



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SÍNTESE DE DERIVADOS DE SELENOFENO ATRAVÉS DE
REAÇÕES DE ACOPLAMENTO CATALISADAS
POR SAIS DE PALÁDIO**

PATRÍCIA PREDIGER

PPGQ

Santa Maria, RS - Brasil

2007

**SÍNTESE DE DERIVADOS DE SELENOFENO ATRAVÉS DE
REAÇÕES DE ACOPLAMENTO CATALISADAS
POR SAIS DE PALÁDIO**

Por

PATRÍCIA PREDIGER

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

Mestre em Química

PPGQ

Santa Maria, RS - Brasil

2007

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

A COMISSÃO EXAMINADORA ABAIXO ASSINADA, APROVA
A DISSERTAÇÃO

**SÍNTESE DE DERIVADOS DE SELENOFENO ATRAVÉS DE REAÇÕES DE
ACOPLAMENTO CATALISADAS POR SAIS DE PALÁDIO**

ELABORADA POR:

PATRÍCIA PREDIGER

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

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. Gilson Zeni – Orientador - UFSM

Prof. Dr. Helio Alexandre Stefani - USP

Prof. Dr. Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues - UNIFRA

Santa Maria, 23 de julho de 2007.

*Às pessoas mais importantes da minha vida, meus pais,
Mirta e Leomar, que foram fonte de amor, dedicação, força
e paciência. Meu eterno agradecimento a vocês, que muitas vezes
abriram mão dos seus sonhos para que eu pudesse realizar os meus.*

Esta conquista é dedicada a vocês.

Aos meus “três pequenos”, meus irmãos Bernardo, Leonardo e Bianca, que encheram os meus dias de alegria, amor, carinho e compreensão. Obrigada por entenderem a minha ausência e vibrarem com a minha chegada, sempre com um largo sorriso no rosto.

*Aos meus pais “postiços” Clarice e Pingo, o meu
agradecimento. Não são laços de sangue que nos unem,
mas sim de amor, respeito, carinho e amizade.
Muito obrigada por sempre estarem ao meu lado.*

*Ao GZ, pelos conhecimentos transmitidos,
pela orientação e incentivo durante esses anos
e pela oportunidade concedida, o meu agradecimento.*

AGRADECIMENTOS

Aos colegas e amigos do laboratório: Rodrigo (Mestre), Jesus, Diego (Shumacher), Olga, Angélica, Joel, Ricardo, Flávia, Daniela, André (Maneco), Carol, Benhur, Adri, Juliano e Alisson (Cirilo), Zé, Elvis, Caren e Fernanda, pela ajuda nesses anos de trabalho, pelo incentivo que muitas vezes foi importante em momentos difíceis.

Aos meus tios, Rejane e Valdecir e meus primos Fernando, Felipe e Fabrício, pelo incentivo, amor, vocês são a minha segunda família.

Às minhas amigas “de sempre”, Dani, Ale, Thaíse, Fê, Ana Karin e Lizi, apesar da distância que nos separa, sempre me incentivaram e estiveram ao meu lado quando precisei, o meu eterno agradecimento.

À Gabi e à Dê, pelo carinho, amizade, incentivo e pelo ombro amigo sempre a disposição nos momentos difíceis.

À minha amiga Greice, pelo ombro amigo, pelas horas de conversas e pelo incentivo incondicional.

À Danúbia, amiga querida, obrigada pelos sorrisos, pelas conversas, pela amizade e por estar ao meu lado em muitos momentos difíceis.

À Olga, pela amizade, pelas conversas e por estar sempre disposta a me ajudar, o meu agradecimento.

Aos meus amigos Angélica (minha eterna Manhê) e Diogo, pela amizade, pelas conversas, alegrias e incentivo. Por não medirem esforços para me ajudar, muitas vezes abrindo mão dos seus próprios afazeres. Em especial a Angélica, que teve papel fundamental na concretização deste trabalho.

À Dani, minha grande amiga, pela amizade, incentivo, paciência e dedicação a mim. Pela parceria no laboratório e fora dele, pelas longas conversas, pelas brincadeiras e por estar sempre ao meu lado, mesmo nos momentos mais difíceis. Valeu amiga, meu eterno agradecimento, porque sei que a qualquer hora que precisar, poderei contar com você.

