para esse tipo de reação. Frente a isso, fez-se uso da reação ácido-base para a formação de diferentes selenetos homopropargílicos substituídos **2m-x** utilizando-se o seleneto homopropargílico terminal **2l**, base e diversos eletrófilos (Tabela 2). Adicionando-se BuLi (1 equiv) em uma solução de **2l** em THF, a -78 °C, a desprotonação do seleneto homopropargílico terminal ocorre, gerando seu respectivo ânion, um nucleófilo fundamental para a funcionalização da tripla ligação. A adição de eletrófilos a temperatura de -78 °C, seguido da reação a temperatura ambiente, levou a formação dos produtos descritos na tabela 2.

Tabela 2 - Síntese de selenetos homopropargílicos **2m-x**.^a

#	Eletrófilo (E ⁺)	Seleneto 2m-x	Rend. (%)
		$\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SeBu} \xrightarrow[\text{THF, -78 }^\circ\text{C}]{\text{BuLi}} \text{Li}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SeBu} \xrightarrow[-78 }^\circ\text{C - t.a.}]{\text{E}^+, \text{THF}} \text{E}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SeBu}$	
1	HCHO	 2m	49
2	C ₅ H ₁₁ CHO	 2n	83
3	H ₃ CCOCH ₃	 2o	72
4	PhCOCl	 2p	75
5	CH ₃ SSCH ₃	 2q	76
6	BuSeBr	 2r	58
7	PhSeBr	 2s	65
8	Br ₂	 2t	57
9	I ₂	 2u	70
10	(CH ₃) ₃ SiCl	 2v	67
11	(EtO) ₂ (O)PCl	 2x	47

^a Reações realizadas com o seleneto homopropargílico **2I** (1 mmol), eletrófilo (1 mmol), BuLi (1 mmol, 2,6 M em Hexano), THF (10 mL) a temperatura de -78 °C por 45 min, seguido de 6h a t.a..

Pelos substratos descritos na tabela 2 pode-se afirmar que a reação de desprotonação / captura de eletrófilos foi bastante eficiente e tolerou um grande número de grupamentos funcionais. Nas entradas 1-3 da tabela 2, observamos que compostos carbonílicos foram utilizados como eletrófilos, levando a formação de álcoois primário (**2m**), secundário (**2n**) e terciário (**2o**) como produtos. O uso de um cloreto de acila como eletrófilo teve como produto uma cetona **2p** em um rendimento de 75% (Tabela 2, Entrada 4). Compostos contendo um átomo de calcogênio (S ou Se) diretamente ligado a tripla ligação também foram sintetizados (Tabela 2, Entradas 5-7). A formação do composto **2q** contendo SMe em sua estrutura foi realizada pelo uso de dissulfeto de dimetila como eletrófilo; por outro lado, selenetos homopropargílicos contendo o átomo de selênio ligado diretamente ao alcino, foram sintetizados a partir do brometo de selenoorganoíla gerados *in situ* pela reação dos correspondentes disselenetos de diorganoíla com bromo molecular em benzeno.

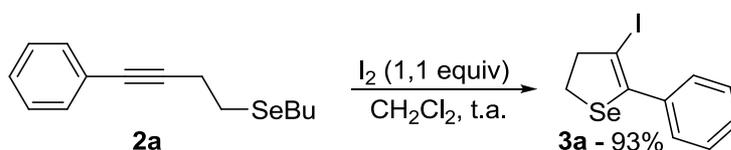
O uso de halogênios moleculares (I_2 e Br_2) também permitiu a formação dos selenetos homopropargílicos contendo o átomo de iodo ou bromo ligados diretamente ao carbono *sp* (Tabela 2, Entradas 8-9). Para as reações descritas nas entradas 6-9 da tabela 2, o controle estequiométrico dos reagentes, levou exclusivamente a formação dos selenetos homopropargílicos **2r-u** e não permitiu a ciclização direta “one pot” desses selenetos homopropargílicos. A ciclização direta seria possível devido aos reagentes utilizados (I_2 , Br_2 , BuSeBr e PhSeBr) serem os mesmos empregados como eletrófilos promotores da ciclização eletrofílica.⁶

Por fim, interessados pela diversificação dos grupos funcionais presentes no seleneto homopropargílico, utilizou-se como eletrófilos cloreto de trimetil silano (Tabela 2, Entrada 10) e dietil cloro fosfato (Tabela 2, Entrada 11). A preparação desses materiais de partida permite a síntese de 2,3-di-idroselenofenos substituídos com átomos de silício e fósforo na posição 5 do heterociclo.

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, cujos dados comprovam a atribuição da estrutura dos mesmos.

2.2 Reações de Ciclização Eletrofílica de Butilselenetos Homopropargílicos Mediada por I₂: Síntese de 4-Iodo-2,3-Di-idroselenofenos

A partir da síntese dos selenetos homopropargílicos **2**, estudou-se as melhores condições para a reação de iodociclização, visando a síntese dos derivados de 4-iodo-2,3-di-idroselenofeno. Para isto, o 4-fenil-but-3-ínil-1-butilseleneto **2a** foi escolhido como substrato padrão para estas reações. Reagindo-se o composto **2a** com iodomolecular como fonte eletrofílica, em diclorometano (DCM) como solvente e a temperatura ambiente, o produto desejado **3a** foi obtido em 93% de rendimento (Esquema 42).



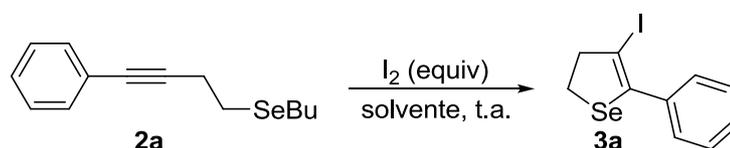
Esquema 42

Após este resultado preliminar, estudos relativos à influência de outros solventes, bem como a quantidade de iodo necessária para essa reação foram realizados (Tabela 3).

Analisando-se a Tabela 3, observa-se que tanto a quantidade de iodo quanto o solvente utilizado, desempenham papéis importantes no rendimento da reação. Quando a quantidade de iodo molecular foi aumentada de 1,1 para 2 equivalentes, um decréscimo no rendimento da reação foi observado (Tabela 3, entradas 1-2). Esse decréscimo no rendimento pode estar associado com a formação inicial de espécies de Se (IV) que seriam inativas para a etapa de ciclização intramolecular, pois diminuiriam a densidade eletrônica do átomo de selênio impedindo o mesmo de atuar como um bom nucleófilo. A escolha do solvente, por sua vez, é crucial para a boa conversão do material de partida no produto desejado. Solventes como THF e MeOH levaram a formação do 4-iodo-2,3-di-idroselenofeno **3a** em bons rendimentos (Tabela 3, Entradas 3-4), no entanto, não superando o resultado obtido para CH₂Cl₂. Uma possível explicação seria a facilidade com que o grupamento butila seria

removido pelo ânion de iodo presente no meio reacional (Esquema 44, Intermediário B) em função da estabilidade do intermediário de selenofeno catiônico observado no meio reacional como um precipitado amarelo (Figura 6). Essa etapa que se acredita então ser a etapa determinante da velocidade de reação. Por outro lado, o uso de acetonitrila ou hexano causou um grande decréscimo no rendimento da reação, fornecendo o produto **3a** em 35 e 15 % respectivamente. Nesses solventes a baixa estabilização do intermediário catiônico **B** representado no esquema 44, não permite a formação efetiva do produto desejado. Evidenciado experimentalmente pela formação de um precipitado amarelo insolúvel nesses solventes.

Tabela 3 - Otimização das condições de iodociclização.^a



#	Solvente	Eletrófilo (equiv)	Rend. (%)
1	DCM	I ₂ (1,1)	93
2	DCM	I ₂ (2)	75
3	MeOH	I ₂ (1,1)	83
4	THF	I ₂ (1,1)	83
5	MeCN	I ₂ (1,1)	35
6	Hexano	I ₂ (1,1)	15

^aAs reações foram realizadas utilizando-se **1a** (0,25 mmol) e I₂, em 2 mL de solvente a temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio.

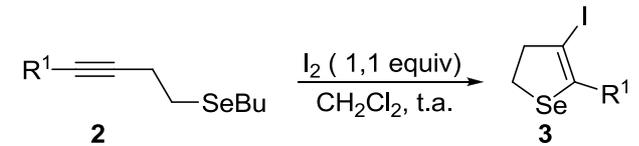
A análise detalhada da tabela 3 mostra que a melhor condição de ciclização eletrofílica foi utilizando iodo molecular (1,1 equivalentes) como fonte de eletrófilo, diclorometano como solvente, em atmosfera de argônio e temperatura ambiente.

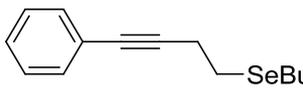
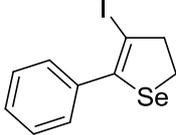
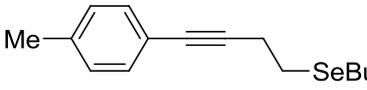
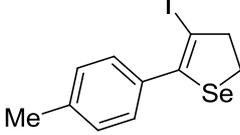
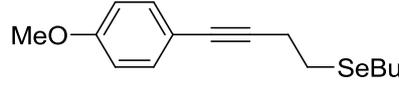
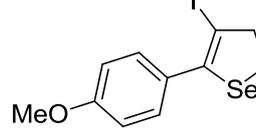
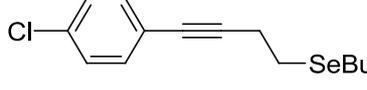
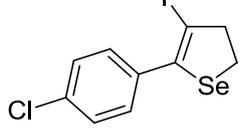
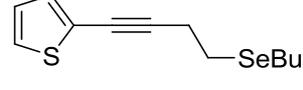
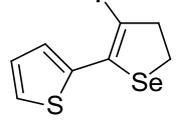
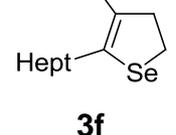
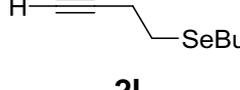
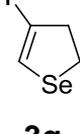
Tendo-se determinado essa a melhor condição de reação, estendeu-se a mesma para uma série de selenetos homopropargílicos **2b-c,f,h-i,l-x** previamente preparados, e os resultados estão expressos na tabela 4.

Uma breve análise da tabela 4 mostra que a reação de iodociclização foi compatível para muitos grupos funcionais. Em geral, todas as reações procederam satisfatoriamente e em bons rendimentos. A reação de ciclização eletrofílica nos

substratos contendo anéis aromáticos diretamente ligados a ligação tripla do seleneto homopropargílico não se mostrou sensível aos efeitos eletrônicos causados pelos substituintes. Exemplo pode ser um comparativo entre os resultados obtidos para o substrato contendo o anel aromático fenila **3a**, substituído com grupamento doador de elétrons **3b-c** e retirador de elétrons **3d**, que forneceram os produtos ciclizados em rendimentos similares (Tabela 4, Entradas 1-4). Além dos anéis aromáticos, a reação de ciclização também foi realizada com o seleneto homopropargílico contendo o grupo heteroaromático tiofeno que forneceu o produto bis-heterocíclico em 82% de rendimento (Tabela 4, Entrada 5). Em contraste com os selenetos contendo substituintes arílicos, quando a reação de ciclização eletrofílica foi realizada utilizando um sustrato substituído por uma heptila, um decréscimo no rendimento do produto de ciclização foi observado (Tabela 4, Entrada 6). Esse resultado poderia ser atribuído ao fato que grupamentos alquila tem menor capacidade de estabilizar cátions que anéis aromáticos. O seleneto homopropargílico terminal **2l**, material chave para a síntese de alguns selenetos homopropargílicos, foi igualmente submetido as condições de iodociclização (Tabela 4, Entrada 7). Nesse caso, o 4-iodo-2,3-di-idroselenofeno hidrogenado na posição 5 foi obtido em 67% de rendimento, demonstrando que a ausência de substituinte não causa intolerância para a reação de ciclização. Interessante caso foi observado quando os selenetos substituídos com os álcoois propargílicos foram submetidos a reação de ciclização. Três tipos de álcoois foram utilizados e mesmo que o impedimento estérico pudesse interferir na reação, os produtos foram obtidos em rendimentos satisfatórios (Tabela 4, Entradas 8-10). A presença de átomos de calcogênios ou halogênio em compostos vinílicos são de grande interesse na química orgânica sintética, uma vez que essas funcionalidades podem ser utilizadas em uma série de reações orgânicas a fim de aumentar a complexidade estrutural da molécula alvo. Assim, derivados do selenofeno contendo grupamentos sulfeto, seleneto, iodo e bromo foram sintetizados pela presente metodologia (Tabela 4, Entradas 12-16). Os produtos de ciclização foram obtidos em rendimentos satisfatórios e livres de subprodutos, tornando esses compostos úteis intermediários sintéticos para futuras transformações. Finalmente pode-se mencionar que a reação de ciclização foi possível para preparar derivados de selenofeno altamente funcionalizados, como os produtos **3r** e **3s** contendo os grupamentos silano e fosfato (Tabela 4, Entradas 17-18).

Tabela 4 - Iodociclicização dos selenetos homopropargílicos **2**.^a

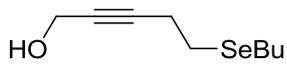
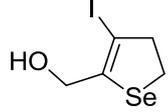
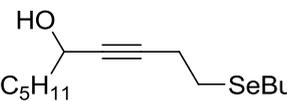
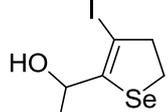
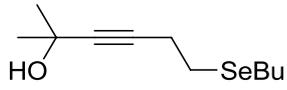
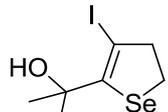
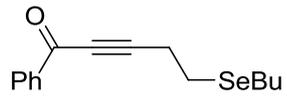
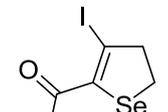
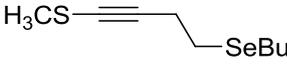
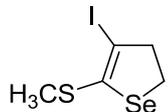
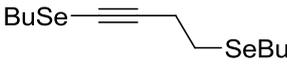
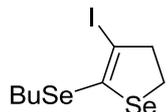
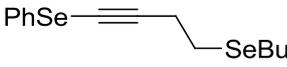
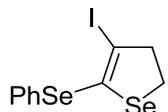
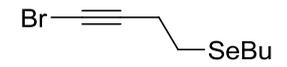
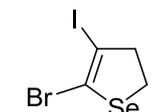
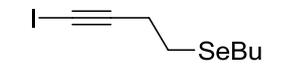
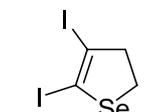


#	Seleneto 2	2,3-di-iodoselenofeno 3	Rend. (%)
1	 2a	 3a	93
2	 2b	 3b	83
3	 2c	 3c	80
4	 2f	 3d	86
5	 2h	 3e	82
6	 2i	 3f	60
7	 2l	 3g	67

(continua)

Tabela 4 - Iodociclicização dos selenetos homopropargílicos **2**.

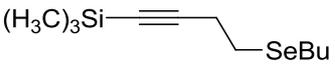
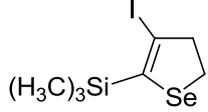
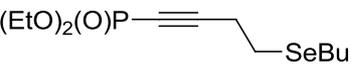
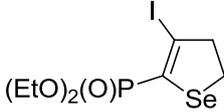
(continuação)

8	 2m	 3h	70
9	 2n	 3i	81
10	 2o	 3j	85
11	 2p	 3l	60
12	 2q	 3m	75
13	 2r	 3n	80
14	 2s	 3o	65
15	 2t	 3p	70
16	 2u	 3q	87

(continua)

Tabela 4 - Iodociclicização dos selenetos homopropargílicos **2**.

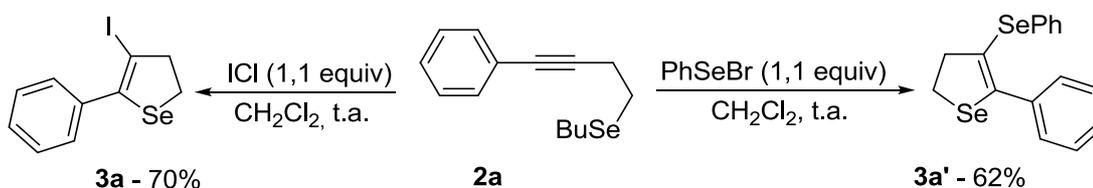
(conclusão)

17	 <p>2v</p>	 <p>3r</p>	40
18	 <p>2x</p>	 <p>3s</p>	70

^aAs reações foram realizadas utilizando-se **2** (0,25 mmol) e I₂ (1,1 equiv) em DCM (2 mL) a temperature ambiente e sob atmosfera de argônio.

Além da tradicional fonte eletrofílica para ciclicização, o iodo molecular, outras espécies também foram testadas como alternativas sob as mesmas condições de reação (Esquema 43). Dentre elas está o uso de ICl que forneceu o 4-iodo-2,3-di-idroselenofeno **3a** em rendimento de 70%. A síntese do 4-fenilseleno-2,3-di-idroselenofeno **3a'** foi possível pelo uso de uma espécie eletrofílica de selênio, o PhSeBr. O uso de PhSeBr (1,1 equiv) em DCM levou a formação do produto **3a'** em 62%. Cabe aqui ainda destacar, que o uso de outras espécies eletrofílicas como Br₂, NBS e BuTeBr₃ não foram eficazes nessa reação de ciclicização eletrofílica. Quando o Br₂ foi utilizado, o único produto obtido foi o alceno dibromado proveniente da reação de adição eletrofílica. Para o NBS e o BuTeBr₃ o material de partida foi totalmente recuperado.

Os compostos **3a-s** tiveram suas estruturas propostas confirmadas por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13, bem como, espectrometria de massas de baixa e alta resolução e/ou análise elementar.



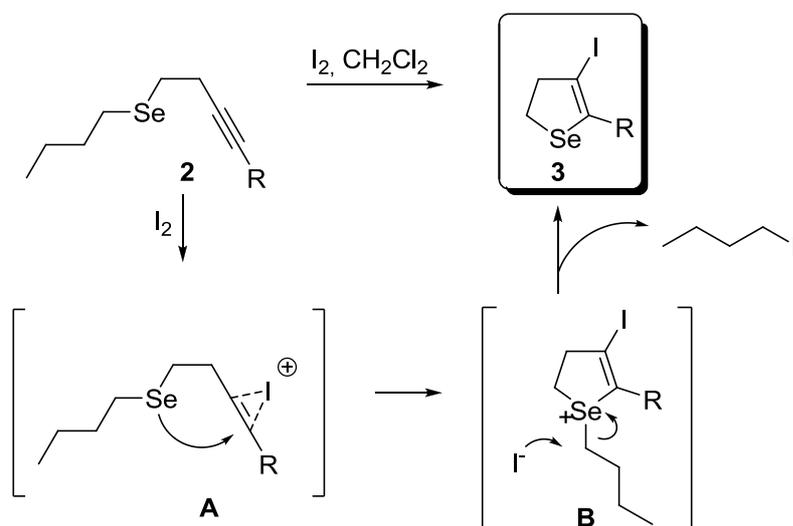
Esquema 43

De acordo com trabalhos descritos na literatura para reações de ciclização eletrofílica em moléculas análogas,^{12e,46} acredita-se que esta reação de ciclização eletrofílica de butilselenetos homopropargílicos siga as seguintes etapas de reação:

1 – Coordenação da molécula de I₂ na ligação tripla do seleneto homopropargílico **2** 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 via reação de substituição nucleofílica (S_N2) com o grupamento butila ligado ao átomo de selênio, levando a formação do produto desejado e de uma molécula de iodo butano (Esquema 44).



Esquema 44

De forma a encontrar algum indício que aproxime esta hipótese com o verdadeiro mecanismo da reação de iodociclização de selenetos homopropargílicos, buscou-se encontrar um substrato análogo que poderia gerar algum intermediário isolável. Nesse sentido, sintetizou-se o fenilseleneto homopropargílico **2z** pela reação de substituição nucleofílica do fenilselenolato, formado a partir de reação do disseleneto de difenila com NaBH₄ em THF / EtOH,⁴⁹ no tosilato homopropargílico **1a** (Esquema 45).

⁴⁹ Dabdoub, M. J.; Baroni, A. C. M.; Lenardão, E. J.; Gianeti, T. R.; Hurtado, G. R. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4271.

O fenilseleneto homopropargílico **2z** foi então submetido a reação de ciclização eletrofílica mediada por iodo molecular, utilizando-se diclorometano como solvente. Nessa reação um substrato sólido de cor vermelha foi obtido, e após sua recristalização utilizando-se THF como solvente, revelou-se por meio de análise por difração de Raio-X a formação do heterociclo derivado do di-idroselenofeno contendo o átomo de selênio catiônico **3t**. A projeção da estrutura cristalina do composto **3t** obtido pode ser visualizada na figura 6.

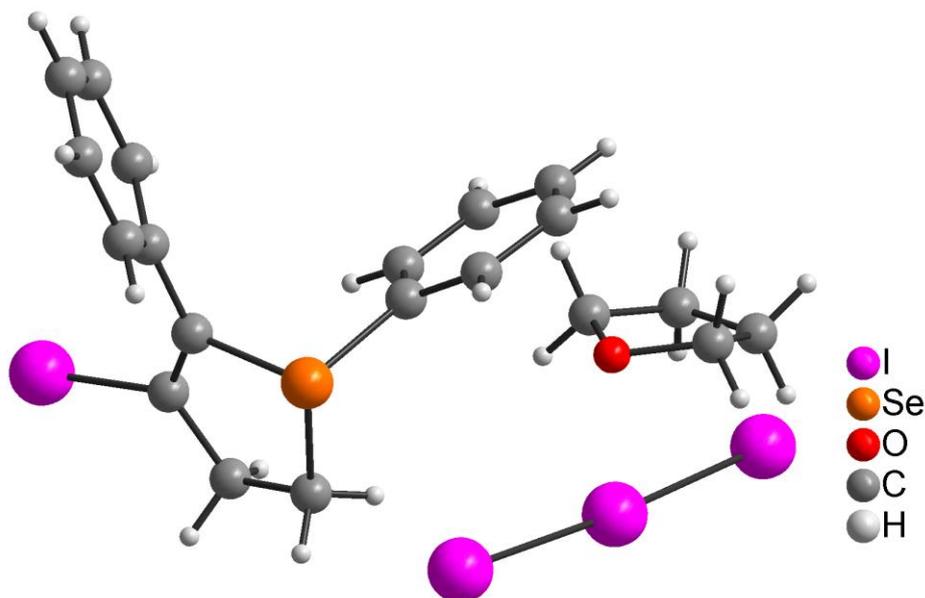
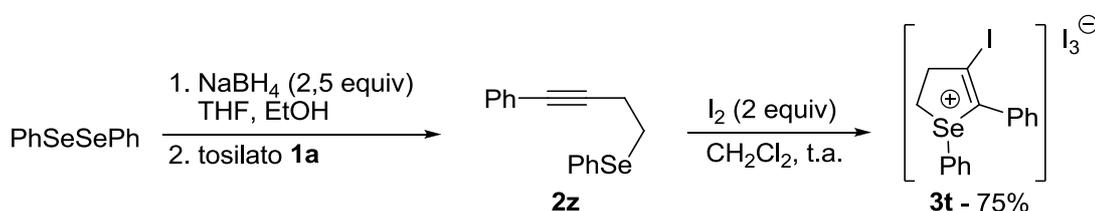


Figura 6 - Projeção da estrutura cristalina do composto **3t**.

2.3 Aplicação dos 4-Iodo-2,3-Di-idroselenofenos em Reações de Desidrogenação por DDQ: Síntese de 3-Iodoselenofenos

Selenofenos e seus derivados apresentam uma grande variedade de propriedades biológicas e aplicações como intermediários sintéticos em síntese orgânica. Frente a isso, procurou-se uma metodologia para a formação de análogos aromáticos 3-iodoselenofeno partindo-se dos 4-iodo-2,3-di-idroselenofenos previamente preparados e discutidos. A literatura científica nos apresenta o uso de 2,3-dicloro-5,6-dicianoquinona (DDQ) como um poderoso agente de desidrogenação para, dentre os diversos hetero- e carbociclos utilizados, o 2,3-di-idro-(tiofeno)^{6h,50} e -furano⁵¹ a seus respectivos anéis aromáticos.

Tabela 5 - Síntese de 3-iodoselenofenos **4** via desidrogenação por DDQ.^a

Rc1cc(I)sc1 $\xrightarrow[90^\circ \text{ C, 12h}]{\text{DDQ (2 equiv), tolueno}}$ Rc1ccc(I)s1

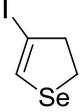
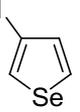
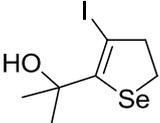
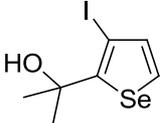
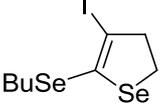
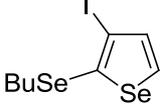
#	4-iodo-2,3-di-idroselenofeno 3	3-iodoselenofeno 4	Rend. (%)
1			77
2			86
3			80

(continua)

⁵⁰ Lee, H. S.; Kim, S. H.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6480.

⁵¹ (a) Pohmakotr, M.; Issaree, A.; Sampaongoen, L.; Tuchinda, P.; Reutrakul, V. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7937. (b) Bellur, E.; Freifeldb, I.; Langer, P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2185.

Tabela 5 - Síntese de 3-iodoselenofenos **4** via desidrogenação por DDQ. (conclusão)

4	 3g	 4d	55
5	 3j	 4e	70
6	 3n	 4f	68

^aAs reações foram realizadas utilizando-se **3** (0,25 mmol) e DDQ (2 equiv) em tolueno (2 mL) a temperatura de 90 °C sob atmosfera de argônio.

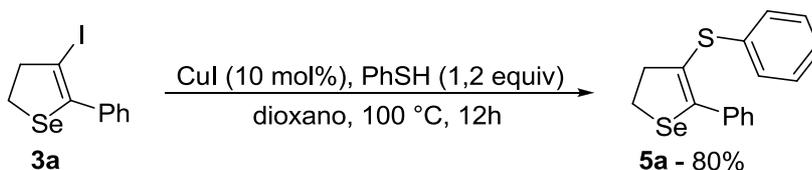
Baseado nisso, a reação de desidrogenação do 5-fenil-4-iodo-2,3-di-idroselenofeno **3a** (1 equiv.) na presença de DDQ (2 equiv.) em tolueno, a temperatura de 90 °C forneceu o correspondente 2-fenil-3-iodo-selenofeno **4a** em 77% de rendimento (Tabela 5, Entrada 1). Como demonstrado na tabela 5, a reação do DDQ com diversos 2,3-di-idroselenofenos ocorreu de maneira satisfatória, formando os 3-iodoselenofenos **4** em bons rendimentos. Deve-se destacar que essa reação de desidrogenação foi aplicável a uma série de grupamentos funcionais; tais como haleto, álcool e alquil seleneto (Tabela 5, entradas 2-6).

2.4 Aplicação do 5-Fenil-4-Iodo-2,3-Di-idroselenofeno em Reações de Acoplamento do Tipo Ullmann e Heck: Síntese de 5-Fenil-4-Funcionalizado-2,3-Di-idroselenofeno

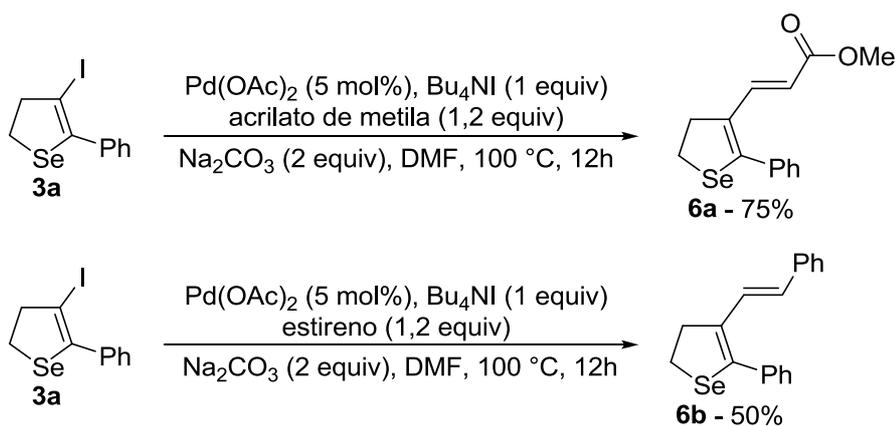
A química orgânica sintética é especialmente importante quando podemos fazer transformações futuras nas moléculas que estamos sintetizando, aumentando suas funcionalizações e consequentemente sua diversidade estrutural.

Para tanto, submetemos o 5-fenil-4-iodo-2,3-di-idroselenofeno **3a** as reações de acoplamento do tipo Ullmann utilizando benzenotiol para a formação do correspondente sulfeto **5a**, sob catálise de cobre; e a reação de acoplamento do tipo Heck, onde por meio de alcenos terminais e catálise de paládio levaram a formação dos alcenos substituídos com a unidade selenofeno **6a-b** (Esquemas 46 e 47).

Desta maneira, a reação do **3a** com benzenotiol, usando CuI como catalisador em dioxano como solvente, forneceu como produto o sulfeto **5a**, em 80% de rendimento (Esquema 46). Por outro lado, a reação do 5-fenil-4-iodo-2,3-di-idroselenofeno **3a** com acrilato de metila, sob catálise de Pd(OAc)₂ em DMF a temperatura de 100 °C, forneceu o alceno interno **6a**, produto de Heck, em um rendimento de 75%. Um rendimento inferior foi obtido quando o estireno foi utilizado sob as condições de acoplamento do tipo Heck, levando a formação do produto desejado **6b** em 50% de rendimento (Esquema 47).



Esquema 46



Esquema 47

2.5 Reações de Ciclização Eletrofílica de Butilselenetos Homopropargílicos Mediada por CuBr₂: Síntese de 4-Bromo-2,3-Di-idroselenofenos

Nos últimos anos, a importância no desenvolvimento de heterociclos utilizando uma química sustentável, aplicando alguns dos princípios da química verde, pelo uso de condições suaves, que reduzem a agressão ao meio ambiente e relativamente baratas, vem crescendo significativamente.⁵² Desta maneira, o uso de sais de cobre tem aparecido como versáteis alternativas para a síntese de um enorme número de *N*-, *O*- e *S*-heterociclos.^{4d} Sendo assim, ao invés do uso de eletrófilos derivados de halogênios moleculares ou calcogênios, os haletos de cobre (I) e (II) são sais de fácil manipulação e baixa toxicidade, podendo dessa maneira ser facilmente utilizados em reações de ciclização.

A literatura apresenta o uso de haletos de cobre (II) em reações de ciclização eletrofílica para a síntese de uma diversidade de heterociclos contendo S,^{43,45} O,^{47a,g} N^{47a} e P⁵³ como heteroátomos. Nosso grupo de pesquisa também publicou recentemente, no ano de 2011, o uso de CuBr₂ e CuCl₂ em reação de ciclização de (*Z*)-calcogenoeninos em condições suaves e sistema aberto, levando a formação de uma variedade de 3-bromo- e 3-cloroselenofenos e tiofenos.⁴⁵

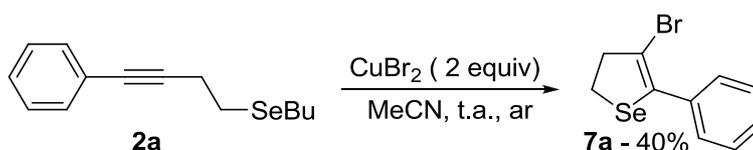
A ênfase na síntese destes compostos está relacionada com a dificuldade de obtenção dos calcogenofenos halogenados com átomos de bromo e cloro na posição 3 do anel. Isso é devido a uma limitação das reações clássicas de metalação-halogenação decorrente da menor acidez dos hidrogênios β em relação ao hidrogênio α do heterociclo. Baseado nos resultados descritos pelo nosso grupo de pesquisa pensou-se na possibilidade de aplicar os butilselenetos homopropargílicos **2** como materiais de partida sob as condições de ciclização

⁵² (a) Rodríguez, B.; Bruckmann, A.; Rantanen, T.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2213. (b) Nascimento, J. E. R.; Barcellos, A. M.; Sachini, M.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Missau, F. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2571. (c) Radatz, C. S.; Silva, R. B.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4132. (d) James, S. L.; Adams, C. J.; Bolm, C.; Braga, D.; Collier, P.; Friščić, T.; Grepioni, F.; Harris, K. D. M.; Hyett, G.; Jones, W.; Krebs, A.; Mack, J.; Maini, L.; Orpen, A. G.; Parkin, I. P.; Shearouse, W. C.; Steed, J. W.; Waddell, D. C. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 413.

⁵³ (a) Yu, F.; Lian, X.; Zhao, J.; Yu, Y.; Ma, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1130. (b) Guo, B.; Fu, C.; Ma, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3806.

utilizando-se brometo de cobre (II), para a síntese de 3-bromo-2,3-di-idroselenofenos **7**.

Inicialmente uma reação teste foi realizada selecionando como material de partida o seleneto **2a** (0,5 mmol), o brometo de cobre (II) (2 equiv) e utilizando como solvente MeCN sob atmosfera aberta. Pelo uso dessas condições de reação o produto desejado foi obtido com 40% de rendimento (Esquema 48).



Esquema 48

O uso de CuCl_2 como promotor da reação de ciclização, buscando a preparação do 3-cloro-2,3-di-idroselenofeno, sob as mesmas condições de reação, não foi eficaz, sendo o material de partida recuperado.

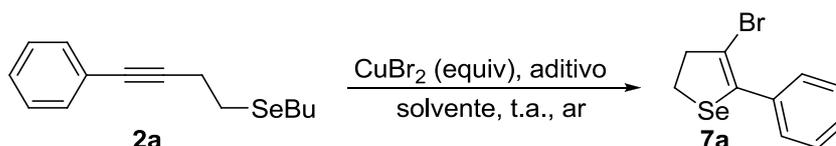
Através desses resultados preliminares, os estudos foram focados na procura da melhor condição de ciclização mediada por brometo de cobre (II). Para otimizar as condições de reação foram realizados testes utilizando o substrato **2a** como modelo frente a diferentes solventes, quantidades do sal de cobre e o uso de aditivos (Tabela 6).

Buscando demonstrar a influência dos solventes nessa reação de ciclização, alguns dos solventes testados foram o THF, DMF, DMA, tolueno, acetona, etanol e diclorometano; que forneceram o produto em baixos rendimentos (Tabela 6, Entradas 1-8). No entanto, o uso de dicloroetano (DCE) aumentou significativamente o rendimento do produto desejado, fornecendo o selenofeno **7a** em 72% após purificação (Tabela 6, Entrada 9).

De maneira a entender qual seria a quantidade ideal de sal de cobre necessária, a diminuição para quantidades de 1 e 0,1 equivalente foi testada (Tabela 6, Entradas 10-11). Os resultados mostraram rendimentos mais baixos para o produto desejado, indicando a necessidade de excesso de CuBr_2 e a não atividade catalítica do mesmo. Um aumento para 3 ou 4 equivalentes do haleto de cobre (II), não se mostrou necessária e também economicamente desfavorável (Tabela 6, Entradas 12-13). A influência de alguns aditivos ainda foi testada, pensando-se que

os mesmos poderiam melhorar a solubilidade do CuBr_2 em DCE ou os íons brometo ajudariam na remoção do grupamento butila ligado diretamente ao átomo de selênio. Esperando assim aumentar o rendimento para essa reação, aditivos como LiBr , NaBr e Bu_4NBr foram utilizados, mas não se observou a melhora nos resultados obtidos (Tabela 6, Entradas 14-16).

Tabela 6 - Otimização das condições de reação para a síntese do 4-bromo-2,3-di-idroselenofeno **7**.^a



#	CuBr_2 (equiv)	Solvente	Aditivo	Rend. (%)
1	2 equiv	MeCN	-	40
2	2 equiv	THF	-	25
3	2 equiv	DMF	-	20
4	2 equiv	DMA	-	50
5	2 equiv	Tolueno	-	-
6	2 equiv	Acetona	-	8
7	2 equiv	EtOH	-	32
8	2 equiv	DCM	-	50
9	2 equiv	DCE	-	72 (70) ^c
10	1 equiv	DCE	-	38
11	0,1 equiv	DCE	-	7
12	3 equiv	DCE	-	70
13	4 equiv	DCE	-	50
14	2 equiv	DCE	LiBr^b	42
15	2 equiv	DCE	NaBr^b	50
16	2 equiv	DCE	Bu_4NBr^b	65

^aAs reações foram realizadas utilizando-se **1a** (0.5 mmol), solvente (4 mL) a temperatura ambiente em atmosfera aberta. ^b2 equivalentes de aditivo foram utilizados. ^cEm parênteses o rendimento da reação em atmosfera inerte.

De um ponto de vista a tornar a reação de ciclização mais atrativa economicamente, cabe aqui destacar que todas as reações testadas foram realizadas em atmosfera aberta, sem perder sua eficiência.

Em concordância com os dados obtidos, pode-se concluir que a melhor condição para a realização da reação de ciclização, síntese dos 4-bromo-2,3-di-idroselenofenos, utiliza o seleneto **2** (0,5 mmol), CuBr₂ (2 equiv.) como espécie promotora da ciclização e dicloroetano (2 mL) como solvente, a temperatura ambiente e atmosfera aberta.

A metodologia desenvolvida foi então estendida a uma série de butilselenetos homopropargílicos **2** e os resultados estão demonstrados na tabela 7.

A partir dos resultados obtidos por esse protocolo, pode-se dizer que os selenetos homopropargílicos reagiram de maneira satisfatória com o brometo de cobre (II). Selenetos homopropargílicos funcionalizados com grupamentos arílicos diferentemente substituídos com grupos retiradores e doadores de elétrons foram testados, e não se observou diferenças expressivas no rendimento das reações (Tabela 7, Entradas 1-7). Isso demonstra que a reação de ciclização mediada por brometo de cobre (II) não é influenciada pelos efeitos eletrônicos do material de partida. A influência de efeitos estéricos também foi estudada e está demonstrada comparando-se as entradas 2 e 4 ou 3 e 5 onde os mesmos substituintes estão em posições diferentes, *orto* e *para*, do anel aromático. Pode-se observar que dentre as reações realizadas, não se observou influências estéricas uma vez que os rendimentos foram semelhantes. Para a entrada 5 é importante destacar que não foi observado a formação do possível benzo[*b*]furano, indicando a maior nucleofilicidade do átomo de selênio comparada ao átomo de oxigênio. Uma leve redução no rendimento da reação de ciclização promovida por CuBr₂ foi observada quando utilizou-se um grupamento alquílico ligado ao Csp do seleneto, fornecendo o 4-bromo-5-butil-2,3-di-idroselenofeno **7h** em 51% (Tabela 7, Entrada 8).

Cabe ainda destacar que as reações de ciclização mediadas por CuBr₂ em DCE a temperatura ambiente e utilizando os selenetos homopropargílicos **2n** e **2r** foram testadas. Nesses casos os produtos de ciclização desejados não foram observados; demonstrando uma limitação para a metodologia descrita.

Tabela 7 - Síntese de 4-bromo-2,3-di-idroselenofenos **7**.^a

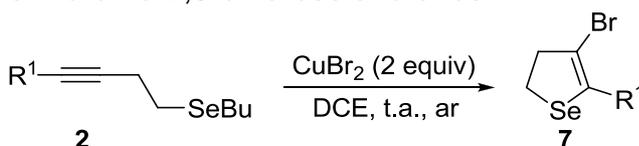
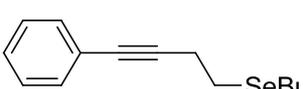
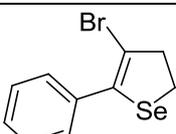
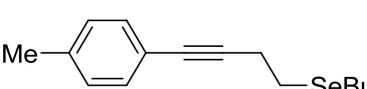
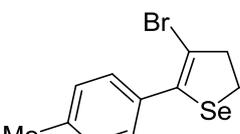
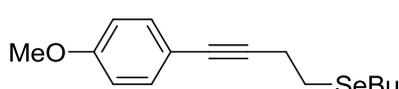
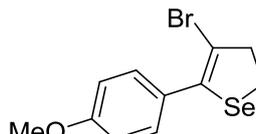
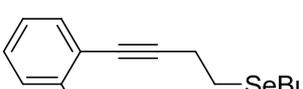
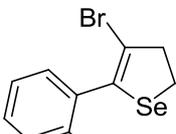
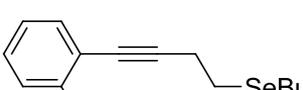
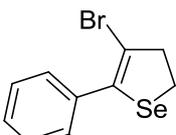
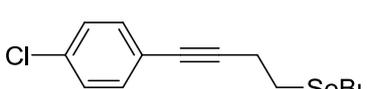
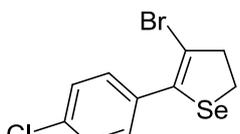
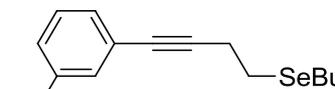
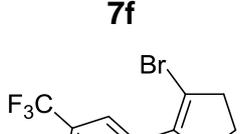
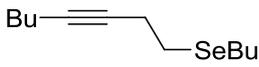
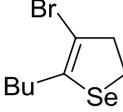
#	Seleneto 2	2,3-di-idroselenofeno 7	Rend. (%)
			
1	 <p>2a</p>	 <p>7a</p>	72
2	 <p>2b</p>	 <p>7b</p>	56
3	 <p>2c</p>	 <p>7c</p>	60
4	 <p>2d</p>	 <p>7d</p>	60
5	 <p>2e</p>	 <p>7e</p>	55
6	 <p>2f</p>	 <p>7f</p>	60
7	 <p>2g</p>	 <p>7g</p>	57

Tabela 7 - Síntese de 4-bromo-2,3-di-idroselenofenos **7**.

(conclusão)

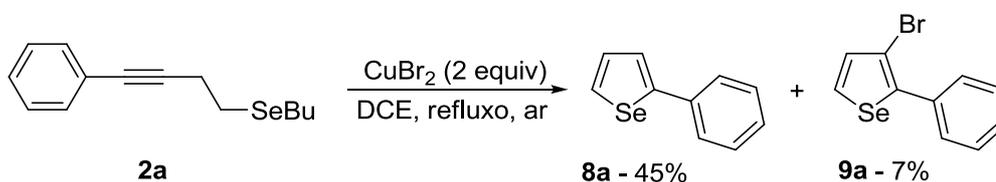
8	 2j	 7h	51
---	--	--	----

^a Reações realizadas com o butilseleneto homopropargílico **2** (0,5 mmol) e CuBr₂ (1 mmol) em DCE (2 mL) a temperatura ambiente por 6h.

2.6 Reações de Ciclização de Butilselenetos homopropargílicos Mediada por CuBr₂: Síntese de 3-Haloselenofenos

A literatura traz o uso de diversos agentes oxidantes para a formação de anéis aromáticos a partir de di-idroheterociclos, como o DDQ já apresentado anteriormente. Recentemente Chen¹⁸ e colaboradores descreveram o uso de CuBr₂ como reagente para a desidrogenação de 2,5-di-idrotiofenos. A partir disso, procurou-se desenvolver uma metodologia para a formação de anéis aromáticos de selenofeno utilizando o CuBr₂.

Quando a reação de ciclização promovida por brometo de cobre (II) foi realizada sob as condições de refluxo de dicloroetano (± 84 °C) em sistema aberto, produtos diferentes foram formados. Nessas condições o 2-fenilselenofeno **8a** foi obtido em 45%, juntamente com o 3-bromo-2-fenilselenofeno **9a** em 7% de rendimento após serem isolados por cromatografia em coluna (Esquema 49).



Esquema 49

De maneira a explorar a seletividade da reação de formação dos selenofenos do tipo **8** e **9**, e buscando melhorar o rendimento para os mesmos, resolveu-se

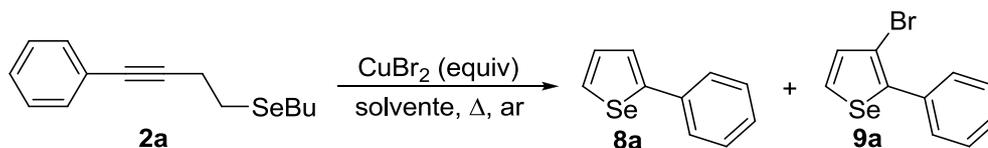
reotimizar as condições de reação utilizando, a partir desse momento, temperaturas de aquecimento (Tabela 8).

Como já demonstrado, a reação de ciclização do seleneto homopropargílico **2a** com CuBr_2 (2 equiv) sob temperatura de refluxo de DCE, forneceu o 2-fenilselenofeno **8a** em 45% de rendimento, juntamente com 7% do composto identificado como 3-bromo-2-fenilselenofeno **9a** (Tabela 8, Entrada 1).

Interessantemente, quando um aumento de 2 para 4 equivalentes na quantidade do brometo de cobre (II), a formação do produto **9a** foi elevada para 60% de rendimento e com apenas traços do composto **8a** observados por CG-MS (Tabela 8, Entrada 2). Com estes dois resultados, coube avaliar a influência do solvente na reação, mantendo as quantidades de 2 e 4 equivalentes de CuBr_2 .

Como demonstrado na tabela 8, utilizando tolueno como solvente, o produto majoritário foi o composto **9a**, mas com uma mistura de 20% para o composto **8a**, invertendo a seletividade se comparado ao DCE nas mesmas quantidades de CuBr_2 (Tabela 8, Entrada 3). O aumento para 4 equivalentes de CuBr_2 forneceu seletivamente o 3-bromo-2-fenilselenofeno em 58% de rendimento (Tabela 8, Entrada 4), mas em rendimento inferior ao obtido utilizando DCE (Tabela 8, Entrada 2). O uso de solventes polares como DMF e DMA, mostraram-se mais eficientes e seletivos no que diz respeito à formação do composto **9a**, e a utilização de 4 equivalentes de CuBr_2 mostrou ser crucial para o bom desempenho dessa reação (Tabela 8, Entradas 5-8). A análise cuidadosa dos resultados demonstrados na tabela 8 revela a possibilidade para a síntese de dois diferentes análogos do selenofeno pela escolha dos parâmetros corretos de solvente e temperatura. Sendo assim, pelo uso do seleneto homopropargílico **2** e 2 equivalentes de CuBr_2 , utilizando dicloroetano como solvente, a temperatura de refluxo e em condições não inertes, o selenofeno 2-substituído **8** pode ser obtido. Por outro lado, quando se busca a preparação do 3-bromo-selenofeno 2-substituído **9**, a melhor condição de reação é o uso de 4 equivalentes de CuBr_2 e utilizando DMA como solvente, a temperatura de 100 °C e atmosfera aberta.

Tabela 8 - Otimização das condições de reação para a preparação dos selenofenos **8** e **9**.^a



#	CuBr_2 – equiv	Solvente	Rend. (%) (8a:9a)
1	CuBr_2 – 2	DCE	45 : 7
2	CuBr_2 – 4	DCE	- : 60
3	CuBr_2 – 2	Tolueno	20 : 42
4	CuBr_2 – 4	Tolueno	- : 58
5	CuBr_2 – 2	DMF ^b	- : 50
6	CuBr_2 – 4	DMF ^b	- : 65
7	CuBr_2 – 2	DMA	- : 57
8	CuBr_2 – 4	DMA ^b	- : 86

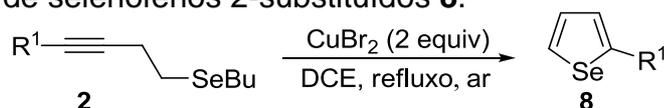
^aAs reações foram realizadas utilizando-se **2a** (0,5 mmol), solvente (4 mL) a temperature de refluxo em atmosfera aberta por 12h. ^bTemperatura de 100 °C.

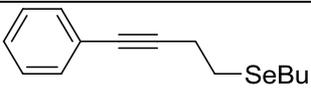
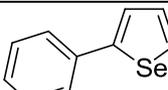
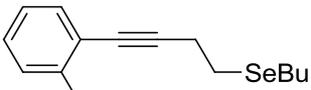
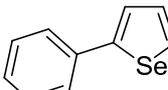
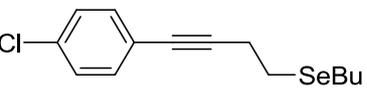
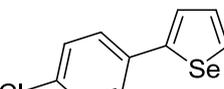
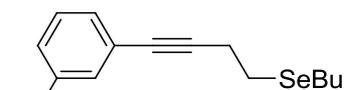
Com as condições de reação otimizadas, buscou-se então demonstrar a versatilidade dessas metodologias na formação dos selenofenos do tipo **8** e **9** frente a outros butilselenetos homopropargílicos, e os resultados estão demonstrados nas tabelas 9 e 10.

Na tabela 9 estão apresentados os resultados referentes a síntese dos compostos 2-arilselenofenos **8a-d** sintetizados a partir da escolha de DCE como solvente em temperatura de refluxo e atmosfera aberta.

Os selenetos funcionalizados com grupamentos arílicos não substituídos, contendo grupos doadores e retiradores de elétrons foram utilizados e forneceram os produtos desejados em rendimentos de moderados a bons.

Embora a condição de reação descrita na tabela 9 tenha sido repetida várias vezes para o material de partida **2a**, acreditando-se na possibilidade de algum erro experimental, não foi possível obter o produto **8a** em maiores rendimentos (Tabela 9, Entrada 1).

Tabela 9 - Síntese de selenofenos 2-substituídos **8**.^a


#	Seleneto 2	Selenofeno 8	Rend. (%)
1	 2a	 8a	45
2	 2d	 8b	65
3	 2f	 8c	75
4	 2g	 8d	70

^a Reações realizadas com o butilseleneto homopropargílico **2** (0,5 mmol) e CuBr₂ (1 mmol) em DCE (2 mL) a temperatura de refluxo por 6h.

Além da síntese de selenofenos 2-substituídos **8**, uma série de 3-halo-selenofenos 2-substituídos também foi estudada, aumentando seu escopo e verificando suas limitações (Tabela 10). Em geral todas as reações ocorreram de maneira satisfatória em rendimentos de moderados a bons. Os experimentos mostraram que a reação de ciclização em materiais de partida contendo anéis aromáticos diretamente ligados ao Csp do seleneto homopropargílico não foi sensível a efeitos eletrônicos causados pelos substituintes desses anéis. Exemplos podem ser o seleneto homopropargílico contendo como substituinte uma fenila **2a**, selenetos homopropargílicos substituídos com grupamentos *p*-anisól **2c** e *p*-toluila **2b**, e derivados do *p*-clorobenzeno **2f** e *m*-trifluormetanobenzeno **2g** que forneceram os produtos ciclizados em rendimentos muito similares (Tabela 1, Entradas 1-3,6-7). Por outro lado, os efeitos estéricos para as reações de síntese dos 3-bromo-

selenofenos mostraram causar influência no rendimento das reações. A aplicação dos selenetos homopropargílicos **2b** e **2c** contendo substituintes nas posições *orto* do anel aromático levaram a um decréscimo no rendimento das respectivas reações (Tabela 10, Entradas 4-5).

Quando a reação foi realizada utilizando o seleneto homopropargílico **2j** contendo um grupamento alquílico diretamente ligado a tripla ligação, não observou-se efeito desse grupo no rendimento da reação, e o produto de ciclização foi obtido em 63 % (Tabela 10, Entrada 8).

O uso de substratos contendo substituintes derivados de grupos funcionais álcool **2n** e alquil seleneto **2r** também foram testados (Tabela 10, Entradas 9-10). O sistema de reação foi suscetível a tais grupamentos funcionais e forneceu os produtos de ciclização 3-bromoselenofenos **9i** e **9j** em moderados rendimentos.

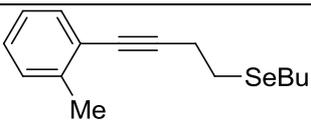
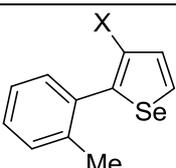
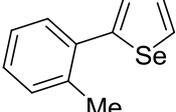
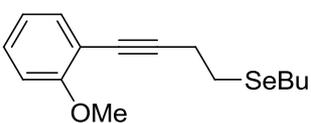
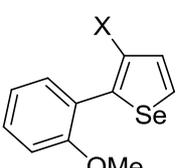
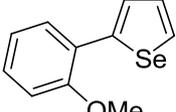
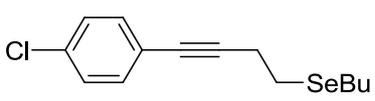
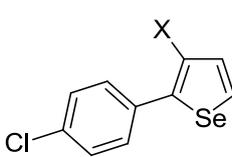
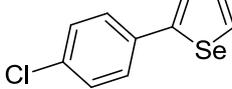
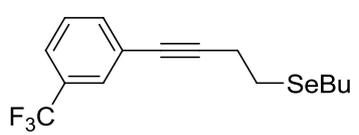
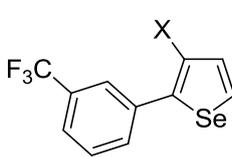
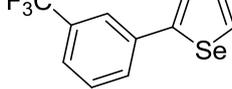
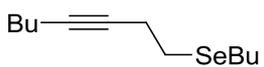
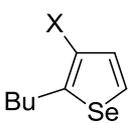
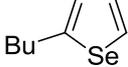
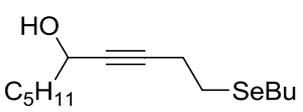
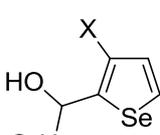
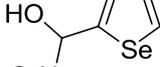
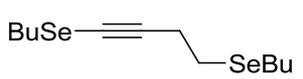
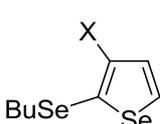
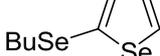
Através das condições de reação descrita para a síntese de 3-bromoselenofenos, foi possível estender o protocolo para a preparação de 3-cloroselenofenos **10**. Para esse caso, a fonte de halogênio e espécie eletrofílica utilizada foi o CuCl_2 , e os resultados estão demonstrados juntamente na tabela 10. Esse resultado é considerado significativo quando considerada a diferença de reatividade entre halogênios em um anel aromático para futuras funcionalizações.

Tabela 10 - Síntese de 3-haloselenofenos **9** e **10**.^a

$$\text{R}^1\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-SeBu} \xrightarrow[\text{DMA, 100 }^\circ\text{C, ar}]{\text{CuX}_2 \text{ (4 equiv)}} \text{3-Haloselenofeno}$$

9 X= Br
10 x= Cl

#	Seleneto 2	3-Haloselenofeno	Rend. (%)
1	 2a	 9a – 86 10a – 67	
2	 2b	 9b – 78 10b – 68	
3	 2c	 9c – 60 10c – 48	

Tabela 10 - Síntese de 3-haloselenofenos 9 e 10 .		(conclusão)
4	 <p style="text-align: center;">2d</p>	 <p style="text-align: center;">9d – 30</p>  <p style="text-align: center;">10d – 41</p>
5	 <p style="text-align: center;">2e</p>	 <p style="text-align: center;">9e – 53</p>  <p style="text-align: center;">10e – 52</p>
6	 <p style="text-align: center;">2f</p>	 <p style="text-align: center;">9f – 85</p>  <p style="text-align: center;">10f – 77</p>
7	 <p style="text-align: center;">2g</p>	 <p style="text-align: center;">9g – 69</p>  <p style="text-align: center;">10g – 66</p>
8	 <p style="text-align: center;">2j</p>	 <p style="text-align: center;">9h – 63</p>  <p style="text-align: center;">10h – 56</p>
9	 <p style="text-align: center;">2n</p>	 <p style="text-align: center;">9i – 53</p>  <p style="text-align: center;">10i – 60</p>
10	 <p style="text-align: center;">2r</p>	 <p style="text-align: center;">9j – 42</p>  <p style="text-align: center;">10j – 35</p>

^a Reações realizadas com o butilseleneto homopropargílico **2** (0,5 mmol) e CuBr₂ (2 mmol) em DMA (2 mL) a temperatura de 100 °C por 6h.

Os compostos **9a-j** e **10a-j** obtidos tiveram suas estruturas propostas confirmadas por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13, bem como, por espectrometria de massas de baixa resolução, análise elementar e/ou espectrometria de massas de alta resolução.

2.7 Reações de Ciclização de Butilsulfetos Homopropargílicos Mediada por CuBr₂: Síntese de 3-Halotiofenos

Tiofenos são substratos presentes em um enorme grupo de produtos naturais e moléculas biologicamente ativas. A síntese de 3-bromo- e 3-clorotiofenos **12** e **13**, respectivamente, foi também investigada por essa metodologia (Tabela 11). Para isso, sulfetos homopropargílicos **11** contendo grupamentos aríla diferentemente substituídos foram utilizados. A reação de ciclização tolerou o anel aromático não substituído e contendo substituintes doadores e retiradores de elétrons. Em geral os rendimentos foram inferiores aos obtidos para os selenofenos, possivelmente relacionados com a menor nucleofilicidade do átomo de enxofre.

Embora os baixos rendimentos para os tiofenos obtidos, pode-se considerar que os resultados são satisfatórios pelo fato da metodologia proporcionar a ciclização seguida de aromatização em um protocolo “one pot” simples e de fácil manipulação e em atmosfera aberta.

Os compostos **12a-e** e **13a-e** obtidos tiveram suas estruturas propostas confirmadas por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13, bem como, por espectrometria de massa de baixa resolução e análise elementar.

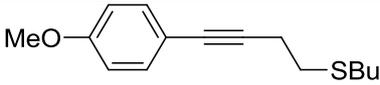
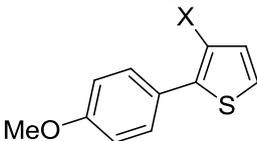
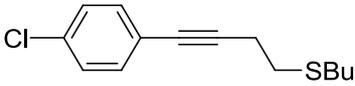
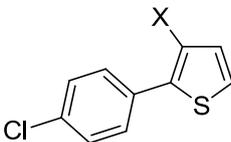
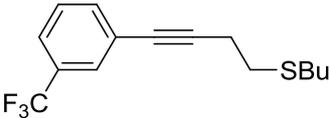
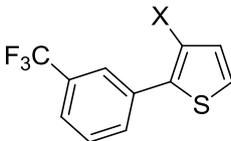
Tabela 11 - Síntese de 3-halotiofenos **12** e **13**.^a

$$\text{R}^1\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-SBu} \xrightarrow[\text{DMA, 100 }^\circ\text{C, ar}]{\text{CuX}_2 \text{ (4 equiv)}} \text{3-Halothiophene}$$

11 **12** X= Br
 13 X= Cl

#	Sulfeto 11	3-Halotiofeno	Rend. (%)
1	 11a	 12a – 42 13a – 55	
2	 11b	 12b – 50 13b – 23	

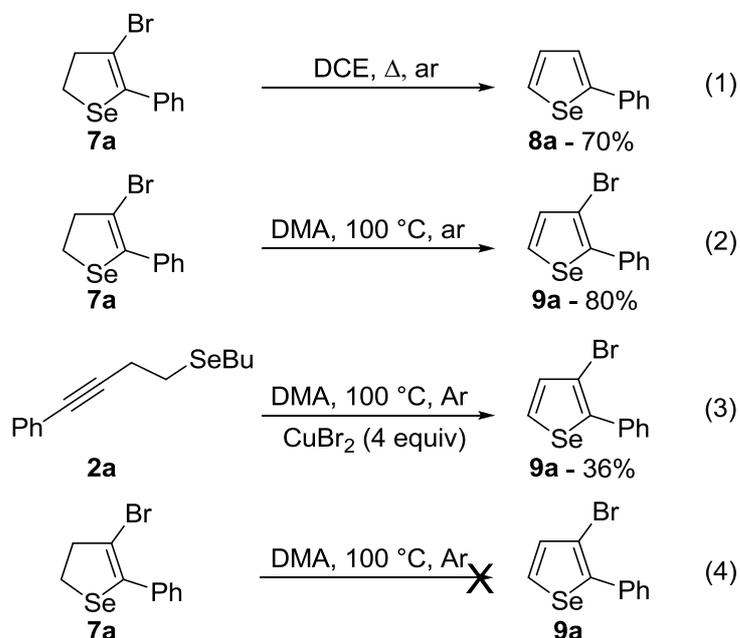
(continua)

Tabela 11 - Síntese de 3-halotiofenos 12 e 13 .		(conclusão)
3	 <p style="text-align: center;">11c</p>	 <p style="text-align: center;">12c – 40</p> <p style="text-align: center;">13c – 40</p>
4	 <p style="text-align: center;">11d</p>	 <p style="text-align: center;">12d – 40</p> <p style="text-align: center;">13d – 40</p>
5	 <p style="text-align: center;">11e</p>	 <p style="text-align: center;">12e – 52</p> <p style="text-align: center;">13e – 20</p>

^a Reações realizadas com o butilsulfeto homopropargílico **11** (0,5 mmol) e CuX_2 (2 mmol) em DMA (2 mL) a temperatura de 100 °C por 12h.

Interessados em entender um pouco sobre o possível mecanismo para a reação de ciclização, seguida de aromatização, alguns experimentos foram realizados e estão descritos a seguir. Na equação (1) foi selecionado como material de partida o composto **7a** e submetido a condição de reação utilizando DCE como solvente, a temperatura de refluxo em atmosfera aberta e na ausência de sais de cobre. Interessantemente, nesse experimento observa-se a oxidação do sistema, que levou a formação do selenofeno **8a**, o que indica que o cobre não estaria diretamente relacionado com a etapa de aromatização. A equação (2) revela que o mesmo pode acontecer quando o solvente é alterado, pois submetendo o composto **7a** a temperatura de 100 °C em DMA, atmosfera aberta e na ausência de sais de cobre, o produto **9a** foi obtido em 80%. Quando se partiu do butilseleneto homopropargílico **2a** sob as condições descritas na tabela 10 para a formação dos produtos do tipo **9**, porém, utilizando atmosfera inerte, argônio, uma mistura de produtos foi obtida, e dentre eles, o material de partida **2a**, o 2,3-di-idroselenofeno **7a** e o produto desejado **9a**. Esse experimento reforça o fato de que o oxigênio atmosférico é fundamental para a aromatização do heterociclo, mas também que o cobre pode atuar conjuntamente como oxidante quando presente no sistema de reação.¹⁸ Por fim o experimento (4) foi conduzido utilizando o 2,3-di-idroselenofeno **7a** em condições de aquecimento a 100 °C em DMA, livre de sais de cobre e sob atmosfera de argônio. Nesse experimento não foi possível verificar qualquer

conversão do material de partida, sendo este recuperado ao final do experimento, demonstrando mais uma vez a importância do ar e/ou do cobre como oxidantes do anel heterocíclico.



De acordo com trabalhos descritos na literatura para condições análogas,⁵⁴ acredita-se que esta reação de ciclização eletrofílica de calcogenetos homopropargílicos, segue as seguintes etapas de reação (Esquema 50):

1 – Coordenação da molécula de CuX_2 na ligação tripla do calcogeneto homopropargílico **2** formando o intermediário **A**;

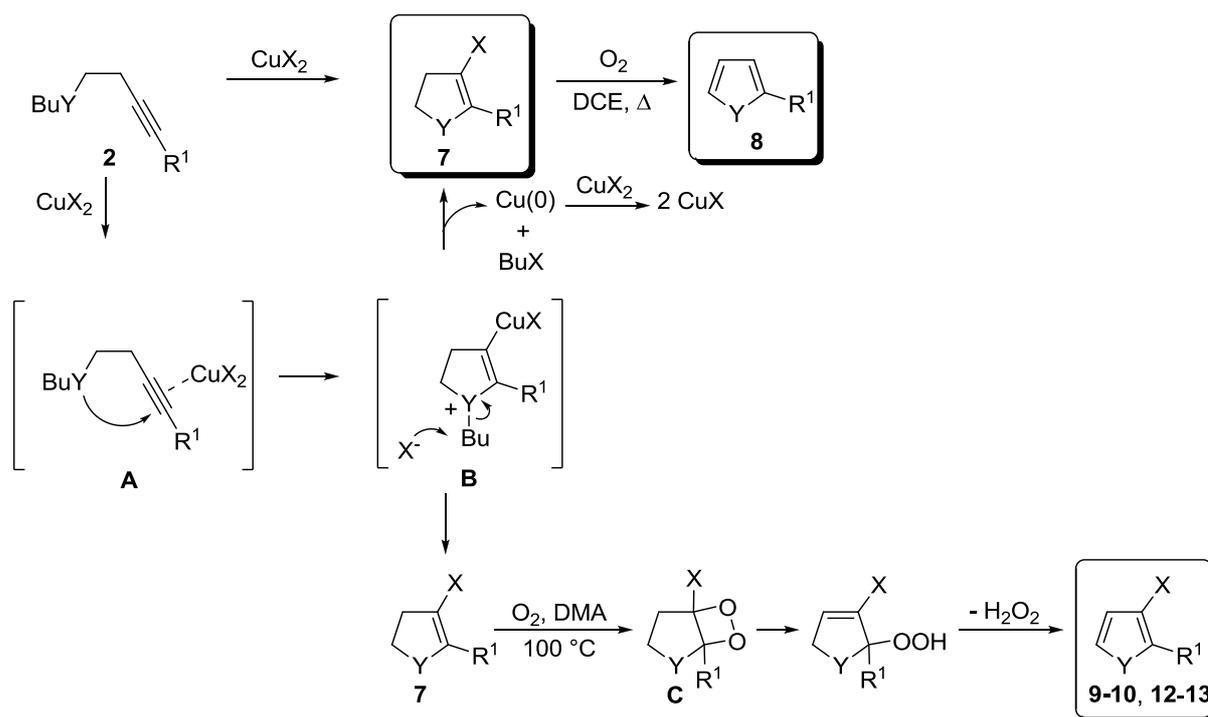
2 – Ataque nucleofílico do átomo de calcogênio a ligação tripla coordenada a espécie de cobre, fornecendo o intermediário heterocíclico **B**;

3 – Por fim, o ânion haleto remanescente reage nucleofilicamente com o grupamento butila ligado ao átomo de calcogênio, juntamente com uma eliminação redutiva, levando a formação do produto desejado, a formação de um haleto orgânico (BuX) e $\text{Cu}(0)$. No entanto, o $\text{Cu}(0)$ gerado, reage com CuX_2 presente no meio reacional sendo oxidado a CuX ,⁵⁵ e dessa forma, pelo menos 2 equivalentes de CuX_2 são necessários para esta reação (Esquema 50).

⁵⁴ (a) Yu, X.; Wu, J. *J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 895. (b) Shen, Z.; Lu, X. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3107.

⁵⁵ (a) Peng, A.-Y.; Hao, F.; Li, B.; Wang, Z.; Du, Y. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9012. (b) Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5274.

O produto **7** na presença de oxigênio molecular e refluxo de dicloroetano pode ser oxidado ao análogo aromático gerando o composto **8**. Por outro lado a síntese de 3-halocalcogenofenos **9-10** ou **12-13** pode ser ativada em DMA a 100 °C em atmosfera de ar. O mecanismo proposto poderia passar pela reação do composto **7** com o oxigênio do ar, gerando o intermediário peróxido **C** com subsequente remoção de peróxido de hidrogênio.⁵⁶



Esquema 50

2.8 Aplicação do 3-Bromo-2-Fenilselenofeno em Reações de Acoplamento do Tipo Suzuki e Sonogashira: Síntese de 2-Fenilselenofenos 3-Substituídos

Reações de acoplamento cruzado catalisadas por metais de transição entre centros de Csp e Csp² têm sido amplamente utilizadas na preparação de produtos farmacêuticos e agroquímicos.⁵⁷ Nesse sentido, as reações de acoplamento do tipo

⁵⁶ (a) Gollnick, K.; Knutzen-Mies, K. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4027. (b) Gollnick K.; Knutzen-Mies, K. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4017.

⁵⁷ (a) Miyaura, N. *Cross-Coupling Reactions. A Practical Guide*; Springer: Berlin, 2002; (b) Suzuki, A. Em *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Diederich, F., Stang, P. J., Eds.; Wiley-VHC:

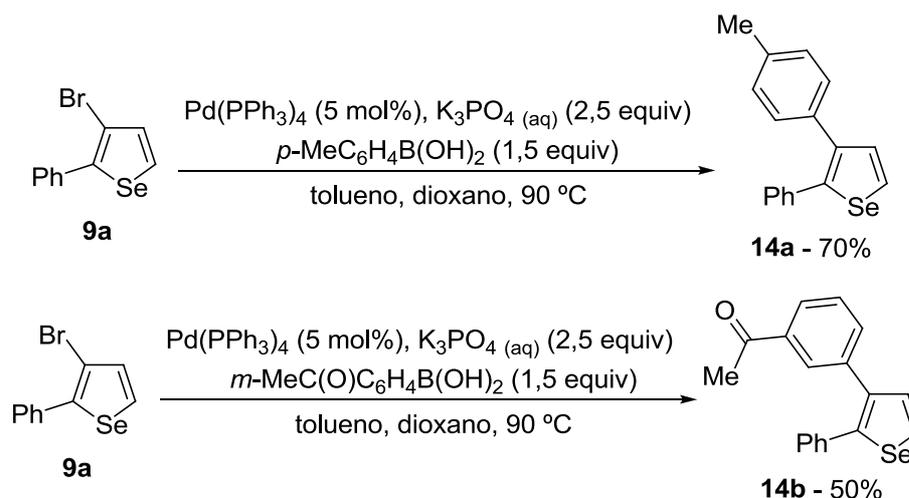
Sonogashira e Suzuki, catalisadas por sais de paládio, constituem um método eficiente para a formação de novas ligações C-C.

A reação de acoplamento de Suzuki tem sido empregada eficientemente para a arilação seletiva de heterociclos,⁵⁸ dessa forma, se decidiu utilizar o intermediário 3-bromoselenofeno **9a** nesse tipo de reação, a fim de demonstrar seu potencial como intermediário sintético. Com base em resultados descritos na literatura,⁴⁵ a reação de acoplamento de Suzuki foi realizada utilizando-se o 3-bromo-2-fenilselenofeno **9a** (0,4 mmol) com diferentes ácidos borônicos (0,6 mmol), Pd(PPh₃)₄ (5 mol%) como catalisador, solução aquosa de K₃PO₄ (1 mmol) como base e uma mistura de dioxano (1,6 mL) e tolueno (1,6 mL) como solvente a 90 °C. Os resultados estão descritos no esquema 51.

Analisando o esquema 51, pode-se perceber que a reação de acoplamento do tipo Suzuki, entre o composto **9a** com diferentes ácidos borônicos procedeu eficientemente e os produtos **14a** e **14b** foram obtidos em bons rendimentos. Observa-se que a reação foi influenciada pela natureza dos substituintes presentes no anel aromático do ácido borônico, pois o ácido borônico contendo o grupamento doador de elétrons (*p*-toluila) levou a formação do produto desejado **14a** em um rendimento de 70%. No entanto, quando se utilizou o ácido borônico contendo o substituinte *m*-acetila (retirador de elétrons), um decréscimo no rendimento do produto **14b** foi observado.

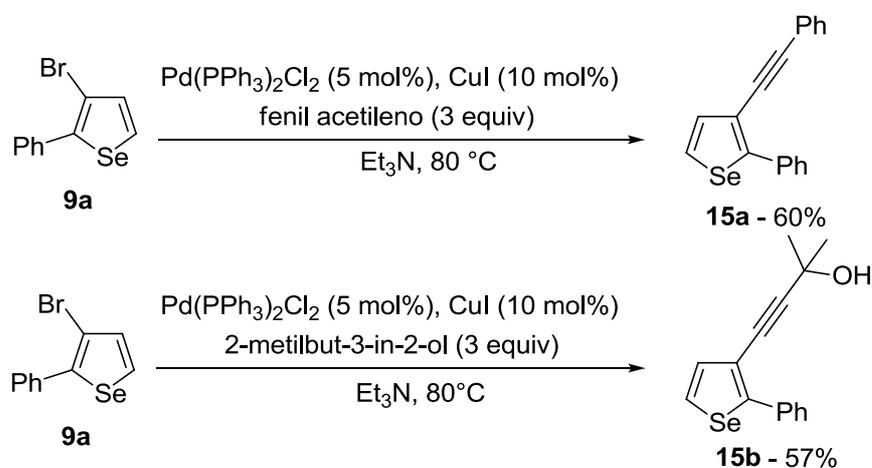
Weinheim, 1998. (c) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457. (d) Lloyd-Williams, P.; Giralt, E. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, 30, 145.

⁵⁸ (a) Suzuki, A. *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 213. (b) Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron* **2002**, 58, 9633. (c) Suzuki, A. *Chem. Comm.* **2005**, 4759. (c) Dang, T. T.; Rasool, N.; Dang, T. T.; Reinke H.; Langer, P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 845. (d) Dang, T. T.; Ahmad, R.; Dang, T. T.; Reinke, H.; Langer, P. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1698. (e) Molander, G. A.; Canturk, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 9240.



Esquema 51

A reação de acoplamento de Sonogashira é empregada para a formação de novas ligações $Csp-Csp^2$. O uso de alcinos terminais e a catálise por metais de transição, principalmente o sistema cooperativo de Pd/Cu, caracterizam essa reação. Dessa forma, o 3-bromoselenofeno **9a** foi selecionado como substrato padrão para a síntese de 3-alkinilselenofenos **15**. Com base em resultados apresentados na literatura,^{12h} a reação de acoplamento de Sonogashira foi feita reagindo-se o 3-bromo-2-fenilselenofeno **9a** (0,5 mmol) com diferentes alcinos terminais (1,5 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5 mol%) e CuI (10 mol%) como catalisador, em Et₃N como base e solvente (5 mL) a temperatura de 80 °C e atmosfera de argônio. Os resultados estão descritos no esquema 52.



Esquema 52

Considerações Finais e Conclusões

CONSIDERAÇÕES FINAIS

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

Desenvolveu-se uma metodologia para obtenção de dezoito novos compostos derivados de 4-iodo-2,3-di-idroselenofenos **3**, via reações de ciclização eletrofílica de butilselenetos homopropargílicos **2**.

Inicialmente, uma série de selenetos homopropargílicos **2**, diferentemente substituídos com grupamentos arílicos, alquílicos, calcogenetos, alcoóis, halogênios, entre outros, pôde ser preparada em rendimentos satisfatórios, a partir da reação de selenação via mecanismo S_N2 em tosilatos homopropargílicos ou via reação de desprotonação / captura de eletrófilos a partir do seleneto homopropargílico terminal **2I**. Posteriormente, estes selenetos homopropargílicos **2** foram submetidos à reação de iodociclização. Esta metodologia permitiu a obtenção de derivados de 4-iodo-2,3-di-idroselenofenos **3** em moderados a bons rendimentos, com uma tolerância a diversos grupamentos funcionais. Adicionalmente, alguns compostos foram submetidos à condição de desidrogenação por DDQ, fornecendo os correspondentes 3-iodoselenofenos aromáticos **4** em satisfatórios rendimentos. Esses últimos que vem ganhando destaque a cada dia pelas propriedades eletrônicas e farmacológicas que seus análogos apresentam.

O composto **3a** teve sua reatividade testada frente a reações de acoplamento do tipo Ullmann, catalisada por sal de cobre com benzenotiol e, desta maneira, foi possível obter o sulfeto **5a** em bom rendimento. Além disso, o composto **3a** foi submetido a condições de acoplamento do tipo Heck, utilizando paládio como catalisador. Dois compostos vinílicos substituídos com selenofeno **6a** e **6b** foram obtidos. Esses exemplos de reações de acoplamento são muito significativos do ponto de vista sintético e demonstram a versatilidade dos 4-iodo-2,3-di-idroselenofenos frente à catálise de cobre e paládio.

O uso de haletos cúpricos como reagentes eletrofílicos e fonte de halogênio foi também estudada para a ciclização de selenetos homopropargílicos **2**. Isso, permitiu-nos desenvolver uma metodologia para a síntese de 4-bromo-2,3-di-idroselenofenos **7** via ciclização mediada por $CuBr_2$. Essa metodologia possibilitou a formação de oito compostos diferentemente substituídos em bons rendimentos. O

controle na temperatura e na escolha do solvente de reação possibilitou a formação de análogos aromáticos do di-idroselenofeno. A reação conduzida em DCE e temperatura de refluxo, em sistema aberto, forneceu o selenofeno 2-substituído **8**. Por outro lado, quando DMA foi utilizado a 100 °C e atmosfera aberta, os 3-bromo- e 3-cloroselenofenos **9** e **10** foram obtidos, pelo uso de, CuBr₂ e CuCl₂, respectivamente. Tal metodologia, DMA / 100 °C / ar, também pôde ser estendida a sulfetos homopropargílicos **11**, levando a formação de 3-halotiofenos **12** e **13** em satisfatórios rendimentos e isso é de fundamental importância porque os tiofenos estão amplamente inseridos em produtos naturais e fármacos.

Após o êxito das reações de ciclização, a reatividade do 3-bromoselenofeno **9a** foi testada frente a reações de acoplamento do tipo Suzuki e Sonogashira. Observou-se que diferentes ácidos borônicos foram efetivos para a reação de Suzuki, e os correspondentes 3-aryl-2-fenilselenofenos **14a-b** foram obtidos em bons rendimentos. Na reação do tipo Sonogashira, alcinos terminais foram utilizados, e sob catálise cooperativa de Pd/Cu, os 3-alkinil-2-fenilselenofenos **15a** e **15b** foram obtidos. A partir disso, pode-se afirmar que os 3-bromoselenofenos sintetizados são importantes intermediários sintéticos para a formação de moléculas altamente funcionalizadas, as quais poderiam ser consideradas potenciais fármacos para o tratamento de diversas doenças.

CONCLUSÕES

O trabalho apresentado relatou o uso da metodologia de ciclização eletrofílica empregando selenetos homopropargílicos como material de partida e espécies eletrofílicas de iodo molecular (I_2) ou haletos de cobre (II) ($CuBr_2$ e $CuCl_2$).

O uso de iodo molecular como eletrófilo levou a formação de dezoito compostos inéditos de 4-iodo-2,3-di-idroselenofenos substituídos na posição 5 com diversos grupos funcionais em uma metodologia que não necessita altas temperaturas (450 °C) ou o uso de bases fortes como o *t*-BuLi, descritos em metodologias anteriores para a síntese de selenofenos. Os diversos grupamentos funcionais utilizados não foram quimicamente alterados e os produtos foram obtidos em bons rendimentos, além disso a reação é bastante limpa pois não gera subprodutos; o que demonstra assim algumas vantagens do presente método.

Os 4-iodo-2,3-di-idroselenofenos foram bastante versáteis nas reações de desidrogenação e acoplamento catalisado por metais de transição, podendo esses serem modelos na síntese de 3-iodoselenofenos ou selenofenos diferentemente funcionalizados em poucas etapas.

O uso de brometo de cobre (II) foi menos abrangente aos diferentes grupos funcionais, limitando a síntese de 4-bromo-2,3-di-idroselenofenos substituídos apenas com grupamentos aromáticos ou alquílicos na posição 5 do anel. Por outro lado, essa metodologia supriu a incompatibilidade na utilização de bromo molecular ou NBS como eletrófilos. A síntese de 4-cloro-2,3-di-idroselenofenos não foi possível através dessas condições de reação, ficando a síntese desses compostos como perspectivas para novos estudos.

A influência das condições de reação (solvente e temperatura), assim como a atmosfera utilizada foram fatores decisivos para a formação de selenofenos 2-substituídos ou 3-halo-selenofenos e -tiofenos. Deve-se destacar que até o presente momento embora ainda desconhecido o mecanismo, esse é o primeiro trabalho que descreve em uma única etapa a reação de ciclização seguida de aromatização de calcogenetos homopropargílicos pela utilização de haletos de cobre (II). A ausência de grupamentos de saída estrategicamente presentes no material de partida torna essa metodologia ainda mais particular na formação de selenofenos e tiofenos.

Cabe salientar que os resultados aqui apresentados para a defesa desta tese resultaram na produção de dois artigos; um deles publicado no periódico *Organic Letters*, e o outro submetido para publicação no periódico *Journal of Organic Chemistry*, ambos de nível internacional e boa qualidade. Além desses artigos o uso dos 4-iodo-2,3-di-idroselenofenos possibilitou a publicação de dois outros trabalhos de cunho científico, não discutidos na presente tese, mas que vem a reafirmar a importância e versatilidade dos compostos sintetizados. Um que trata das reações de acoplamento do tipo Sonogahira para a síntese de 4-alquinil-2,3-di-idroselenofenos⁵⁹ e outro que relata a reação de acoplamento do tipo Suzuki e o efeito antioxidante dos selenofenos formados.⁶⁰

⁵⁹ Rosário, A. R.; Schumacher, R. F.; Gay, B. M.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5601.

⁶⁰ Schumacher, R. F.; Rosário, A. R.; Souza, A. C. G.; Acker, C. I.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 1418.

Capítulo 3

Parte Experimental

3 PARTE EXPERIMENTAL

3.1.1 Materiais e Métodos

3.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos em espectrômetros Brucker DPX-NMR, que operam nas frequências 200 MHz / 400 MHz e 50 MHz / 100 MHz, respectivamente (Departamento de Química - UFSM). Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (ppm), em relação ao pico residual do tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de prótons) em CDCl_3 , colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singlete, d = dubleto, t = tripleto, q = quarteto, quint = quinteto, sext = sexteto, m = multipleteo, dd = duplo dubleto), o número de hidrogênios deduzido da integral relativa e a constante de acoplamento (J) 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 QP 2010 Plus (EI) 70 eV - localizados no departamento de química da UFSM.

Os espectros de massas de alta resolução (HRMS) foram obtidos a partir de um aparelho Shimadzu LC-MS-IT-TOF da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) – Recife, Brasil. Os valores calculados foram baseados no isótopo de ^{80}Se .

3.1.3 Análise Elementar

Estas análises foram obtidas a partir de um aparelho CE Instruments EA 1110 da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) – Recife, Brasil.

3.1.4 Difração de Raio-X

A coleta de dados referentes ao monocrystal **3t** foi realizada em um Difratorômetro Bruker Kappa APEX II, usando radiação de Mo K α (0,71073 Å) com monocromador de grafite, instalado no Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM).

3.1.5 Solventes e Reagentes

Os solventes foram purificados e secos conforme técnicas usuais.⁶¹ 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. A trietilamina foi destilada sobre KOH; 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.⁶²

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.

⁶¹ Perrin, D. D.; Armarego, W.L. *Purification of Laboratory Chemicals* 4th ed. Pergamon Press, New York, 1980.

⁶² Watson, S. C.; Eastham, J. F. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 165.

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.

3.2 Procedimentos Experimentais

3.2.1 Preparação do Pd(PPh₃)₄⁶³

Em um béquer contendo 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. Após isso, o composto obtido foi armazenado em um vidro âmbar sob resfriamento, pois é instável, podendo ser usado pelo período de duas semanas. Rendimento: 1,61g (80%).

3.2.2 Preparação do Pd(PPh₃)₂Cl₂⁶⁴

Em um béquer contendo 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

⁶³ Coulson, R. D. *Inorg. Synth.* **1972**, 13, 121.

⁶⁴ Hartely, F. R. *Organometal. Chem. Rev. A.* **1970**, 6, 119.

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). Após 2-3 minutos de agitação, o sólido amarelo 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. O composto obtido foi armazenado em um vidro âmbar sob resfriamento. Rendimento: 1,15 g (97%).

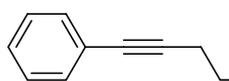
3.2.3 Procedimento geral para a preparação dos tosilatos homopropargílicos **1a-l**^{48b}

Em um balão de 2 bocas sob argônio, equipado com agitador magnético, adicionou-se o álcool homopropargílico desejado (1 mmol) solubilizado em CH₂Cl₂ seco (10 mL). A esse sistema foi adicionado 4-DMAP (0,012g; 10 mol%) e Et₃N (0,27 mL; 2 mmol). Esse sistema foi resfriado a temperatura de 0 °C através do uso de uma banho de gelo e gota-a-gota a solução de cloreto de tosila (0,209g; 1,1 mmol) em CH₂Cl₂ (10 mL) foi adicionado. A mistura de reação resultante foi agitada a temperatura ambiente por 12h. Após este período, a mistura de reação foi tratada com solução aquosa saturada de NH₄Cl (30 mL) e extraída com CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO₄ e concentrada sob vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel e utilizando-se hexano/acetato de etila como eluentes.

3.2.4 Procedimento geral para a preparação dos calcogenetos homopropargílicos **2a-l**, **11a-e**

Em um balão de 2 bocas sob argônio, equipado com agitador magnético, adicionou-se o calcogênio elementar (1 mmol) e THF seco (10 mL). Esse sistema foi resfriado a temperatura de 0 °C através do uso de uma banho de gelo e gota-a-gota butil lítio (0,4 mL de uma solução 2,5 M em hexano, 1 mmol) foi adicionado até total

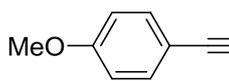
consumo do calcogênio; caracterizado pela formação de uma solução límpida. Em seguida, o tosilato homopropargílico (1 mmol) apropriado foi adicionado em solução de THF (5 mL). A mistura de reação resultante foi agitada a temperatura ambiente por 6h. Após este período, a mistura de reação foi diluída utilizando-se acetato de etila (30 mL) e tratada com solução aquosa saturada de NH₄Cl (3 x 10 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO₄ e concentrada sob vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel e utilizando-se hexano como eluente.



(4-fenilbut-3-inil)butilseleneto (**2a**) Rend: 0,225 g (85 %). RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ 7,41- 7,38 (m, 2H); 7,29- 7,27 (m, 3H); 2,81- 2,77 (m, 4H); 2,67 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,68 (quint, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,41 (sext, *J* = 7,3 Hz, 2H); 0,92 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 131,5; 128,2; 127,7; 123,5; 89,1; 81,3; 32,7; 24,1; 23,0; 21,8; 21,8; 13,6. MS (intensidade relativa) *m/z*: 262 (24), 127 (100), 114 (16), 101 (10), 54 (11). Anal. calcd para C₁₄H₁₈Se: C, 63,39; H, 6,84. Encontrado: C, 63,60; H, 6,98.

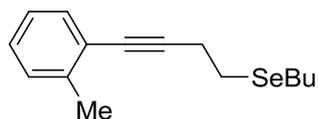


(4-*p*-toluilbut-3-inil)butilseleneto (**2b**) Rend: 0,256 g (92 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 2,80-2,76 (m, 4H); 2,66 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 2,33 (s, 3H); 1,67 (quint, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,40 (sext, *J* = 7,3 Hz, 2H); 0,92 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 137,7; 131,4; 128,9; 120,4; 88,3; 81,3; 32,7; 24,1; 23,0; 21,9; 21,9; 21,4; 13,6. MS (intensidade relativa) *m/z*: 276 (23), 141 (100), 127 (72), 108 (10), 54 (9). Anal. calcd para C₁₅H₂₀Se: C, 64,51; H, 7,22. Encontrado: C, 64,58; H, 7,25.



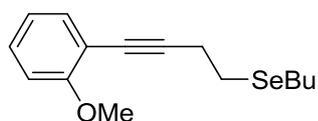
[4-(4-metoxifenil)but-3-inil]butilseleneto (**2c**) Rend: 0,224 g (76 %). RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ 7,33 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 6,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 3,79 (s, 3H); 2,79-2,75 (m, 4H); 2,66 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,67 (quint, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,40 (sext, *J* = 7,3 Hz, 2H); 0,92 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃,

100 MHz): δ 159,1; 132,8; 113,7; 115,6; 87,4; 81,0; 55,2; 32,7; 24,0; 22,9; 21,9; 21,8; 13,5. MS (intensidade relativa) m/z : 292 (28), 236 (12), 157 (100), 143 (88), 126 (23), 114 (50), 101 (15). Anal. calcd para $C_{15}H_{20}OSe$: C, 61,01; H, 6,83. Encontrado: C, 61,15; H, 6,91.



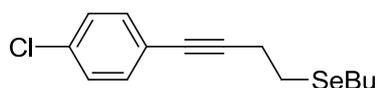
[4-(2-metilfenil)but-3-inil]butilseleneto (**2d**) Rend: 0,167

g (60 %). RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 7,37 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H); 7,19-7,05 (m, 3H); 2,87-2,76 (m, 4H); 2,66 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 2,42 (s, 3H); 1,67 (quint, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,41 (sext, $J = 7,2$ Hz, 2H); 0,92 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 140,0; 131,8; 129,2; 127,7; 125,3; 123,3; 92,9; 80,2; 32,7; 24,0; 23,0; 22,1; 21,8; 20,7; 13,5. MS (intensidade relativa) m/z : 281 (3), 223 (45), 141 (97), 128 (100), 115 (95), 108 (19), 55 (27).



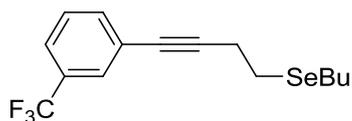
[4-(2-metoxifenil)but-3-inil]butilseleneto (**2e**) Rend:

0,206 g (70 %). RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 7,39 (dd, $J = 7,6$; 1,4 Hz, 1H); 7,26 (dt, $J = 7,7$; 1,7 Hz, 1H); 6,92-6,87 (m, 2H); 3,87 (s, 3H); 2,89-2,77 (m, 4H); 2,66 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,67 (quint, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,40 (sext, $J = 7,2$ Hz, 2H); 0,91 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz): δ 159,7; 133,7; 129,1; 120,3; 112,5; 110,4; 93,2; 77,3; 55,7; 32,7; 24,0; 23,0; 22,2; 21,8; 13,5. MS (intensidade relativa) m/z : 296 (0,4), 239 (32), 158 (81), 144 (100), 131 (71), 115 (92), 91 (31), 55 (30).



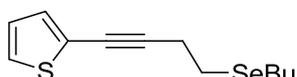
[4-(4-clorofenil)but-3-inil]butilseleneto (**2f**) Rend:

0,26 g (87 %). RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 7,35-7,23 (m, 4H); 2,81-2,75 (m, 4H); 2,66 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,67 (quint, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,41 (sext, $J = 7,3$ Hz, 2H); 0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 133,7; 132,7; 128,5; 122,0; 90,1; 80,2; 32,7; 24,1; 23,0; 21,8; 21,7; 13,6. MS (intensidade relativa) m/z : 296 (47), 160 (100), 149 (24), 126 (93), 107 (33), 54 (27). Anal. calcd para $C_{22}H_{16}SeTe$: C, 54,27; H, 3,88. Encontrado: C, 54,58; H, 3,72.



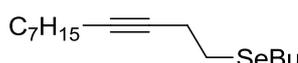
[4-(3-trifluorometilfenil)but-3-inil]butilseleneto (**2g**)

Rend: 0,226 g (68 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 7,66 (s, 1H); 7,58-7,51 (m, 2H); 7,40 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H); 2,87-2,76 (m, 4H); 2,67 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,68 (quint, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,41 (sext, $J = 7,2$ Hz, 2H); 0,92 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 134,6; 130,6; 128,6; 128,3 (q, $J = 3,6$ Hz); 124,5; 124,3 (q, $J = 3,6$ Hz); 126,6 (q, $J = 272,2$ Hz); 90,9; 79,9; 32,6; 24,1; 23,0; 21,7; 21,5; 13,5. MS (intensidade relativa) m/z : 334 (20), 196 (100), 177 (71), 146 (30), 128 (46), 108 (57), 55 (70).



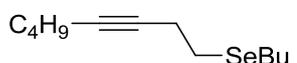
[4-(2-tiofeno)but-1-inil]butilseleneto (**2h**) Rend: 0,14 g

(52 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,18 (dd, $J = 5,3; 1,2$ Hz, 1H); 7,13 (dd, $J = 1,2; 2,4$ Hz, 1H); 6,93 (dd, $J = 3,4; 5,1$ Hz, 1H); 2,84-2,74 (m, 4H); 2,66 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,67 (quint, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,41 (sext, $J = 7,3$ Hz, 2H); 0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 131,2; 126,8; 126,2; 123,6; 93,1; 74,5; 32,7; 24,2; 23,0; 22,1; 21,5; 13,6. MS (intensidade relativa) m/z : 268 (23), 133 (100), 119 (21), 107 (28), 90 (25), 54 (17). Anal. calcd para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{SSe}$: C, 53,13; H, 5,94. Encontrado: C, 53,40; H, 6,21.



(undec-3-inil)butilseleneto (**2i**) Rend: 0,152 g (53 %).

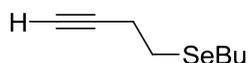
RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 2,68-2,60 (m, 4H); 2,53 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 2,14 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H); 1,65 (quint, $J = 7,0$ Hz, 2H); 1,48 (quint, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,43-1,28 (m, 10H); 0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); 0,88 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 81,3; 79,1; 32,7; 31,7; 28,9; 28,8; 28,8; 23,9; 23,0; 22,6; 22,5; 21,1; 18,7; 14,0; 13,5. MS (intensidade relativa) m/z : 231 (100), 161 (22), 147 (89), 132 (22), 121 (23), 107 (76), 93 (44), 79 (50), 67 (51), 55 (81). Anal. calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{Se}$: C, 62,70; H, 9,82. Encontrado: C, 62,79; H, 9,89.



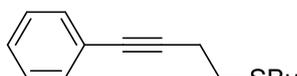
(oct-3-inil)butilseleneto (**2j**) Rend: 0,206 g (84 %).

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 2,72-2,57 (m, 4H); 2,52 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H); 2,14 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H); 1,65 (quint, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,50-1,36 (m, 6H); 0,93-0,88 (m, 6H). RMN ^{13}C

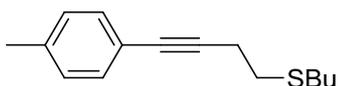
(CDCl₃, 100 MHz): δ 81,2; 79,1; 32,7; 31,0; 23,9; 22,9; 22,6; 21,9; 21,2; 18,4; 13,5; 13,4. MS (intensidade relativa) *m/z*: 246 (0,1), 204 (3), 189 (57), 148 (78), 107 (70), 91 (31), 79 (50), 67 (74), 55 (100).



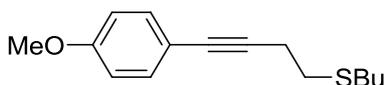
(but-3-inil)butilseleneto (**2I**) Rend: 0,17 g (90 %). RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ 2,75-2,53 (m, 4H); 2,05 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H); 1,66 (quint, *J* = 7,6 Hz, 2H); 2,09 (sext, *J* = 7,2 Hz, 2H); 0,92 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ 83,4; 68,1; 32,6; 24,0; 22,9; 21,4; 20,6; 13,5. MS (intensidade relativa) *m/z*: 189 (32), 187 (87), 149 (50), 136 (67), 132 (76), 108 (77), 92 (44), 79 (11), 54 (100). Anal. calcd para C₈H₁₄Se: C, 50,80; H, 7,46. Encontrado: C, 51,01; H, 7,63.



(4-fenilbut-3-inil)butilsulfeto (**11a**) Rend: 0,174g (80 %). ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 7,42-7,37 (m, 2H); 7,29-7,25 (m, 3H); 2,82-2,66 (m, 4H); 2,60 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H); 1,59 (quint, *J* = 7,2 Hz, 2H); 1,41 (sext, *J* = 7,2 Hz, 2H); 0,91 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 131,5; 128,1; 127,7; 123,4; 88,3; 81,3; 31,9; 31,7; 31,0; 21,9; 21,0; 13,6. MS (intensidade relativa) *m/z*: 218 (5), 161 (45), 142 (30), 128 (63), 115 (14), 61 (100).

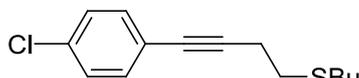


(4-(4-metilfenil)but-3-inil)butilsulfeto (**11b**) Rend: 0,180g (78 %). ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 7,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,07 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 2,70-2,64 (m, 4H); 2,59 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 2,31 (s, 3H), 1,59 (quint, *J* = 7,5 Hz, 2H); 1,40 (sext, *J* = 7,3 Hz, 2H); 0,91 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 137,6; 131,3; 128,8; 120,4; 87,5; 81,4; 31,9; 31,7; 31,1; 21,9; 21,3; 21,0; 13,5. MS (intensidade relativa) *m/z*: 232 (4), 189 (58), 161 (26), 142 (35), 128 (66), 115 (44), 61 (100).

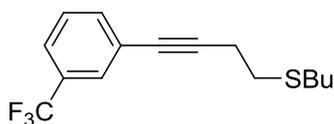


(4-(4-metoxifenil)but-3-inil)butilsulfeto (**11c**) Rend: 0,136g (55 %). ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 7,32 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 6,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 3,78 (s, 3H), 2,76-2,76 (m, 2H); 2,68-2,64 (m, 2H); 2,59 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,59 (qui, *J* = 7,3 Hz, 2H); 1,41 (sext, *J* = 7,3 Hz, 2H); 0,92 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). ¹³C

NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 159,1; 132,8; 115,7; 113,7; 86,7; 81,1; 55,1; 31,9; 31,7; 31,2; 21,9; 21,0; 13,5. MS (intensidade relativa) m/z : 248 (4), 205 (30), 158 (21), 145 (100), 102 (20), 61 (45).



(4-(4-clorofenil)but-3-inil)butilsulfeto (**11d**) Rend: 0,183g (73 %). ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 7,28-7,19 (s, 1H); 2,72-2,62 (m, 4H); 2,53 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,55 (quint, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,37 (sext, $J = 7,3$ Hz, 2H); 0,91 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 133,3; 132,4; 128,1; 121,9; 89,3; 80,1; 31,6; 31,5; 30,8; 21,6; 20,8; 13,3. MS (intensidade relativa) m/z : 252 (4), 209 (41), 161 (15), 149 (12), 127 (18), 103 (19), 61 (100).



(4-(3-trifluormetilfenil)but-3-inil)butilsulfeto (**11e**) Rend: 0,094g (33 %). ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 7,65 (s, 1H); 7,54 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,50 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,37 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H); 2,79-2,68 (m, 4H); 2,59 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,59 (quint, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,41 (sext, $J = 7,3$ Hz, 2H); 0,91 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 134,5; 130,6 (q, $J = 32,9$ Hz); 128,6; 128,3 (q, $J = 3,6$ Hz); 124,5; 124,2 (q, $J = 3,6$ Hz); 123,6 (q, $J = 272,2$ Hz); 90,1; 80,0; 31,9; 31,6; 30,9; 21,8; 20,9; 13,4. MS (intensidade relativa) m/z : 286 (8), 243 (42), 196 (11), 103 (31), 61 (100).

3.2.5 Procedimento geral para a preparação do seleneto homopropargílico

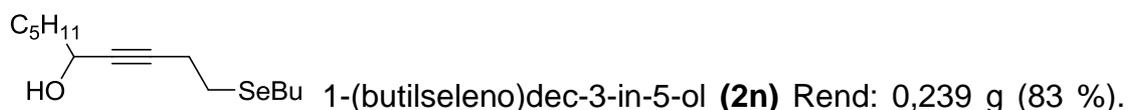
2m-x

Em um balão de 2 bocas sob argônio, equipado com agitador magnético, contendo o seleneto de alquinila **2** (0,189 g; 1 mmol) em THF seco (25 mL), adicionou-se gota-a-gota butil lítio (0,4 mL de uma solução 2,5 M em hexano, 1 mmol) a uma temperatura de -78 °C atingida por um banho de gelo seco em acetona. A reação foi mantida a essa temperatura por um período de uma hora para após adição da espécie eletrofílica (1,1 mmol) desejada. A mistura de reação

resultante foi agitada a temperatura ambiente por 3h. Após este período, a reação foi solubilizada utilizando-se acetato de etila (60 mL) e tratada com solução aquosa saturada de NH_4Cl (3 x 30 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO_4 e concentrada sob vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel e utilizando-se hexano ou hexano/acetato de etila como eluentes.



RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 4,25 (s, 2H); 2,72-2,68 (m, 2H); 2,65-2,58 (m, 4H); 2,45 (s, 1H); 1,65 (quint, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,40 (sext, $J = 7,3$ Hz, 2H); 0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 85,0; 79,2; 50,9; 32,5; 23,9; 22,8; 21,6; 20,8; 13,4. MS (intensidade relativa) m/z : 217 (63), 161 (38), 144 (48), 134 (21), 105 (85), 92 (23), 82 (25), 64 (32), 54 (100). Anal. calcd para $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{OSe}$: C, 49,32; H, 7,36. Encontrado: C, 49,60; H, 7,41.



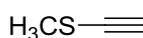
RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 4,37-4,32 (m, 1H); 2,70-2,57 (m, 6H); 1,79 (s, 1H); 1,72-1,60 (m, 4H); 1,48-1,38 (m, 4H); 1,36-1,26 (m, 4H); 0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); 0,90 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 82,2; 68,7; 62,6; 37,9; 32,6; 31,4; 24,8; 24,0; 22,9; 22,5; 21,8; 20,9; 13,9; 13,5. MS (intensidade relativa) m/z : 286 (7), 230 (46), 212 (23), 162 (100), 143 (20), 132 (68), 122 (46), 108 (58), 90 (25), 80 (44), 66 (24), 54 (88). Anal. calcd para $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{OSe}$: C, 58,12; H, 9,06. Encontrado: C, 58,39; H, 9,11.



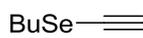
(72 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 2,72-2,53 (m, 6H); 2,06 (s, 1H); 1,72-1,30 (m, 10H); 0,92 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 85,9; 81,4; 65,1; 32,6; 31,5; 24,0; 23,0; 21,8; 20,9; 13,5. MS (intensidade relativa) m/z : 245 (34), 188 (71), 147 (18), 108 (47), 105 (18), 92 (100), 76 (17), 54 (47). Anal. calcd para $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{OSe}$: C, 53,44; H, 8,15. Encontrado: C, 53,51; H, 8,22.



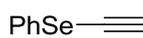
5-(butilseleno)-1-fenilpent-2-in-1-ona (**2p**) Rend: 0,219 g (75 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 8,19-8,15 (m, 2H); 7,65-7,44 (m, 3H); 2,95-2,77 (m, 4H); 2,67 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,68 (quint, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,41 (sext, $J = 7,2$ Hz, 2H); 0,92 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 177,9; 136,7; 133,9; 129,6; 128,4; 94,7; 80,0; 32,5; 24,3; 22,9; 21,4; 20,4; 13,5. MS (intensidade relativa) m/z : 290 (1), 234 (61), 169 (37), 155 (59), 142 (17), 127 (75), 104 (100), 78 (26), 54 (18). Anal. calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{OSe}$: C, 61,43; H, 6,19. Encontrado: C, 61,59; H, 6,23.



[4-(butilseleno)but-1-inil]metilsulfeto (**2q**) Rend: 0,178 g (76 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 2,68-2,58 (m, 4H); 2,36 (s, 3H); 1,66 (quint, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,40 (sext, $J = 7,2$ Hz, 2H); 0,92 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 91,9; 71,3; 32,6; 24,0; 22,9; 22,3; 21,7; 19,0; 13,5. MS (intensidade relativa) m/z : 233 (50), 177 (18), 163 (14), 132 (18), 108 (41), 97 (100), 83 (42), 64 (23), 54 (40). Anal. calcd para $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{SSe}$: C, 45,95; H, 6,86. Encontrado: C, 46,01; H, 6,92.