À Flávia e a Carol, pela amizade, incentivo, pelas gargalhadas e longas conversas neste tempo de convivência. Pelas valiosas contribuições e correções desse trabalho e principalmente, por terem me estendido a mão quando precisei, o meu eterno agradecimento. E ainda, pela disponibilidade e paciência para realizar os experimentos de RMN.

À Twany, pela alegria, amizade, pelas gargalhadas e carinho transmitidos.

Ao Diego, pela parceria, por estar sempre disposto a me ajudar e pelas valiosas contribuições, sugestões e correções desse trabalho.

Aos colegas e amigos do laboratório do Prof. Braga: Diogo, Paulo, Elenílson, Cristiano, Rubim, Jane, Rodolpho, Jasquer, Amarello, Fabrício, Wolmar, Diana, Graci, Pri, Eduardo, Thiago, Galetto, Alex, Anuj, Anna, André, Letiére, Cabelo, Paulinho, Ricardo, Anderson, Juliano, Konan, Minéia, Devender, Franciele, Isabelle, Josimar e Renata pela amizade e companheirismo.

À Prof. Cristina, pelo apoio e companheirismo.

À Vanessa, Lysandro, Lucielli, Fran, Elusa, Simone P., Simone W., Alexandre, Cristiano, Ricardo, Marina, Ethel, Cristiane pela amizade, incentivo e parceria.

Aos colegas do laboratório do Prof. Cláudio: Diego Zeni, Biro-Biro, Robson, Rafita, Cabritinho, PC, Carmem, Luciana, Gabriela, Greice, Renata, Lucas, Railander, Frã, Mari, Samuel, Carlos, Gago, Margiani, Liziê, Fabiana pela alegria, incentivo, pelas bagunças e amizade.

Aos professores Cláudio e Ionara Dalcol pelas valiosas sugestões e contribuições nesse trabalho.

Ao professor Braga, pela amizade, co-orientação e valiosos ensinamentos.

Ao professor Peppe e seus alunos, pela amizade e auxílio nestes anos de convivência.

Ao professor Ernesto e seus alunos pela parceria e pelas inúmeras vezes que nos emprestaram o forno para fazer selenofeno, sem ele a realização deste trabalho não seria possível.

Ao professor João e seus alunos, pela parceria e amizade.

Aos professores e funcionários do Departamento de Química da UFSM.

A tia Teresa, por todos os dias compartilhar conosco sua alegria.

Aos funcionários Ademir e Valéria pelo trabalho eficiente frente à coordenação do PPGQ.

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

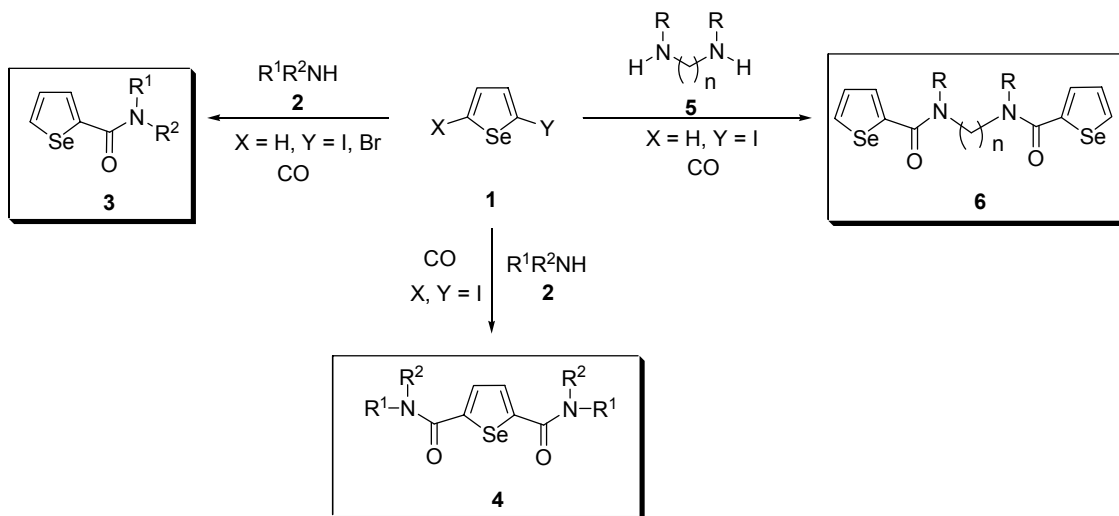
RESUMO

Título: Síntese de Derivados de Selenofeno Através de Reações de Acoplamento Catalisadas por Sais de Paládio

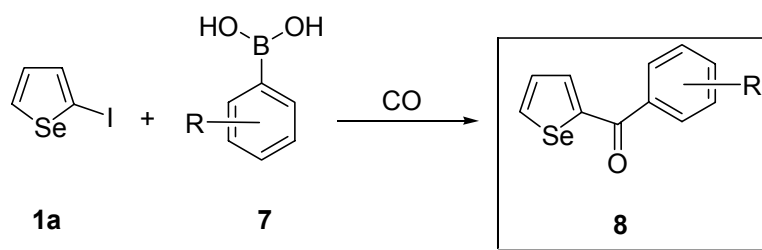
Autora: Patrícia Prediger

Orientador: Prof. Dr. Gilson Zeni

No presente trabalho desenvolveu-se um método para preparação de selenofeno-2-carboxamidas a partir da reação entre 2-haloselenofeno e aminas, na presença de sal paládio, sob atmosfera de monóxido de carbono. A reação ocorreu facilmente, sob condições relativamente brandas e os produtos desejados foram obtidos em bons rendimentos. Com a utilização de um método similar, foi possível a obtenção de selenofeno-2,5-dicarboxamidas, a partir da reação de acoplamento carbonilativo entre 2,5-diiodoselenofeno e aminas. A metodologia também foi estendida para a síntese de di(selenofen-2-il)dicarboxamidas, empregando-se 2-iodoselenofeno e diaminas.



Além disso, neste trabalho desenvolveu-se uma eficiente metodologia para obtenção de aril selenofen-2-il cetonas a partir da reação de acoplamento carbonilativo entre 2-iodoselenofeno e ácidos arilborônicos, na presença de catalisador de paládio, sob atmosfera de monóxido de carbono. A reação ocorreu facilmente, sob condições relativamente brandas e mostrou-se sensível à presença de grupamentos fortemente retiradores no anel aromático do ácido borônico.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
Dissertação de Mestrado em Química
Santa Maria, Julho de 2007

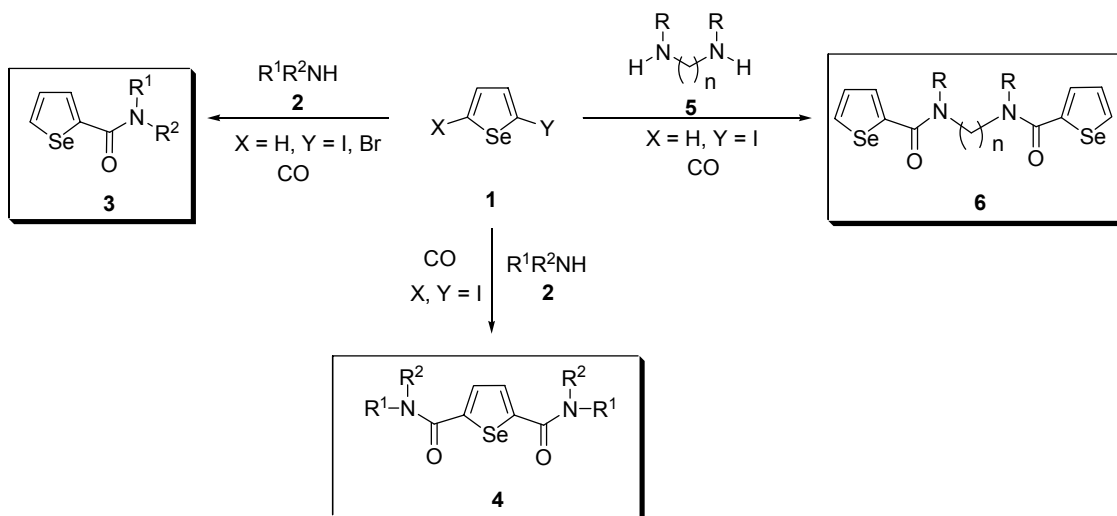
ABSTRACT

Title: **Synthesis of Selenophene Derivatives by Palladium Salt-Catalyzed Coupling Reactions**