1,4-bis(butilseleno)but-1-ino (**2r**) Rend: 0,187 g (58%). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 2,77 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 2,73-2,68 (m, 4H); 2,62 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,78 (quint, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,65 (quint, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,47-1,38 (m, 4H); 0,94 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); 0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 99,1; 69,1; 32,7; 32,1; 28,6; 24,0; 23,0; 22,7; 22,4; 21,9; 13,5; 13,5. MS (intensidade relativa) m/z : 266 (78), 264 (78), 211 (95), 158 (17), 131 (100), 105 (84), 92 (42), 78 (21), 56 (93). Anal. calcd para $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{Se}_2$: C, 44,45; H, 6,84. Encontrado: C, 44,62; H, 6,79.



1-[4-(butilseleno)but-1-inil]selenobenzeno (**2s**) Rend: 0,223 g (65 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 7,56-7,51 (m, 2H); 7,35-7,20 (m, 2H); 2,89-2,71 (m, 4H); 2,64 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,66 (quint, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,39 (sext, $J = 7,4$ Hz, 2H); 0,91 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 129,4; 128,9; 128,8; 126,8; 103,2; 59,2; 32,7; 24,1; 23,0; 22,9; 21,7; 13,6. MS (intensidade relativa)

m/z : 341 (39), 285 (17), 127 (100), 114 (27), 105 (17), 76 (15), 54 (12). Anal. calcd para $C_{14}H_{18}Se_2$: C, 48,85; H, 5,27. Encontrado: C, 48,97; H, 5,32.



RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 2,70-2,57 (m, 6H); 1,65 (quint, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,40 (sext, $J = 7,5$ Hz, 2H); 0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 79,3; 39,2; 32,6; 24,1; 23,0; 22,0; 21,2; 13,5. MS (intensidade relativa) m/z : 266 (50), 209 (38), 186 (21), 149 (28), 131 (69), 108 (99), 92 (30), 56 (100). HRMS calcd para $C_8H_{14}BrSe$ (M+H): 268,9439. Encontrado: 268,9441.



RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 2,76-2,66 (m, 4H); 2,62 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,65 (quint, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,40 (sext, $J = 7,5$ Hz, 2H); 0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 93,4; 32,6; 24,1; 23,1; 22,9; 21,3; 13,5; -4,5. MS (intensidade relativa) m/z : 312 (68), 236 (38), 186 (23), 163 (22), 149 (21), 131 (56), 107 (100), 92 (36), 54 (93). Anal. calcd para $C_8H_{13}ISe$: C, 30,50; H, 4,16. Encontrado: C, 30,75; H, 4,22.



0,174 g (67 %). RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 2,71-2,58 (m, 6H); 1,65 (quint, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,40 (sext, $J = 7,3$ Hz, 2H); 0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); 0,15 (s, 9H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 106,0; 85,3; 32,7; 24,1; 23,0; 22,3; 21,5; 13,5; 0,1. MS (intensidade relativa) m/z : 259 (35), 203 (10), 137 (17), 123 (29), 108 (92), 95 (27), 72 (100), 54 (28). Anal. calcd para $C_{11}H_{22}SeSi$: C, 50,55; H, 8,49. Encontrado: C, 50,79; H, 8,85.

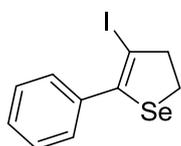


0,152 g (47 %). RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 4,19-4,09 (m, 4H); 2,73-2,70 (m, 4H); 2,63 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,65 (quint, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,44-1,32 (m, 8H); 0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 100,8 (d, $J = 51,9$ Hz); 70,7 (d, $J = 300,4$ Hz); 62,5 (d, $J = 6,2$ Hz); 32,0; 23,7; 22,4; 21,0 (d, $J = 4,3$ Hz); 19,4 (d, $J = 2,5$ Hz); 18,1; 15,6 (d, $J = 7,3$ Hz); 13,1. MS (intensidade relativa) m/z : 280 (33), 187 (15),

160 (28), 145 (15), 132 (100), 114 (15), 106 (12), 79 (11), 54 (11). HRMS calcd para $C_{12}H_{23}O_3PSe$: 326,0550. Encontrado: 326,0544.

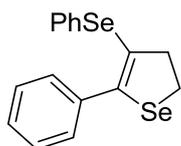
3.2.6 Procedimento geral para a clização eletrofílica: produtos **3a-s**

Em um balão de 2 bocas sob argônio, equipado com agitador magnético, contendo o seleneto homopropargílico apropriado (0,25 mmol) em CH_2Cl_2 (2 mL), adicionou-se gota-a-gota a fonte eletrofílica (1,1 mmol) solubilizada em CH_2Cl_2 (3 mL). A reação foi mantida a temperatura ambiente até o total consumo do material de partida, acompanhado por CCD. Após, a reação foi tratada com solução aquosa saturada de $Na_2S_2O_3$ (20 mL) e extraída com CH_2Cl_2 (3x 10 mL). A fase orgânica foi separada, seca com $MgSO_4$ e concentrada sob vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando-se hexano ou hexano/acetato de etila como eluentes.



5-fenil-4-iodo-2,3-di-idroselenofeno (**3a**) Rend: 0,077 g (93 %).

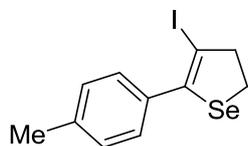
RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 7,47-7,45 (m, 2H); 7,38-7,30 (m, 3H); 3,43 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H); 3,29 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz): δ 135,3; 129,6; 129,1; 129,0; 126,6; 82,2; 51,1; 26,2. MS (intensidade relativa) m/z : 332 (100), 206 (7), 127 (91), 114 (26), 101 (9), 88 (13). Anal. calcd para $C_{10}H_9Se$: C, 35,85; H, 2,71. Encontrado: C, 35,61; H, 2,59.



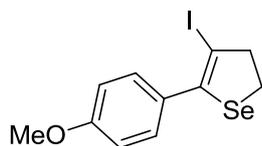
5-fenil-4-(fenilseleno)-2,3-di-idroselenofeno (**3a'**) Rend: 0,056 g

(62 %). RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,49-7,47 (m, 3H); 7,40-7,27 (m, 7H); 3,35 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H); 3,16 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz): δ 132,2; 131,4; 130,6; 129,1; 128,9; 128,1; 128,1; 128,0; 127,0; 119,1; 46,3; 24,8. MS (intensidade

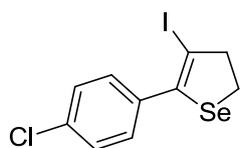
relativa) m/z : 361 (33), 281 (26), 201 (31), 127 (100), 114 (22), 101 (13), 76 (16).
Anal. calcd para $C_{16}H_{14}Se_2$: C, 52,76; H, 3,87. Encontrado: C, 52,82; H, 3,90.



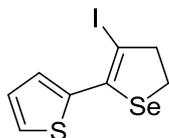
4-iodo-5-*p*-toluid-2,3-di-idroselenofeno (**3b**) Rend: 0,072 g (83 %). RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 7,36 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,16 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H); 3,41 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H); 3,28 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H); 2,35 (s, 3H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz): δ 138,8; 136,4; 134,3; 129,4; 129,1; 78,3; 52,3; 26,1; 21,9. MS (intensidade relativa) m/z : 346 (93), 140 (100), 127 (99), 114 (49), 101 (12), 96 (16). Anal. calcd para $C_{11}H_{11}ISe$: C, 37,85; H, 3,18. Encontrado: C, 38,01 H, 3,22.



4-iodo-5-(4-metoxifenil)-2,3-di-idroselenofeno (**3c**) Rend: 0,073 g (80 %). RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 7,43 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 6,87 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,43-3,21 (m, 4H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 159,5; 135,6; 130,1; 129,0; 113,6; 55,2; 51,8; 25,5. MS (intensidade relativa) m/z : 361 (100), 236 (21), 157 (76), 143 (58), 126 (18), 114 (51), 101 (21), 88 (12). HRMS calcd para $C_{11}H_{12}IOSe$ (M+H): 366,9093. Encontrado: 366,9101.

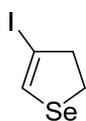


5-(4-clorofenil)-4-iodo-2,3-di-idroselenofeno (**3d**) Rend: 0,079 g (86 %). RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 7,43-7,25 (m, 4H); 3,47-3,23 (m, 4H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz): δ 135,3; 134,8; 134,2; 130,1; 128,5; 79,1; 51,9; 25,9. MS (intensidade relativa) m/z : 367 (35), 365 (100), 240 (13), 205 (10), 160 (39), 147 (32), 126 (63), 112 (16). Anal. calcd para $C_{10}H_8ClISe$: C, 32,51; H, 2,18. Encontrado: C, 32,55; H, 2,23.



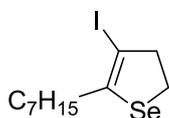
4-iodo-5-(2-tiofeno)-2,3-di-idroselenofeno (**3e**) Rend: 0,07 g (82

%). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 7,24 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H); 6,94 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H); 3,29-3,24 (m, 4H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 137,5; 130,1; 128,6; 126,7; 126,6; 77,7; 53,1; 25,5. MS (intensidade relativa) m/z : 337 (100), 212 (19), 133 (78), 120 (39), 107 (12), 90 (17), 76 (10). Anal. calcd para $\text{C}_8\text{H}_7\text{ISe}$: C, 28,17; H, 2,07. Encontrado: C, 28,41; H, 2,35.



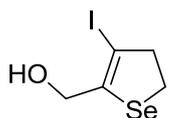
4-iodo-2,3-di-idroselenofeno (**3f**) Rend: 0,043 g (67 %). RMN ^1H

(CDCl_3 , 400 MHz): δ 6,82 (t, $J = 1,9$ Hz, 1H); 3,30 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H); 2,95 (dt, $J = 1,9, 8,3$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 125,1; 78,3; 48,6; 25,3. MS (intensidade relativa) m/z : 258 (51), 256 (100), 131 (58), 129 (35), 104 (12), 92 (21), 50 (21). Anal. calcd para $\text{C}_4\text{H}_5\text{ISe}$: C, 18,55; H, 1,95. Encontrado: C, 18,49; H, 1,99.



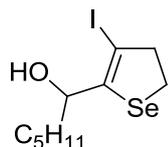
5-heptil-4-iodo-2,3-di-idroselenofeno (**3g**) Rend: 0,053 g (60 %).

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 3,26 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H); 3,03 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H); 2,38 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,48 (quint, $J = 7,0$ Hz, 2H); 1,39-1,25 (m, 8H); 0,88 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 138,9; 77,8; 49,4; 35,9; 31,7; 29,1; 29,0; 28,9; 24,3; 22,6; 14,1. MS (intensidade relativa) m/z : 353 (72), 270 (21), 145 (100), 106 (28), 92 (34), 78 (28), 64 (21), 54 (26). Anal. calcd para $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{ISe}$: C, 36,99; H, 5,36. Encontrado: C, 37,03; H, 5,42.

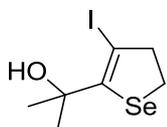


4-iodo-5-metanol-2,3-di-idroselenofeno (**3h**) Rend: 0,05 g (70 %).

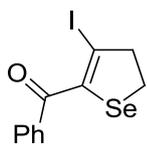
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4,38 (s, 2H); 3,29 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H); 3,08 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H); 1,97 (s, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 138,7; 76,8; 65,4; 49,8; 23,8. MS (intensidade relativa) m/z : 286 (100), 161 (43), 131 (27), 92 (15), 68 (20), 52 (36). Anal. calcd para $\text{C}_5\text{H}_7\text{IOSe}$: C, 20,78; H, 2,44. Encontrado: C, 20,82; H, 2,42.



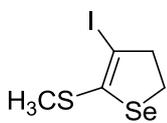
1-(4-iodo-2,3-di-idroselenofen-5-il)hexan-1-ol (**3i**) Rend: 0,072 g (81 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 4,50 (m, 1H); 3,26-3,24 (m, 2H); 3,12-2,97 (m, 2H); 2,04 (s, 1H); 1,72-1,53 (m, 2H); 1,46-1,25 (m, 6H); 0,90 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 82,2; 68,7; 62,6; 37,9; 32,6; 31,4; 24,8; 24,0; 22,9; 22,5; 21,8; 20,9; 13,9; 13,5. MS (intensidade relativa) m/z : 355 (89), 285 (100), 230 (37), 161 (64), 132 (47), 98 (17), 80 (28), 52 (23). Anal. calcd para $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{IOSe}$: C, 33,45; H, 4,77. Encontrado: C, 33,72; H, 4,94.



2-(4-iodo-2,3-di-idroselenofen-5-il)propan-2-ol (**3j**) Rend: 0,067 g (85 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 3,22-3,17 (m, 2H); 3,10-3,06 (m, 2H); 2,45 (s, 1H); 1,60 (s, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 147,4; 73,5; 70,6; 54,1; 28,6; 23,0. MS (intensidade relativa) m/z : 316 (23), 314 (100), 299 (60), 188 (17), 173 (20), 131 (33), 108 (22), 94 (17), 58 (18). Anal. calcd para $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{IOSe}$: C, 26,52; H, 3,50. Encontrado: C, 26,48; H, 3,47.

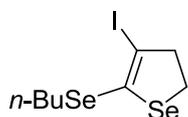


(4-iodo-2,3-di-idroselenofen-5-il)(fenil)metanona (**3l**) Rend: 0,054 g (60 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 7,97 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H); 7,62 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H); 7,49 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 3,50 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H); 3,30 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 192,8; 134,9; 134,6; 133,9; 129,8; 128,7; 82,7; 51,7; 26,7. MS (intensidade relativa) m/z : 361 (15), 359 (66), 234 (11), 155 (14), 127 (56), 104 (100), 76 (62), 50 (37). HRMS calcd para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{IOSe}$: 363,8863. Encontrado: 363,8868.

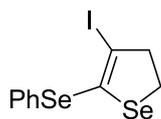


(4-iodo-2,3-di-idroselenofen-5-il)metilsulfeto (**3m**) Rend: 0,057 g (75 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 3,40-3,32 (m, 2H); 3,14-3,06 (m, 2H); 2,45 (s,

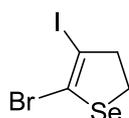
3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 132,9; 78,4; 50,0; 15,8; 19,2. MS (intensidade relativa) m/z : 302 (100), 176 (23), 162 (16), 131 (19), 83 (25), 68 (10).



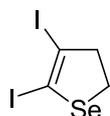
5-(butilseleno)-4-iodo-2,3-di-idroselenofeno (**3n**) Rend: 0,078 g (80 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 3,86-3,30 (m, 2H); 3,12-3,03 (m, 2H); 2,91 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,75 (quint, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,43 (sext, $J = 7,4$ Hz, 2H); 0,94 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 124,7; 83,2; 50,7; 32,8; 30,0; 26,4; 22,8; 13,5. MS (intensidade relativa) m/z : 391 (89), 335 (100), 210 (74), 210 (38), 131 (53), 116 (20), 92 (17), 52 (25). Anal. calcd para $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{ISe}_2$: C, 24,39; H, 3,33. Encontrado: C, 24,44; H, 3,29.



5-fenilseleno-4-iodo-2,3-di-idroselenofeno (**3o**) Rend: 0,067 g (65 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,69-7,66 (m, 2H); 7,41-7,30 (m, 3H); 3,28-3,23 (m, 2H); 3,15-3,11 (m, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 135,3; 129,6; 129,1; 129,0; 126,6; 82,2; 51,1; 26,2. MS (intensidade relativa) m/z : 411 (69), 205 (48), 155 (32), 127 (100), 114 (42), 76 (37), 50 (34). Anal. calcd para $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ISe}_2$: C, 29,01; H, 2,19. Encontrado: C, 28,95; H, 2,20.

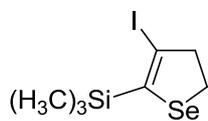


5-bromo-4-iodo-2,3-di-idroselenofeno (**3p**) Rend: 0,059 g (70 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3,49-3,45 (m, 2H); 3,03-2,99 (m, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 110,8; 86,4; 48,7; 28,2. MS (intensidade relativa) m/z : 335 (65), 333 (82), 208 (14), 130 (100), 125 (52), 116 (13), 50 (23). HRMS calcd para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrISe}$ ($\text{M}+\text{H}$): 337,7706. Encontrado: 337,7697.

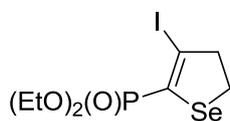


4-iodo-5-iodo-2,3-di-idroselenofeno (**3q**) Rend: 0,083 g (87 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 3,46-3,38 (m, 2H); 3,05-2,97 (m, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 88,6; 80,6; 49,8; 29,7. MS (intensidade relativa) m/z : 383 (21), 281 (100),

130 (94), 104 (10), 50 (15). Anal. calcd para $C_4H_4I_2Se$: C, 12,48; H, 1,05. Encontrado: C, 12,81; H, 1,38.



(4-iodo-2,3-di-idroselenofen-5-il)trimetilsilano (**3r**) Rend: 0,033 g (40 %). RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 3,16-3,14 (m, 4H); 0,31 (s, 9H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 87,2; 55,3; 29,6; 24,3; -0,7. MS (intensidade relativa) m/z 328 (100), 313 (30), 182 (13), 121 (31), 108 (19), 95 (11), 72 (34). Anal. calcd para $C_7H_{13}ISeSi$: C, 25,39; H, 3,96. Encontrado: C, 25,44; H, 4,00.

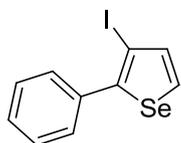


(4-iodo-2,3-dihydro-selenofen-5-il)dietilfosfonato (**3s**) Rend: 0,069 g (70 %). RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 4,22-4,14 (m, 4H); 3,32-3,24 (m, 4H); 1,38 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 126,9 (d, $J = 199,0$ Hz); 62,93 (d, $J = 5,8$ Hz); 55,1 (d, $J = 17,5$ Hz); 32,4; 25,1 (d, $J = 3,6$ Hz); 16,2 (d, $J = 6,5$ Hz). MS (intensidade relativa) m/z 391 (100), 335 (32), 265 (13), 210 (33), 194 (30), 154 (29), 131 (75), 107 (17), 80 (25), 56 (30). HRMS calcd para $C_8H_{14}IO_3PSe$: 395,8890. Encontrado: 395,8896.

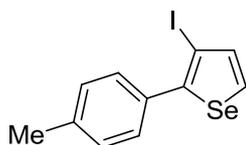
3.2.7 Procedimento geral para a desidrogenação utilizando DDQ: Selenofenos **4a-f**

Em um balão de 2 bocas sob argônio, equipado com agitador magnético, contendo o 2,3-di-idroselenofeno apropriado (0,25 mmol) em tolueno (2 mL), adicionou-se em uma única porção o DDQ (0,5 mmol). A reação foi aquecida a temperatura de 90 °C e mantida a essa temperatura por 5 h. Após esse período, deixou-se a reação atingir a temperatura ambiente e solubilizou-a com acetato de etila (10 mL). Tratou-se a mistura de reação com solução aquosa saturada de NH_4Cl (3 x 10 mL). A fase orgânica foi separada, seca com $MgSO_4$ e concentrada sob

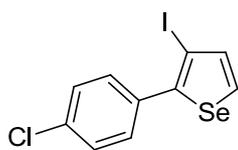
vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel e utilizando-se hexano ou hexano/acetato de etila como eluentes.



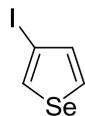
2-fenil-3-iodo-selenofeno (**4a**) Rend: 0,064 g (77 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,91 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H); 7,58-7,53 (m, 2H); 7,43-7,34 (m, 4H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 147,0; 139,2; 136,4; 132,0; 129,4; 128,4; 128,3; 79,7. MS (intensidade relativa) m/z : 330 (100), 204 (33), 125 (51), 114 (95), 101 (12), 75 (14).



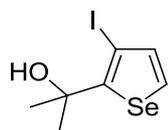
3-iodo-2-*p*-toluilselenofeno (**4b**) Rend: 0,074 g (86 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,86 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H); 7,44 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); 7,33 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H); 7,20 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H); 2,37 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 147,1; 139,1; 138,2; 133,4; 131,6; 129,2; 129,1; 79,4; 21,3. MS (intensidade relativa) m/z : 347 (82), 220 (20), 141 (100), 115 (18), 89(7). Anal. calcd para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ISe}$: C, 38,07; H, 2,61. Encontrado: C, 38,11; H, 2,57.



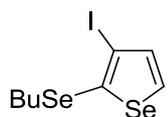
2-(4-clorofenil)-3-iodoselenofeno (**4c**) Rend: 0,058 g (80 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,92 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H); 7,52-7,45 (m, 2H); 7,40-7,33 (m, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 145,6; 139,3; 134,8; 134,4; 132,4; 130,7; 128,6; 80,2. MS (intensidade relativa) m/z : 367 (100), 240 (32), 203 (31), 160 (22), 149 (32), 126 (25).



3-iodoselenofeno (**4d**) Rend: 0,035 g (55 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,09 (dd, $J = 1,2; 2,6$ Hz, 1H); 7,84 (dd, $J = 2,6; 5,6$ Hz, 1H); 7,32 (dd, $J = 1,2; 5,6$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 137,3; 132,3; 132,1; 99,9.



2-(3-iodoselenofen-2-il)propan-2-ol (**4e**) Rend: 0,055 g (70 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,70 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H); 7,28 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H); 2,64 (s, 1H); 1,76 (s, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 157,7; 140,9; 129,3; 74,5; 73,1; 29,7. MS (intensidade relativa) m/z : 315 (41), 300 (100), 298 (51), 91 (24), 77 (7), 61 (7), 51 (7). Anal. calcd para $\text{C}_7\text{H}_9\text{IOSe}$: C, 26,69; H, 2,88. Encontrado: C, 26,72; H, 2,92.

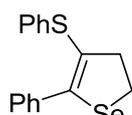


2-(butilseleno)-3-iodoselenofeno (**4f**) Rend: 0,066 g (68 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,97 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H); 7,25 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H); 2,95 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,73 (quint, $J = 7,4$ Hz, 2H); 1,44 (sext, $J = 7,4$ Hz, 2H); 0,92 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 138,7; 135,9; 131,3; 91,8; 32,0; 31,7; 22,7; 13,5. MS (intensidade relativa) m/z : 393 (100), 337 (72), 210 (74), 208 (67), 135 (14), 129 (31), 126 (25). HRMS calcd para $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{ISe}_2$ (M+H): 394,8309. Encontrado: 394,8319.

3.2.8 Procedimento geral para a reação de acoplamento do tipo Ullmann catalisada por cobre do composto **3a** com benzenotiol

Em um balão de 2 bocas sob argônio, equipado com agitador magnético, contendo o 5-fenil-2,3-di-idroselenofeno (0,5 mmol) em dioxano (3 mL), adicionou-se o benzenotiol (0,6 mmol) solubilizado em dioxano (2 mL). Após isso, Et_3N (1 mmol) foi adicionada gota-a-gota, seguida da adição do CuI (10 mol%). A mistura reacional

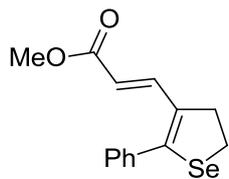
foi refluxada por um período de 12 h. Após este período, a mistura de reação foi diluída utilizando-se acetato de etila (20 mL) e tratada com solução aquosa saturada de NH_4Cl (3 x 10 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO_4 e concentrada sob vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel e utilizando-se hexano como eluente.



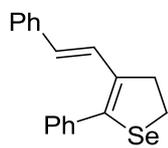
5-fenil-4-fenilsulfeto-2,3-di-idroselenofeno (**5a**) Rend: 0,063 g (80 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,51-7,48 (m, 2H); 7,35-7,25 (m, 7H); 3,30 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H); 3,13 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 141,1; 135,9; 135,5; 129,1; 129,0; 128,9; 128,4; 128,1; 126,3; 122,5; 44,2; 23,6. MS (intensidade relativa) m/z : 314 (100), 281 (12), 220 (26), 201 (19), 158 (18), 127 (98), 114 (33), 88 (18), 76 (18). Anal. calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{SSe}$: C, 60,56; H, 4,45. Encontrado: C, 60,62; H, 4,47.

3.2.9 Procedimento geral para a reação de acoplamento do tipo Heck catalisada por paládio do composto **3a** com alcenos terminais

Em um balão de 2 bocas sob argônio, equipado com agitador magnético, contendo o 5-fenil-2,3-di-idroselenofeno (0,5 mmol) em DMF (5 mL), foram adicionados $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mol %), Bu_4NI (1 equiv), Na_2CO_3 (2,5 equiv) e o alceno terminal (1,2 equiv). A mistura de reação resultante foi agitada a temperatura de 100°C por 12h. Após este período, a mistura de reação foi diluída utilizando-se acetato de etila (20 mL) e tratada com solução aquosa saturada de NH_4Cl (3 x 10 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO_4 e concentrada sob vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel e utilizando-se hexano como eluente.



5-fenil-4-(*E*)-metilacrilato-2,3-di-idroselenofeno (**6a**) Rend: 0,055 g (75 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,39-7,33 (m, 6H); 5,72 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H); 3,69 (s, 3H); 3,39 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H); 3,25 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 168,0; 150,2; 138,2; 135,4; 132,2; 129,1; 128,8; 128,5; 117,0; 51,2; 39,0; 24,1. MS (intensidade relativa) m/z : 293 (46), 231 (43), 213 (23), 181 (37), 154 (100), 141 (36), 128 (23), 115 (34), 77 (16). Anal. calcd para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Se}$: C, 57,35; H, 4,81. Encontrado: C, 57,31 H, 4,76.



4-(*E*)-estiril-5-fenil-2,3-di-idroselenofeno (**6b**) Rend: 0,038 g (50 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,42-7,23 (m, 10H); 6,90 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 6,40 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 3,42-3,34 (m, 4H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 138,9; 137,9; 136,4; 133,8; 129,4; 128,8; 128,6; 128,4; 128,0; 127,1; 126,1; 123,8; 39,6; 23,7. MS (intensidade relativa) m/z : 311 (86), 231 (65), 217 (100), 202 (60), 153 (27), 128 (26), 115 (27), 101 (14), 77 (17). Anal. calcd para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Se}$: C, 69,45; H, 5,18. Encontrado: C, 69,50; H, 5,23.

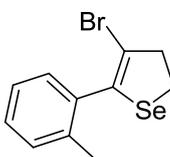
3.2.10 Procedimento geral para síntese de 4-bromo-2,3-di-idroselenofenos: Produtos **7a-h**

Em um balão de 1 boca em atmosfera aberta, equipado com agitador magnético, contendo o seleneto homopropargílico apropriado **2** (0,5 mmol) em DCE (4 mL), adicionou-se o CuBr_2 (0,223 g; 1 mmol) em uma única porção. A reação foi mantida a temperatura ambiente por um período de 12 h. Após, a reação foi tratada com solução aquosa saturada de $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_4\text{OH}$ (20 mL) e extraída com CH_2Cl_2 (3x 10 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO_4 e concentrada sob vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel e utilizando-se hexano ou hexano/acetato de etila como eluentes.



4-bromo-5-fenil-2,3-di-idroselenofeno (**7a**) Rend: 0,103 g (72 %).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,57-7,48 (m, 2H); 7,40-7,29 (m, 3H); 3,43-3,32 (m, 4H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 135,0; 130,9; 128,7; 128,5; 128,2; 105,0; 47,0; 22,2. MS (intensidade relativa) m/z : 287 (33), 128 (100), 115 (31), 102 (12), 89 (16), 208 (12). Anal. calcd para $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrSe}$: C, 41,70; H, 3,15. Encontrado: C, 41,85; H, 3,22.



4-bromo-5-*o*-toluil-2,3-di-idroselenofeno (**7b**) Rend: 0,090 g (60 %).

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 7,28-7,15 (m, 4H); 3,46-3,37 (m, 2H); 3,29-3,20 (m, 2H); 2,31 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 136,2; 134,8; 131,3; 130,2; 128,8; 128,4; 125,7; 107,4; 45,3; 23,0; 19,5. MS (intensidade relativa) m/z : 302 (25), 222 (17), 142 (100), 128 (31), 115 (58), 91 (12). Anal. calcd para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrSe}$: C, 43,74; H, 3,67. Encontrado: C, 43,89; H, 3,70.



4-bromo-5-(2-metoxifenil)-2,3-di-idroselenofeno (**7c**) Rend: 0,087 g (55 %).

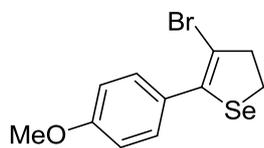
RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 7,35-7,24 (m, 2H); 6,99-6,88 (m, 2H); 3,89 (s, 3H); 3,44-3,35 (m, 2H); 3,31-3,20 (m, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 156,5; 130,6; 129,8; 127,7; 124,3; 120,4; 111,3; 108,1; 55,6; 45,6; 22,7. MS (intensidade relativa) m/z : 317 (83), 223 (31), 158 (100), 144 (85), 131 (71), 115 (95). HRMS calcd para $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{BrSe}$: 317,9158. Encontrado: 317,9175.



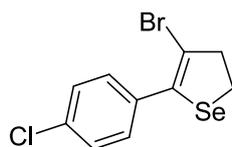
4-bromo-5-*p*-toluil-2,3-di-idroselenofeno (**7d**) Rend: 0,084 g (56 %).

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 7,44-7,40 (m, 2H); 7,17-7,13 (m, 2H); 3,34-3,26 (m, 4H); 2,33 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 138,2; 132,0; 129,0; 128,8;

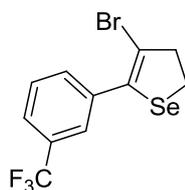
128,7; 128,5; 46,9; 22,1; 21,2. MS (intensidade relativa) m/z : 301 (91), 222 (25), 142 (100), 129 (42), 115 (33). Anal. calcd para $C_{11}H_{11}BrSe$: C, 43,74; H, 3,67. Encontrado: C, 43,91; H, 3,71.



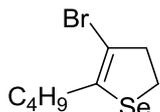
4-bromo-5-(4-metoxifenil)-2,3-dihidroselenofeno (**7e**) Rend: 0,098 g (62 %). RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,48 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 6,86 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,30-3,26 (m, 4H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 159,3; 130,5; 130,0; 127,1; 113,5; 113,3; 55,1; 46,9; 21,9. MS (intensidade relativa) m/z : 318 (47), 239 (18), 158 (91), 145 (60), 128 (23), 115 (100), 63 (29). HRMS calcd para $C_8H_{13}BrSe$: 317,9158. Encontrado: 317,9181.



4-bromo-5-(4-clorofenil)-2,3-dihidroselenofeno (**7f**) Rend: 0,096 g (60 %). RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,49-7,43 (m, 2H); 7,35-7,28 (m, 2H); 3,42-3,23 (m, 4H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 134,0; 133,4; 130,0; 129,7; 128,4; 128,3; 46,9; 22,3. MS (intensidade relativa) m/z : 310 (100), 205 (58), 159 (42), 149 (44), 126 (48), 99 (22), 75 (22). Anal. calcd para $C_{10}H_8BrClSe$: C, 37,24; H, 2,50. Encontrado: C, 37,35; H, 2,58.



4-bromo-5-[3-(trifluorometil)fenil]-2,3-dihidroselenofeno (**7g**) Rend: 0,101 g (57 %). RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,78 (s, 1H); 7,68 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,56 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,47 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H); 3,45-3,30 (m, 4H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz): δ 141,6; 135,9; 132,1 (q, $J = 1,4$ Hz); 130,7 (q, $J = 32,5$ Hz); 128,8; 125,6 (q, $J = 3,6$ Hz); 125,0 (q, $J = 3,6$ Hz); 123,8 (q, $J = 272,2$ Hz); 106,8; 46,9; 22,6. MS (intensidade relativa) m/z : 355 (100), 276 (37), 196 (96), 183 (45), 146 (24), 128 (31). HRMS calcd para $[C_{11}H_8BrF_3Se]Na^+$: 378,8824. Encontrado: 378,8842.



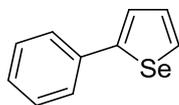
4-bromo-5-butil-2,3-di-idroselenofeno (**7h**) Rend: 0,068 g (51 %).

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 3,28-3,19 (m, 2H); 3,09-3,00 (m, 2H); 2,38 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,54-1,26 (m, 4H); 0,92 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 134,0; 104,6; 44,6; 31,8; 31,0; 22,1; 21,5; 13,8. MS (intensidade relativa) m/z : 268 (60), 225 (72), 147 (100), 107 (75), 79 (65). HRMS calcd para $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{BrSe}$: 267,9366. Encontrado: 267,9395.

3.2.11 Procedimento geral para síntese de selenofenos 2-substituídos **8a-e**

Em um tubo de Schlenk em atmosfera aberta, munido de condensador de refluxo e equipado com agitador magnético, adicionou-se o seleneto homopropargílico apropriado (0,5 mmol) em DCE (4 mL), seguido do CuBr_2 (0,223 g; 1 mmol) em uma única porção. A reação foi mantida a temperatura de refluxo (83°C) por um período de 12 h. Após, a reação foi tratada com solução aquosa saturada de $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_4\text{OH}$ (20 mL) e extraída com CH_2Cl_2 (3x 10 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO_4 e concentrada sob vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel e utilizando-se hexano como eluente.

Caracterização representativa para:



2-fenilselenofeno (**8a**) Rend: 0,046 g (45 %).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,91 (dd, $J = 1,0$; 5,4 Hz, 1H); 7,60-7,52 (m, 2H); 7,45 (dd, $J = 1,0$; 3,6 Hz, 1H); 7,40-7,25 (m, 4H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 150,7; 136,3; 130,5; 129,9; 128,8; 127,5; 126,3; 125,1. MS (intensidade relativa) m/z : 208 (64), 128 (100), 115 (23), 102 (21), 51 (12).

Como os compostos **8a-d** não são inéditos, sua caracterização completa e espectros de RMN podem ser encontrados na referência 12c.

3.2.12 Procedimento geral para síntese de 3-haloselenofenos **9** e **10**

Em um tubo de Schlenk em atmosfera aberta, munido de condensador de refluxo e equipado com agitador magnético, adicionou-se o seleneto homopropargílico apropriado (0,5 mmol) em DMA (4 mL), seguido do CuBr_2 (0,446 g; 2 mmol) ou CuCl_2 (0,268 g; 2 mmol) em uma única porção. A reação foi aquecida a temperatura de 100 °C por um período de 12 h. Após, a reação foi solubilizada com acetato de etila (20 mL) e tratada com solução aquosa saturada de $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_4\text{OH}$ (3x 10 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO_4 e concentrada sob vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel e utilizando-se hexano ou hexano/acetato de etila como eluentes.



3-bromo-2-fenilselenofeno (**9a**) Rend: 0,122 g (86 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 7,91 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H); 7,63-7,57 (m, 2H); 7,46-7,34 (m, 3H); 7,30 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 142,9; 134,6; 134,3; 129,9; 129,2; 128,4; 128,1; 107,9. MS (intensidade relativa) m/z : 285 (77), 206 (26), 126 (34), 115 (100), 103 (11), 89 (10). Anal. calcd para $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{BrSe}$: C, 41,99; H, 2,47. Encontrado: C, 42,12; H, 2,55.

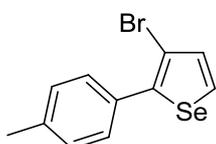


3-bromo-2-*o*-toluilselenofeno (**9b**) Rend: 0,045 g (30 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 7,94 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H); 7,35-7,18 (m, 5H); 2,25 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 137,4; 132,7; 131,8; 130,7; 130,4; 130,1; 128,8; 128,2; 125,4; 110,4; 20,2. MS (intensidade relativa) m/z : 200 (29), 220 (31), 141 (100), 115 (21). Anal. calcd para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrSe}$: C, 44,03; H, 3,02. Encontrado: C, 44,22; H, 3,09.



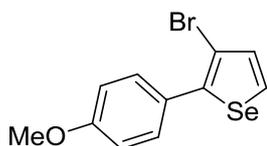
3-bromo-2-(2-metoxifenil)selenofeno (**9c**) Rend: 0,083 g (53 %).

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 7,98 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H); 7,49-7,24 (m, 3H); 7,04-6,85 (m, 2H); 3,83 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 156,4; 133,0; 131,7; 130,5; 129,9; 129,7; 126,5; 123,4; 120,2; 111,2; 55,5. MS (intensidade relativa) m/z : 315 (100), 236 (23), 221 (74), 156 (53), 128 (29), 112 (22). HRMS calcd para $[\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrOSe}]\text{Na}^+$: 338,8900. Encontrado: 338,8903.



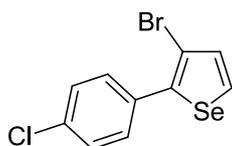
3-bromo-2-*p*-toluil-selenofeno (**9d**) Rend: 0,117 g (78 %).

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 7,87 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H); 7,52-7,47 (m, 2H); 7,32-7,19 (m, 3H); 2,37 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 143,1; 138,1; 134,2; 131,7; 129,5; 129,1; 129,0; 107,6; 21,2. MS (intensidade relativa) m/z : 300 (77), 221 (17), 141 (100), 129 (20), 115 (25). HRMS calcd para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrSe}$: 299,9053. Encontrado: 299,9062.



3-bromo-2-(4-metoxifenil)selenofeno (**9e**) Rend: 0,094 g

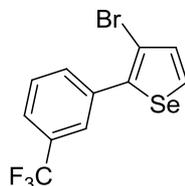
(60 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 7,82 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H); 7,56-7,49 (m, 2H); 7,27 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H); 6,96-6,90 (m, 2H); 3,81 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 159,4; 142,8; 134,1; 130,4; 129,1; 127,0; 113,8; 107,4; 55,2. MS (intensidade relativa) m/z : 315 (100), 300 (50), 272 (17), 194 (23), 113 (47), 102 (34). Anal. calcd para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrOSe}$: C, 41,80; H, 2,87. Encontrado: C, 41,96; H, 2,98.



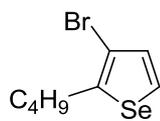
3-bromo-2-(4-clorofenil)selenofeno (**9f**) Rend: 0,136 g (85

%). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 7,90 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H); 7,56-7,49 (m, 2H); 7,40-7,26 (m, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 141,5; 134,3; 134,2; 133,1; 130,4; 130,2;

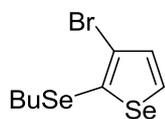
128,6; 108,4. MS (intensidade relativa) m/z : 321 (100), 205 (76), 160 (54), 149 (50), 126 (65), 113 (31), 99 (34), 75 (33). Anal. calcd para $C_{10}H_6BrClSe$: C, 37,48; H, 1,89. Encontrado: C, 37,55; H, 1,97.



3-bromo-2-[3-(trifluorometil)fenil]selenofeno (**9g**) Rend: 0,122 g (69 %). RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 7,96 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H); 7,86 (s, 1H); 7,80-7,54 (m, 1H); 7,64-7,48 (m, 2H); 7,33 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 141,0; 135,5; 134,4; 132,5 (q, $J = 1,4$ Hz); 130,8 (q, $J = 32,5$ Hz); 130,8; 128,9; 126,2 (q, $J = 4,0$ Hz); 124,8 (q, $J = 4,0$ Hz); 123,8 (q, $J = 272,6$ Hz); 109,0. MS (intensidade relativa) m/z : 353 (100), 274 (14), 254 (22), 194 (17), 183 (33), 174 (21). Anal. calcd para $C_{11}H_6BrF_3Se$: C, 37,32; H, 1,71. Encontrado: C, 37,48; H, 1,78.



3-bromo-2-butilselenofeno (**9h**) Rend: 0.083 g (63 %). RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 7,71 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H); 7,10 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H); 2,83 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,63 (quint, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,41 (sext, $J = 7,2$ Hz, 2H); 0,94 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz): δ 143,8; 130,1; 126,0; 33,7; 29,3; 22,1; 13,8. MS (intensidade relativa) m/z : 266 (29), 222 (100), 187 (17), 144 (70), 77 (32), 63 (50). HRMS calcd para $C_8H_{11}BrSe$: 265,9206. Encontrado: 265,9226.

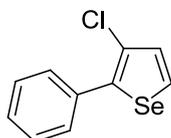


3-bromo-2-(butilseleno)selenofeno (**9i**) Rend: 0,072 g (42 %). RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 7,99 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H); 7,23 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 2,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,71 (quint, $J = 7,7$ Hz, 2H); 1,43 (sext, $J = 7,7$ Hz, 2H); 0,91 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz): δ 134,1; 133,5; 125,9; 118,2; 31,8; 31,3; 22,7; 13,5. MS (intensidade relativa) m/z : 345 (73), 289 (60), 210 (49), 129 (41), 116 (21), 57 (100). HRMS calcd para $C_8H_{11}BrSe_2$: 345,8375. Encontrado: 345,8379.



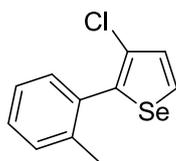
1-(3-bromoselenofen-2-il)hexan-1-ol (**9j**) Rend: 0,082 g (53 %).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,85 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H); 7,16 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H); 5,01 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H); 2,38 (s, 1H); 1,86-1,71 (m, 2H); 1,53-1,24 (m, 6H); 0,88 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 149,9; 132,5; 129,0; 107,2; 71,3; 39,2; 31,5; 25,2; 22,5; 13,9. MS (intensidade relativa) m/z : 310 (11), 238 (100), 170 (11), 132 (51), 99 (15), 77 (10). HRMS calcd para $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{BrOSe}$: 309,9471. Encontrado: 309,9501.



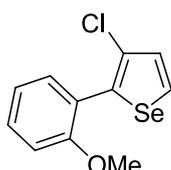
3-cloro-2-fenilselenofeno (**10a**) Rend: 0,080 g (67 %).

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 7,87 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H); 7,64-7,59 (m, 2H); 7,45-7,33 (m, 3H); 7,27 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 141,1; 133,9; 131,9; 128,9; 128,5; 128,0; 121,5; 102,2. MS (intensidade relativa) m/z : 241 (100), 161 (92), 126 (53), 115 (69), 89 (18), 74 (19). Anal. calcd para $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClSe}$: C, 49,72; H, 2,92. Encontrado: C, 49,85; H, 2,97.



3-cloro-2-o-toluiliselenofeno (**10b**) Rend: 0,052 g (41 %).

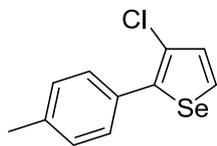
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,92 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H); 7,30-7,18 (m, 6H); 2,26 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 140,5; 137,5; 133,1; 130,8; 130,4; 130,1; 129,2; 128,7; 124,4; 123,6; 20,1. MS (intensidade relativa) m/z : 255 (44), 220 (42), 140 (100), 115 (24). Anal. calcd para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClSe}$: C, 51,69; H, 3,55. Encontrado: C, 51,81; H, 3,60.



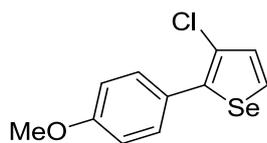
3-cloro-2-(2-metoxifenil)selenofeno (**10c**) Rend: 0,070 g (52 %).

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 7,97 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H); 7,53 (dd, $J = 1,7, 7,4$ Hz, 1H); 7,39-7,22 (m, 2H); 7,04-6,94 (m, 2H); 3,83 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ

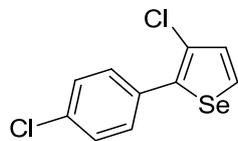
156,4; 136,2; 131,4; 130,6; 129,8; 129,3; 123,5; 122,5; 120,3; 111,1; 55,5. MS (intensidade relativa) m/z : 271 (100), 236 (33), 221 (72), 156 (34), 149 (24), 128 (15). HRMS calcd para $C_{11}H_9ClOSe$: 271,9507. Encontrado: 271,9510.



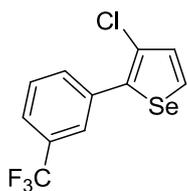
3-cloro-2-*p*-toluilselenofeno (**10d**) Rend: 0,086 g (68 %). RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 7,85 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H); 7,53-7,49 (m, 2H); 7,28-7,19 (m, 3H); 2,37 (s, 3H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 141,3; 138,0; 131,9; 129,2; 128,8; 128,5; 128,0; 121,5; 21,2. MS (intensidade relativa) m/z : 256 (100), 221 (30), 141 (91), 115 (29), 89 (12), 63 (14). Anal. calcd para $C_{11}H_9ClSe$: C, 51,69; H, 3,55. Encontrado: C, 51,78; H, 3,60.



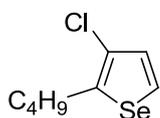
3-cloro-2-(4-metoxifenil)selenofeno (**10e**) Rend: 0,065 g (48 %). RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 7,81 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H); 7,57-7,51 (m, 2H); 7,24 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H); 6,95-6,91 (m, 2H); 3,82 (s, 3H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz): δ 159,4; 141,0; 131,8; 130,2; 127,6; 126,3; 120,9; 113,9; 55,2. MS (intensidade relativa) m/z : 272 (100), 257 (64), 229 (31), 149 (53), 113 (32), 63 (21). Anal. calcd para $C_{11}H_9ClOSe$: C, 48,64; H, 3,34. Encontrado: C, 48,76; H, 3,42.



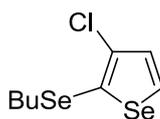
3-cloro-2-(4-clorofenil)selenofeno (**10f**) Rend: 0,105 g (77 %). RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 7,90 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H); 7,58-7,52 (m, 2H); 7,41-7,34 (m, 2H); 7,26 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 139,7; 134,0; 132,4; 132,0; 130,2; 128,8; 128,7; 122,0. MS (intensidade relativa) m/z : 275 (100), 195 (48), 160 (29), 149 (20), 126 (39), 99 (21), 75 (19). Anal. calcd para $C_{10}H_6Cl_2Se$: C, 43,51; H, 2,19. Encontrado: C, 43,79; H, 2,22.



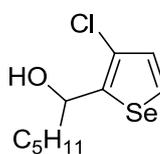
3-cloro-2-[3-(trifluorometil)fenil]selenofeno (**10g**) Rend: 0,102 g (66 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,94 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H); 7,87 (s, 1H); 7,78 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,60 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,51 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,29 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 139,2; 134,8; 132,2 (q, $J = 1,4$ Hz); 132,0; 131,1 (q, $J = 32,9$ Hz); 129,4; 129,0; 125,7 (q, $J = 3,6$ Hz); 124,7 (q, $J = 3,6$ Hz); 123,8 (q, $J = 272,2$ Hz); 122,7. MS (intensidade relativa) m/z : 309 (100), 229 (28), 195 (18), 175 (16). HRMS calcd para $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{ClF}_3\text{Se}$: 309,9275. Encontrado: 309,9280.



2-butil-3-cloroselenofeno (**10h**) Rend: 0,062 g (56 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 7,71 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H); 7,12 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H); 2,82 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H); 1,65 (quint, $J = 7,3$ Hz, 2H); 1,42 (sext, $J = 7,6$ Hz, 2H); 0,94 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 145,2; 132,4; 127,2; 122,9; 33,7; 31,1; 22,1; 13,8. MS (intensidade relativa) m/z : 222 (18), 178 (100), 144 (16), 77 (15), 63 (16). HRMS calcd para $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{ClSe}$: 221,9714. Encontrado: 221,9744.



2-(butilseleno)-3-cloroselenofeno (**10i**) Rend: 0,115 g (77 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 7,99 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 7,21 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H); 2,91 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H); 1,70 (quint, $J = 7,5$ Hz, 2H); 1,43 (sext, $J = 7,5$ Hz, 2H); 0,91 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 133,1; 131,1; 130,9; 123,4; 31,8; 31,1; 22,6; 13,4. MS (intensidade relativa) m/z : 301 (75), 245 (80), 165 (34), 129 (28), 84 (36), 57 (100). Anal. calcd para $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{ClSe}_2$: C, 31,97; H, 3,69. Encontrado: C, 32,11; H, 3,75.



1-(3-cloroselenofen-2-il)hexan-1-ol (**10j**) Rend: 0,079 g (60 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,84 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H); 7,11 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H); 5,05

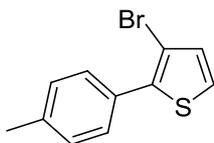
(t, $J = 7,0$ Hz, 1H); 2,38 (s, 1H); 1,86-1,71 (m, 2H); 1,53-1,24 (m, 6H); 0,88 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 148,1; 130,2; 127,9; 121,1; 69,7; 39,2; 31,4; 25,2; 22,4; 13,9. MS (intensidade relativa) m/z : 266 (9), 195 (100), 167 (23), 131 (12). Anal. calcd para $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{ClOSe}$: 265,9977. Encontrado: 265,9983.

3.2.13 Procedimento geral para síntese de 3-halotiofenos **12** e **13**

Em um tubo de Schlenk em atmosfera aberta, munido de condensador de refluxo e equipado com agitador magnético, adicionou-se o sulfeto homopropargílico apropriado (0,5 mmol) em DMA (4 mL), seguido do CuBr_2 (0,446 g; 2 mmol) ou CuCl_2 (0,268 g; 2 mmol) em uma única porção. A reação foi aquecida a temperatura de 100 °C por um período de 12 h. Após, a reação foi solubilizada com acetato de etila (20 mL) e tratada com solução aquosa saturada de NH_4Cl (3x 10 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO_4 e concentrada sob vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna em sílica gel e utilizando-se hexano como eluente.

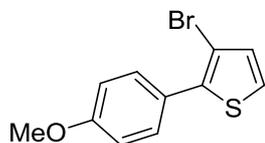


3-bromo-2-feniltiofeno (**12a**) Rend: 0,025 g (42%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,67-7,62 (m, 2H); 7,47-7,36 (m, 3H); 7,28-7,23 (m, 1H); 7,05 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 138,2; 132,8; 131,6; 129,0; 128,4; 128,2; 124,9; 107,5. MS (intensidade relativa) m/z : 239 (91), 159 (15), 115 (100), 79 (14). Anal. calcd para $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{BrS}$: C, 50,23; H, 2,95. Encontrado: C, 50,44; H, 3,02.

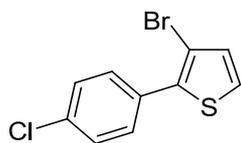


3-bromo-2-*p*-toluiltiofeno (**12b**) Rend: 0,040 g (52%). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 7,56-7,52 (m, 2H); 7,26-7,21 (m, 3H); 7,03 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H); 2,39 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 138,2; 138,2; 131,5; 129,8; 129,1; 128,8;

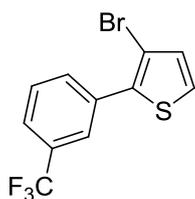
124,6; 107,2; 21,2. MS (intensidade relativa) m/z : 251 (100), 172 (58), 157 (71), 129 (54), 86 (23). HRMS calcd para $C_{11}H_9BrS$: 251,9608. Encontrado: 251,9618



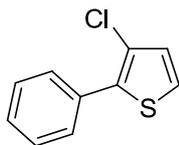
3-bromo-2-(4-metoxifenil)tiofeno (**12c**) Rend: 0,027 g (40%). RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,58-7,52 (m, 2H); 7,18 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H); 7,01-6,89 (m, 3H); 3,81 (s, 3H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 159,4; 136,0; 129,9; 129,0; 124,6; 122,9; 120,5; 113,9; 55,2. MS (intensidade relativa) m/z : 269 (100), 252 (72), 226 (43), 145 (66), 102 (76), 75 (19). HRMS calcd para $C_{11}H_9BrOS$: 267,9557. Encontrado: 267,9574.



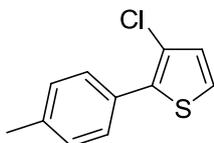
3-bromo-2-(4-clorofenil)tiofeno (**12d**) Rend: 0,027 g (40 %). RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,60-7,55 (m, 2H); 7,42-7,37 (m, 2H); 7,29-7,25 (m, 1H); 7,05 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 136,8; 134,2; 131,7; 131,2; 130,2; 128,7; 125,2; 107,9. MS (intensidade relativa) m/z : 273 (100), 192 (19), 157 (46), 148 (56), 113 (18), 78 (15). HRMS calcd para $C_{10}H_6BrClS$: 271,9062. Encontrado: 271,9103.



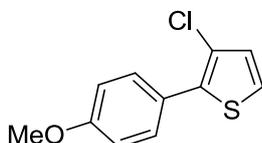
3-bromo-2-[3-(trifluorometil)fenil]tiofeno (**12e**) Rend: 0,040 g (42%). RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 7,91 (s, 1H); 7,82 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H); 7,63 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,54 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H); 7,32 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H); 7,07 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H). RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 136,4; 133,6; 132,2 (q, $J = 1,1$ Hz); 131,8; 131,0 (q, $J = 32,0$ Hz); 129,0; 125,8 (q, $J = 4,0$ Hz); 125,8; 124,8 (q, $J = 3,7$ Hz); 123,8 (q, $J = 272,2$ Hz); 108,5. MS (intensidade relativa) m/z : 305 (100), 206 (19), 183 (76), 157 (16), 133 (13), 113 (12). HRMS calcd para $C_{11}H_6BrF_3S$: 305,9326. Encontrado: 305,9332.



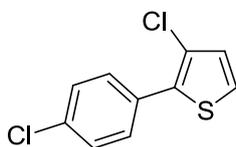
3-cloro-2-feniltiofeno (**13a**) Rend: 0,027 g (55%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,68-7,64 (m, 2H); 7,47-7,34 (m, 3H); 7,25 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H); 6,97 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 136,1; 132,1; 129,2; 128,6; 128,5; 128,0; 123,8; 121,2. MS (intensidade relativa) m/z : 193 (100), 159 (10), 148 (15), 115 (42), 79 (7). HRMS calcd para $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClS}$: 193,9957. Encontrado: 193,9973.



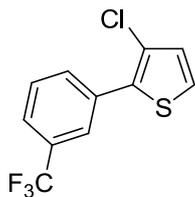
3-cloro-2-*p*-toluiltiofeno (**13b**) Rend: 0,012 g (23%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,25-7,21 (m, 2H); 7,25-7,21 (m, 3H); 6,97 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 138,0; 136,3; 129,2; 129,1; 128,5; 123,4; 120,9; 102,3; 21,2. MS (intensidade relativa) m/z : 207 (100), 173 (59), 129 (23), 85 (9). HRMS calcd para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClS}$: 208,0113. Encontrado: 208,0122.



3-cloro-2-(4-metoxifenil)tiofeno (**13c**) Rend: 0,022 g (40%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,62-7,54 (m, 2H); 7,18-7,16 (m, 1H); 6,96-6,90 (m, 3H); 3,81 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 159,4; 136,0; 129,9; 129,0; 124,6; 123,0; 113,9; 55,2. MS (intensidade relativa) m/z : 224 (100), 209 (84), 181 (76), 145 (26), 102 (20). HRMS calcd para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClOS}$: 224,0063. Encontrado: 224,0082.



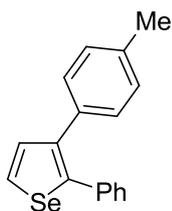
3-cloro-2-(4-clorofenil)tiofeno (**13d**) Rend: 0,023 g (40%). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,62-7,56 (m, 2H); 7,43-7,36 (m, 2H); 7,26 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H); 6,99 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 134,8; 134,1; 130,6; 129,8; 129,3; 128,8; 124,1; 121,7. MS (intensidade relativa) m/z : 227 (100), 182 (12), 157 (23), 148 (32), 113 (14). HRMS calcd para $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{S}$: 227,9567. Encontrado: 227,9584.

3-cloro-2-[3-(trifluorometil)fenil]tiofeno (**13e**) Rend: 0,013 g

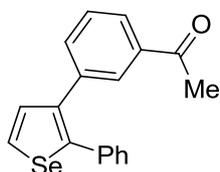
(20%). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 7,92 (s, 1H); 7,83 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,60 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); 7,52 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H); 7,29 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H); 7,00 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 134,4; 133,0; 131,9 (d, $J = 1,4$ Hz); 131,1 (q, $J = 32$ Hz); 129,4; 129,1; 125,4 (q, $J = 3,7$ Hz); 124,7 (q, $J = 4,4$ Hz); 124,6; 123,9 (q, $J = 272,2$ Hz); 122,3. MS (intensidade relativa) m/z : 273 (100), 192 (8), 157 (41), 148 (52), 113 (14), 78 (10). HRMS calcd para $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{ClF}_3\text{S}$: 261,9831. Encontrado: 261,9842.

3.2.14 Procedimento geral para a reação de acoplamento do tipo Suzuki catalisada por paládio do composto **9a** com ácidos borônicos

Em tubo de Schlenck, sob atmosfera de argônio, contendo $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,023g, 0,02 mmol) a solução do 3-bromo-2-fenilselenofeno **9a** (0,145g; 0,40 mmol) tolueno/dioxano (1:1; 3,2 mL) foi adicionada. A solução resultante foi agitada por 30 minutos a temperatura ambiente. Após este tempo, adicionou-se o ácido borônico apropriado (0,6 mmol) e a solução básica de K_3PO_4 (0,211g; 1 mmol) em H_2O (0,5 mL). A reação foi mantida a temperatura de 90 °C sob agitação por 3 horas. A reação foi diluída em acetato de etila (20 mL) e extraiu-se a fase orgânica 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 em sílica gel e utilizando hexano como eluente.



2-fenil-3-*p*-toluilselenofeno (**14a**) Rend: 0,103 g (70 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,95 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H); 7,42 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H); 7,28-7,20 (m, 5H); 7,16-7,14 (m, 2H); 7,07-7,05 (m, 2H); 2,31 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 144,4; 139,9; 136,5; 136,3; 134,7; 133,9; 129,4; 129,1; 129,0; 128,7; 128,3; 127,1; 21,1. MS (intensidade relativa) m/z : 297 (100), 282 (44), 217 (30), 202 (80), 189 (18), 107 (17). Anal. calcd para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Se}$: 298,0291. Encontrado: 298,0275.

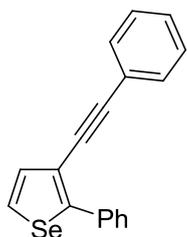


3-*m*-acetilfenil-2-fenilselenofeno (**14b**) Rend: 0,081 g (50 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,01 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H); 7,84-7,76 (m, 2H); 7,47 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H); 7,44 (dt, $J = 7,6, 1,4$ Hz, 1H); 7,33 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H); 7,26-7,22 (m, 5H); 2,42 (s, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 198,0; 145,7; 138,7; 137,8; 137,0; 135,9; 133,7; 133,1; 129,5; 129,4; 129,3; 128,5; 128,4; 127,5; 126,3; 26,4. MS (intensidade relativa) m/z : 325 (62), 310 (22), 282 (37), 202 (100), 176 (10), 101 (15). Anal. calcd para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{OSe}$: 326,0210. Encontrado: 326,0234.

3.2.15 Procedimento geral para a reação de acoplamento do tipo Sonogashira catalisada por paládio/cobre do composto **9a** com alcinos terminais

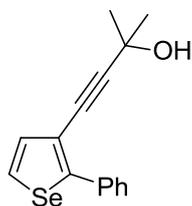
Em tubo de Schlenck, sob atmosfera de argônio, contendo $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4\text{Cl}_2$ (0,017g; 0,025 mmol) em Et_3N (5 mL), o 3-bromo-2-fenilselenofeno **2a** (0,143g; 0,50 mmol) e o alcino apropriado (1,5 mmol) foram adicionados. A mistura de reação resultante foi mantida sob agitação por 5 minutos a temperatura ambiente. Passado esse tempo, o CuI (0,0095g; 0,05 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi agitada a uma temperatura de 90 °C por um período de 12h. Após, a mistura de reação foi diluída em acetato de etila (20 mL) e lavada com NH_4Cl (3x20 mL). A fase

orgânica foi seca com MgSO_4 e concentrada sob vácuo. Os produtos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna em sílica gel e utilizando-se hexano ou hexano/acetato de etila como eluentes.



2-fenil-3-(2-feniletinil)selenofeno (**15a**) Rend: 0,092 g (60%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 7,87 (d, $J = 5,9$ Hz, 3H); 7,48-7,31 (m, 9H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ 152,7; 135,6; 134,2; 131,3; 128,5; 128,3; 128,3; 128,2; 128,0; 123,4; 119,8; 102,3; 90,4; 86,6. MS (intensidade relativa) m/z : 307 (98), 228 (100), 215 (20), 200 (17), 153 (21), 113 (48), 101 (14). Anal. calcd para $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{Se}$: C, 70,36; H, 3,94. Encontrado: C, 70,49; H, 4,02.



2-metil-4-(2-fenilselenofen-3-il)but-3-in-2-ol (**15b**) Rend: 0,082 g

(57 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ 7,82-7,75 (m, 2H); 7,42-7,30 (m, 3H); 2,20 (s, 1H); 1,56 (s, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 152,8; 135,6; 134,2; 128,4; 128,2; 128,0; 119,4; 94,9; 79,3; 65,7; 31,2. MS (intensidade relativa) m/z : 289 (100), 274 (80), 231 (39), 195 (49), 164 (46), 151 (88). Anal. calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{OSe}$: C, 62,29; H, 4,88. Encontrado: C, 62,44; H, 4,91.

Capítulo 4

Espectros Seleccionados

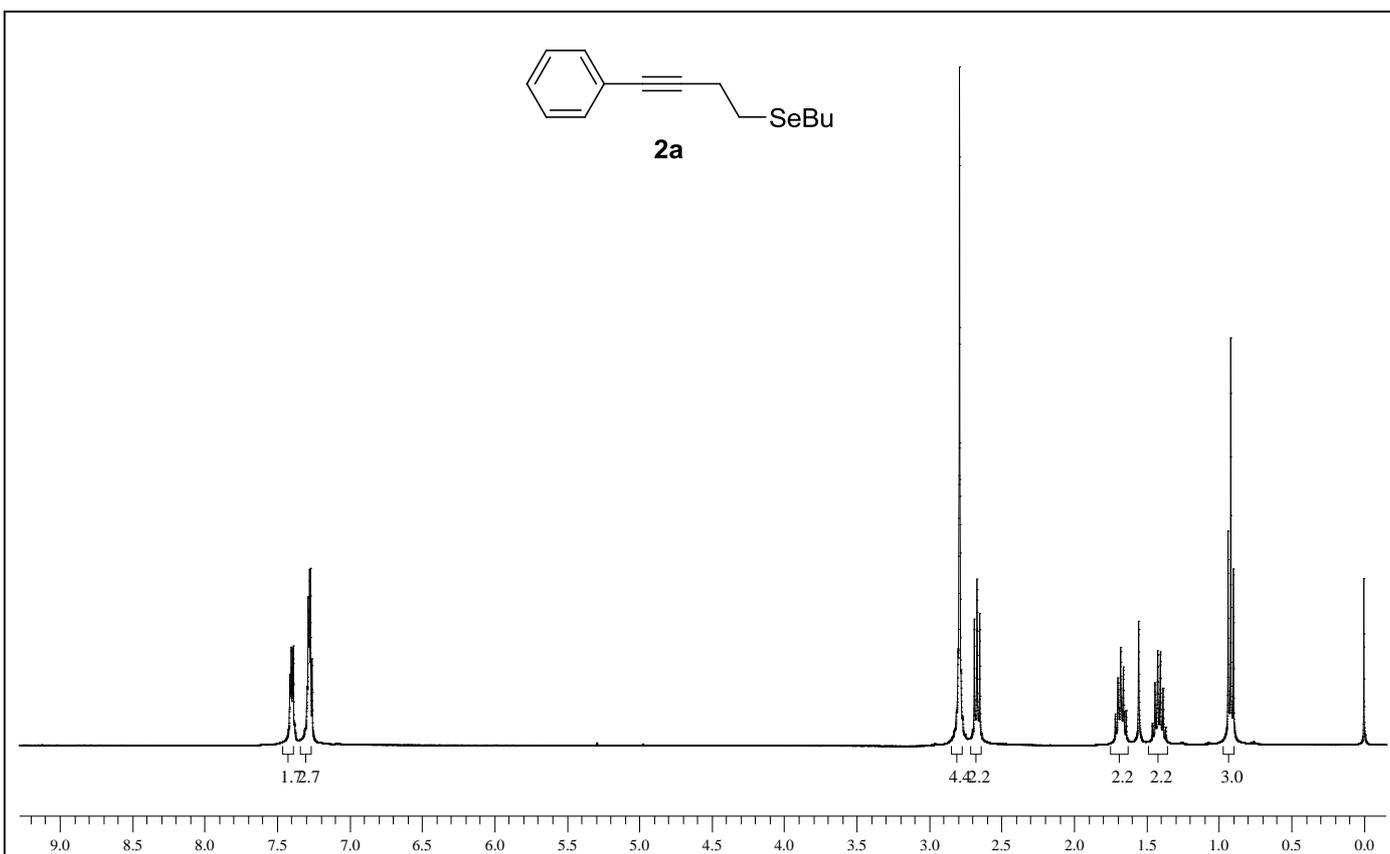


Figura 7: Espectro de RMN ^1H do composto **2a** em CDCl_3 a 200 MHz.

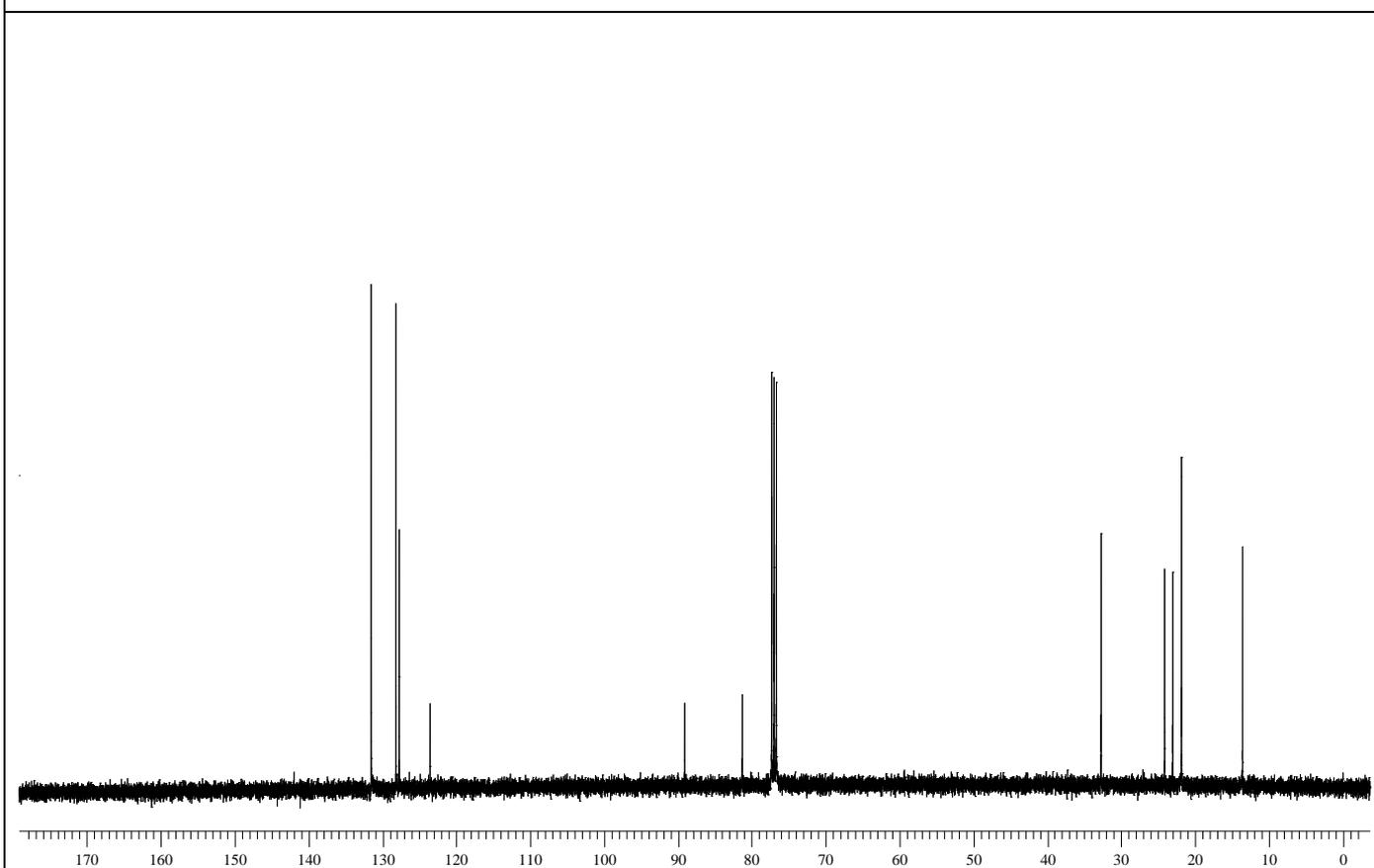


Figura 8: Espectro de RMN ^{13}C do composto **2a** em CDCl_3 a 100 MHz.

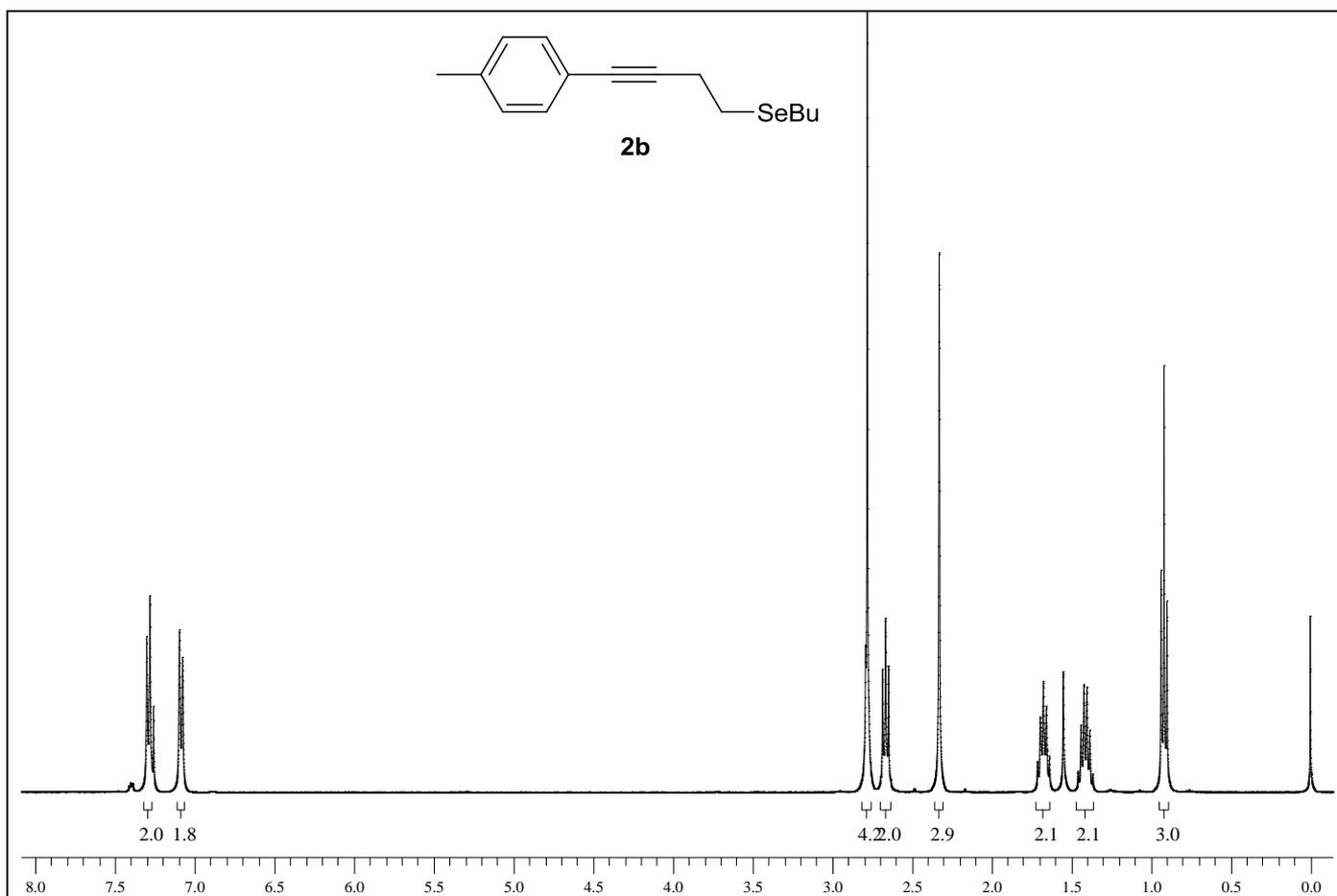


Figura 9: Espectro de RMN ¹H do composto **2b** em CDCl₃ a 200 MHz.

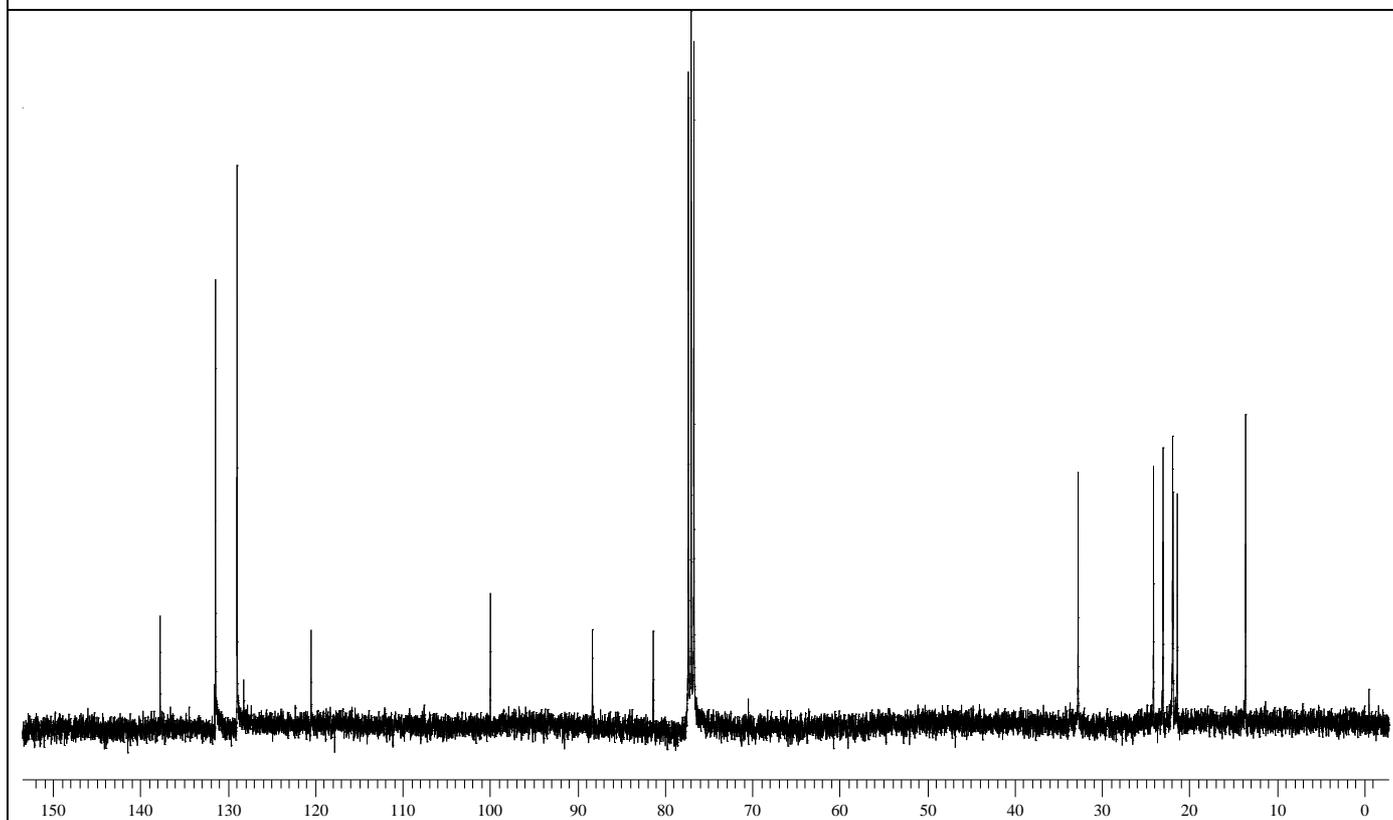


Figura 10: Espectro de RMN ¹³C do composto **2b** em CDCl₃ a 100 MHz.

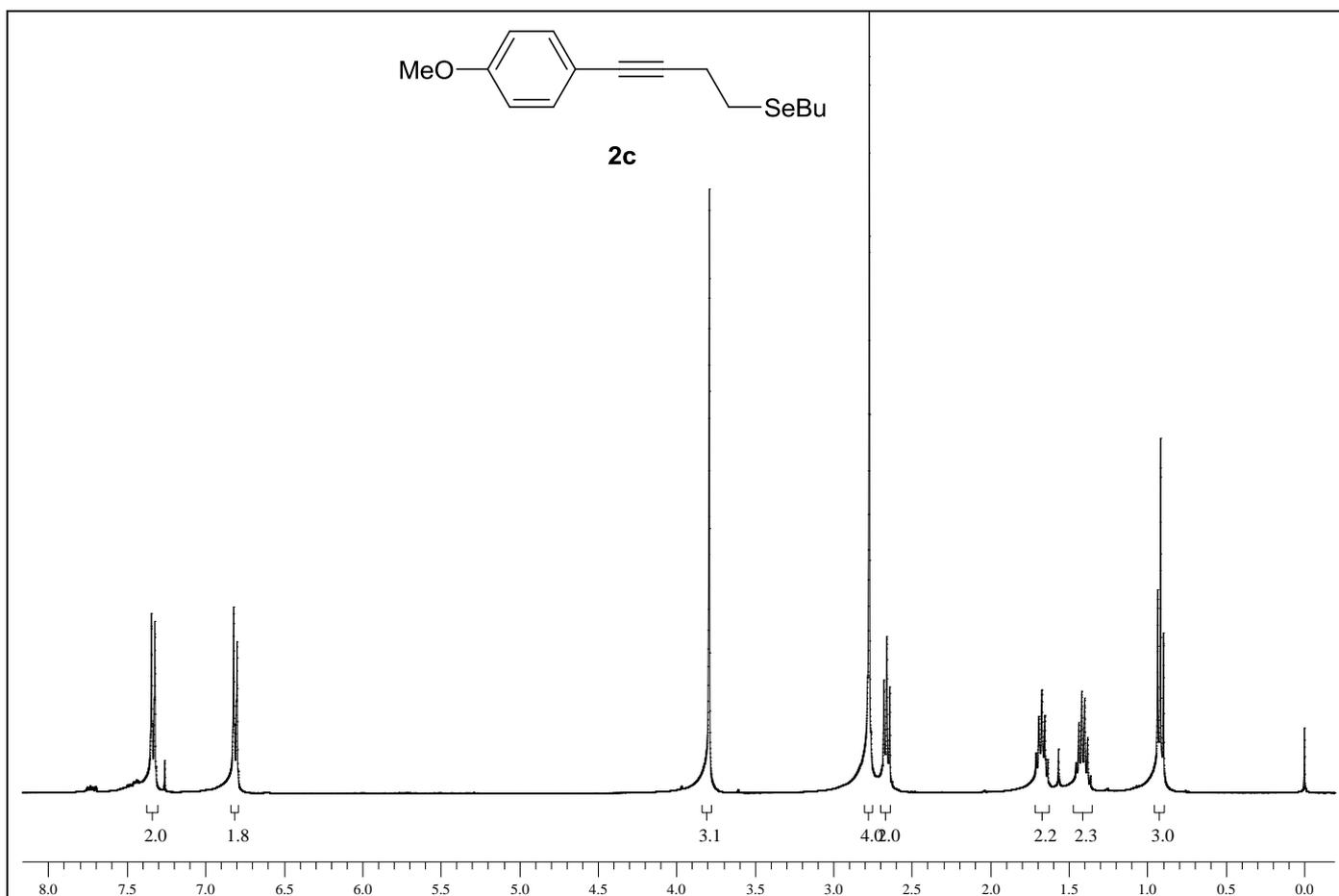
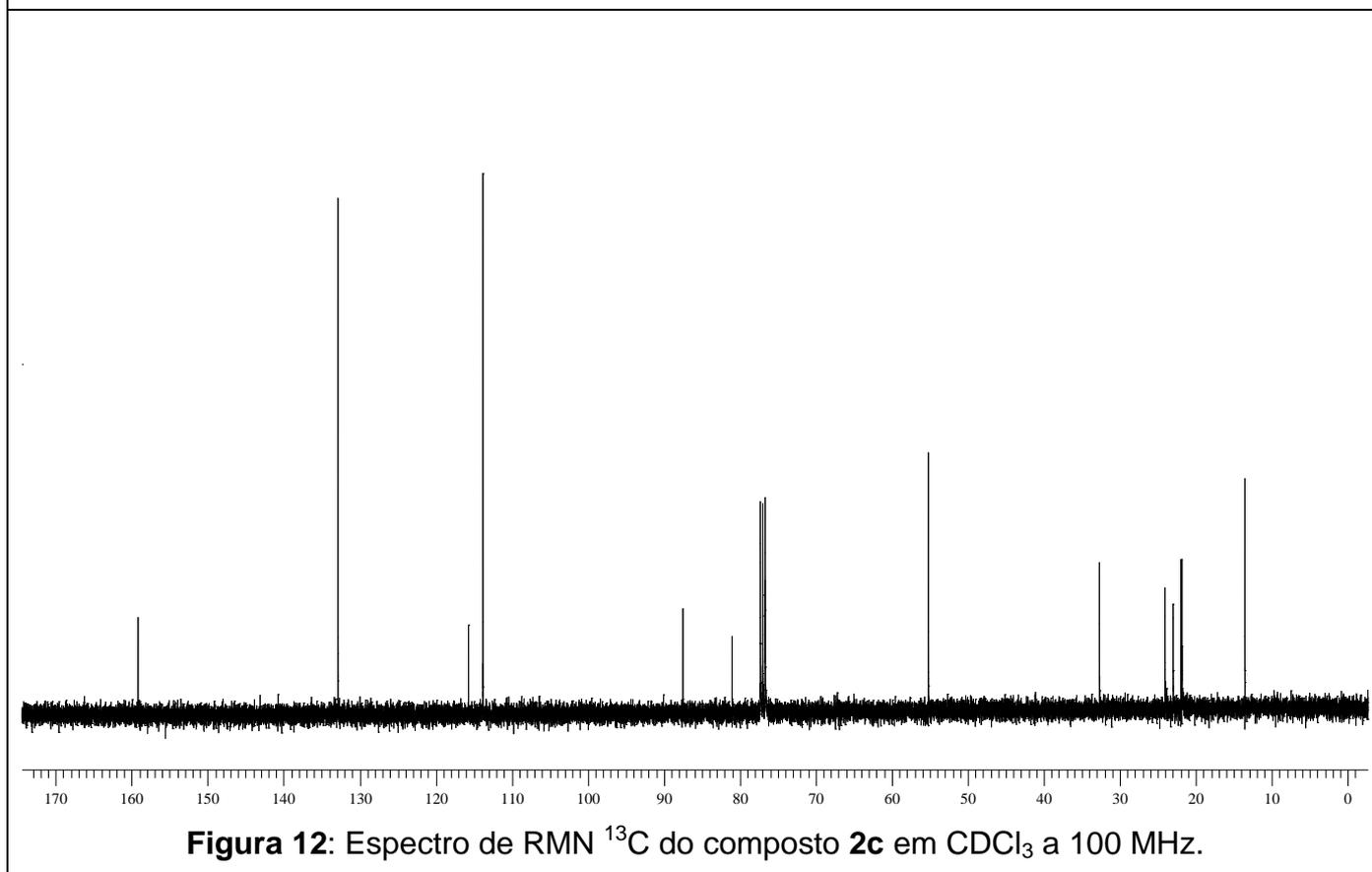


Figura 11: Espectro de RMN ^1H do composto **2c** em CDCl_3 a 400 MHz.



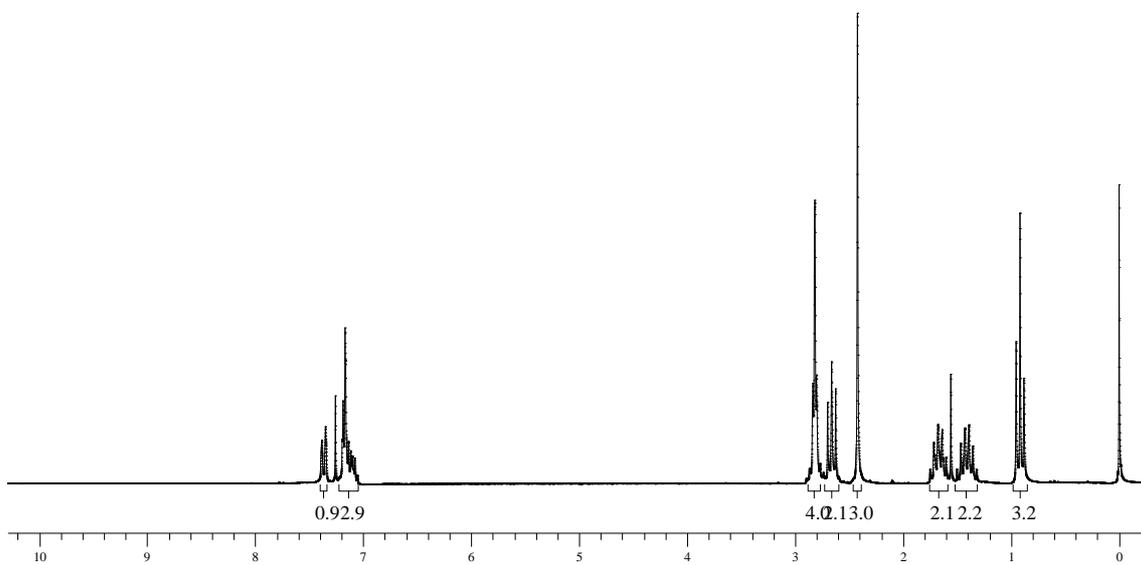
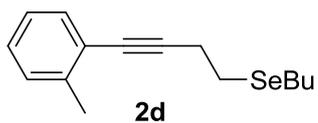


Figura 13: Espectro de RMN ^1H do composto **2d** em CDCl_3 a 200 MHz.

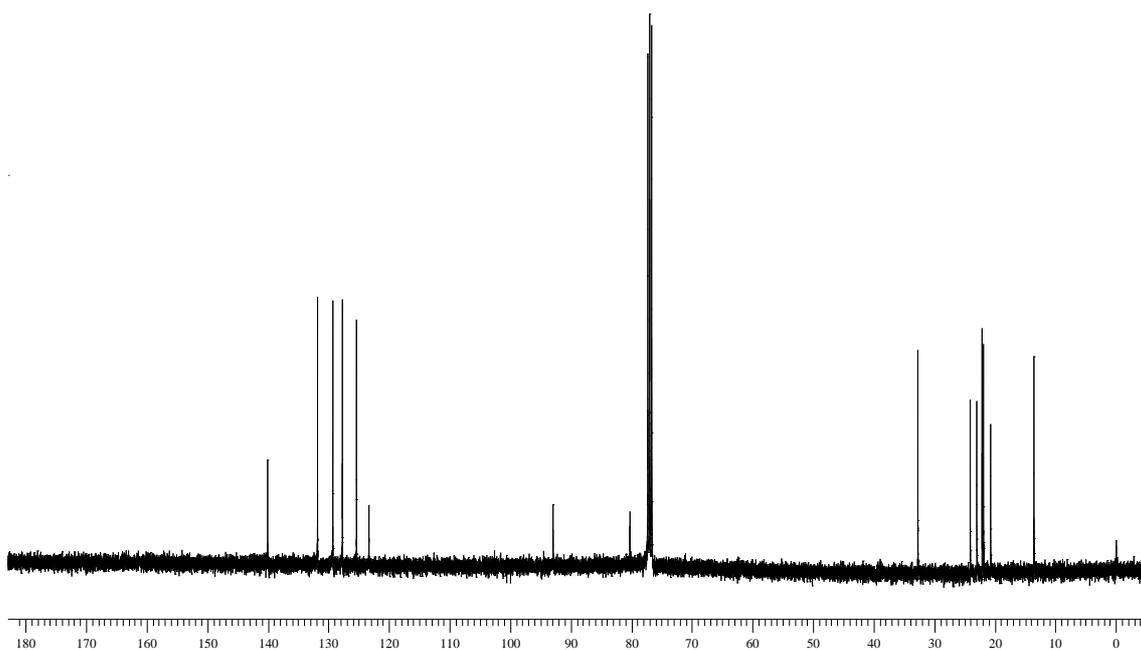


Figura 14: Espectro de RMN ^{13}C do composto **2d** em CDCl_3 a 100 MHz.

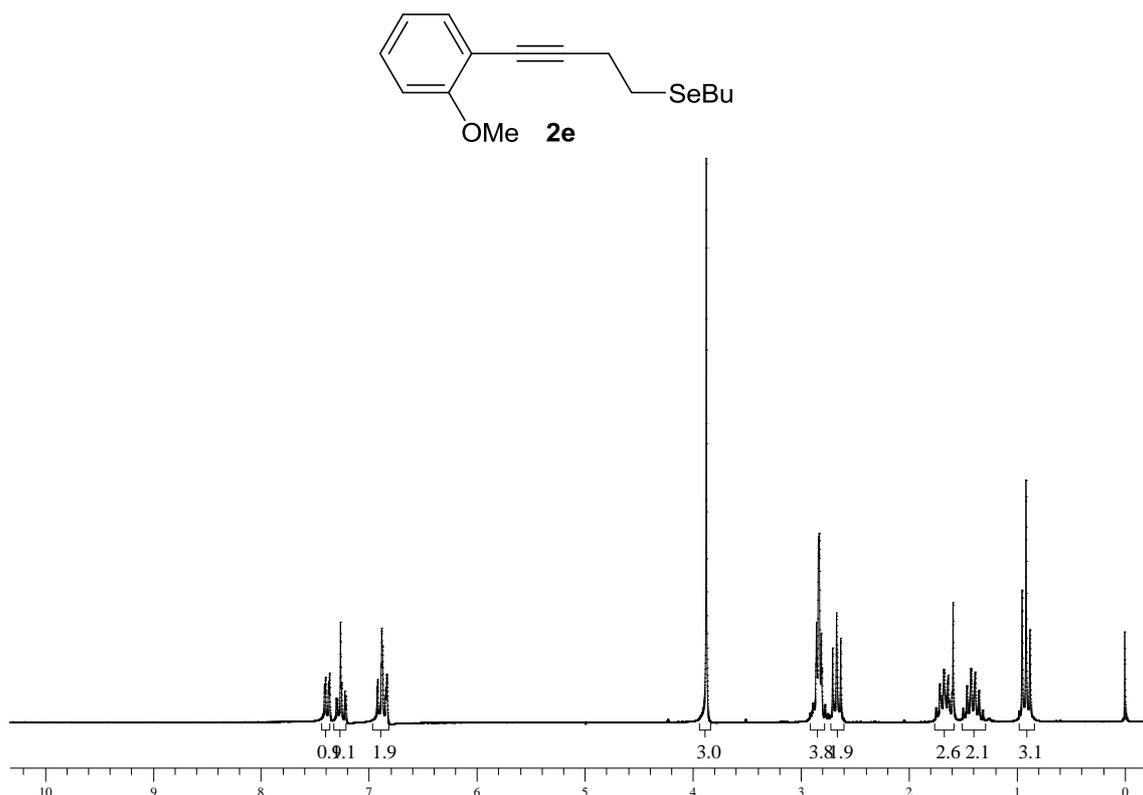


Figura 15: Espectro de RMN ^1H do composto **2e** em CDCl₃ a 200 MHz.

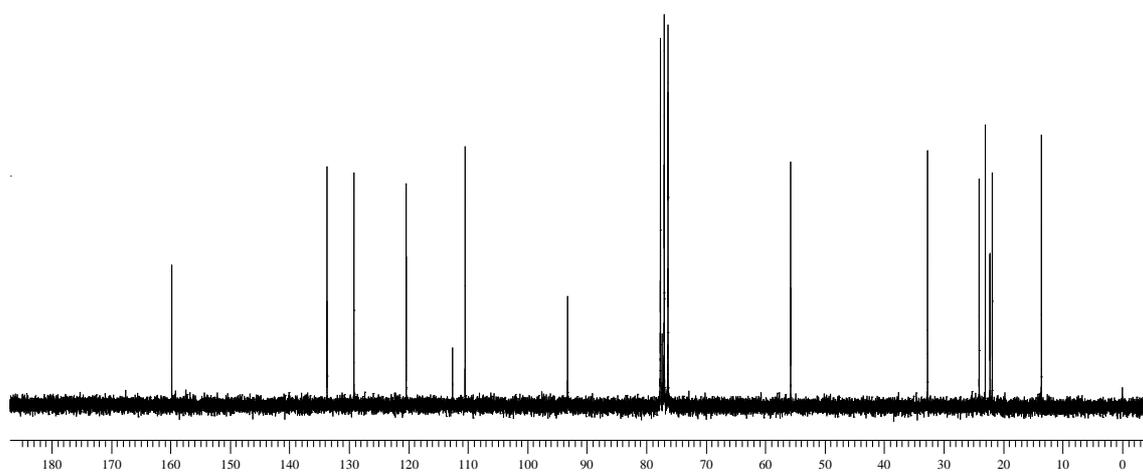


Figura 16: Espectro de RMN ^{13}C do composto **2e** em CDCl₃ a 50 MHz.

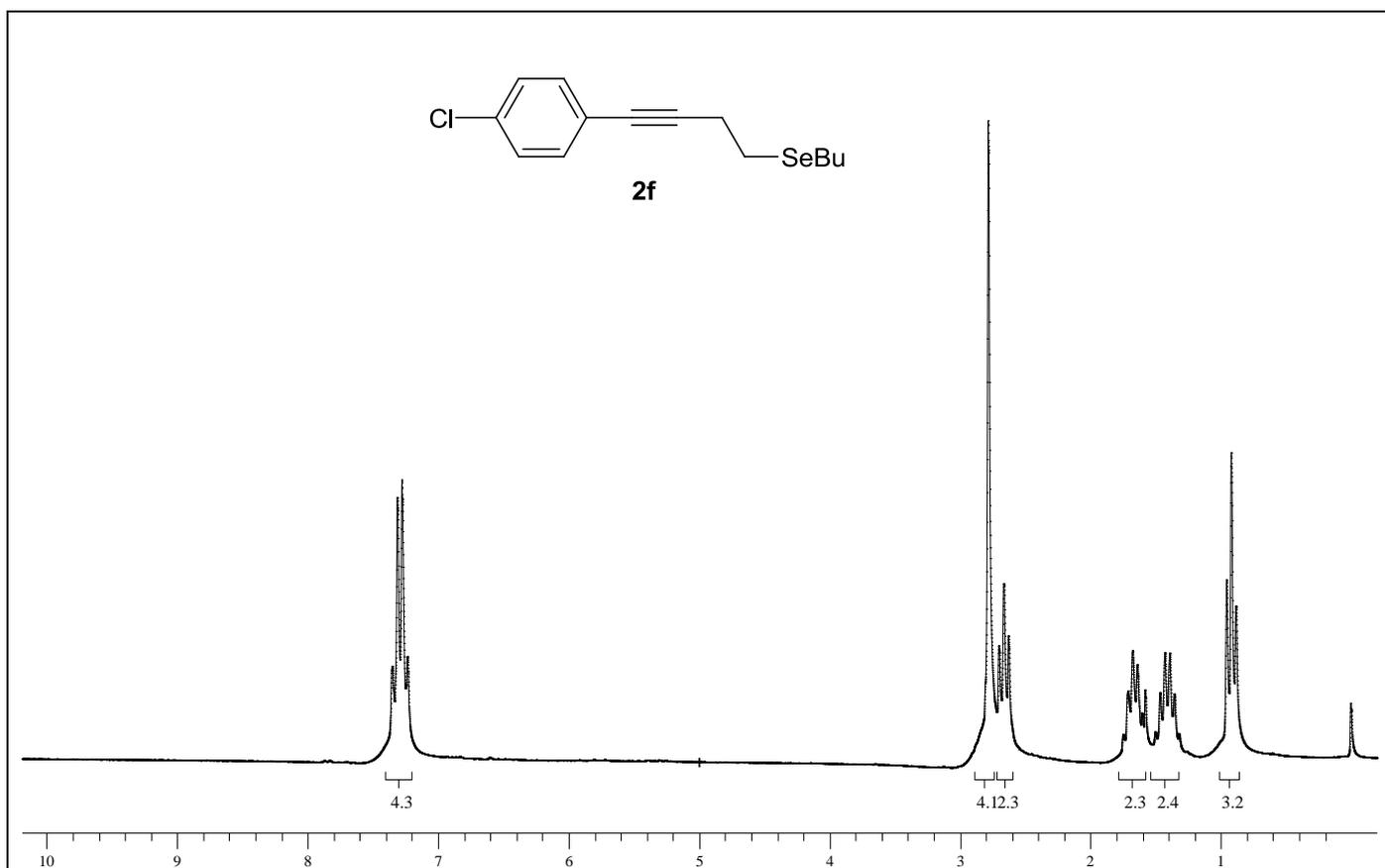


Figura 17: Espectro de RMN ^1H do composto **2f** em CDCl_3 a 200 MHz.

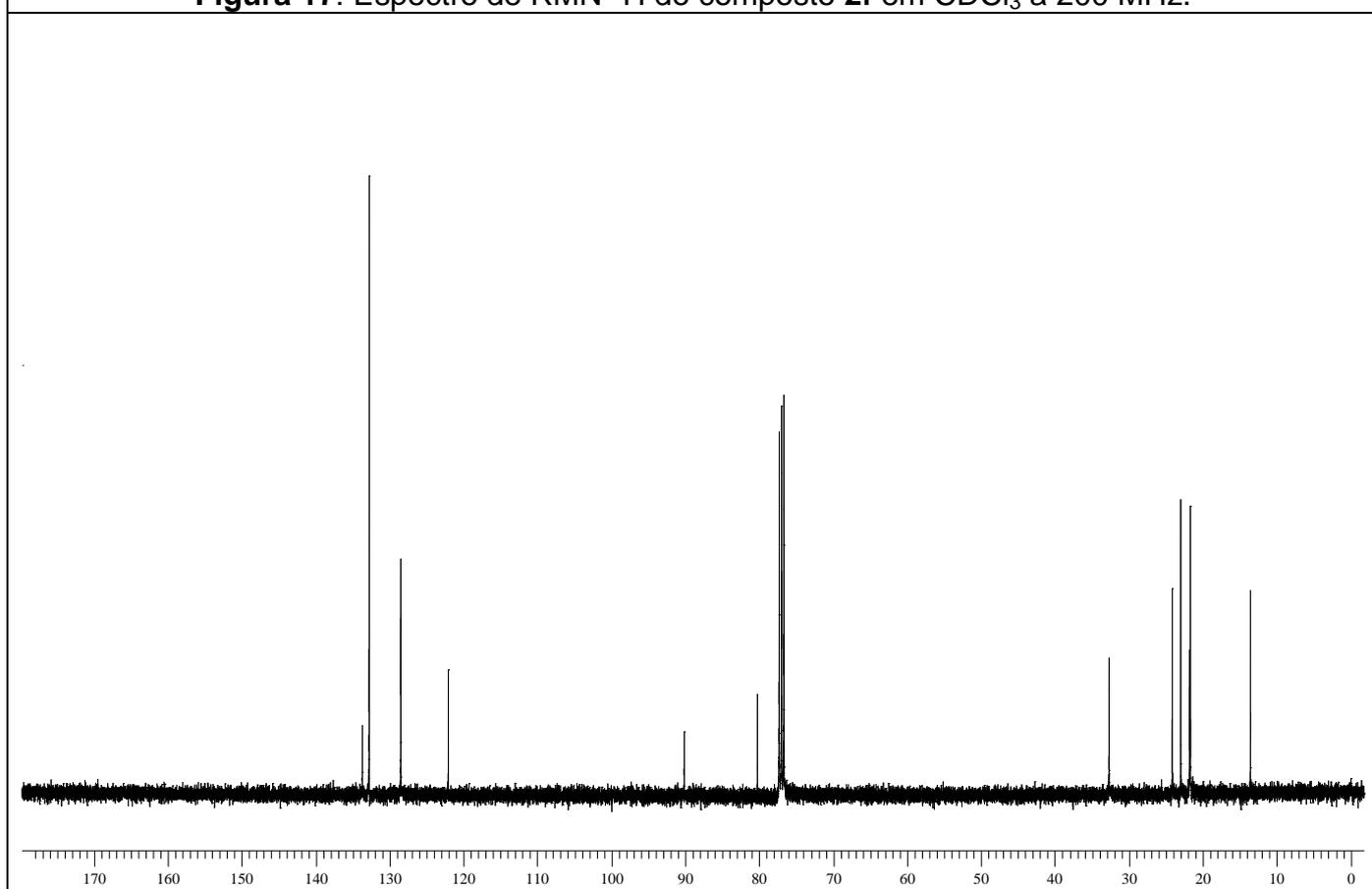


Figura 18: Espectro de RMN ^{13}C do composto **2f** em CDCl_3 a 100 MHz.

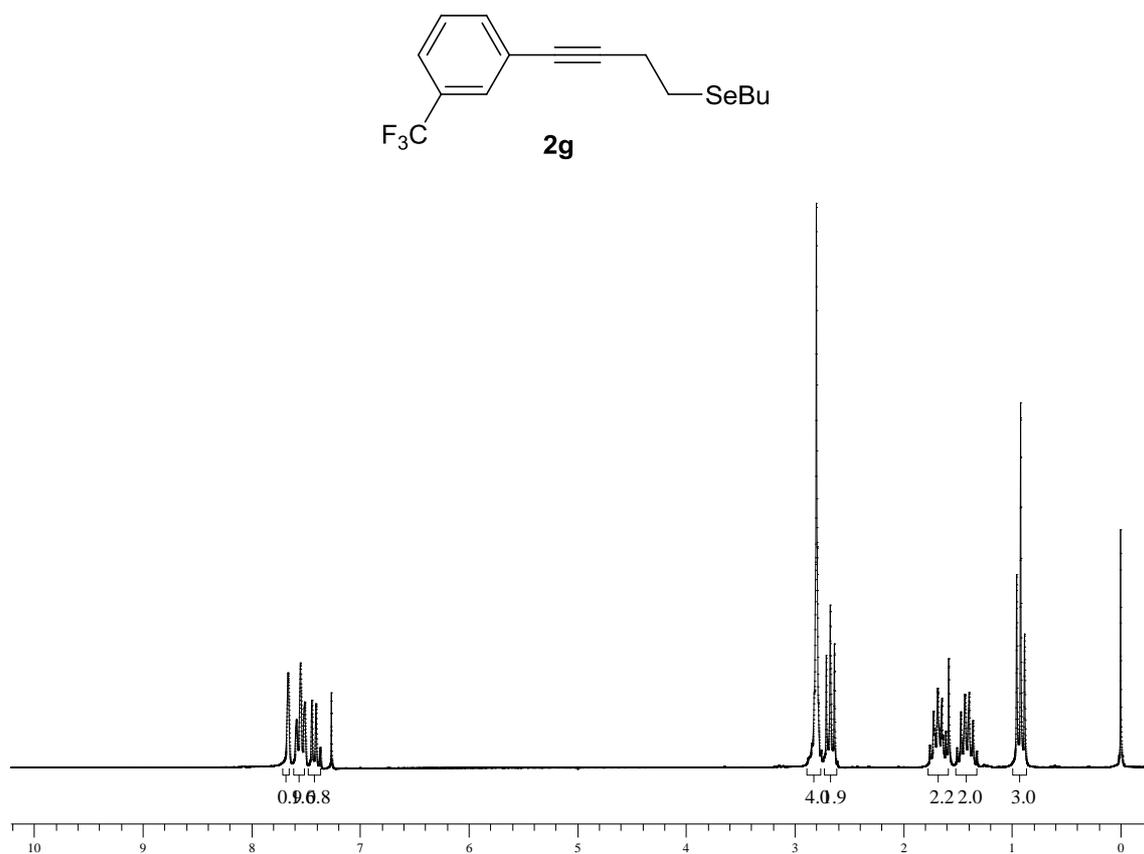


Figura 19: Espectro de RMN ¹H do composto **2g** em CDCl₃ a 200 MHz.