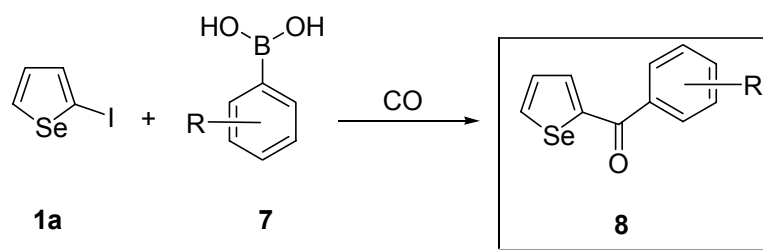
Author: Patrícia Prediger

Academic Advisor: Prof. Dr. Gilson Zeni

In the present work, we developed a method to prepare selenophene-2-carboxamides from reaction of 2-iodoselenophene and amines, in the presence of palladium salt, under carbon monoxide atmosphere. The reaction was processed easily, under relatively mild conditions and the desired products were obtained in good yields. By using a similar method, it was possible the synthesis of the selenophene-2,5-dicarboxamides, through of the carbonylative cross-coupling reactions between 2,5-diiodoselenophene and amines. The methodology was extended to the synthesis of the di(selenophen-2-yl)dicarboxamides, by using 2-iodoselenophene and diamines.



In addition, in the present work it was developed an efficient methodology to obtain aryl selenophenyl ketones by using the carbonylative cross-coupling reactions between 2-iodoselenophene and arylboronic acids, in the presence of palladium salt, under carbon monoxide atmosphere. The reaction proceeded cleanly under relatively mild conditions and was sensible to the arylboronic acids bearing strong electron-withdrawing group.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
Master Dissertation in Chemistry
Santa Maria, July, 2007

ÍNDICE

Agradecimentos.....	iv
Resumo.....	xi
Abstract.....	xiii
Lista de Tabelas.....	xix
Lista de Figuras.....	xx
Lista de Siglas, Abreviaturas e Símbolos.....	xxi
Objetivo.....	2
Introdução.....	4
Capítulo 1: Revisão da Literatura	7
1. Reações de Acoplamento Carbonilativo Catalisadas por Metais de Transição	10
1.1. Síntese de Aril Carboxamidas.....	10
1.2. Síntese de Cetonas Biarílicas.....	17
1.3. Reações de Acoplamento Carbonilativo Catalisadas por Metais de Transição envolvendo compostos de organocalcogênios.....	25
Capítulo 2: Apresentação e Discussão dos Resultados	29
2.1. Síntese dos Materiais de Partida.....	30
2.1.1. Preparação do Selenofeno.....	30
2.1.2. Preparação do 2-Iodoselenofeno.....	31
2.1.3. Preparação do 2-Bromoselenofeno.....	31
2.1.4. Preparação do 2,5-Diodoselenofeno.....	31
2.1.5. Preparação dos Ácidos Arilborônicos.....	32
2.2. Reações de Acoplamento Carbonilativo Entre 2-Iodoselenofeno e Álcoois.....	32
2.3. Reações de Acoplamento Carbonilativo Entre 2-Iodoselenofeno e Tióis.....	34
2.4. Reações de Acoplamento Carbonilativo Entre 2-Iodoselenofeno e Alquinos Terminais.....	35
2.5. Reações de Acoplamento Carbonilativo Entre Haloselenofeno e Aminas.....	37
2.6. Reações de Acoplamento Carbonilativo Entre 2-Iodoselenofeno e Ácidos Arilborônicos.....	54