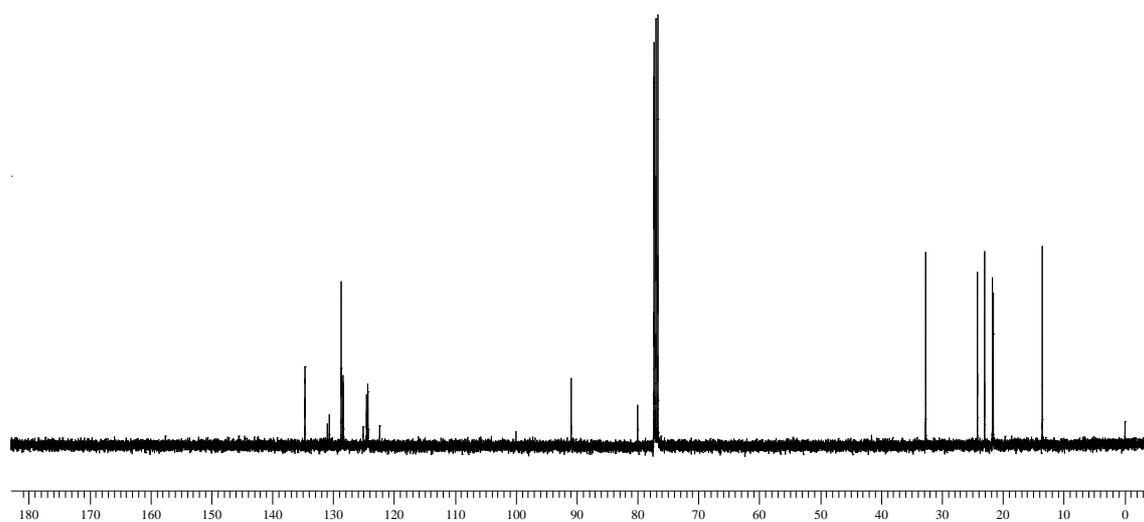


Figura 20: Espectro de RMN ¹³C do composto **2g** em CDCl₃ a 100 MHz.

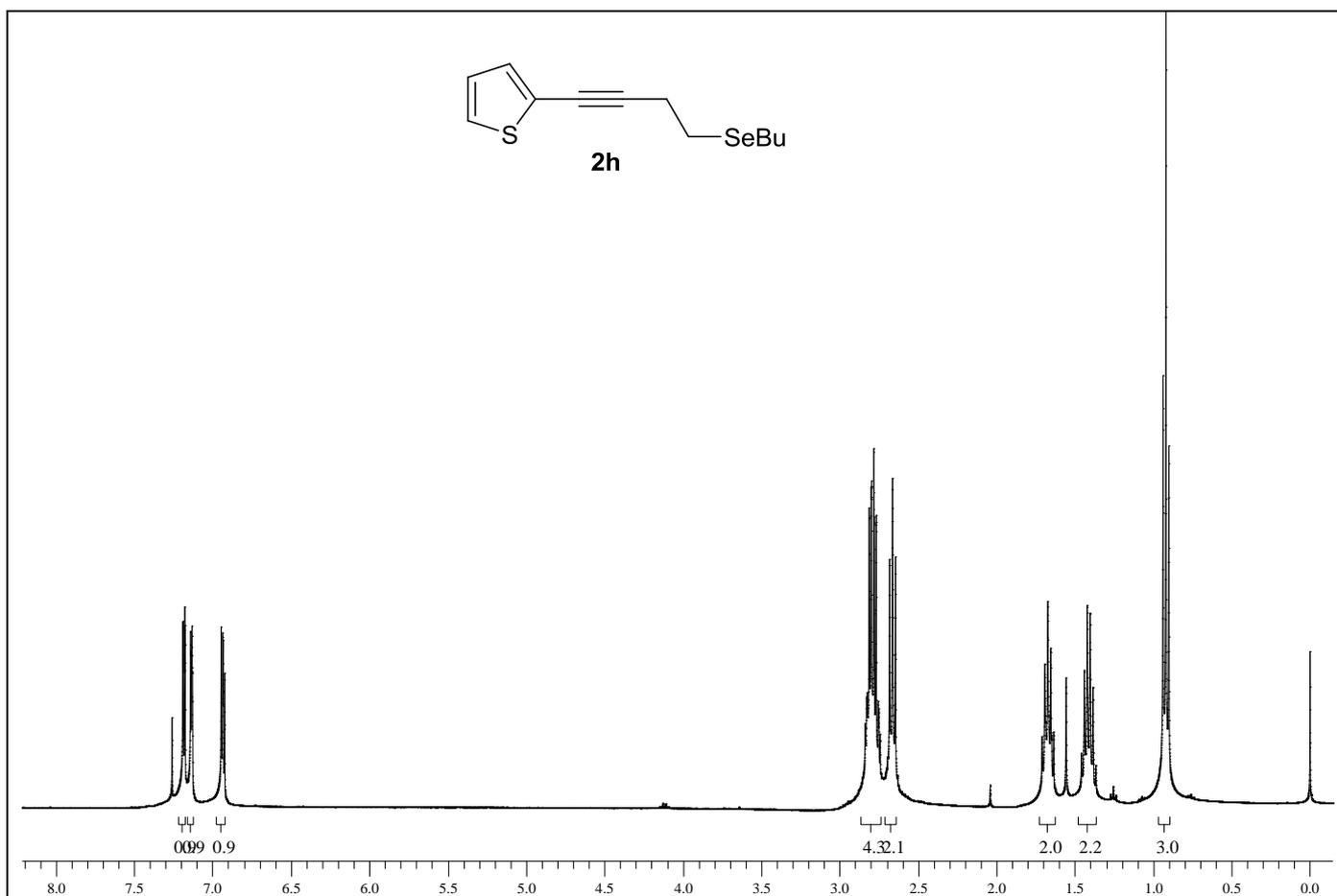


Figura 21: Espectro de RMN ¹H do composto **2h** em CDCl₃ a 400 MHz.

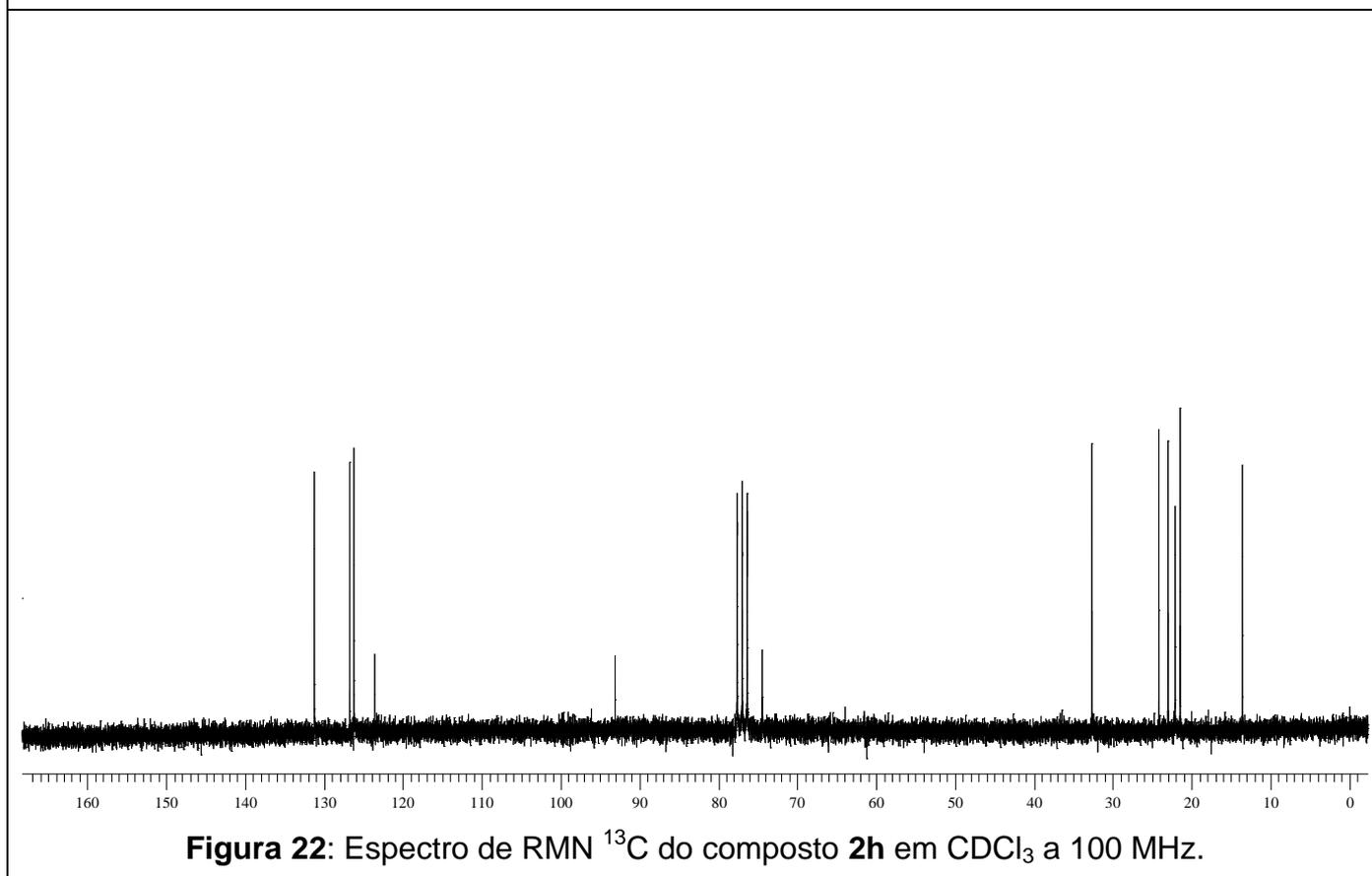


Figura 22: Espectro de RMN ¹³C do composto **2h** em CDCl₃ a 100 MHz.

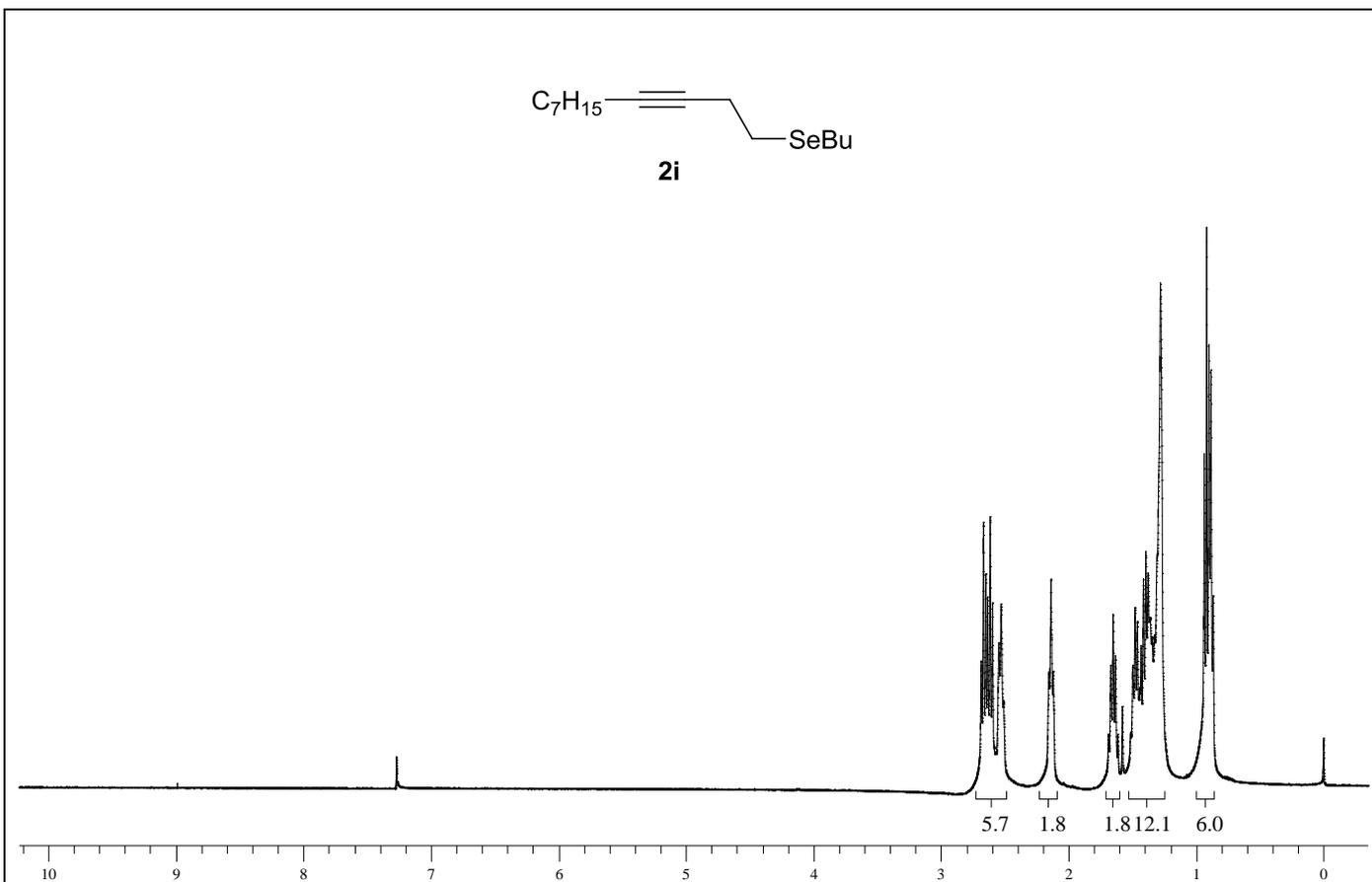


Figura 23: Espectro de RMN ^1H do composto **2i** em CDCl_3 a 200 MHz.

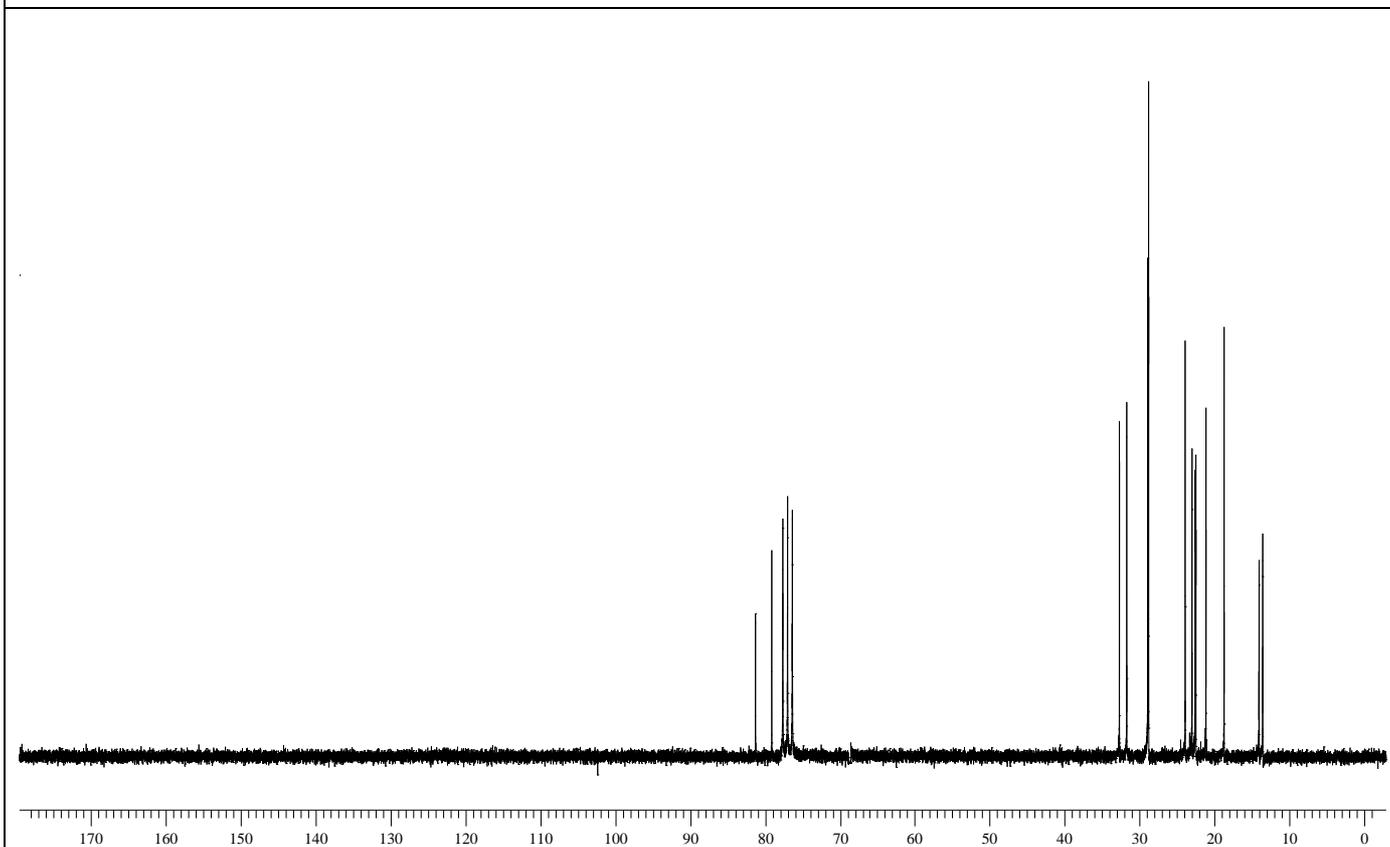


Figura 24: Espectro de RMN ^{13}C do composto **2i** em CDCl_3 a 100 MHz.

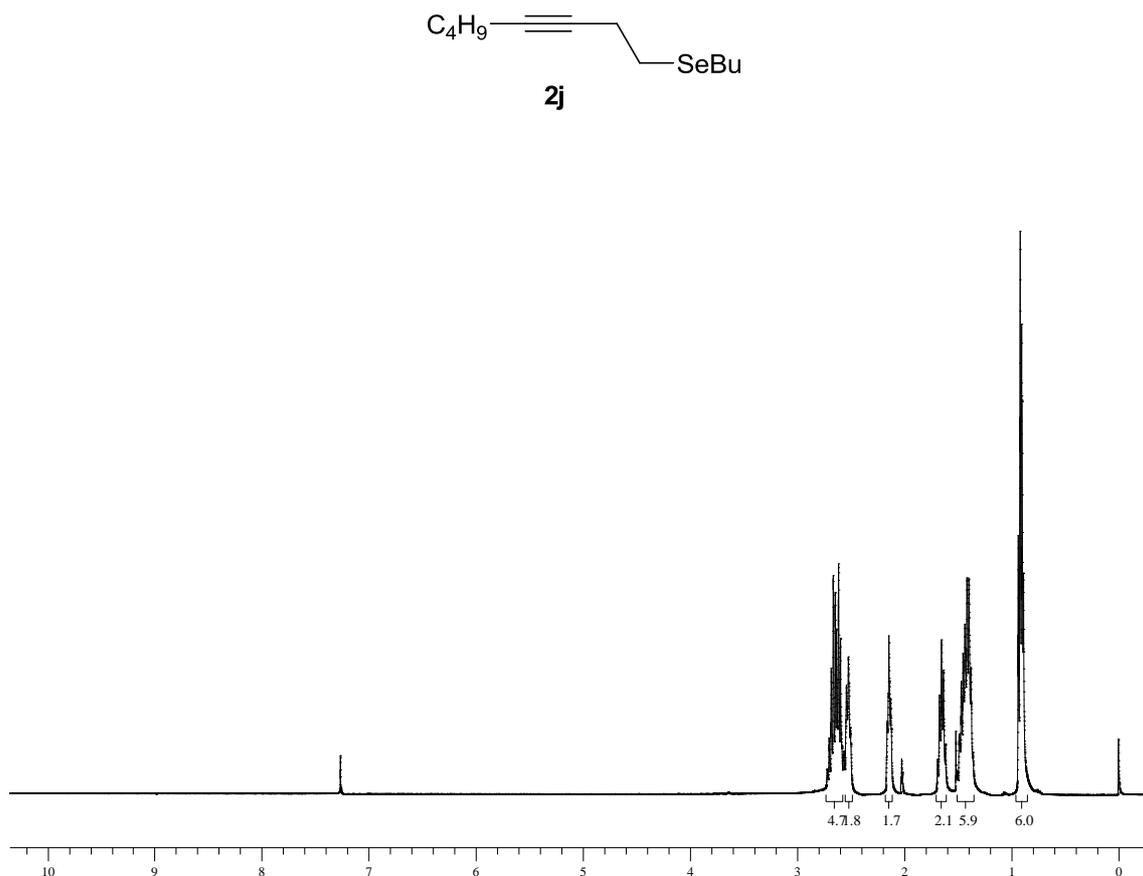


Figura 25: Espectro de RMN ^1H do composto **2j** em CDCl_3 a 200 MHz.

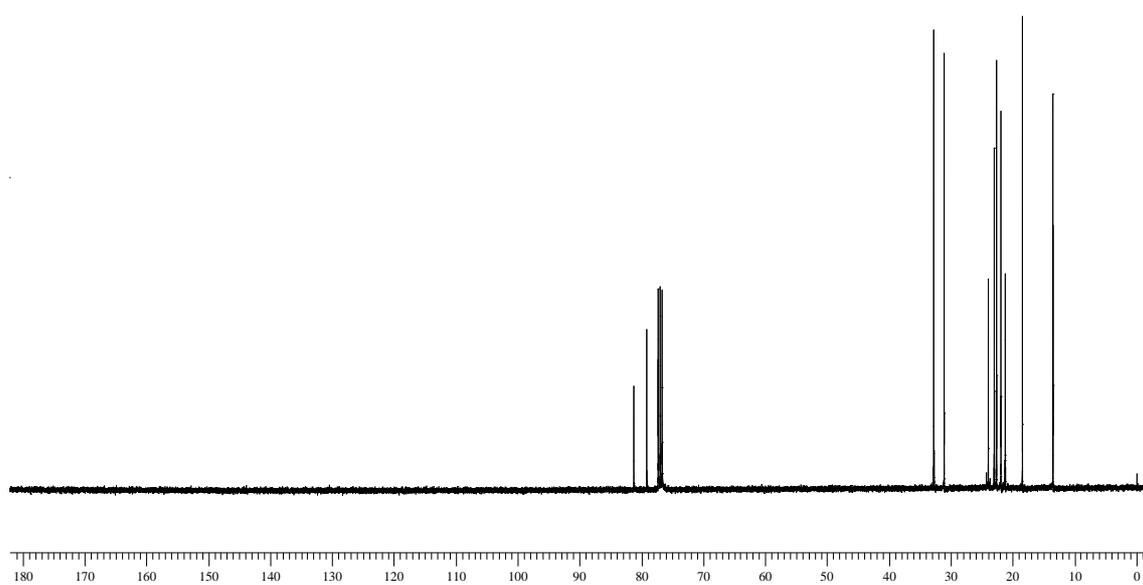


Figura 26: Espectro de RMN ^{13}C do composto **2j** em CDCl_3 a 100 MHz.

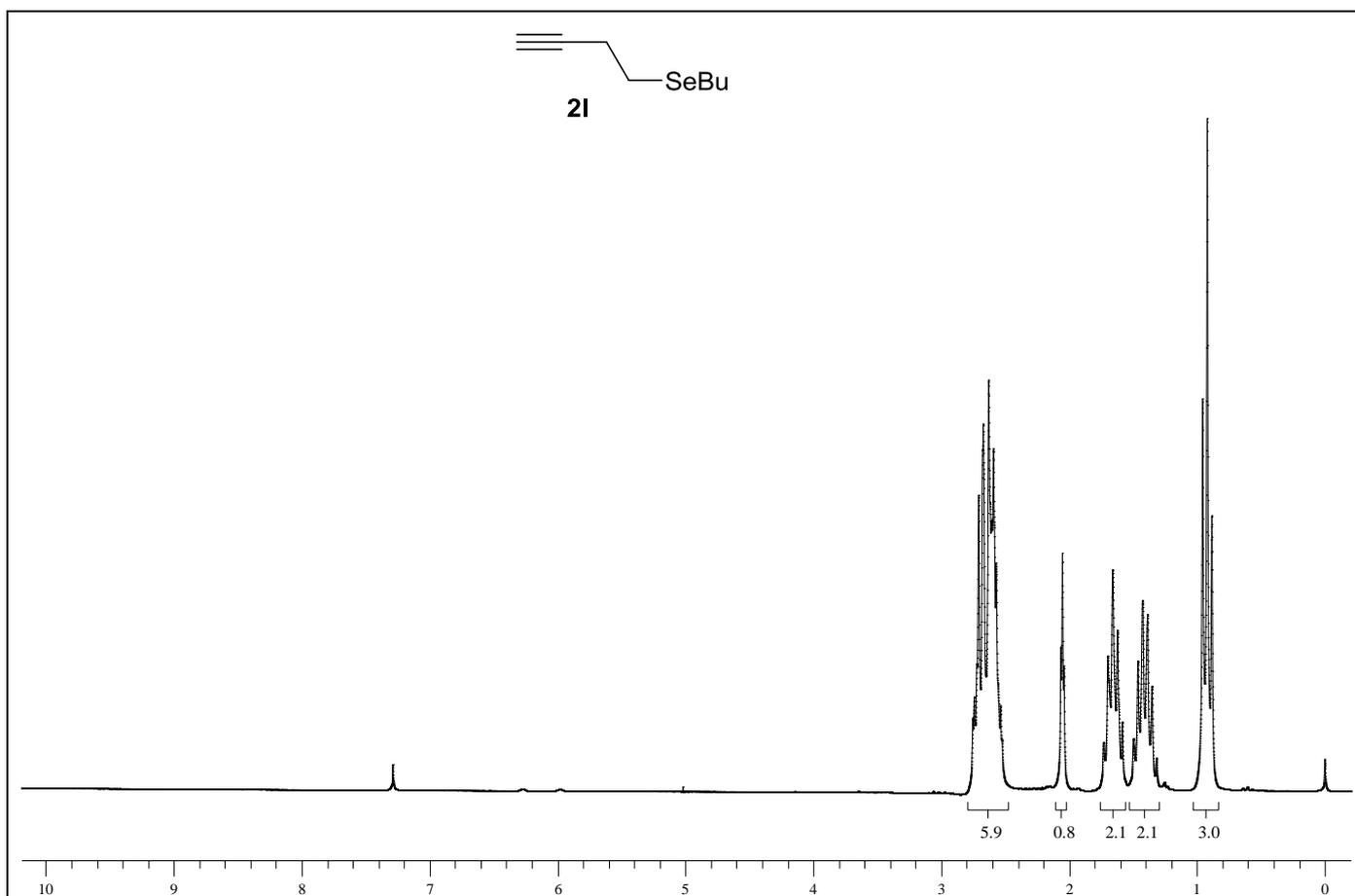


Figura 27: Espectro de RMN ^1H do composto **2I** em CDCl_3 a 200 MHz.

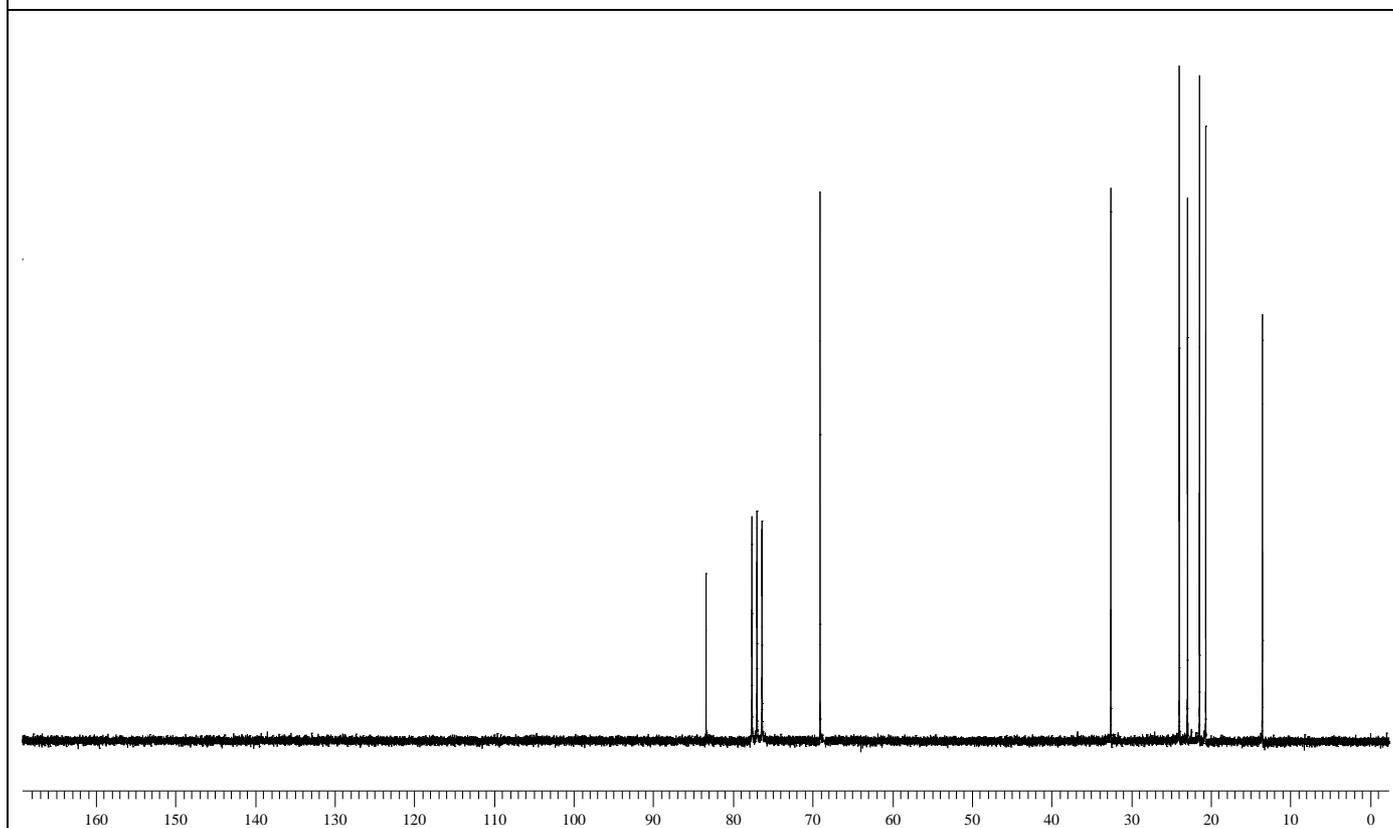


Figura 28: Espectro de RMN ^{13}C do composto **2I** em CDCl_3 a 50 MHz.

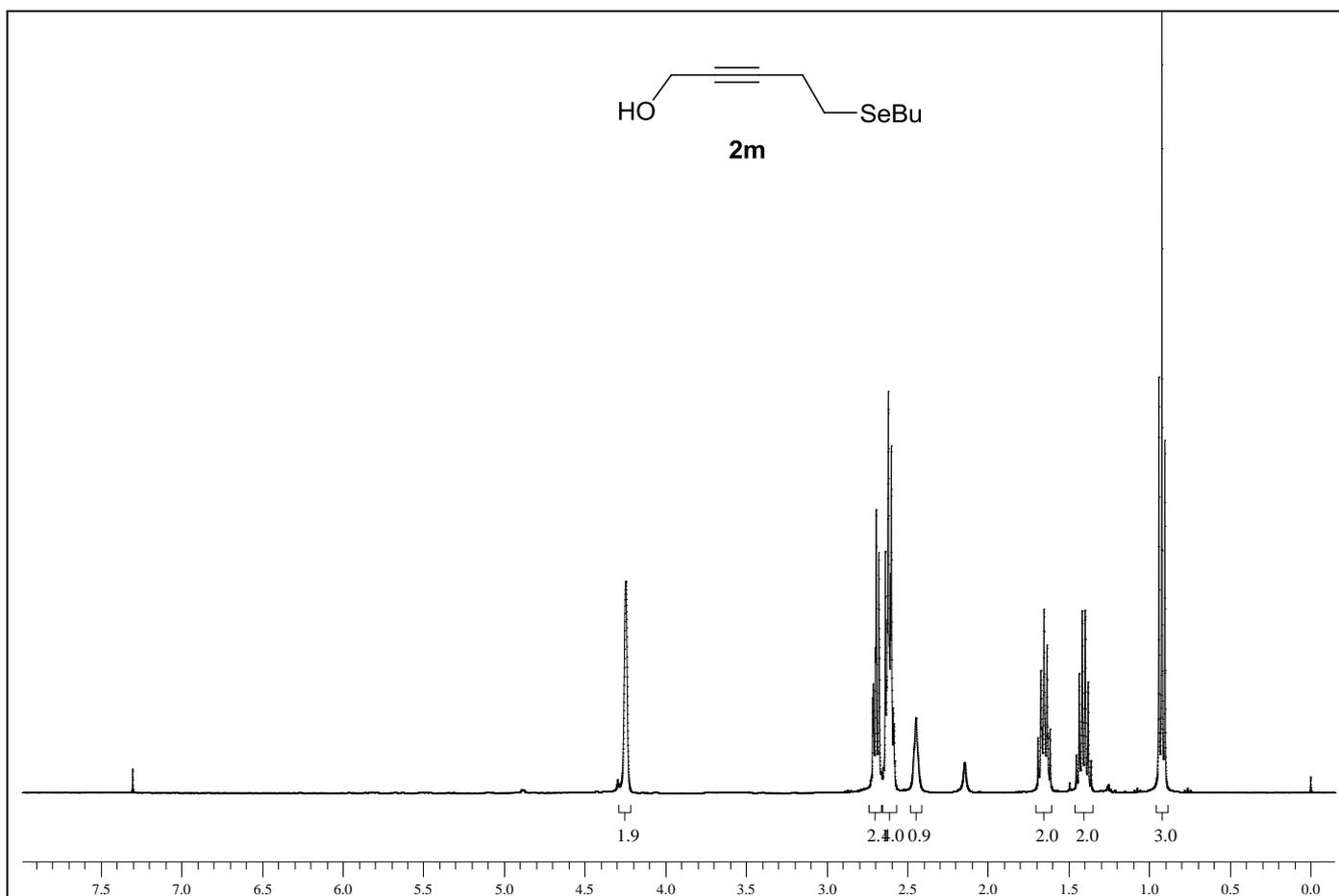


Figura 29: Espectro de RMN ¹H do composto **2m** em CDCl₃ a 200 MHz.

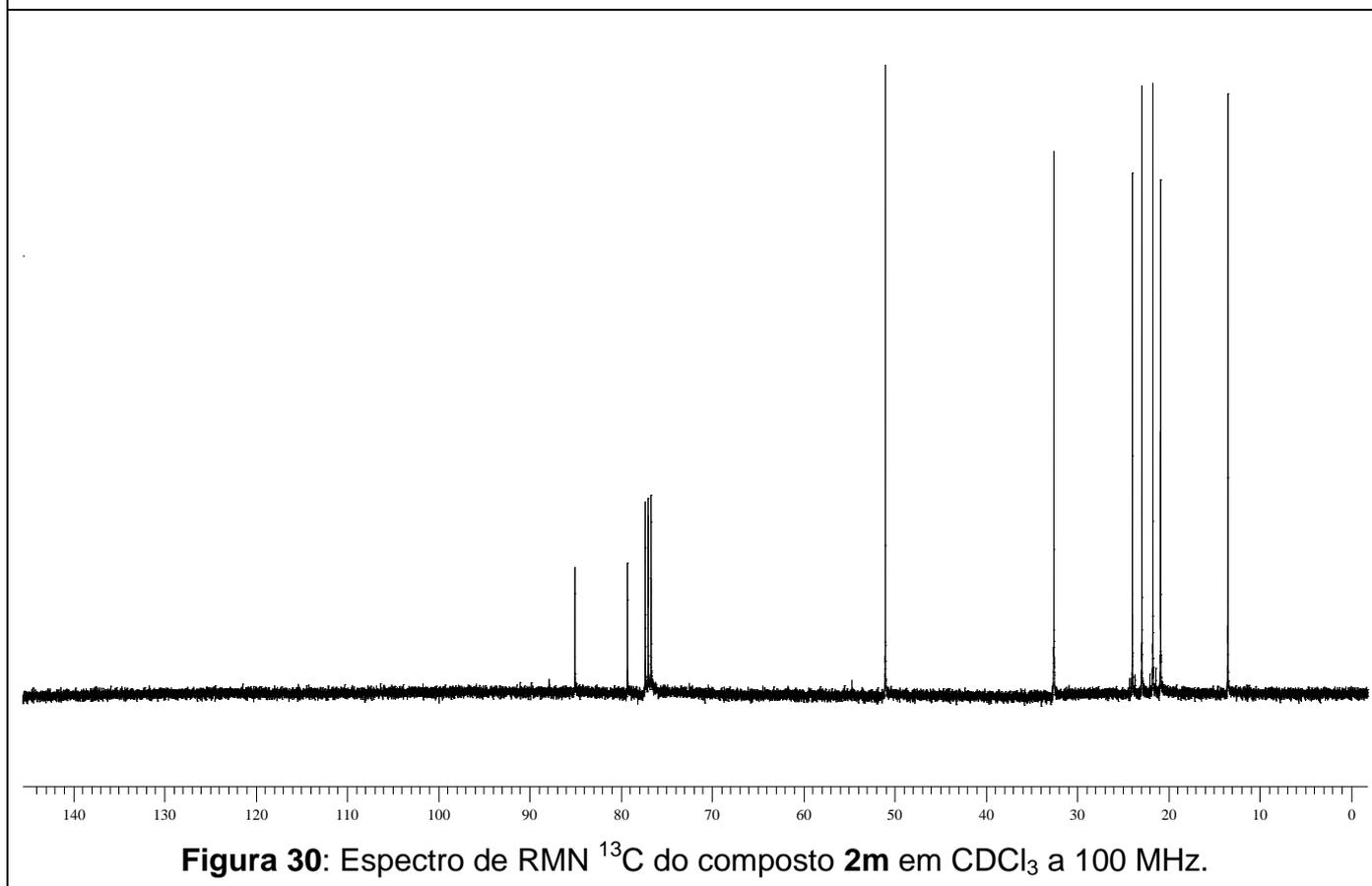
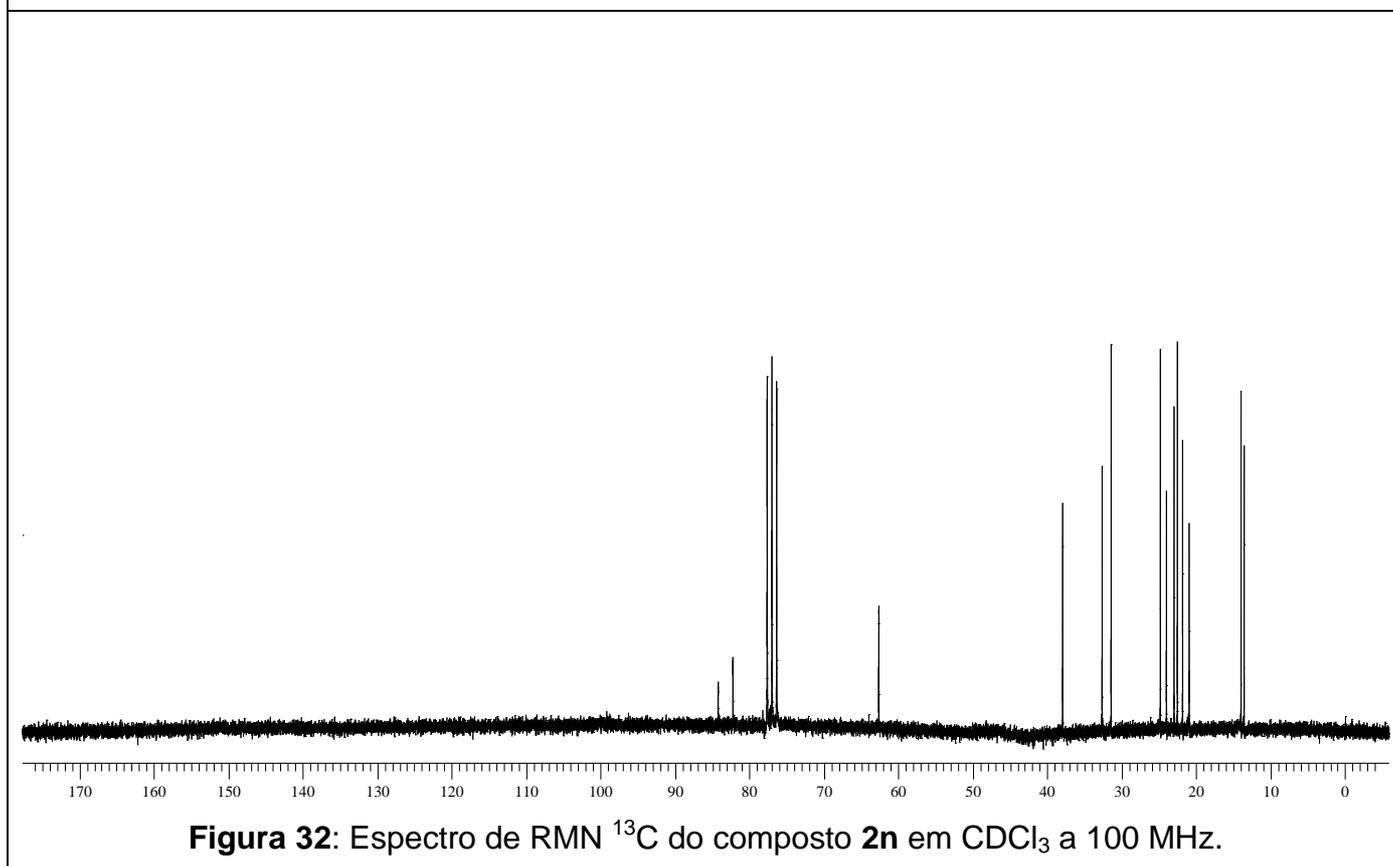
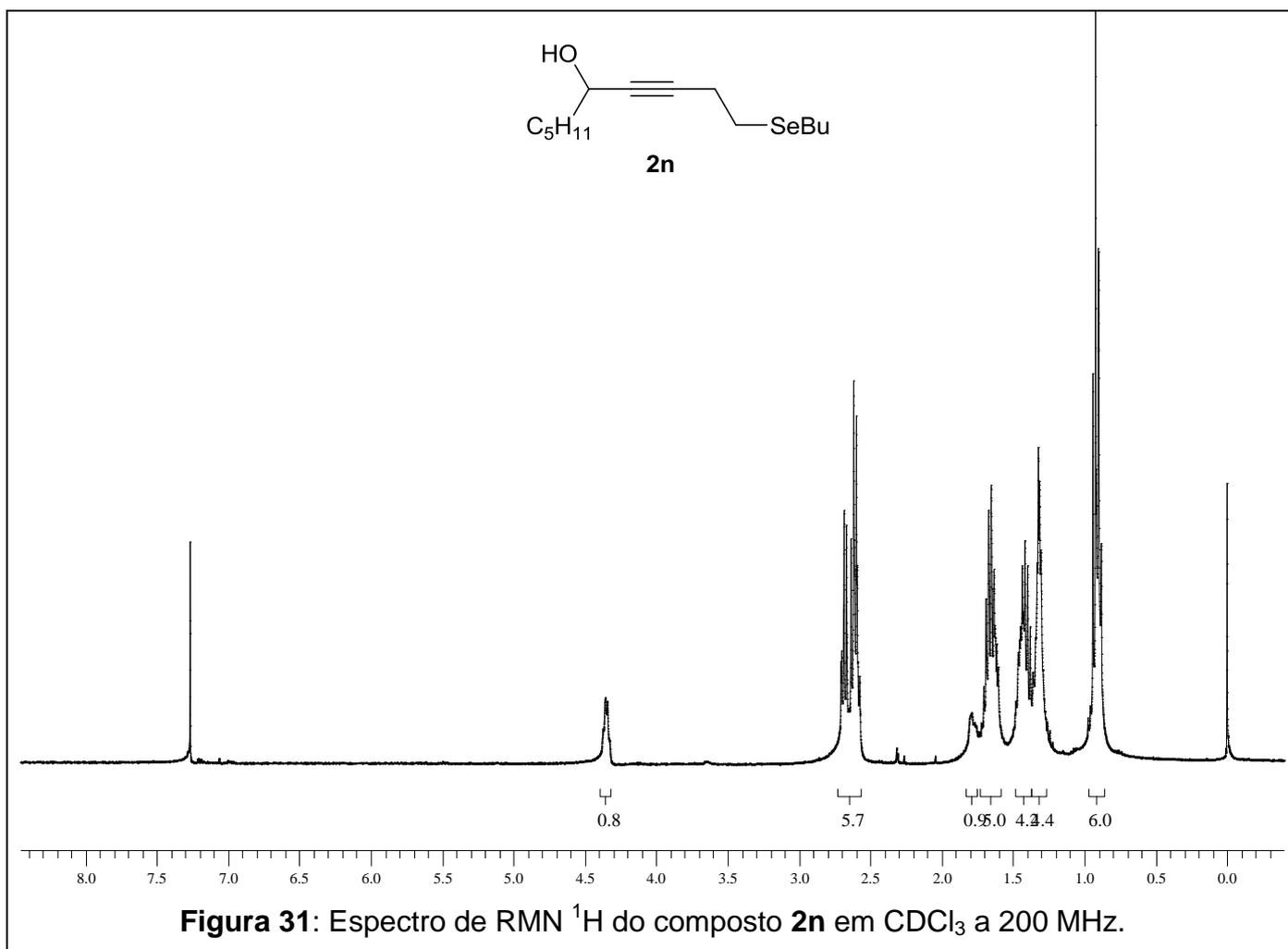
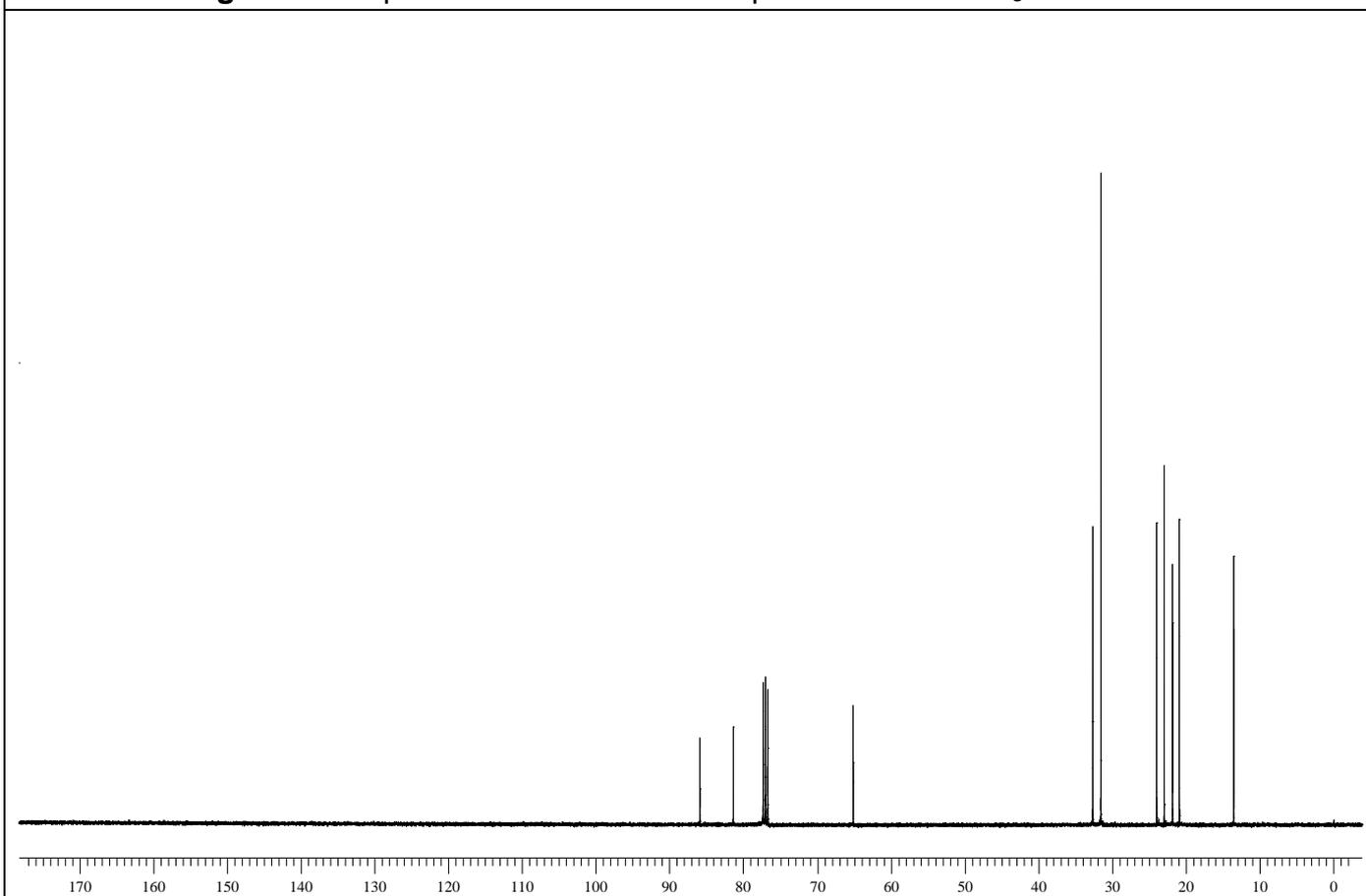
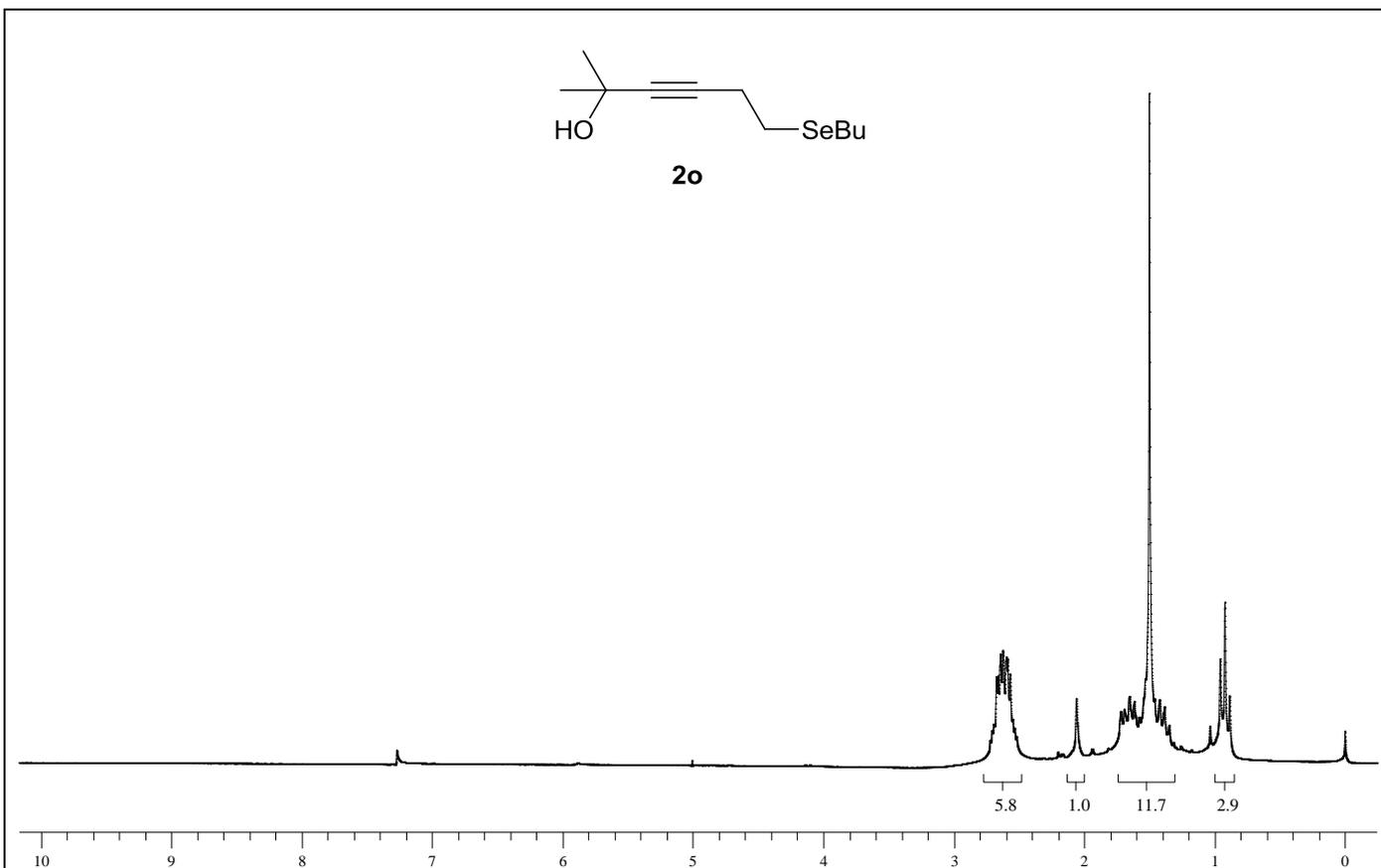


Figura 30: Espectro de RMN ¹³C do composto **2m** em CDCl₃ a 100 MHz.





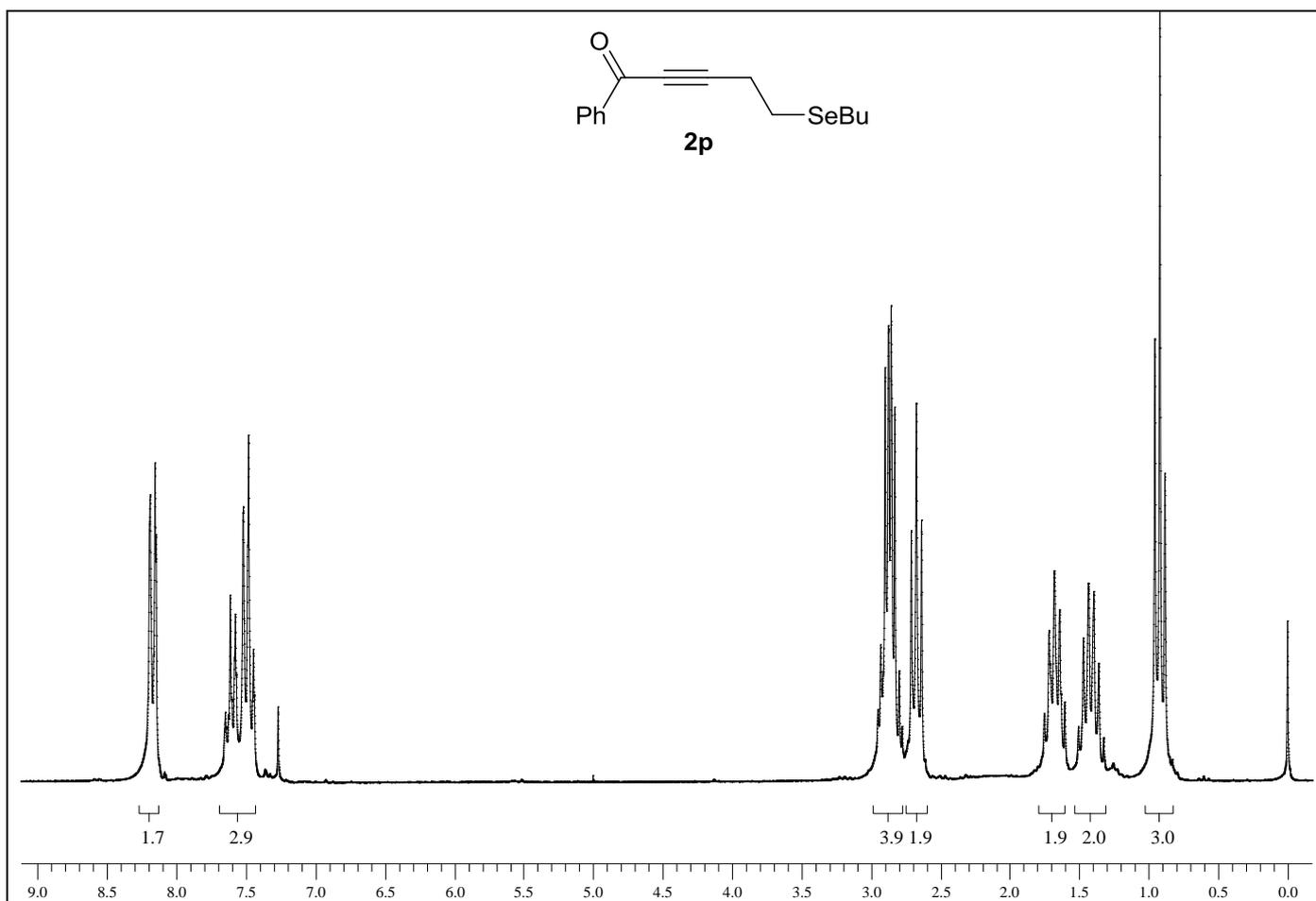


Figura 35: Espectro de RMN ^1H do composto **2p** em CDCl_3 a 200 MHz.

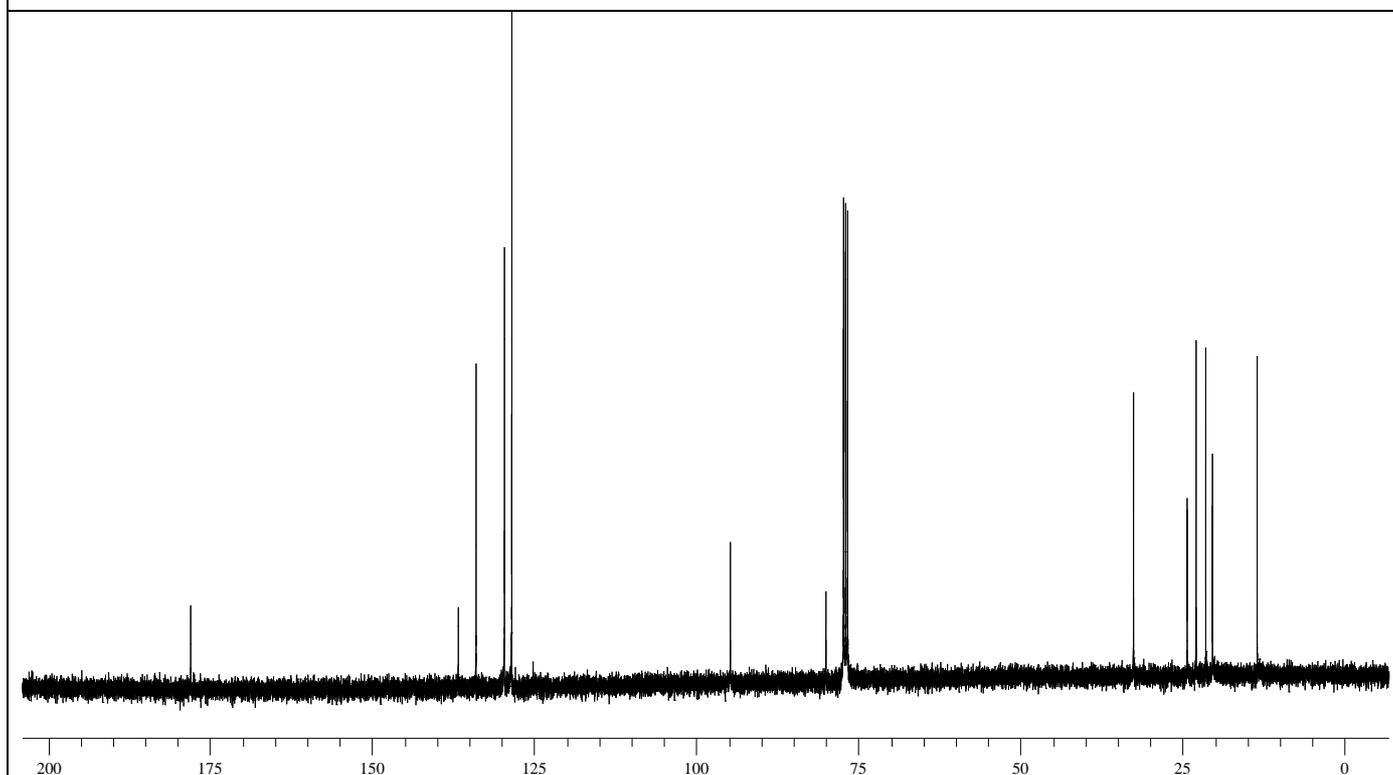


Figura 36: Espectro de RMN ^{13}C do composto **2p** em CDCl_3 a 100 MHz

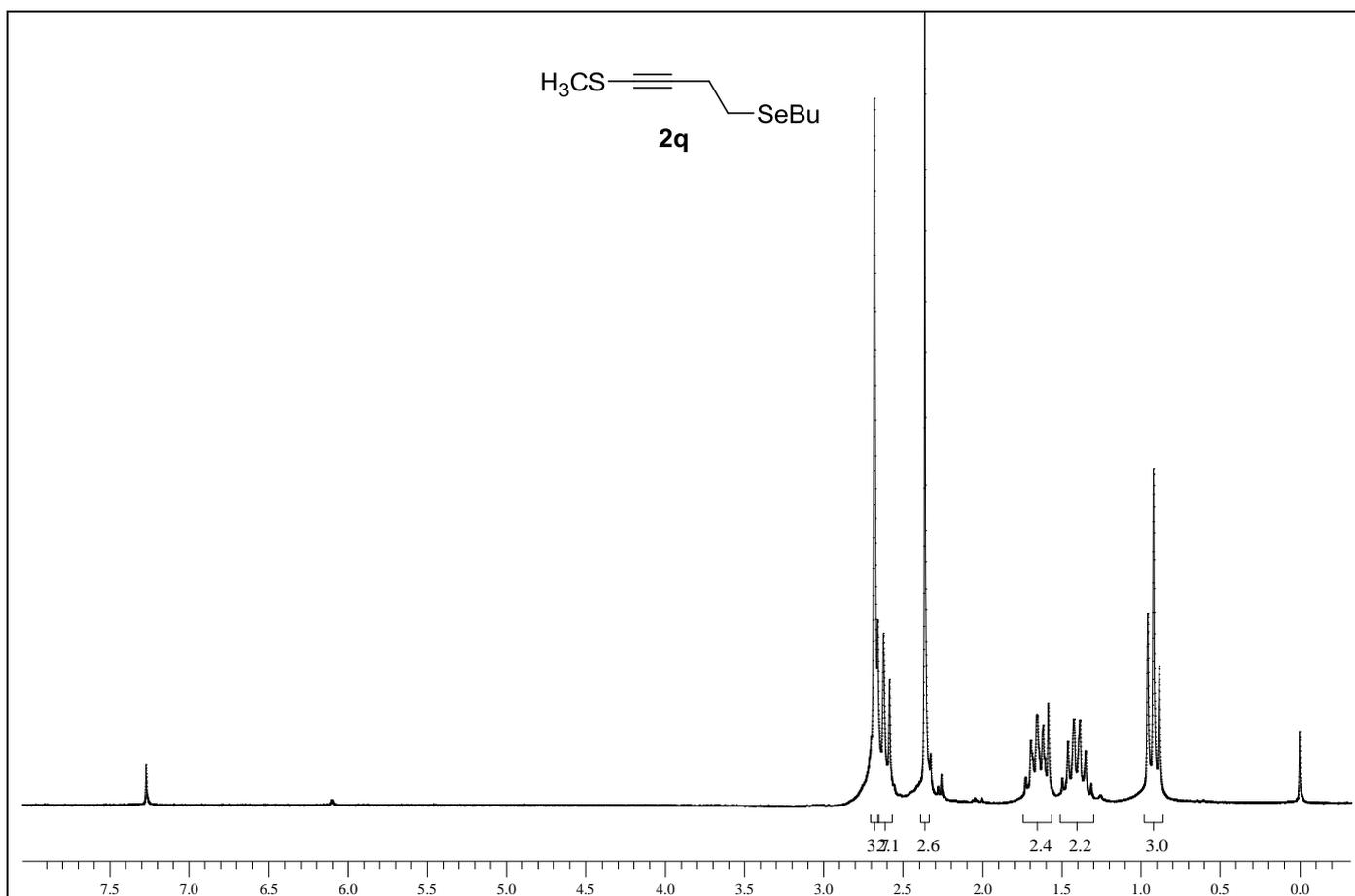


Figura 37: Espectro de RMN ¹H do composto **2q** em CDCl₃ a 200 MHz.

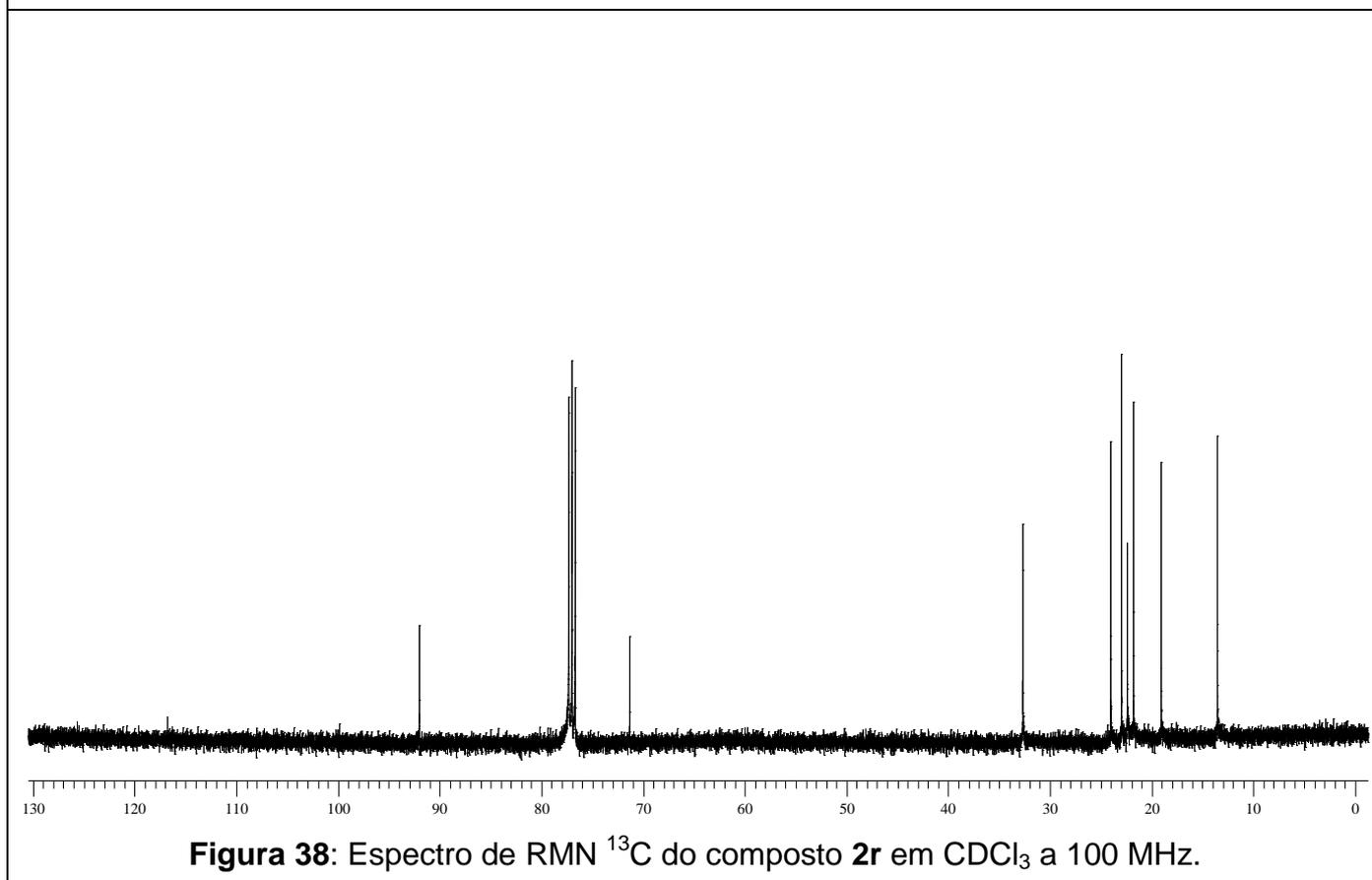


Figura 38: Espectro de RMN ¹³C do composto **2r** em CDCl₃ a 100 MHz.

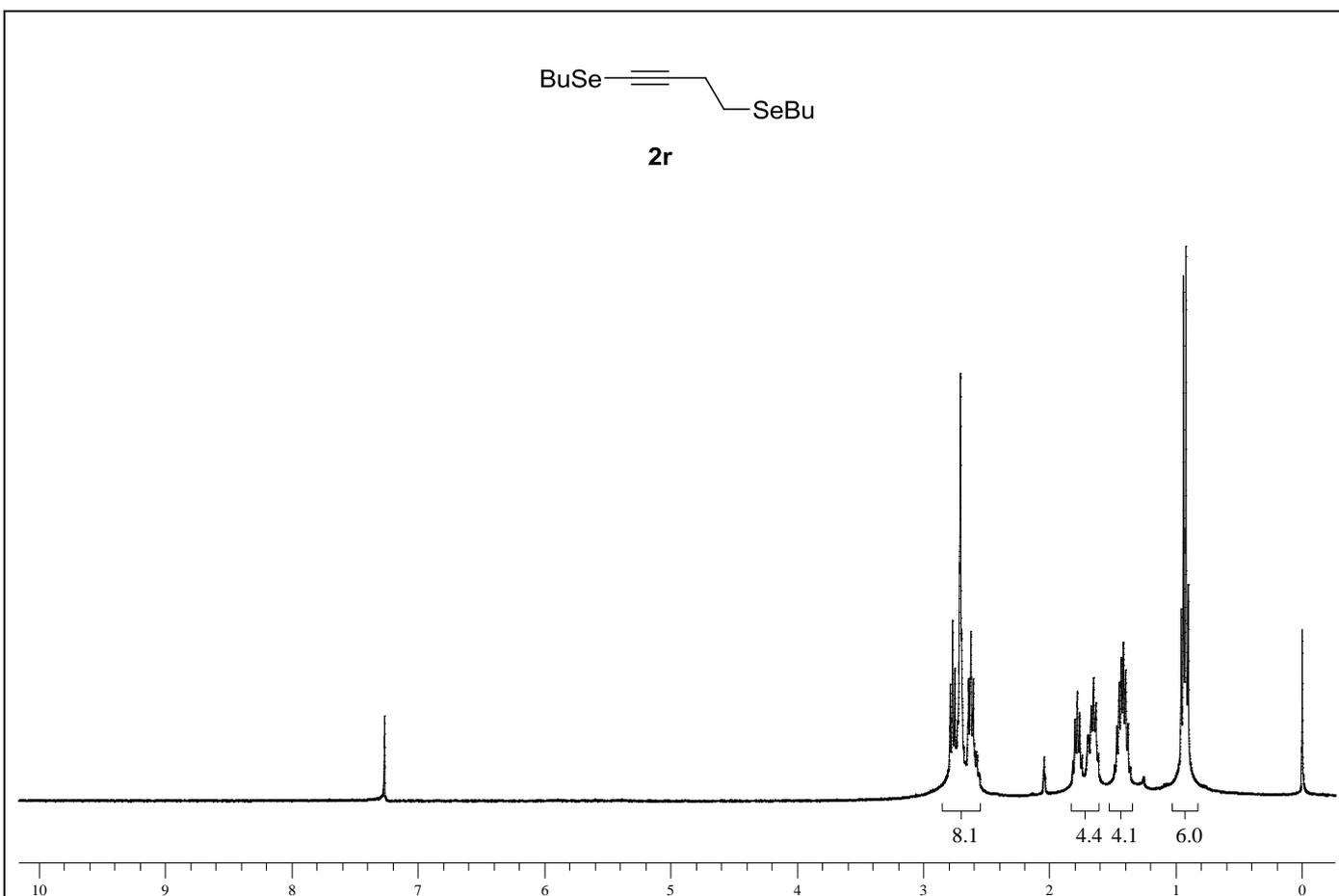


Figura 39: Espectro de RMN ^1H do composto **2r** em CDCl_3 a 200 MHz.

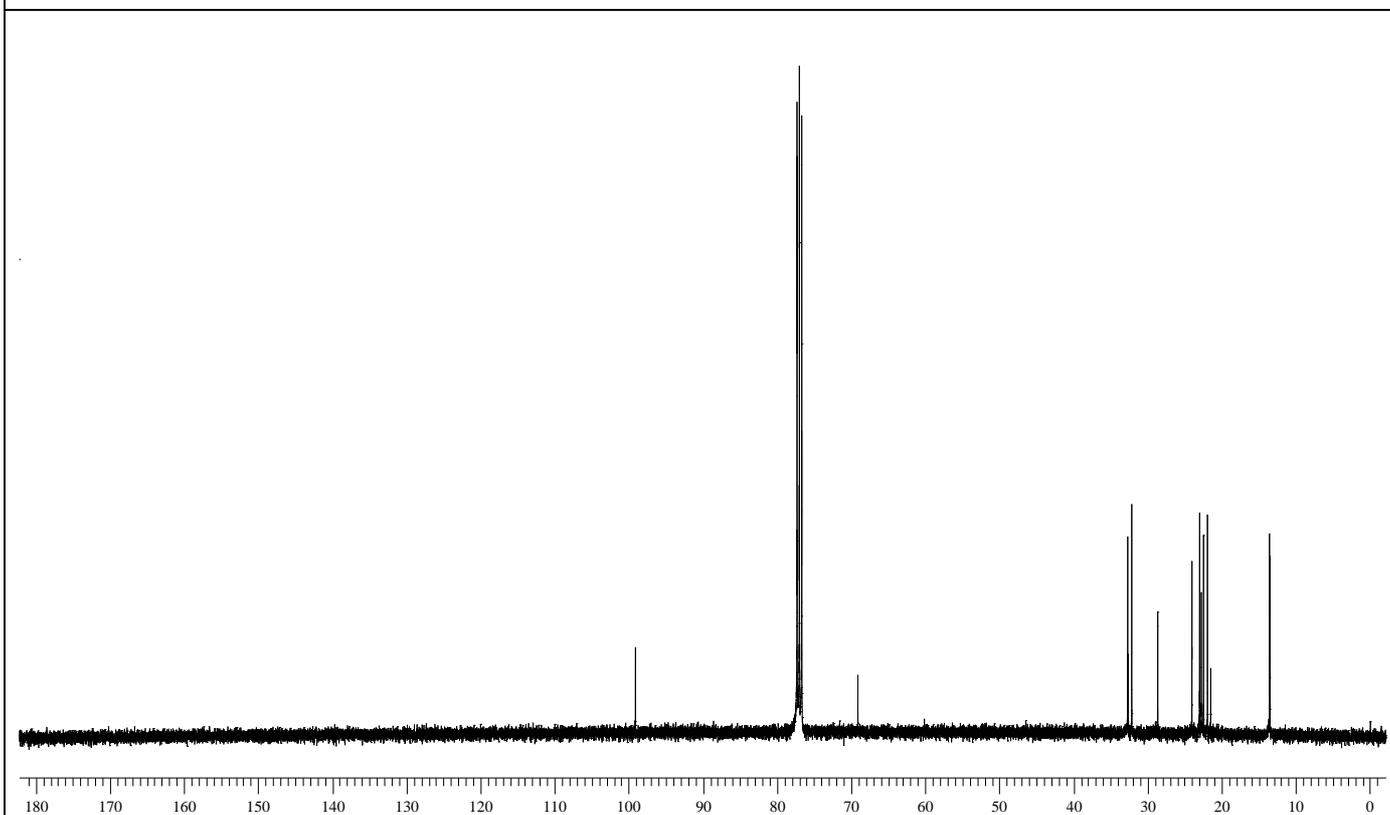


Figura 40: Espectro de RMN ^{13}C do composto **2r** em CDCl_3 a 100 MHz.

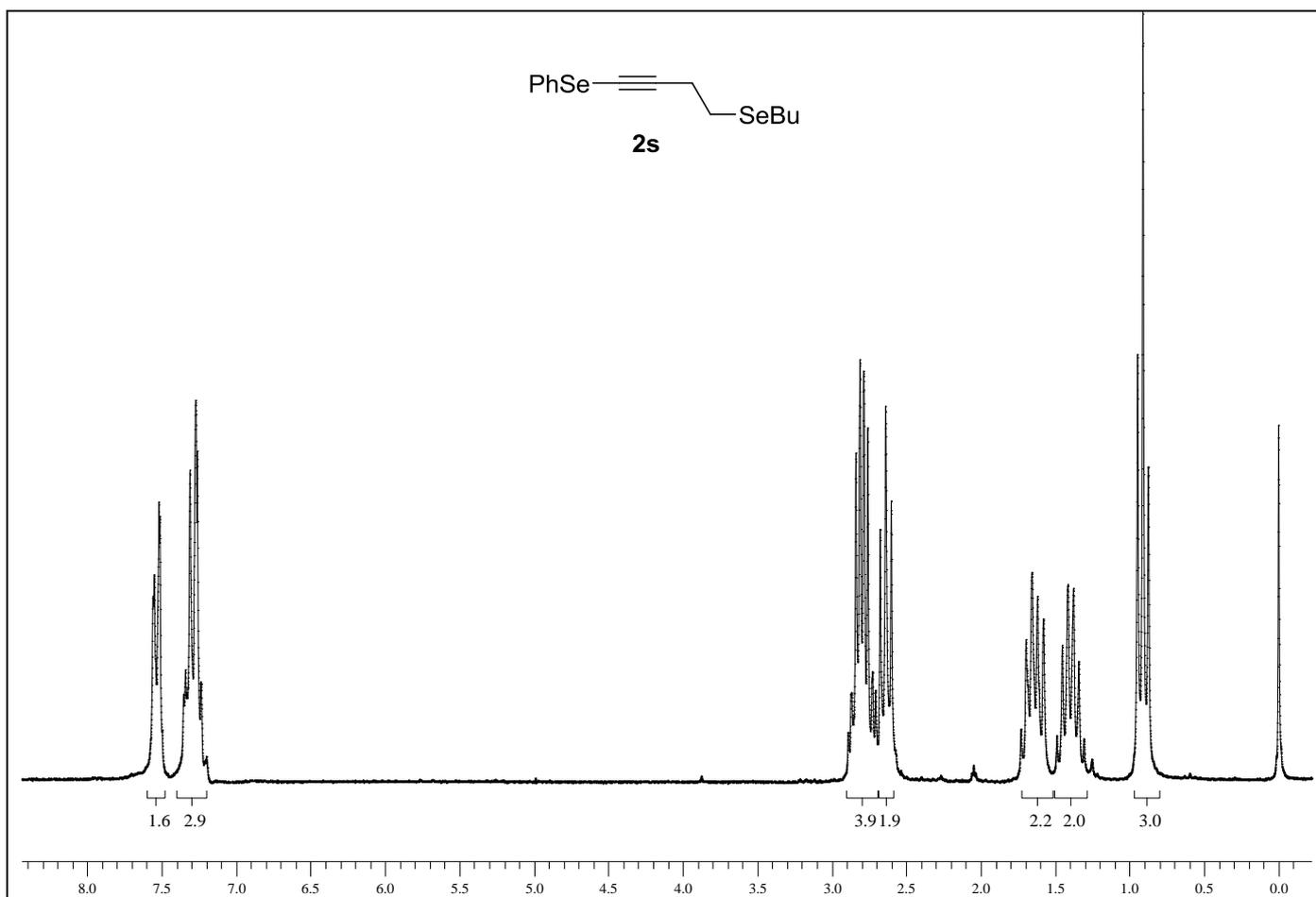


Figura 41: Espectro de RMN ^1H do composto **2s** em CDCl_3 a 200 MHz.

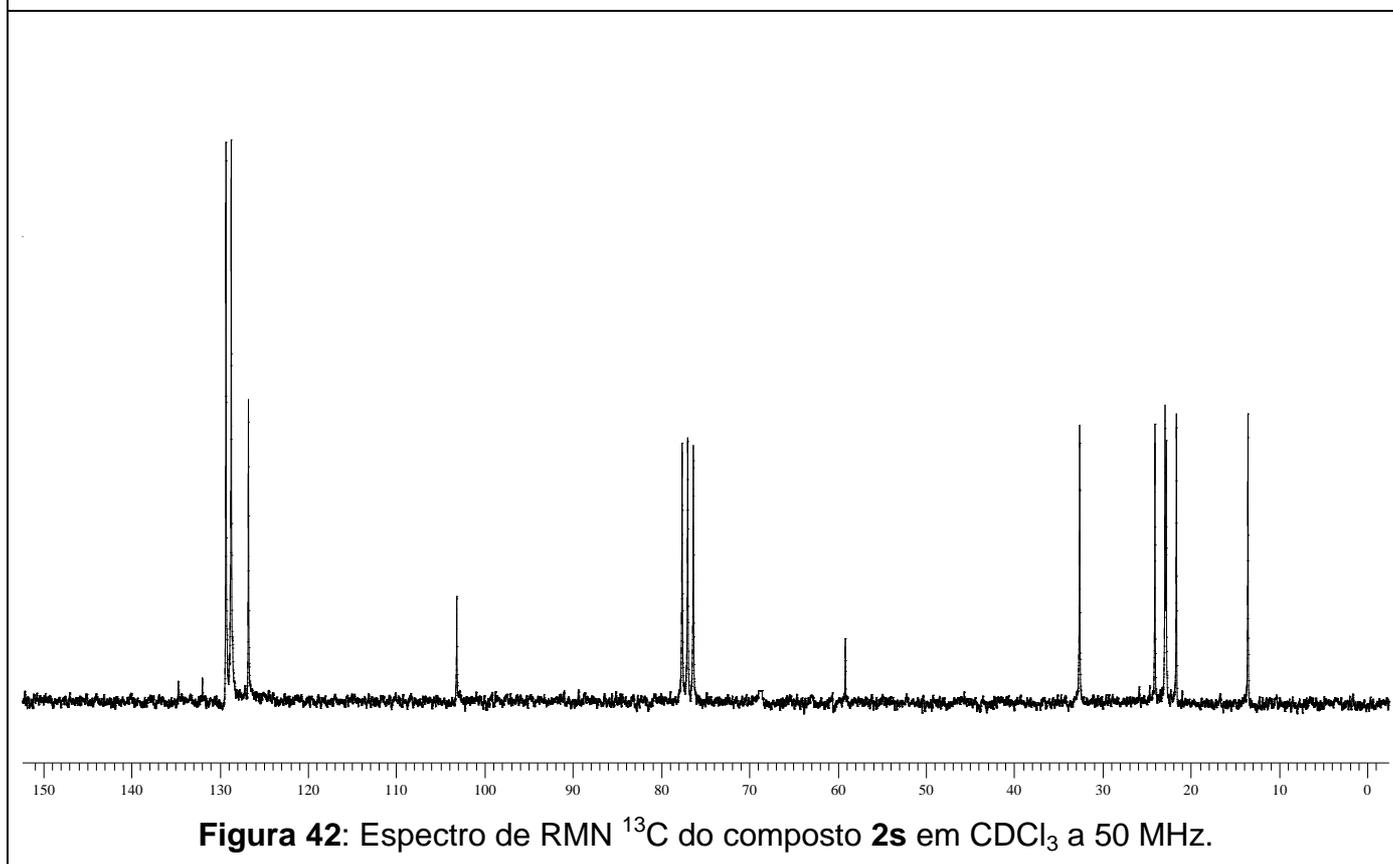


Figura 42: Espectro de RMN ^{13}C do composto **2s** em CDCl_3 a 50 MHz.

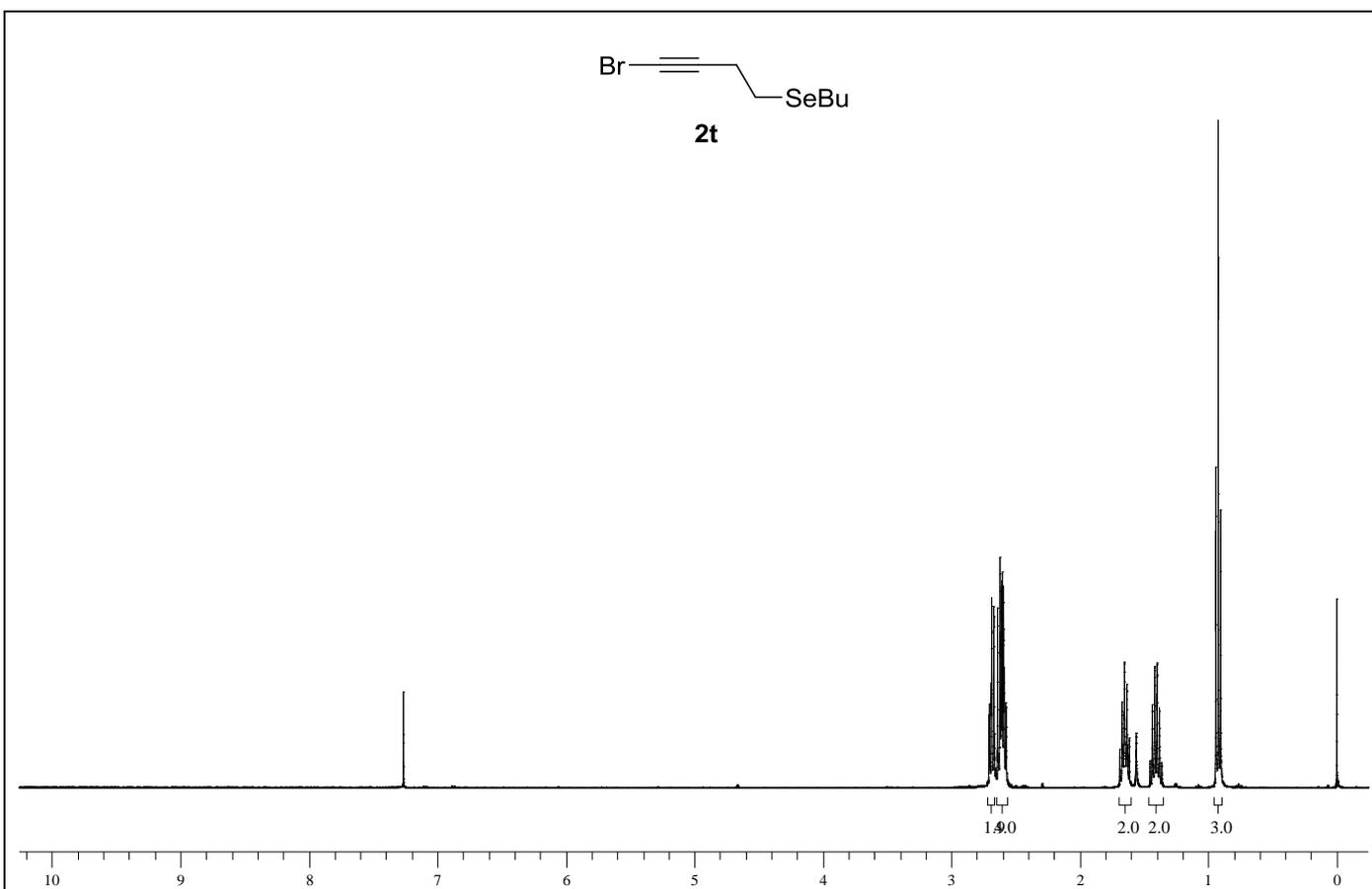


Figura 43: Espectro de RMN ^1H do composto **2t** em CDCl_3 a 400 MHz.

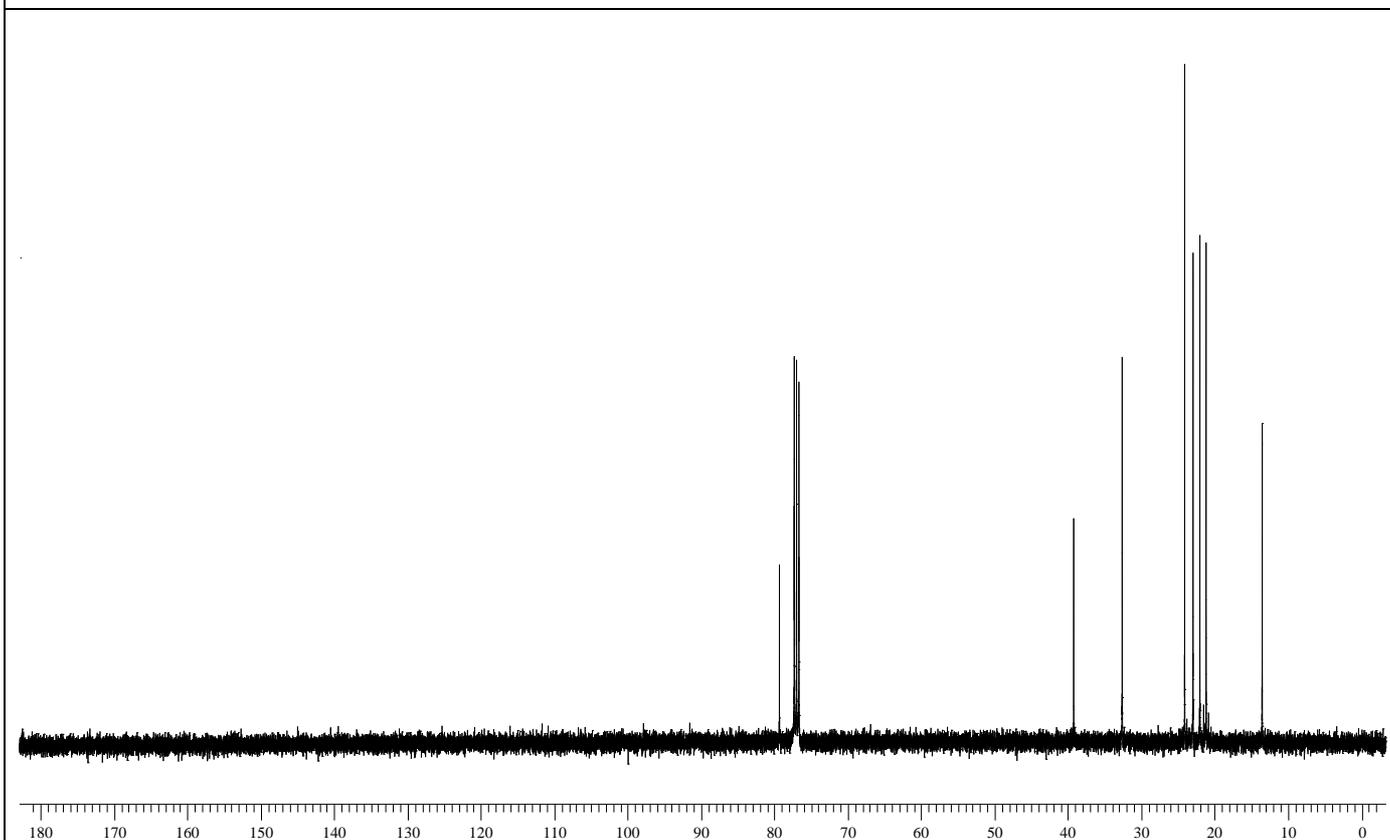


Figura 44: Espectro de RMN ^{13}C do composto **2t** em CDCl_3 a 100 MHz.

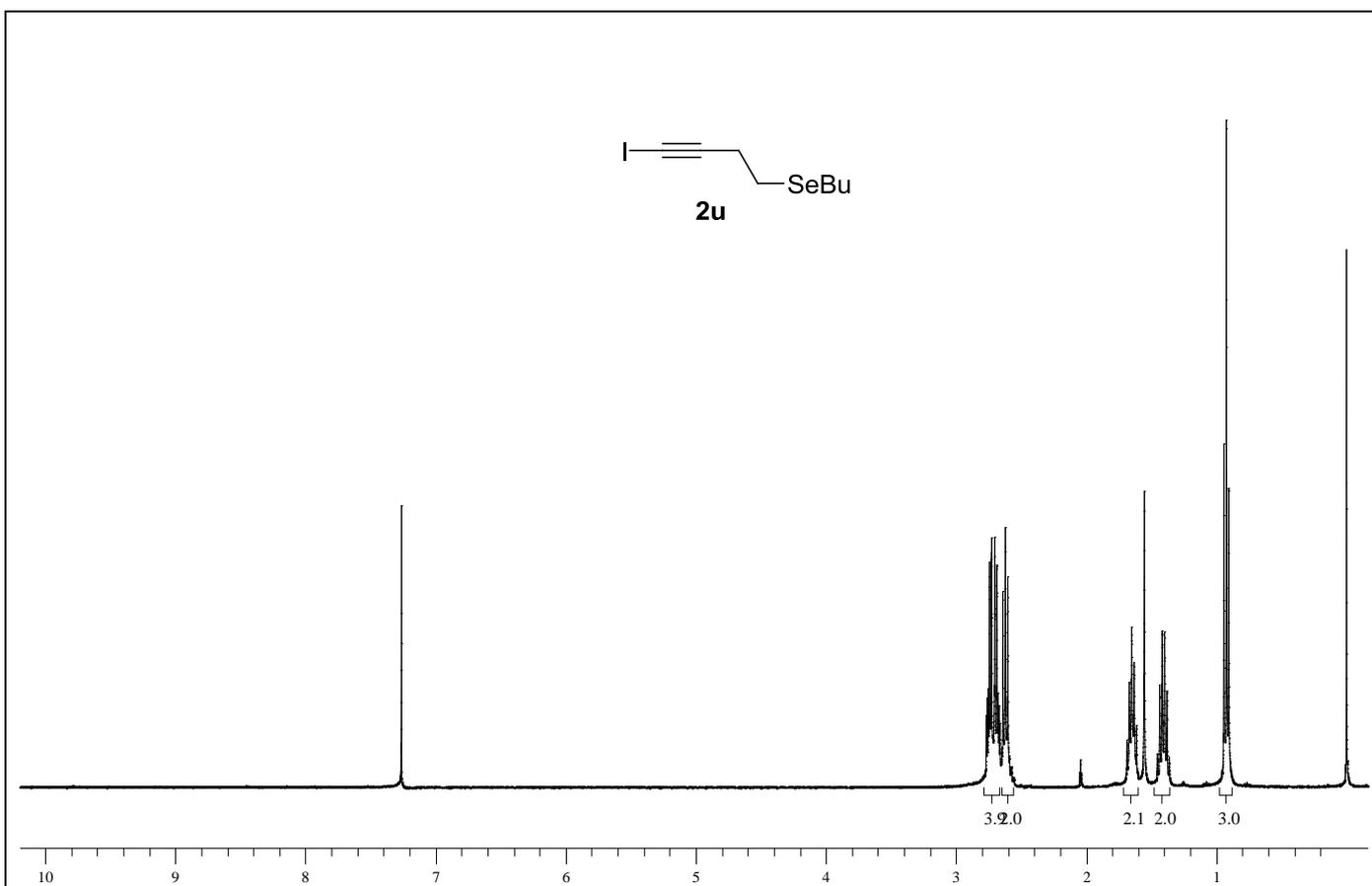


Figura 45: Espectro de RMN 1H do composto **2u** em $CDCl_3$ a 400 MHz.

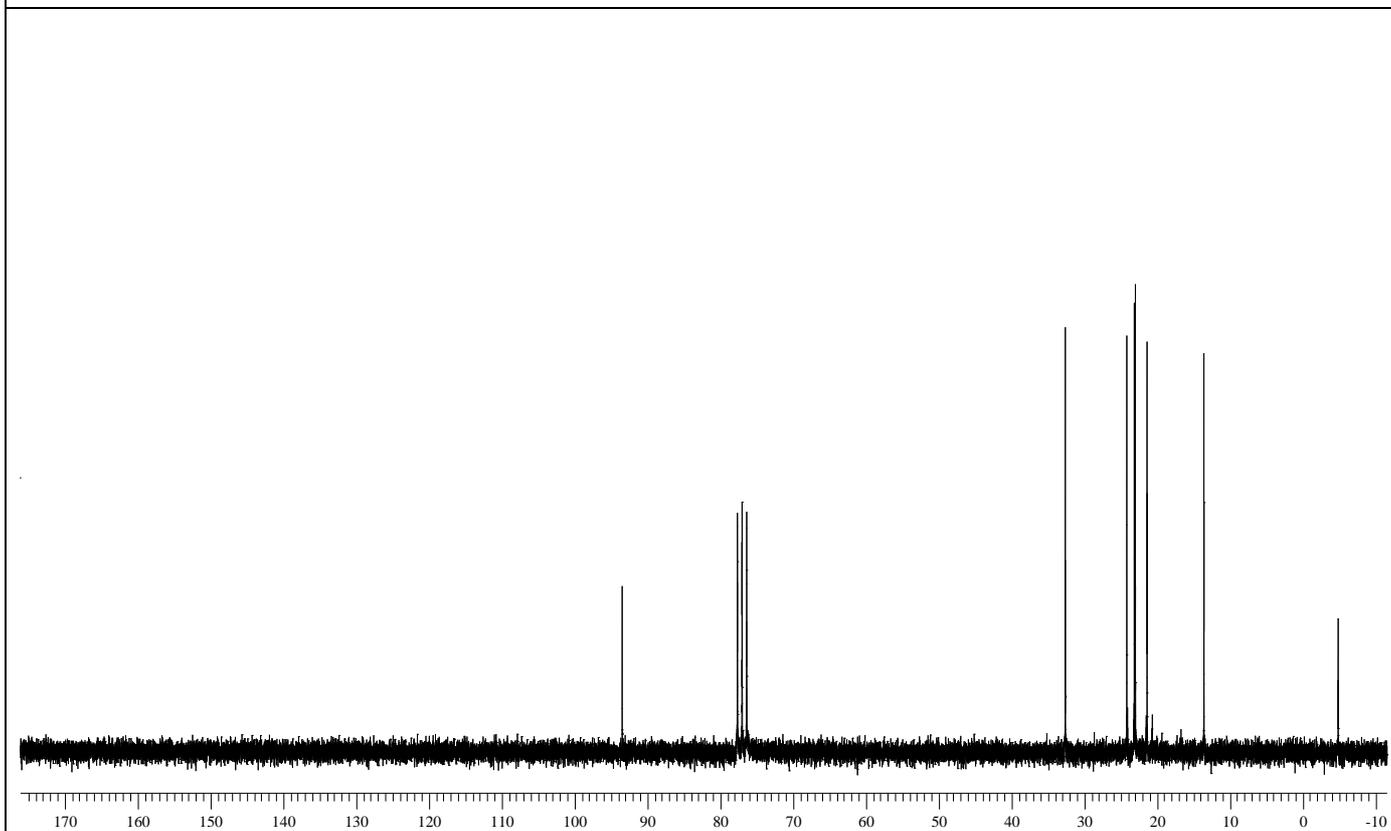


Figura 46: Espectro de RMN ^{13}C do composto **2u** em $CDCl_3$ a 100 MHz.

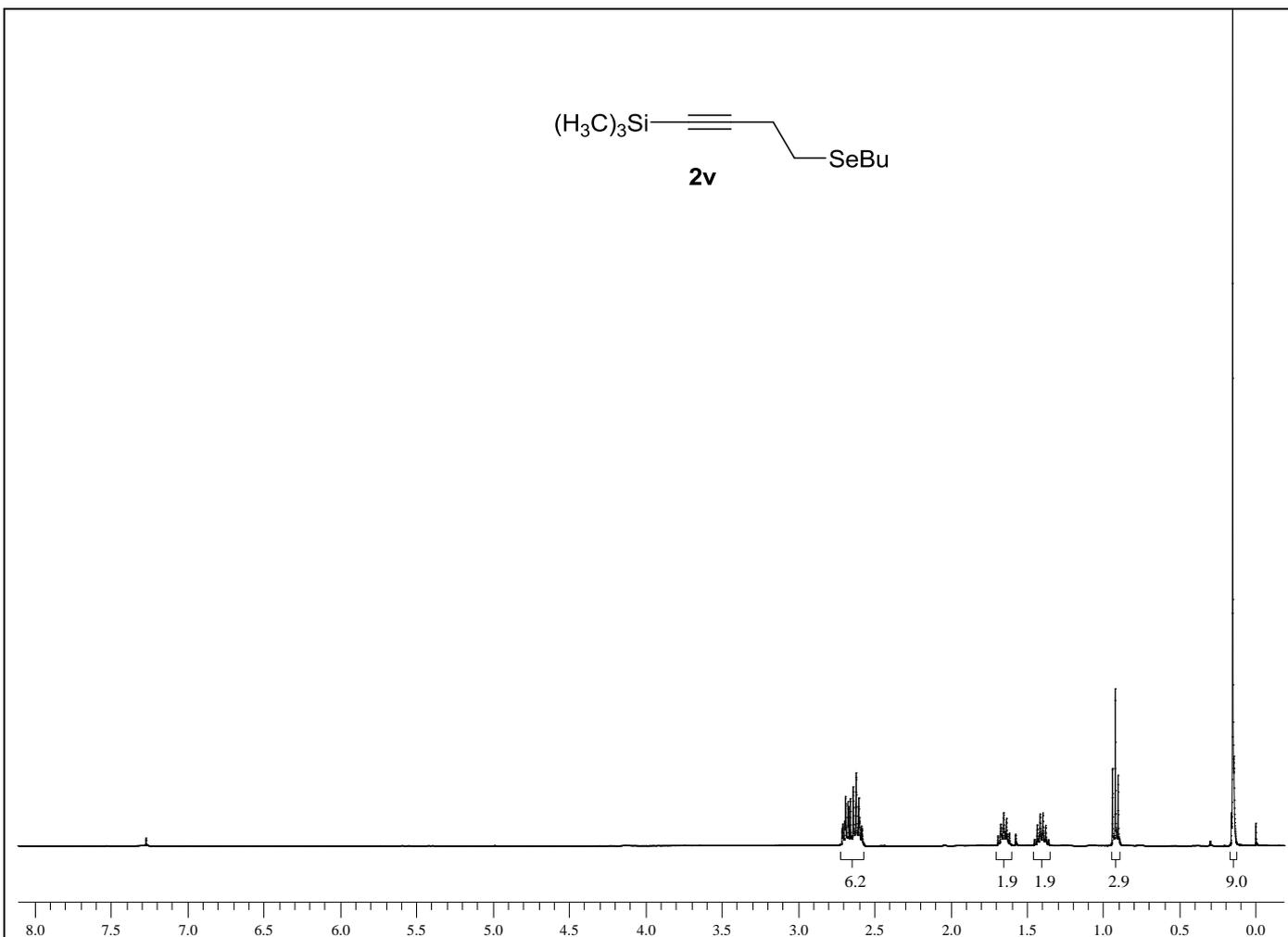


Figura 47: Espectro de RMN ^1H do composto **2v** em CDCl_3 a 200 MHz.