Considerações Finais	65
Capítulo 3: Parte Experimental	68
3.1. Materiais e Métodos.....	69
3.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	69
3.1.2. Espectrometria de Massas.....	69
3.1.3. Rota-evaporadores.....	69
3.1.4. Destilador Horizontal.....	69
3.1.5. Solventes e Reagentes.....	70
3.2. Procedimentos Experimentais.....	70
3.2.1. Preparação do Complexo de PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	70
3.2.2. Preparação do Complexo de Pd(PPh ₃) ₄	71
3.2.3. Preparação do Ligante dppf.....	71
3.2.4. Preparação do Complexo de PdCl ₂ (MeCN) ₂	72
3.2.5. Preparação do Complexo de PdCl ₂ (dppf).....	72
3.2.6. Preparação do selenofeno.....	72
3.2.7. Preparação de 2-Iodoselenofeno 1a.....	72
3.2.8. Preparação de 2-Bromoselenofeno 1b.....	73
3.2.9. Preparação de 2,5-Diiodoselenofeno 1c.....	73
3.2.10. Procedimento Geral para as Reações de Acoplamento Carbonilativo Entre 2-Halosenofeno 1 e Aminas 2 Catalisadas por Pd(PPh ₃) ₄	74
Morfolino(selenofen-2-il)metanona (3a).....	74
Piperidin-1-il(selenofen-2-il)metanona (3b).....	75
<i>N,N</i> -dietilselenofeno-2-carboxamida (3c).....	75
<i>N</i> -benzilselenofeno-2-carboxamida (3d).....	75
Pirrolidin-1-il(selenofen-2-il)metanona (3e).....	76
<i>N</i> -alilselenofeno-2-carboxamida (3f).....	76
<i>N</i> -propilselenofeno-2-carboxamida (3g).....	76
<i>N</i> -(3-metoxipropil)selenofeno-2-carboxamida (3h).....	77
<i>N</i> -(3-hidroxipropil)selenofeno-2-carboxamida (3i).....	77
<i>N</i> -(2-hidroxietil)selenofeno-2-carboxamida (3j).....	77
<i>N, N</i> -dibenzilselenofeno-2-carboxamida (3k).....	78
<i>N,N</i> -dialilselenofeno-2-carboxamida (3l).....	78
<i>N</i> -(4-metilpentan-2-il)selenofeno-2-carboxamida (3m).....	78

<i>N</i> -(4-metoxibenzil)selenofeno-2-carboxamida (3n).....	79
<i>N</i> -butilselenofeno-2-carboxamida (3o).....	79
<i>N</i> -fenetilselenofeno-2-carboxamida (3p).....	79
3.2.11. Procedimento Geral para as Reações de Acoplamento Carbonilativo Entre 2,5-Diiodoselenofeno 1c e Aminas 2 Catalisadas por Pd(PPh ₃) ₄	80
<i>N</i> ² , <i>N</i> ⁵ -dibenzilselenofeno-2,5-dicarboxamida (4a).....	80
<i>N</i> ² , <i>N</i> ⁵ -dipiperidilselenofeno-2,5-dicarboxamida (4b).....	81
<i>N</i> ² , <i>N</i> ⁵ -bis(3-metoxipropil)selenofeno-2,5-dicarboxamida (4c).....	86
3.2.12. Procedimento Geral para Reações de Acoplamento Carbonilativo Entre 2-Iodoselenofeno 1a e Diaminas 5 Catalisadas por Pd(PPh ₃) ₄	59
<i>N</i> -[2-(selenofeno-2-carboxamido)piperidil]selenofeno-2-carboxamida (5a).....	82
<i>N</i> -[2-(selenofeno-2-carboxamido)etil]selenofeno-2-carboxamida (5b).....	82
<i>N</i> -[2-(selenofeno-2-carboxamido)propil]selenofeno-2-carboxamida (5c).....	83
3.2.13. Procedimento Geral para Obtenção dos Ácidos Arilborônicos 7	83
3.2.14. Procedimento Geral para a Reação de Acoplamento de Direto Entre 2-iodoselenofeno 1a e Ácido <i>p</i> -toluilborônico 7a Catalisada por Pd(OAc) ₂	84
3.2.15. Procedimento para Reação de Acoplamento de Direto entre 2-Bromoselenofeno 1b e Ácido <i>p</i> -Toluilborônico 7a Catalisada por Pd(PPh ₃) ₄	84
2- <i>p</i> -toluilselenofeno (78).....	85
3.2.16. Procedimento Geral para Reações de Acoplamento de Carbonilativo Entre 2-Iodoselenofeno 1a e Ácidos Arilborônicos 7 Catalisadas por Pd(PPh ₃) ₄	85
Selenofen-il(<i>p</i> -toluil)metanona (8a).....	86
(4-Metoxifenil)(selenofen-2-il)metanona (8b).....	85
(4-Clorofenil)(selenofen-2-il)metanona (8c).....	86
Mesitil(selenofen-2-il)metanona (8d).....	86
Fenil(selenofen-2-il)metanona (8g).....	86
Capítulo 4: Espectros Seleccionados	88
Anexos	117

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Estudo dos Catalisadores para a Reação de Acoplamento Carbonilativo Entre 2-Iodoselenofeno 1a e Morfolina 2a	38
Tabela 2-	Estudo das Bases e dos Solventes para a Reação de Acoplamento Carbonilativo Entre 2-Iodoselenofeno 1a e Morfolina 2a	41
Tabela 3-	Selenofeno-2-carboxiamidas 3 Preparadas a Partir da Reação de Acoplamento Carbonilativo Entre 1a e Diferentes Aminas 2	42
Tabela 4-	Selenofeno-2-carboxiamidas 3 Preparadas a Partir da Reação de Acoplamento Carbonilativo Entre 1b e Diferentes Aminas 2	50
Tabela 5-	Estudo dos Catalisadores para a Reação de Acoplamento Direto Entre 2-Iodoselenofeno 1a e Ácido <i>p</i> -Toluilborônico 7a	56
Tabela 6-	Estudo das Bases e dos Solventes para a Reação de Acoplamento Direto Entre 2-Iodoselenofeno 1a e Ácido <i>p</i> -Toluilborônico 7a	58
Tabela 7-	Arilselenofenil Cetonas 8 Preparadas a Partir da Reação de Acoplamento Carbonilativo Entre 1a e Ácidos Arilborônicos 7	61

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-	Ciclo Catalítico Proposto por Lin e Yamamoto para Formação de Carboxamidas.....	12
Figura 2-	Polímero Bidentado Misto de Paládio, Enxofre e Fosfina Suportado em Sílica.....	14
Figura 3-	Ciclo Catalítico Proposto por Suzuki e Colaboradores para Formação de Cetonas Biarílicas.....	21
Figura 4-	Sal de Imidazol Derivado da Tiouréia.....	22
Figura 5-	Selenofeno-2-carboxamidas Obtidas.....	38
Figura 6-	Ciclo Catalítico Proposto para Formação de Selenofeno-2-carboxamidas.....	48
Figura 7-	Ciclo Catalítico Proposto para Formação de Selenofenil-2-cetonas.....	64

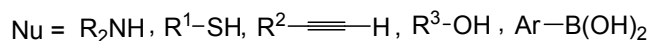
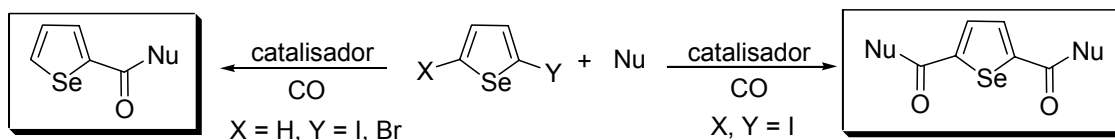
LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
TMEDA	Tetrametiletilenodiamina
Hz	Hertz
THF	Tetraidrofurano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetil sulfóxido
Ac	Acetil
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
TMS	Tetrametilsilano
dppf	Bis-Difenilfosfinoferroceno
dppe	Difenilfosfinoetano
DME	Dimetóxietano
Cy	Ciclohexila
HMTA	Hexametiltiofosforamida

Objetivo

Objetivo

O objetivo geral deste trabalho foi o estudo da reatividade de derivados halogenados de selenofeno na síntese de compostos heteroaromáticos substituídos, através de reações de acoplamento carbonilativo, catalisadas por metal de transição, utilizando diferentes espécies nucleofílicas. Para tanto, planejou-se utilizar aminas, tióis, alquinos terminais, álcoois e ácidos borônicos como nucleófilos, frente às reações de acoplamento carbonilativo envolvendo os derivados halogenados de selenofeno (Esquema 1).