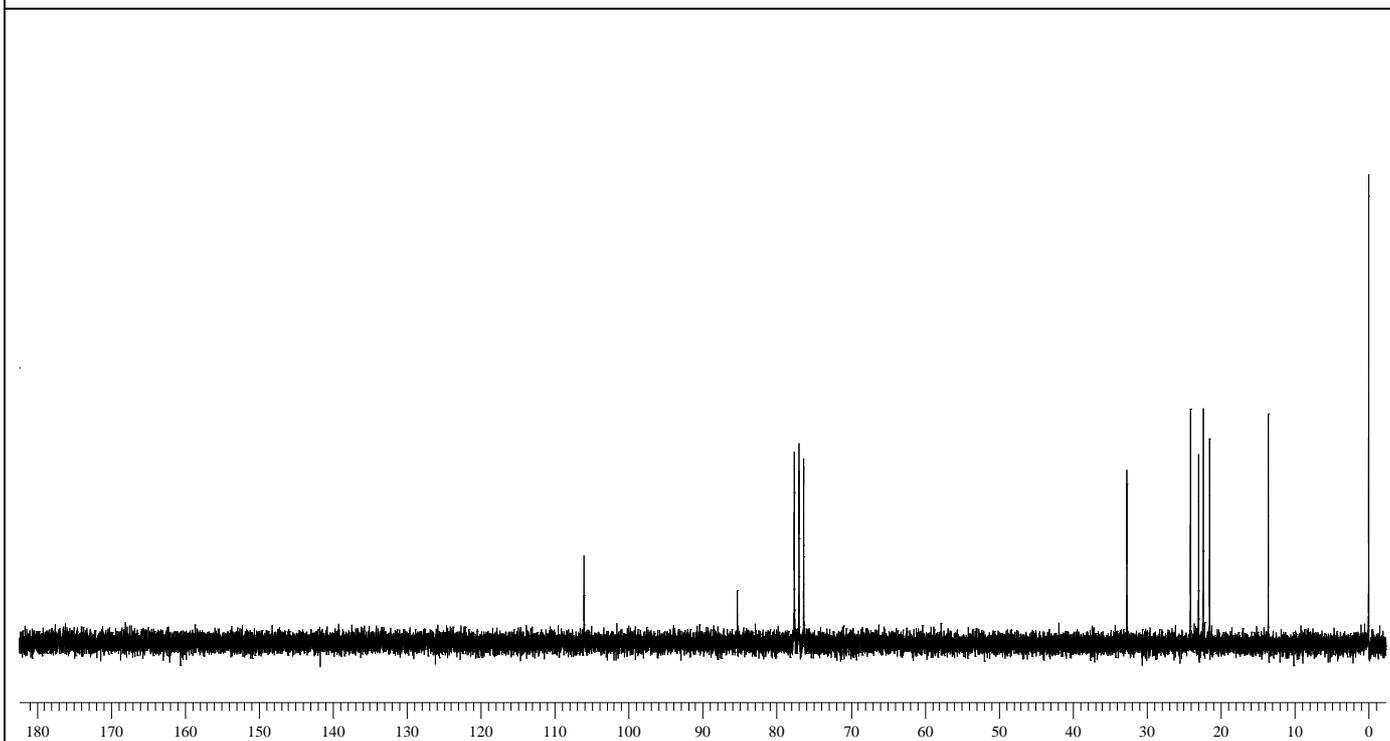


Figura 48: Espectro de RMN ^{13}C do composto **2v** em CDCl_3 a 100 MHz.

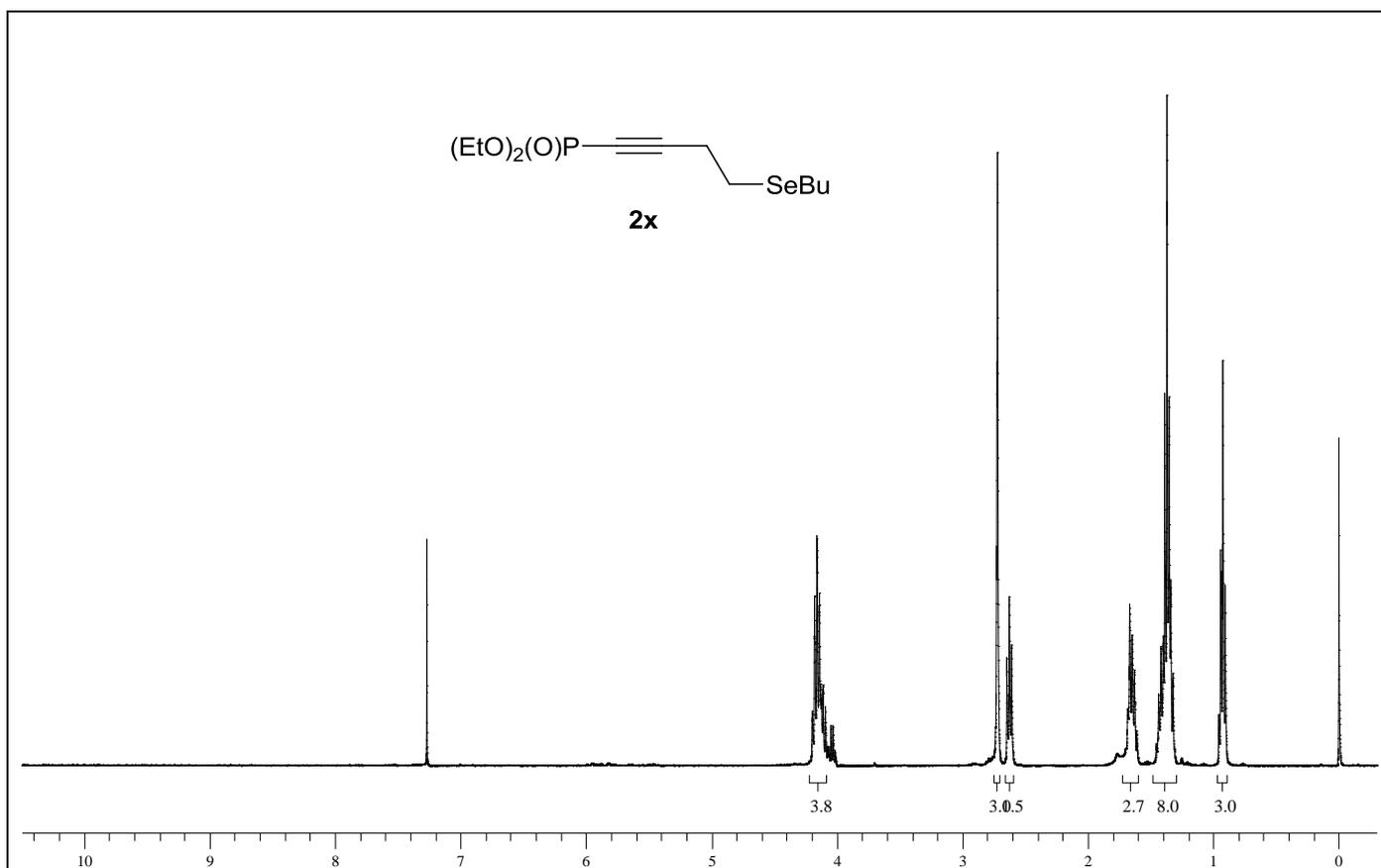


Figura 49: Espectro de RMN ^1H do composto **2x** em CDCl_3 a 200 MHz.

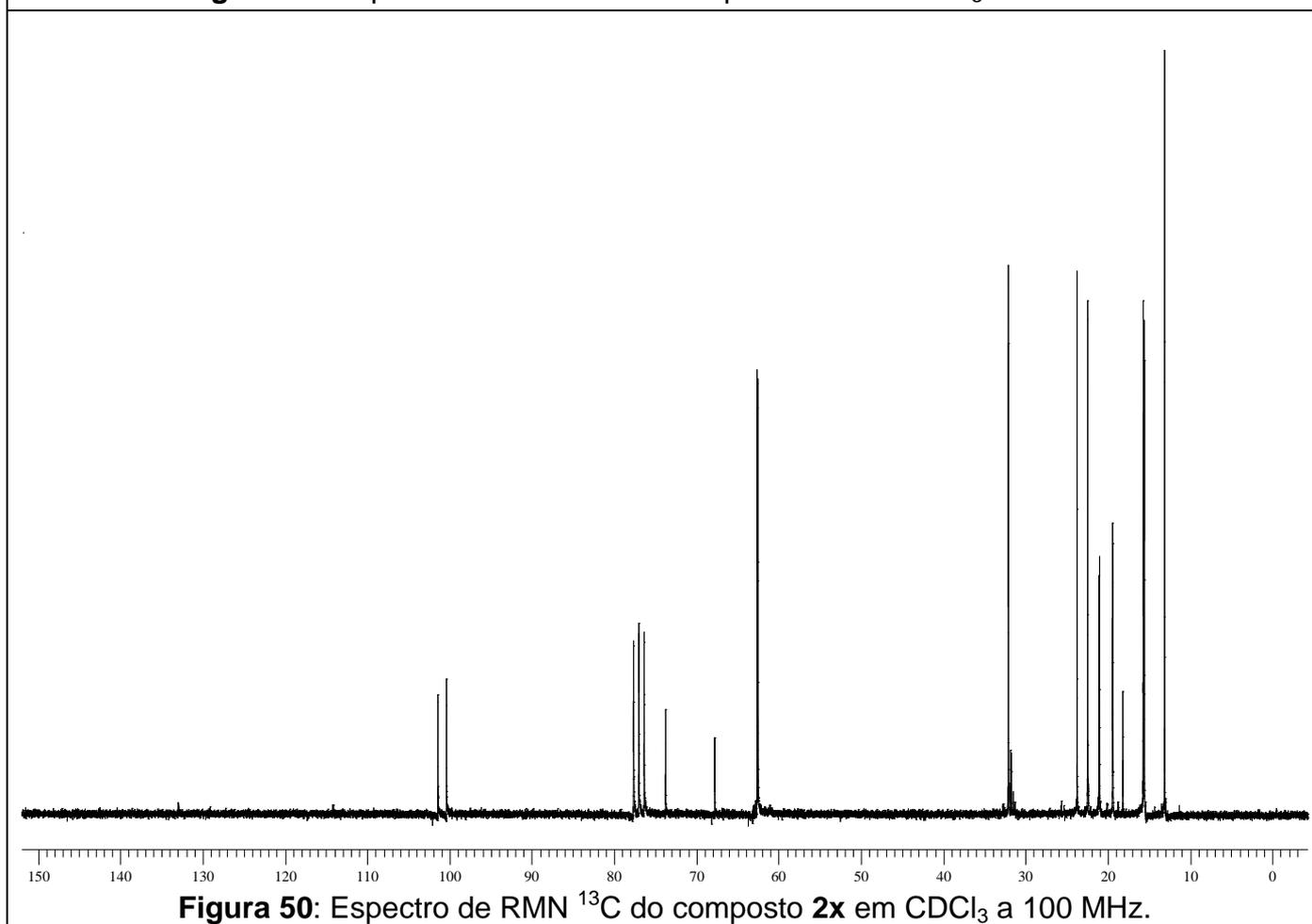


Figura 50: Espectro de RMN ^{13}C do composto **2x** em CDCl_3 a 100 MHz.

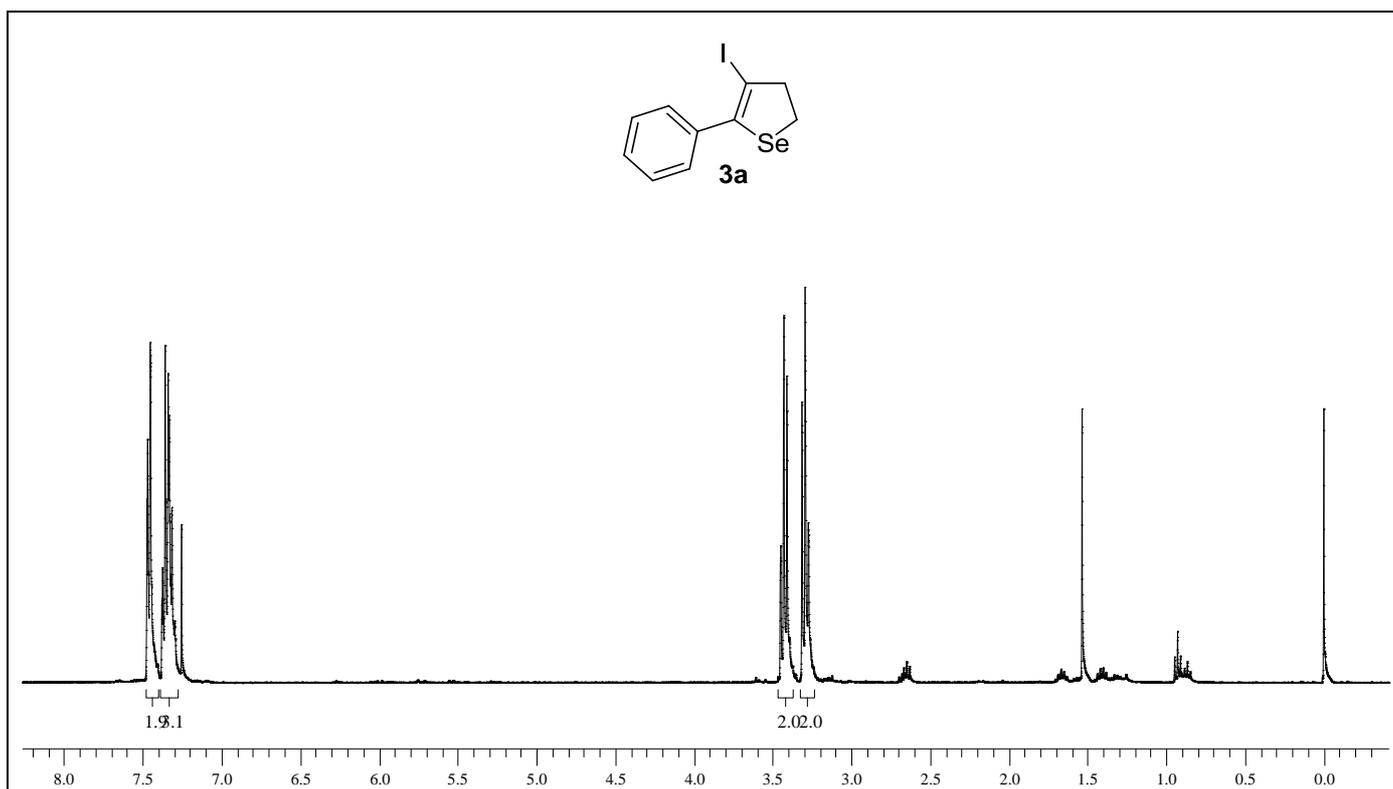


Figura 51: Espectro de RMN ^1H do composto **3a** em CDCl_3 a 200 MHz.

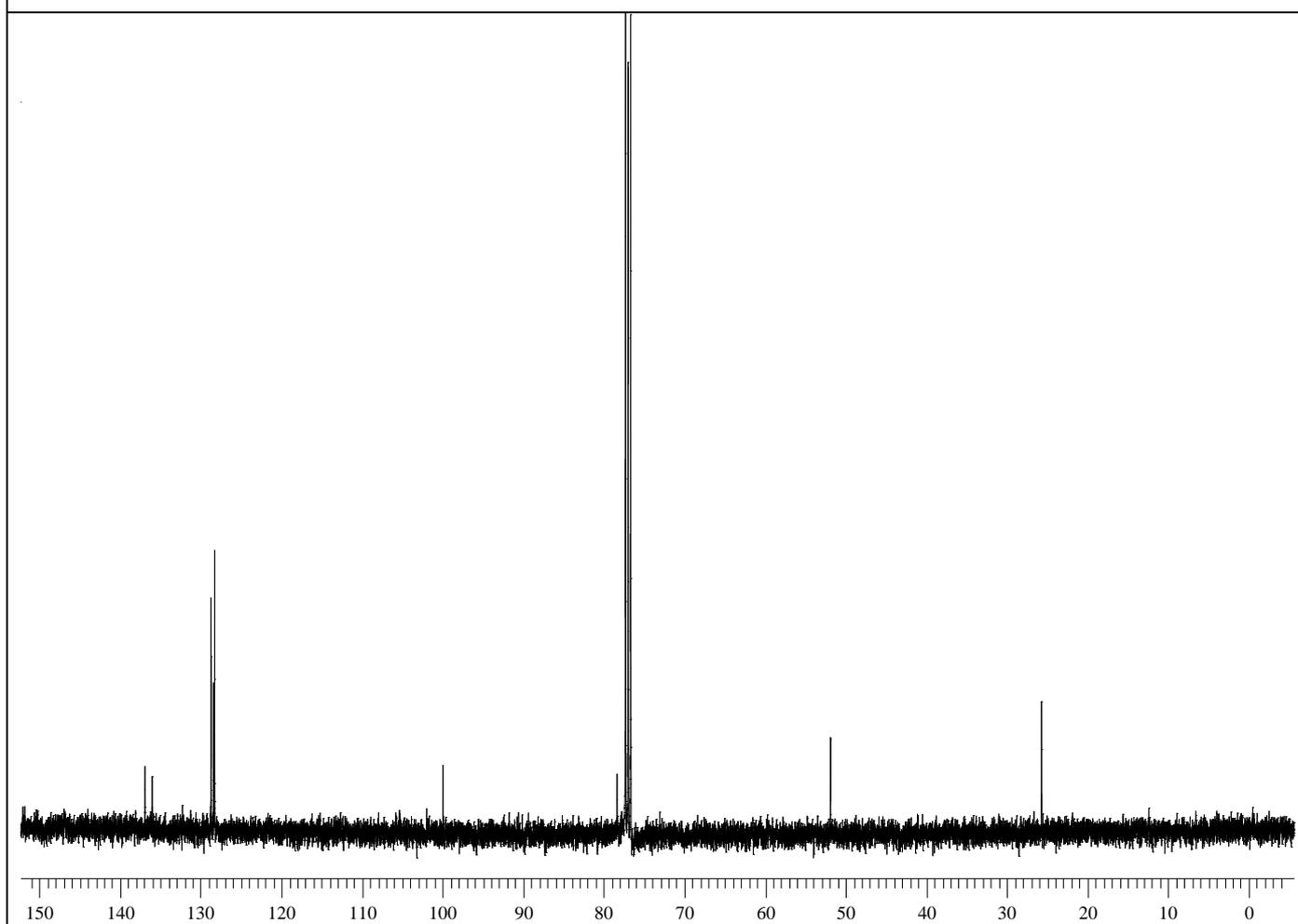


Figura 52: Espectro de RMN ^{13}C do composto **3a** em CDCl_3 a 50 MHz.

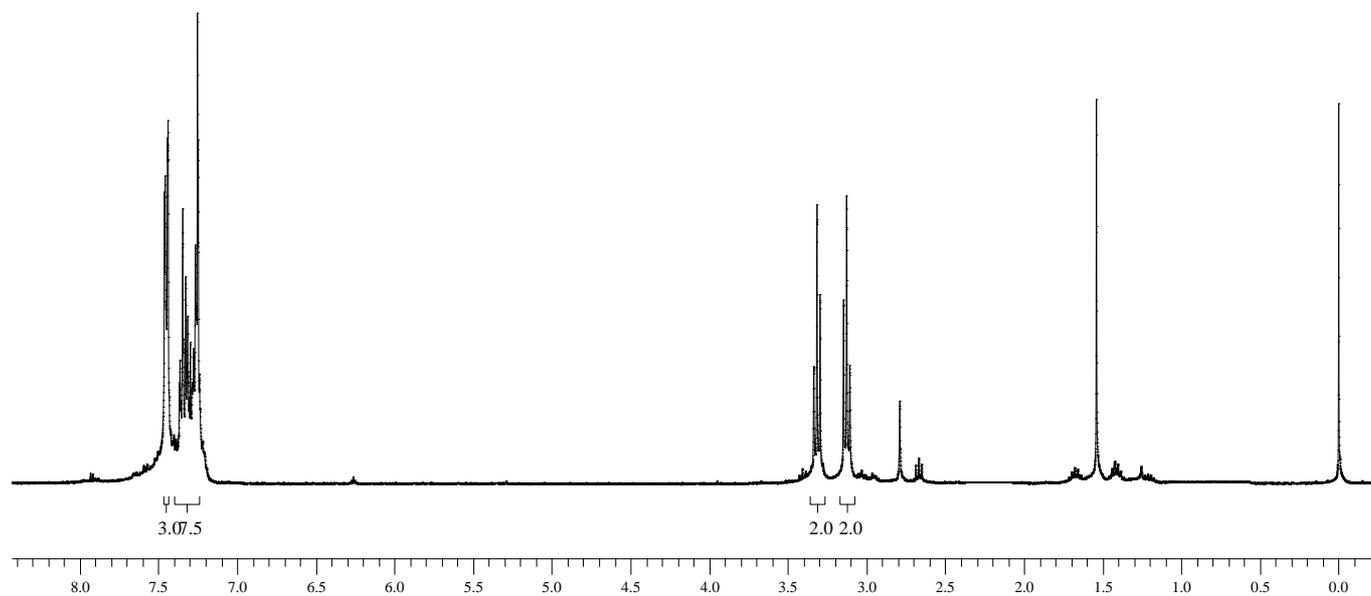
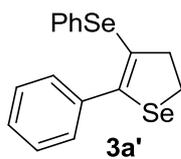


Figura 53: Espectro de RMN ^1H do composto **3a'** em CDCl_3 a 400 MHz.

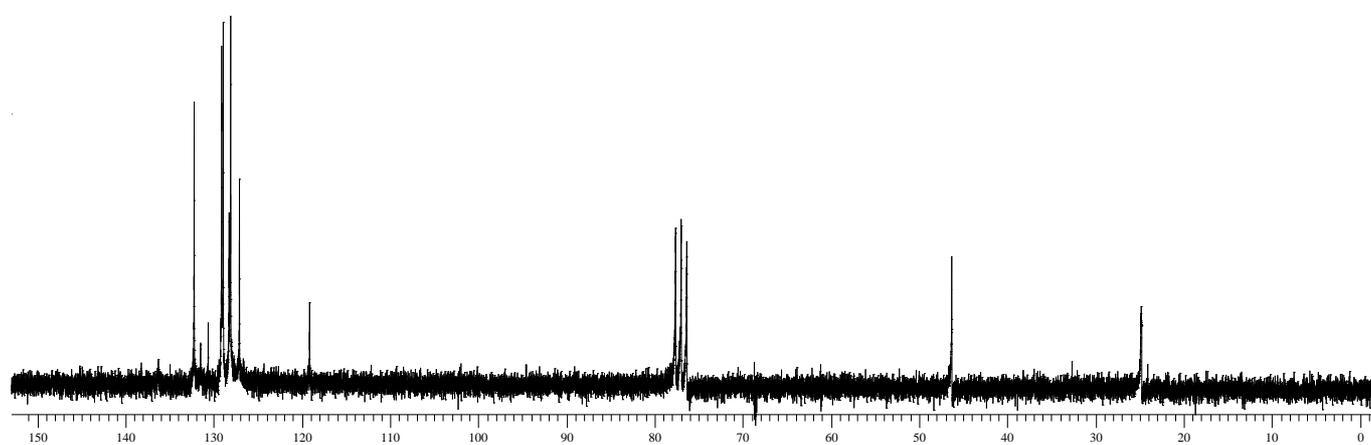


Figura 54: Espectro de RMN ^{13}C do composto **3a'** em CDCl_3 a 50 MHz

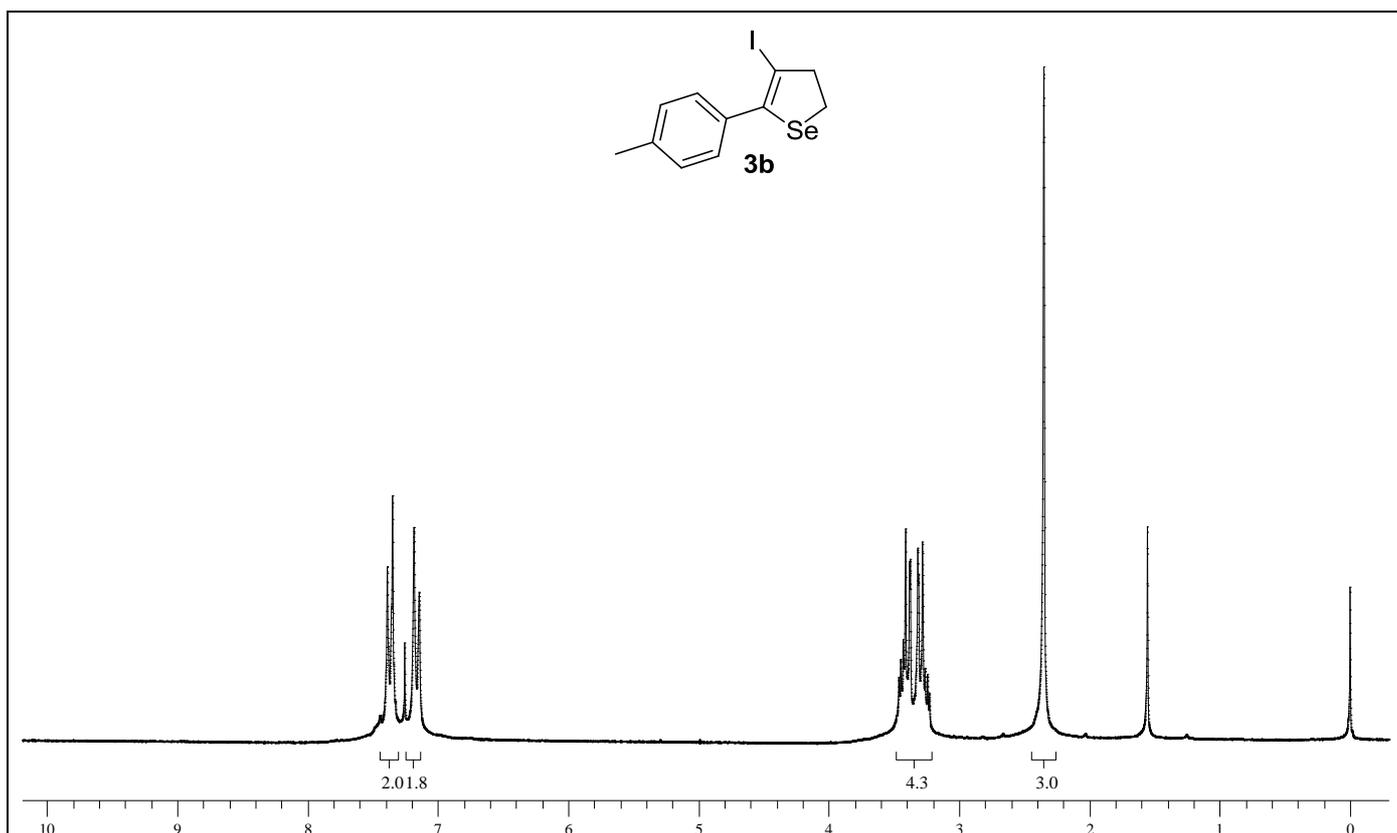


Figura 55: Espectro de RMN ¹H do composto **3b** em CDCl₃ a 200 MHz.

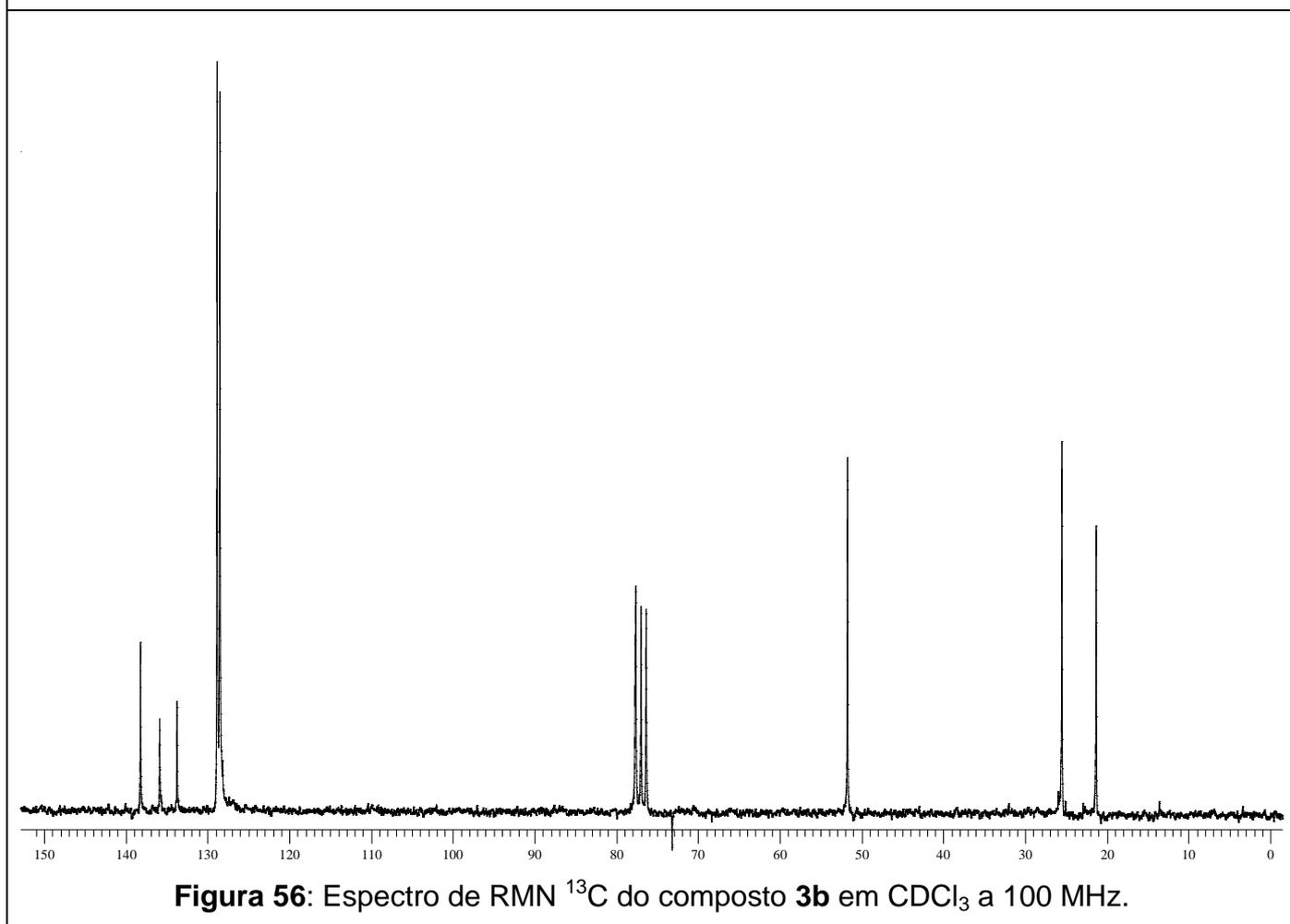
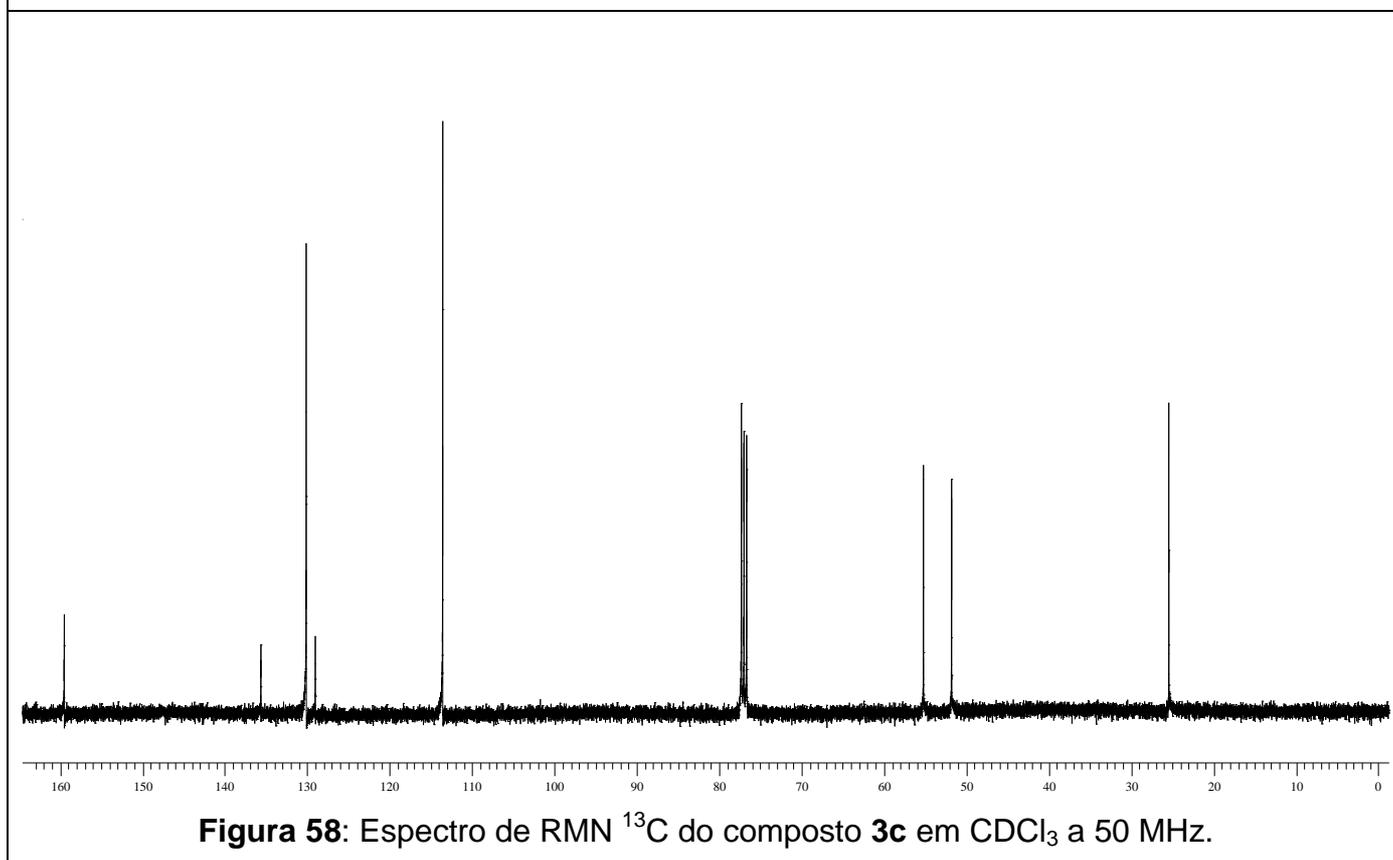
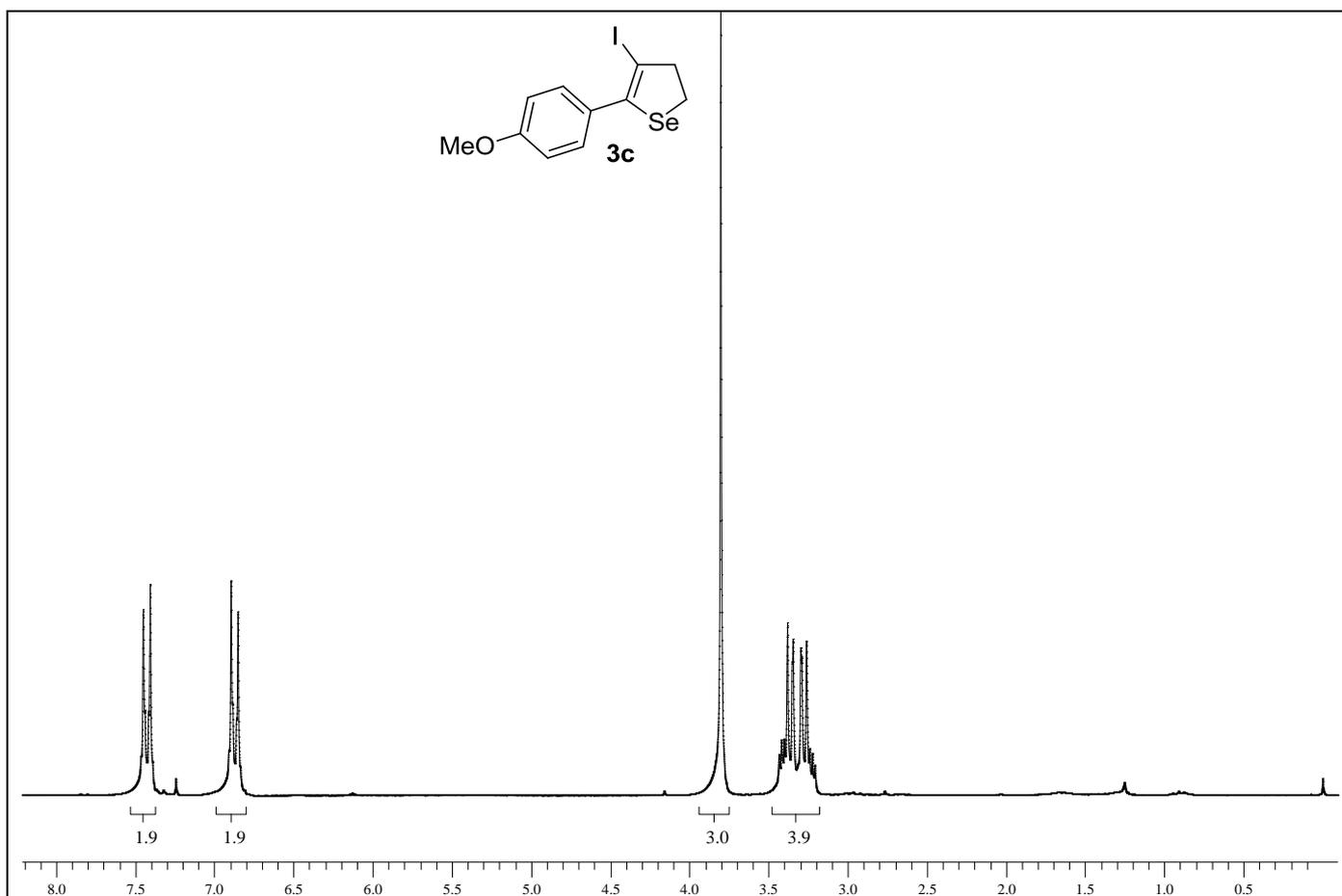


Figura 56: Espectro de RMN ¹³C do composto **3b** em CDCl₃ a 100 MHz.



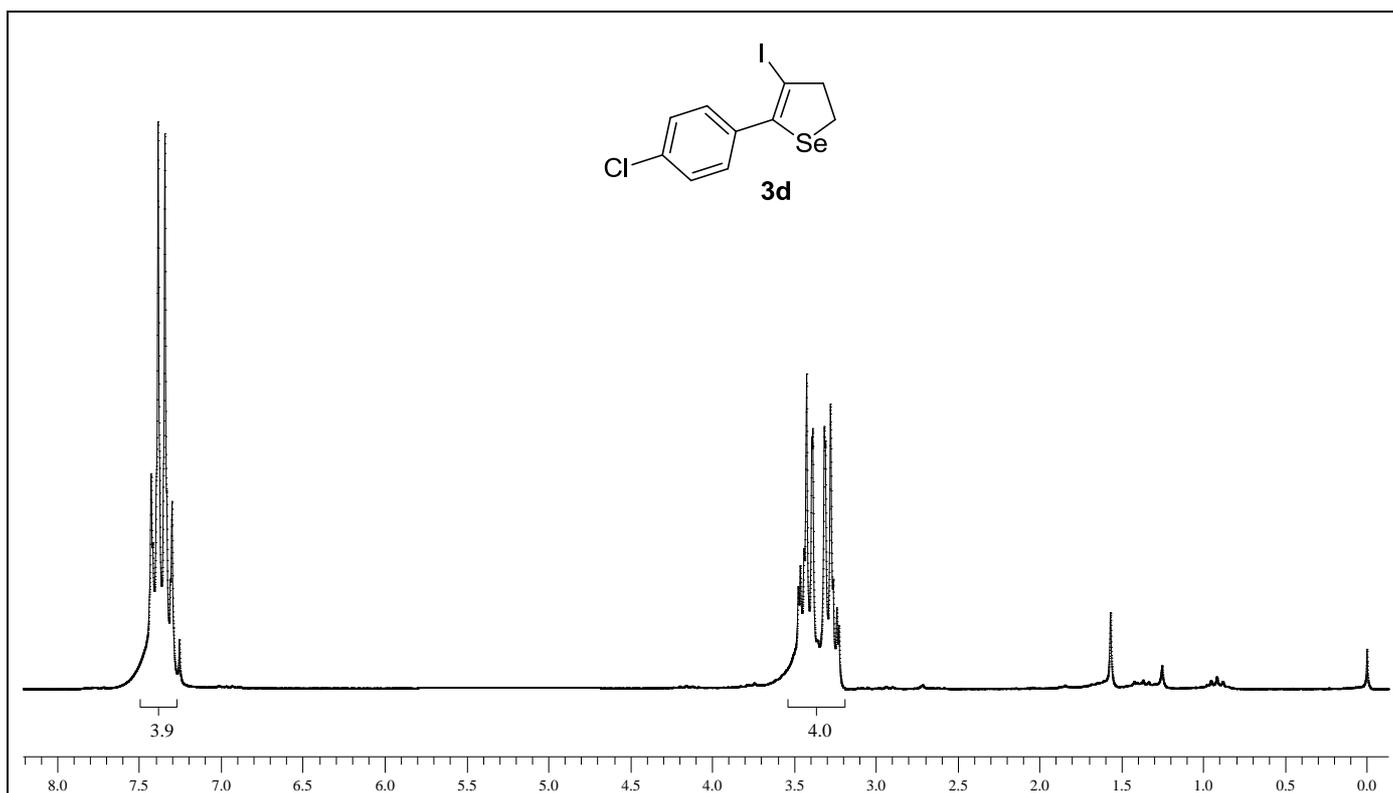


Figura 59: Espectro de RMN ^1H do composto **3d** em CDCl_3 a 200 MHz.

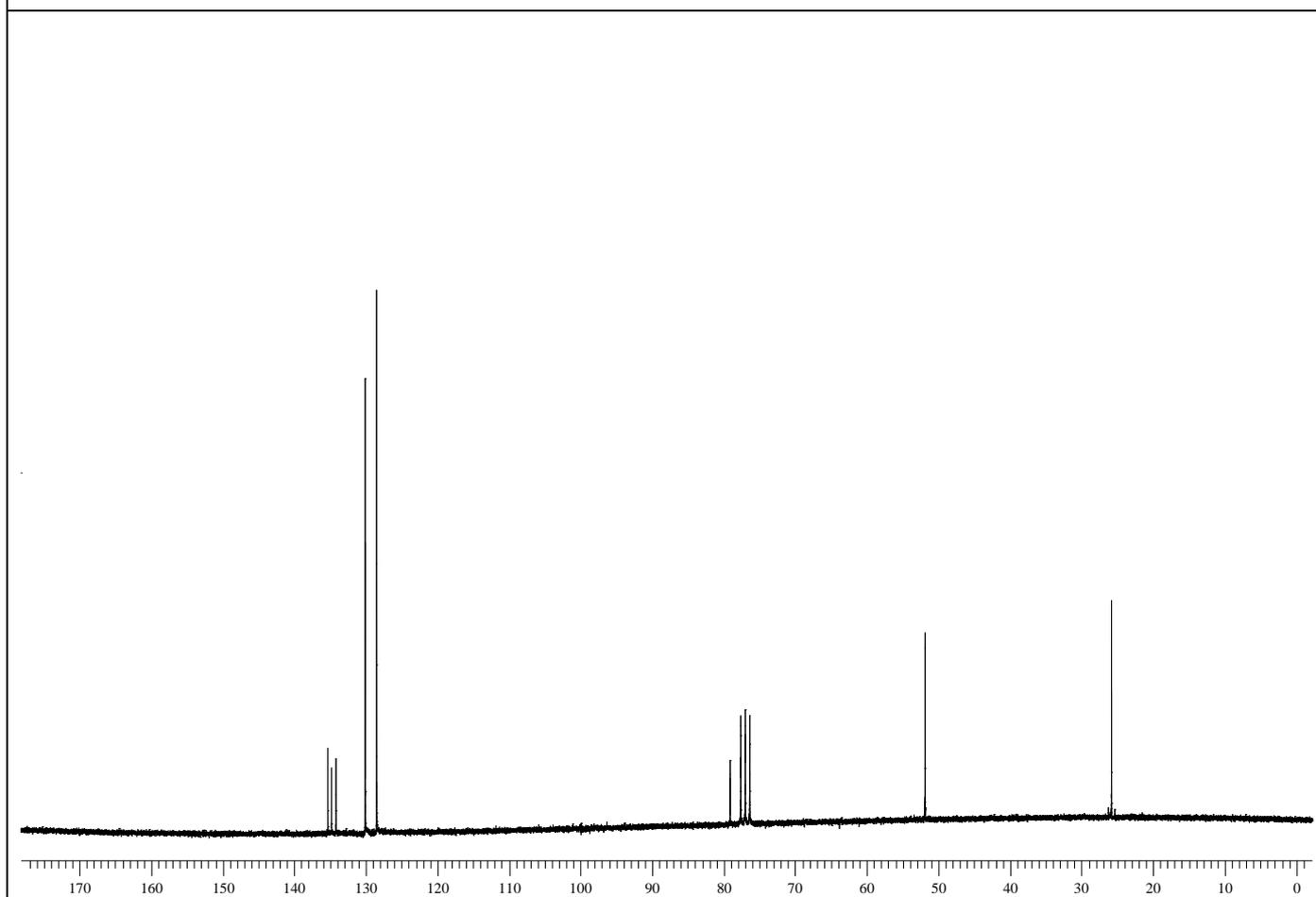
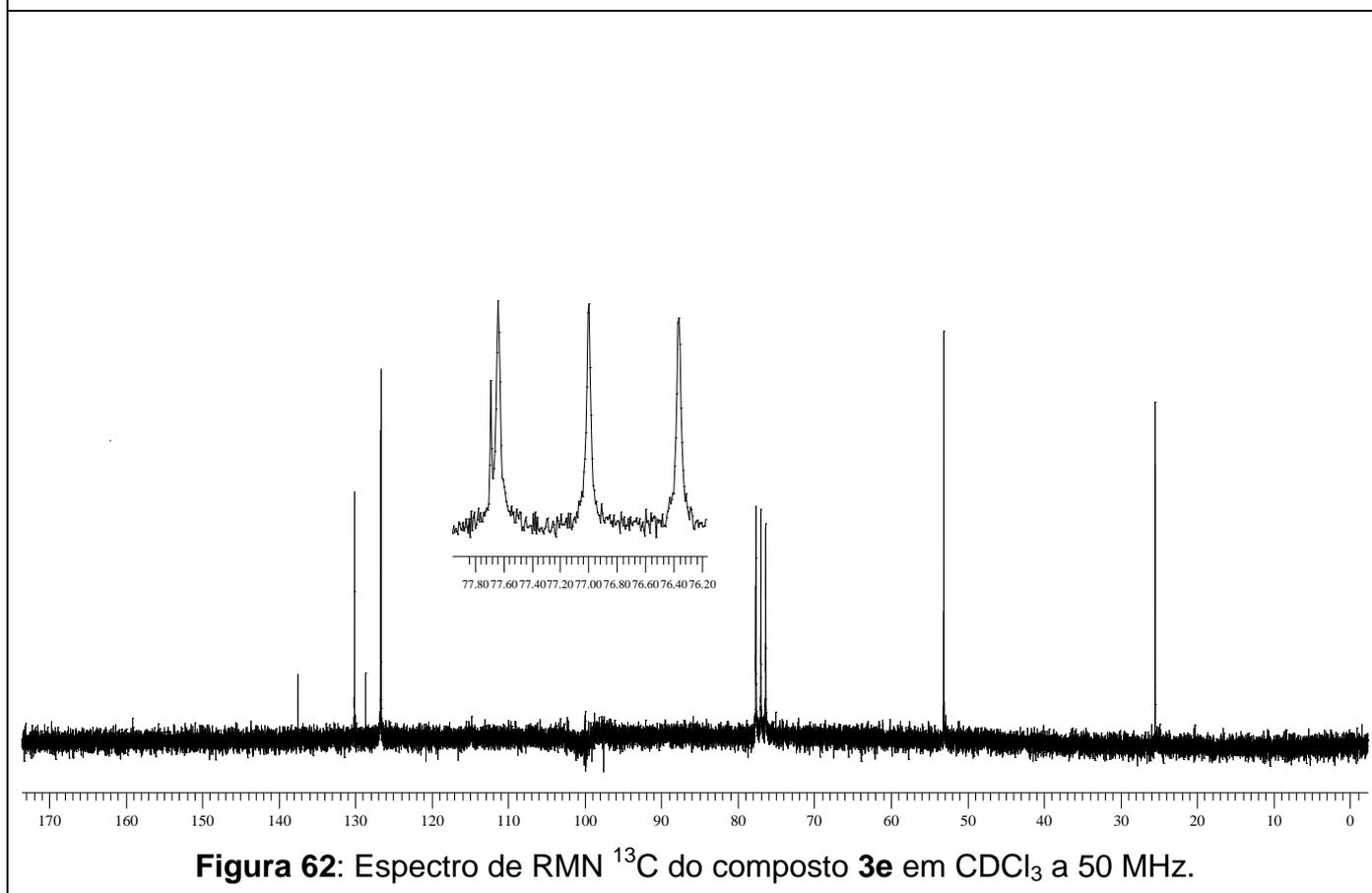
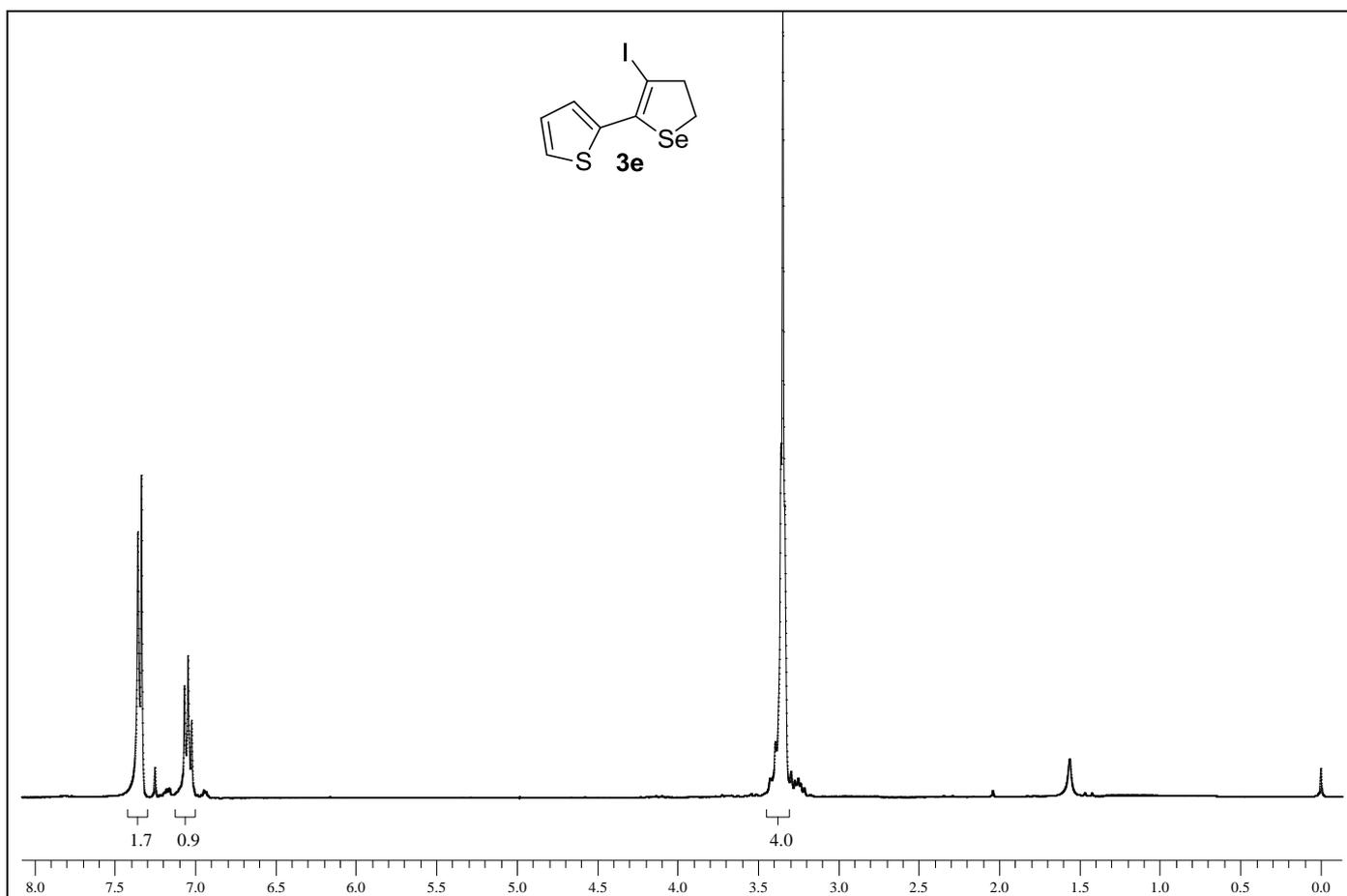


Figura 60: Espectro de RMN ^{13}C do composto **3d** em CDCl_3 a 50 MHz.



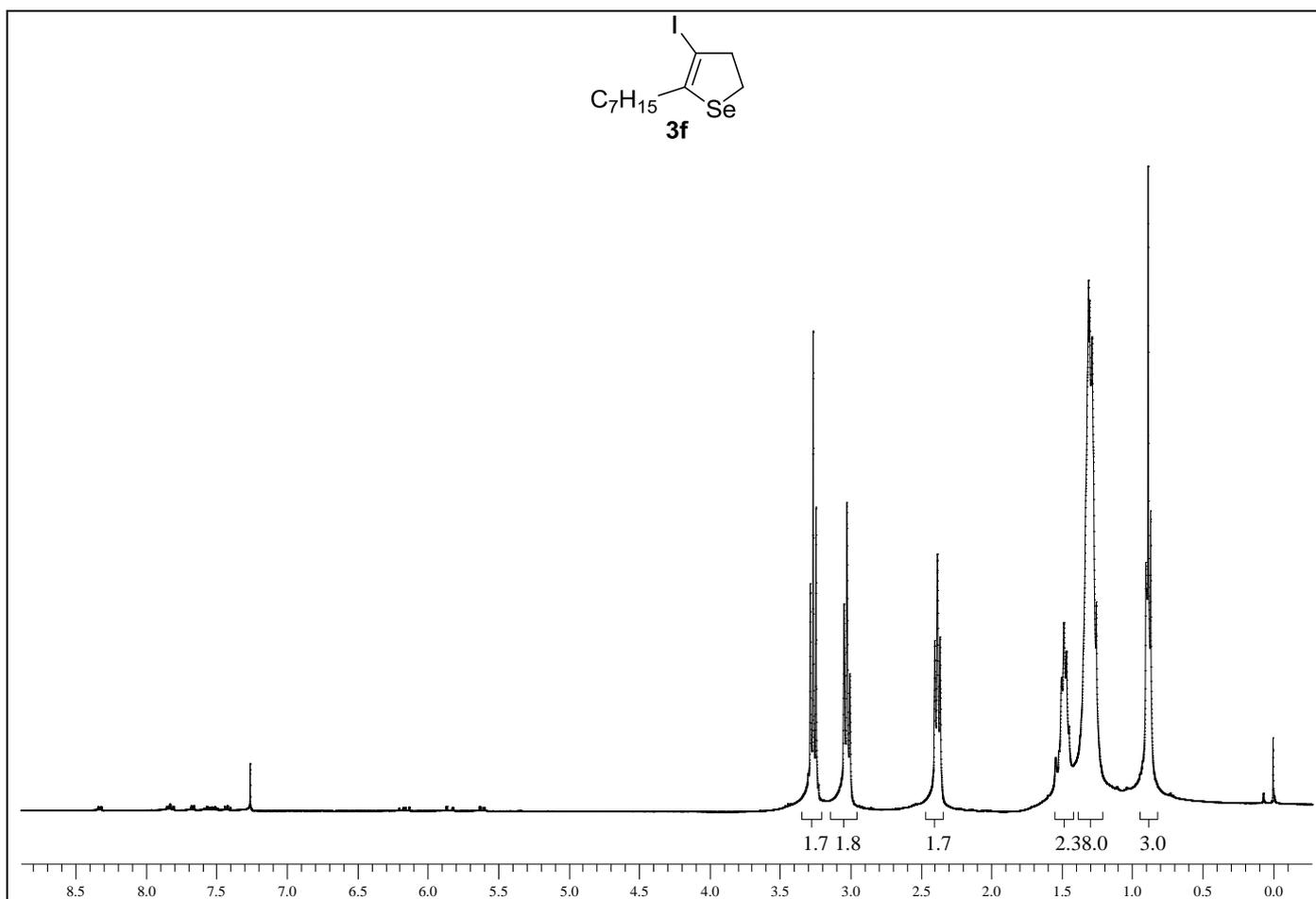


Figura 63: Espectro de RMN 1H do composto **3f** em $CDCl_3$ a 200 MHz.

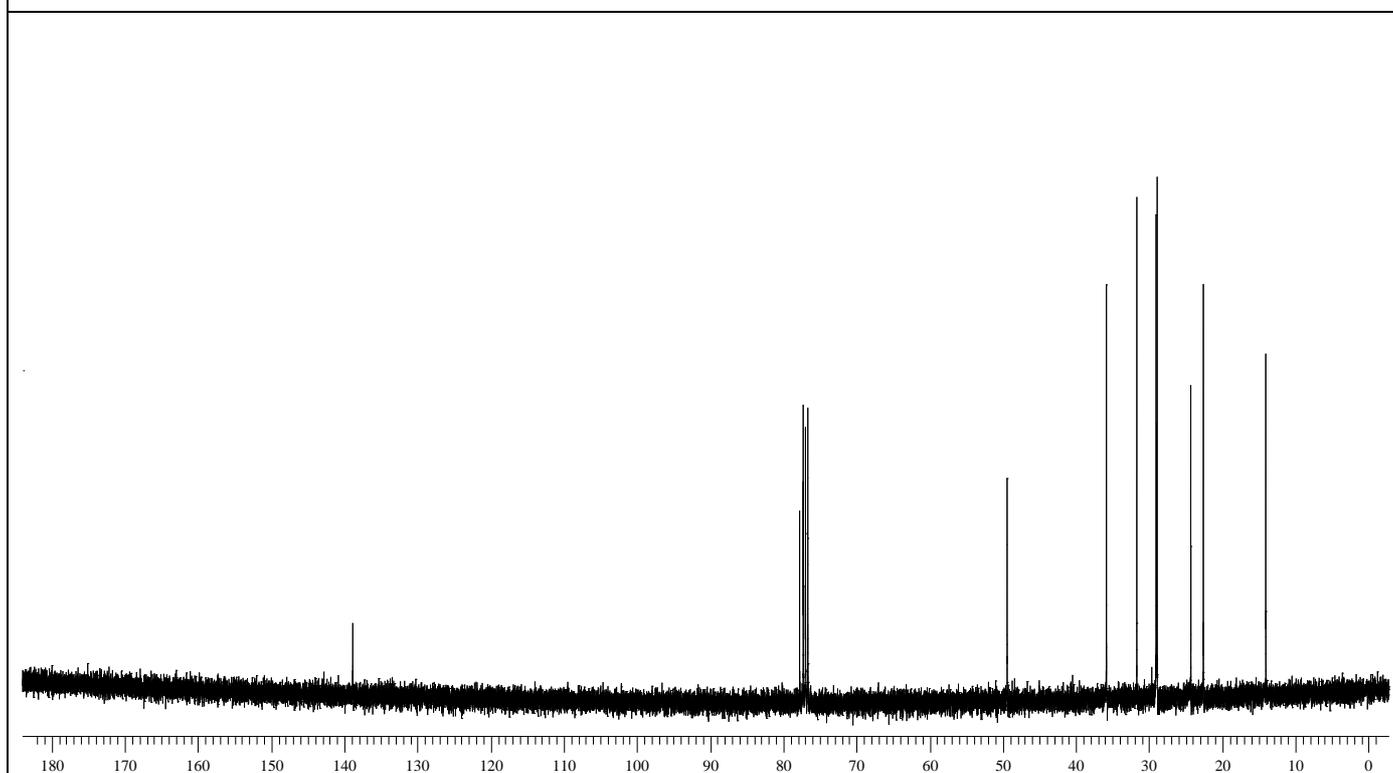


Figura 64: Espectro de RMN ^{13}C do composto **3f** em $CDCl_3$ a 100 MHz.

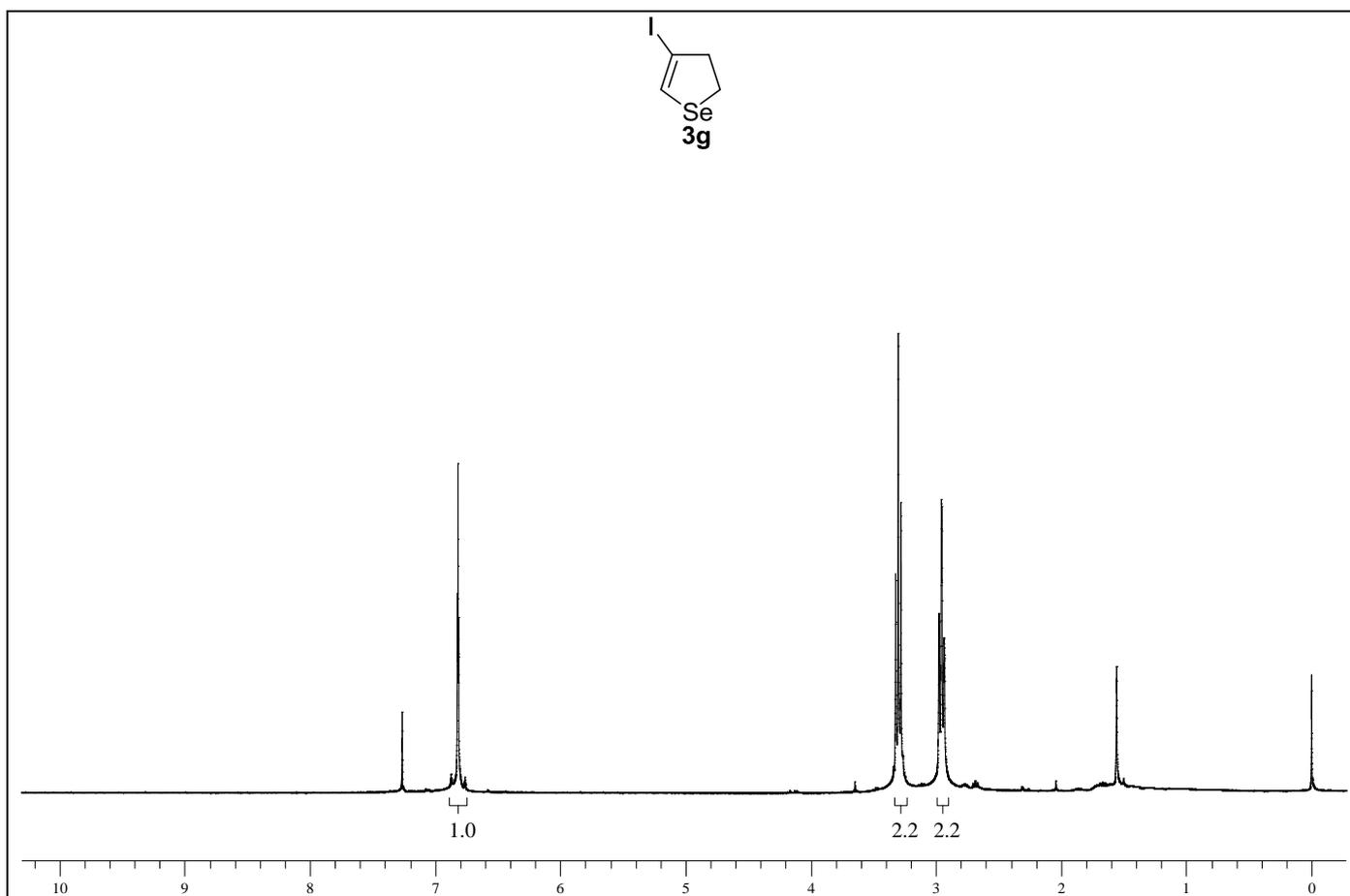


Figura 65: Espectro de RMN ^1H do composto **3g** em CDCl_3 a 400 MHz.

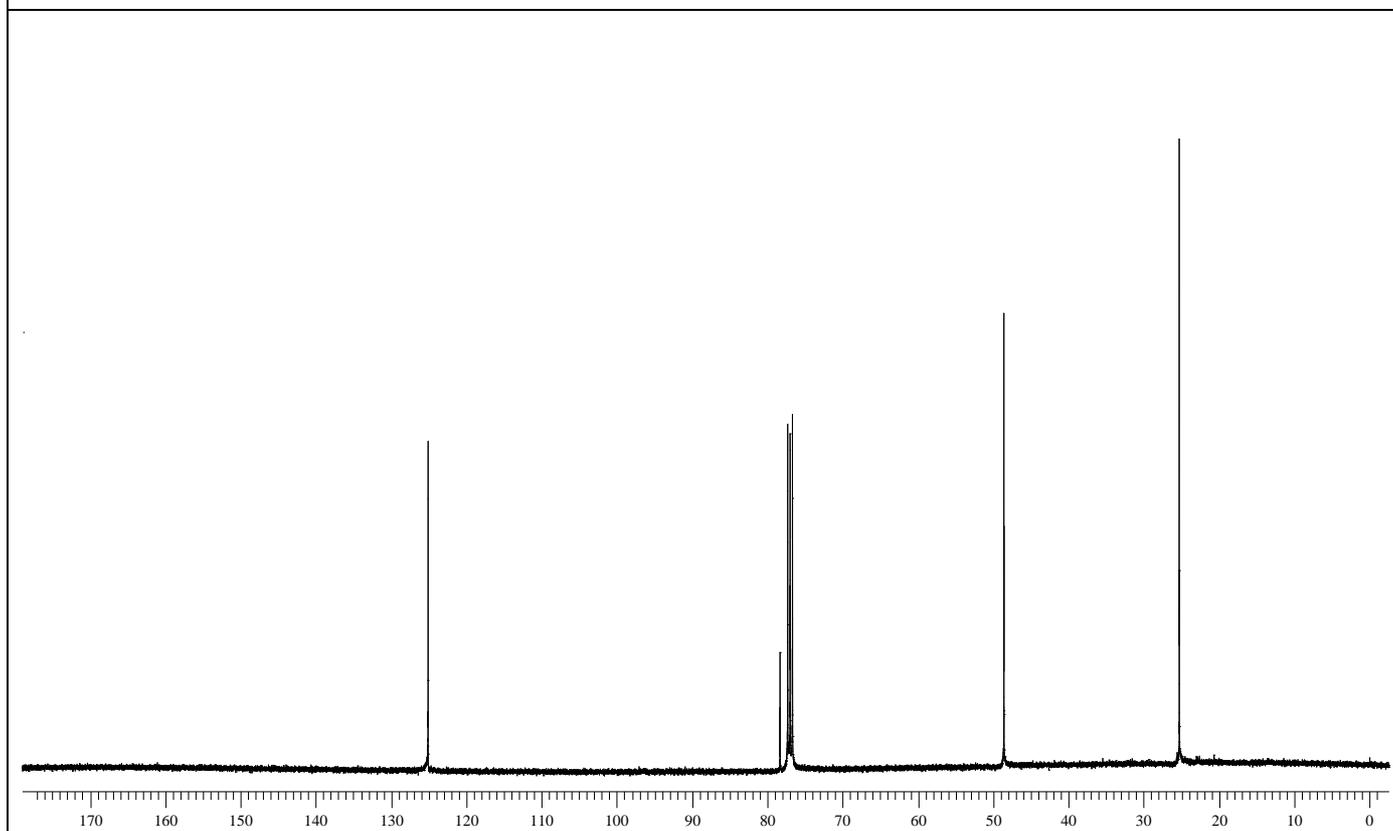
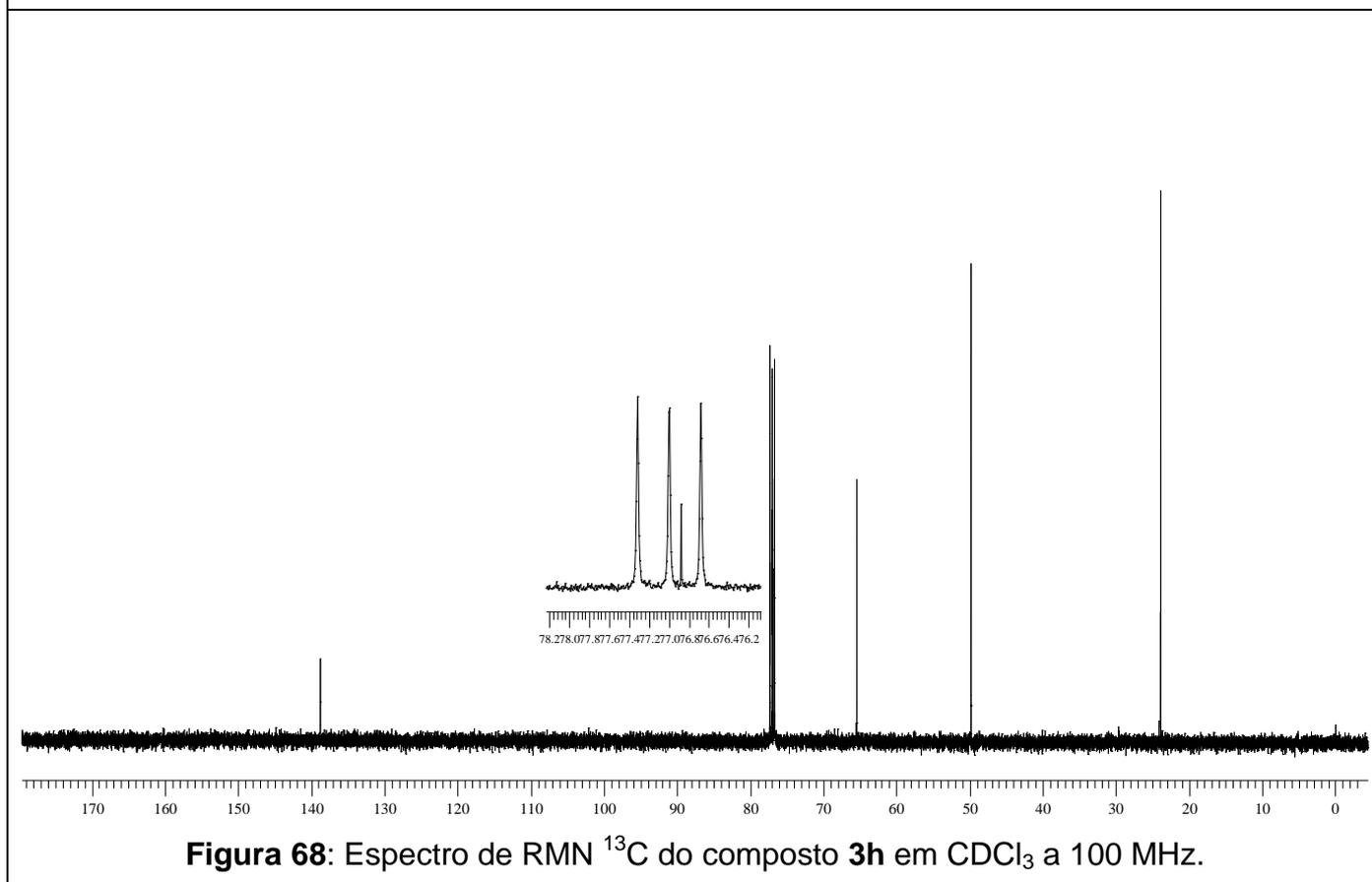
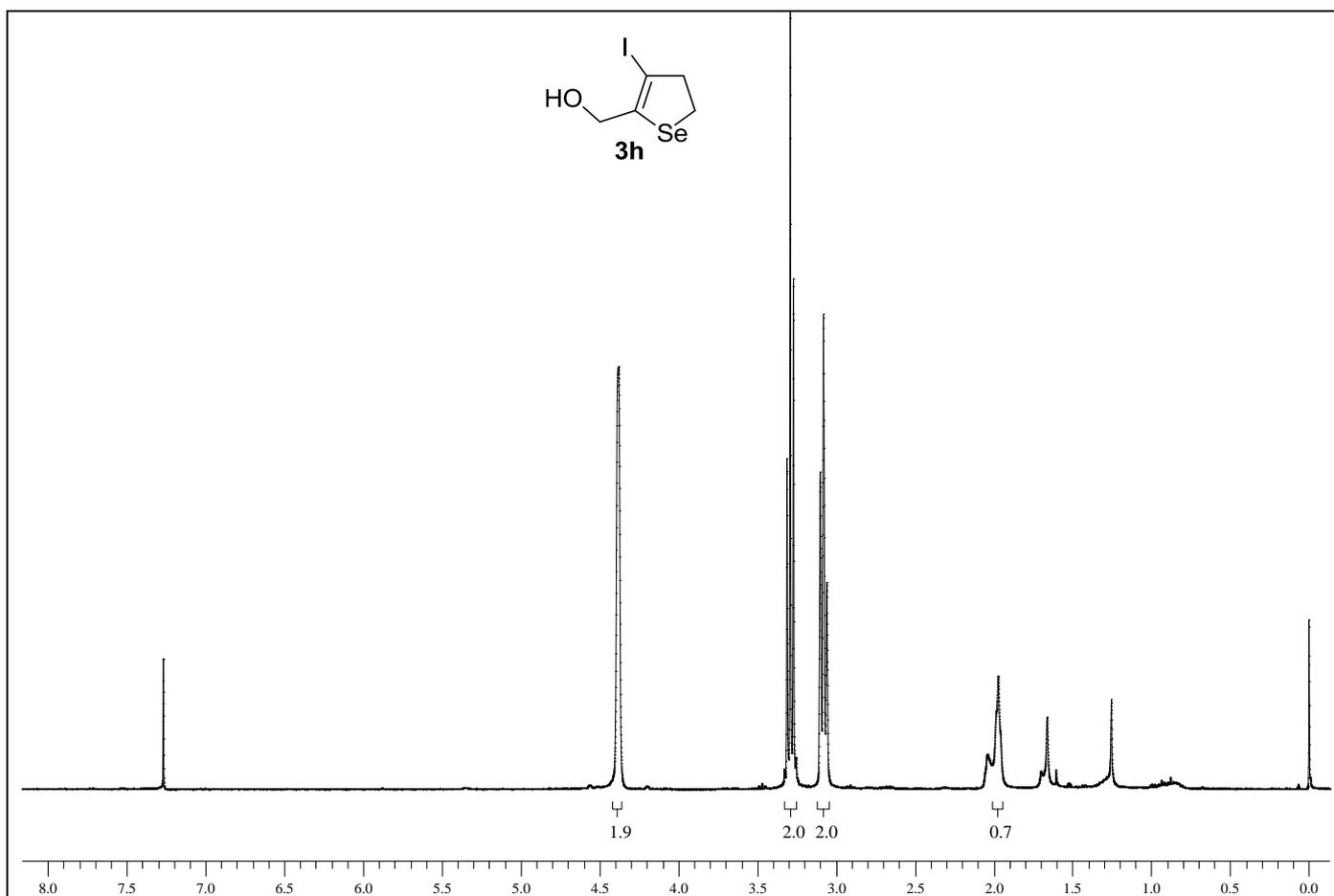
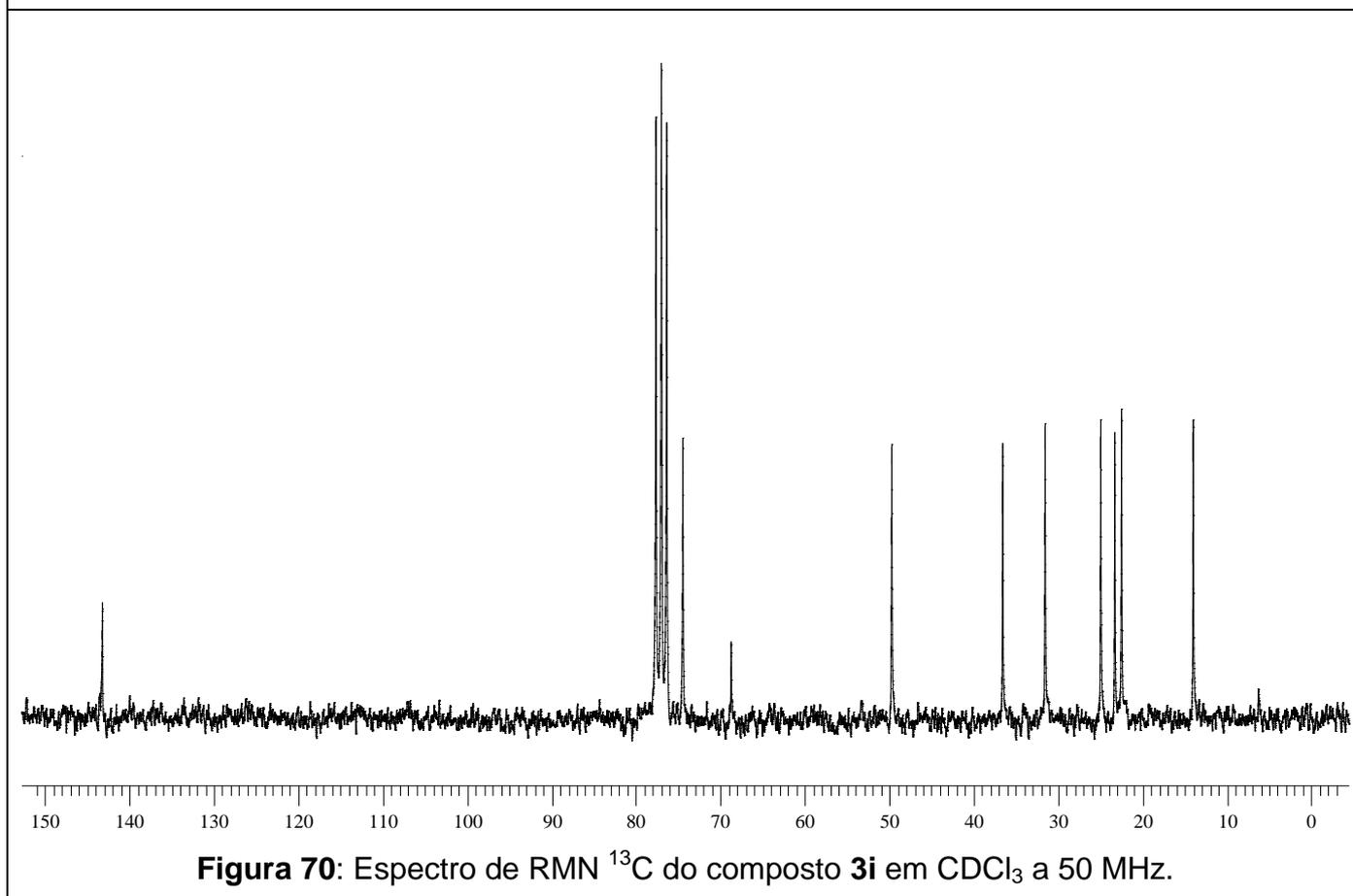
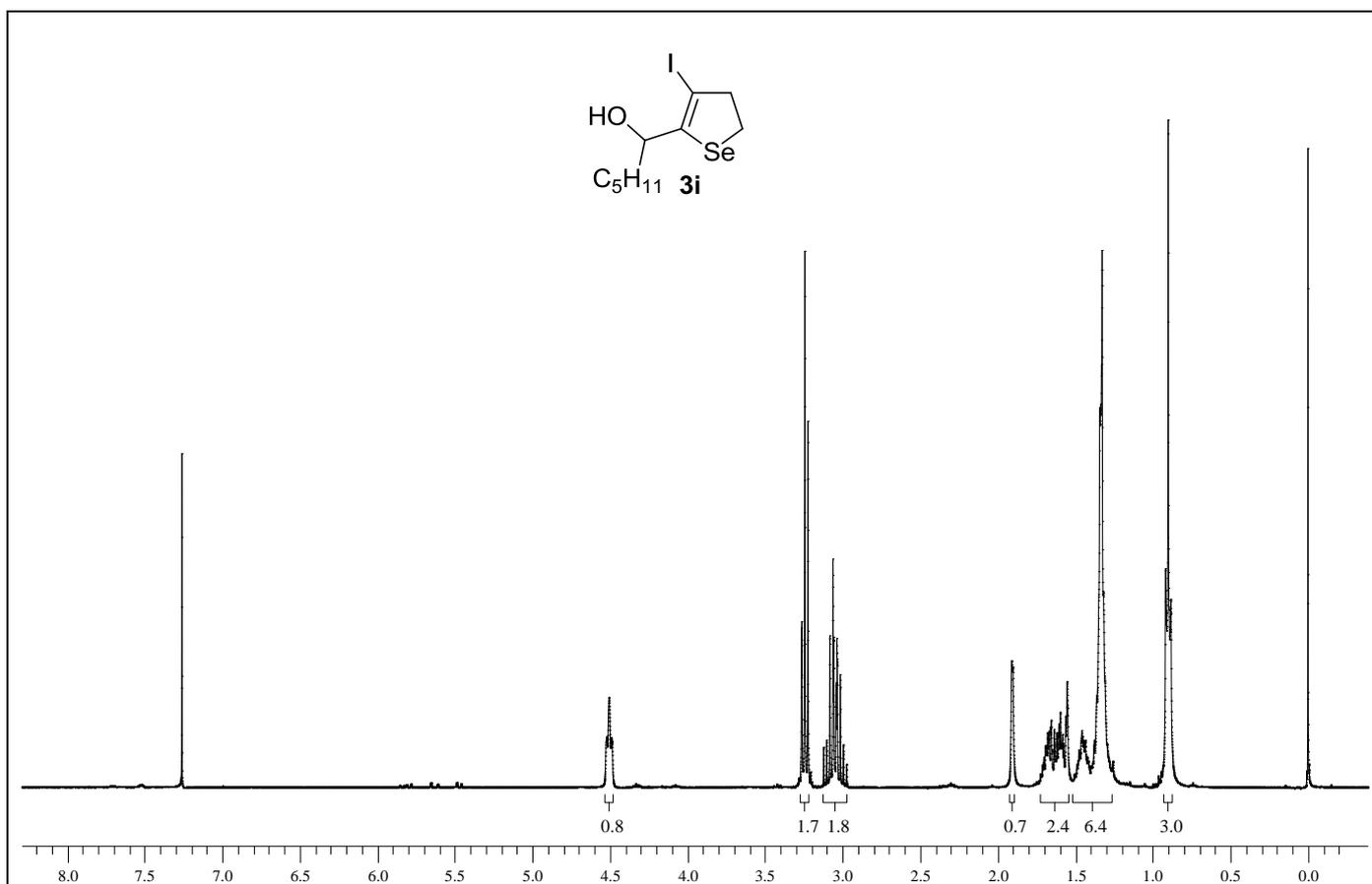


Figura 66: Espectro de RMN ^{13}C do composto **3g** em CDCl_3 a 100 MHz.





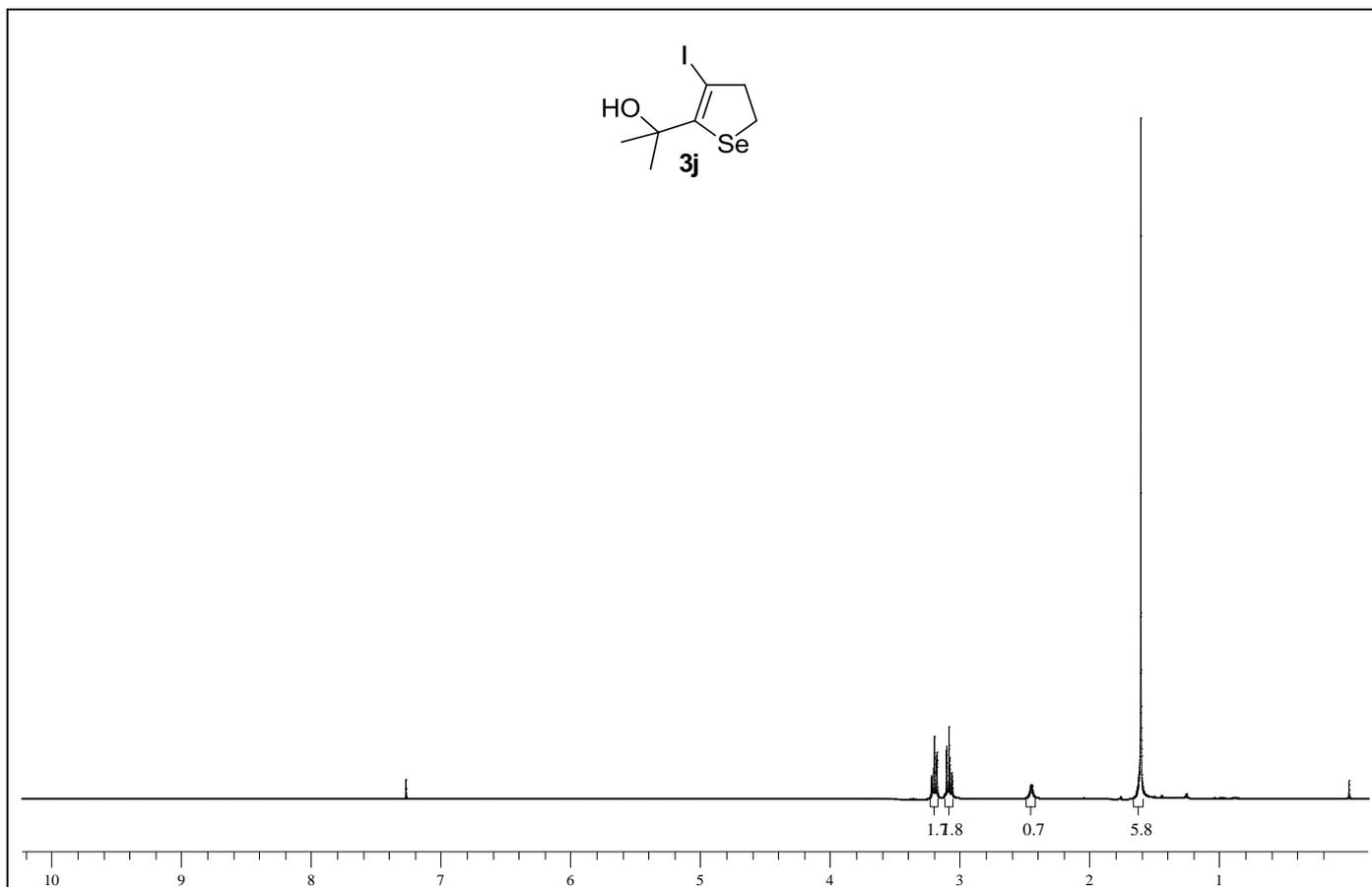


Figura 71: Espectro de RMN ¹H do composto **3j** em CDCl₃ a 200 MHz.

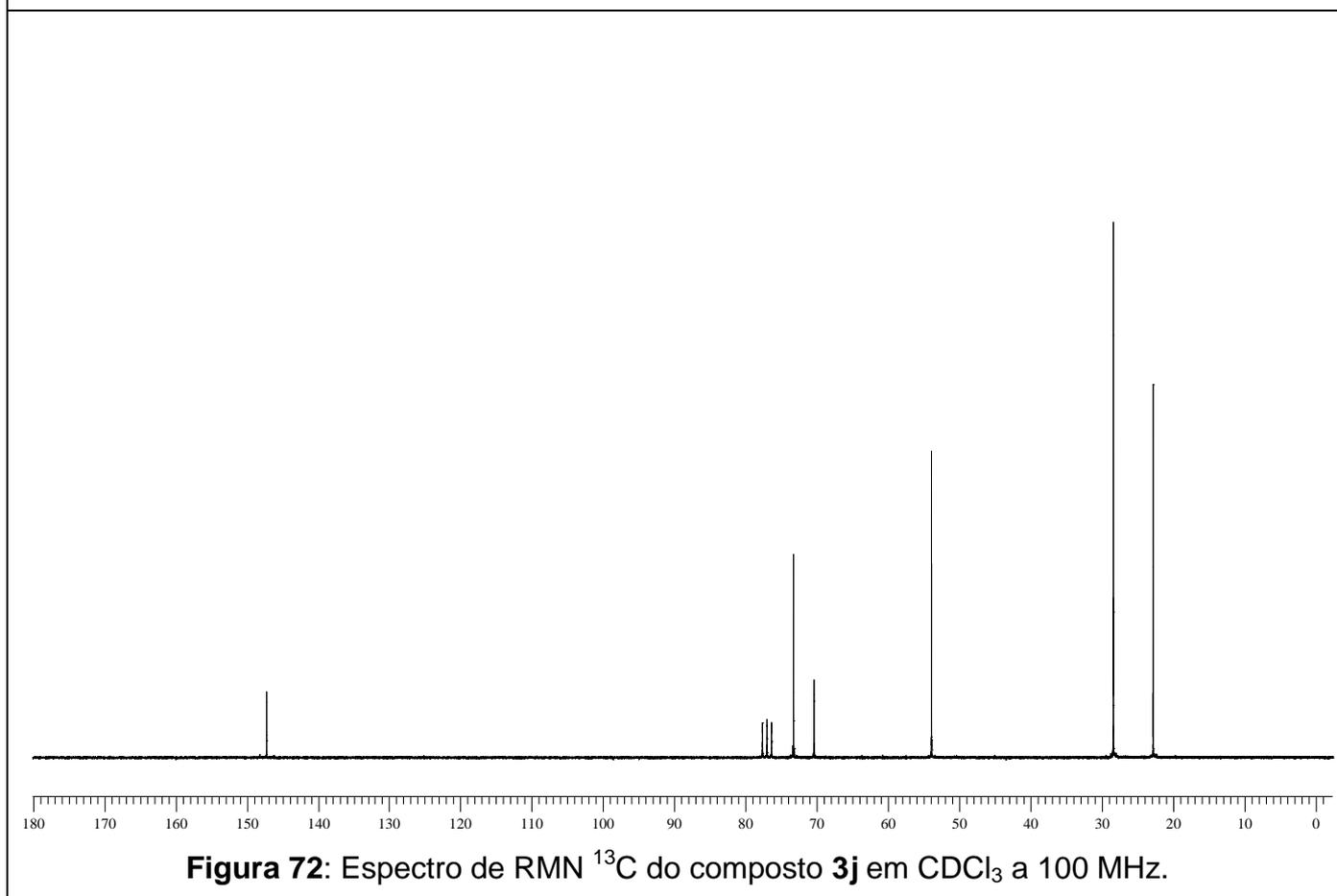
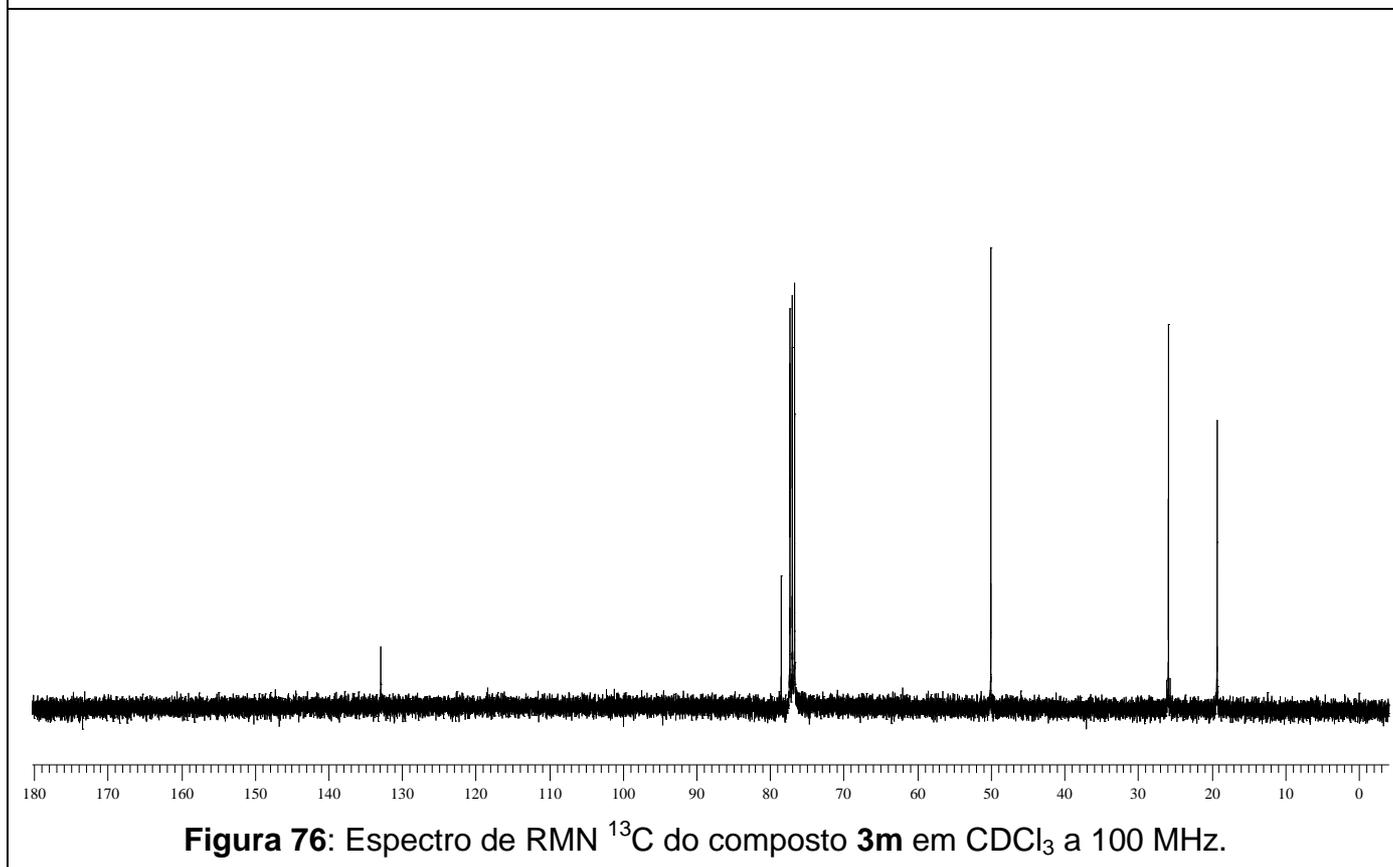
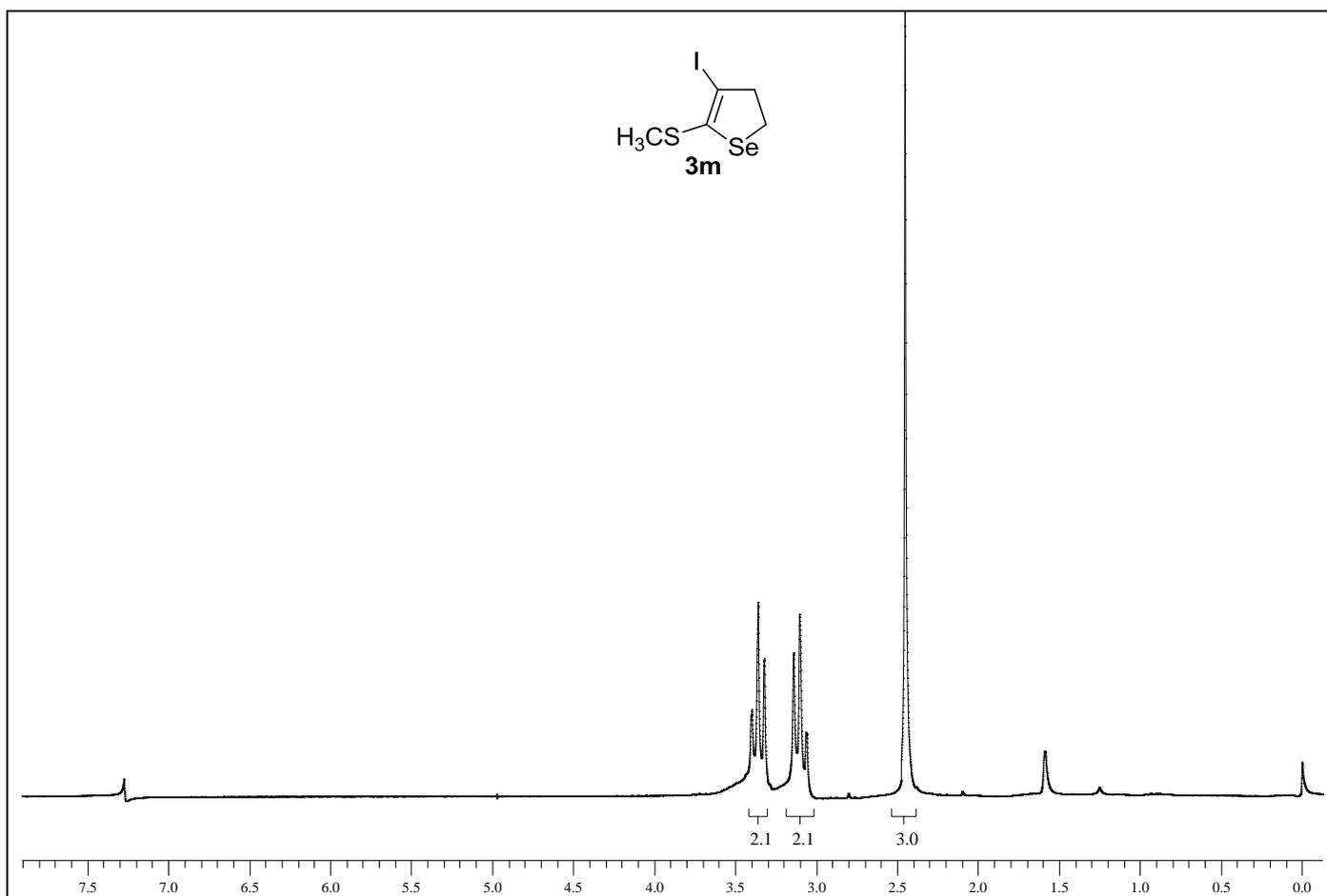
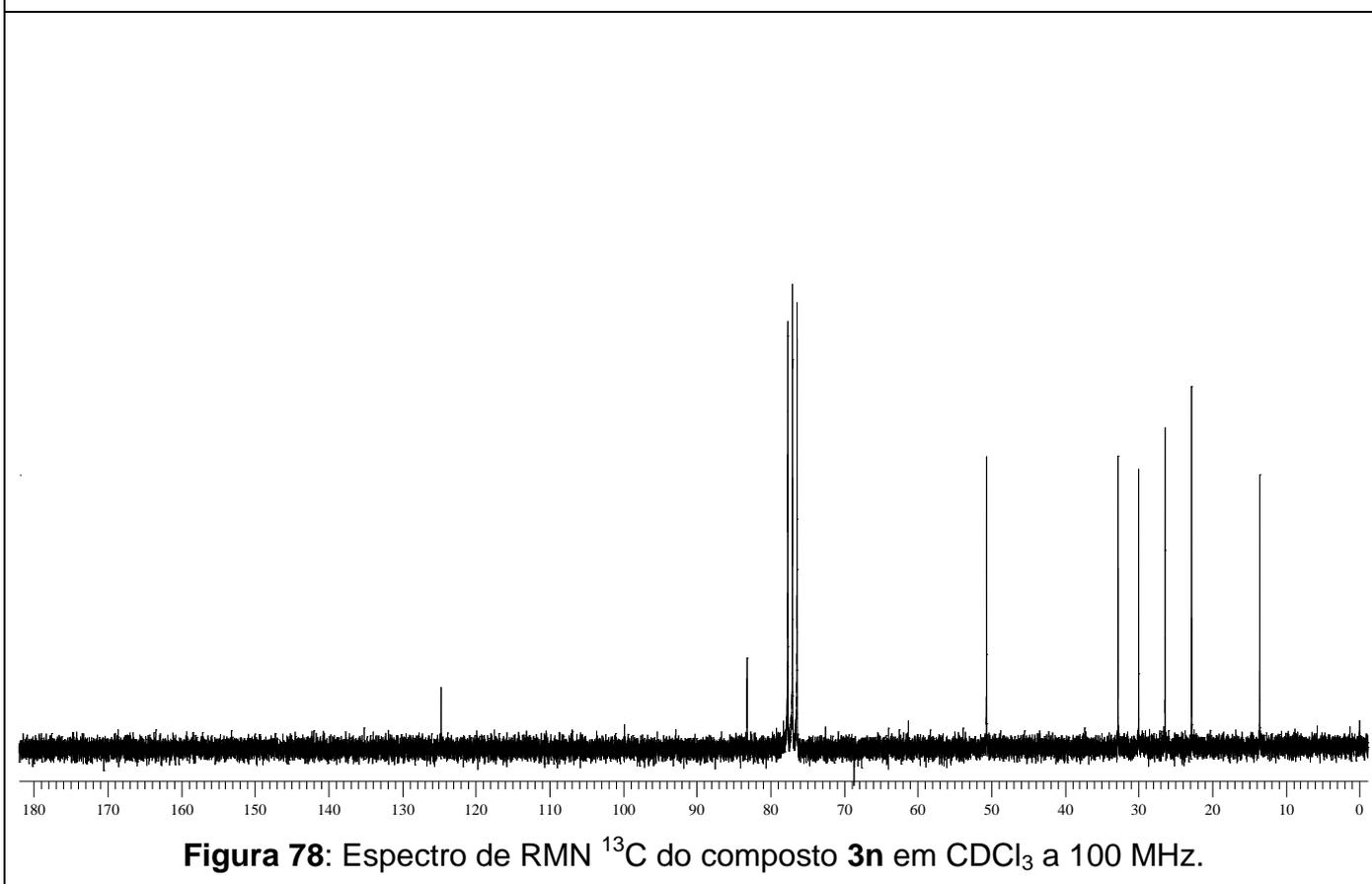
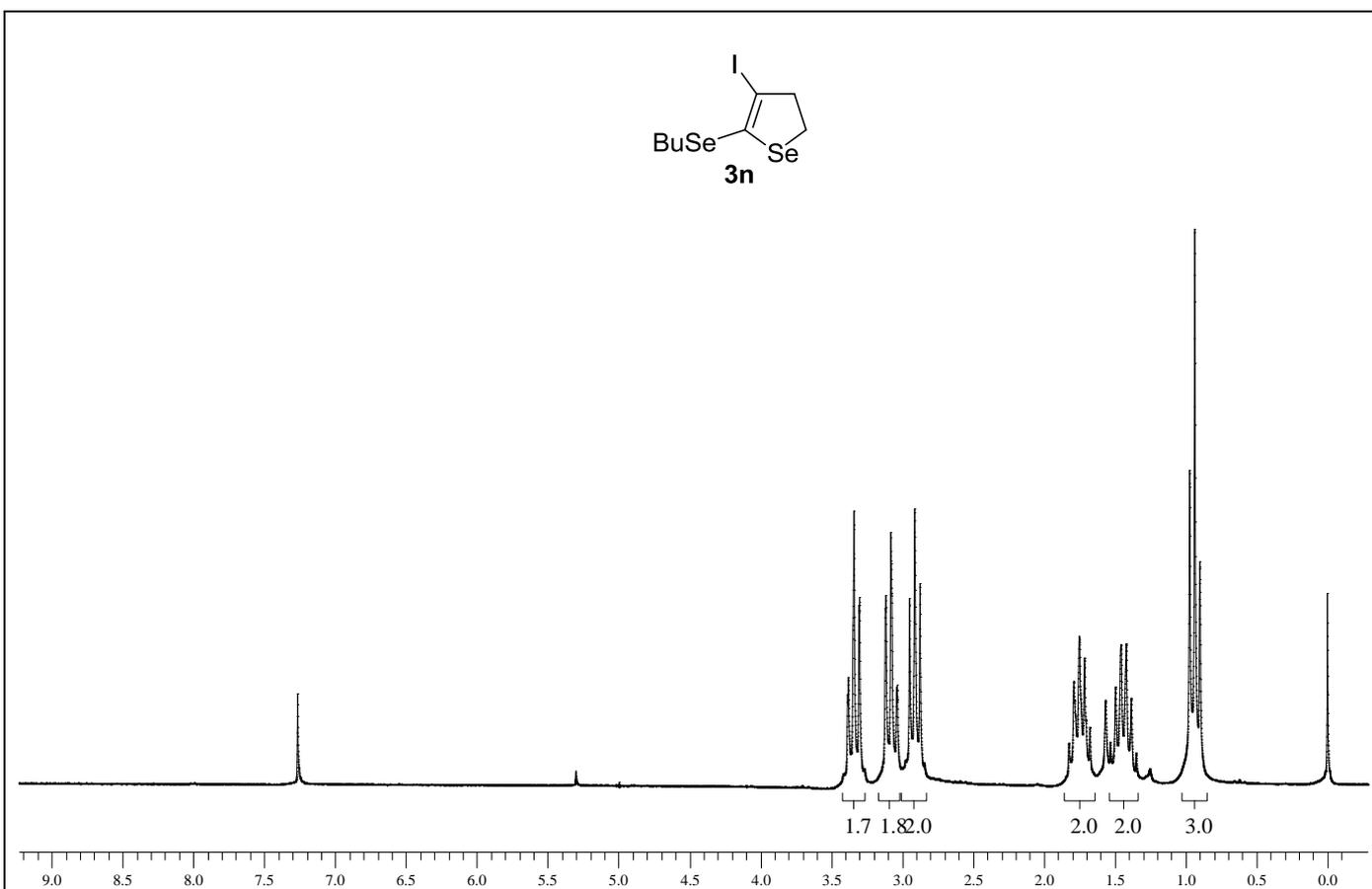


Figura 72: Espectro de RMN ¹³C do composto **3j** em CDCl₃ a 100 MHz.





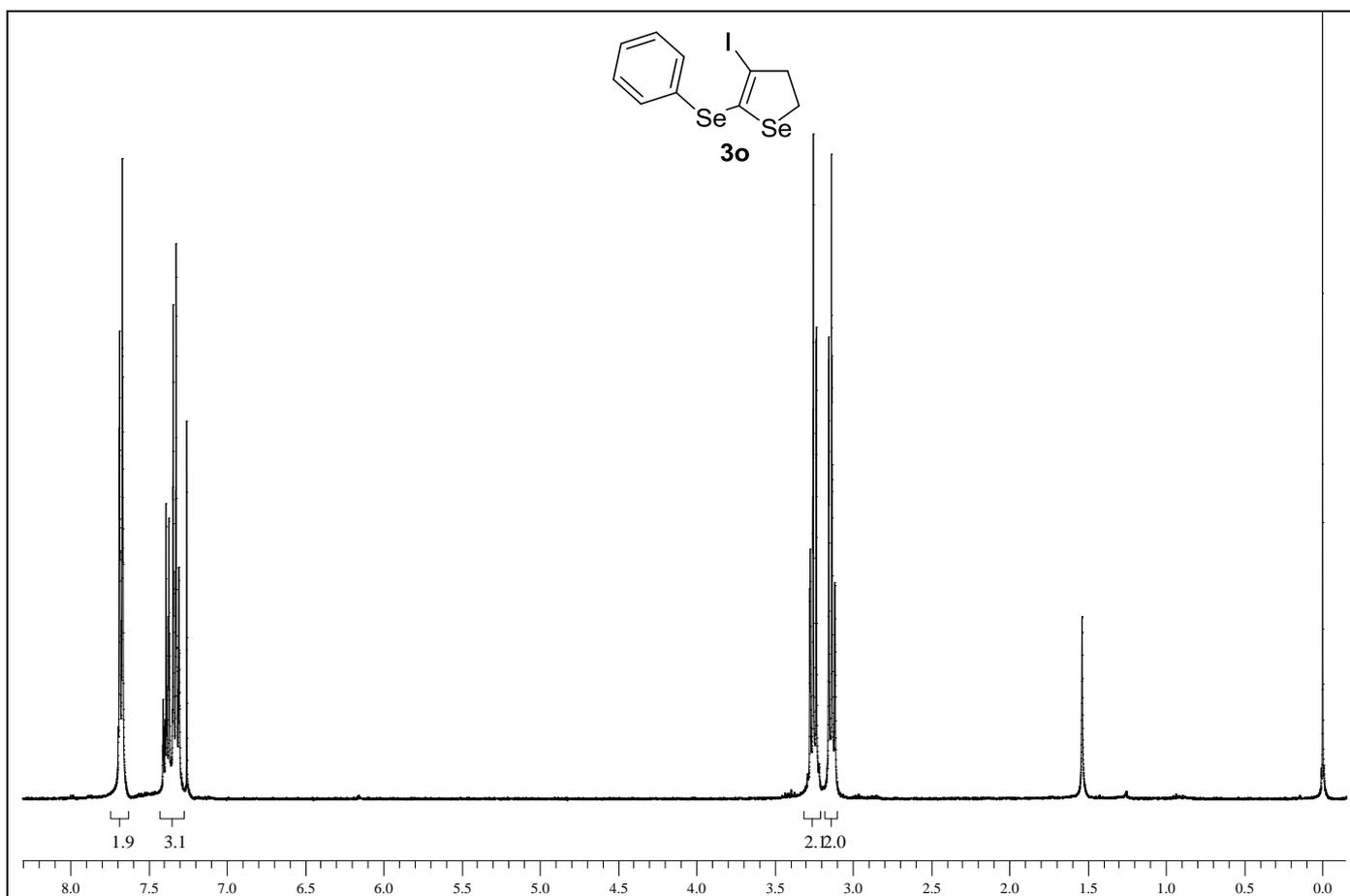


Figura 79: Espectro de RMN ^1H do composto **3o** em CDCl_3 a 400 MHz.

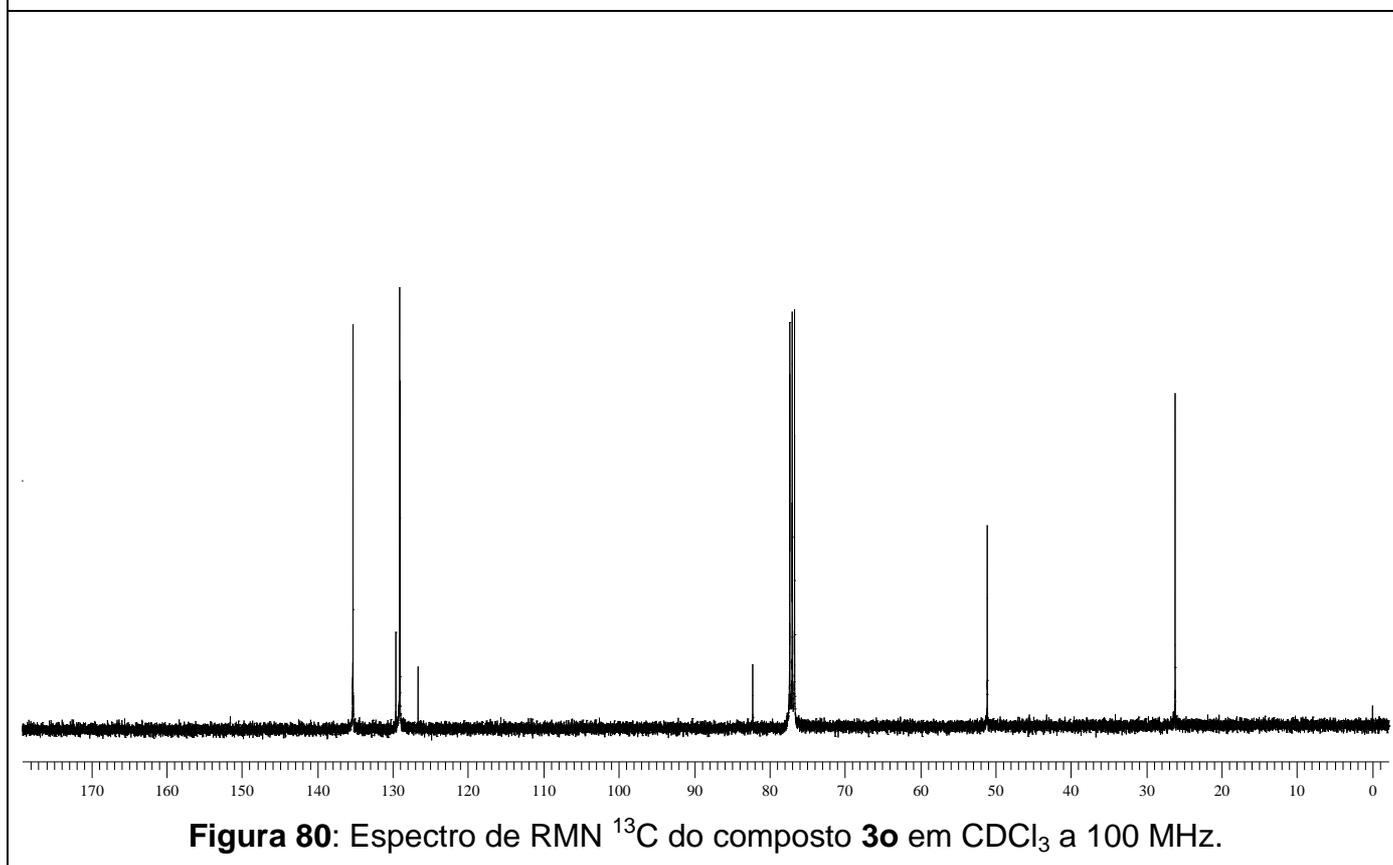
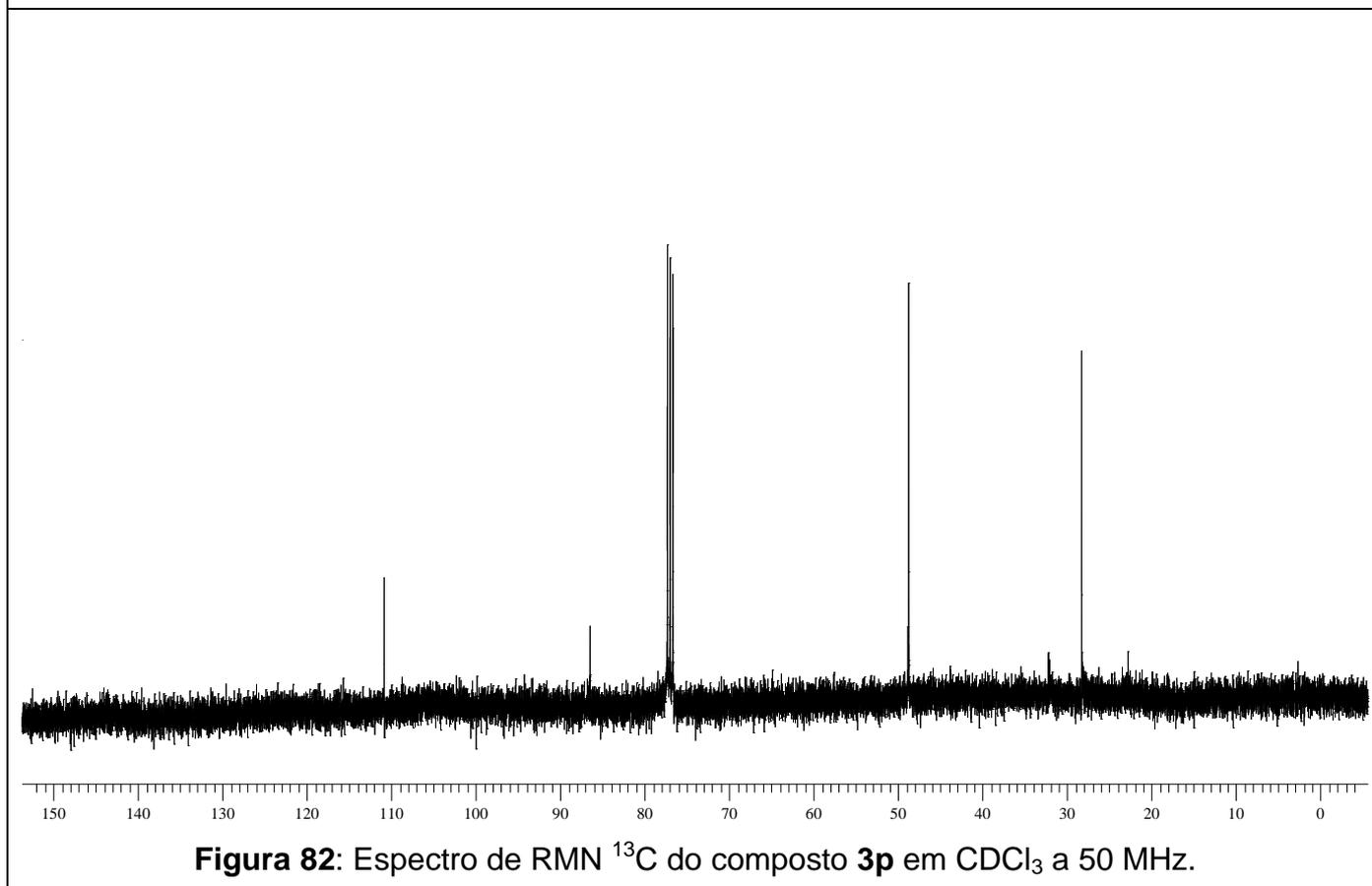
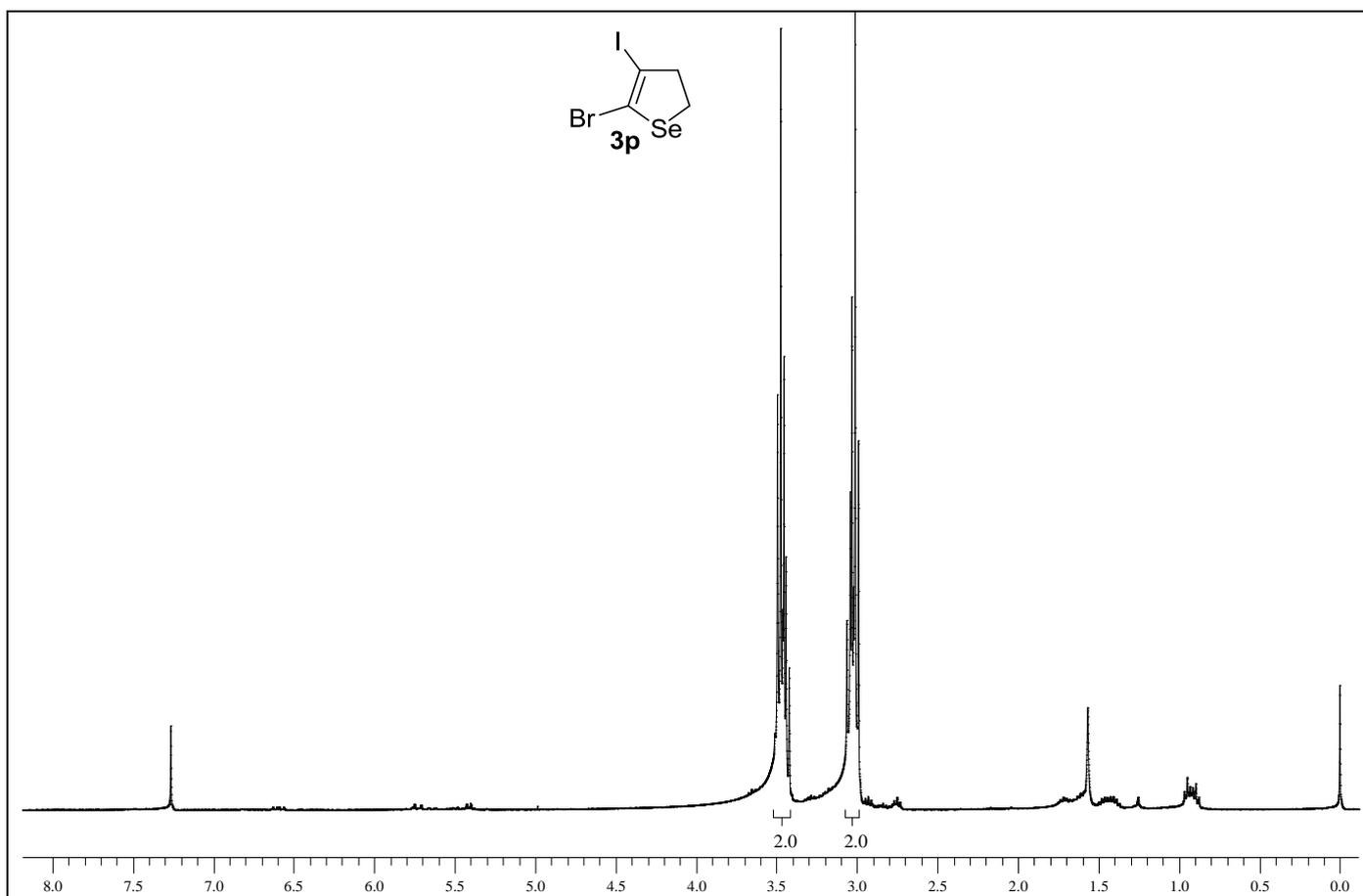
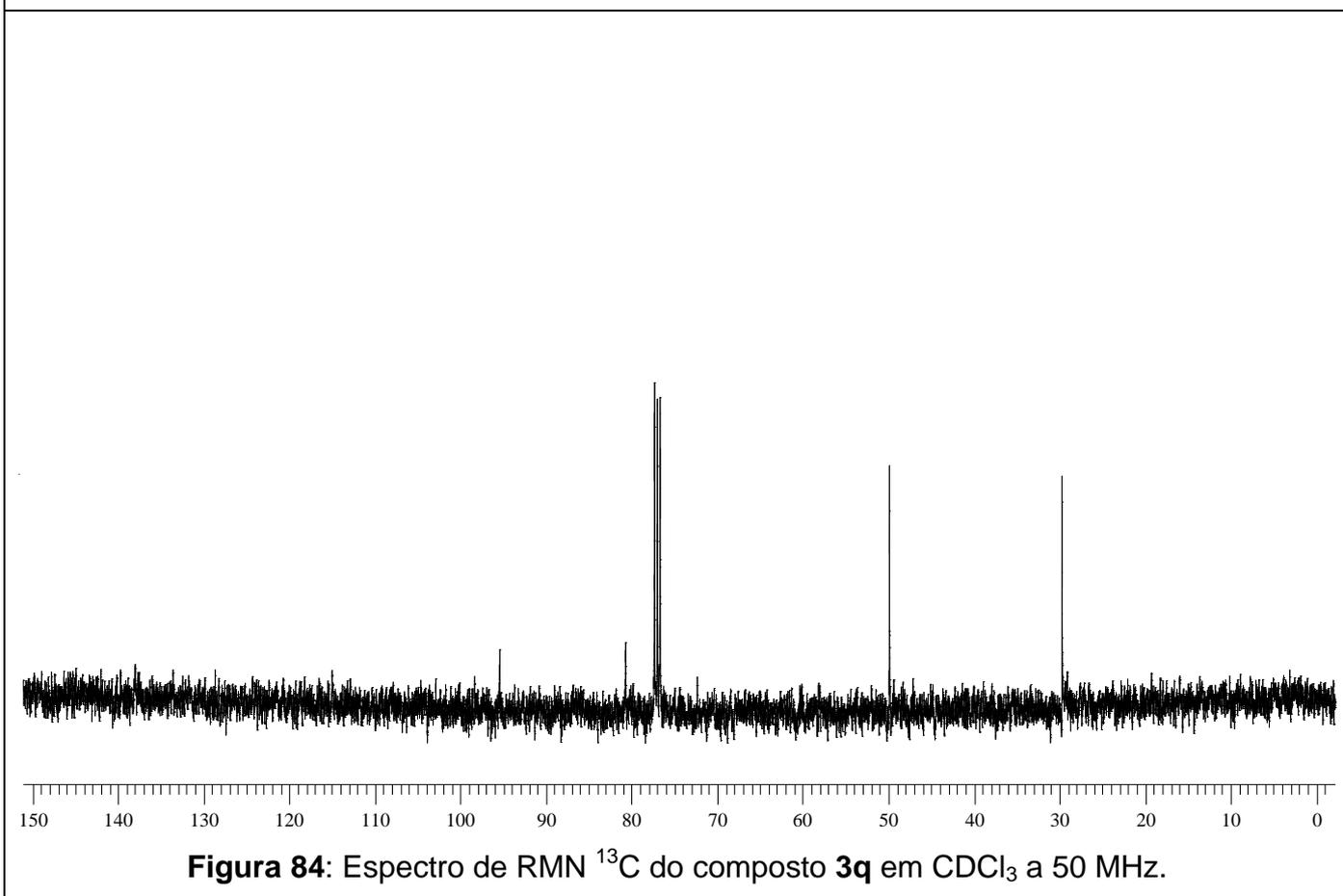
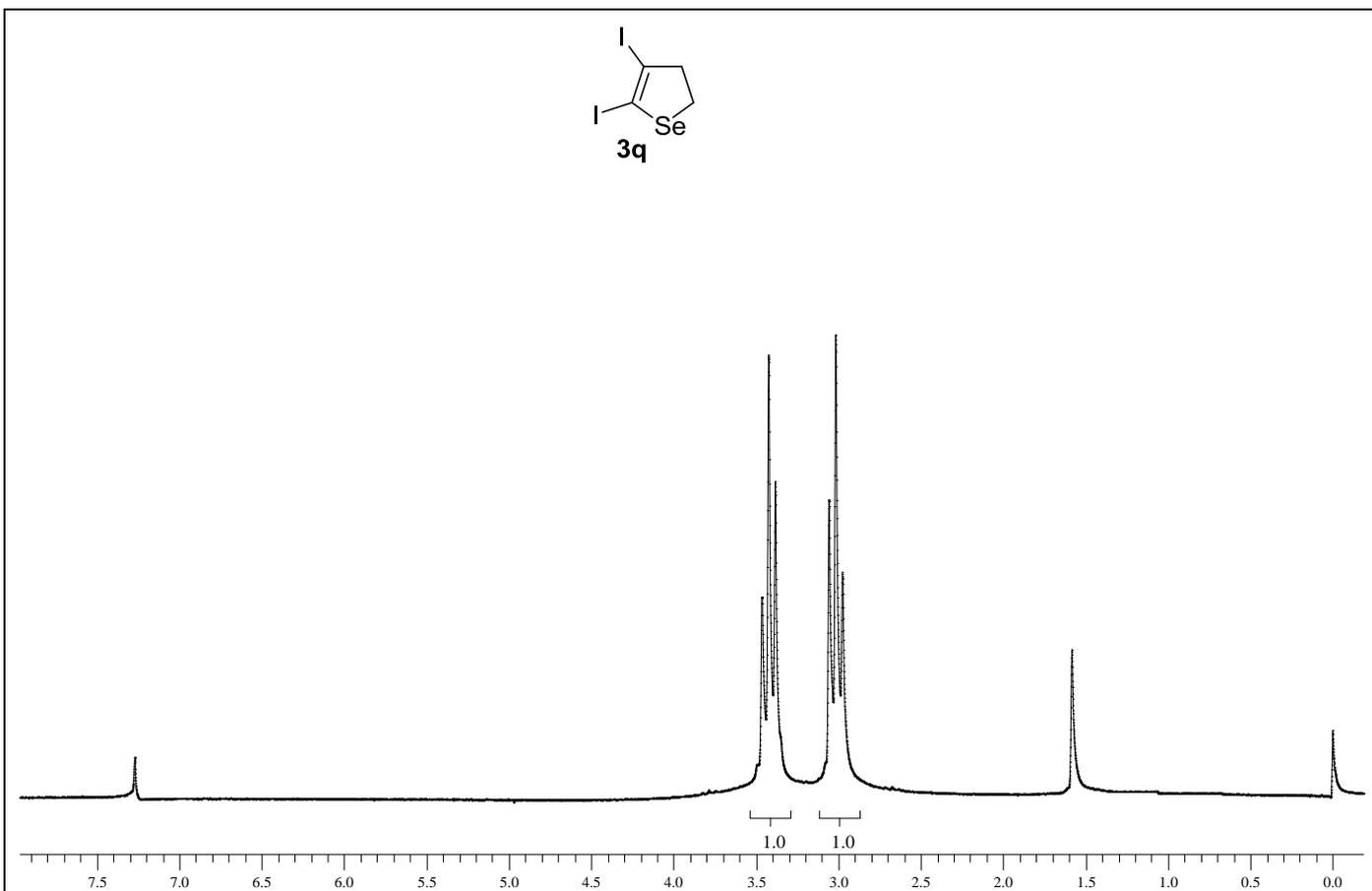
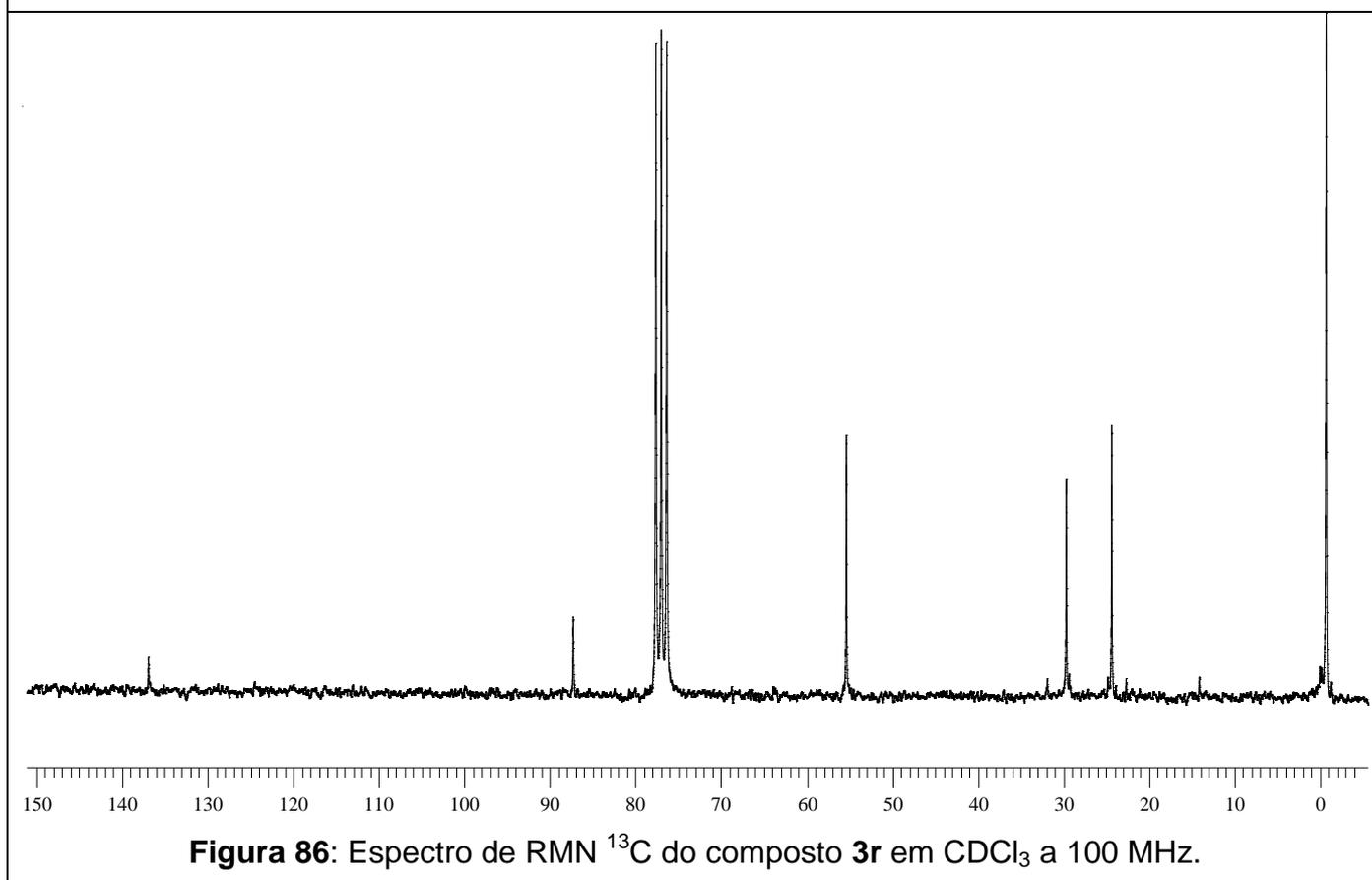
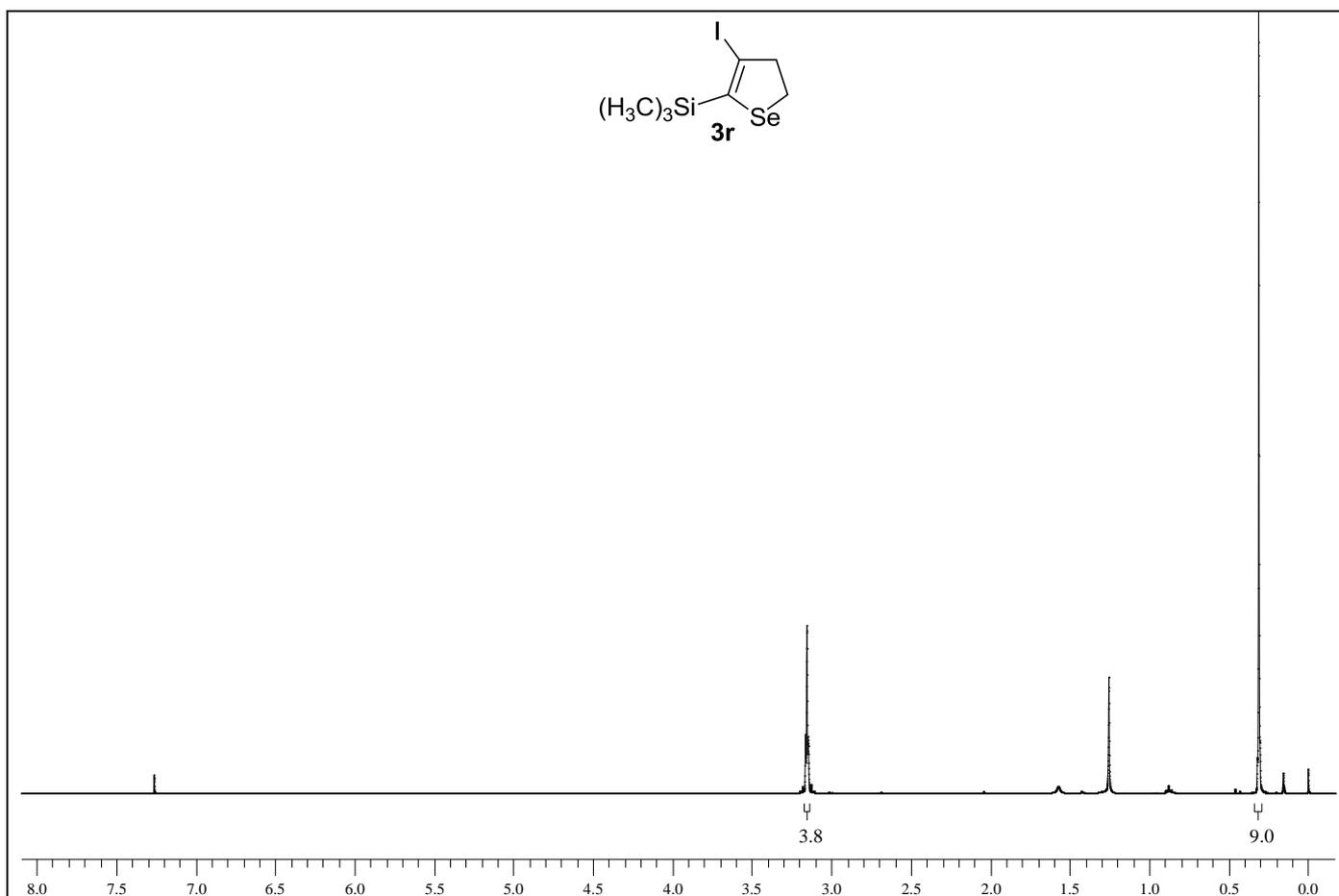
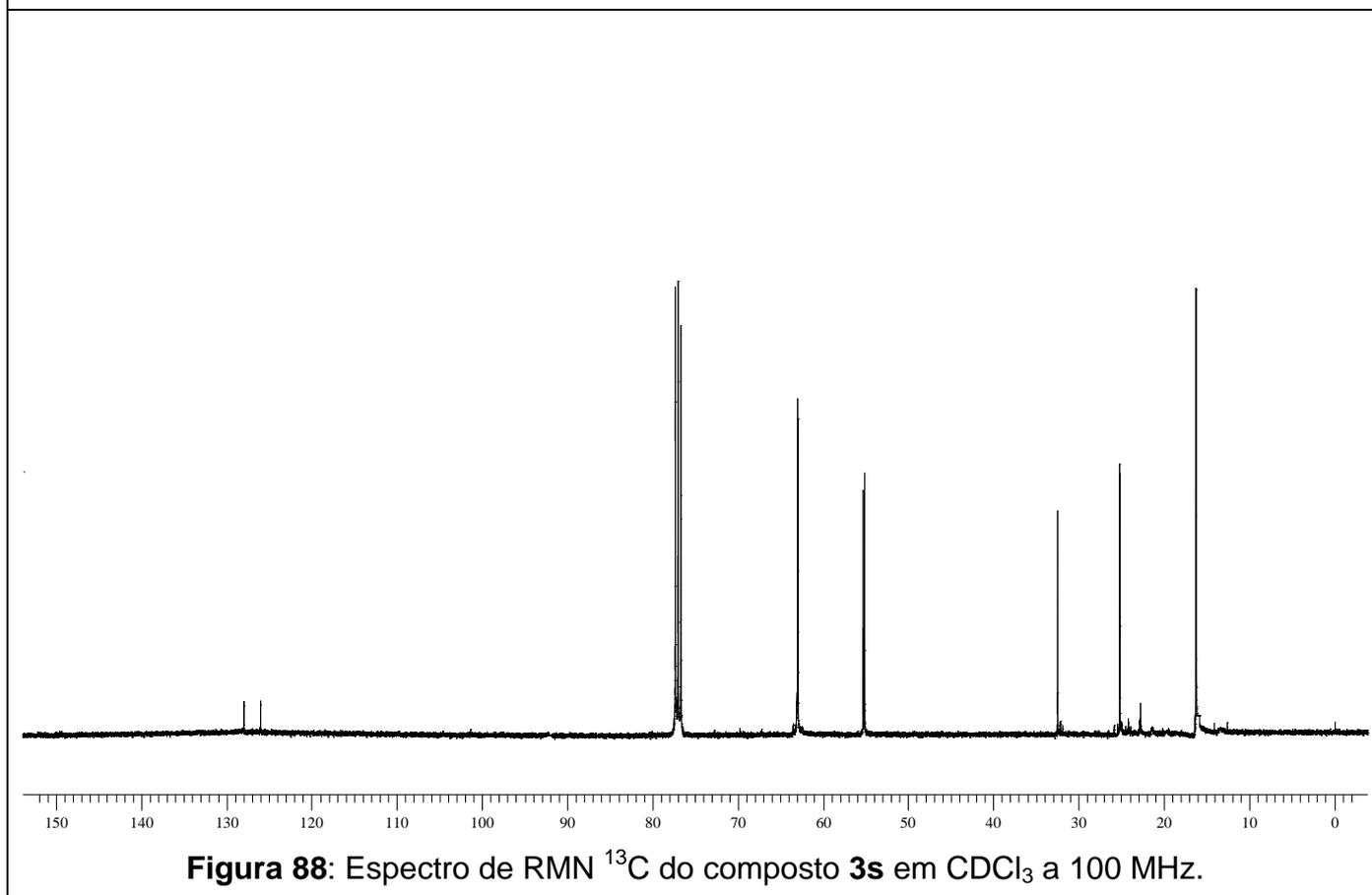
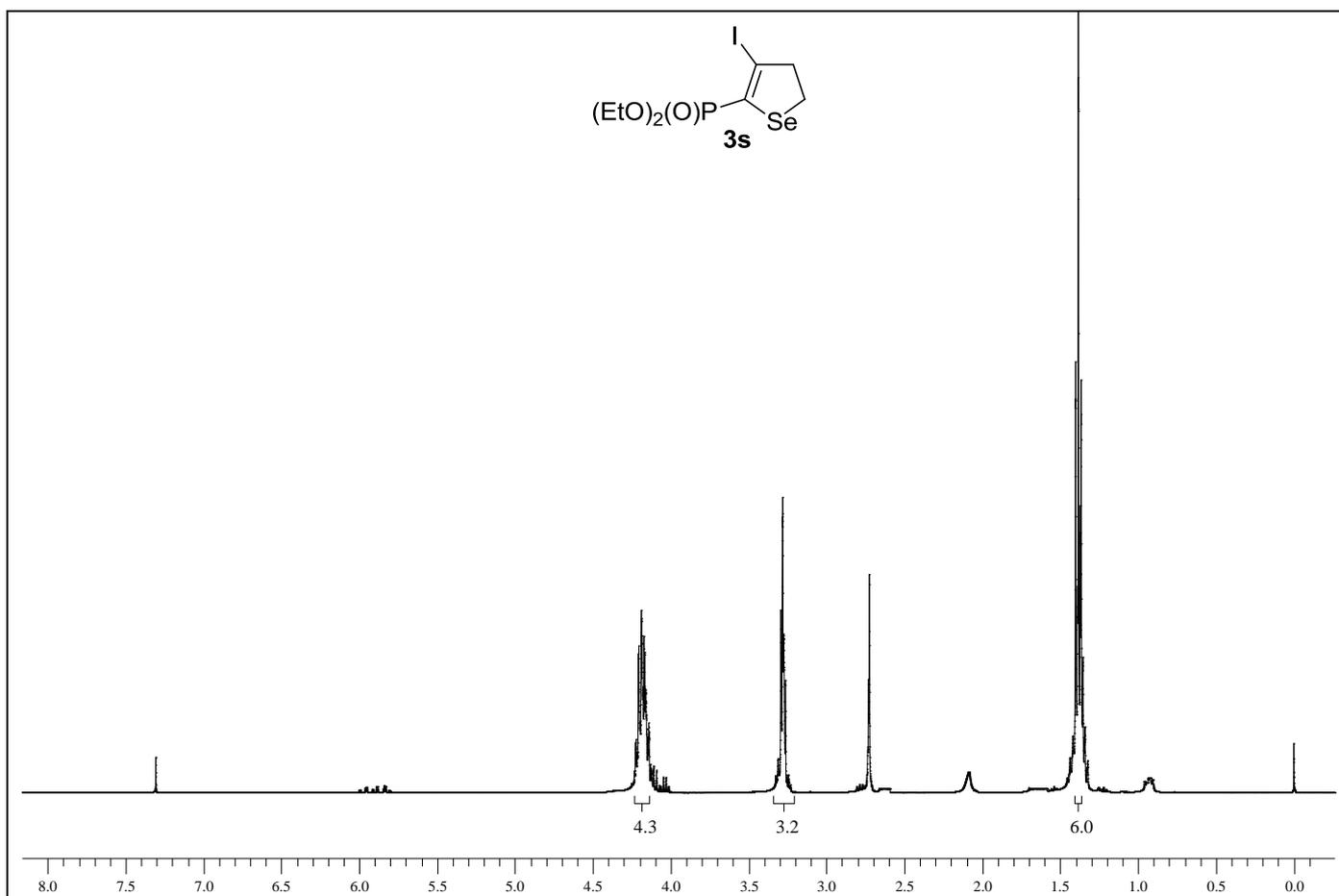


Figura 80: Espectro de RMN ^{13}C do composto **3o** em CDCl_3 a 100 MHz.









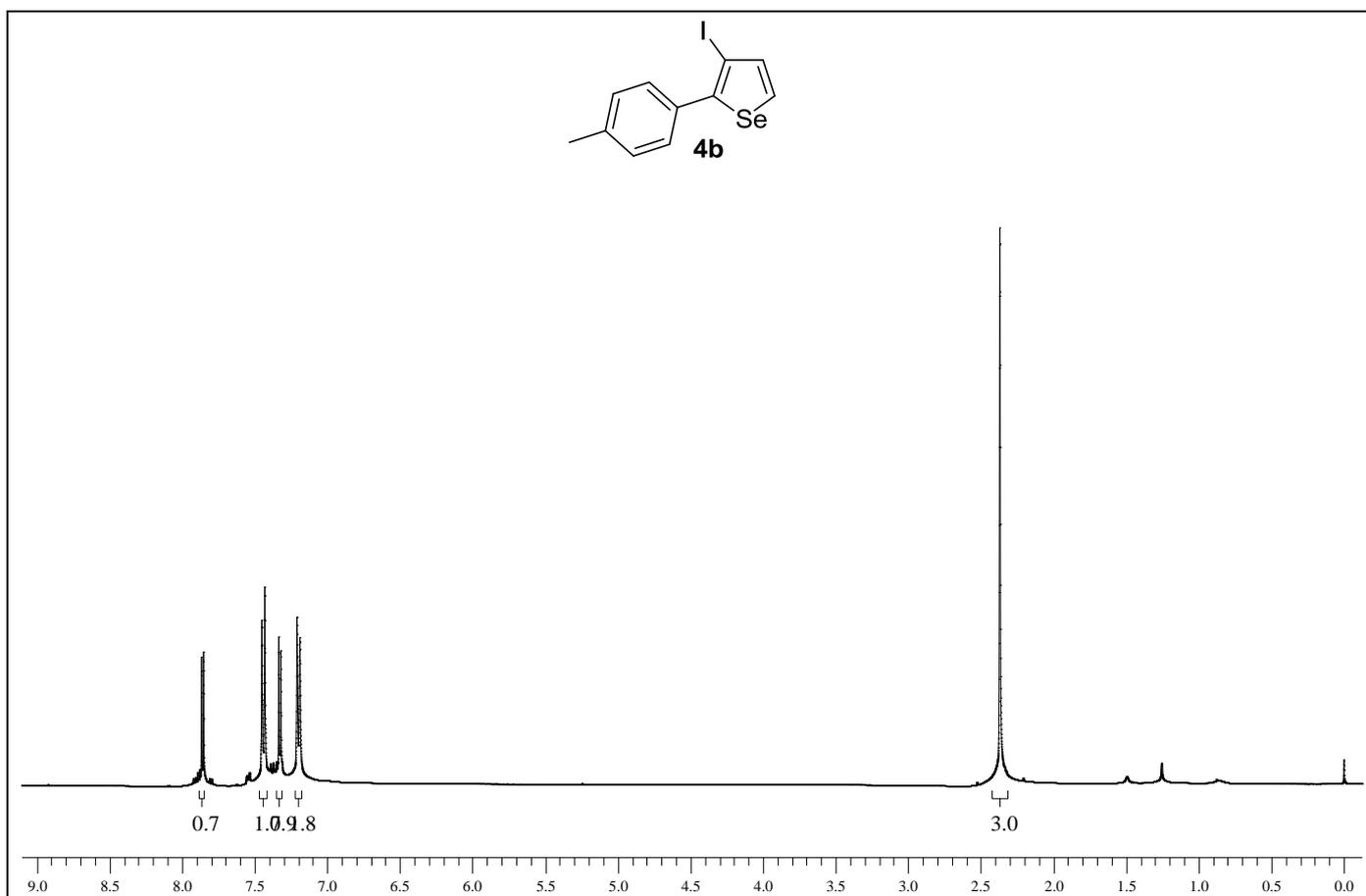


Figura 89: Espectro de RMN ^1H do composto **4b** em CDCl_3 a 400 MHz.

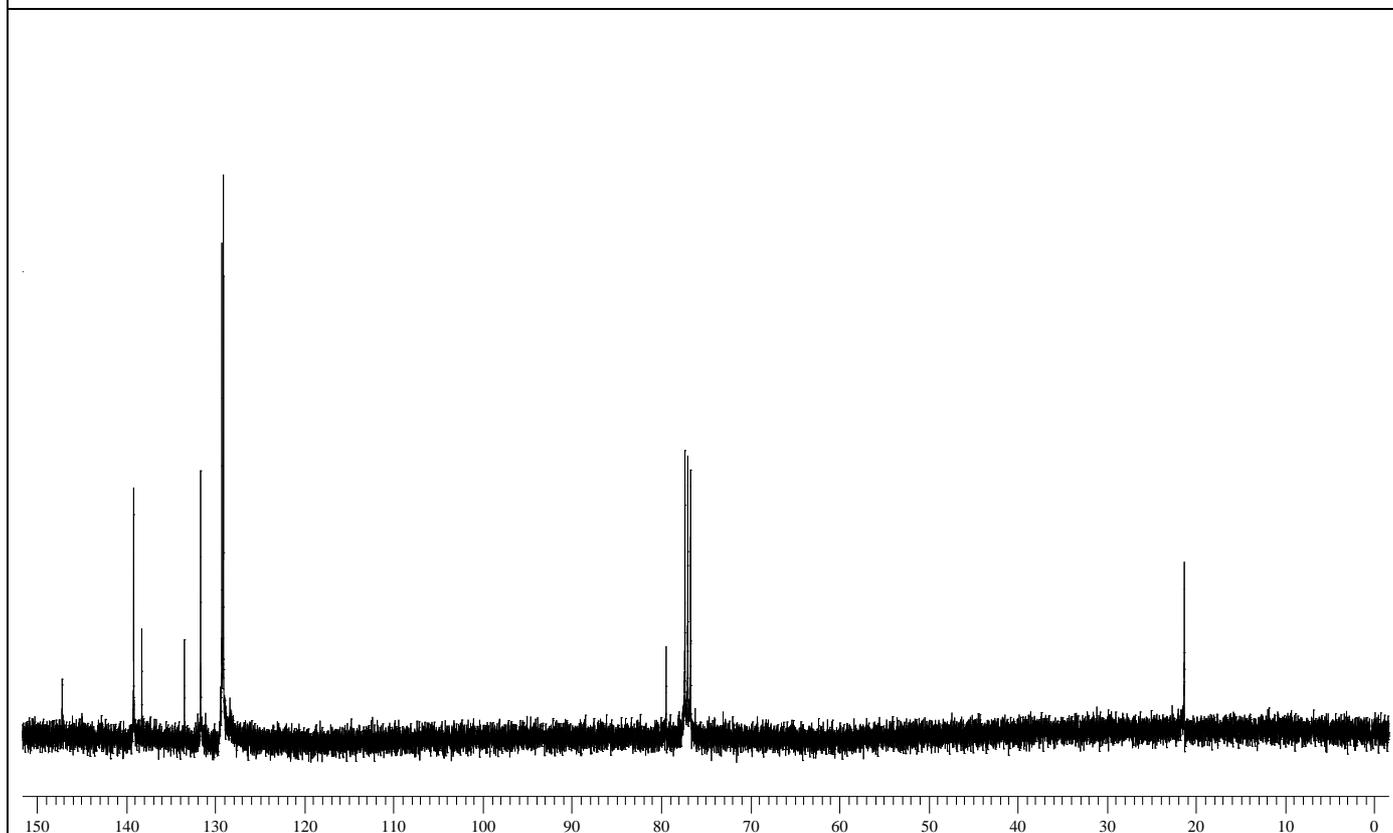
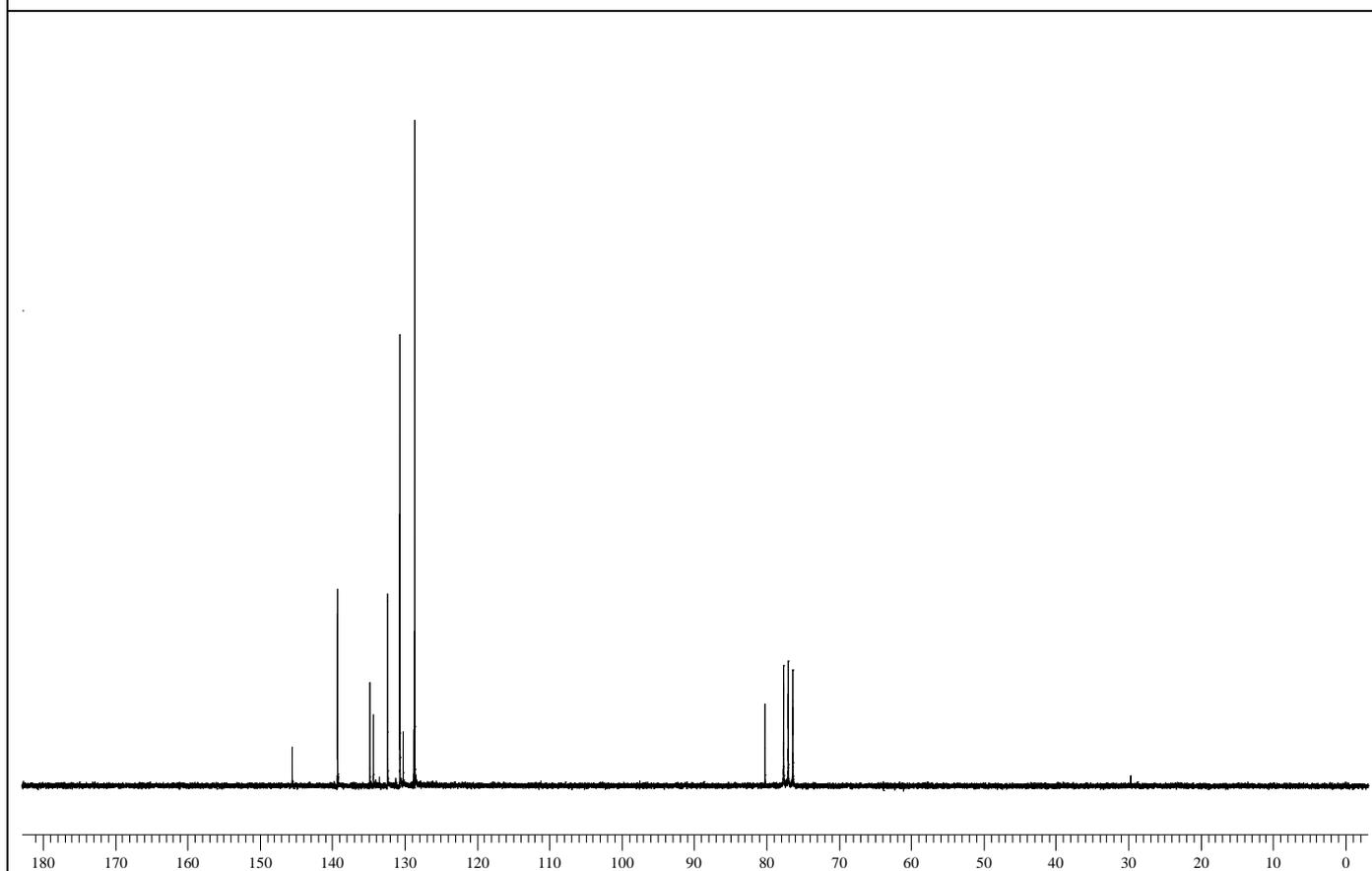
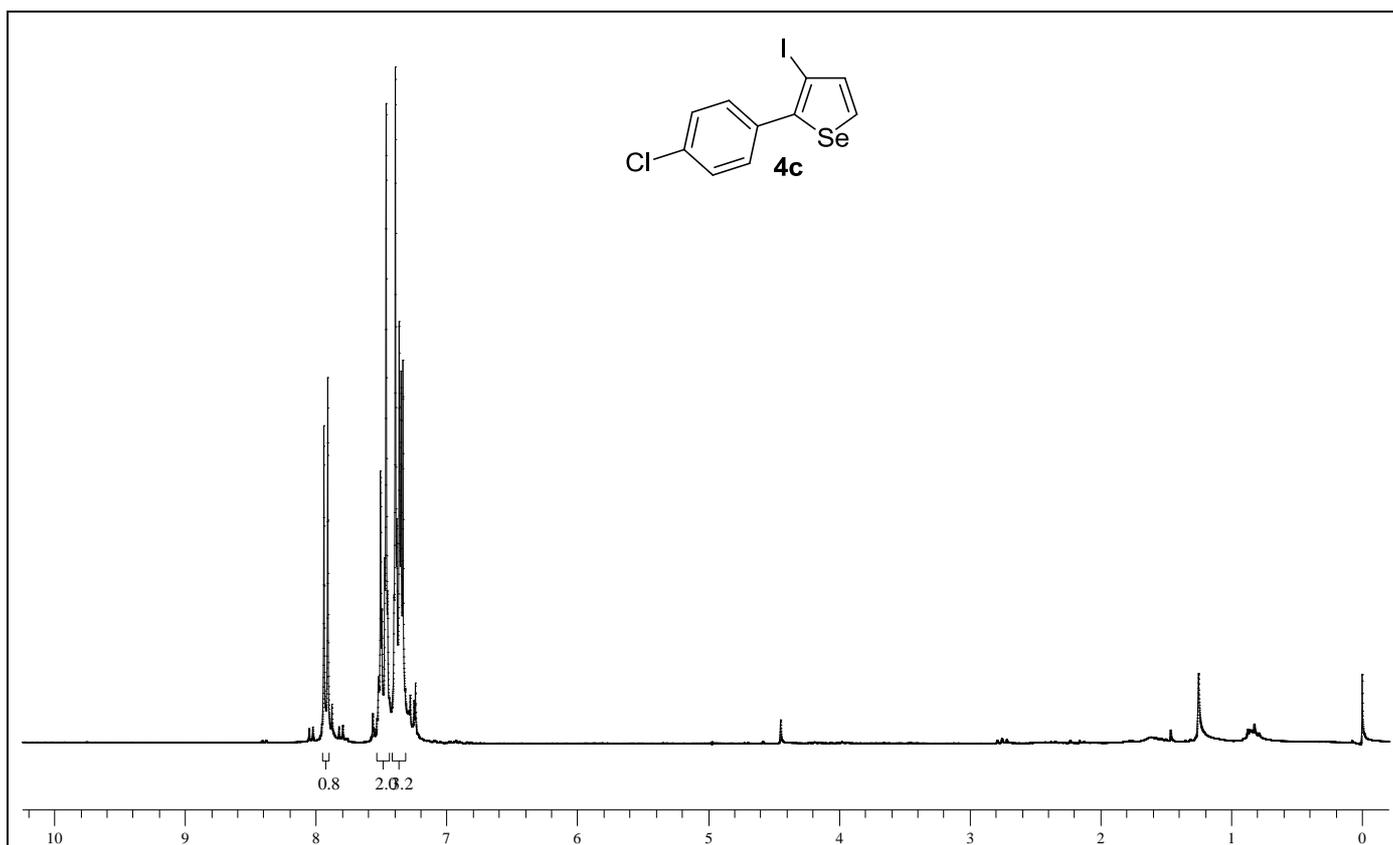
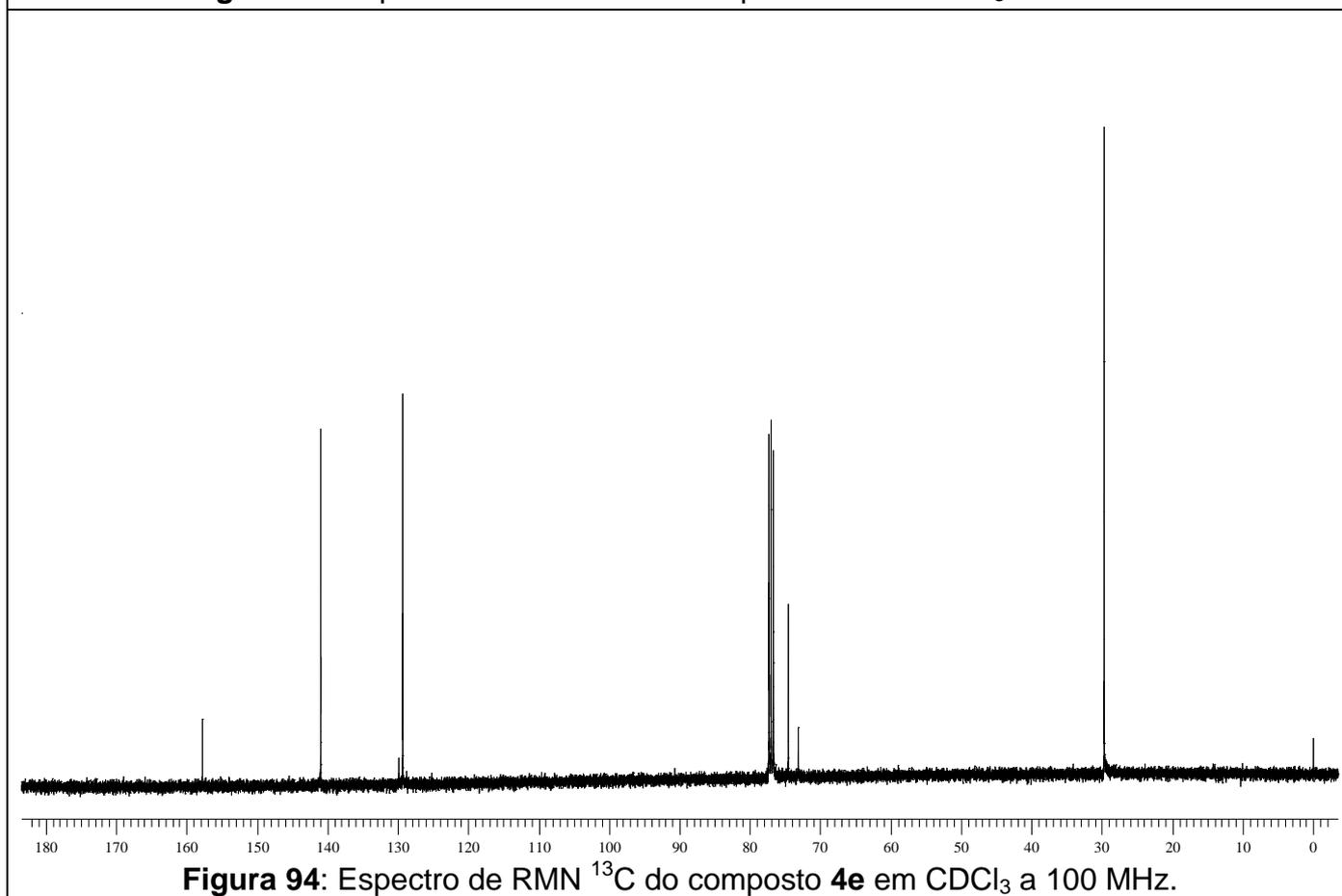
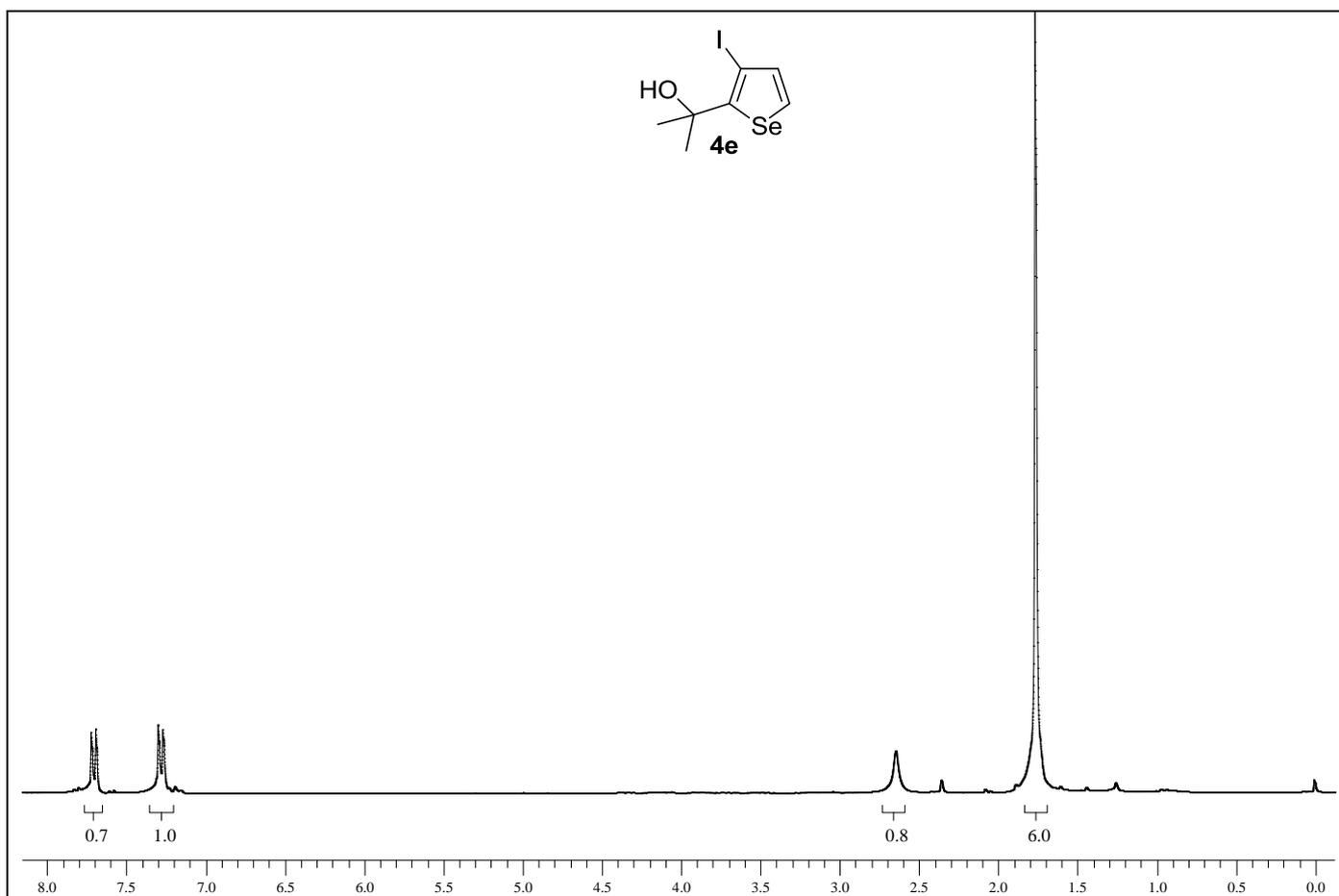


Figura 90: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4b** em CDCl_3 a 100 MHz.





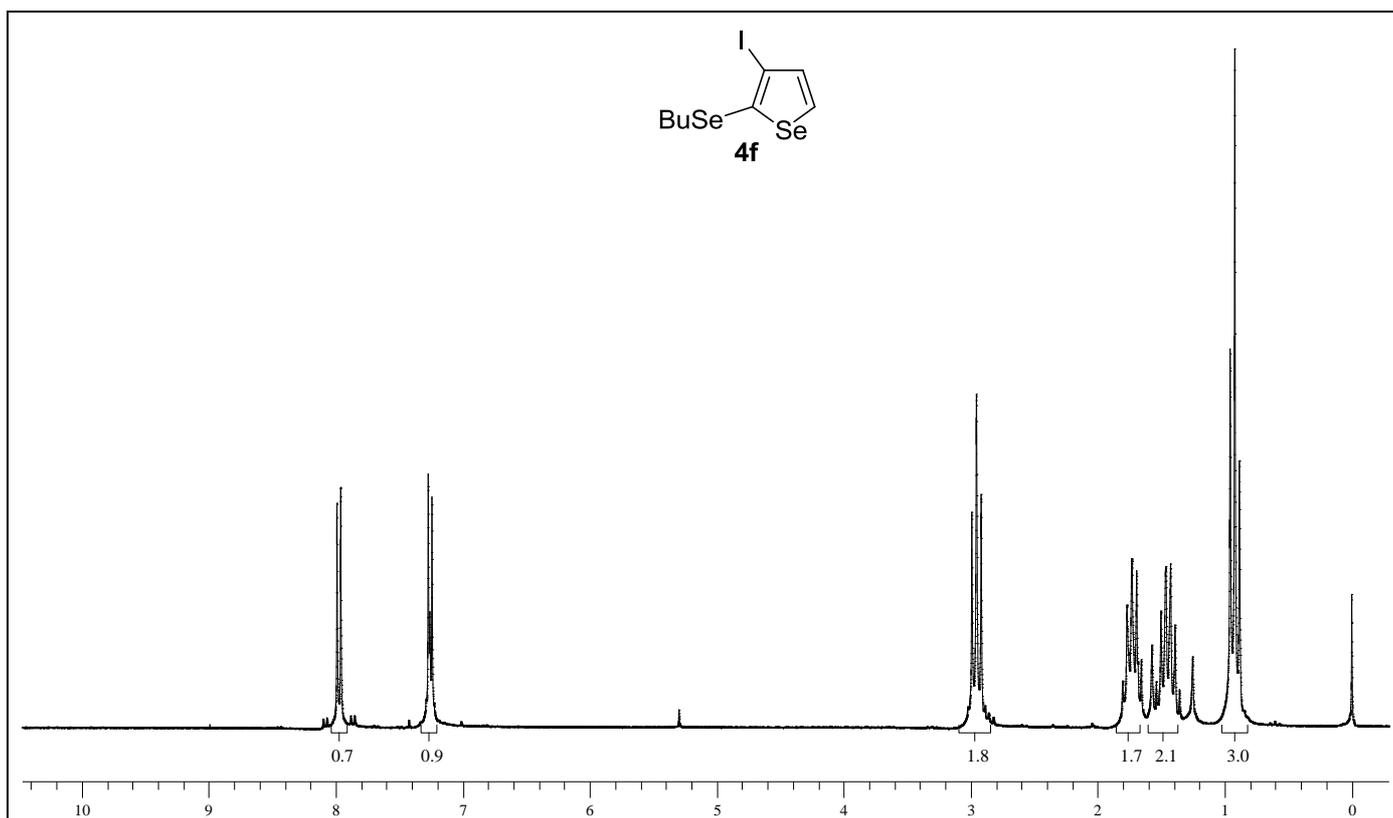


Figura 95: Espectro de RMN ^1H do composto **4f** em CDCl_3 a 400 MHz.

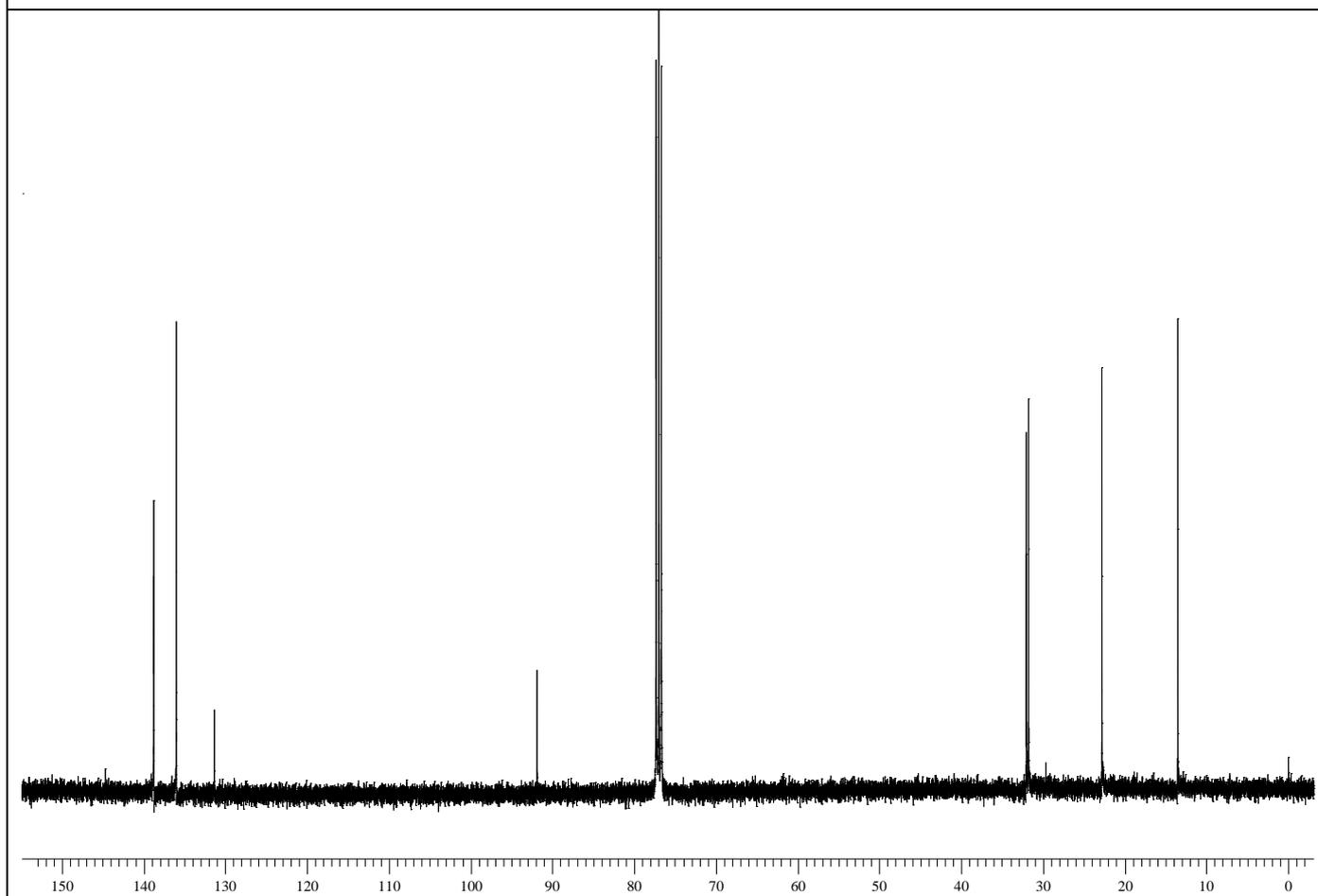


Figura 96: Espectro de RMN ^{13}C do composto **4f** em CDCl_3 a 100 MHz.

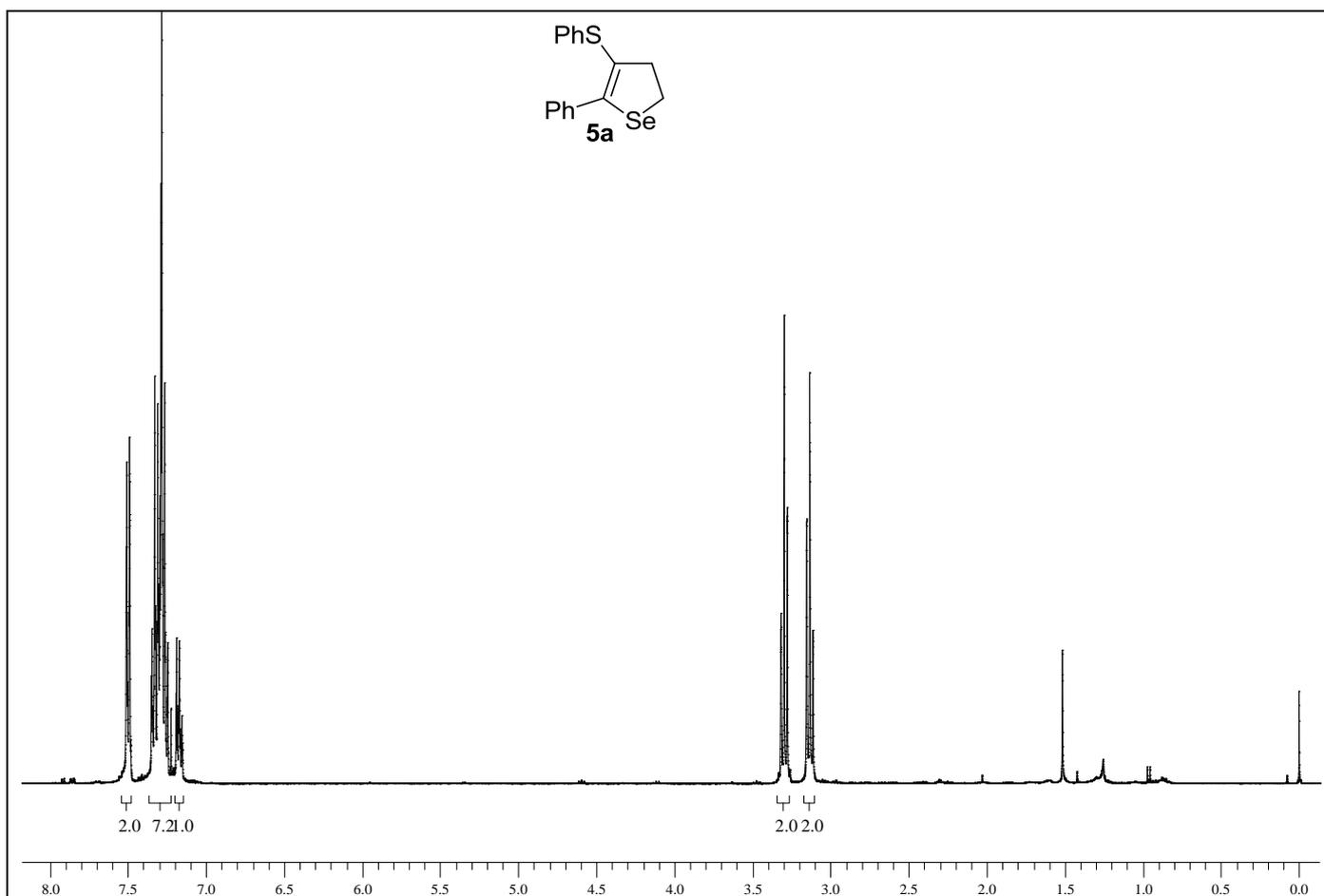


Figura 97: Espectro de RMN ^1H do composto **5a** em CDCl_3 a 400 MHz.

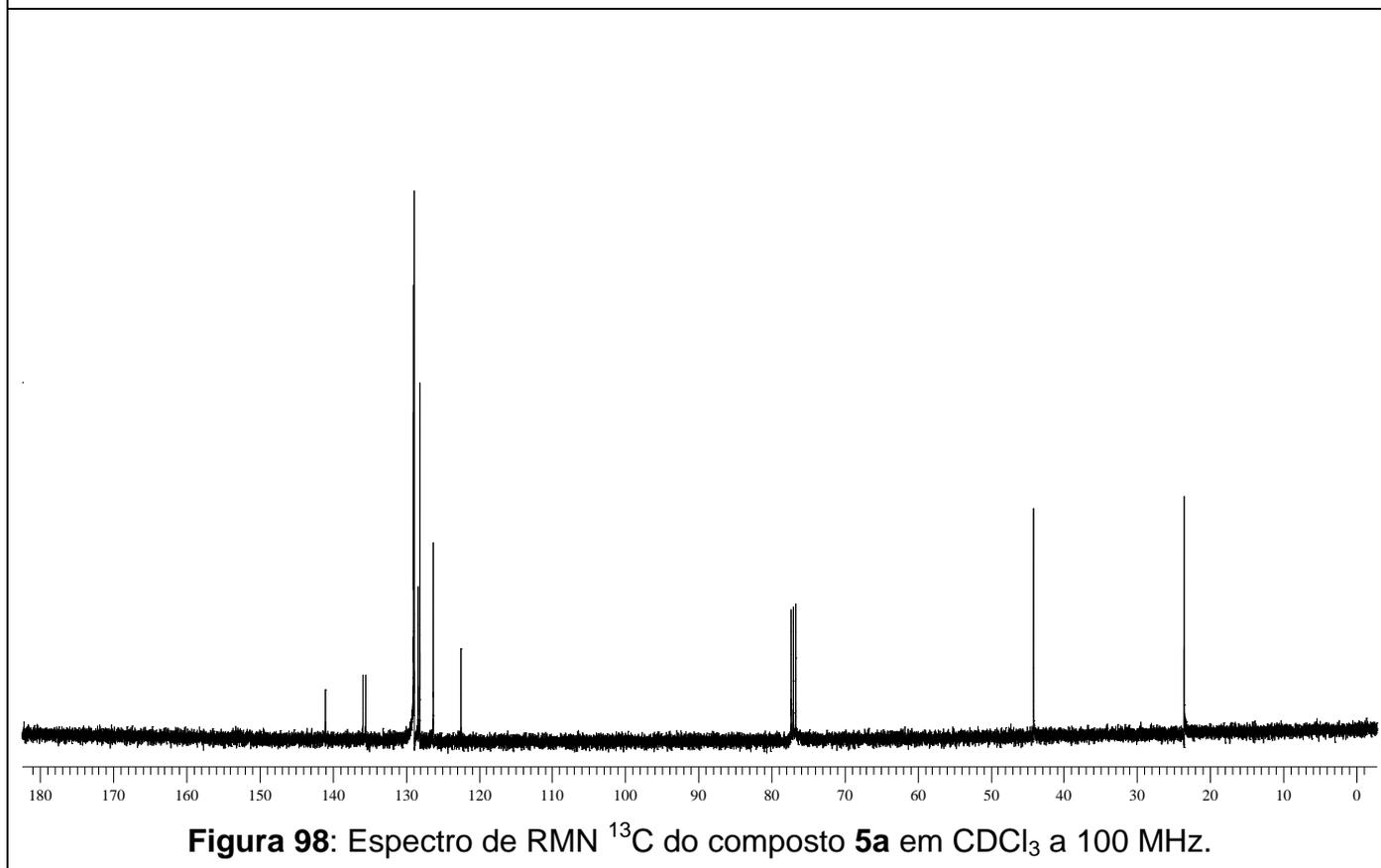


Figura 98: Espectro de RMN ^{13}C do composto **5a** em CDCl_3 a 100 MHz.

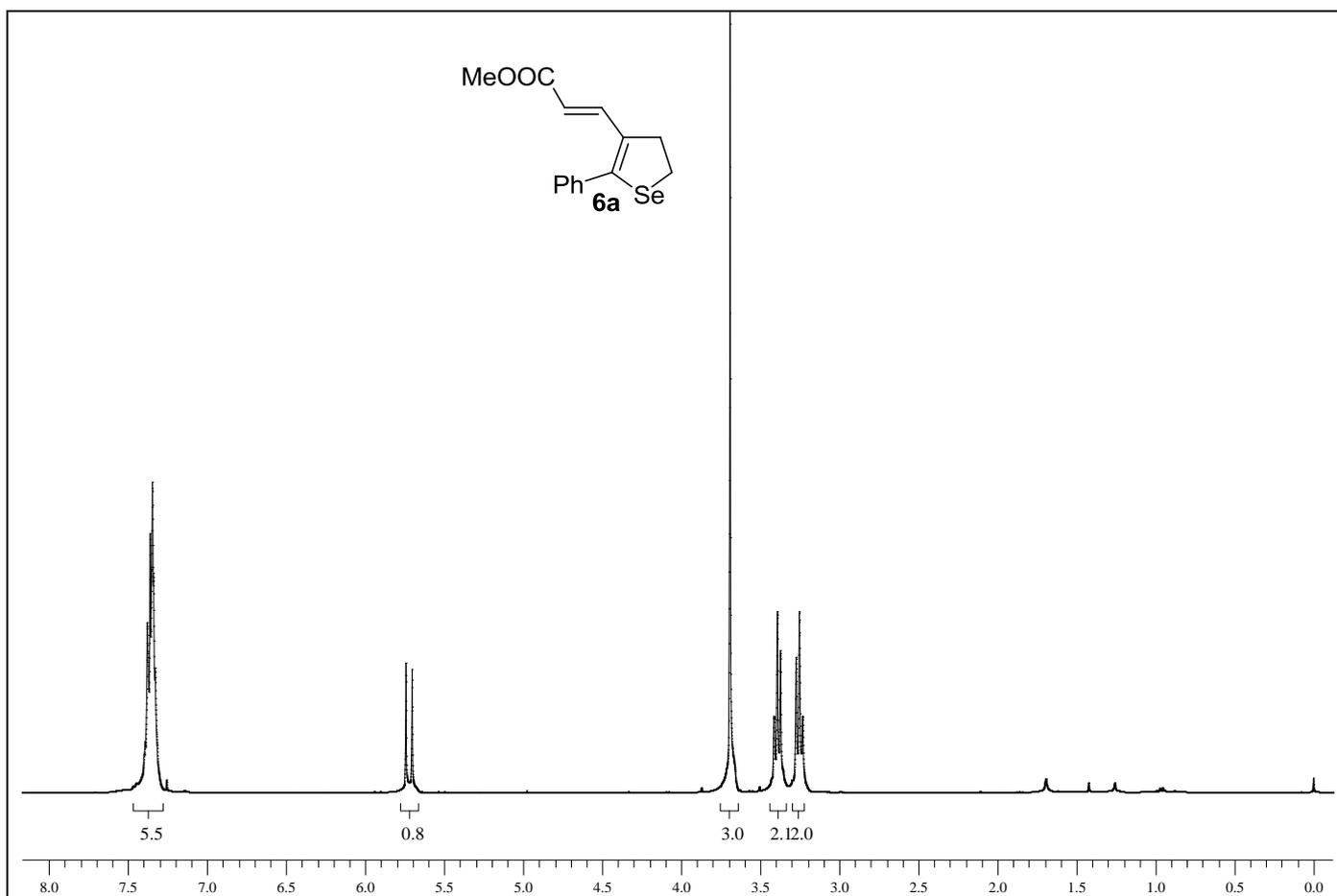


Figura 99: Espectro de RMN ¹H do composto **6a** em CDCl₃ a 400 MHz.

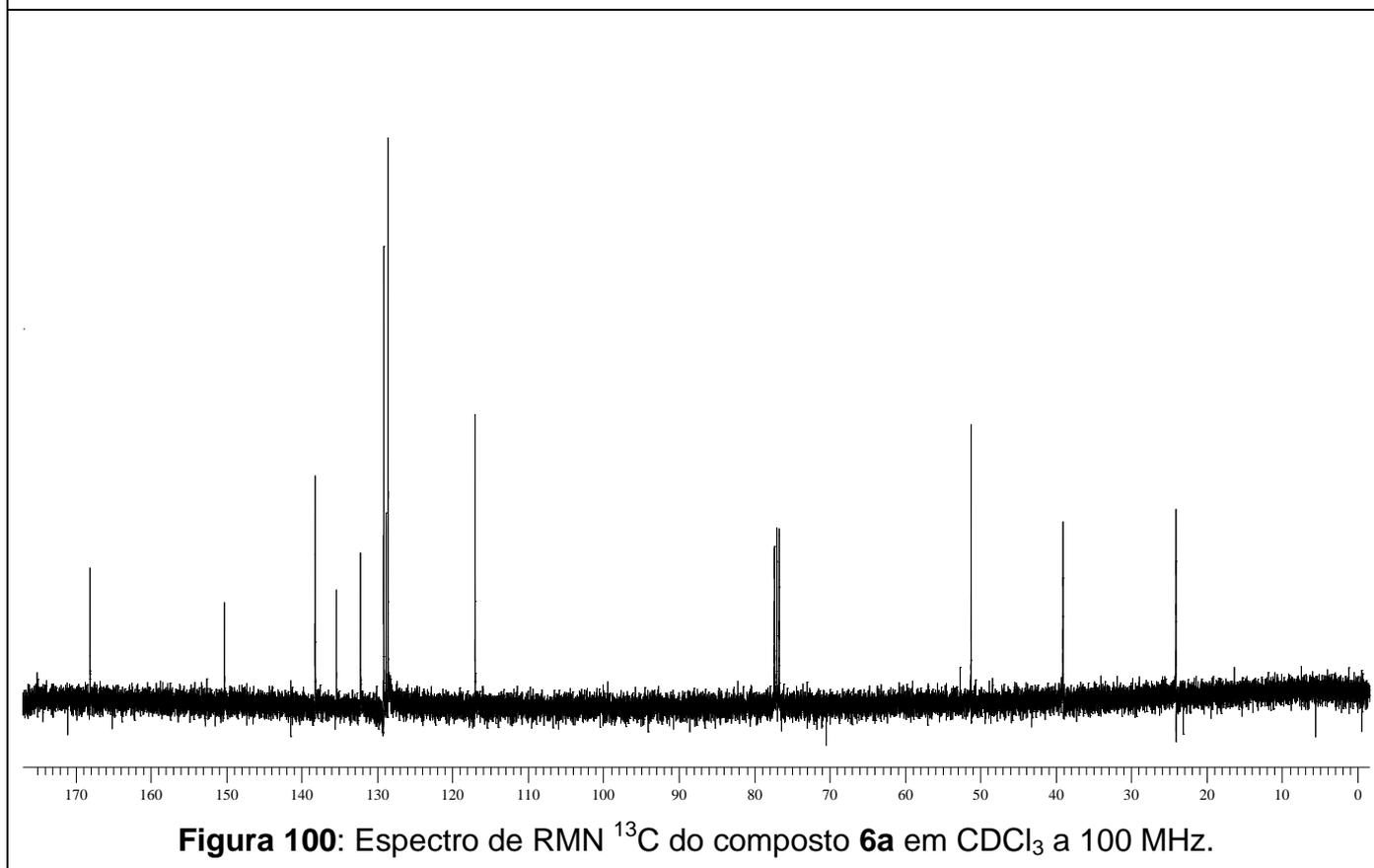


Figura 100: Espectro de RMN ¹³C do composto **6a** em CDCl₃ a 100 MHz.

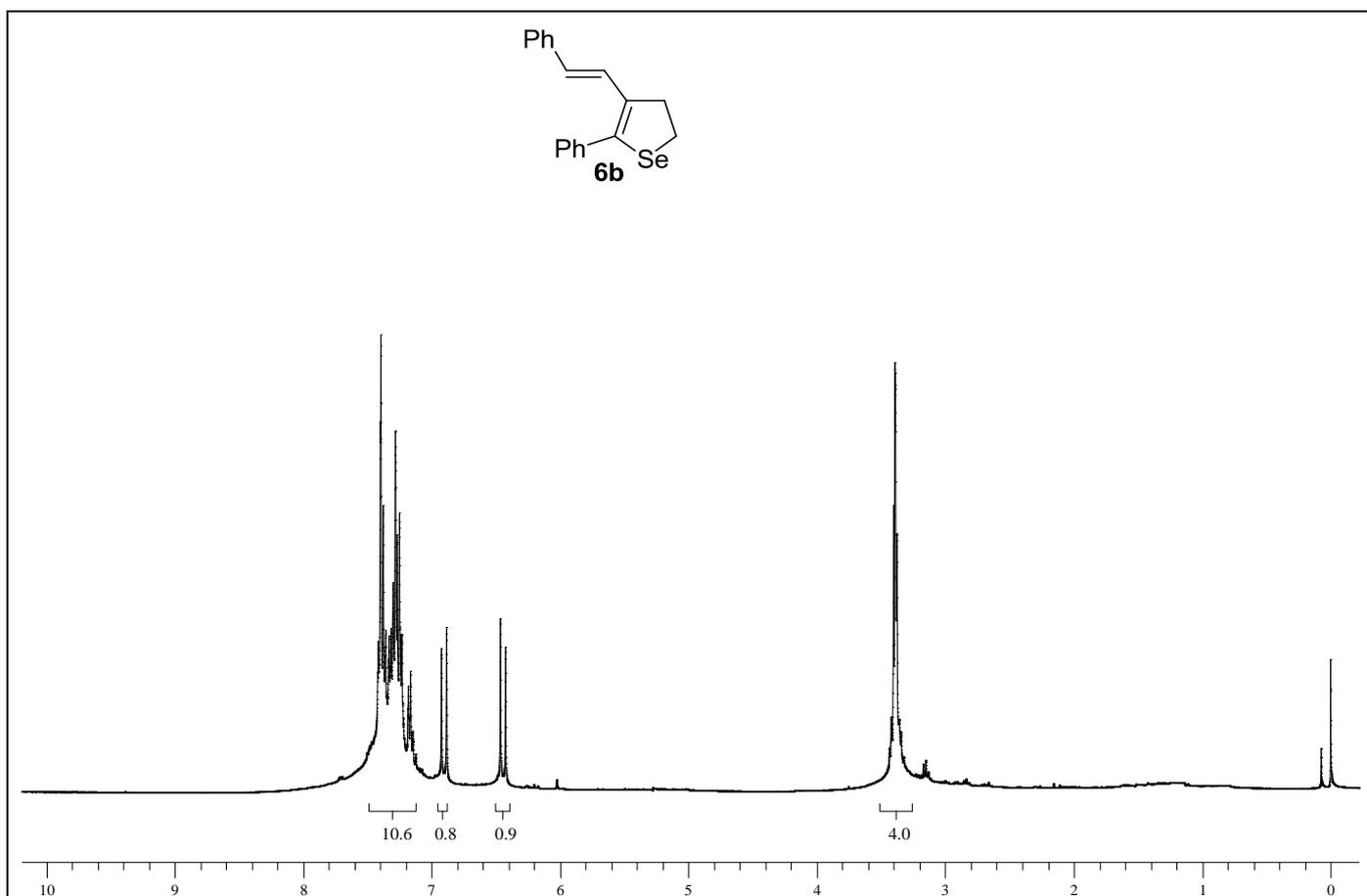


Figura 101: Espectro de RMN ^1H do composto **6b** em CDCl_3 a 400 MHz.

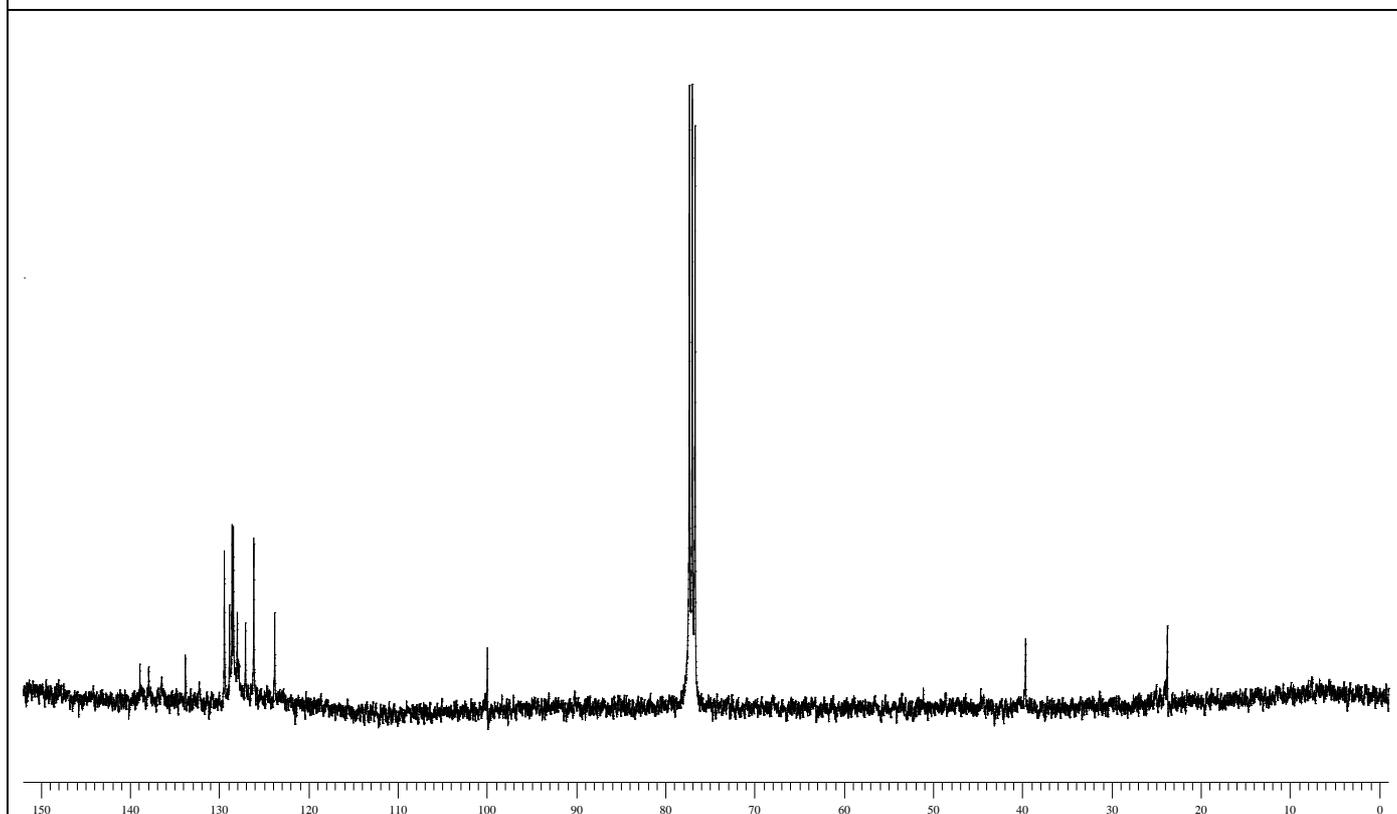


Figura 102: Espectro de RMN ^{13}C do composto **6b** em CDCl_3 a 100 MHz.

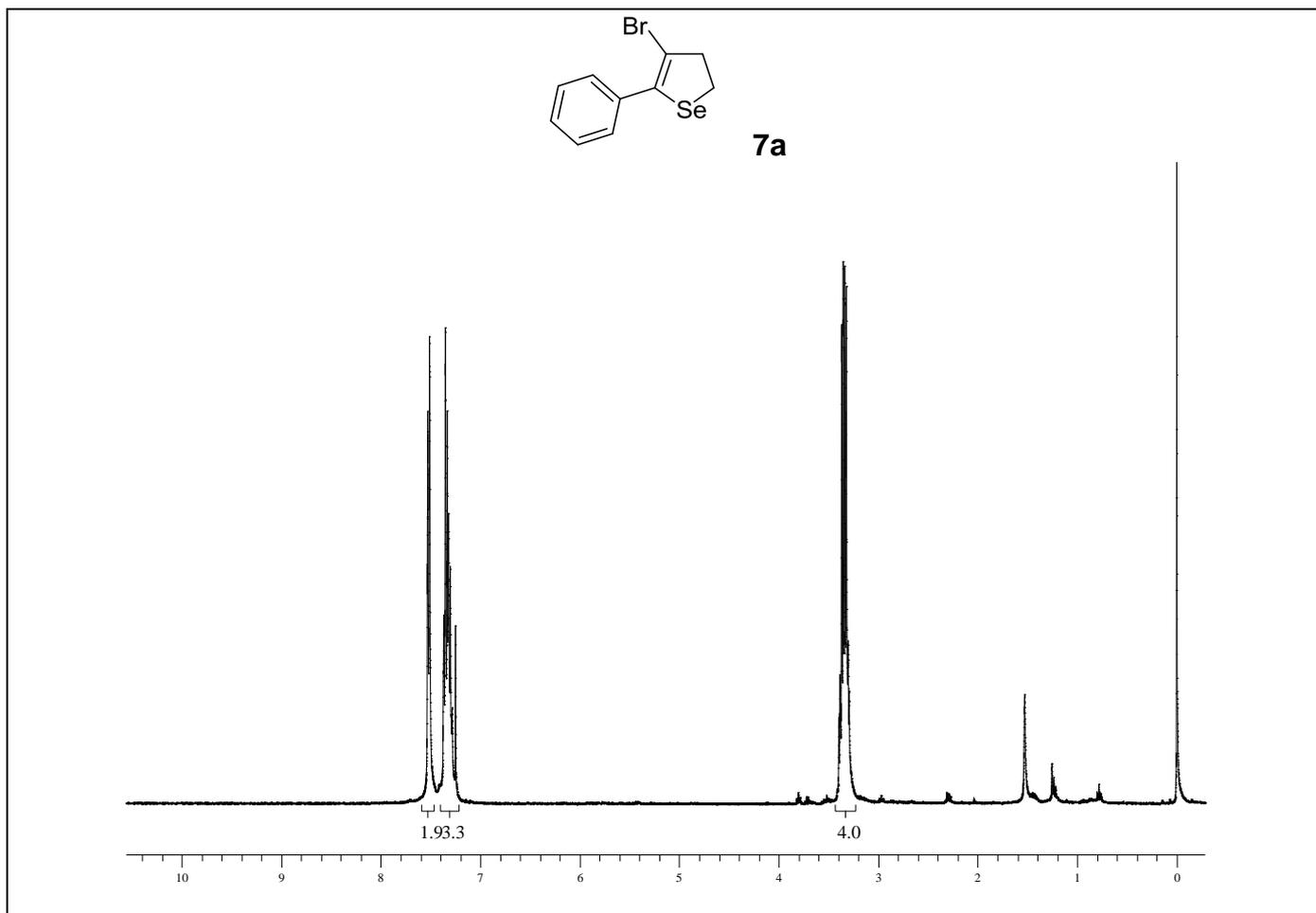
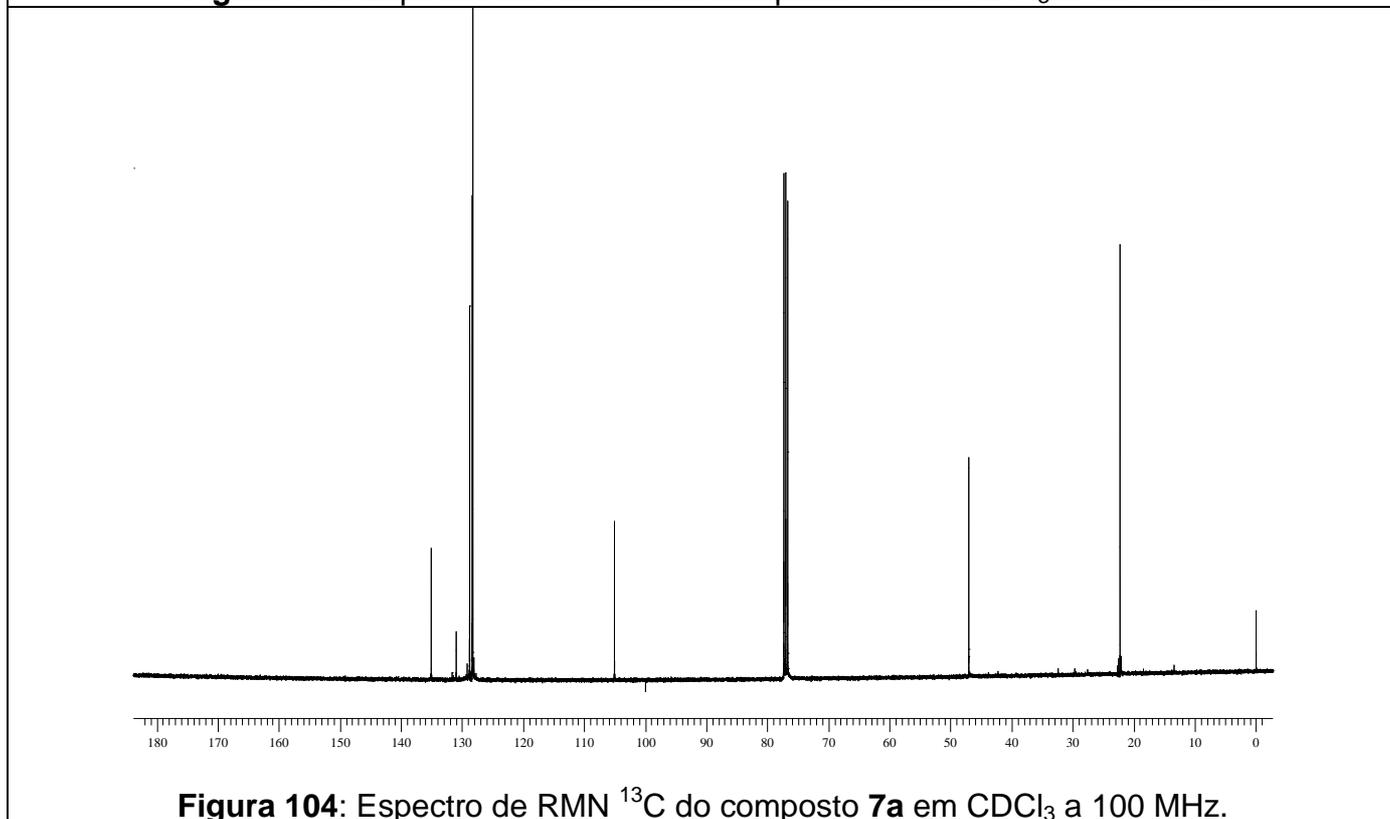


Figura 103: Espectro de RMN ^1H do composto **7a** em CDCl_3 a 400 MHz.