**Esquema 1**

Introdução

Introdução

As reações de acoplamento carbonilativo catalisadas por metais de transição são de grande relevância na química orgânica.¹ Diversos haletos arílicos e nucleófilos, tais como álcoois,² aminas,³ organoboranas,⁴ organoestanho⁵ e alquinos terminais⁶ têm sido empregados neste tipo de reação. A versatilidade desta classe de reações permite a formação de inúmeros compostos carbonílicos, como, por exemplo, tioésteres, ácidos carboxílicos, aldeídos, hidrazidas, cetonas arílicas e alquinílicas, amidas e ésteres.⁷ Dentre estes, destacam-se os que apresentam anéis heteroaromáticos em sua estrutura, em virtude de muitas moléculas biologicamente ativas apresentarem tais unidades em seus esqueletos carbônicos. Alguns compostos carbonílicos com anéis heteroaromáticos incorporados à sua estrutura são utilizados no combate ao mal de Alzheimer e Parkinson, psicoses, esquizofrenia, depressão, anorexia e escleroses.⁸

Em geral, a crescente importância dos compostos contendo anéis heteroaromáticos, especialmente os que possuem cinco membros, se deve ao fato de estas unidades, tais como furanos, tiofenos, oxazóis, pirazóis e imidazóis, serem um alvo atrativo na química orgânica sintética.⁹ Inúmeras metodologias para a preparação de seus derivados vêm sendo descritas na literatura.¹⁰ Isso se deve, principalmente, à grande ocorrência destes compostos em produtos naturais, com diferentes atividades biológicas, como, por exemplo, antibacterianos,¹¹ antifúngicos,¹² inseticidas¹³ e antiviróticos.¹⁴

¹ (a) Ma, W. B.; Li, X. L.; Yang, J. M.; Liu, Z. L.; Chen, B. H.; Pan, X. F. *Synthesis* **2006**, 2489. (b) Karimi, F.; Langstrom, B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 2111.

² Crettaz, R.; Waser, J.; Bessard, Y. *Org. Process Res. Dev.* **2001**, *5*, 572. (b) Albanese-Walker, J.; Bazaral, C.; Leavey, T.; Dormer, P. G.; Murry, J. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2097.

³ Acs, P.; Muller, E.; Rangits, G.; Lorand, T.; Kollar, L. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 12051.

⁴ Couve-Bonnaire, S.; Carpentier, J. F.; Mortreux, A.; Castanet, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3689.

⁵ Ohe, T.; Motofusa, S.; Ohe, K.; Uemura, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 2149.

⁶ Haddad, N.; Tan, J.; Farina, V. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5031.

⁷ Brunet, J.-J.; Chauvin, R. *Chem. Soc. Rev.* **1995**, *24*, 89.

⁸ Böttcher, H.; Marz, J.; Greiner, H.; Harting, J.; Bartoszyk, G.; Seyfried, C. C van Amsterdam (Merck Patent GmbH, Germany) WO 2001007434, **2001**.

⁹ (a) Hojabri, L.; Hartikka, A.; Moghaddam, F. M.; Arvidsson, P. I. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 740.

(b) Yamamoto, H.; Sasaki, I.; Imagawa, H.; Nishizawa, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1399.

¹⁰ (a) Neochoritis, C.; Livadiotou, D.; Stephanidou-Stephanatou, J.; Tsoleridis, C. A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2275. (b) Perez, M.; Pleixats, R. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8355. (c) Oh, C. H.; Park, H. M.; Park, D. I. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1191.

¹¹ Matsuura, H.; Saxena, G.; Farmer, S. W.; Hancock, R. E.; Towers, G. H. N. *Plant. Med.* **1996**, *62*, 6566.

Estudos relatam, ainda, que esta classe de compostos apresenta propriedades eletrônicas e de óptica não linear interessantes.¹⁵

Em contrapartida, o heterociclo aromático de selênio, selenofeno e seus derivados halogenados,¹⁶ não foram muito utilizados como materiais de partida na preparação de produtos de interesse biológico, apesar de serem conhecidos há quase cinquenta anos. Recentemente, trabalhos relatam que compostos contendo a unidade selenofeno apresentam atividades biológicas, tais como antitumoral,¹⁷ antimicrobiana e antifúngica.¹⁸ Outros aspectos relevantes sobre estes compostos estão relacionados a excelentes propriedades elétricas, processabilidade, além de serem empregados na síntese de polímeros.¹⁹