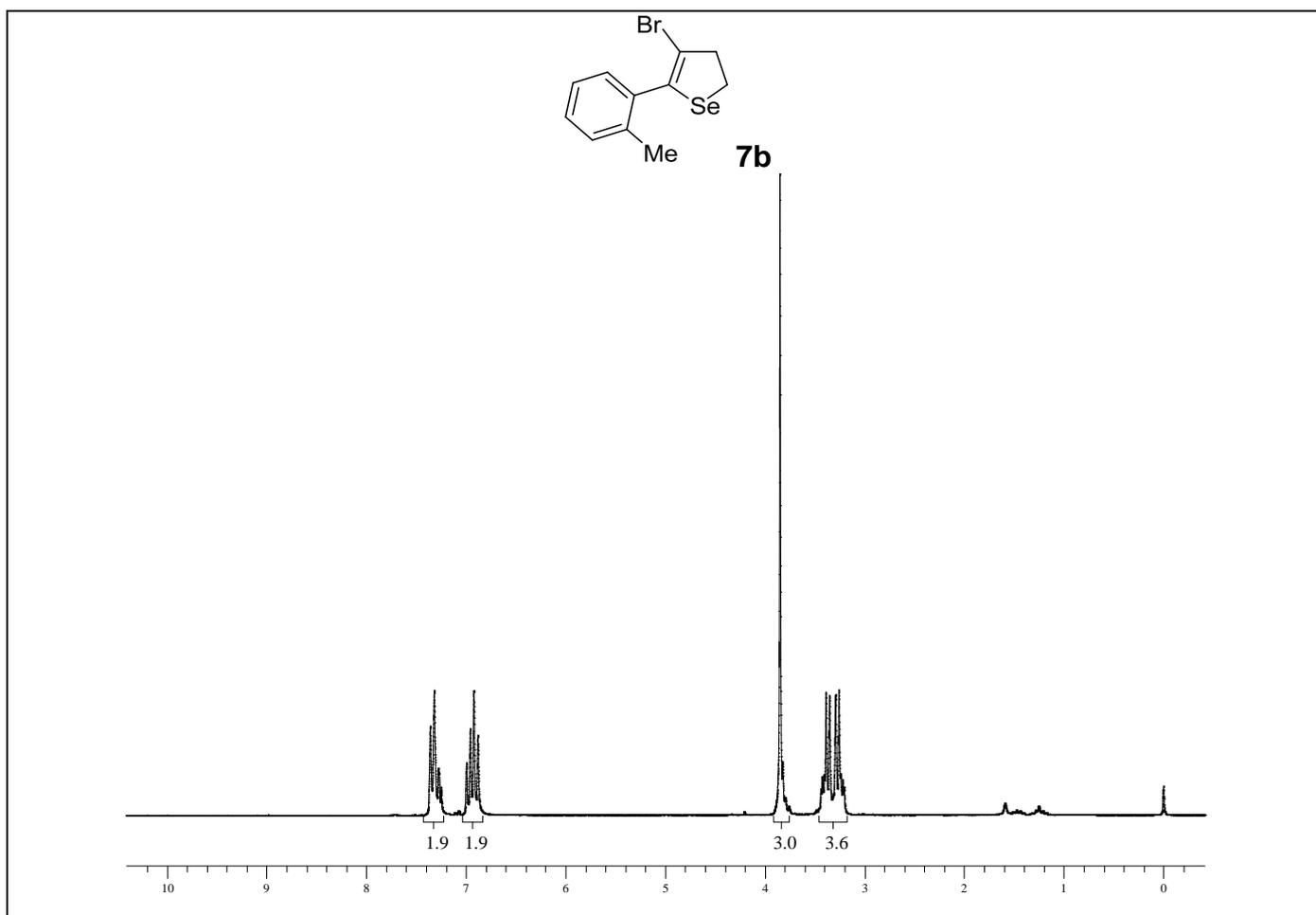


Figura 105: Espectro de RMN ^1H do composto **7b** em CDCl_3 a 200 MHz.

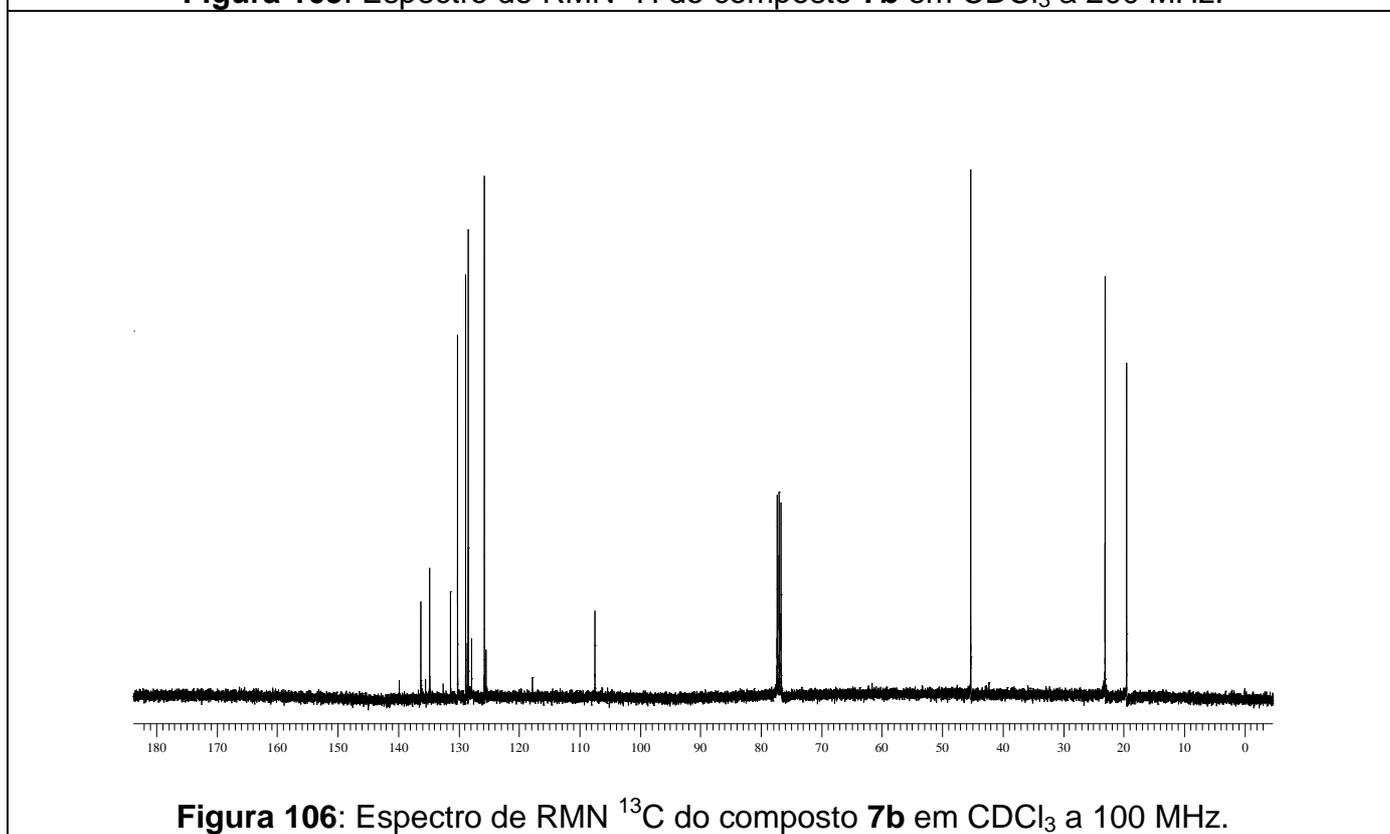


Figura 106: Espectro de RMN ^{13}C do composto **7b** em CDCl_3 a 100 MHz.

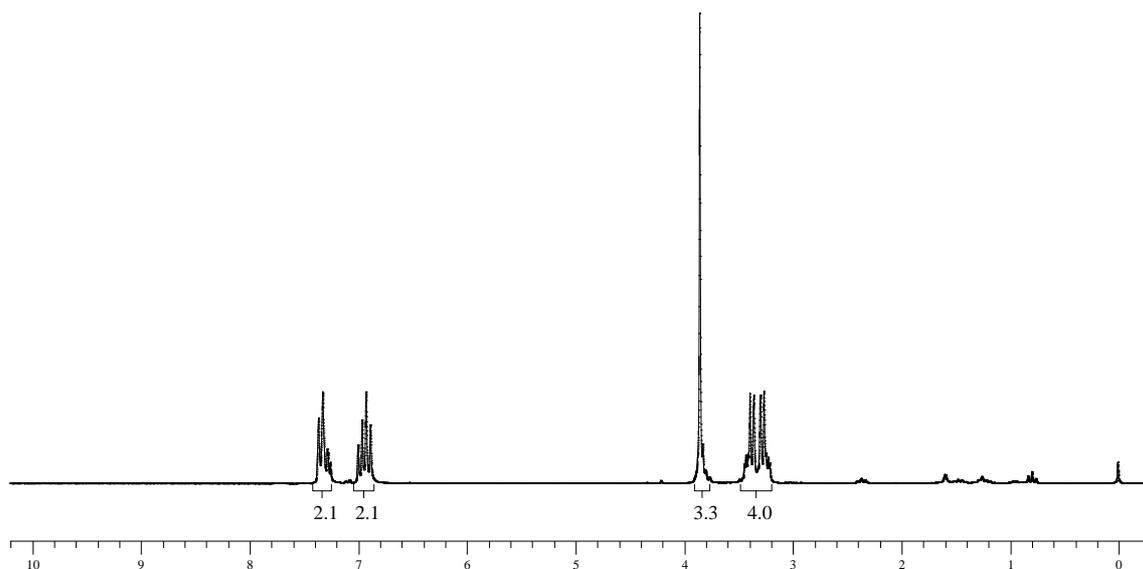
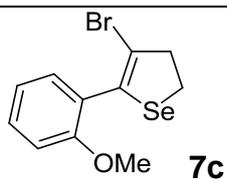


Figura 107: Espectro de RMN ^1H do composto **7c** em CDCl_3 a 200 MHz.

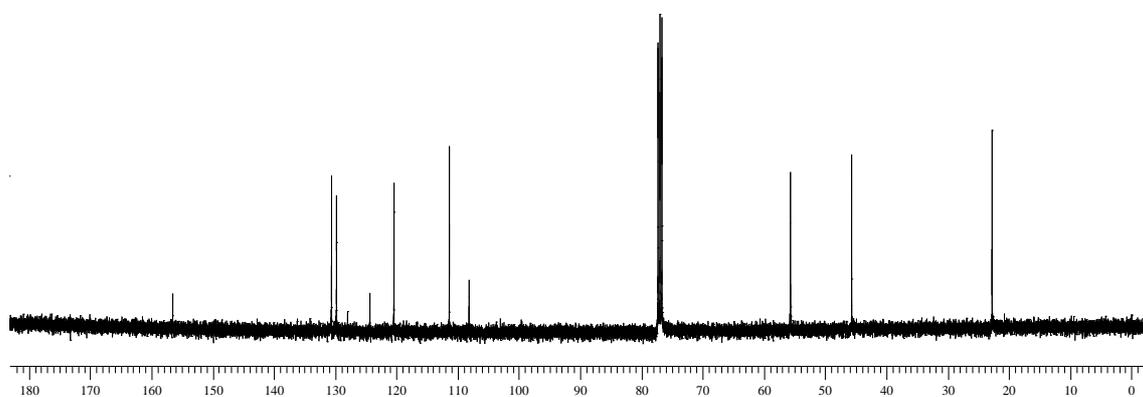


Figura 108: Espectro de RMN ^{13}C do composto **7c** em CDCl_3 a 100 MHz.

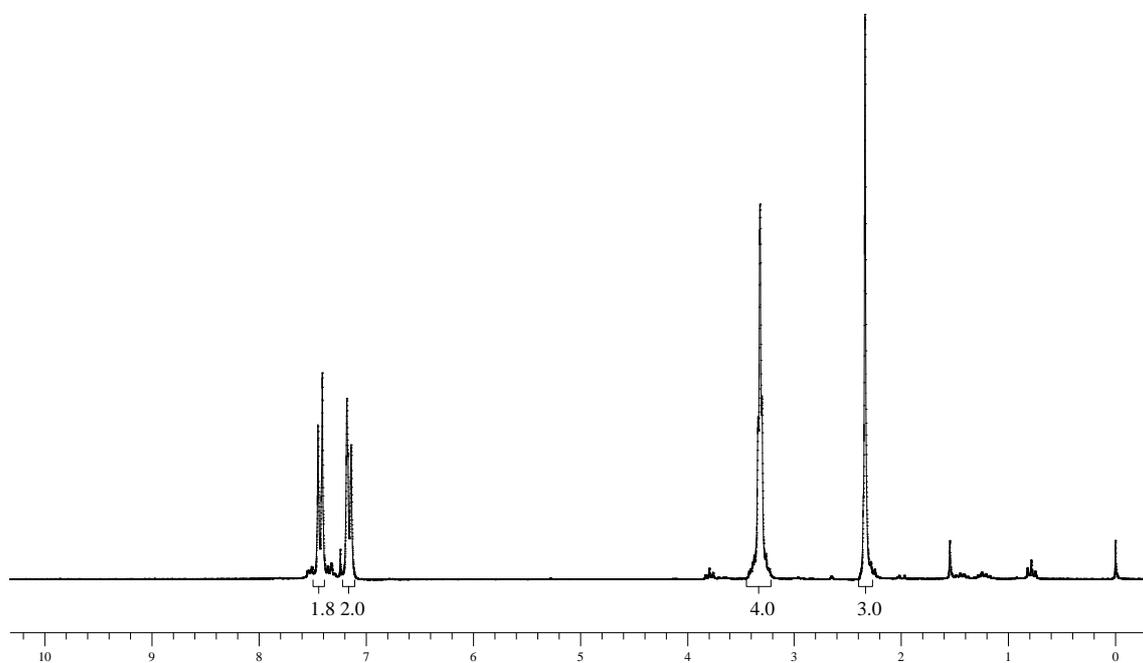
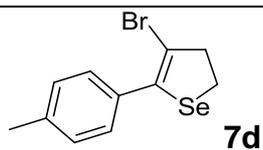


Figura 109: Espectro de RMN ^1H do composto **7d** em CDCl_3 a 200 MHz.

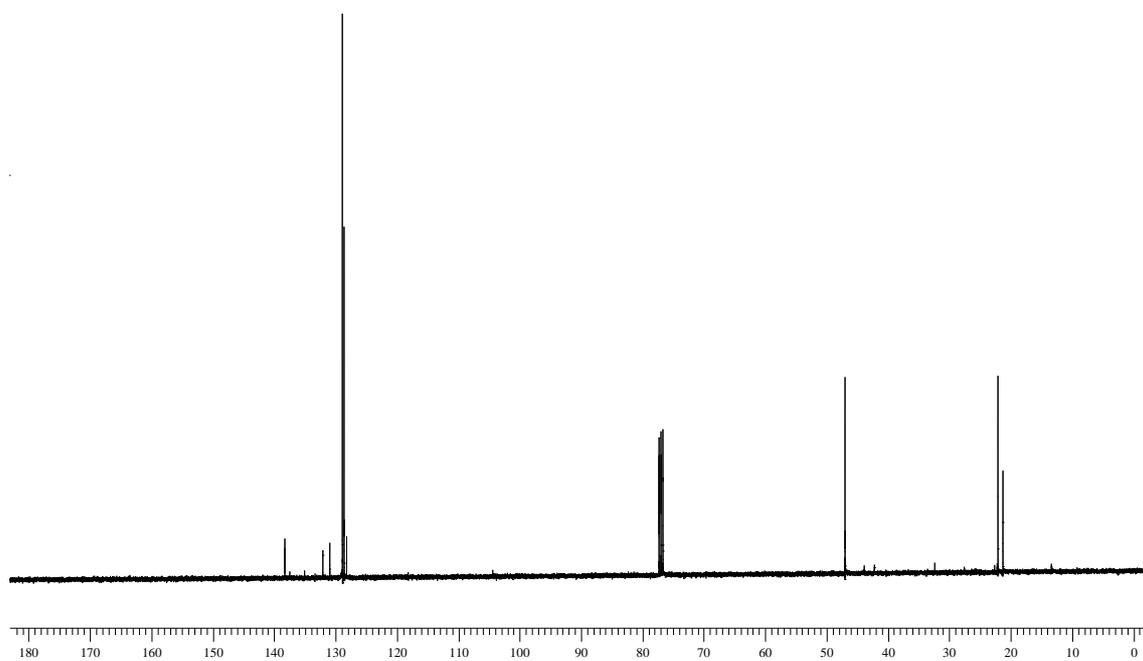


Figura 110: Espectro de RMN ^{13}C do composto **7d** em CDCl_3 a 100 MHz.

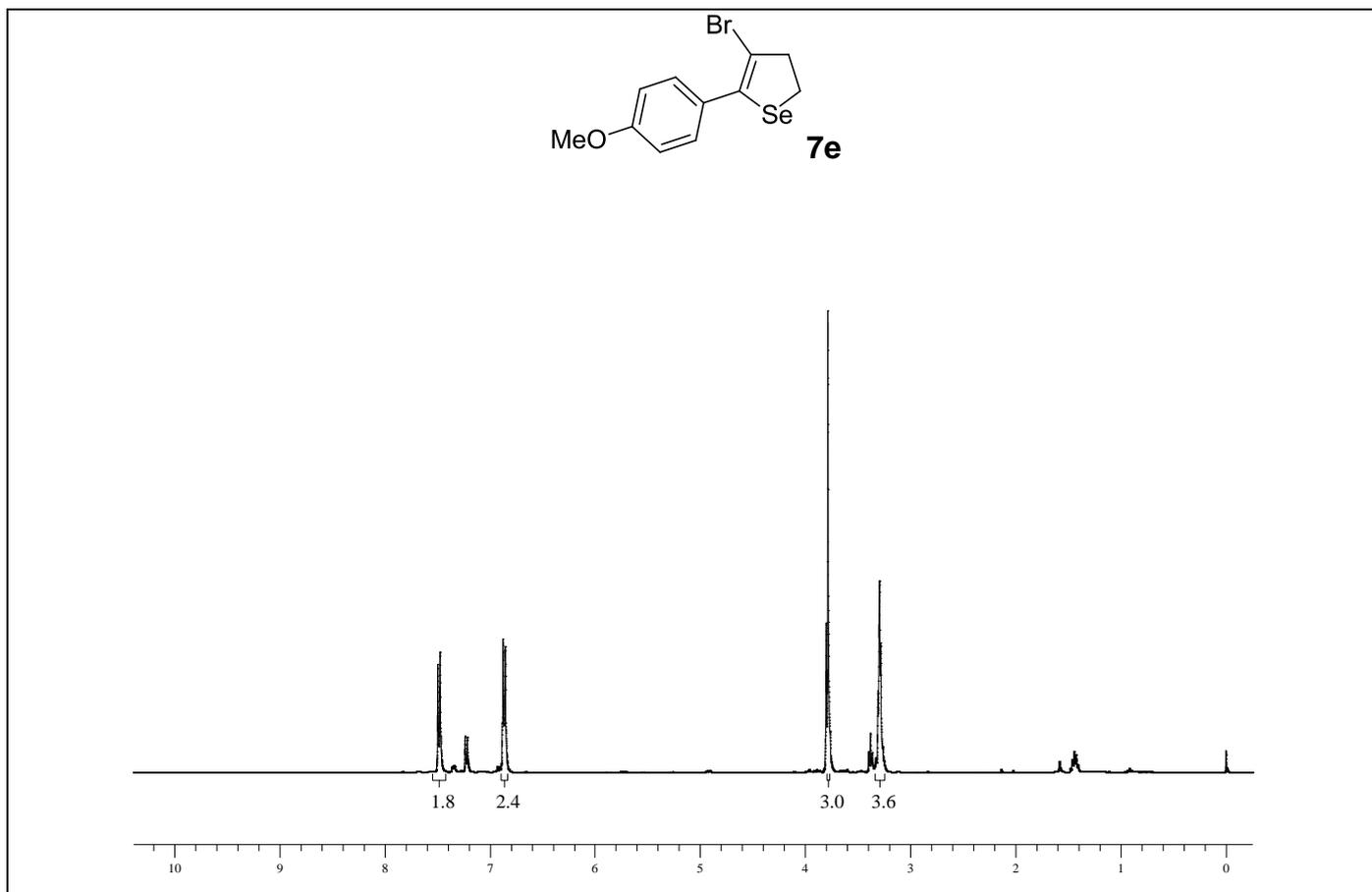


Figura 111: Espectro de RMN ^1H do composto **7e** em CDCl_3 a 400 MHz.

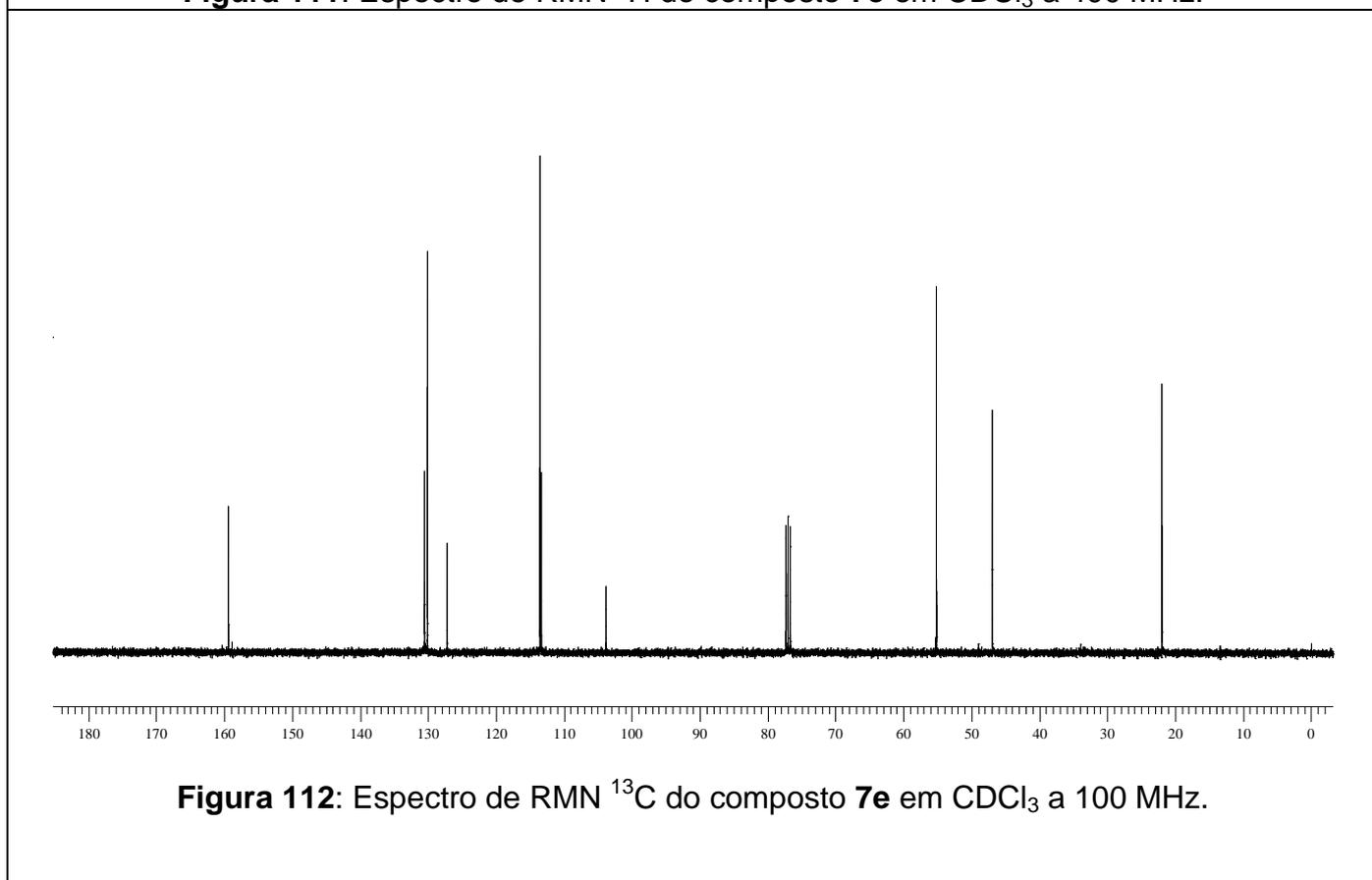


Figura 112: Espectro de RMN ^{13}C do composto **7e** em CDCl_3 a 100 MHz.

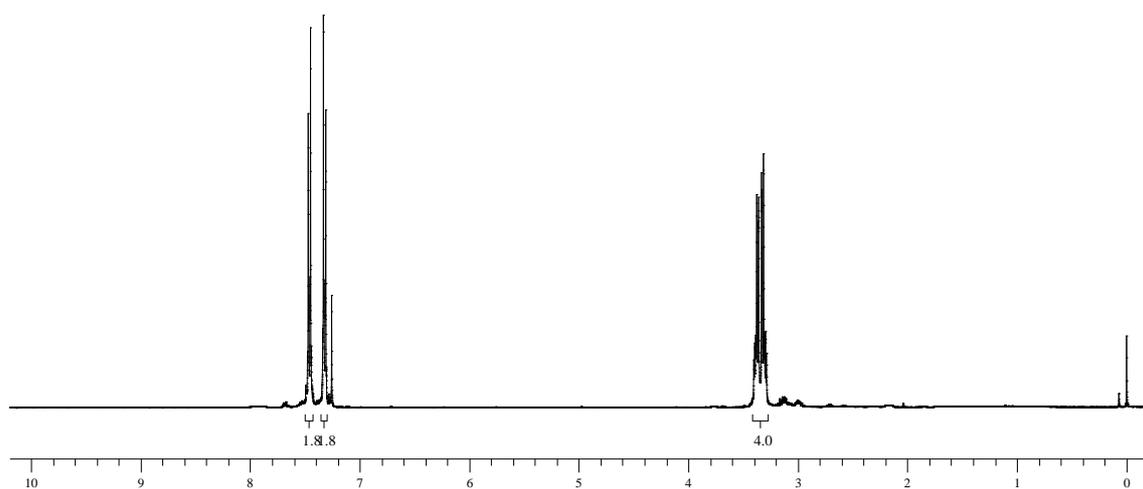
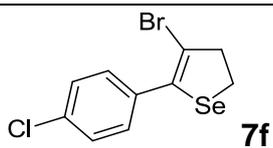


Figura 113: Espectro de RMN ^1H do composto **7f** em CDCl_3 a 400 MHz.

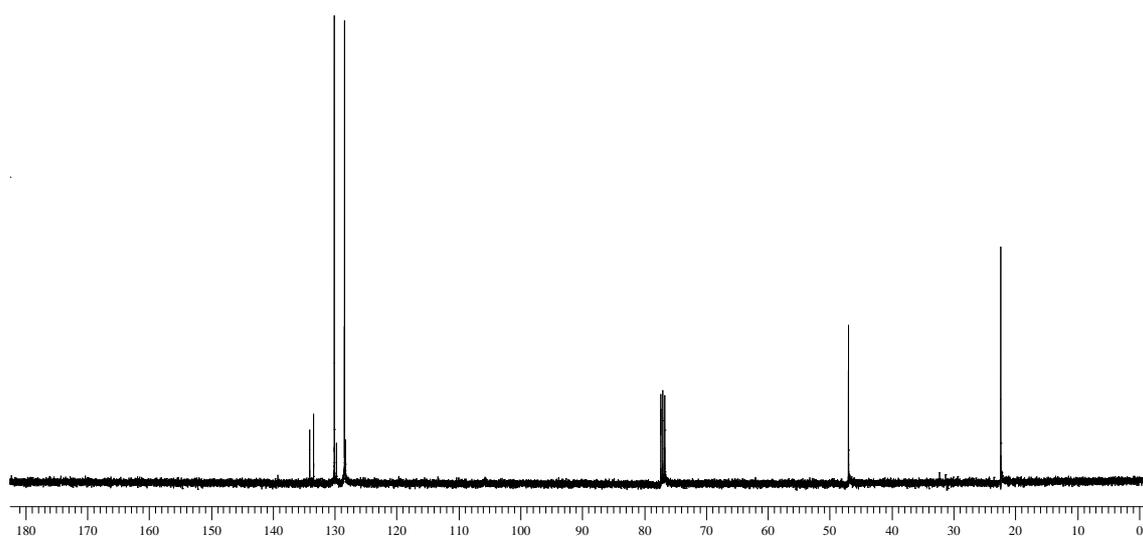


Figura 114: Espectro de RMN ^{13}C do composto **7f** em CDCl_3 a 100 MHz.

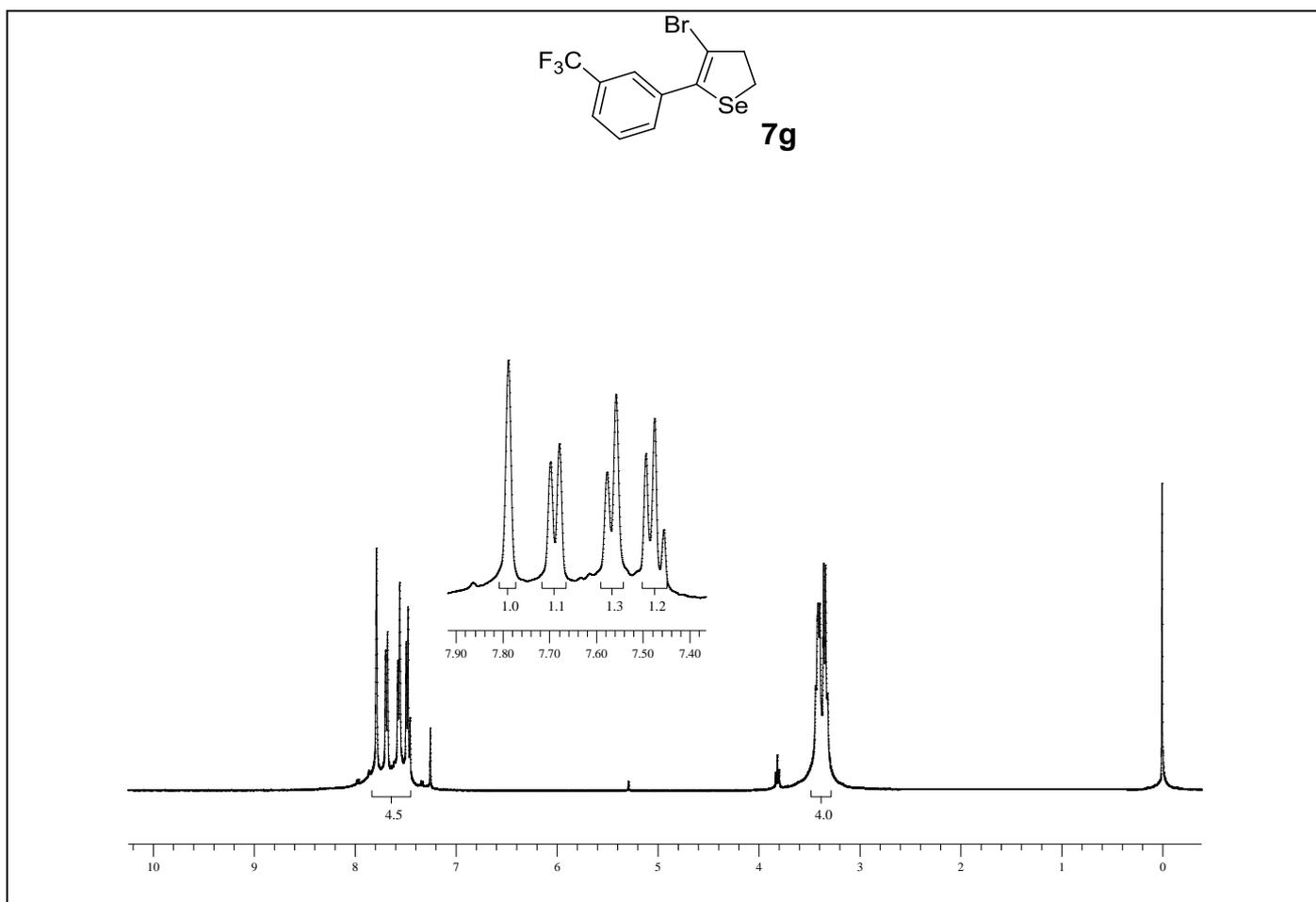


Figura 115: Espectro de RMN ¹H do composto **7g** em CDCl₃ a 400 MHz.

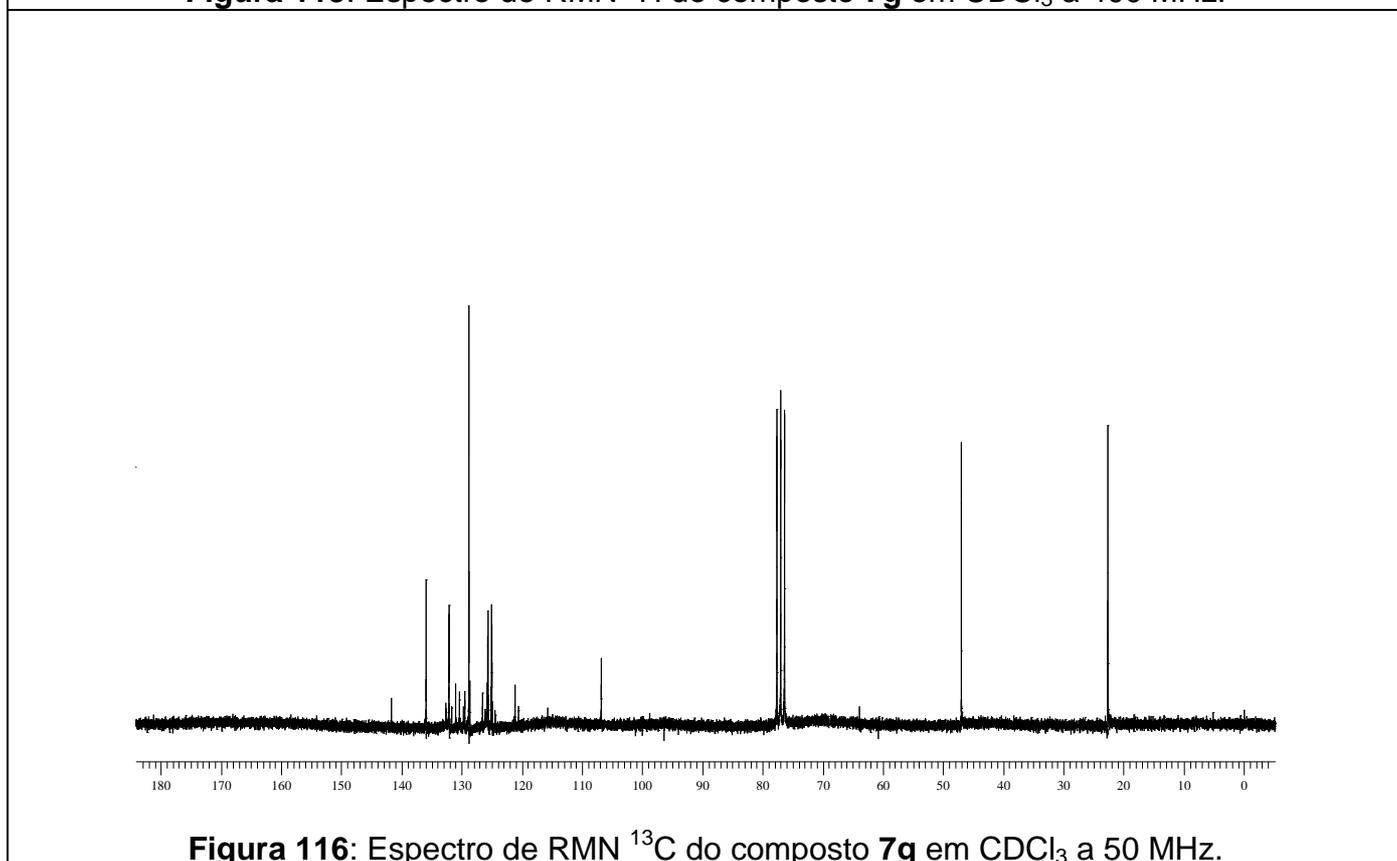


Figura 116: Espectro de RMN ¹³C do composto **7g** em CDCl₃ a 50 MHz.

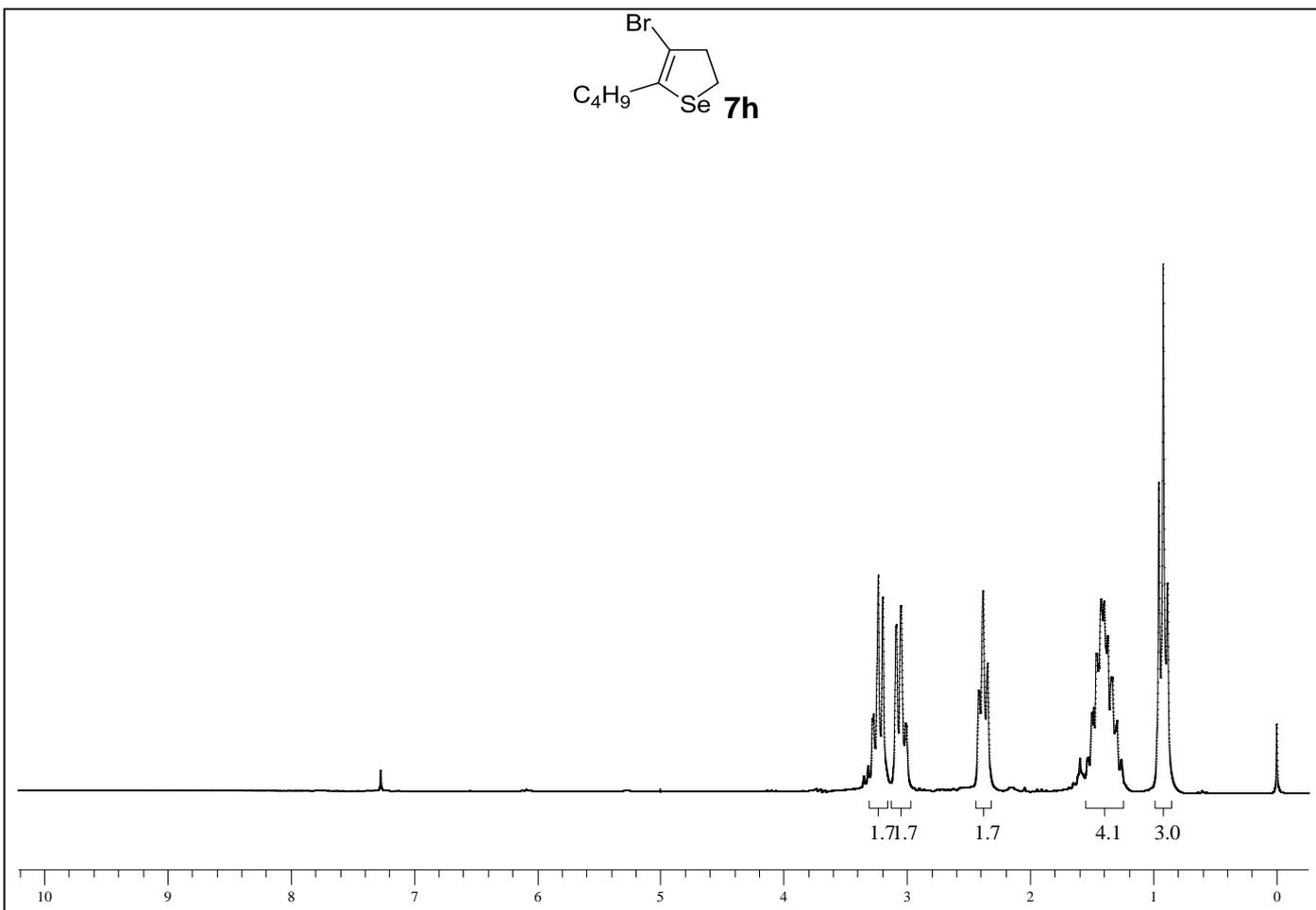


Figura 117: Espectro de RMN ^1H do composto **7h** em CDCl_3 a 200 MHz.

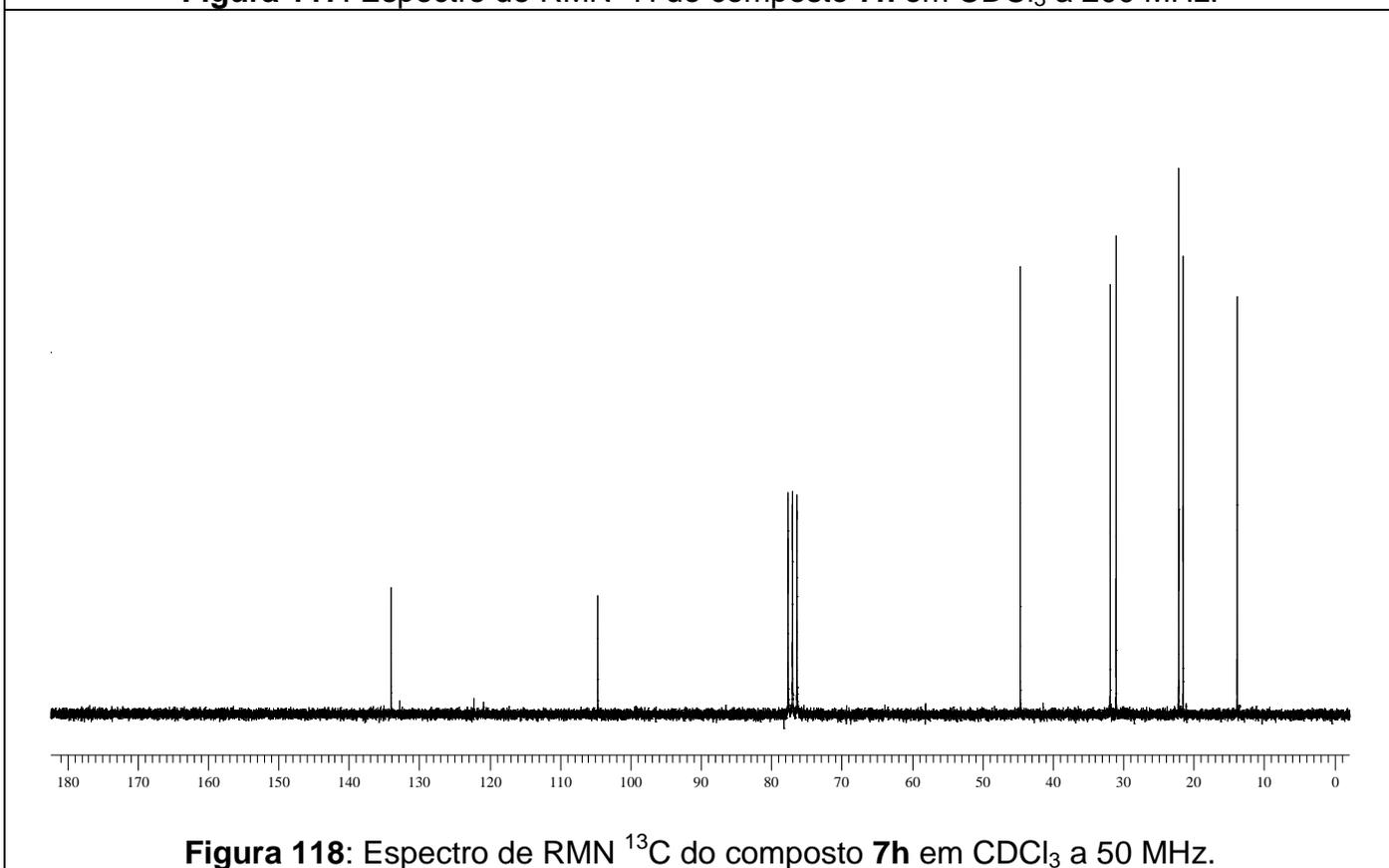


Figura 118: Espectro de RMN ^{13}C do composto **7h** em CDCl_3 a 50 MHz.

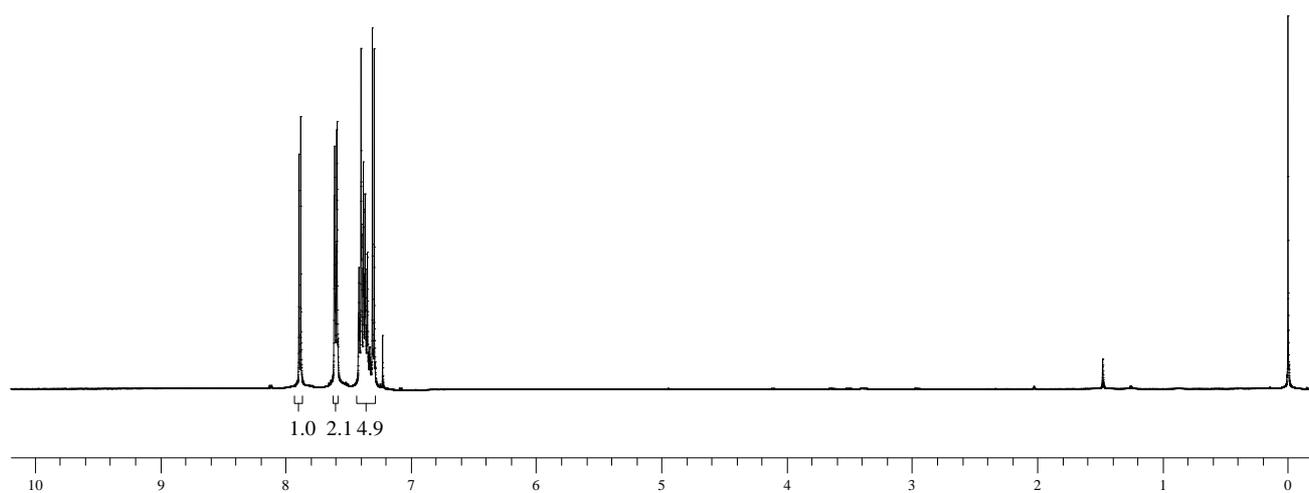
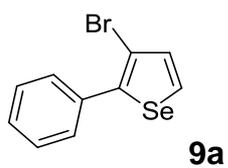


Figura 119: Espectro de RMN ^1H do composto **9a** em CDCl_3 a 200 MHz.

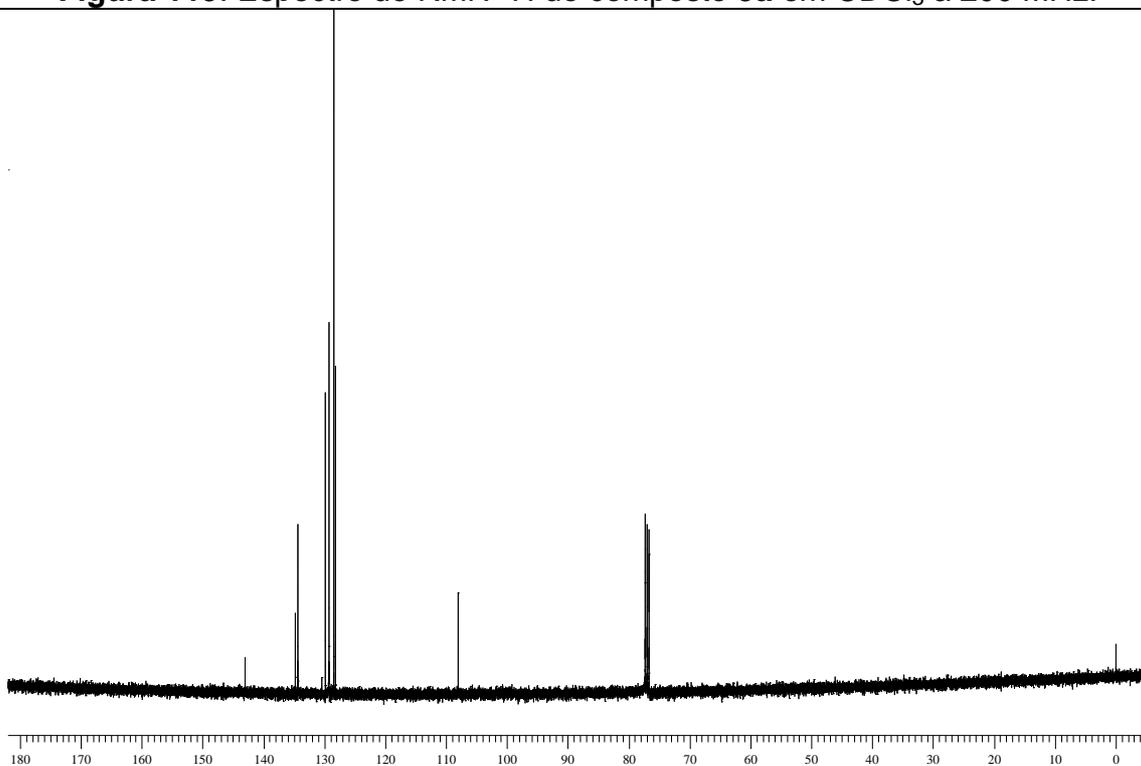


Figura 120: Espectro de RMN ^{13}C do composto **9a** em CDCl_3 a 50 MHz.

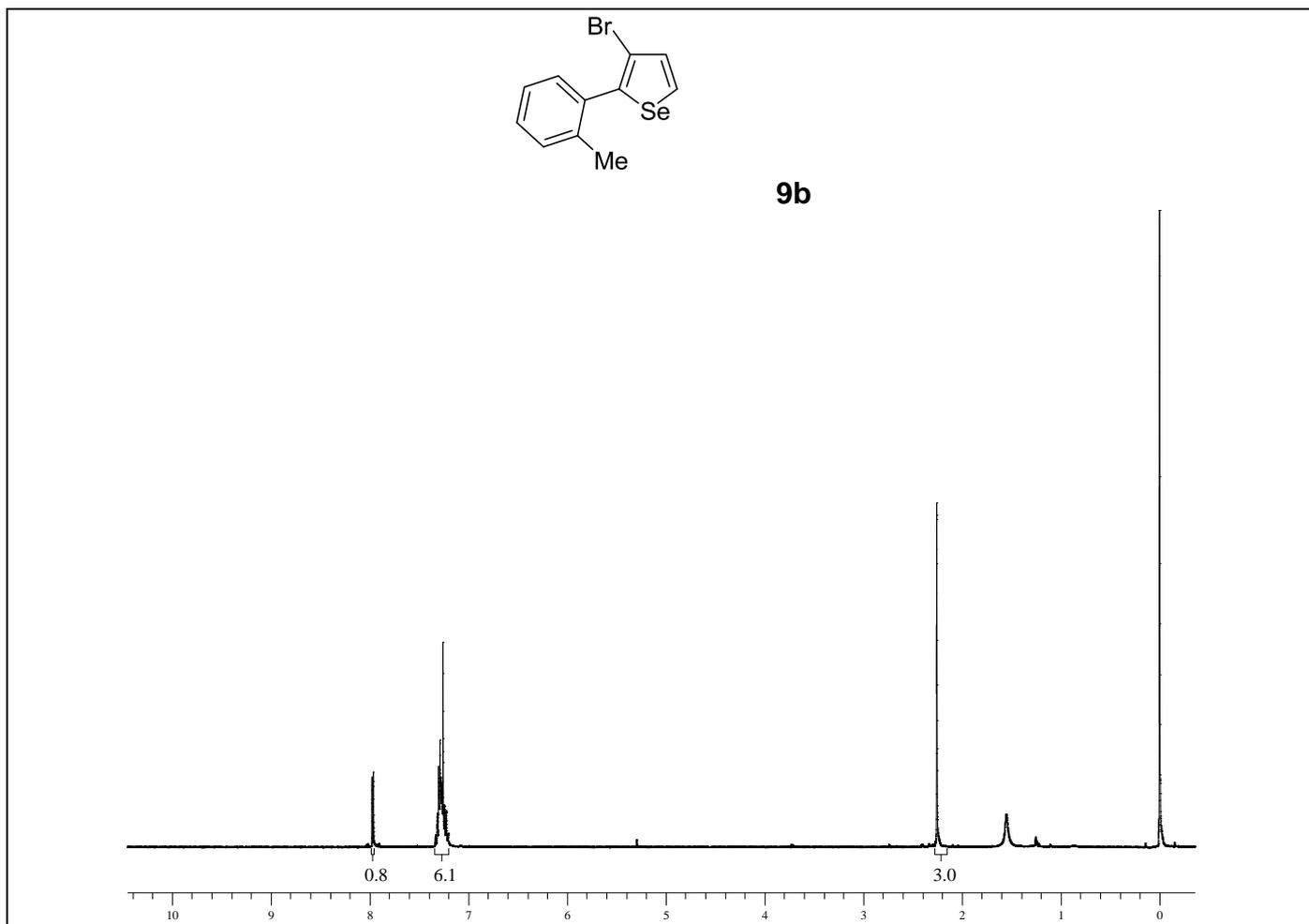


Figura 121: Espectro de RMN ^1H do composto **9b** em CDCl_3 a 200 MHz.

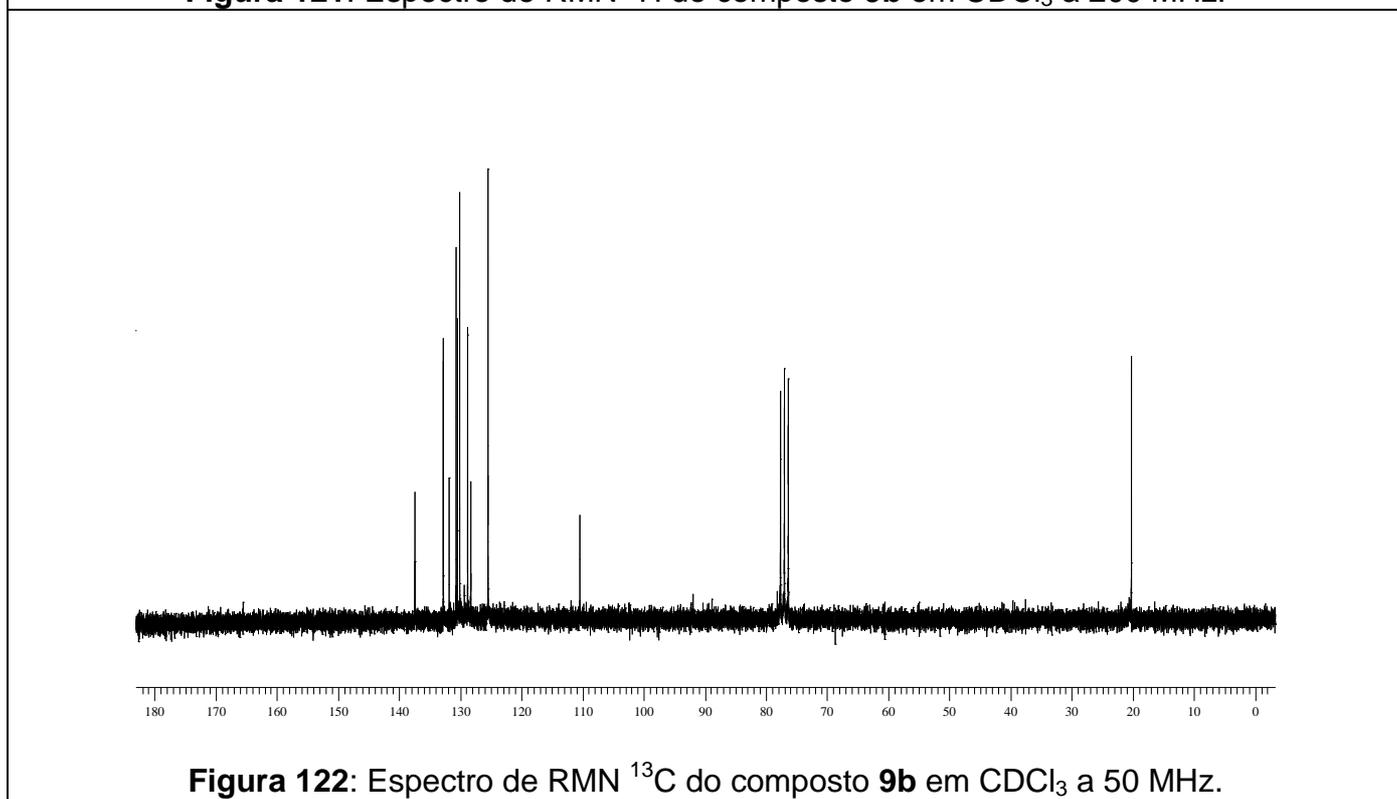


Figura 122: Espectro de RMN ^{13}C do composto **9b** em CDCl_3 a 50 MHz.

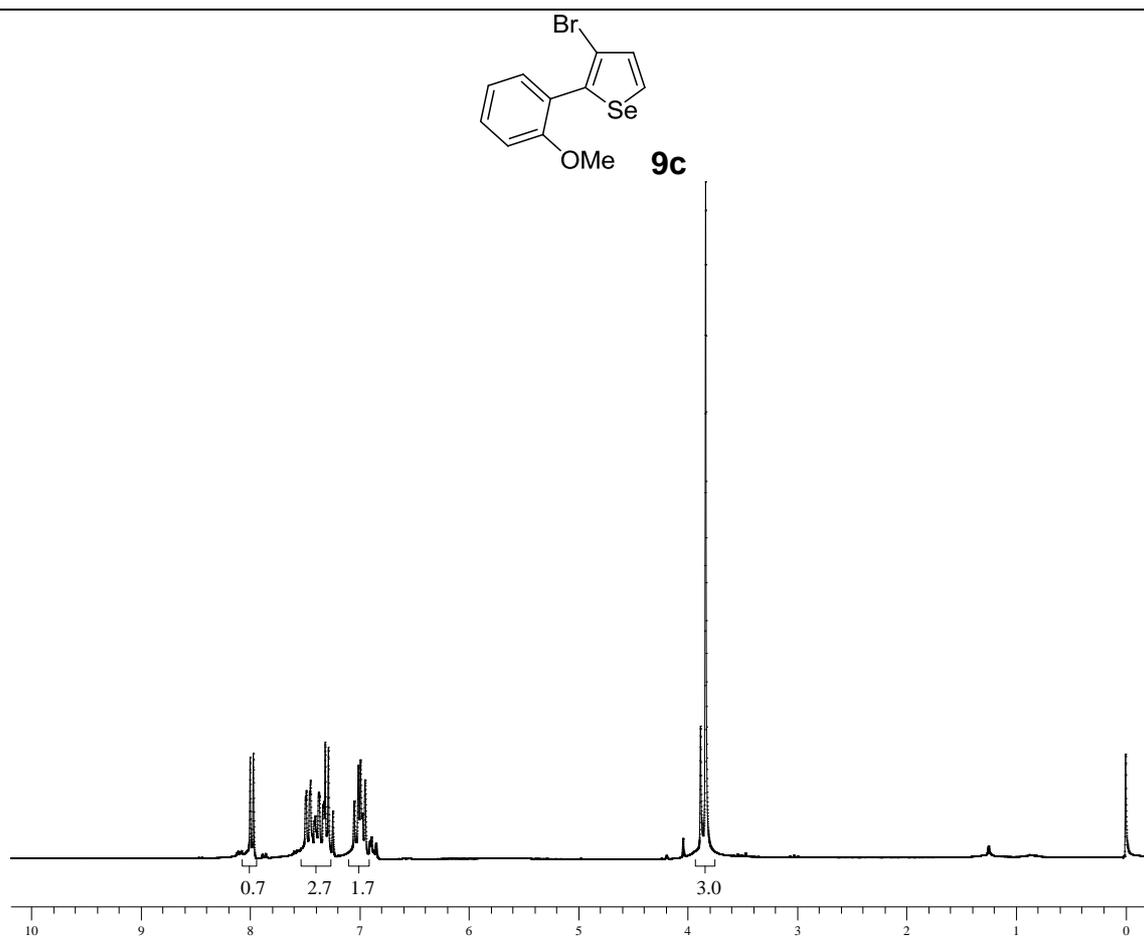


Figura 123: Espectro de RMN ^1H do composto **9c** em CDCl_3 a 200 MHz.

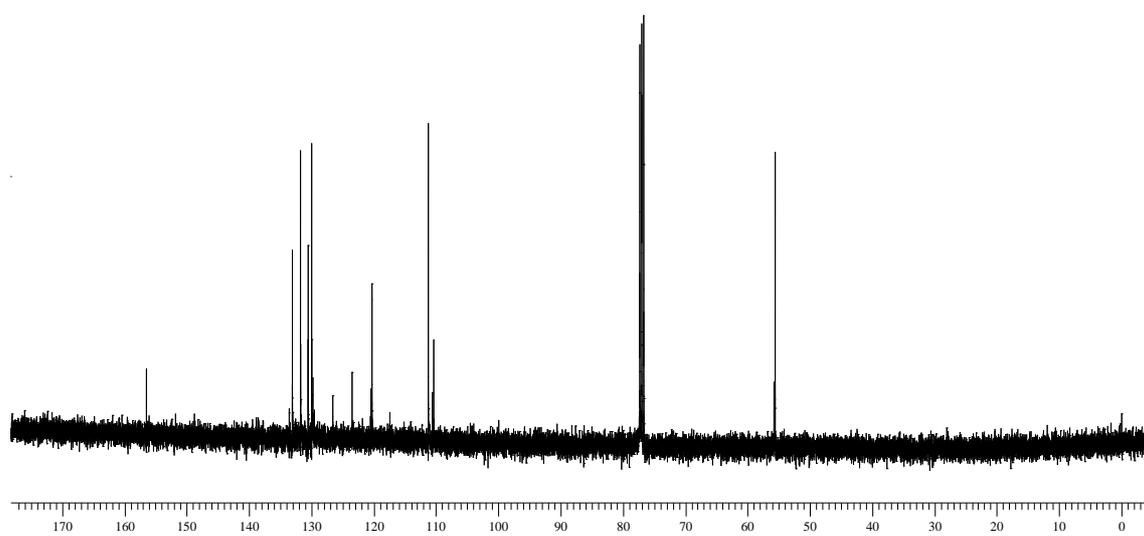


Figura 124: Espectro de RMN ^{13}C do composto **9c** em CDCl_3 a 100 MHz.

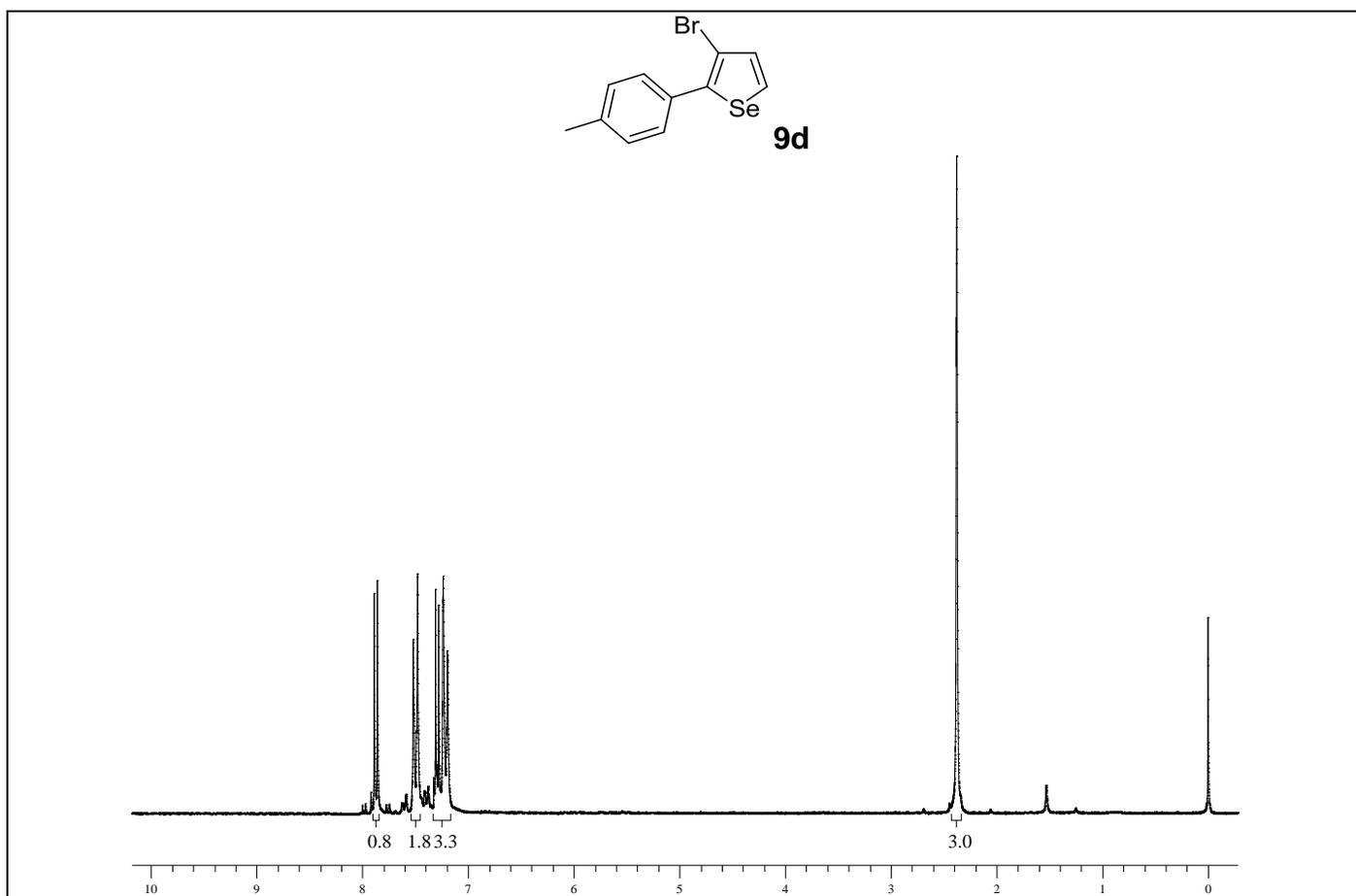


Figura 125: Espectro de RMN ^1H do composto **9d** em CDCl_3 a 200 MHz.

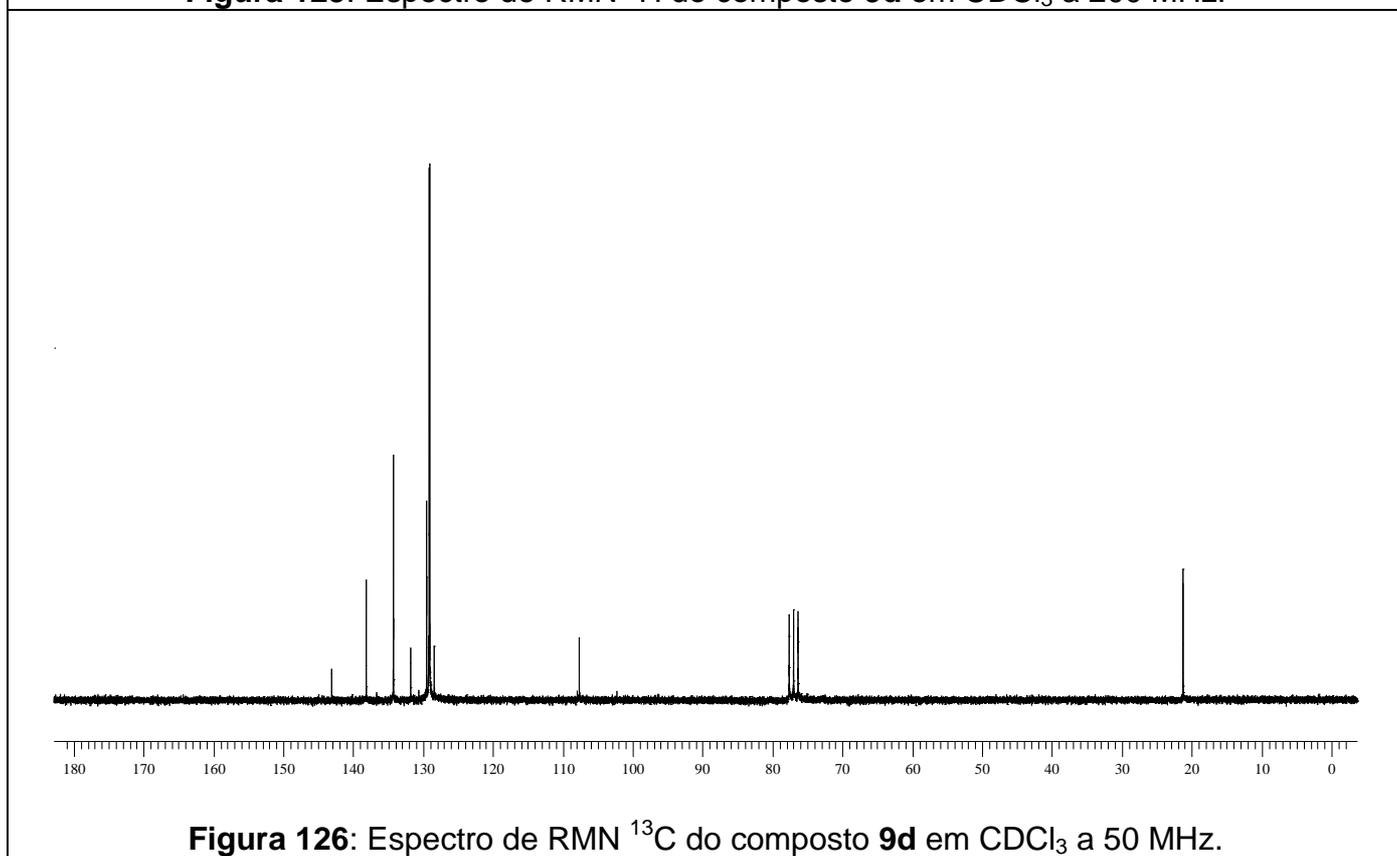


Figura 126: Espectro de RMN ^{13}C do composto **9d** em CDCl_3 a 50 MHz.

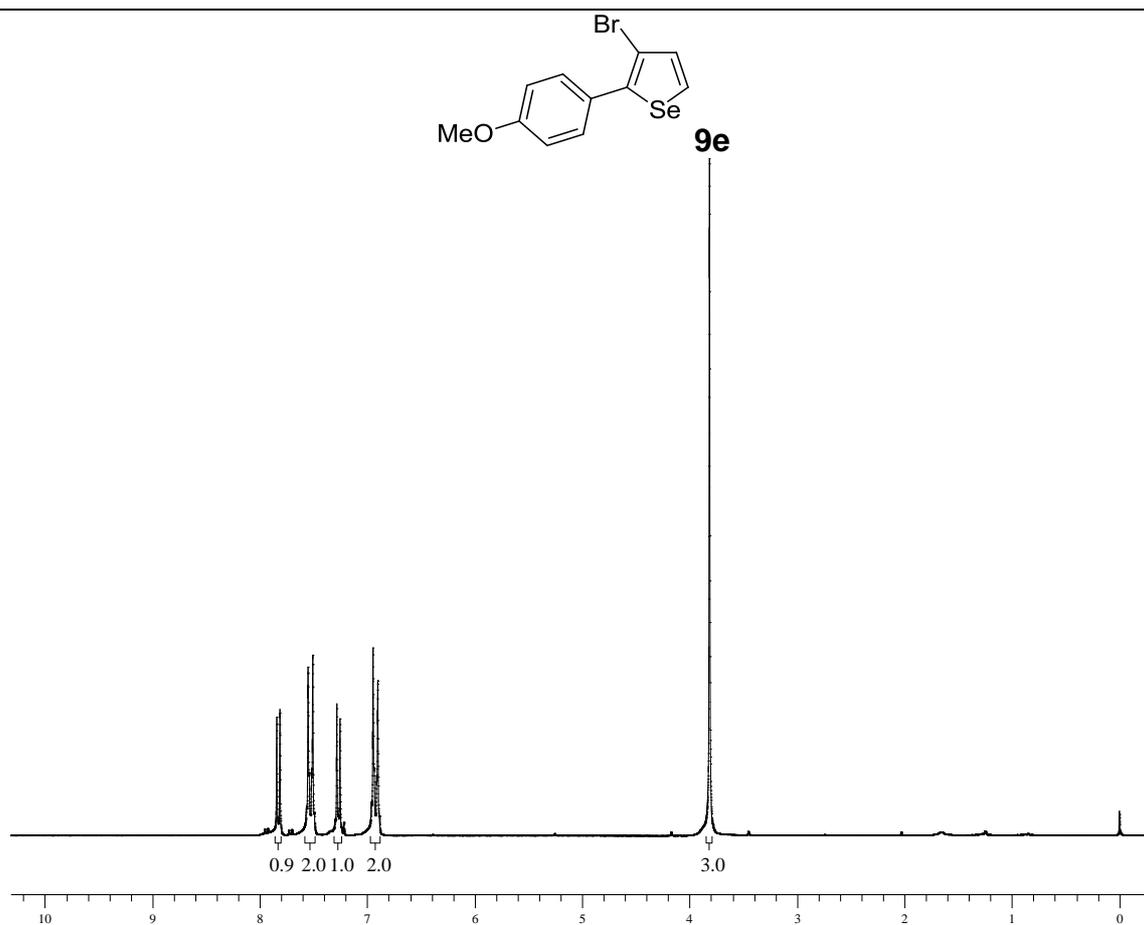


Figura 127: Espectro de RMN ^1H do composto **9e** em CDCl_3 a 200 MHz.

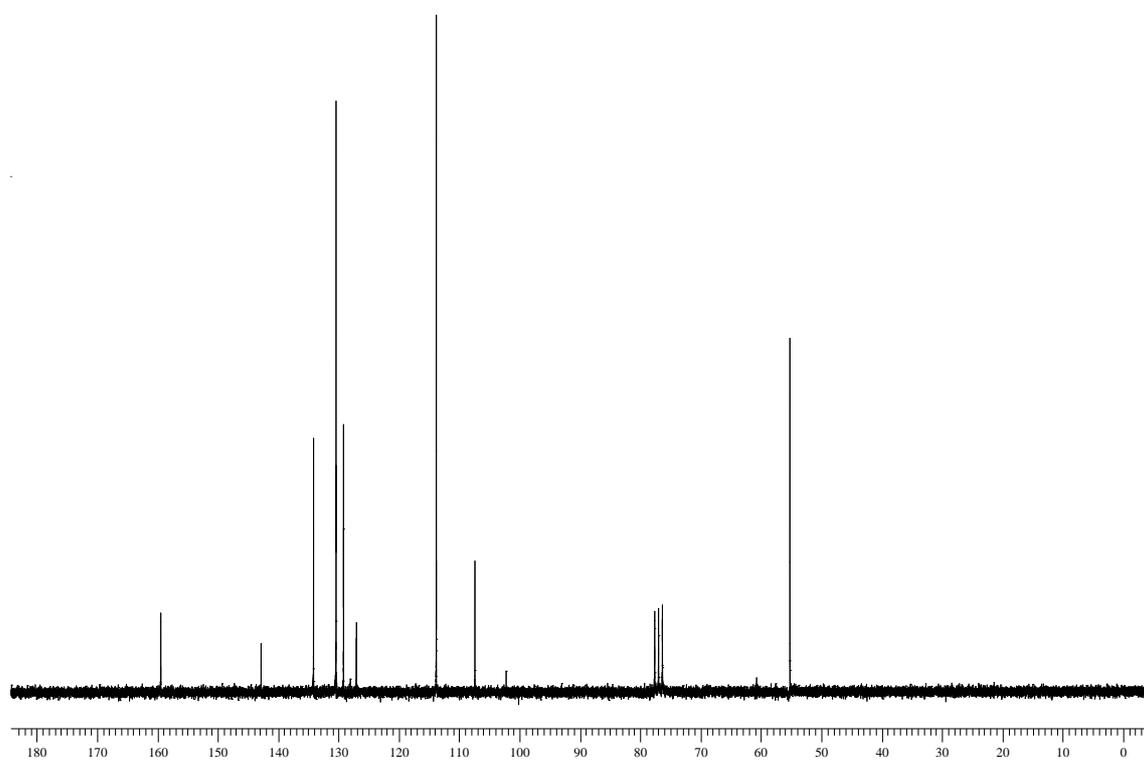


Figura 128: Espectro de RMN ^{13}C do composto **9e** em CDCl_3 a 50 MHz.

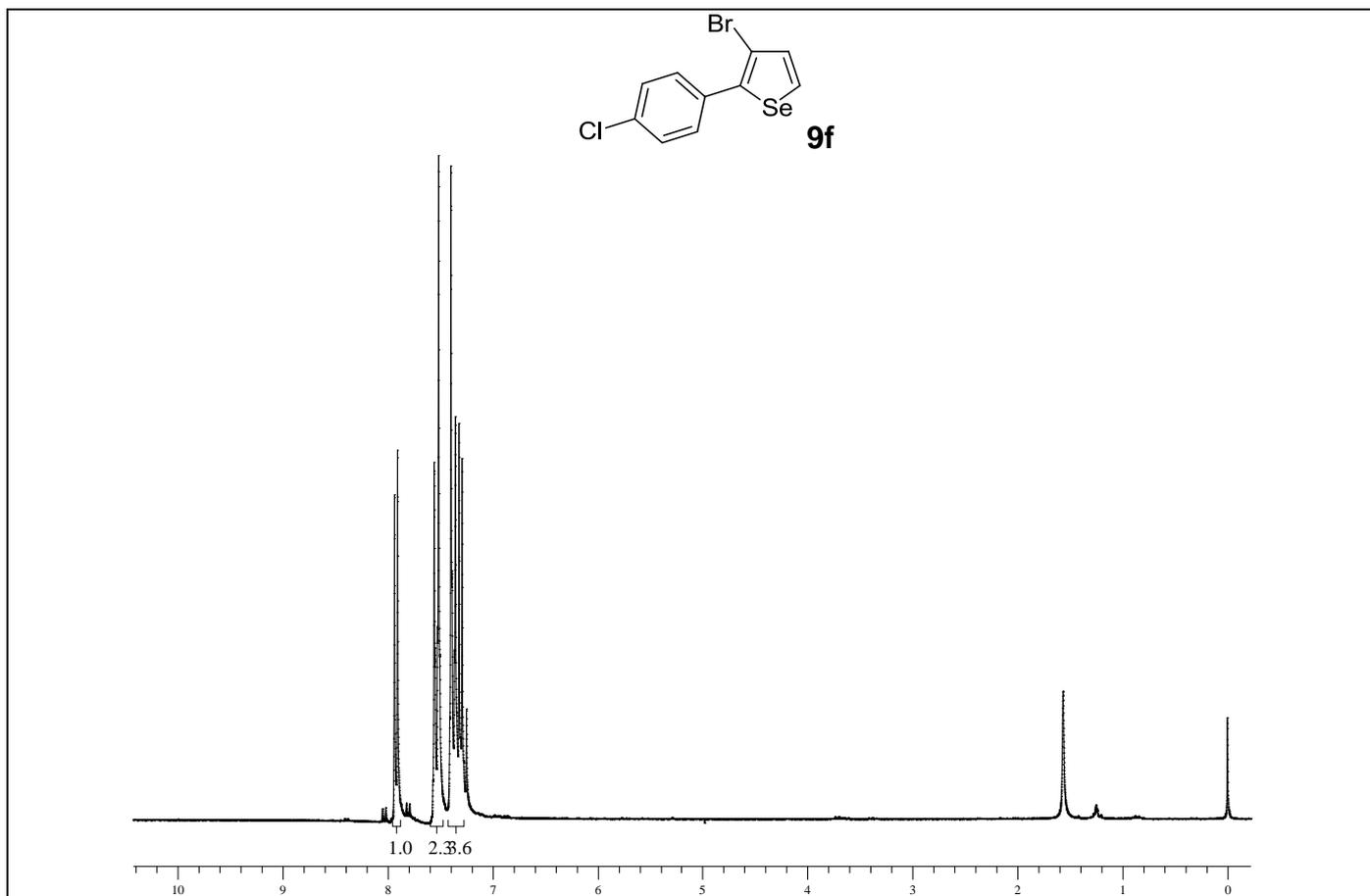


Figura 129: Espectro de RMN ¹H do composto **9f** em CDCl₃ a 200 MHz.

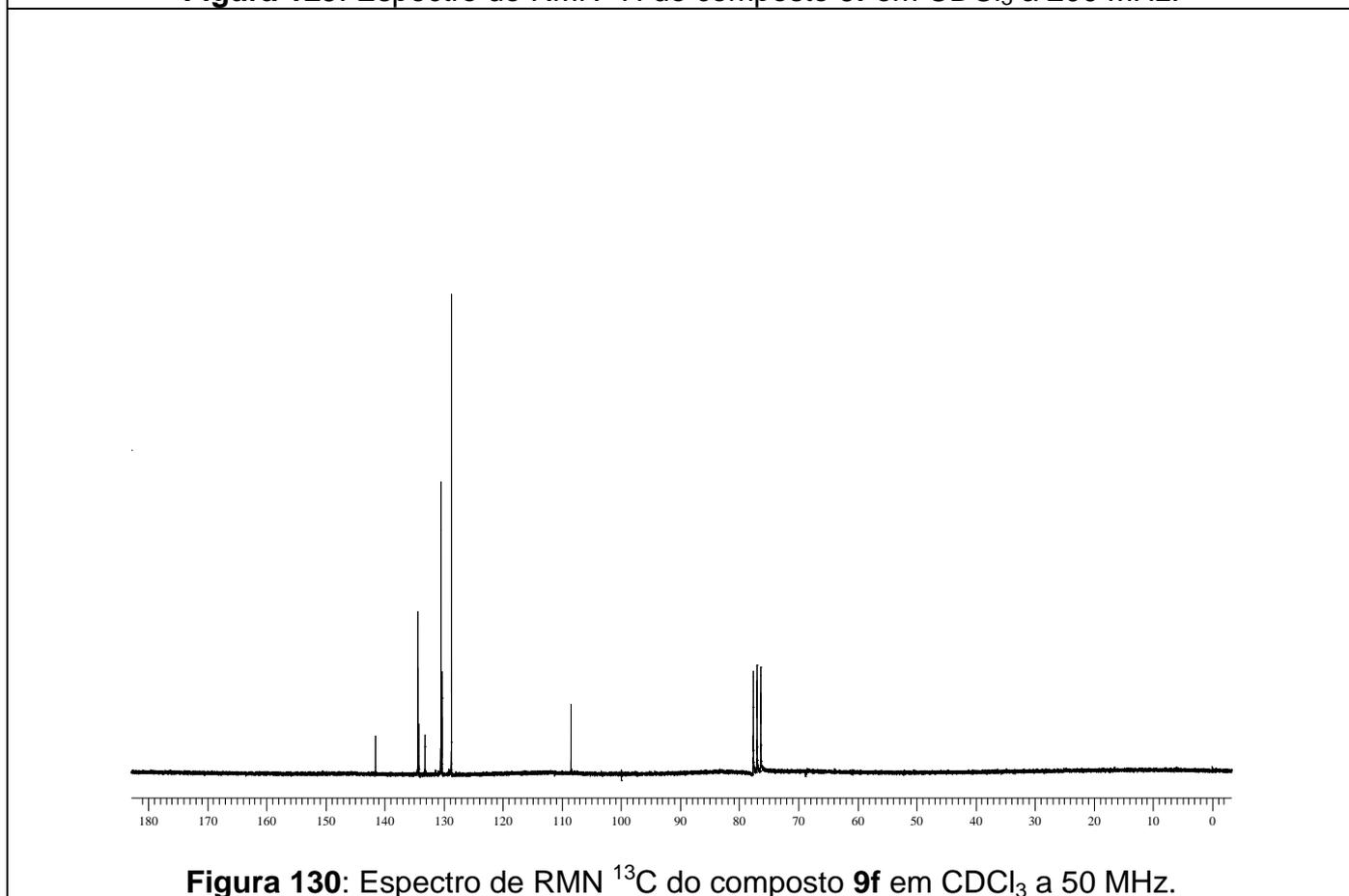


Figura 130: Espectro de RMN ¹³C do composto **9f** em CDCl₃ a 50 MHz.

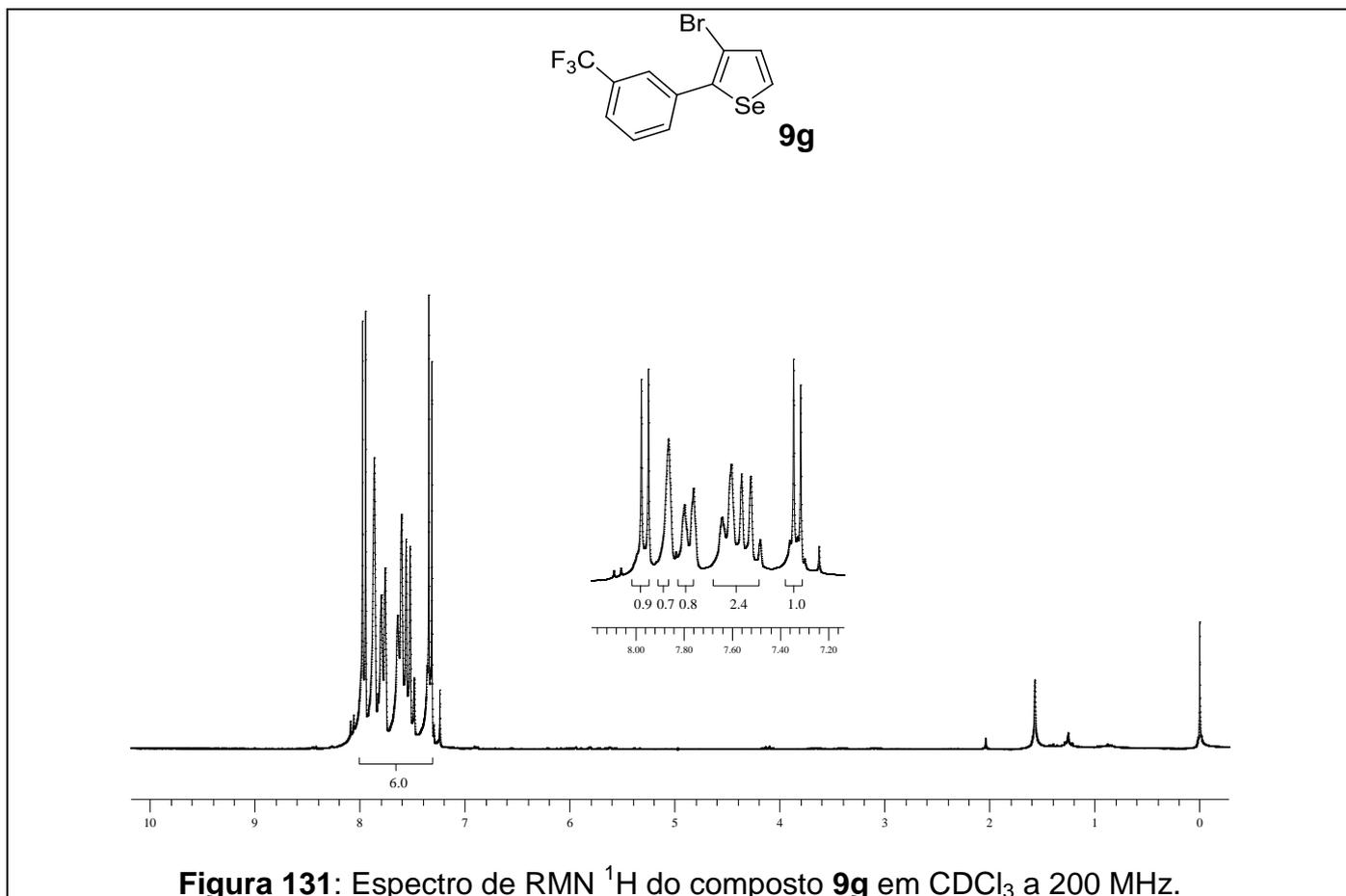


Figura 131: Espectro de RMN ^1H do composto **9g** em CDCl_3 a 200 MHz.

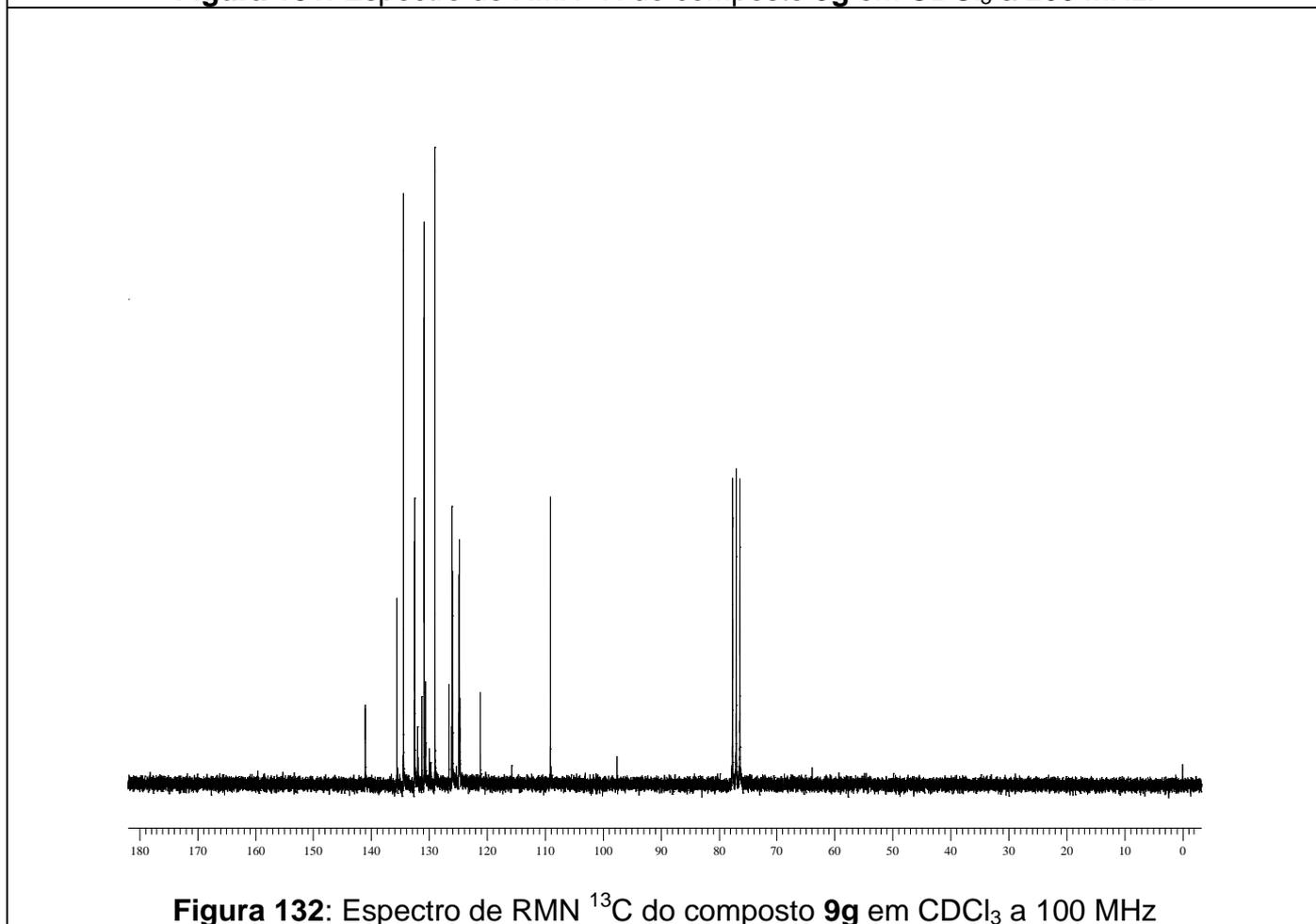


Figura 132: Espectro de RMN ^{13}C do composto **9g** em CDCl_3 a 100 MHz

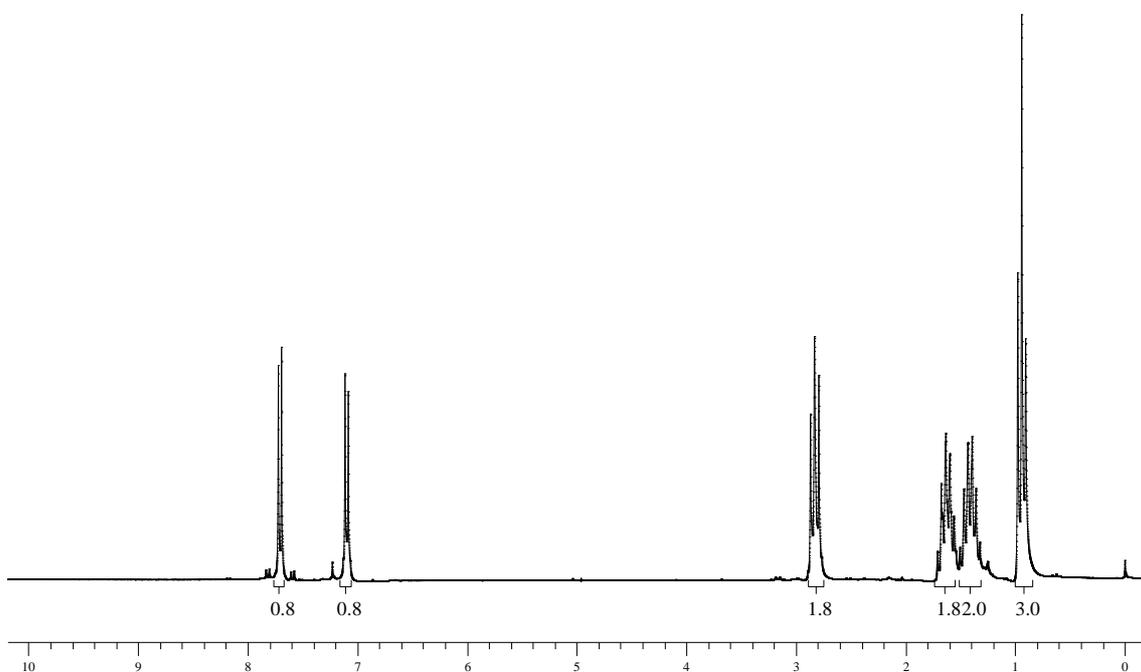
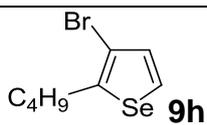


Figura 133: Espectro de RMN ^1H do composto **9h** em CDCl_3 a 200 MHz.

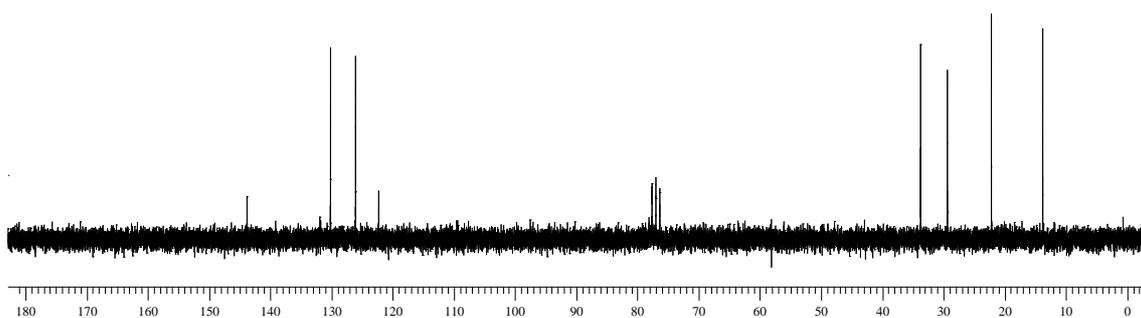


Figura 134: Espectro de RMN ^{13}C do composto **9h** em CDCl_3 a 50 MHz.

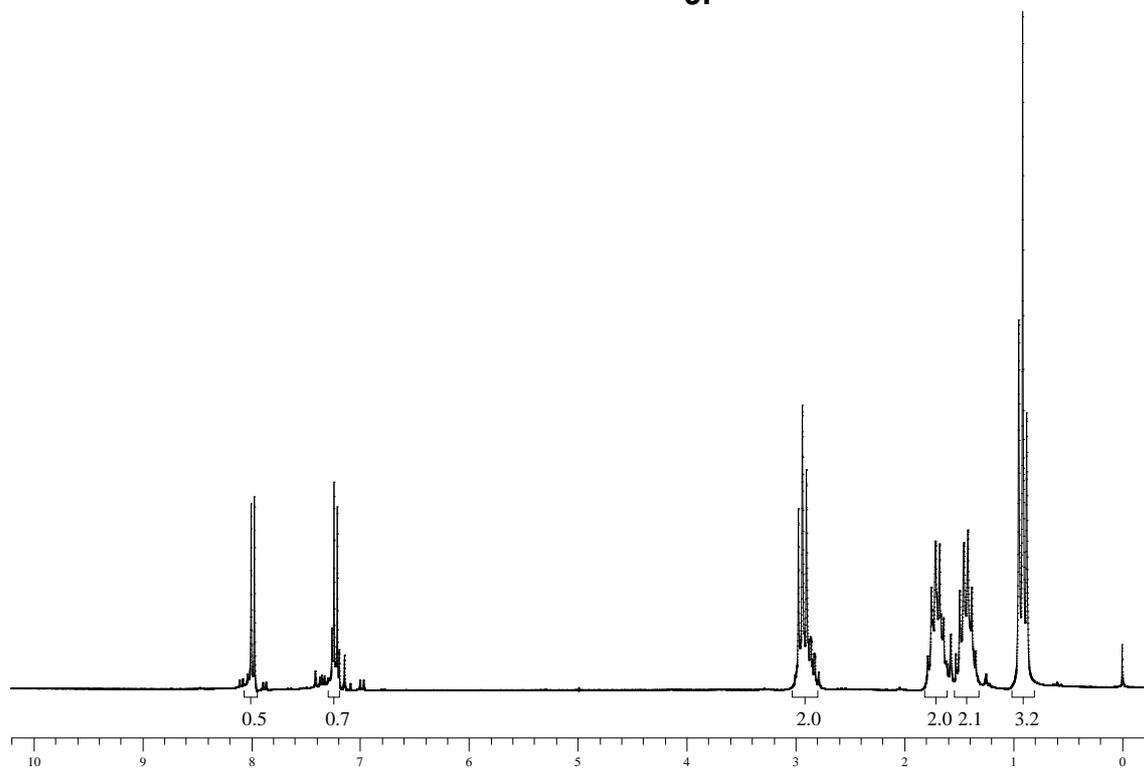
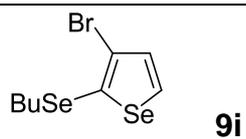


Figura 135: Espectro de RMN ^1H do composto **9i** em CDCl_3 a 200 MHz.

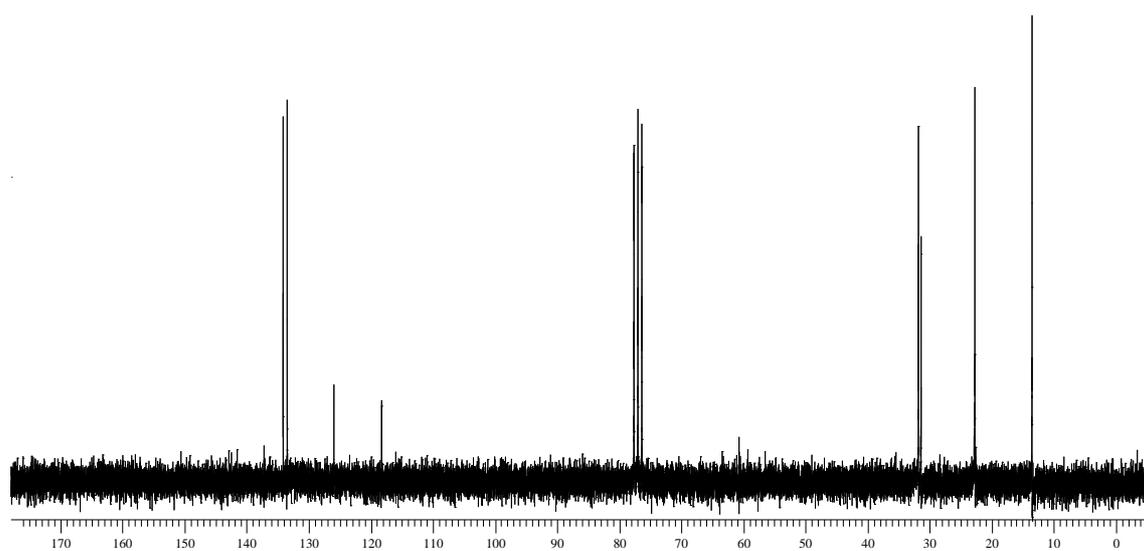


Figura 136: Espectro de RMN ^{13}C do composto **9i** em CDCl_3 a 50 MHz.

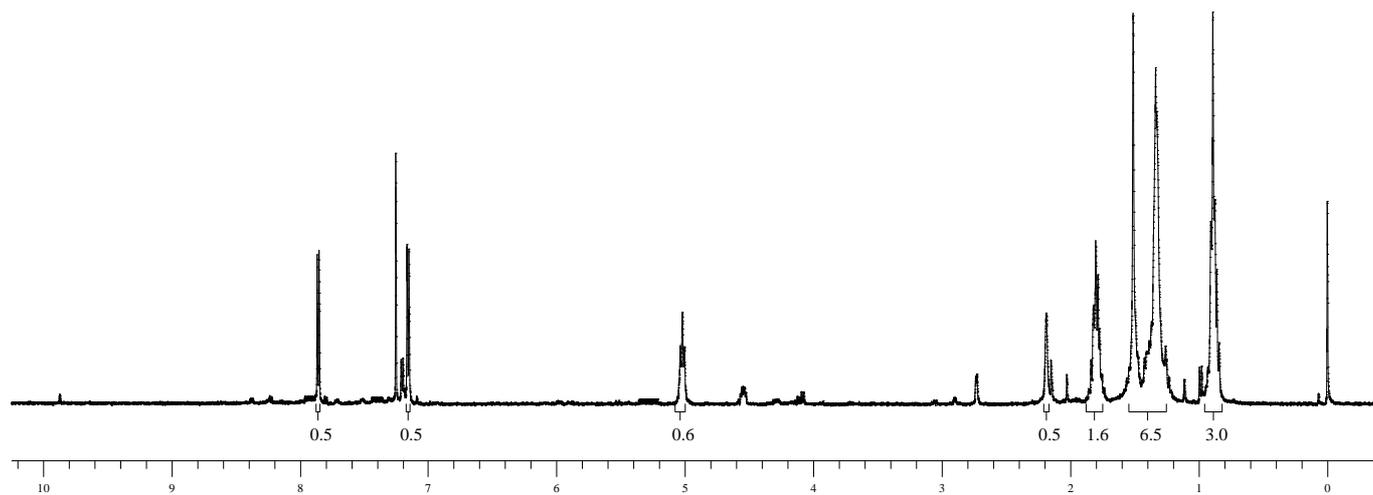
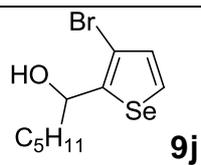


Figura 137: Espectro de RMN ^1H do composto **9j** em CDCl_3 a 400 MHz.

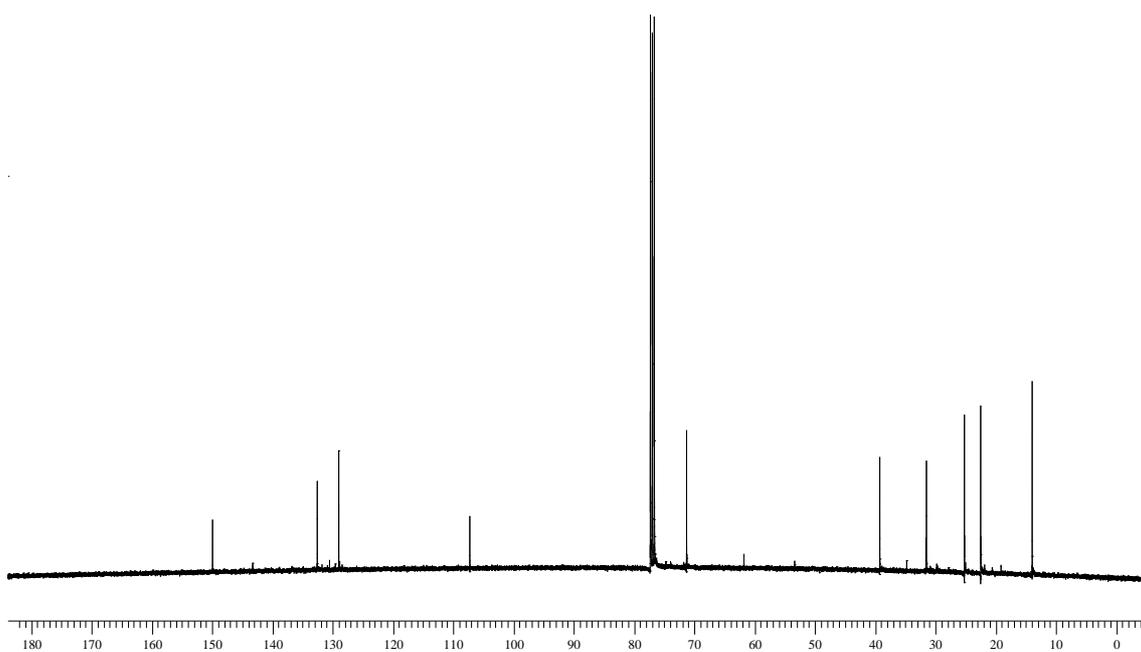


Figura 138: Espectro de RMN ^{13}C do composto **9j** em CDCl_3 a 100 MHz.

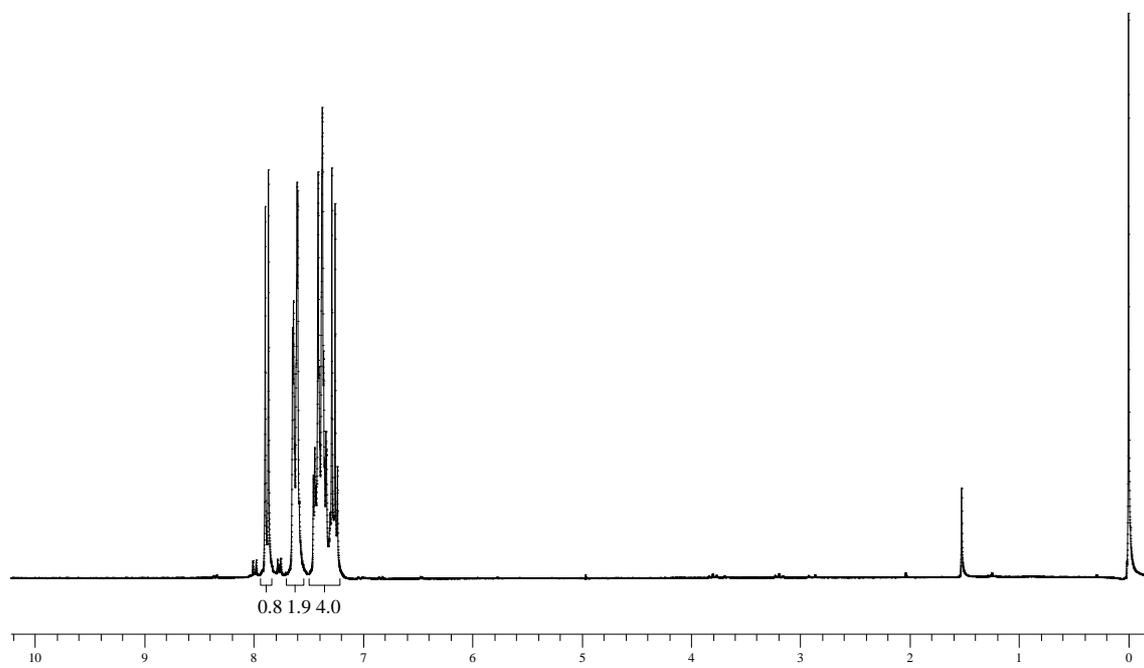
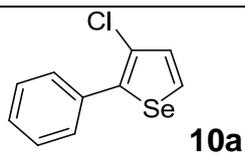


Figura 139: Espectro de RMN ^1H do composto **10a** em CDCl_3 a 200 MHz.

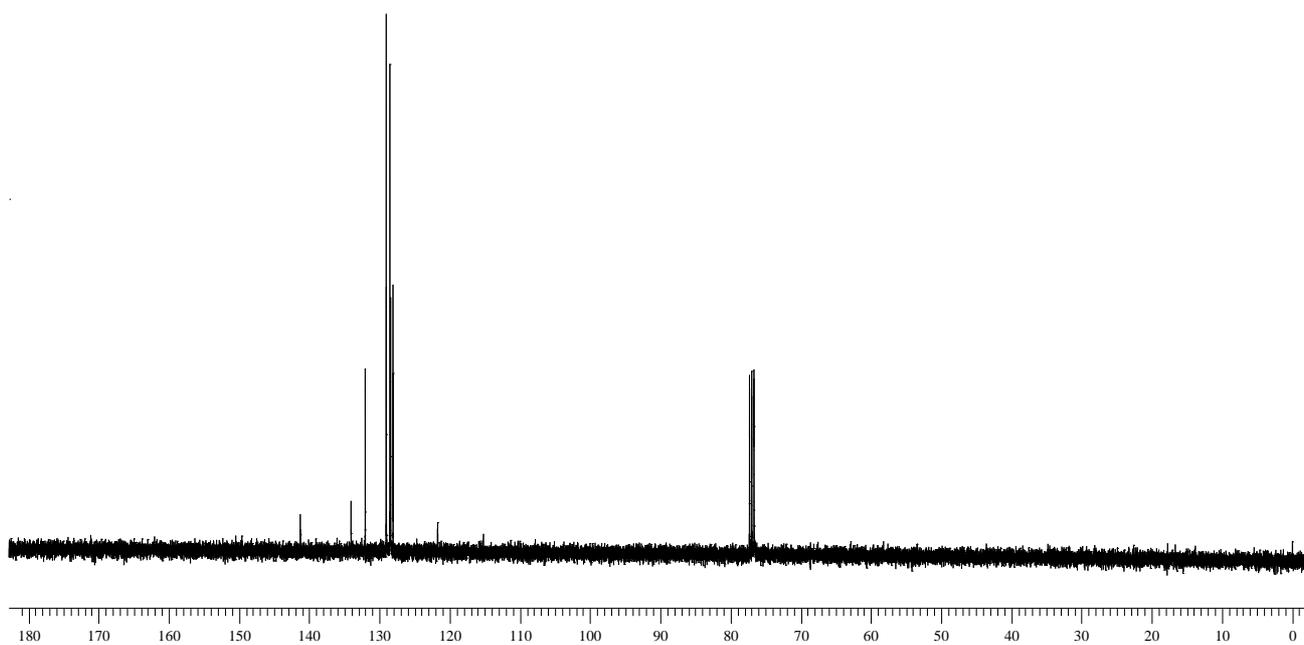


Figura 140: Espectro de RMN ^{13}C do composto **10a** em CDCl_3 a 50 MHz.

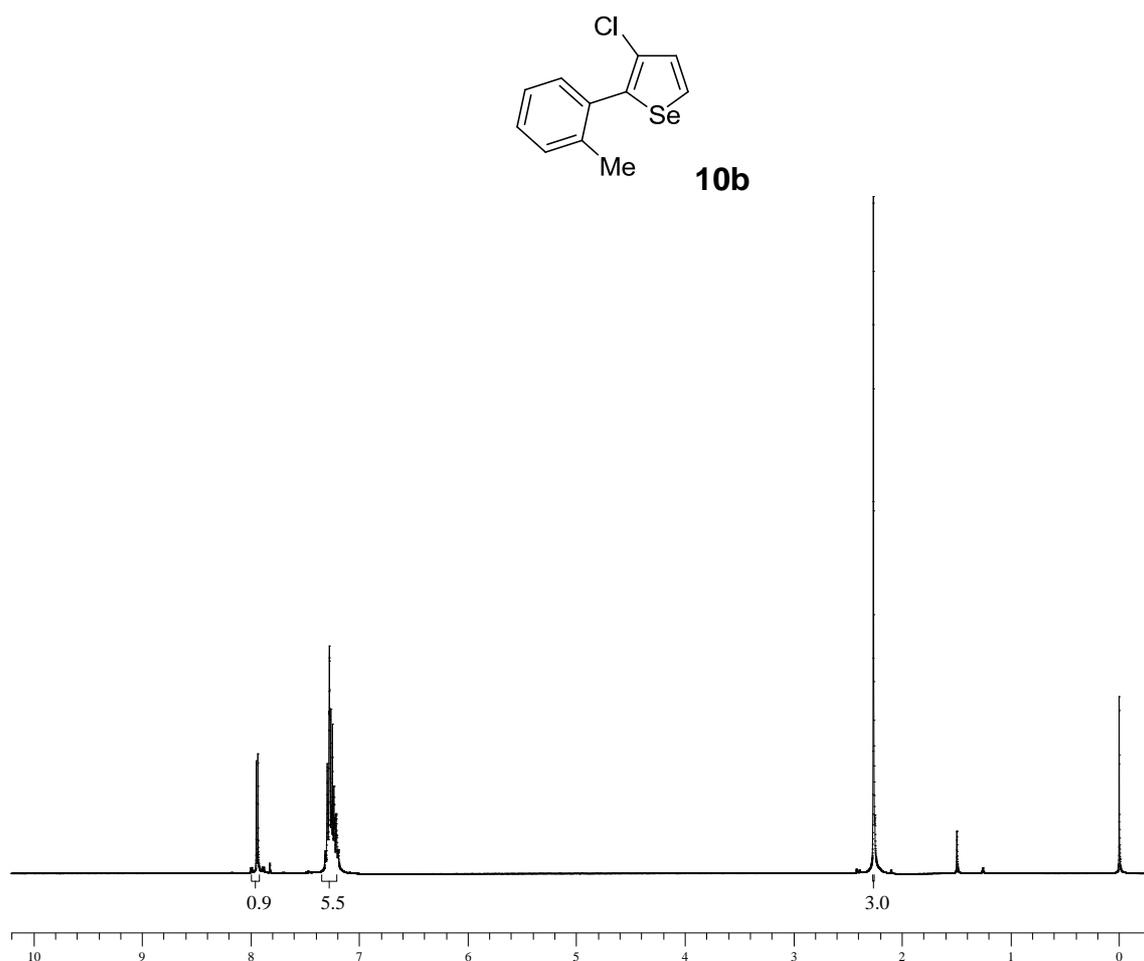


Figura 141: Espectro de RMN ^1H do composto **10b** em CDCl_3 a 400 MHz.

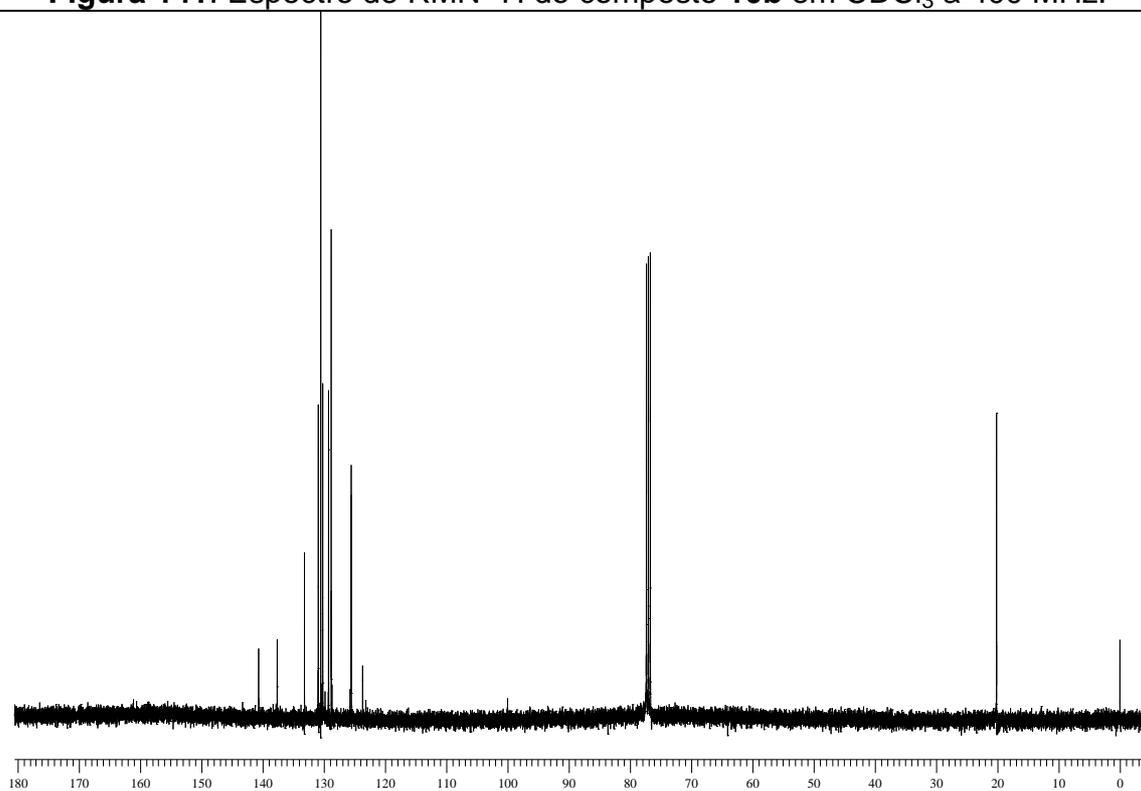


Figura 142: Espectro de RMN ^{13}C do composto **10b** em CDCl_3 a 100 MHz.

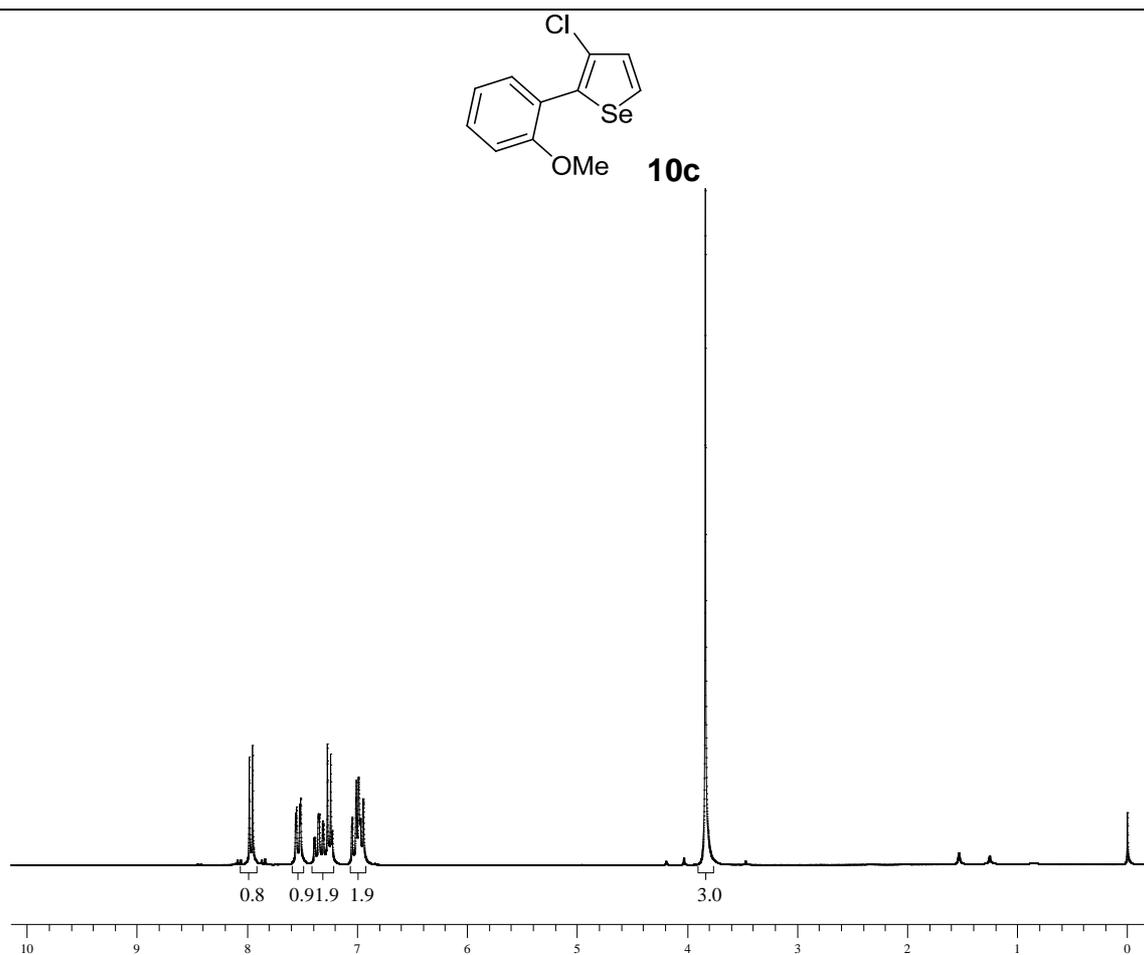


Figura 143: Espectro de RMN ^1H do composto **10c** em CDCl_3 a 200 MHz.

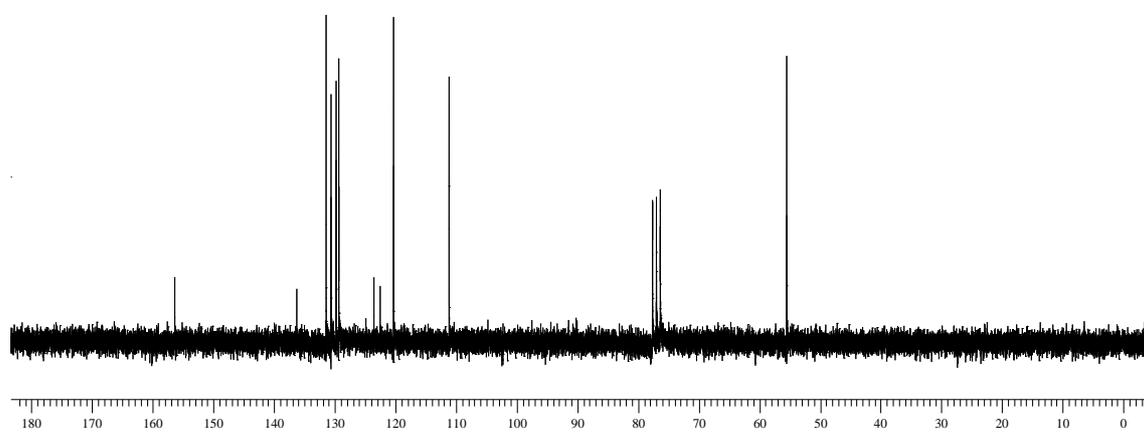


Figura 144: Espectro de RMN ^{13}C do composto **10c** em CDCl_3 a 50 MHz.

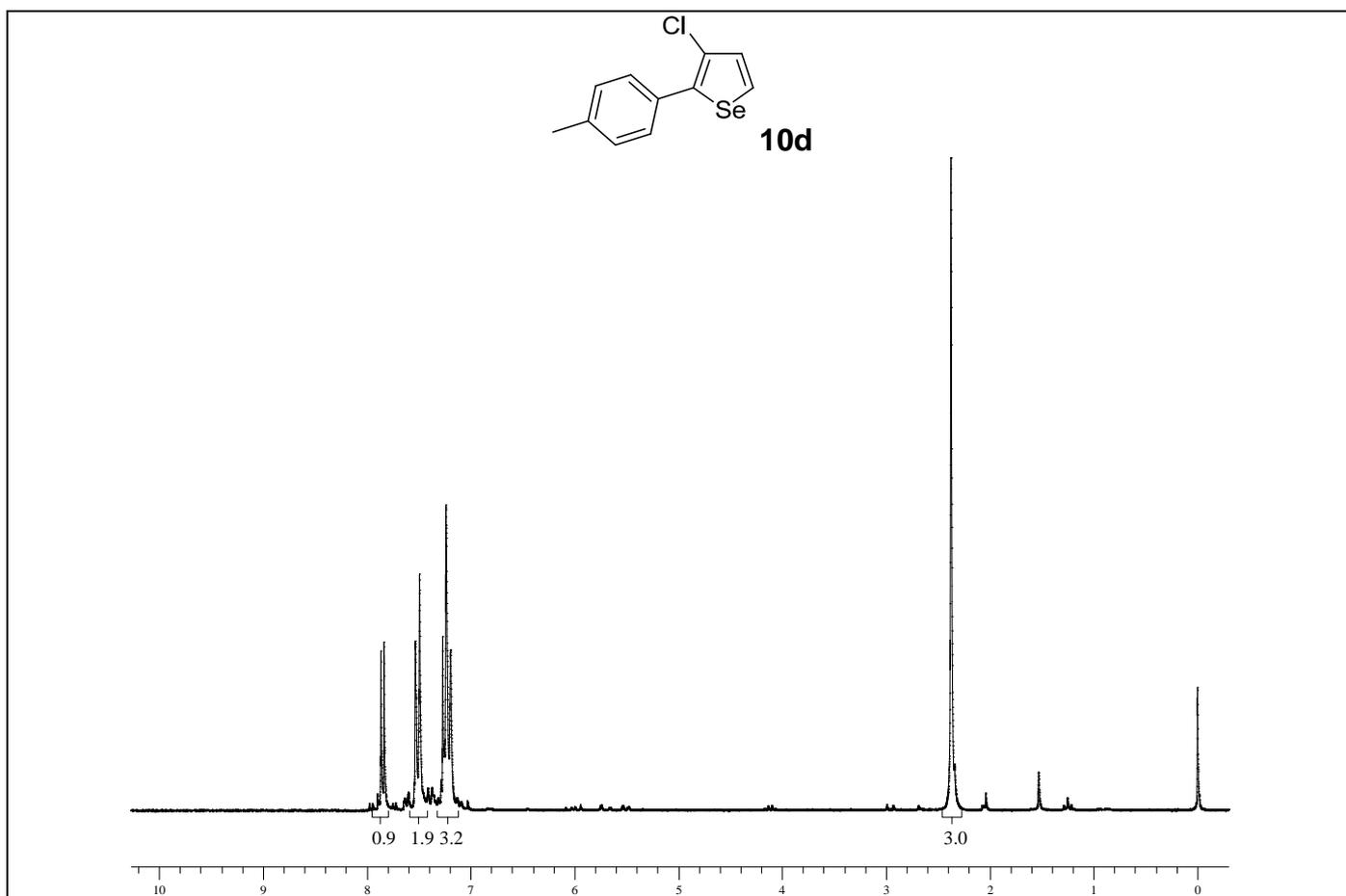


Figura 145: Espectro de RMN ^1H do composto **10d** em CDCl_3 a 200 MHz.

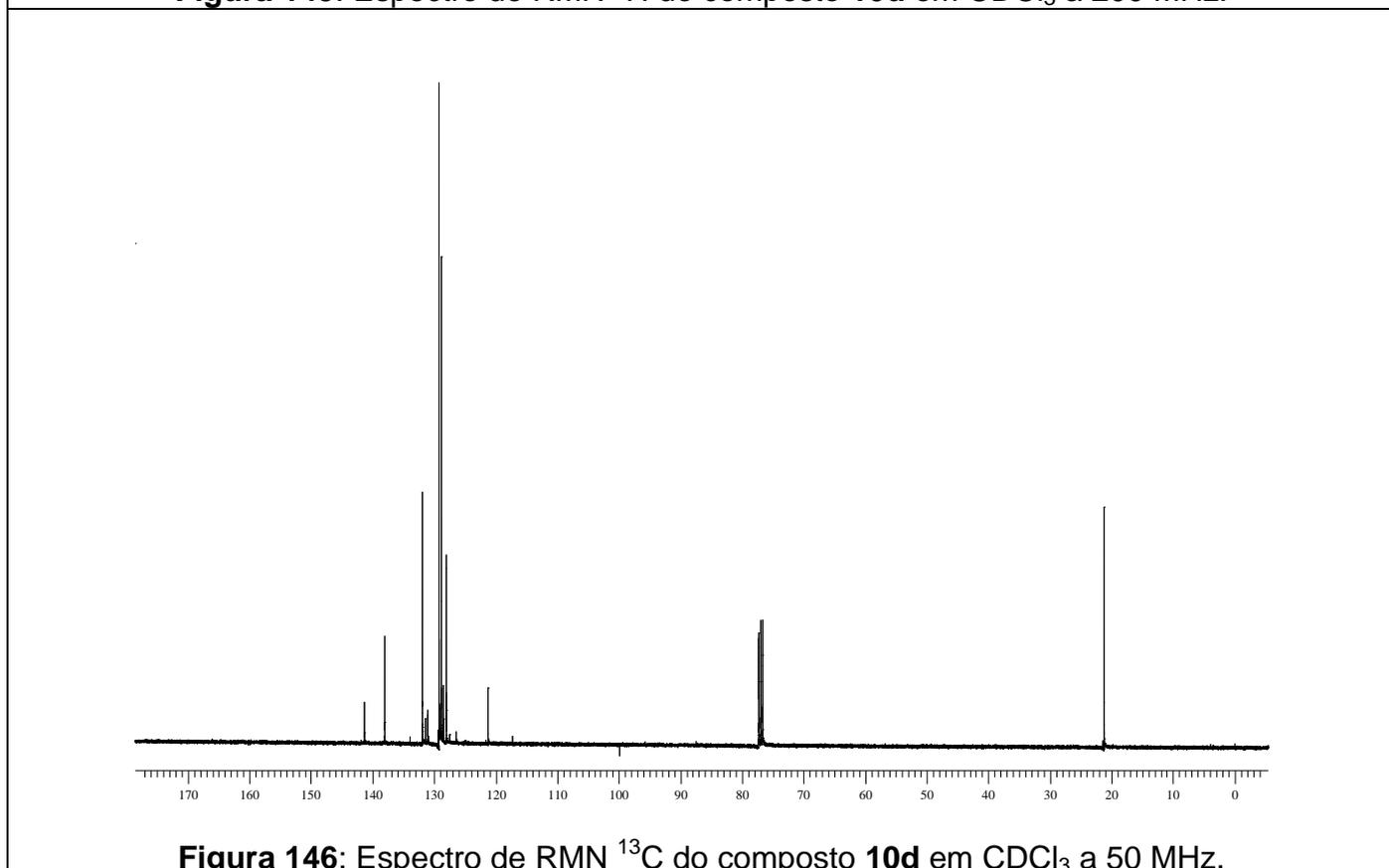


Figura 146: Espectro de RMN ^{13}C do composto **10d** em CDCl_3 a 50 MHz.

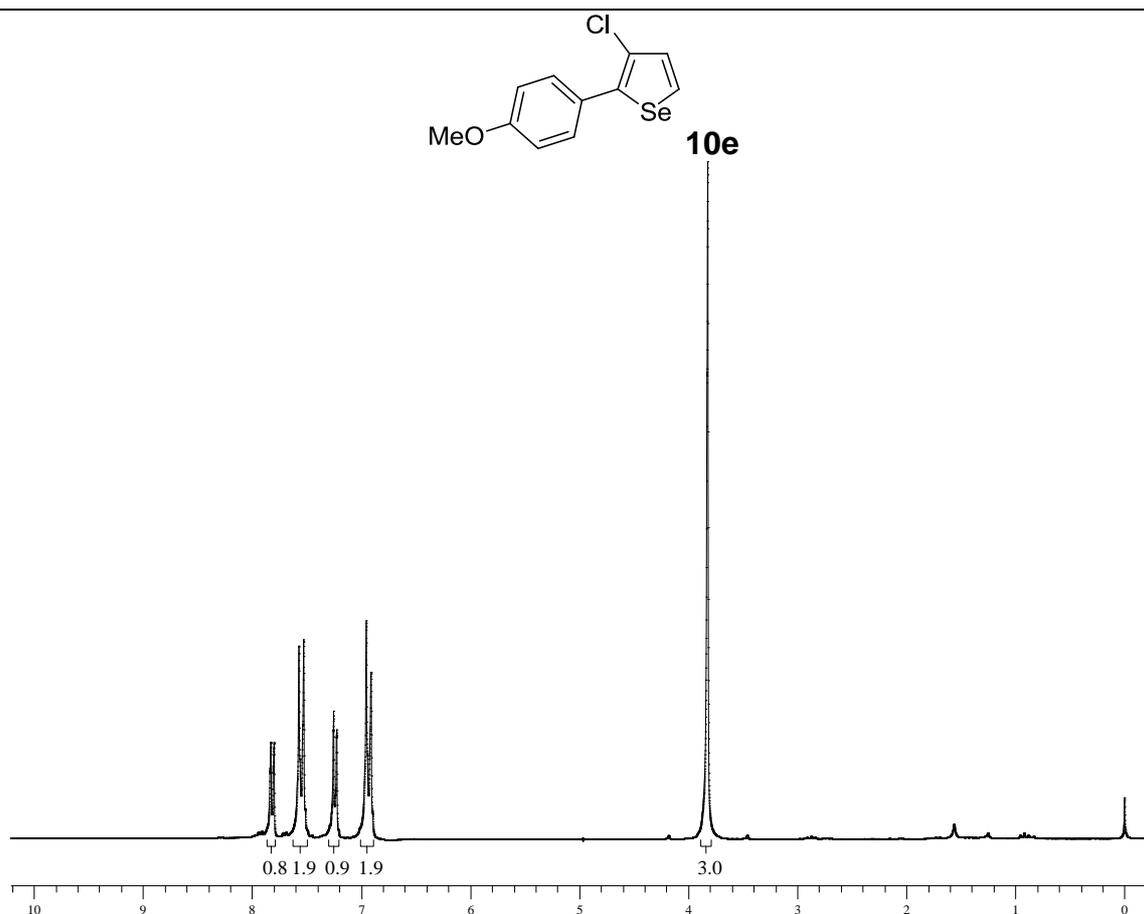


Figura 147: Espectro de RMN ¹H do composto **10e** em CDCl₃ a 200 MHz.

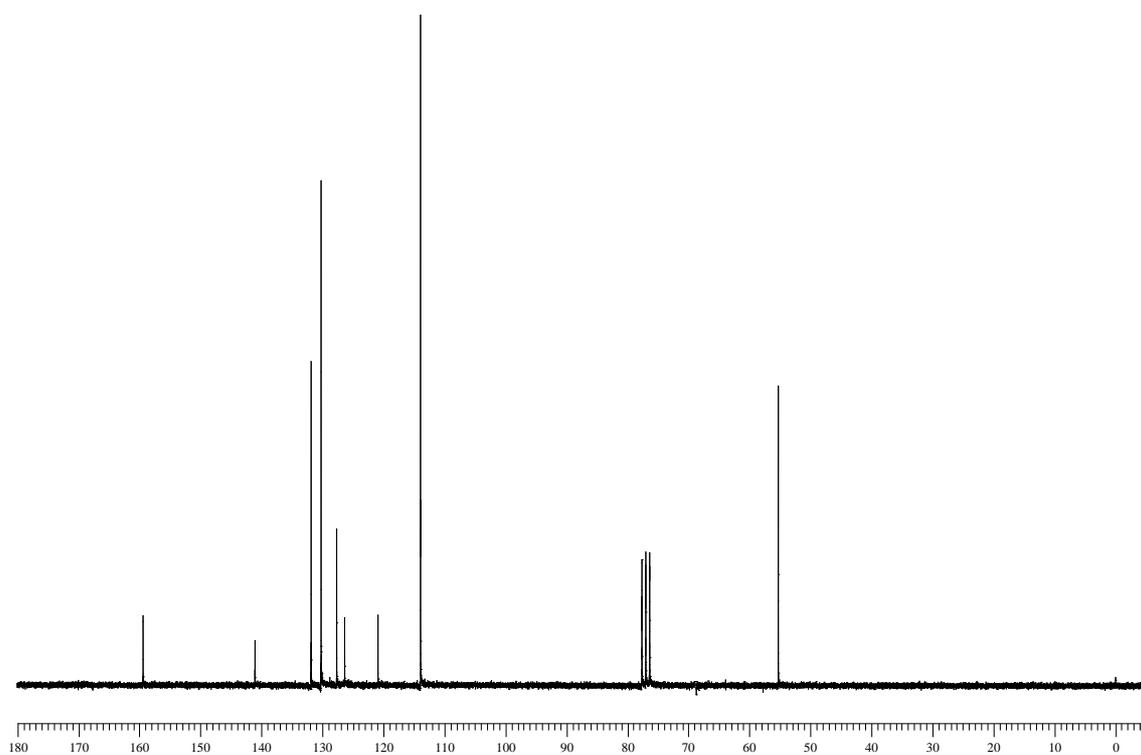


Figura 148: Espectro de RMN ¹³C do composto **10e** em CDCl₃ a 100 MHz.

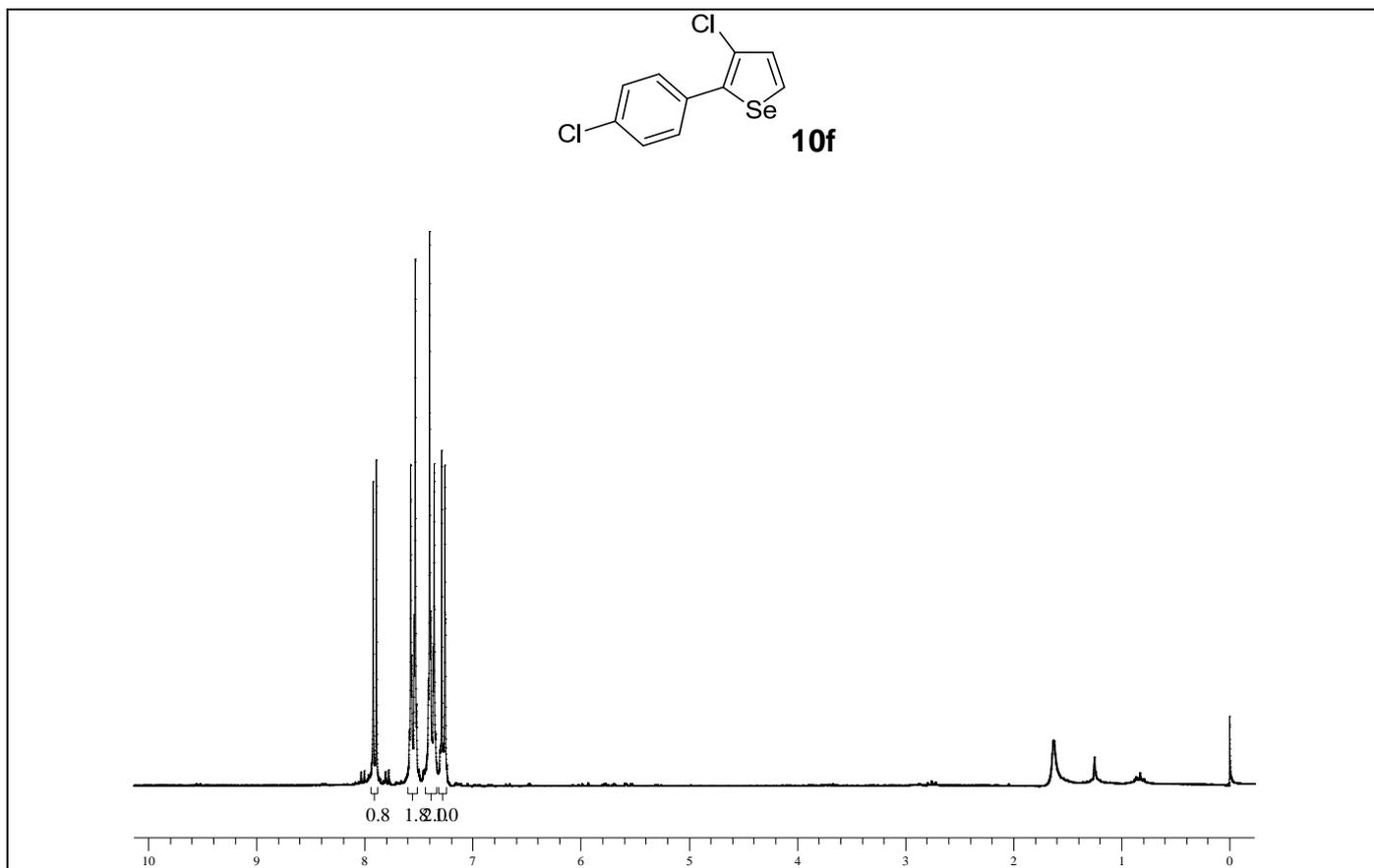


Figura 149: Espectro de RMN ^1H do composto **10f** em CDCl_3 a 200 MHz.

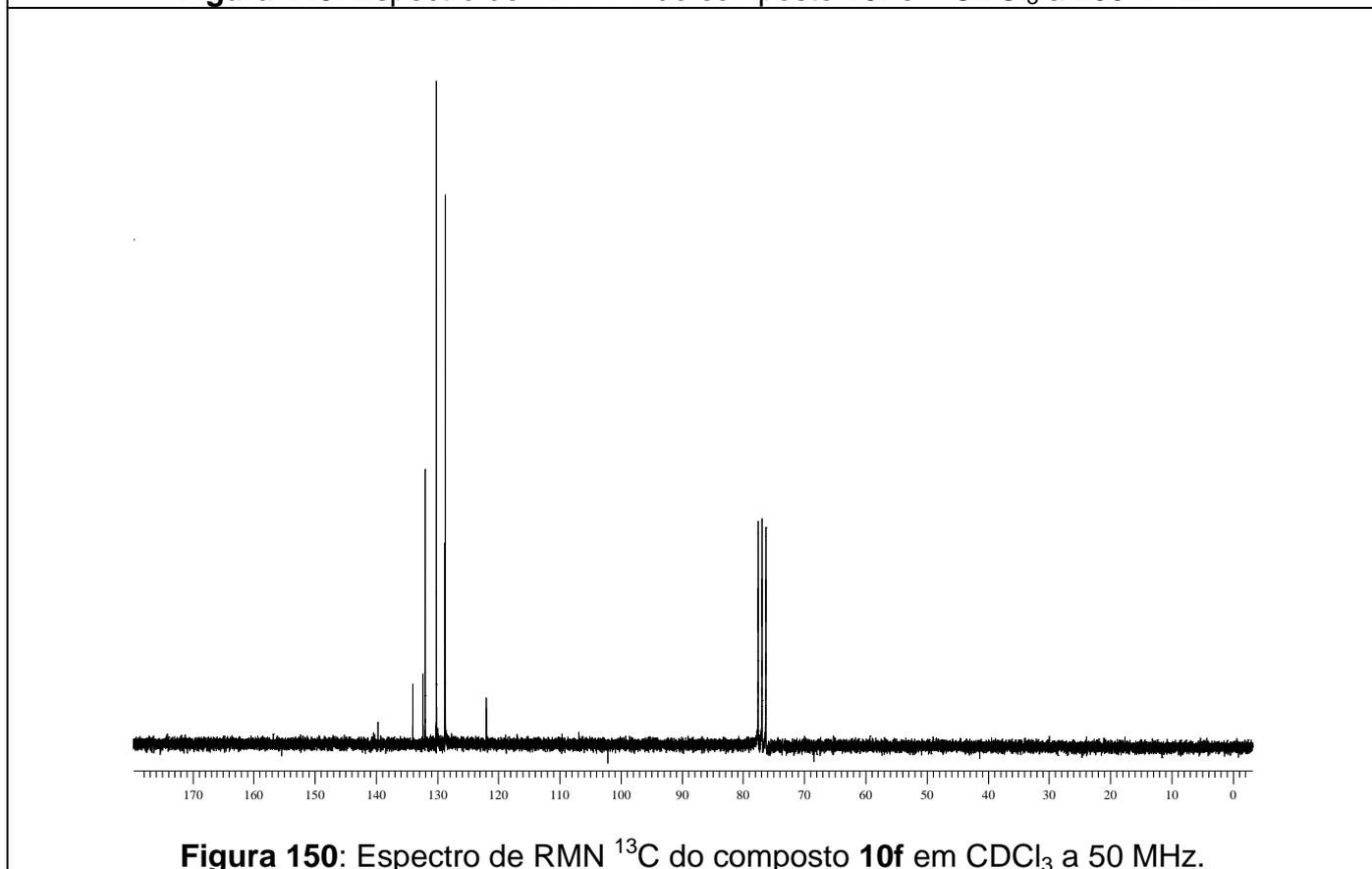


Figura 150: Espectro de RMN ^{13}C do composto **10f** em CDCl_3 a 50 MHz.

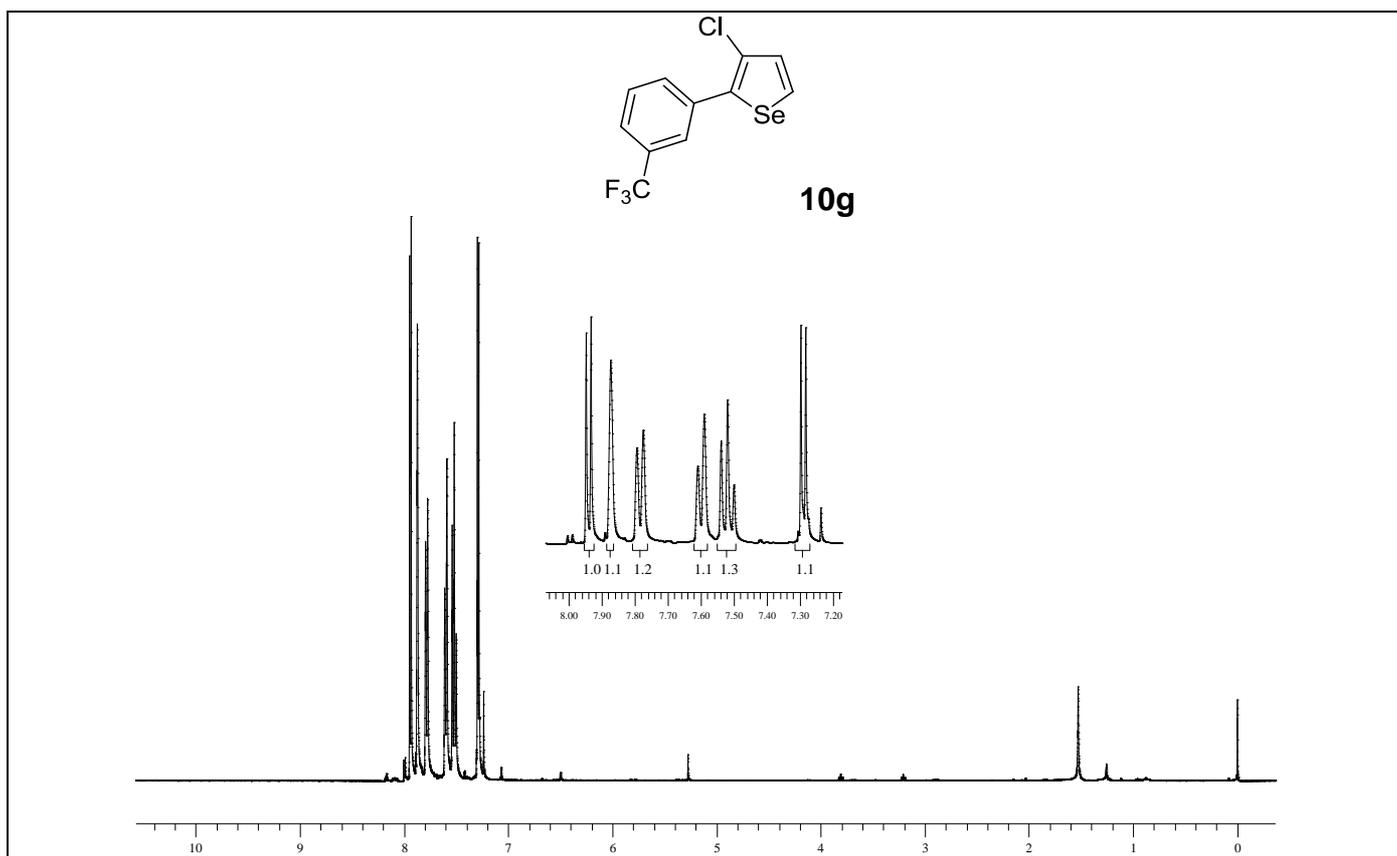


Figura 151: Espectro de RMN ^1H do composto **10g** em CDCl_3 a 400 MHz.

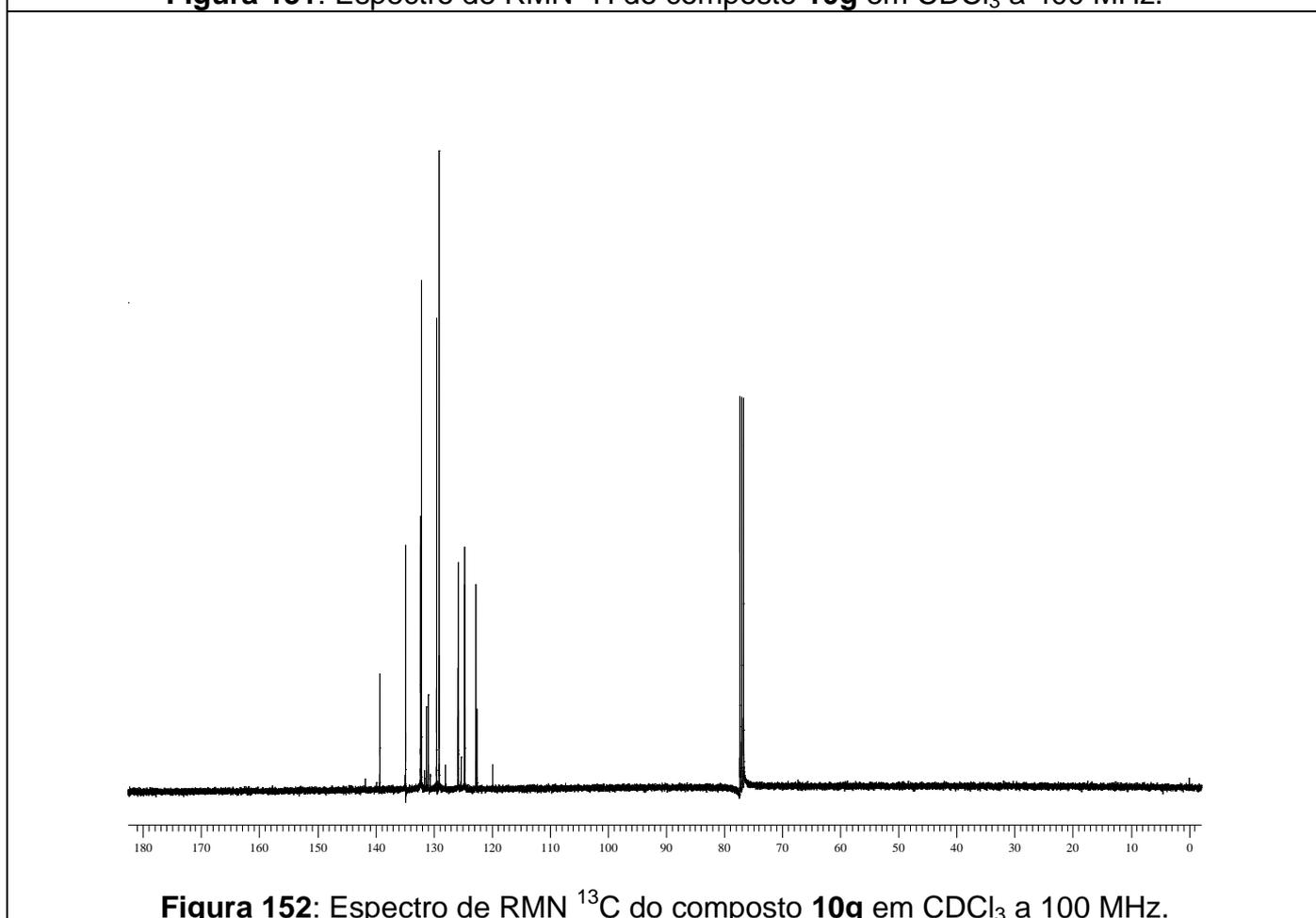


Figura 152: Espectro de RMN ^{13}C do composto **10g** em CDCl_3 a 100 MHz.

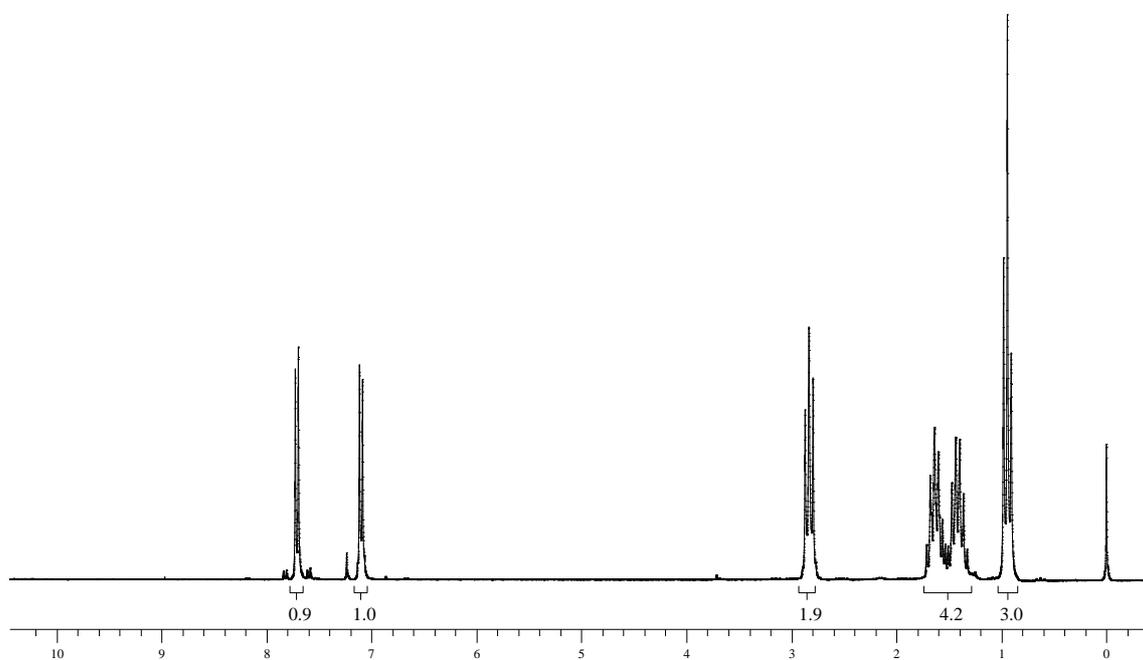
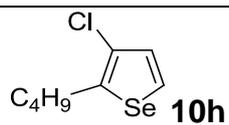


Figura 153: Espectro de RMN ^1H do composto **10h** em CDCl_3 a 200 MHz.

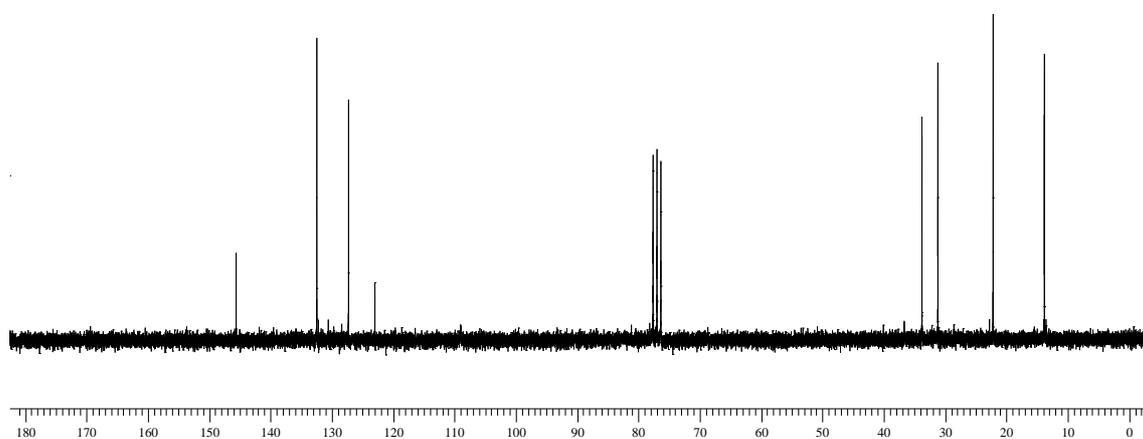


Figura 154: Espectro de RMN ^{13}C do composto **10h** em CDCl_3 a 50 MHz.

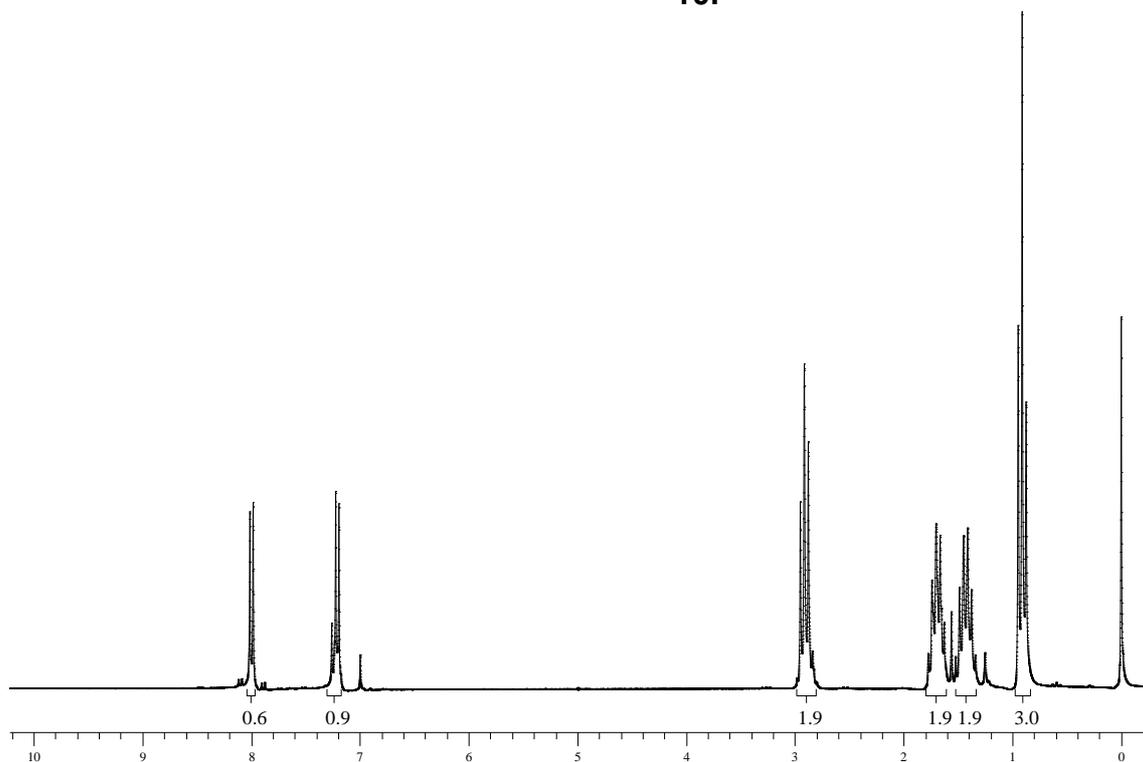
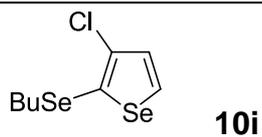


Figura 155: Espectro de RMN ^1H do composto **10i** em CDCl_3 a 200 MHz.

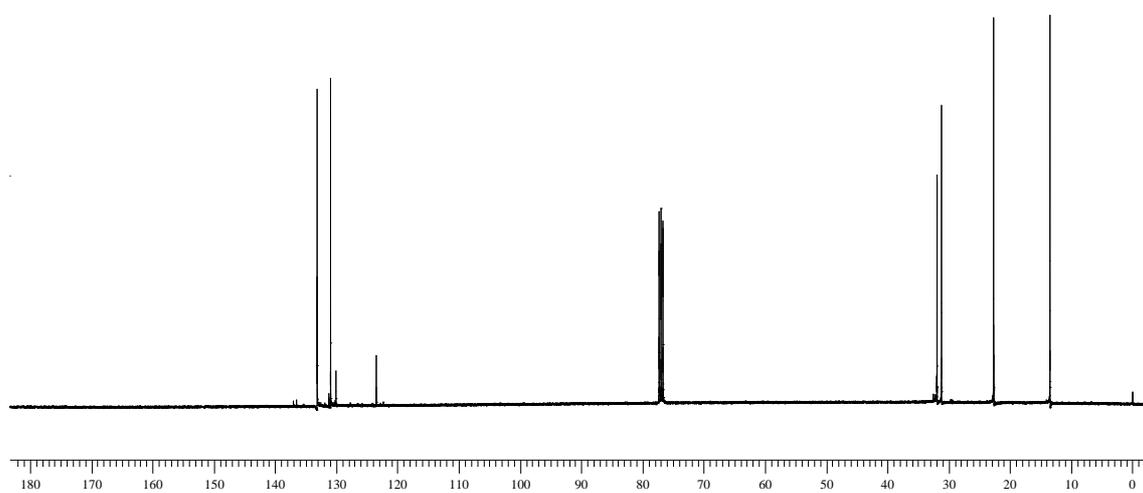


Figura 156: Espectro de RMN ^{13}C do composto **10i** em CDCl_3 a 50 MHz.

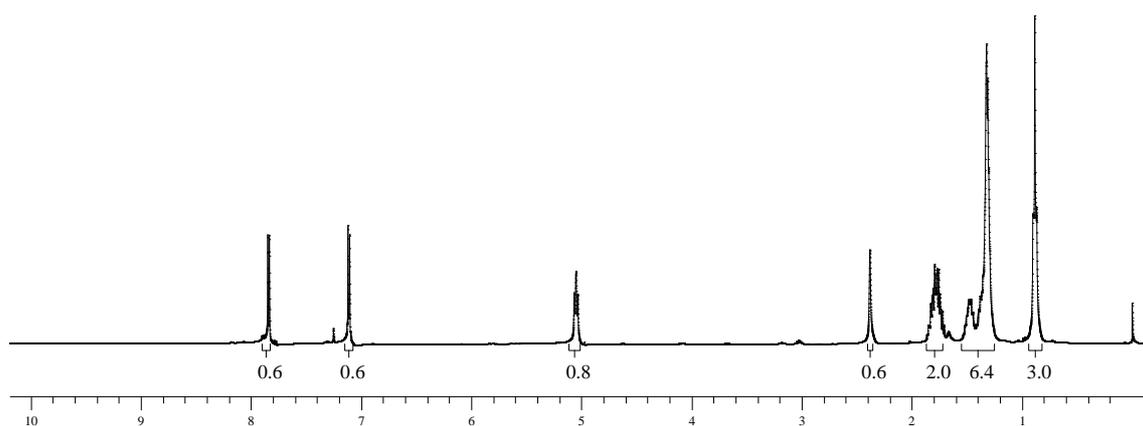
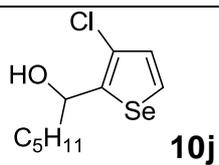


Figura 157: Espectro de RMN ¹H do composto **10j** em CDCl₃ a 400 MHz.

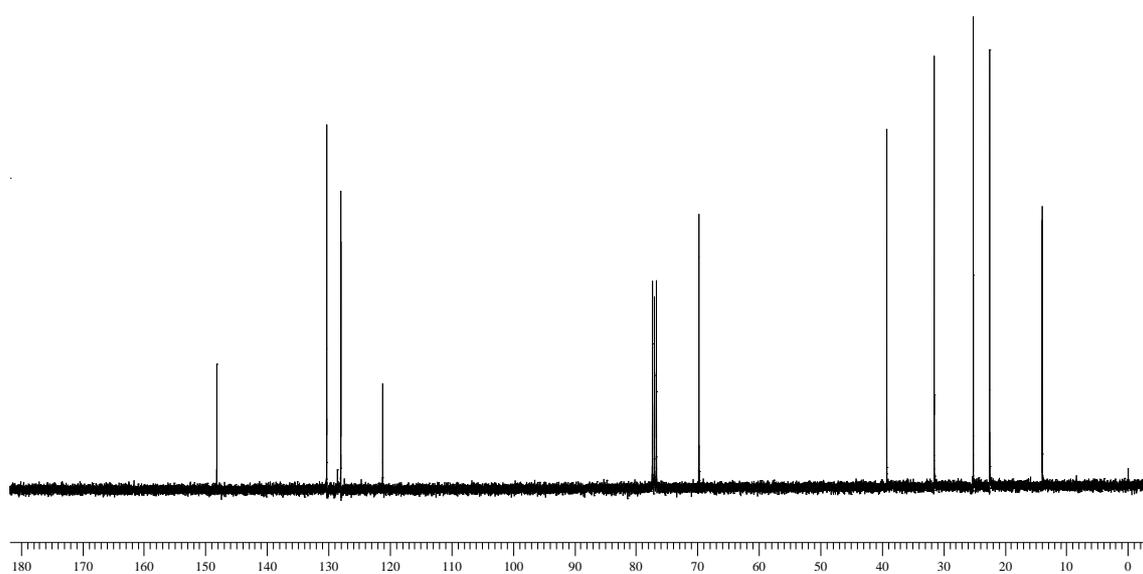


Figura 158: Espectro de RMN ¹³C do composto **10j** em CDCl₃ a 100 MHz.

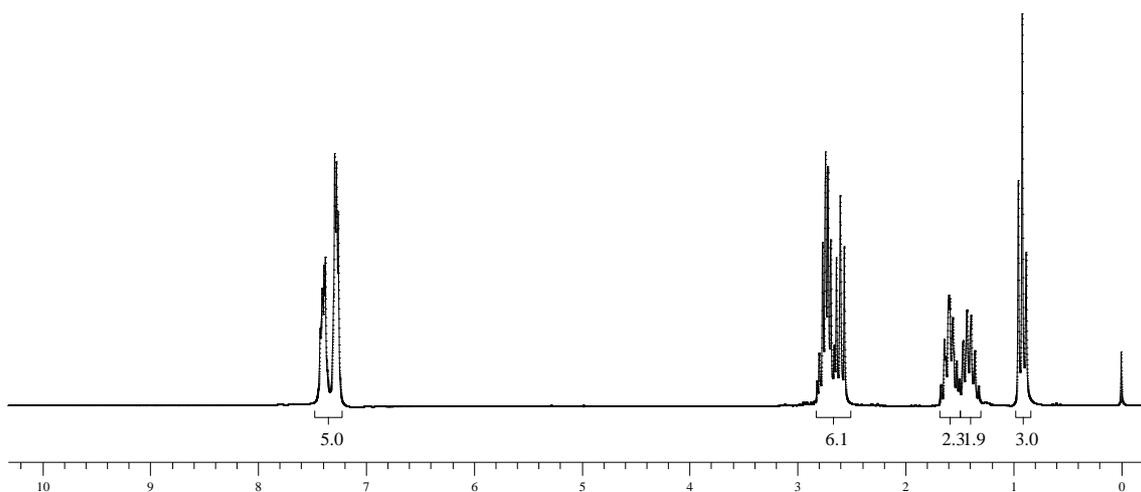
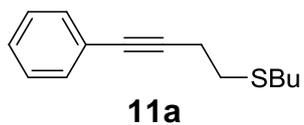


Figura 159: Espectro de RMN ^1H do composto **11a** em CDCl_3 a 200 MHz.

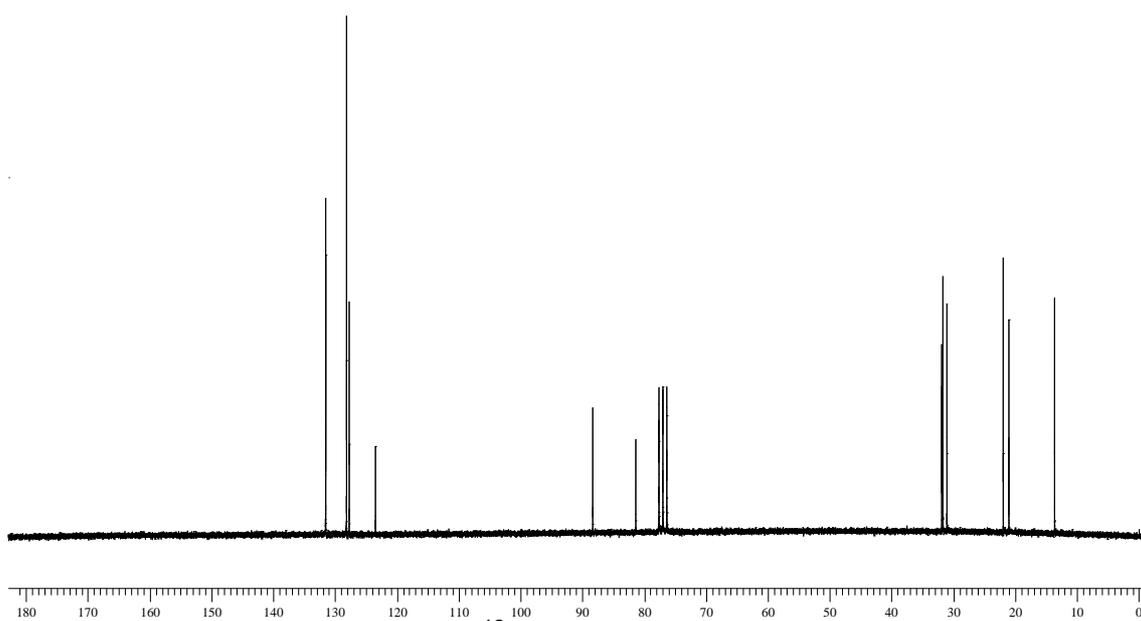


Figura 160: Espectro de RMN ^{13}C do composto **11a** em CDCl_3 a 100 MHz.

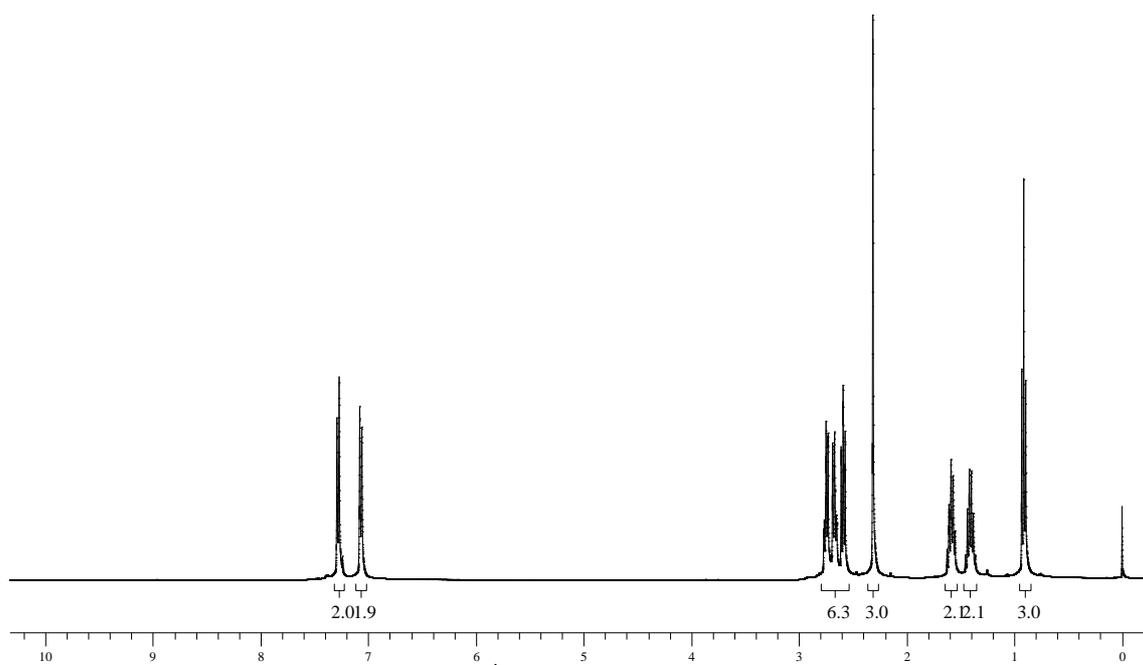
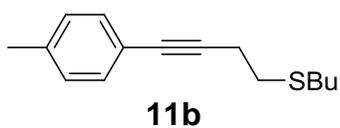


Figura 161: Espectro de RMN ^1H do composto **11b** em CDCl_3 a 200 MHz.

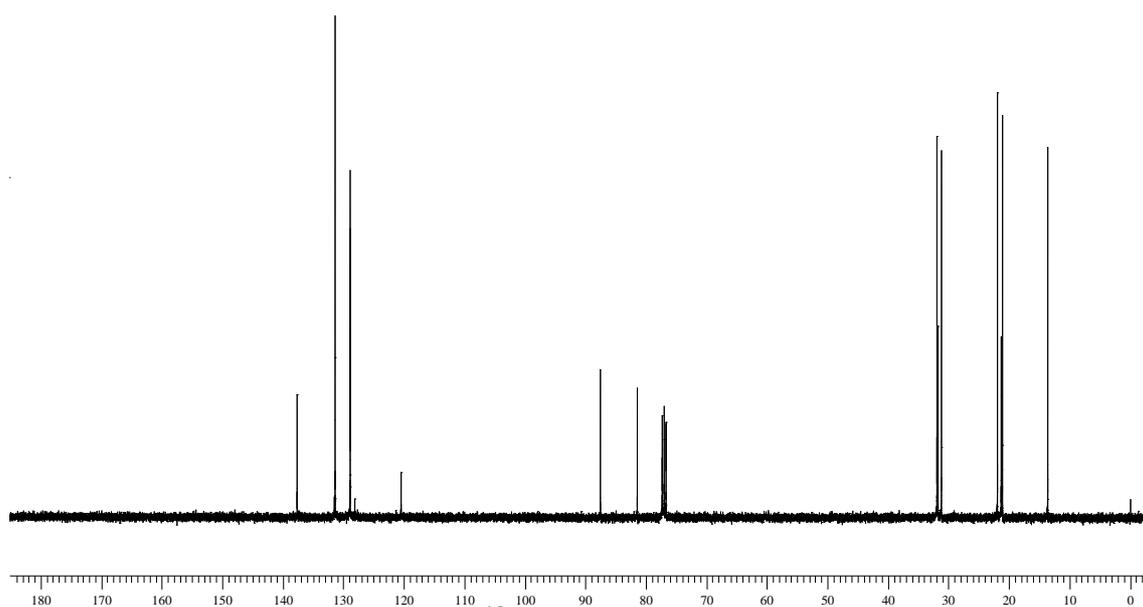


Figura 162: Espectro de RMN ^{13}C do composto **11b** em CDCl_3 a 100 MHz.

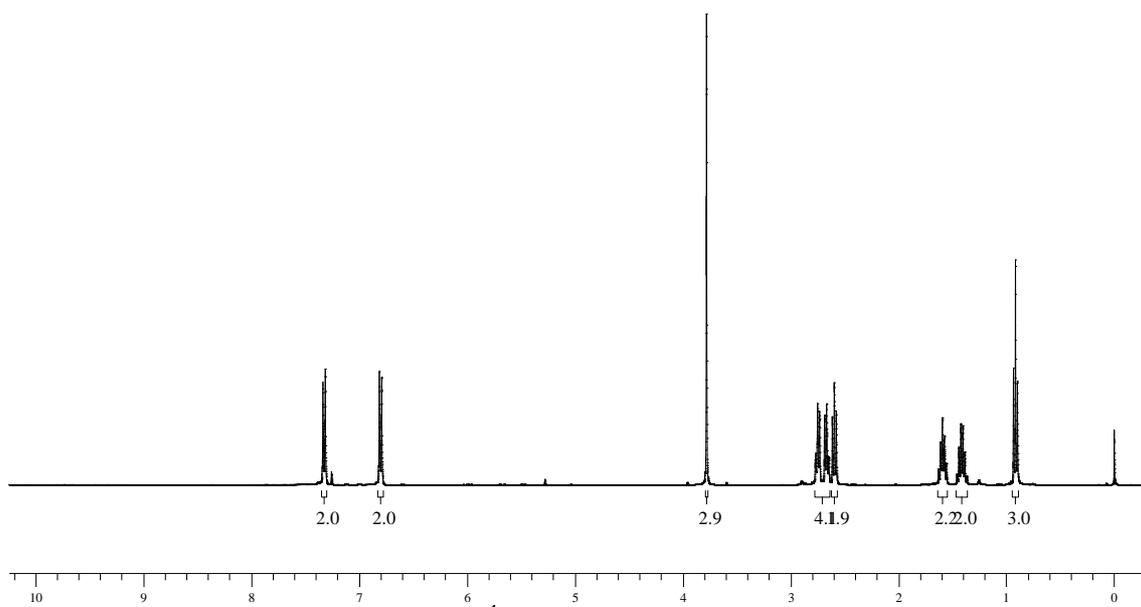
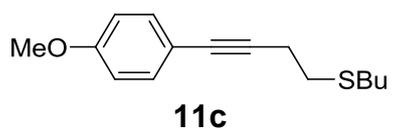


Figura 163: Espectro de RMN ¹H do composto **11c** em CDCl₃ a 200 MHz.

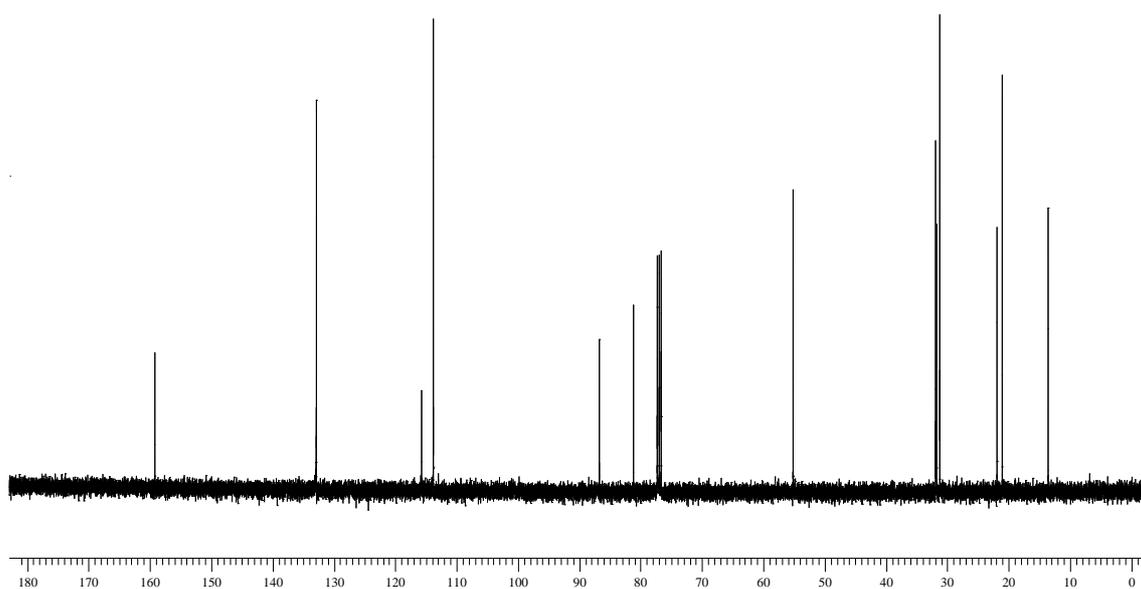


Figura 164: Espectro de RMN ¹³C do composto **11c** em CDCl₃ a 100 MHz.

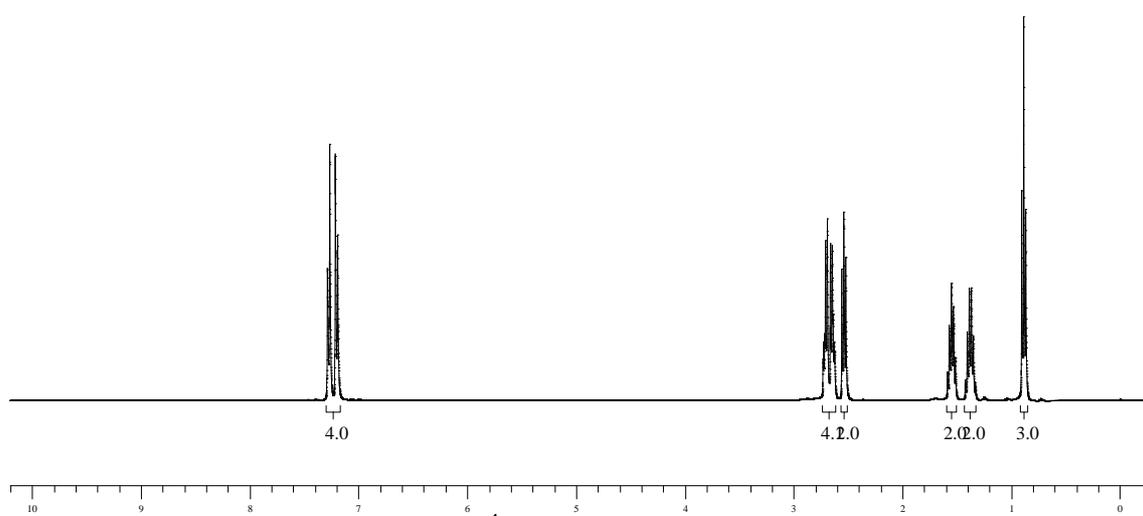
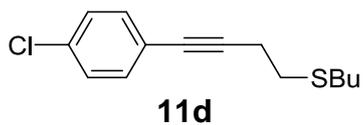


Figura 165: Espectro de RMN ^1H do composto **11d** em CDCl_3 a 200 MHz.

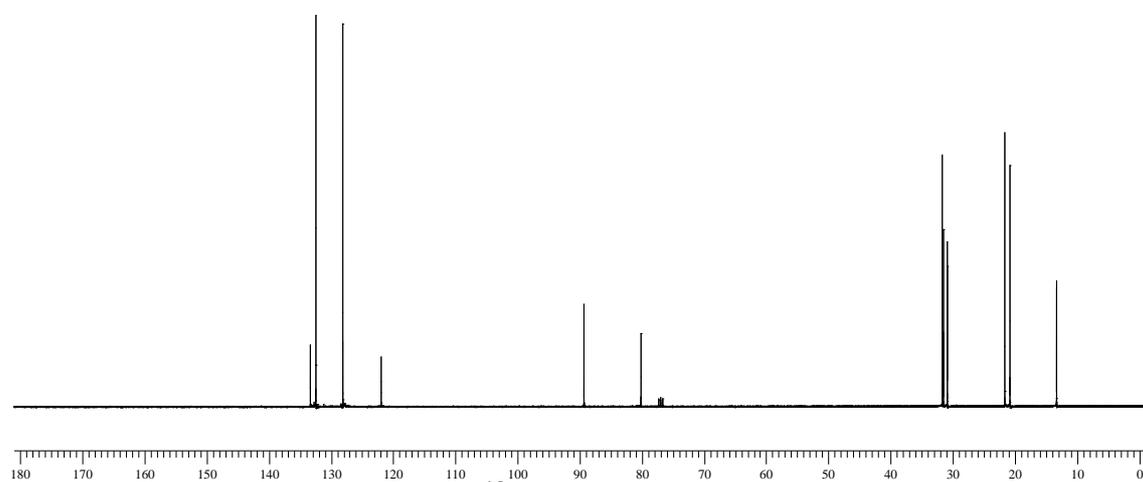


Figura 166: Espectro de RMN ^{13}C do composto **11d** em CDCl_3 a 100 MHz.

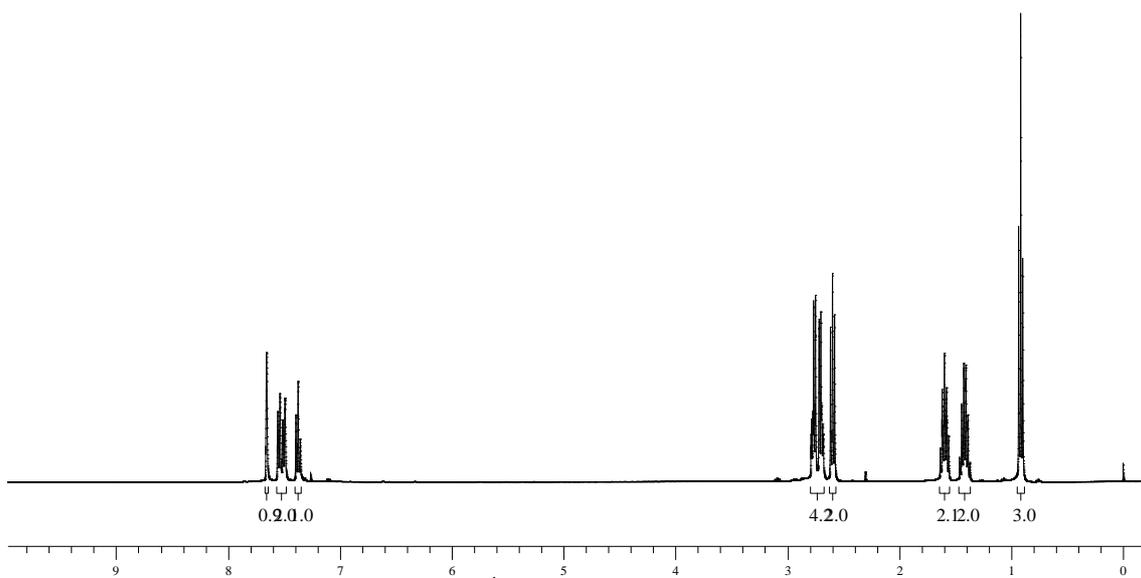
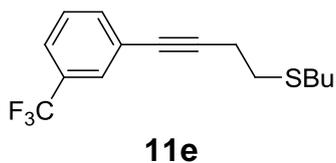


Figura 167: Espectro de RMN ^1H do composto **11e** em CDCl_3 a 200 MHz.

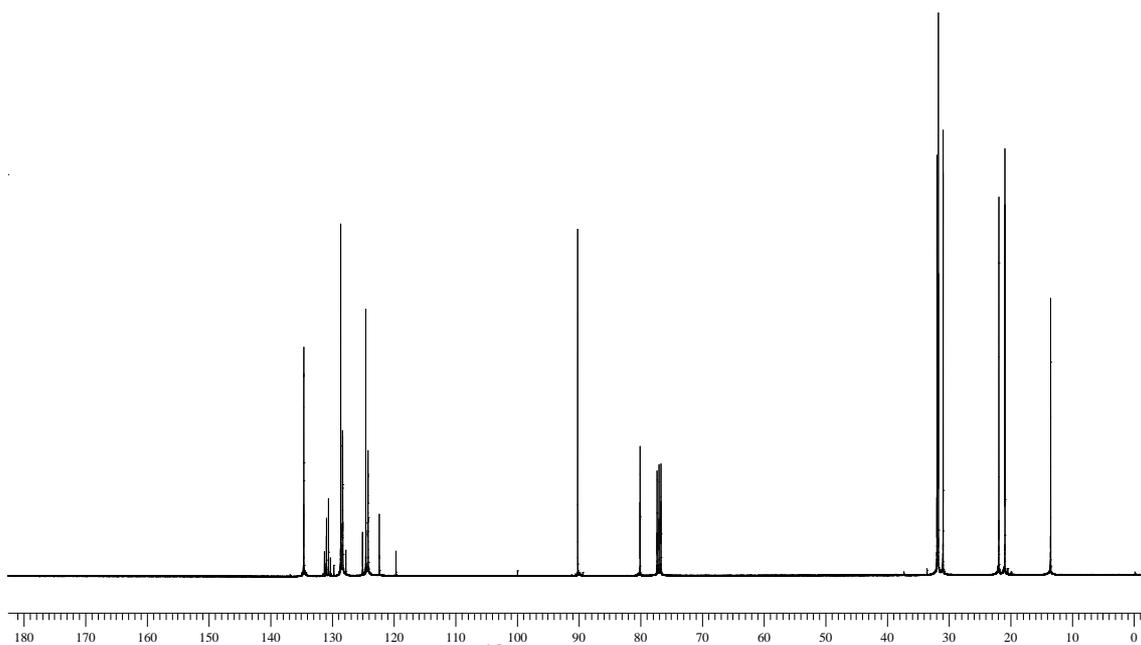


Figura 168: Espectro de RMN ^{13}C do composto **11e** em CDCl_3 a 100 MHz.

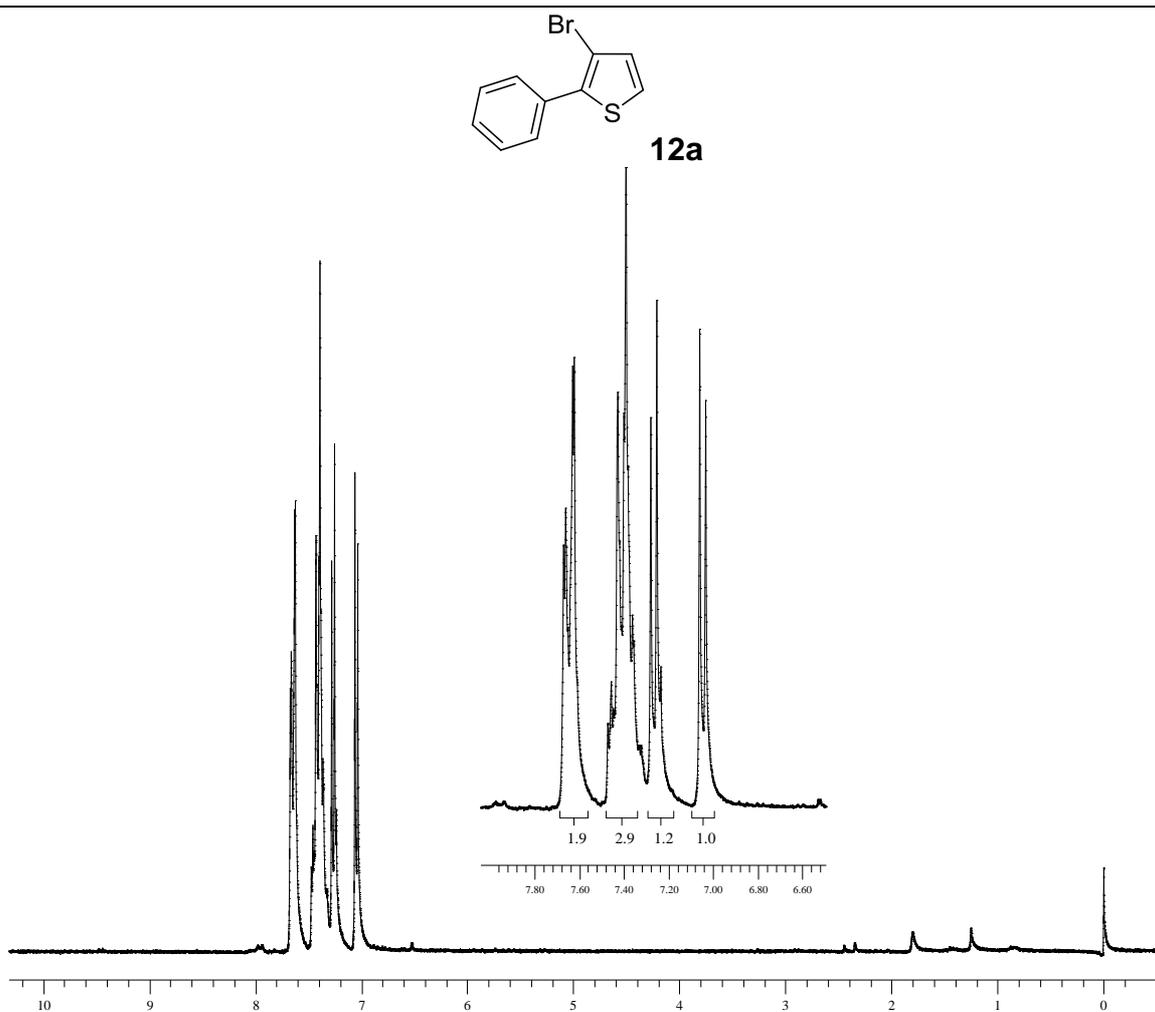


Figura 169: Espectro de RMN ^1H do composto 12a em CDCl_3 a 400 MHz.

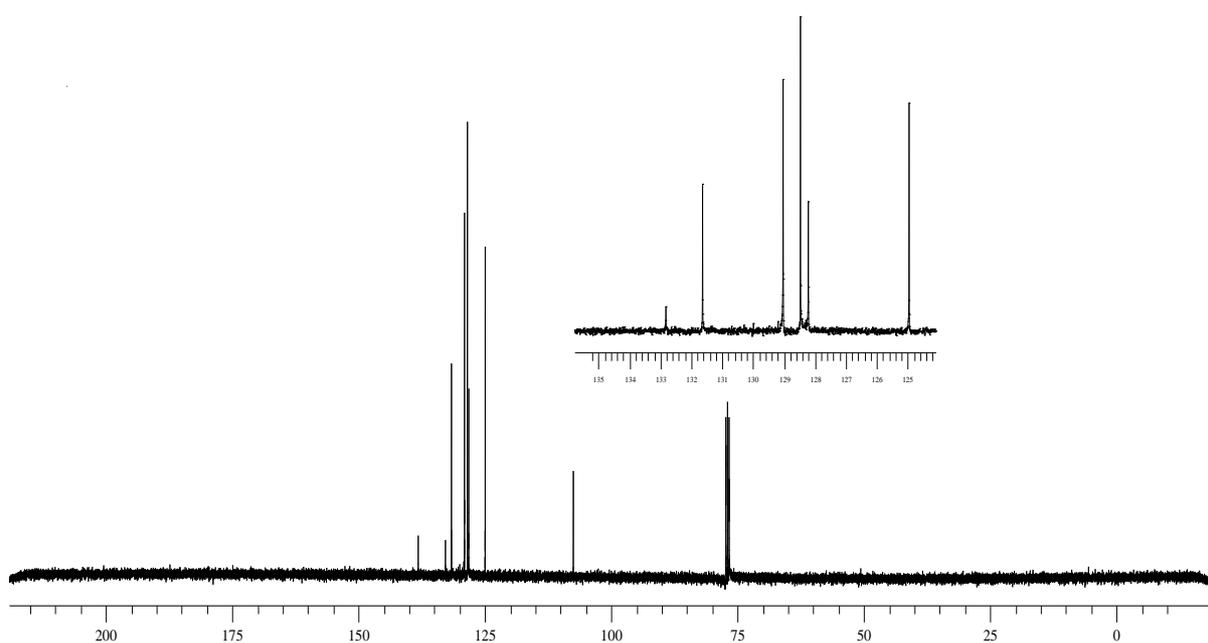


Figura 170: Espectro de RMN ^{13}C do composto 12a em CDCl_3 a 100 MHz

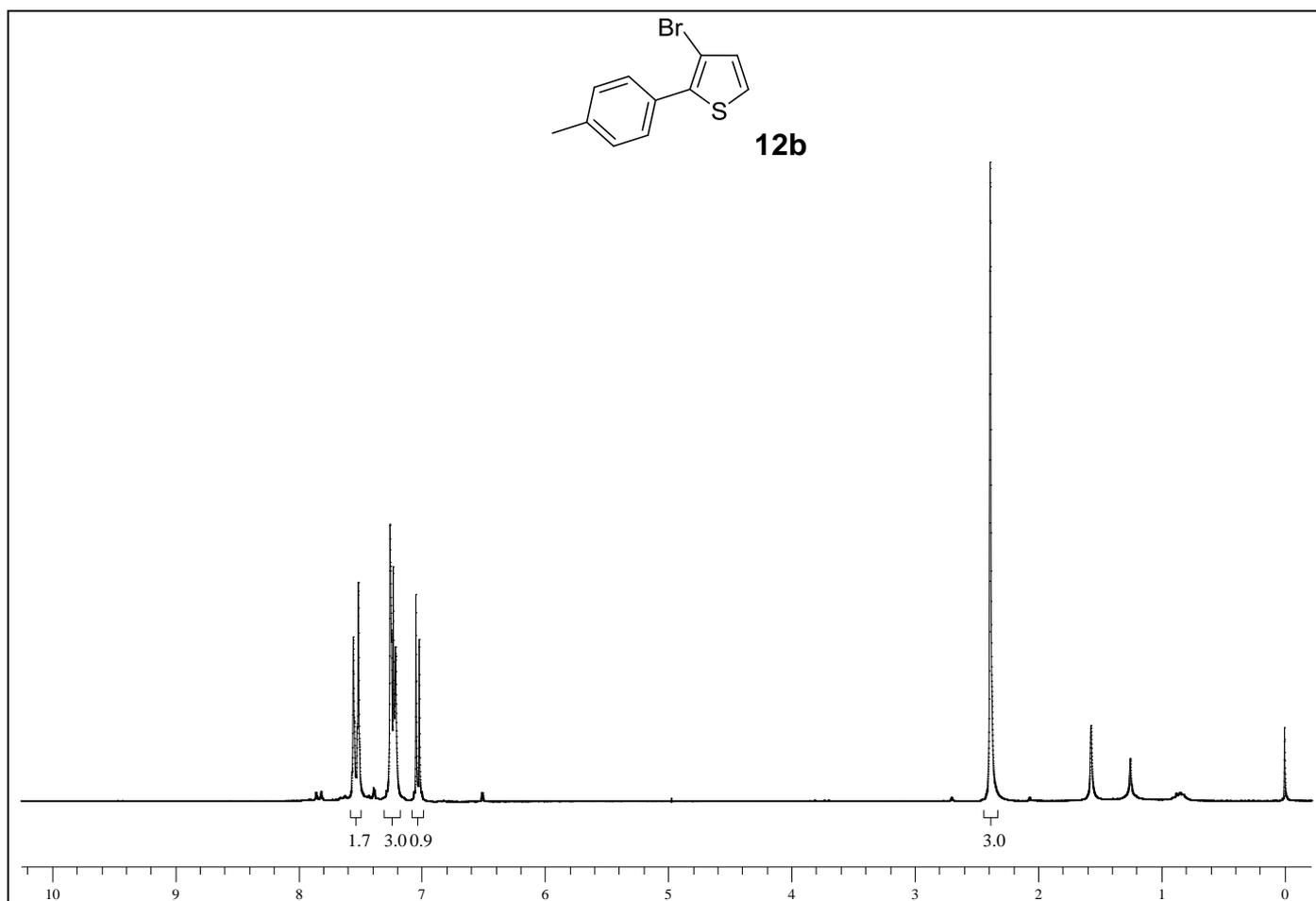


Figura 171: Espectro de RMN ^1H do composto **12b** em CDCl_3 a 200 MHz.

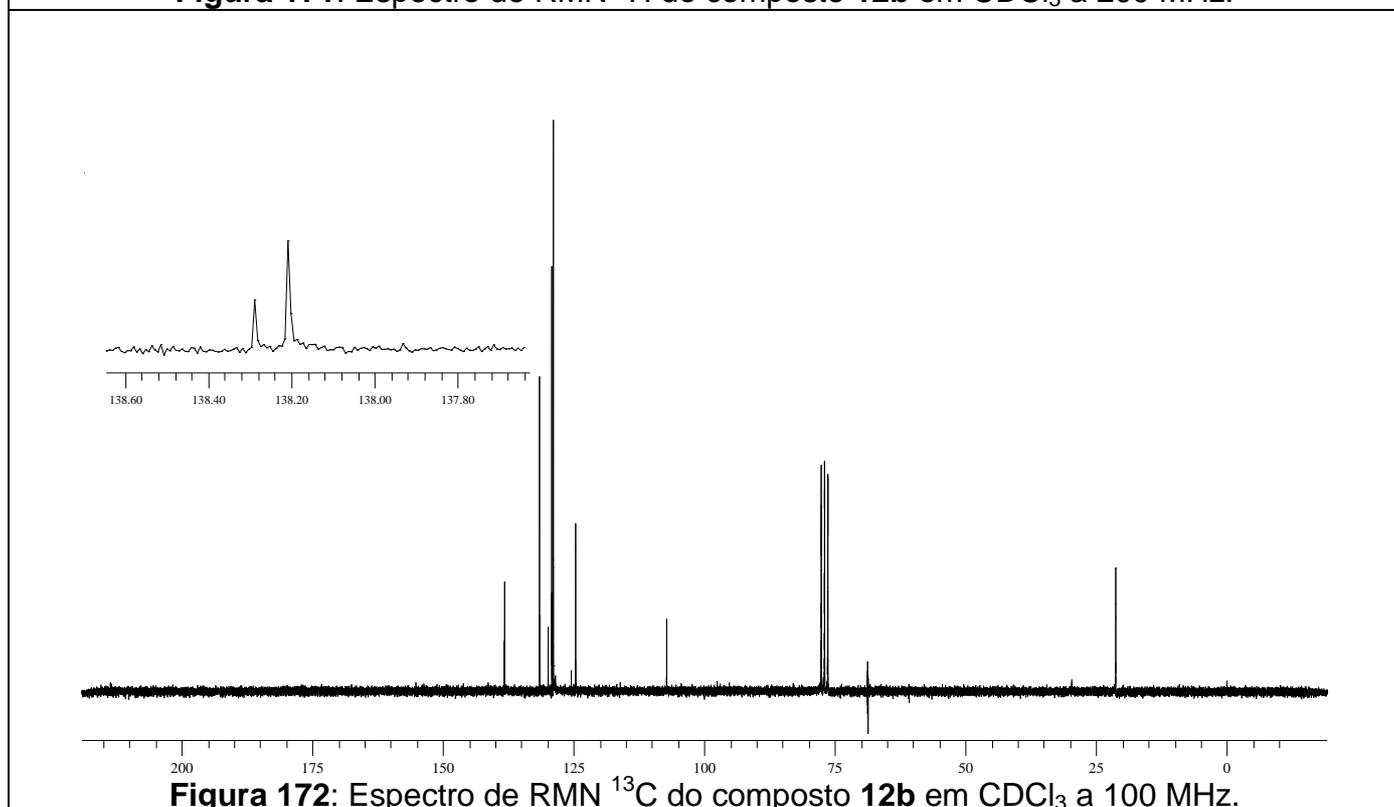


Figura 172: Espectro de RMN ^{13}C do composto **12b** em CDCl_3 a 100 MHz.

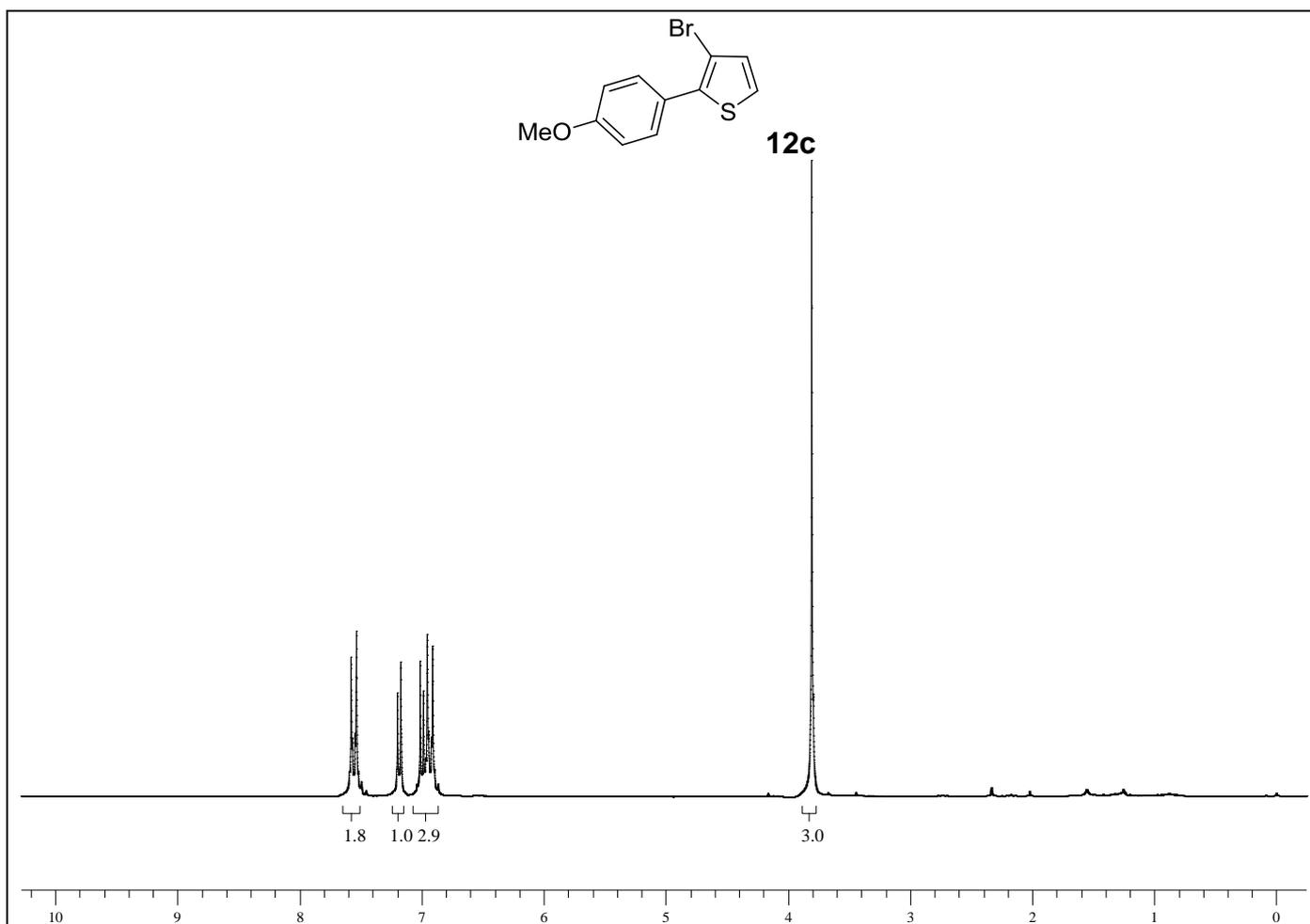


Figura 173: Espectro de RMN ^1H do composto **12c** em CDCl_3 a 400 MHz

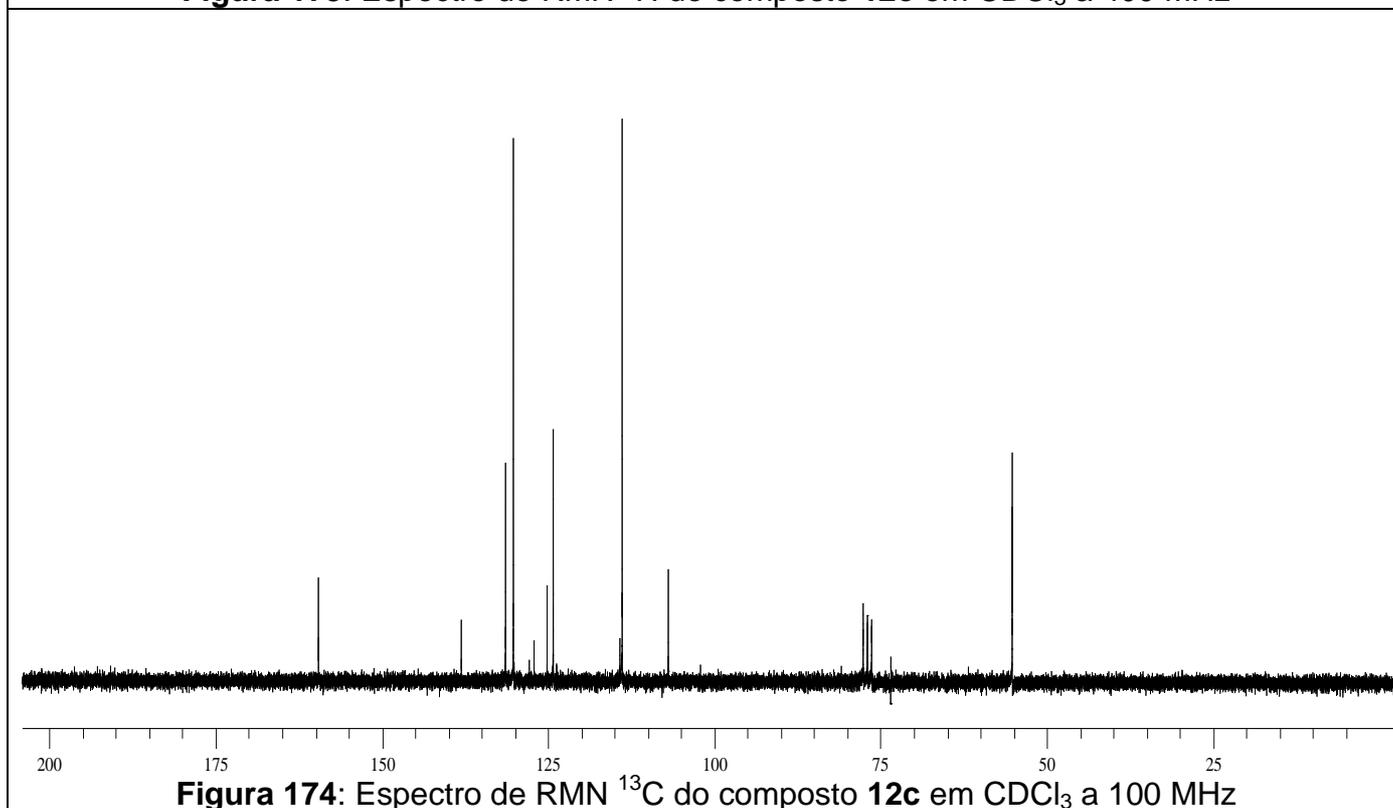
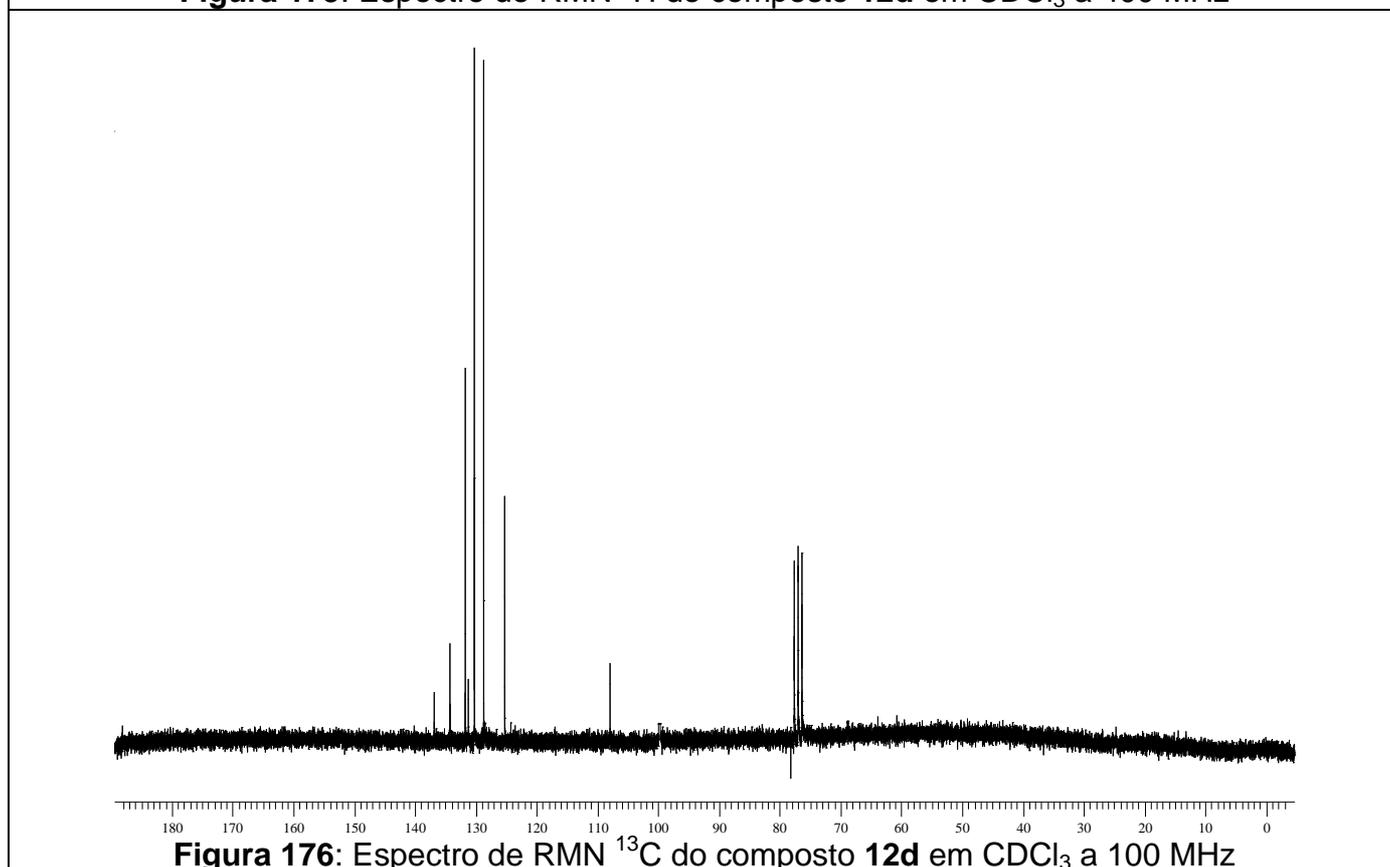
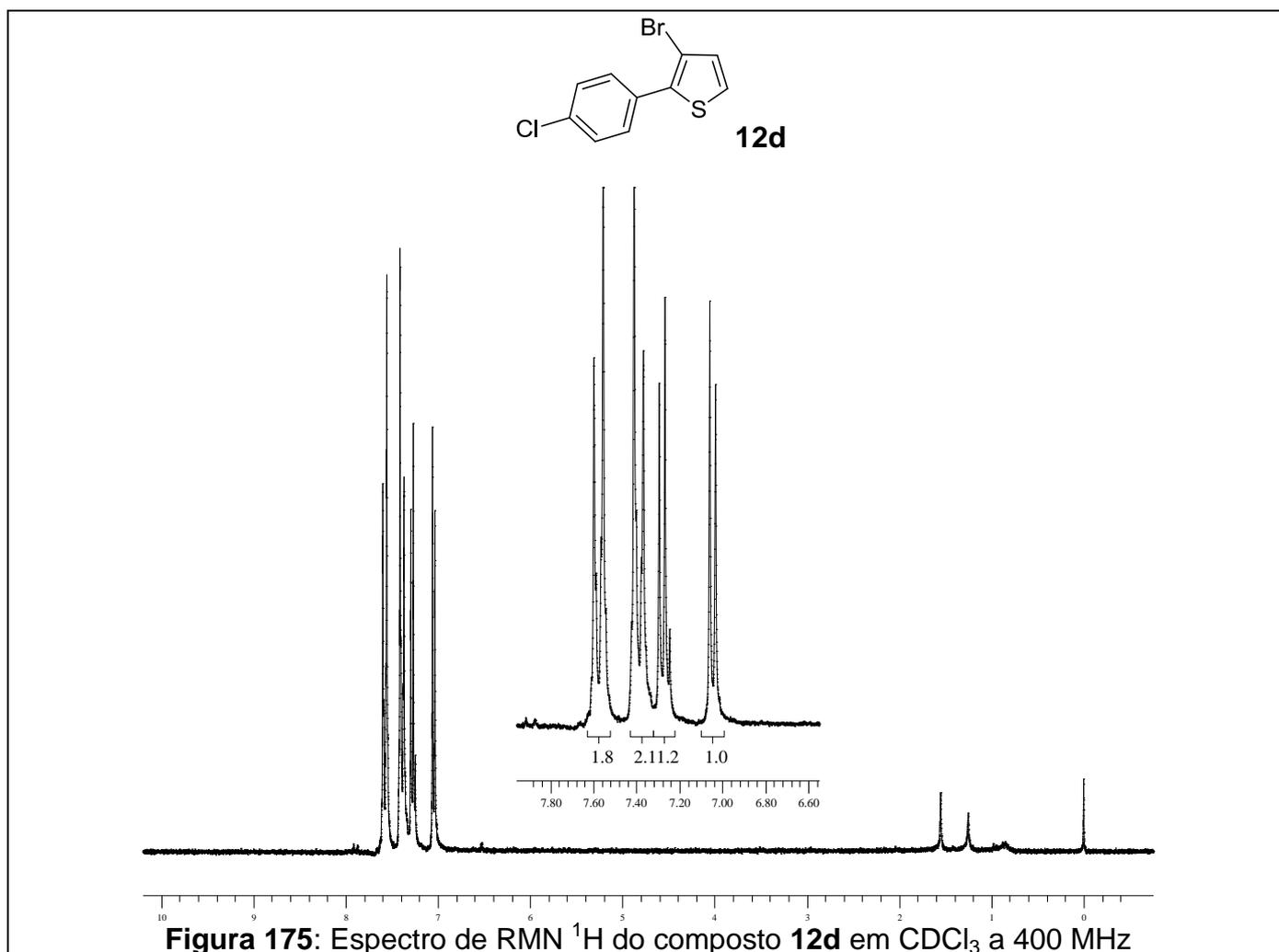


Figura 174: Espectro de RMN ^{13}C do composto **12c** em CDCl_3 a 100 MHz



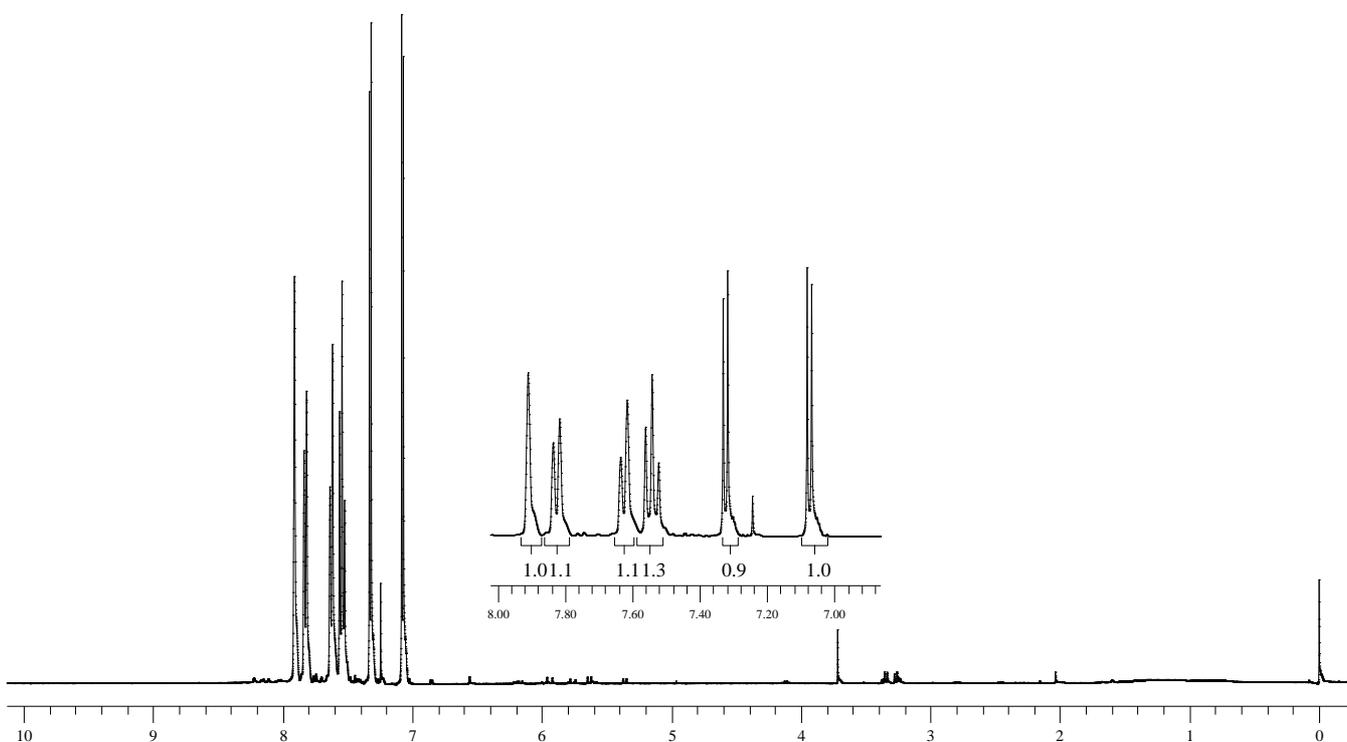
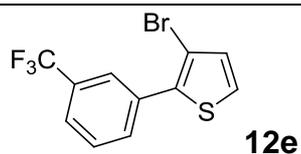


Figura 177: Espectro de RMN ^1H do composto **12e** em CDCl_3 a 200 MHz

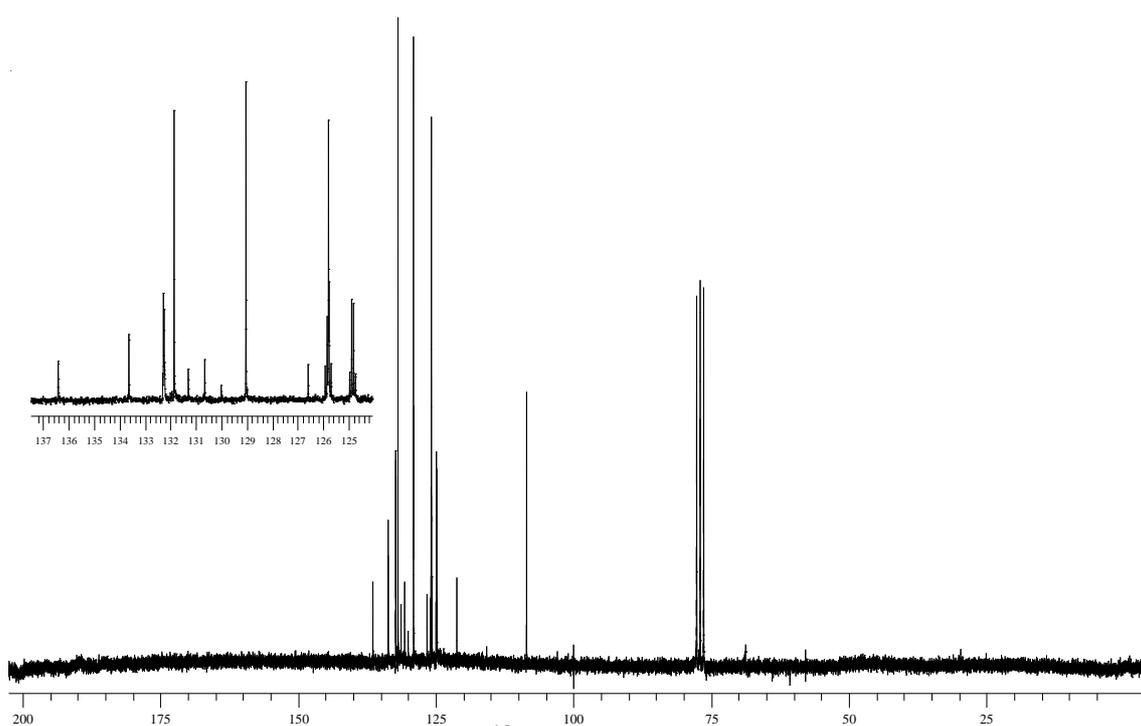


Figura 178: Espectro de RMN ^{13}C do composto **12e** em CDCl_3 a 100 MHz

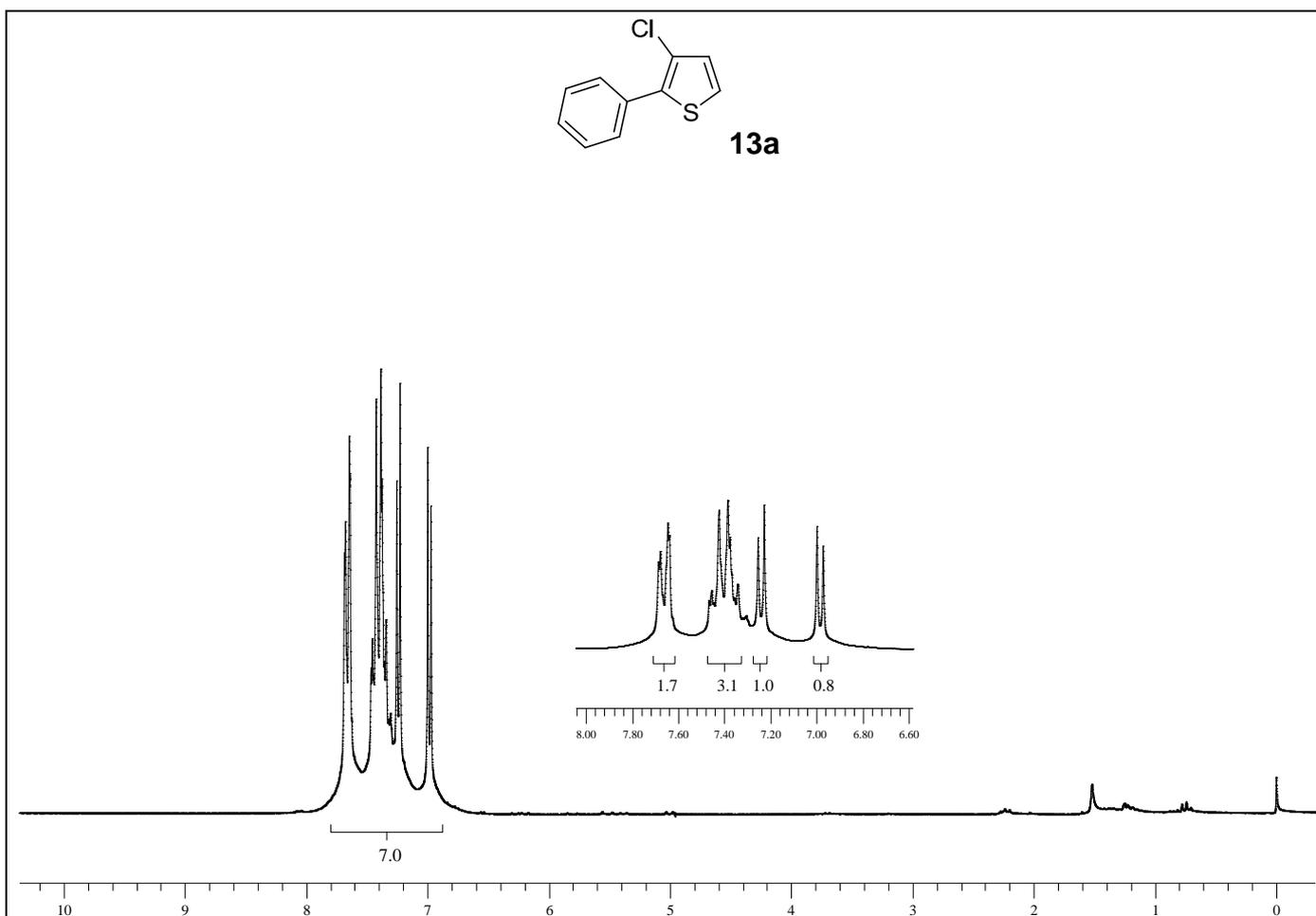


Figura 179: Espectro de RMN ^1H do composto 13a em CDCl_3 a 400 MHz

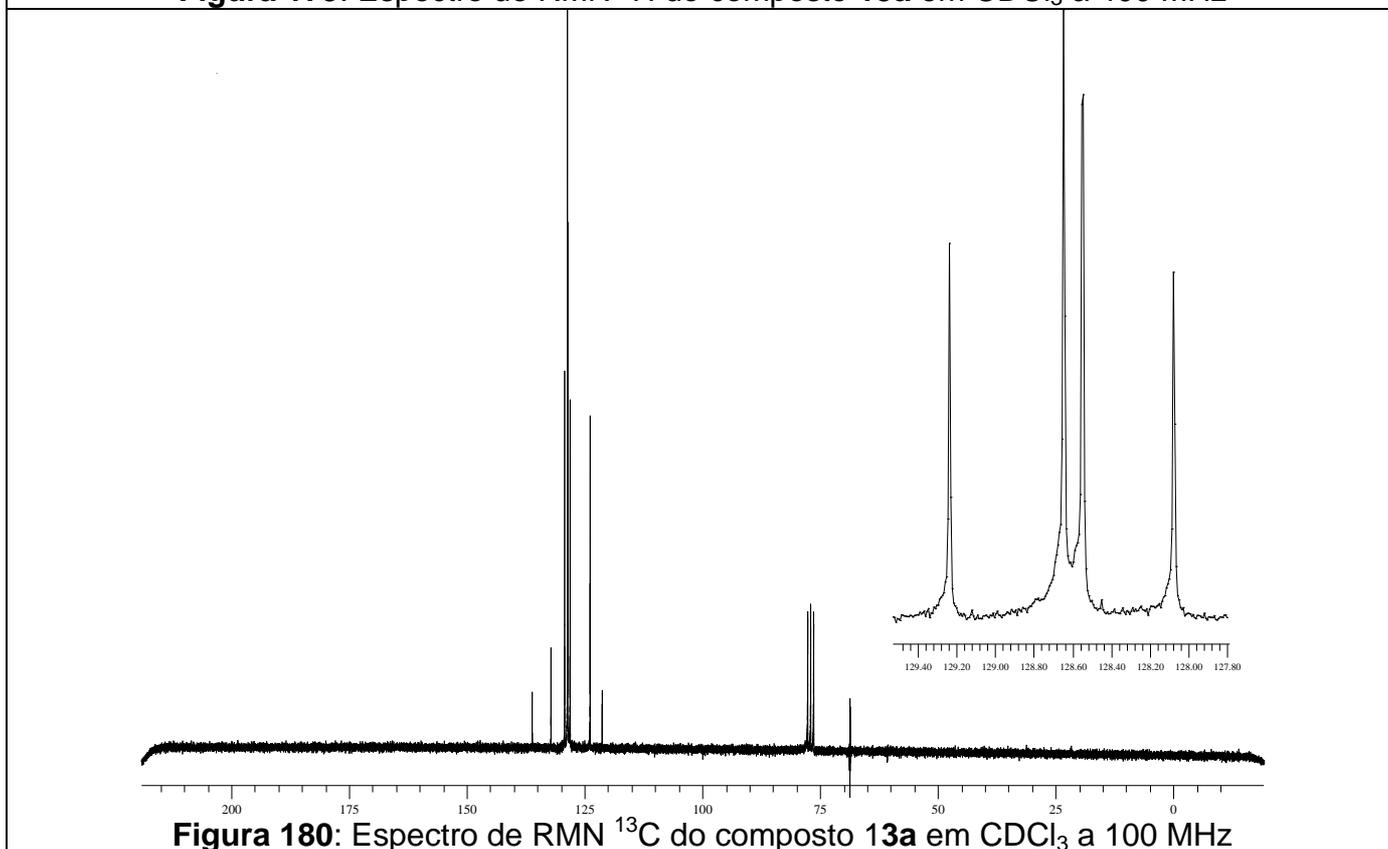


Figura 180: Espectro de RMN ^{13}C do composto 13a em CDCl_3 a 100 MHz

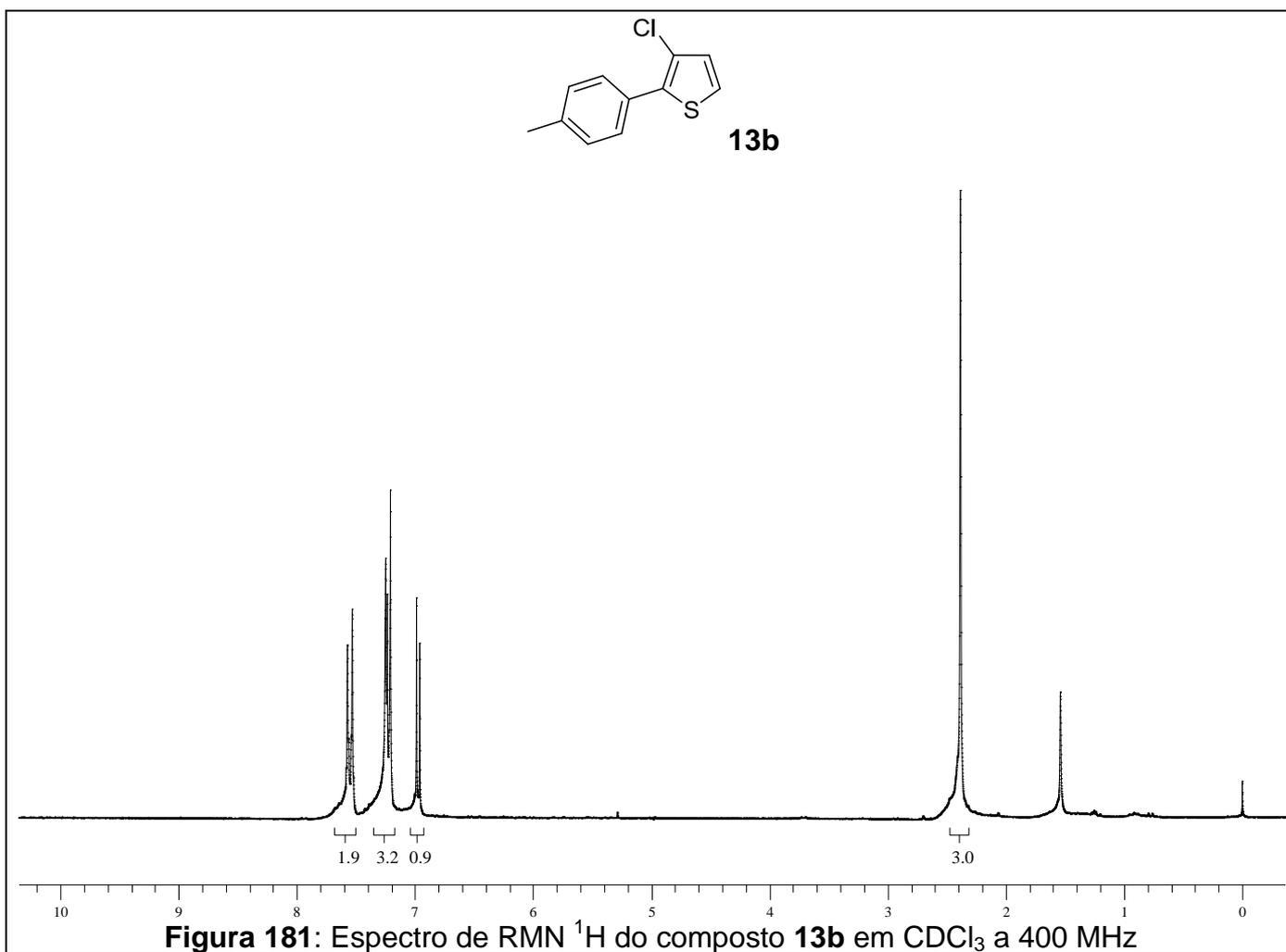


Figura 181: Espectro de RMN ^1H do composto **13b** em CDCl_3 a 400 MHz

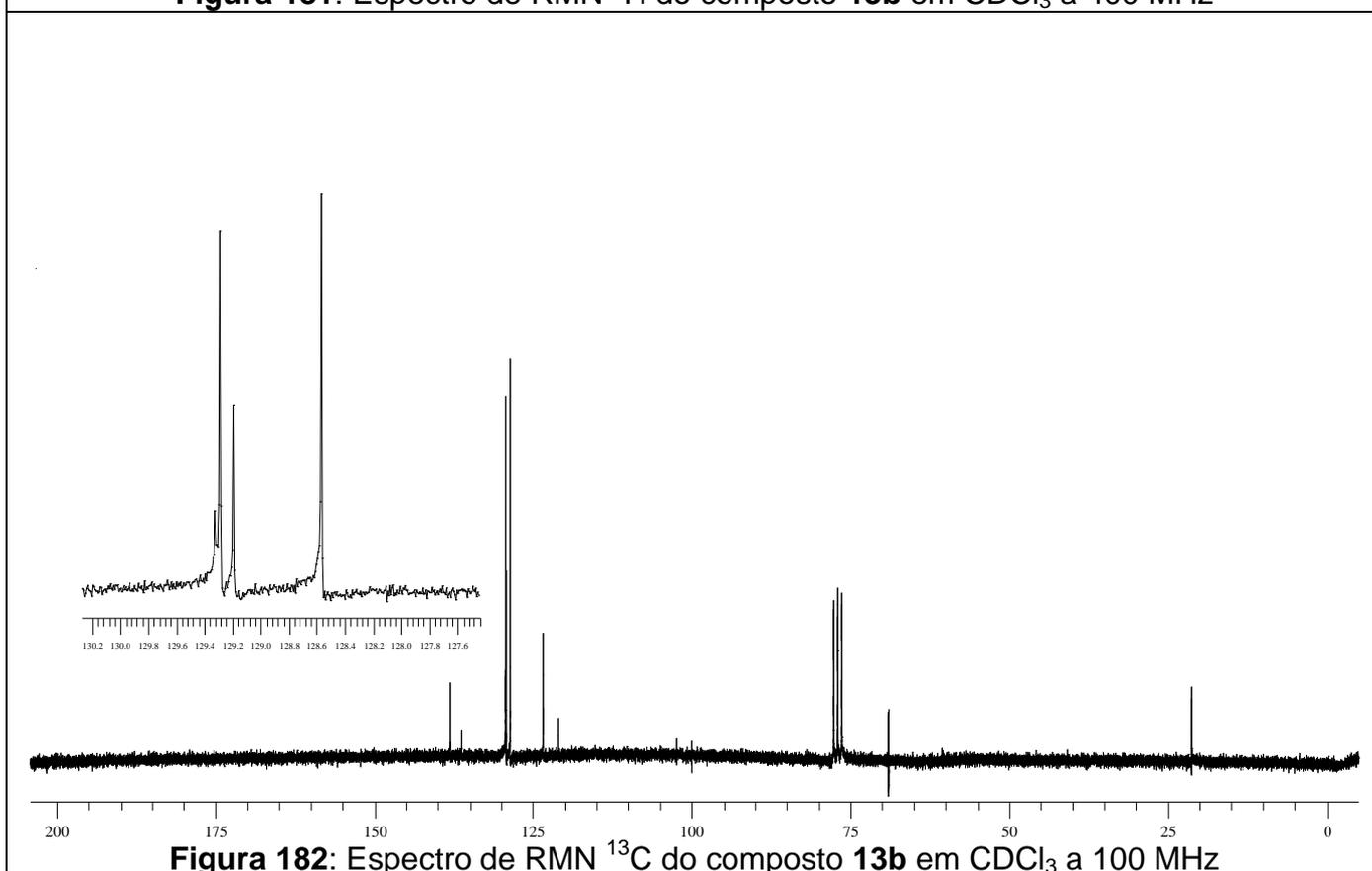
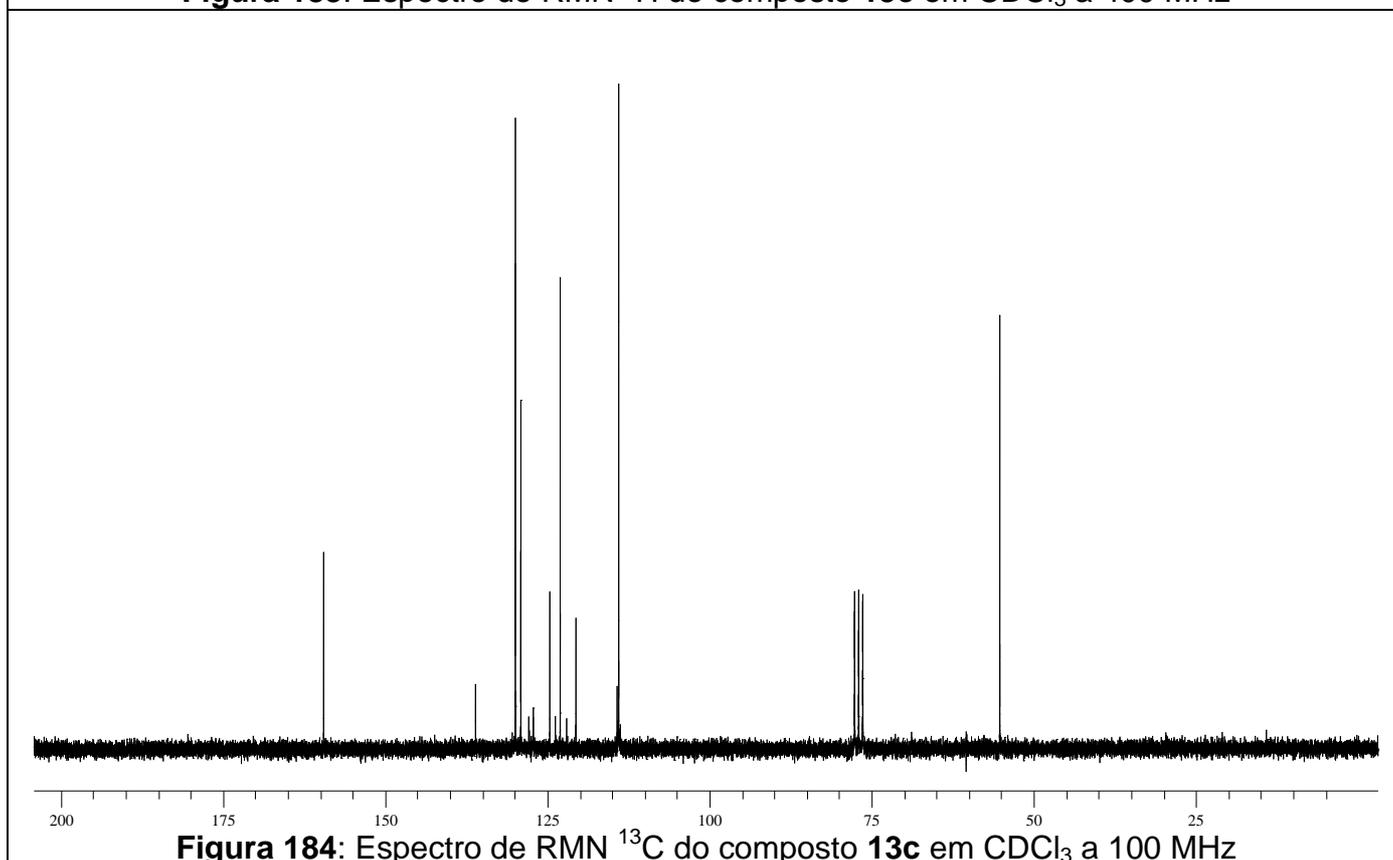
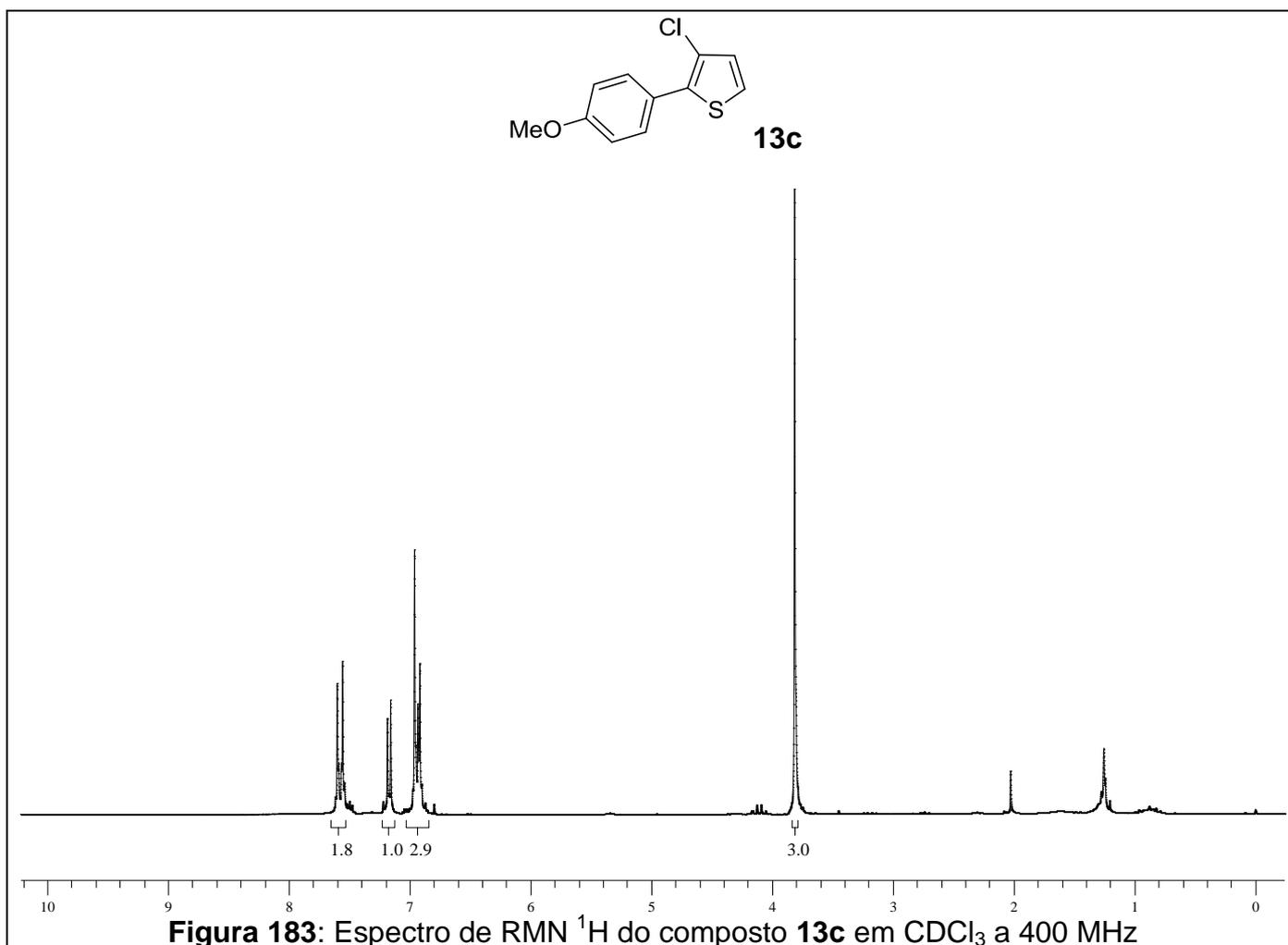
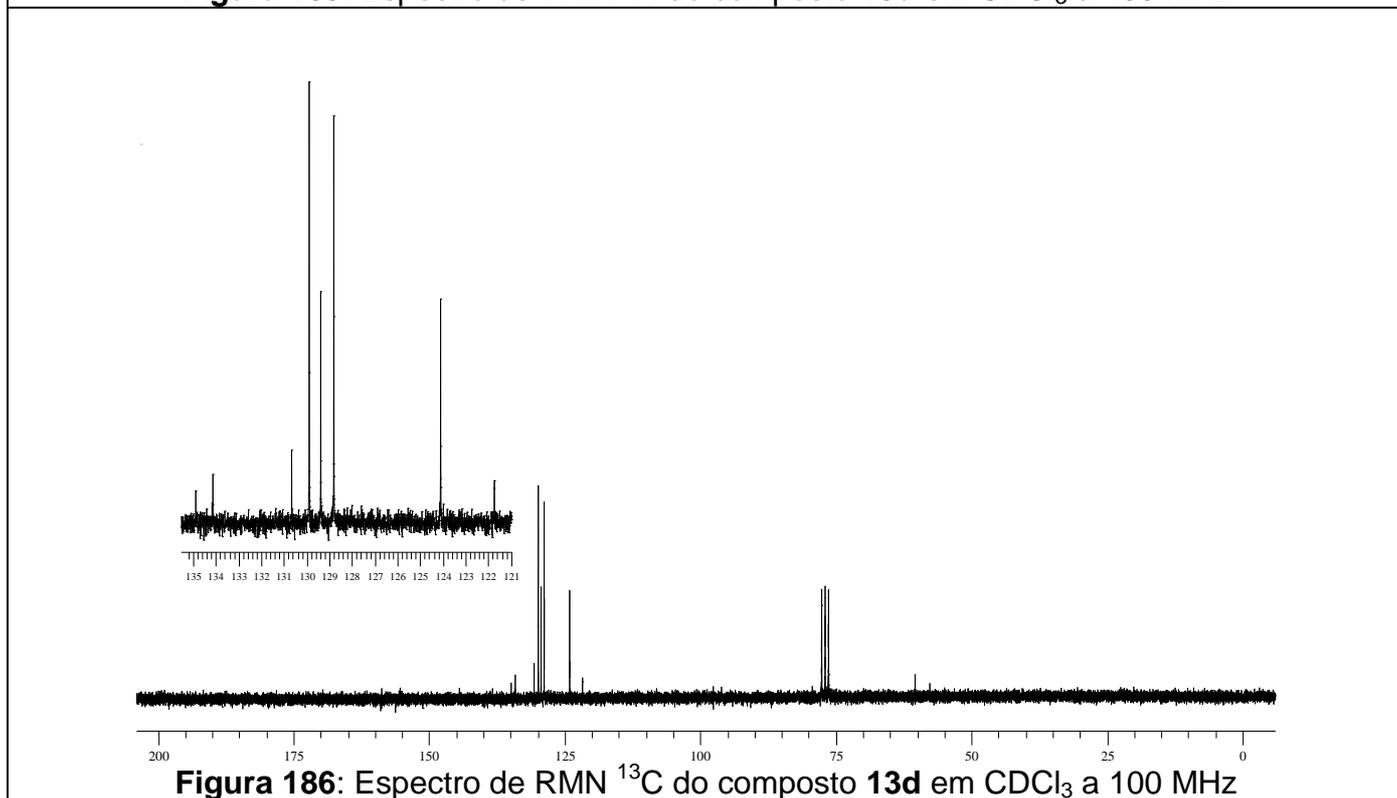
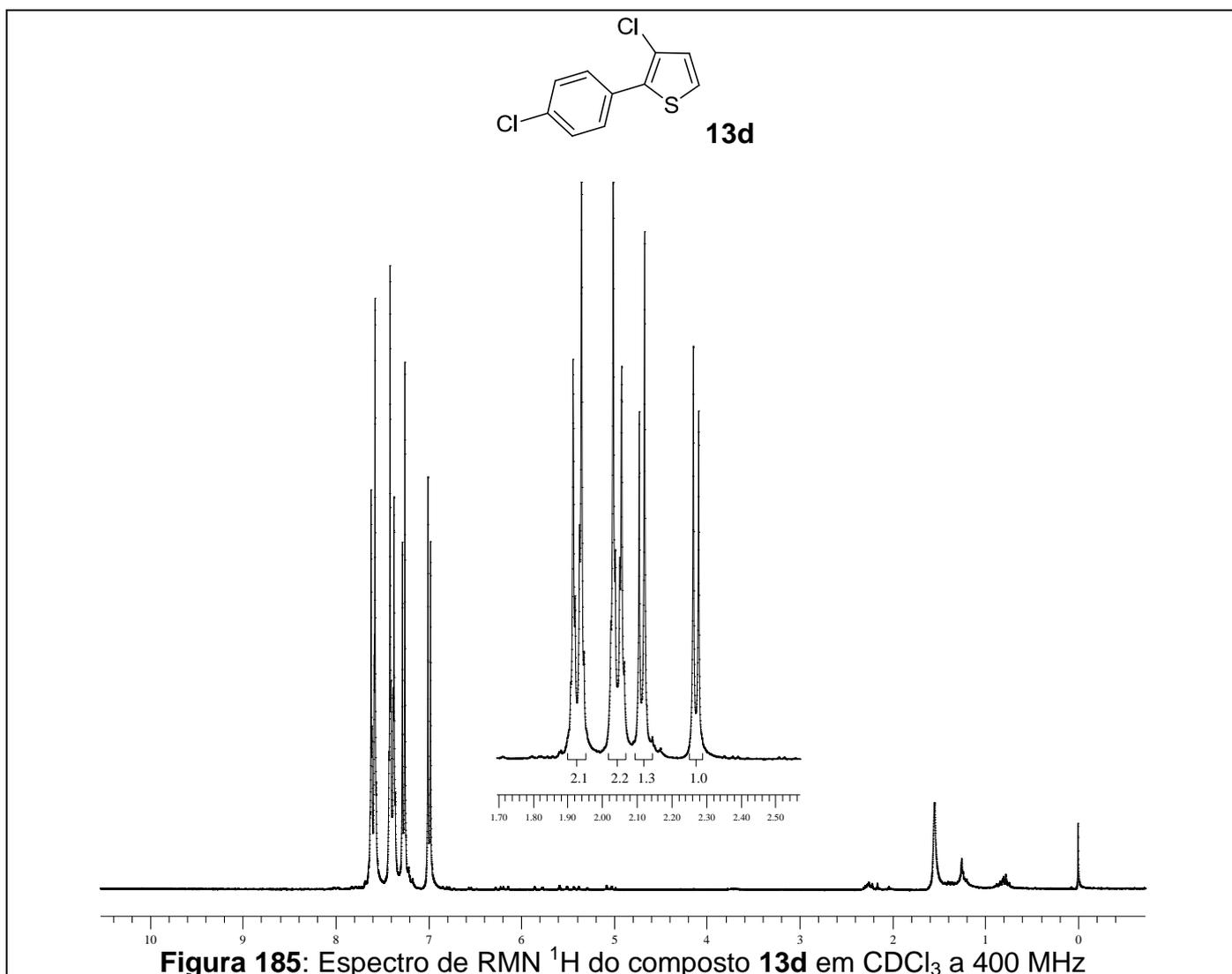


Figura 182: Espectro de RMN ^{13}C do composto **13b** em CDCl_3 a 100 MHz





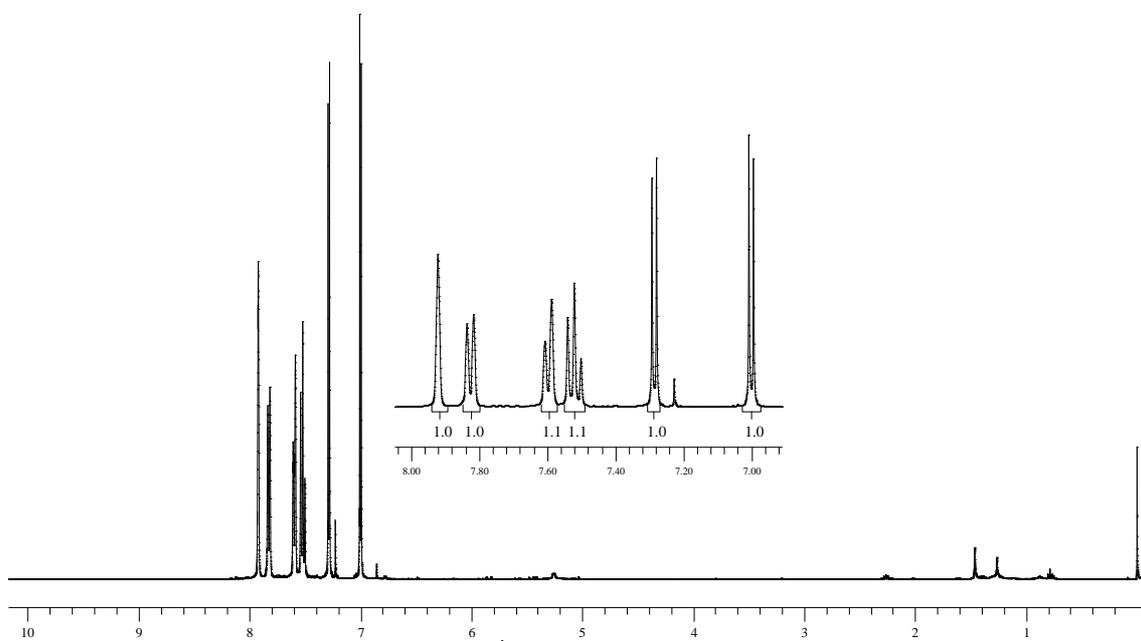
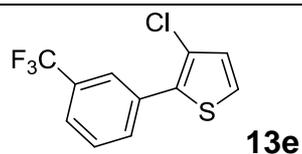


Figura 187: Espectro de RMN ^1H do composto **13e** em CDCl_3 a 200 MHz

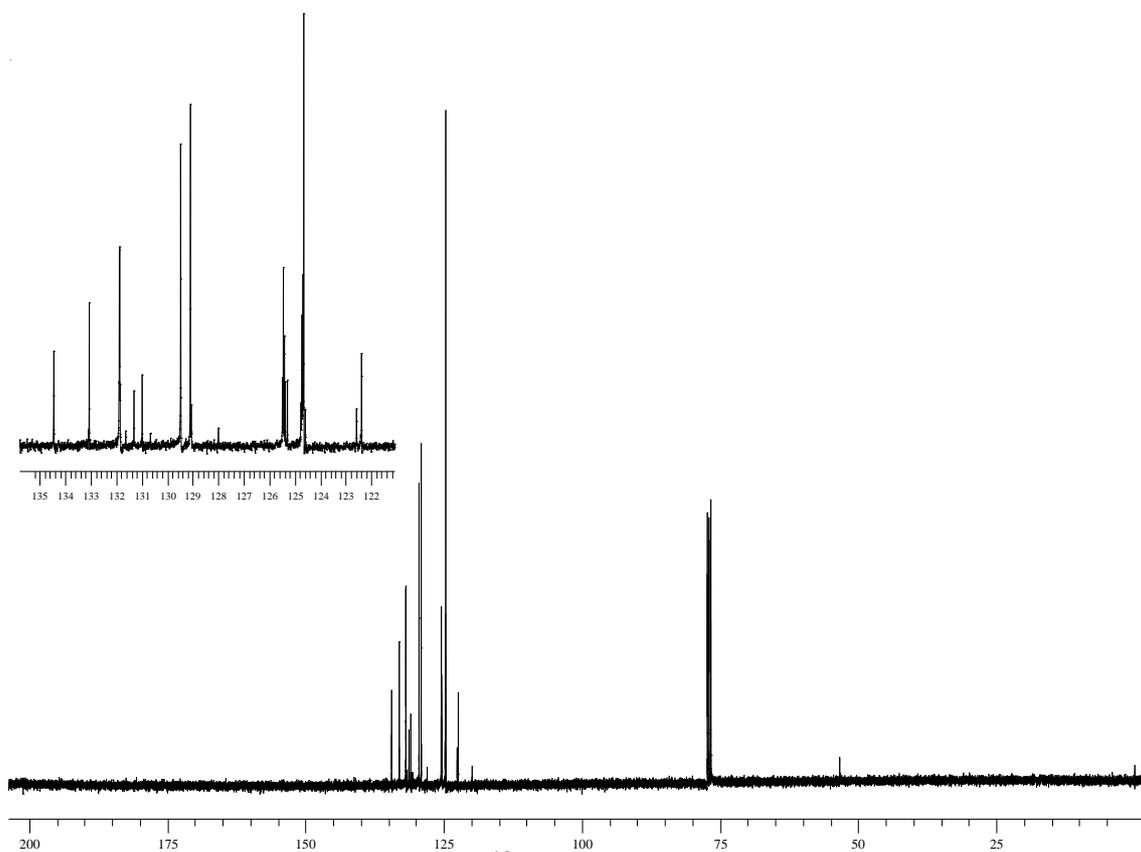


Figura 188: Espectro de RMN ^{13}C do composto **13e** em CDCl_3 a 100 MHz

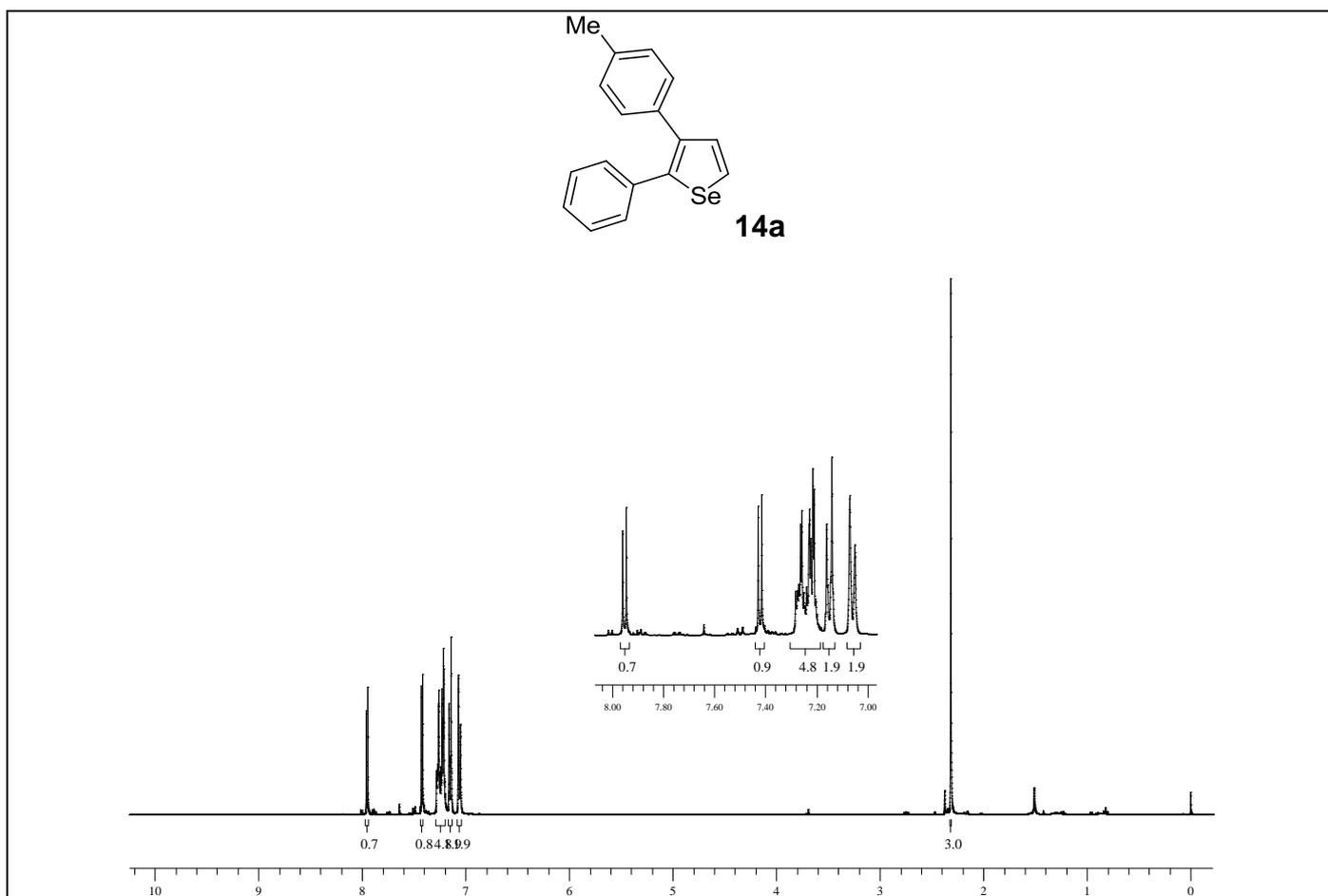


Figura 189: Espectro de RMN ^1H do composto **14a** em CDCl_3 a 400 MHz

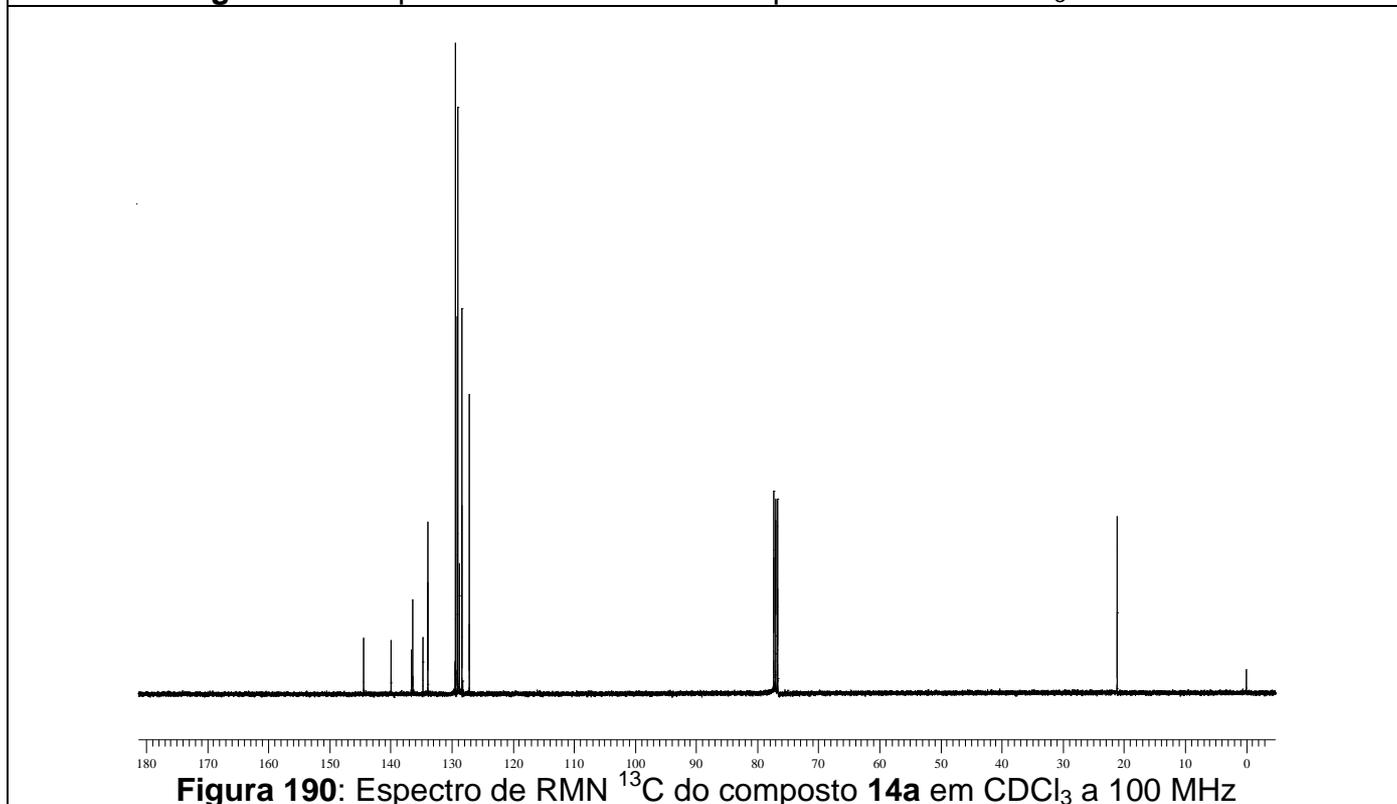


Figura 190: Espectro de RMN ^{13}C do composto **14a** em CDCl_3 a 100 MHz

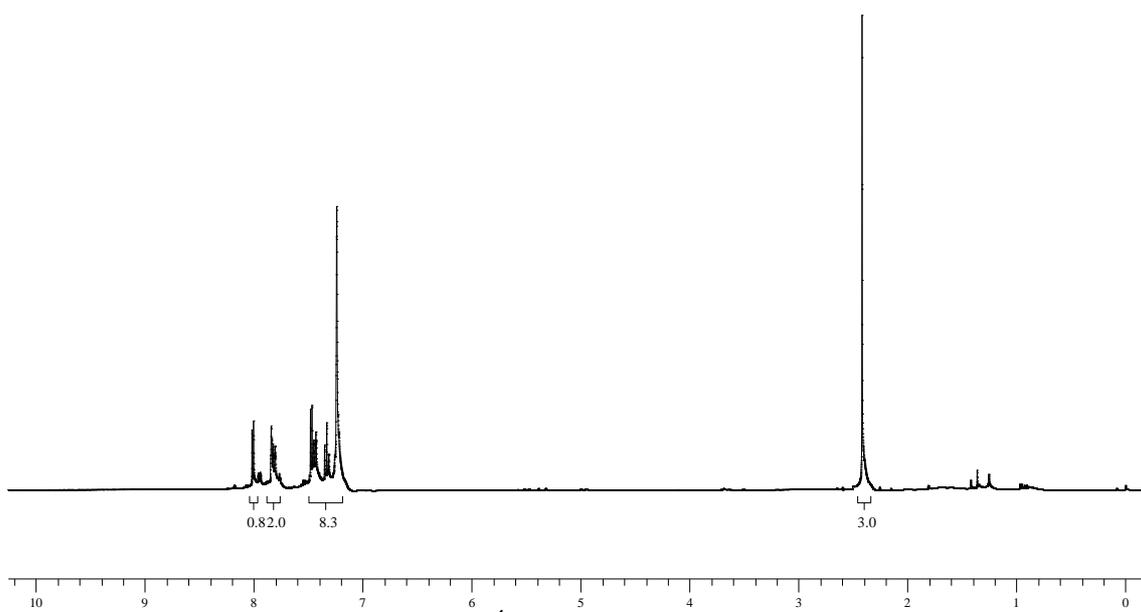
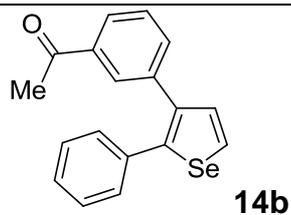


Figura 191: Espectro de RMN ^1H do composto **14b** em CDCl_3 a 400 MHz

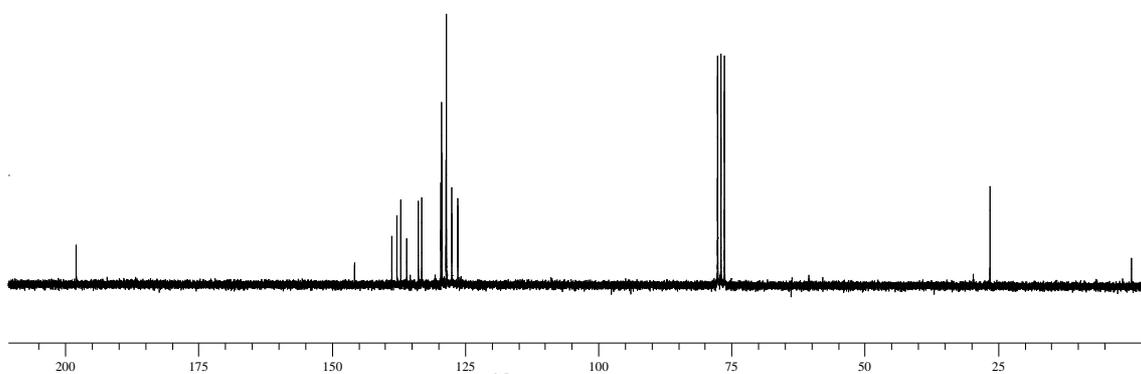


Figura 192: Espectro de RMN ^{13}C do composto **14b** em CDCl_3 a 100 MHz

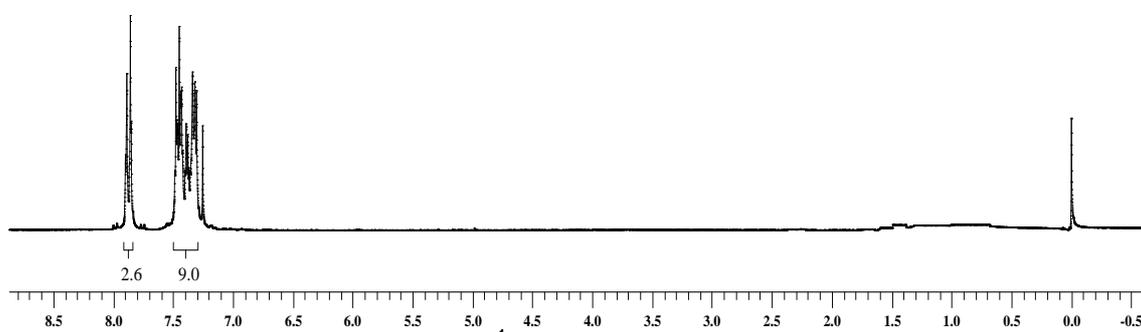
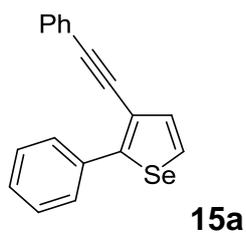


Figura 193: Espectro de RMN ^1H do composto **15a** em CDCl_3 a 200 MHz

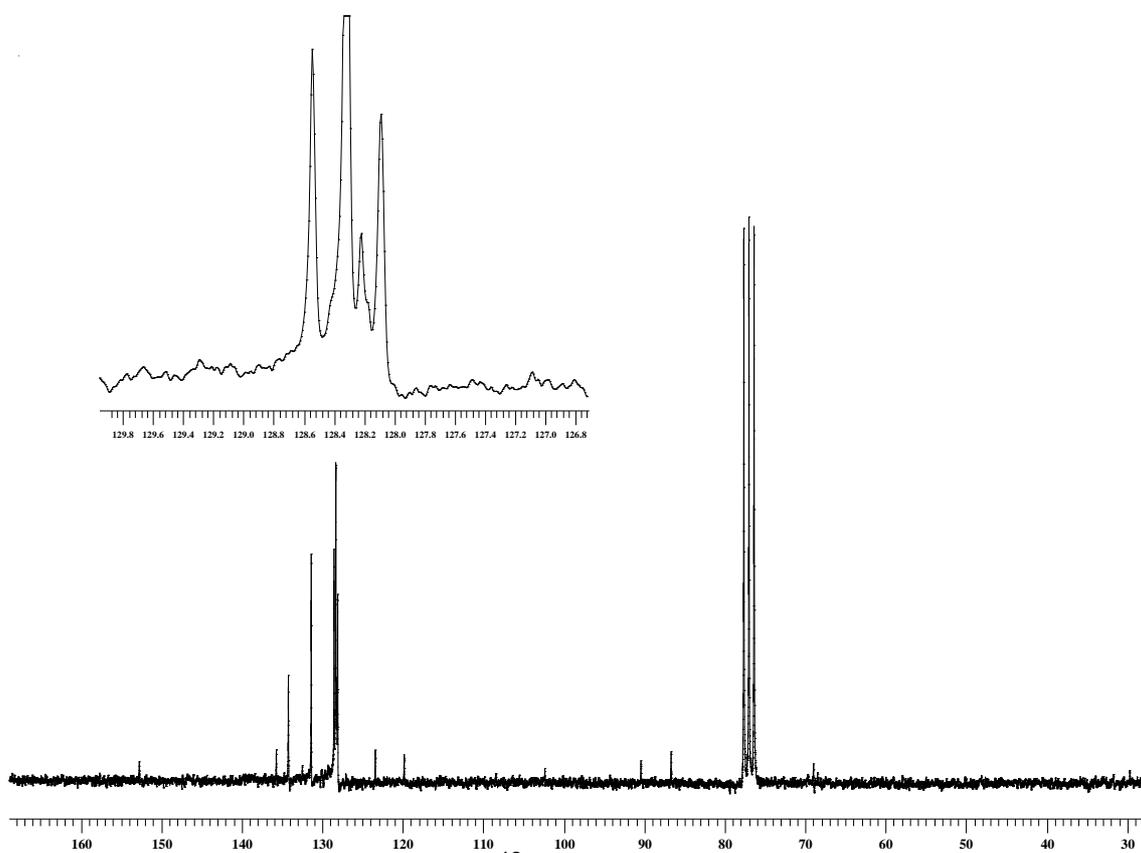


Figura 194: Espectro de RMN ^{13}C do composto **15a** em CDCl_3 a 50 MHz

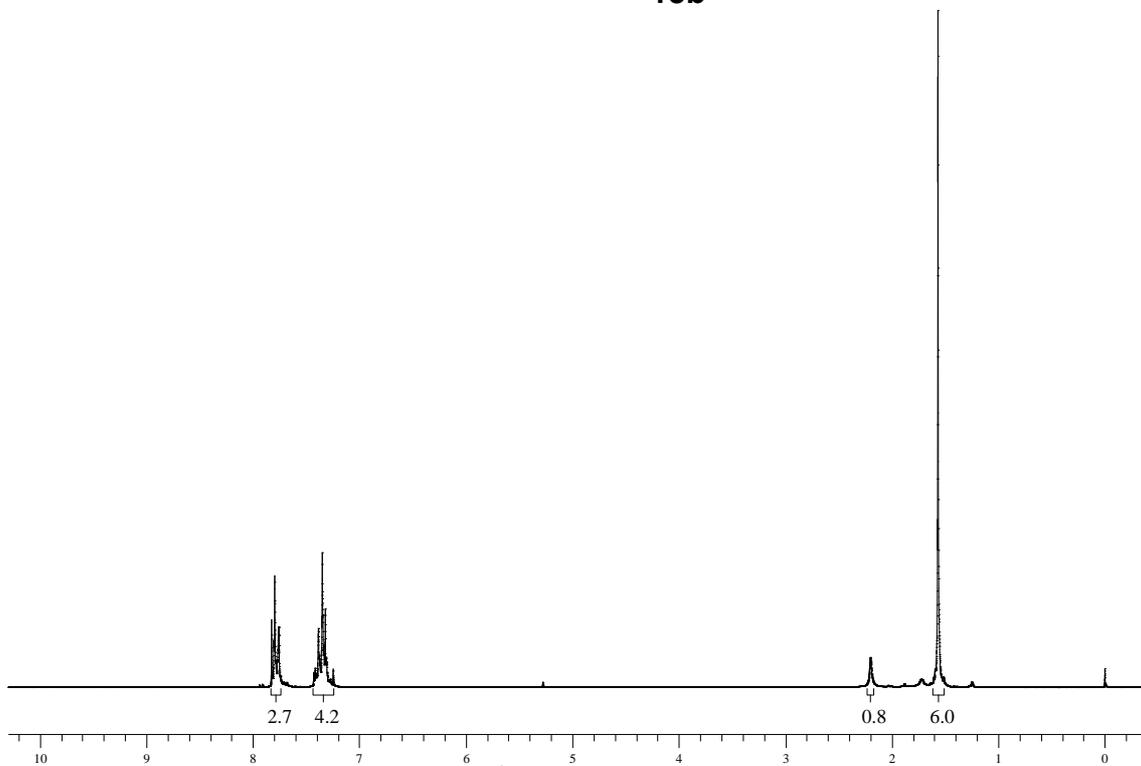
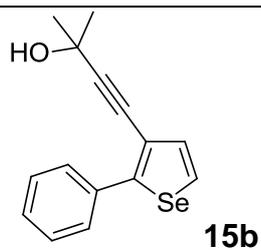


Figura 195: Espectro de RMN ^1H do composto **15b** em CDCl_3 a 400 MHz

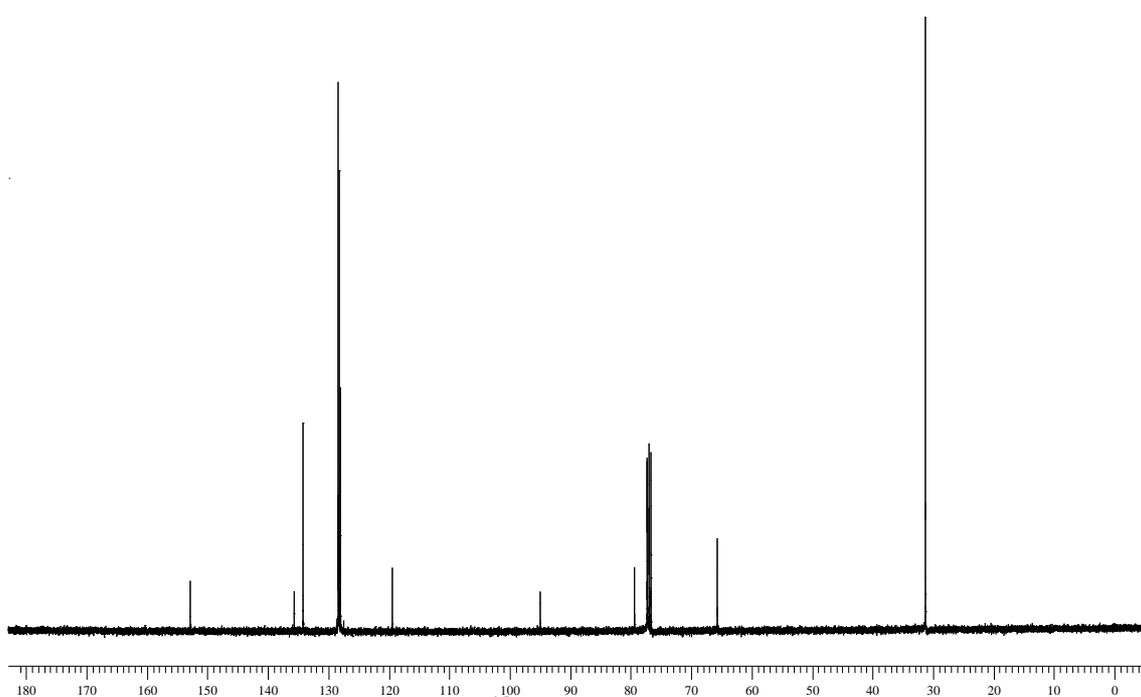


Figura 196: Espectro de RMN ^{13}C do composto **15b** em CDCl_3 a 100 MHz

Referências Bibliográficas

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lipkus, A. H.; Yuan, Q.; Kucas, K. A.; Funk, S. A.; Bartelt III, W. F.; Schenck, R. J.; Trippe, A. J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4443.
2. (a) Quin, L. D.; Tyrell, J. A. In *Fundamentals of Heterocyclic Chemistry* Wiley/VCH, 2010, Weinheim. (b) Nogrady, T.; Weaver, D. F. *Medicinal Chemistry, A Molecular and Biochemical Approach* Oxford, 2005.
3. Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos*, Artemed Editora, Porto Alegre, RS, 2001, 53.
4. (a) Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127. (b) Bolm, C.; Legros, J.; Le Pailh, J.; Zani, L. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6217. (c) Yamamoto, Y.; Gridnev, I. D.; Patil, N. T.; Jin, T. *Chem. Commun.* **2009**, 5075. (d) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 641.
5. (a) Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2285. (b) Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4644. (c) Li, J. J.; Gribble, G. W. *Palladium in Heterocyclic Chemistry*; Pergamon: New York, 2000.
6. (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.
7. (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. (d) Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2055.

8. (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) Seebach, D.; Beck, A. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1974**, *13*, 806. (i) 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. (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. (c) Kim, Y. M.; Lim, E.; Kang, I. N.; Jung, B. J.; Lee, J.; Koo, B. W.; Do, L. M.; Shim, H. K. *Macromolecules* **2006**, *39*, 4081.
11. (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. *Biochem. Pharmacol.* **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, C. Y.; Hung, L.; Chen, T. S.; Chen, S. F.; Fu, K.C.; Hsu, C. L.; Lin, M. J.; Chang, C. J.; Ashendel, C. L.; Chang, T. K. C.; Chou, K. M.; Chang, J. Y. *Mol. Cancer Ther.* **2007**, *6*, 193.
12. (a) Barros, O. S. R.; Favero, A.; Nogueira, C. W.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2179. (b) Panatieri, R. B.; Reis, J. S.; Borges, L. P.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Synlett* **2006**, 3161. (c) Prediger, P.; Moro, A. V.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L.; Rocha, J. B. T.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3786. (d) Barros, O. S. R.; Nogueira, C. W.; Stangherlin, E. C.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1552. (e) Alves, D.; Luchese, C.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6726. (f) Barancelli, D. A.; Alves, D.; Prediger, P.; Stangherlin, E. C.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Synlett*

- 2008**, 119. (g) Schumacher, R. F.; Alves, D.; Brandão, R.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 538. (h) Alves, D.; Reis, J. S.; Luchese, C.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Eur.J. Org. Chem.* **2008**, *2*, 377. (i) Alves, D.; Prigol, M.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Synlett* **2008**, 914. (j) Stein, A. L.; Alves, D.; Rocha, J. T.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4983. (k) Manarin, F.; Roehrs, J. A.; Gay, R. M.; Brandão, R.; Menezes, P. H.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2153. (l) Godoi, B.; Sperança, A.; Back, D. F.; Brandão, R.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3469. (m) Schneider, C. C.; Caldeira, H.; Gay, B. M.; Back, D. F.; Zeni, G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 936. (n) Gay, R. M.; Manarin, F.; Schneider, C. C.; Barancelli, D. A.; Costa, M. D.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5701. (o) Stein, A. L.; Rocha, J.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 705. (p) Sperança, A.; Godoi, B.; Pinton, S.; Back, D. F.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6789. (q) Godoi, B.; Sperança, A.; Bruning, C. A.; Back, D. F.; Menezes, P. H.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 2042. (r) Barancelli, D. A.; Acker, C. I.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1529. (s) Schneider, C. C.; Bortolatto, C.; Back, D. F.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Synthesis* **2011**, 413. (t) Roehrs, J. A.; Pistoia, R. P.; Back, D. F.; Zeni, G. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1791.
13. (a) Wilhelm, E. A.; Jesse, C. R.; Bortolatto, C. F.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2009**, *93*, 419. (b) Wilhelm, E. A.; Jesse, C. R.; Bortolatto, C. F.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L. *Brain Res. Bull.* **2009**, *79*, 281. (c) Wilhelm, E. A.; Jesse, C. R.; Roman, S. S.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L. *Exp. Mol. Pathol.* **2009**, *87*, 20. (d) Acker, C. I.; Brandão, R.; Rosário, A. R.; Nogueira, C. W. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **2009**, *28*, 280. (e) Wilhelm, E. A.; Jesse, C. R.; Prigol, M.; Alves, D.; Schumacher, R. F.; Nogueira, C. W. *Cell Biol. Toxicol.* **2010**, *26*, 569. (f) Gay, B.; Prigol, M.; Stein, A. L.; Nogueira, C. W. *Neuropharmacology* **2010**, *59*, 172. (g) Wilhelm, E. A.; Gai, B. M.; Souza, A. C. G.; Bortolatto, C. F.; Roehrs, J. A.; Nogueira, C. W. *Mol. Cell. Biochem.* **2012**, *365*, 175. (h) Gai, B. M.; Stein, A. L.; Roehrs, J. A.; Bilheri, F. N.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 798.
14. Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2647.

15. (a) Evano, G.; Blanchard, N.; Toumi, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054. (b) Monnier, F.; Taillefer, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 6954. (c) Beletskaya, I. P.; Ananikov, V. P. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1596.
16. (a) Amatore, C.; Jutand, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314. (b) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009. (c) Yin, L.; Liebscher, J. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 133. (d) Mc Cartney, D.; Guiry, P. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5122. (e) Le Bras, J.; Muzart, J. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1170.
17. Dounay, A. B.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945.
18. Dang, Y.; Chen, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5661.
19. Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J.; Barluenga, J. *Modern Heterocyclic Chemistry*, Wiley-VCH, 2011, Vol. 4.
20. (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.
21. Rhoden, C. R. B.; Zeni, G. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1301.
22. (a) Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B.; Guerrero Jr, P. G. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4199. (b) Sweat, D. P.; Stephens, C. E. *Synthesis* **2009**, *19*, 3214.
23. Gronowits, S.; Fredj, T.; Moberg-Ogard, A.; Tregge, L. *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, *13*, 1319.
24. (a) Mack, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1966**, *5*, 896. (b) Barton, T. J.; Roth, R. W. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *39*, C66. (c) Sweat, D. P.; Stephens, C. E. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 2463.
25. Sasaki, S.; Adachi, K.; Yoshifuji, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1729.
26. Takimiya, K.; Konda, Y.; Ebata, H.; Niihara, N.; Otsubo, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10569.
27. Saris, L. E.; Cava, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 867.
28. Aqad, E.; Lakshmikantham, M. V.; Cava, M. P.; Broker, G. A.; Rogers, R. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2519.

29. Takahashi, K.; Tarutani, S. *Heterocycles* **1996**, *43*, 1927.
30. Luppold, E.; Müller, E.; Winter, W. *J. Chem. Sci.* **1976**, *31*, 1654.
31. (a) Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5936. (b) Yue, D.; Della Ca, N.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1581. (c) Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1432. (d) Zhou, C.; Dubrovsky, A. V.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1626. (e) Waldo, J. P.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5203. (f) Larock, R. C.; Just, Z. W. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2662. (g) Yamamoto, Y.; Huo, Z.; Gridnev, I. D. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1266. (h) Sperança, A.; Godoi, B.; Costa, D. M.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 388. (i) Kesharwani, T.; Worlikar, S. A.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2307. (j) Arcadi, A.; Cacchi, S.; Giuseppe, S. D.; Fabrizi, G.; Marinelli, F. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2409.
32. Dabdoub, M. J.; Dabdoub, V. B.; Pereira, M. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9503.
33. Witter, D. J.; Belvedere, S.; Chen, L.; Secrist, J. P.; Mosley, R. T.; Miller, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4562.
34. Boschelli, D. H.; Connor, D. T.; Lesch, M. E.; Schrier, D. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *4*, 557.
35. Boschelli, D. H.; Connor, D. T.; Kramer, J. B.; Wright, C. D.; Lesch, M. E.; Imre, K.; Okonkwo, G. C.; Schrier, D. J.; Conroy, M. C.; Ferguson, E.; Woelle, J.; Saxena, U. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 958.
36. Pinto, E.; Queiroz, M.-J. R. P.; Vale-Silva, L. A.; Oliveira, J. F.; Begouin, A.; Begouin, J.-M.; Kirsch, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 8172.
37. Ren, X.-F.; Turos, E.; Lake, C. H.; Churchill, M. R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6468.
38. Flynn, B. L.; Verdier-Pinard, P.; Hamel, E. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 651.
39. Larock, R. C.; Yue, D. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1905.
40. Bui, C. T.; Flynn, B. *J. Comb. Chem.* **2006**, *8*, 163.
41. Cho, C.-H.; Neuenswander, B.; Lushington, G. H.; Larock, R. C. *J. Comb. Chem.* **2009**, *11*, 900.
42. Cho, C.-H.; Neuenswander, B.; Larock, R. C. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 278.

43. Cho, C.-H.; Jung, D.-I.; Neuenswander, B.; Larock, R. C. *ACS Comb. Sci.* **2011**, *13*, 501.
44. Lu, W.-D.; Wu, M.-J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 356.
45. Barancelli, D. A.; Schumacher, R. F.; Leite, M. R.; Zeni, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6713.
46. Godoi, B.; Schumacher, R. F.; Zeni, G. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2937.
47. (a) Huang, X.; Zhou, H.; Chen, W. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 839. (b) Tang, B.-X.; Yin, Q.; Tang, R.-Y.; Li, J.-H. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9008. (c) Zhou, H.; Yao, J.; Liu, G. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 226. (d) Chen, Y.; Cho, C.-H.; Shi, F.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6802. (e) Huo, Z.; Gridnev, I. D.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1266. (f) Singh, B.; Chandra, A.; Singh, S.; Singh, R. M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 505. (g) Jithunsa, M.; Ueda, M.; Miyata, O. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 518.
48. (a) Zeni, G.; Stracke, M. P.; Nogueira, C. W.; Braga, A. L.; Menezes, P. H.; Stefani, H. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1135. (b) Fang, F.; Vogel, M.; Hines, J. V.; Bergmeier, S. C. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3080.
49. Dabdoub, M. J.; Baroni, A. C. M.; Lenardão, E. J.; Gianeti, T. R.; Hurtado, G. R. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4271.
50. Lee, H. S.; Kim, S. H.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6480.
51. (a) Pohmakotr, M.; Issaree, A.; Sampaongoen, L.; Tuchinda, P.; Reutrakul, V. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7937. (b) Bellur, E.; Freifeldb, I.; Langer, P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2185.
52. (a) Rodríguez, B.; Bruckmann, A.; Rantanen, T.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2213. (b) Nascimento, J. E. R.; Barcellos, A. M.; Sachini, M.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Alves, D.; Jacob, R. G.; Missau, F. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2571. (c) Radatz, C. S.; Silva, R. B.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Alves, D. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4132. (d) James, S. L.; Adams, C. J.; Bolm, C.; Braga, D.; Collier, P.; Friščić, T.; Grepioni, F.; Harris, K. D. M.; Hyett, G.; Jones, W.; Krebs, A.; Mack, J.; Maini, L.; Orpen, A. G.; Parkin, I. P.; Shearouse, W. C.; Steed, J. W.; Waddell, D. C. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 413.

53. (a) Yu, F.; Lian, X.; Zhao, J.; Yu, Y.; Ma, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1130. (b) Guo, B.; Fu, C.; Ma, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3806.
54. (a) Yu, X.; Wu, J. *J. Com. Chem.* **2009**, *11*, 895. (b) Shen, Z.; Lu, X. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3107.
55. (a) Peng, A.-Y.; Hao, F.; Li, B.; Wang, Z.; Du, Y. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9012. (b) Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5274.
56. (a) Gollnick, K.; Knutzen-Mies, K. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4027. (b) Gollnick K.; Knutzen-Mies, K. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4017.
57. (a) Miyaura, N. *Cross-Coupling Reactions. A Practical Guide*; Springer: Berlin, 2002. (b) Suzuki, A. Em *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Diederich, F., Stang, P. J., Eds.; Wiley-VHC: Weinheim, 1998. (c) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457. (d) Lloyd-Williams, P.; Giralt, E. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 145.
58. (a) Suzuki, A. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 213. (b) Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633. (c) Suzuki, A. *Chem. Comm.* **2005**, 4759. (c) Dang, T. T.; Rasool, N.; Dang, T. T.; Reinke, H; Langer, P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 845. (d) Dang, T. T.; Ahmad, R.; Dang, T. D.; Reinke, H.; Langer, P. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1698. (e) Molander, G. A.; Canturk, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9240.
59. Rosário, A. R.; Schumacher, R. F.; Gay, B. M.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5601.
60. Schumacher, R. F.; Rosário, A. R.; Souza, A. C. G.; Acker, C. I.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 1418.
61. Perrin, D. D.; Armarego, W.L. *Purification of Laboratory Chemicals* 4th ed. Pergamon Press, New York, 1980.
62. Watson, S. C.; Eastham, J. F. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 165.
63. Coulson, R. D. *Inorg. Synth.* **1972**, *13*, 121.
64. Hartely, F. R. *Organometal. Chem. Rev. A.* **1970**, *6*, 119.

Dados cristalográficos do composto 3t

	3t
Fórmula empírica	C ₂₀ H ₂₂ I ₄ O Se
Massa molar	864,94
Temperatura (K)	296(2)
Radiação; λ (Å)	Mo K α ; 0,71073
Sistema cristalino, grupo espacial	Triclínico, <i>P</i> 1
Dimensões da cela unitária	
<i>a</i> (Å)	9,3794(10)
<i>b</i> (Å)	10,5650(11)
<i>c</i> (Å)	12,9973(14)
α (°)	92,517(6)
β (°)	94,728(6)
γ (°)	92,344(6)
Volume (Å ³)	1281,0(2)
Z; densidade calculada (g cm ⁻³)	2; 2,242
Coefficiente de absorção linear (mm ⁻¹)	6,293
<i>F</i> (000)	792
Tamanho do cristal (mm)	0,32 x 0,15 x 0,13
Região de varredura angular θ (°)	1.99 a 29.61
Região de varredura dos índices	-10 $\leq h \leq$ 12 -16 $\leq k \leq$ 16 -16 $\leq l \leq$ 16
Número de reflexos coletados	7176
Número de reflexos independentes	5170
Integralidade da medida	99%
Correção de absorção	Gaussiana
Transmissão mínima e máxima	0,423 e 0,693
Dados/restrições/parâmetros	5630 / 0 / 172
Goodness-of-fit em F^2	1,018
Índices <i>R</i> finais [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0,0316$ $wR_2 = 0,0753$
Índices <i>R</i> (todos os dados)*	$R_1 = 0,0502$ $wR_2 = 0,0831$
Densidade eletrônica residual (e Å ⁻³)	1.370 e -1.343

Synthesis of 2,3-Dihydro-selenophene and Selenophene Derivatives by Electrophilic Cyclization of Homopropargyl Selenides

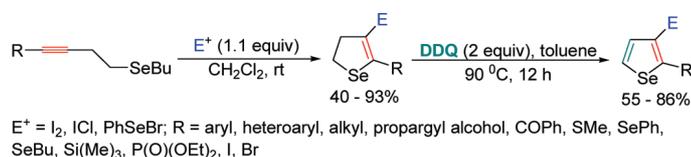
Ricardo F. Schumacher,[†] Alisson R. Rosário,[†] Ana Cristina G. Souza,[†]
Paulo H. Menezes,[‡] and Gilson Zeni^{*†}

Laboratório de Síntese, Reatividade, Avaliação Farmacológica e Toxicológica de Organocalcogênicos, CCNE, UFSM, 97105-900, Santa Maria, RS, Brazil, and Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Química Fundamental, Recife, Pernambuco, Brazil, 50670-901

gzeni@pq.cnpq.br

Received February 12, 2010

ABSTRACT



The synthesis of several highly functionalized 2,3-dihydro-selenophenes from homopropargyl selenides via electrophilic cyclization is described. Electrophiles such as I_2 , ICl , and PhSeBr were used in a simple process employing CH_2Cl_2 as solvent at room temperature, which gave the cyclized products in high yields. 4-Iodo-2,3-dihydro-selenophenes obtained by this methodology were submitted to a dehydrogenation reaction using 2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone (DDQ) to give 3-iodoselenophenes. 4-Iodo-5-phenyl-2,3-dihydro-selenophene was also submitted to the thiol copper-catalyzed and Heck-type reactions giving the desired products under mild reaction conditions.

Selenophene heterocycles and their derivatives have numerous uses in the fields of biochemistry, physical organic chemistry, materials chemistry and organic synthesis. For example, selenophene oligomers are compounds of current interest because many of them show photoenhanced biological activities¹ and alpha-type chalcogenophene oligomers, such as 5,2':5',2''-thiophene, produce crystalline, and electroconductive polythiophenes in electrochemical polymerizations.² 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.³ In addition, selenophenes are widely studied agents with a diverse array of biological effects, these include antioxidant action,⁴ anti-nociceptive⁵ and antiinflammatory properties,⁶ as well as efficacy as maturation inducing agents.⁷ A great number of these heterocycles have been synthesized and their chemistry has attracted a good deal of interest and activity from a

[†] CCNE.

[‡] Universidade Federal de Pernambuco.

(1) Ismail, M. A.; Boykin, D. W.; Stephens, C. E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 795. (b) *Chemistry and Biology of Naturally-occurring Acetylenes and Related Compounds*; Lam, J., Bretele, H., Arnason, T., Hansen, L., Eds.; Elsevier: Amsterdam, 1988.

(2) (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.

(3) Okutan, M. M.; Yerli, Y.; San, S. E.; Yılmaz, F.; Günaydın, O.; Durak, M. *Synth. Met.* **2007**, *157*, 368.

(4) Meotti, F. C.; Silva, D. O.; Santos, A. R. S.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T.; Nogueira, C. W. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **2003**, *37*, 37.

(5) Gonçalves, C. E. P.; Araldi, D.; Panatieri, R. B.; Rocha, J. B. T.; Zeni, G.; Nogueira, C. W. *Life Sci.* **2005**, *76*, 2221.

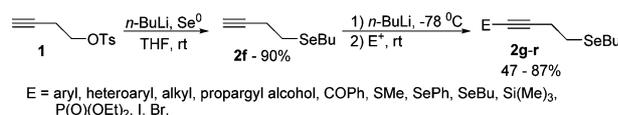
(6) (a) Zeni, G.; Lüdtke, D. S.; Nogueira, C. W.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L.; Silveira, C. C.; Stefani, H. A.; Rocha, J. B. T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8927. (b) Zeni, G.; Nogueira, C. W.; Panatieri, R. B.; Silva, D. O.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Silveira, C. C.; Stefani, H. A.; Rocha, J. B. T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7921.

variety of standpoints such as structures, stereochemistry, reactivities, and applications to organic synthesis.⁸ However, the synthetic study of a partially saturated version, 2,3-dihydroselephenone derivatives of selenophenes, has been surprisingly limited.⁹ In the context of heterocycles, the transition-metal catalyzed cyclization reaction of simple acyclic precursors is one of the most attractive ways to directly construct complicated molecules under mild conditions.¹⁰ In this way, palladium is one of the most common transition metals used,¹¹ although it sometimes displays intolerance to some functionalities or proceeds with a lack of regioselectivity. On the other hand, the electrophilic cyclization appears as an alternative route to generate highly functionalized heterocycles. This methodology takes advantage, in the most of cases, by the presence of a halogen atom suitable to suffer further transformations. This cyclization has been used as an efficient tool in the synthesis of highly substituted indoles,¹² furans,¹³ thiophenes,¹⁴ selenophenes,¹⁵ benzo[*b*]furans,¹⁶ benzo[*b*]thiophenes,¹⁷ benzo[*b*]selenophenes,¹⁸ lactones,¹⁹ and pyrroles,²⁰ employing electrophiles, like I₂, ICl or chalcogen derivatives. Among the known protocols for the synthesis of dihydrothiophenes, Flynn and co-workers have reported that the reaction of homopropargyl sulfides with iodine gave the title compounds in almost quantitative yields.¹⁴ The superiority of this method was proved by the high yields of the desired products, the tolerance for various substituents, and successful applications to synthesis of analogues of combretastatin A-4, a prodrug, which exhibits potent pharmacological activities. Inspired by Flynn's reaction, we extended this method to access new

2,3-dihydroselephenones **3a–r** and to examine their ability as precursors of 3-iodoselenophenes.

We initially focused on experiments to find a route which gave the required starting materials, the homopropargylic selenides, in good yields. We envisioned that this route could start with the introduction of a chalcogen group in the homopropargyl tosylates and subsequent functionalization of the terminal alkyne. For the introduction of the chalcogen group, we chose the substitution reaction in the homopropargyl alcohol protected as tosylate, using selenolate anion as nucleophile.²¹ Thus, the addition of butylselenolate (easily prepared by reaction of *n*-BuLi with elemental selenium, in THF at 0 °C) to a solution of tosylate **1** in THF at room temperature for 6 h, gave the selenide **2f** in high yield. With the subunit **2f** in hand to the functionalization of terminal alkynes, we first generated the lithium acetylide intermediate by reaction of terminal alkyne **2f** with 1 equiv of *n*-BuLi, in THF at –78 °C for 1 h, followed by the addition of an electrophile (Scheme 1). By this method, we prepared a number of novel homopropargylic selenides **2g–r** and applied these new compounds as starting materials in the electrophilic cyclization reactions (Table 1).²²

Scheme 1. Synthesis of Homopropargyl Selenides



The conditions for the cyclization were optimized by varying parameters such as solvent, reaction temperature, amount and identity of electrophile sources. For these studies, the reaction of homopropargyl selenide **2a** with iodine was chosen as a model system. To identify the solvent potentially suitable for the cyclization, we first chose MeOH, hexane, MeCN, THF, and CH₂Cl₂. For this process, CH₂Cl₂ was the most effective solvent giving the cyclized product in 93% yield. The study to screen the electrophile source showed that ICl (**3a**) and PhSeBr (**3a'**) (1.1 equiv) gave the target products in 70 and 62% yields, respectively. It is important to note that when the amount of electrophile was increased from 1.1 to 2.0 equiv a decrease in the yield was observed. After optimizing the reaction parameters, the functional group tolerance was explored. The results are presented in Table 1. Many functional groups were compatible with the reaction conditions. In general, all the reactions proceeded smoothly with good results. Most importantly, the cyclization turned out to be general with respect of a diverse array of functionalities. The experiments showed that the electrophilic cyclization of substrate having an aromatic ring directly bonded to the terminal alkyne was not sensitive to the electronic effects of the substituents. For example, the

(7) (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) Kirsí, J. J.; North, J.; McKernan, P. A.; Murray, B. K.; Canónico, P. G.; Huggins, J. W.; Srivastava, P. C.; Robins, R. K. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1983**, *24*, 353.

(8) (a) Stein, A. L.; Alves, D.; da Rocha, J. T.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4983. (b) Alves, D.; Prigol, M.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *Synlett* **2008**, *6*, 914. (c) Bui, C. T.; Flynn, B. L. *J. Comb. Chem.* **2006**, *8*, 163.

(9) (a) Sommen, G. L.; Linden, A.; Heimgartner, H. *Lett. Org. Chem.* **2007**, *4*, 7. (b) Sasaki, S.; Adachi, K.; Yoshifuji, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1729.

(10) For a special issue in Chemical Reviews, see *Chem. Rev.* **2004**, *104*, Issue 5.

(11) (a) Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2285. (b) Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4644. (c) Gill, G. S.; Grobelyny, D. W.; Chaplin, J. H.; Flynn, B. L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1131.

(12) (a) Halim, R.; Scammells, P. J.; Flynn, B. L. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1967. (b) Hessian, K. O.; Flynn, B. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 243.

(13) Sniady, A.; Wheeler, K. A.; Dembinski, R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1769.

(14) Flynn, B. L.; Flynn, G. P.; Hamel, E.; Jung, M. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2341.

(15) Alves, D.; Luchese, C.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6726.

(16) (a) Yue, D.; Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10292. (b) Arcadi, A.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F.; Moro, L. *Synlett* **1999**, 1432.

(17) (a) Hessian, K. O.; Flynn, B. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4377. (b) Yue, D.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1905. (c) Flynn, B. L.; Verdier-Pinard, P.; Hamel, E. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 651.

(18) Kesharwani, T.; Worlikar, S. A.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2307.

(19) (a) Bellina, F.; Colzi, F.; Mannina, L.; Rossi, R.; Viel, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 10175. (b) Biagetti, M.; Bellina, F.; Carpita, A.; Viel, S.; Mannina, L.; Rossi, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1063. (c) Bellina, F.; Biagetti, M.; Carpita, A.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2857.

(20) Knight, D. W.; Redfern, A. L.; Gilmore, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 622.

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

(22) For preparation of compounds **2a–e**, see the Supporting Information.

Table 1. Products of Iodo Cyclization^a

entry	homopropargyl selenide 2	product 3	yield (%) ^b	entry	homopropargyl selenide 2	product 3	yield (%) ^b
1			93	10			85
2			80	11			60
3			83	12			75
4			86	13			65
5			82	14			80
6			60	15			40
7			67	16			70
8			70	17			87
9			81	18			70

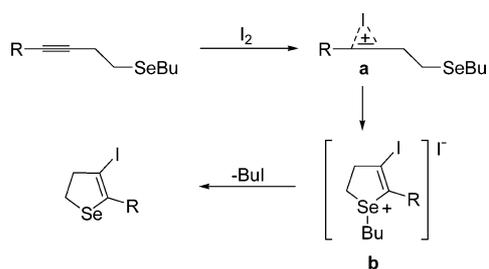
^a Reactions were performed using the selenide **2** (0.25 mmol), I₂ (1.1 equiv) in CH₂Cl₂ at room temperature. ^b Isolated yield after column chromatography.

aromatic ring having either neutral **2a**, electron-donating **2b–c** or electronwithdrawing **2d** substituents gave the cyclized products in very similar yields (Table 1, entries 1–4). In addition to aromatic rings, the reaction with heteroaromatic thiophene also led to the formation of the desired product in 82% yield (Table 1, entry 5). By contrast, when the reaction was carried out with homopropargyl selenides with a hydrogen atom or an alkyl group in the terminal position, a little decrease in the yields was observed, and the cyclized products were obtained in 67 and 60% yields, respectively (Table 1, entries 6 and 7). In the case of substrates with propargyl alcohols, our reaction system was also suitable for the cyclization of both hindered and unhindered chains, giving the desired cyclized products in good yields (Table 1, entries 8–10). Finally, it is worth mentioning that, through our methodology, it was possible

to prepare a series of difunctionalized selenophene rings, such as **3l–r** (Table 1, entries 12–18). This result is significant particular when one considers that there are many ways to transform the resulting functionalities into other substituents.

We believe that the mechanism of this cyclization reaction involves; (i) coordination of the carbon–carbon triple bond to I₂ to generate an iodonium intermediate **a**, which activates the triple bond toward nucleophilic attack, (ii) antinucleophilic attack of the selenium atom on the activated iodonium intermediate to produce the salt **b**, and (iii) facile removal of the alkyl group via S_N2 displacement by the iodide anion present in the reaction mixture to generate the 4-iodo-2,3-dihydroselephenene product and one molecule of *n*-BuI (Scheme 2).

Since selenophene derivatives exhibit a broad range of biological activities and applications as intermediates in

Scheme 2. Plausible Mechanism**Table 2.** Aromatization of 2,3-Dihydroselenophenes with DDQ

entry	selenide 3	product 4	yield (%) ^a
1			77
2			86
3			80
4			55
5			70
6			68

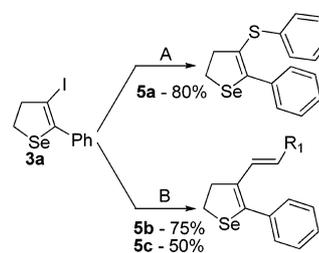
^a Yield of isolated product after column chromatography.

organic synthesis, we wondered if it would be possible to prepare selenophenes directly from 2,3-dihydroselenophenes. Otsubo and co-workers have reported that 2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone (DDQ) is a useful promoter for the oxidation of 5,6-dihydroseleno[2,3-*d*]-1,3-dithiole-2-thione to aromatic seleno[2,3-*d*]-1,3-dithiole-2-thione.²³ Gratifyingly, we found that the reaction of 2,3-dihydroselenophenes **3a** (1 equiv) with DDQ (2 equiv) in toluene at 90 °C gave the selenophene **4a** in 77% yield (Table 2, entry 1). As demonstrated in Table 2, the reaction of DDQ with other 2,3-dihydroselenophenes was also carried out smoothly to

(23) Jigami, T.; Takimiya, K.; Otsubo, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8865.

give the corresponding products **4** in good yields. It is interesting to note that the oxidation reaction tolerated a variety of functional groups, such as halides, hydroxyl, and butylseleno groups (Table 2, entries 2–6).

In order to complete our investigation and to further prove the potential of 2,3-dihydroselenophene derivatives as precursors for increasing molecular complexity, we tested the reactivity of these compounds toward thiol and Heck cross-coupling via copper- or palladium-catalyzed reactions. In this way, the reaction of **3a** with benzenethiol, using CuI as catalyst in dioxane, afforded the product **5a** in 80% (isolated yield). In addition, the reaction of **3a** with methyl acrylate or styrene gave the corresponding Heck products **5b** and **5c** in 75 and 50% yields, respectively (Scheme 3).

Scheme 3. Thiol and Heck Cross-Coupling using **3a** as Substrate^a

^a Method A: CuI (10 mol %), benzenethiol (1.2 equiv) in dioxane at 100 °C. Method B: Pd(OAc)₂ (5 mol %), *n*-BuNI (1 equiv), Na₂CO₃ (2.5 equiv), methyl acrylate (1.2 equiv, **5b**) or styrene (1.2 equiv, **5c**), DMF, 100 °C.

In summary, we have explored the electrophilic cyclization of easily accessible alkynyl selenides establishing a route to 2,3-dihydroselenophene derivatives **3** in good yields. The reaction could be carried out using different electrophiles in CH₂Cl₂ at room temperature. The reaction works well with a wide range of substituents, such as aryl, heteroaryl, alkyl, propargyl alcohol, and halogen groups in the homopropargyl selenides. 4-Iodo-2,3-dihydroselenophenes obtained by this methodology were submitted to a dehydrogenation reaction using DDQ to give 3-iodoselenophenes in high yields. In addition, 2,3-dihydroselenophene derivatives **3** were submitted to a copper-catalyzed thiol cross-coupling reaction and Heck-type reaction giving the desired products in moderate to good yields.

Acknowledgment. We are grateful to CNPq (CNPq/INCT-catalise), CAPES (SAUX), and FAPERGS for financial support. CNPq is also acknowledged for a fellowship (to G.Z. and R.F.S.).

Supporting Information Available: Spectroscopic data for all new compounds and detailed experimental procedures. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

OL1003753