Nos últimos anos, selenofeno e seus derivados halogenados vêm sendo sistematicamente estudados por nosso grupo de pesquisa. Estes compostos foram empregados como eletrófilos em várias reações de acoplamento catalisadas por sais de paládio ou cobre, visando à formação de novas ligações carbono-carbono,²⁰ carbono-nitrogênio²¹ e carbono-enxofre.²² Contudo, até a realização deste presente trabalho, não havia relatos na literatura da utilização de derivados halogenados de selenofeno em reações de acoplamento carbonilativo, visando à formação de amidas, cetonas, ésteres e tioésteres. Neste contexto, planejou-se estudar as reações de acoplamento carbonilativo

¹² Chan, G. F.; Q.; Towers, G. H. N.; Mitchell, J. C. *Phytochemistry* **1975**, *14*, 2295.

¹³ Iyengar, S.; Arnason, J. T.; Philogene, B. J. R.; Murand, P.; Werstink, N. H.; Timmins, G. *Pesticide Biochem. Physiol.* **1987**, *29*, 1.

¹⁴ Hudson, J. B.; Graham, E. A.; Towers, G. H. N.; Rossi, R.; Carpita, A.; Neri, D. *Chemosphere* **1989**, *19*, 1329.

¹⁵ (a) Rubio, L.; Lafuente, A.; Rodríguez, J. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5685. (b) Si, P. C.; Chi, Q. J.; Li, Z. S.; Ulstrup, J.; Moller, P. J.; Mortensen, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3888.

¹⁶ Gronowits, S. *Phosphorus, Sulphur and Silicon* **1998**, *136*, 59.

¹⁷ (a) Sharma, P.; Rosas, N.; Cabrera, A.; Toscano, A.; Silva, M. D.; Perez, D.; Velasco, L.; Perez, J.; Gutierrez, R. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 3286. (b) Shiah, H. S.; Lee, W. S.; Juang, S. H.; Hong, P. C.; Lung, C. C.; Chang, C. J.; Chou, K. M.; Chang, F. Y. *Biochem. Pharmacol.* **2007**, *73*, 610.

¹⁸ Abdel-Hafez, S. H. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 396.

¹⁹ (a) 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. (b) Crouch, D. J.; Skabara, P. J.; Lohr, J. E.; McDoual, J. J. W.; Heeney, M.; McCulloch, I.; Sparrowe, D.; Shkunov, M.; Coles, S. J.; Horton, P.N.; Hursthouse, M. B. *Chem. Mater.* **2006**, *17*, 6567. (c) Ong, T. T.; Ng, S. C.; Chan, H. S. O. *Polymer* **2003**, *44*, 5597. (d) Van, K. E.; Wakebe, T.; Andreaus, R.; Mohwald, H.; Schrof, W.; Belov, V.; Matsuda, H.; Rangel-Rojo, R. *Appl. Phys. Lett.* **1999**, *75*, 3312.

²⁰ Barros, O. S. D.; Favero, A.; Nogueira, C. W.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2179.

²¹ Barros, O. S. D.; Nogueira, C. W.; Stangherlin, E. C.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1552.

²² Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2647.

catalisadas por metais de transição, entre haloselenofenos e diferentes nucleófilos, tais como aminas, tióis, alquinos terminais, álcoois e ácidos borônicos. Porém, os estudos realizados no decorrer deste trabalho não possibilitaram o desenvolvimento de uma condição reacional para obtenção de ésteres, tioésteres e cetonas alquinílicas derivadas do selenofeno em bons rendimentos. No entanto, bons resultados foram obtidos quando se utilizaram aminas e ácidos borônicos como espécies nucleofílicas, visando à formação de amidas e cetonas, respectivamente. Desta forma, no Capítulo 1, é apresentada uma breve revisão da literatura das principais metodologias que empregaram aminas e ácidos borônicos como nucleófilos, haletos arílicos como eletrófilos, em reações de acoplamento carbonilativo, visando à formação de amidas e cetonas.

Capítulo 1
Revisão da Literatura

Revisão da Literatura

Reações químicas nas quais ocorre a formação de novas ligações carbono-carbono envolvendo a unidade monóxido de carbono (CO) são de grande relevância na síntese orgânica,²³ desde a descoberta da reação de hidroformilação, feita por Roelen em 1948.²⁴

As reações de acoplamento carbonilativas requerem a utilização de reagentes com alta reatividade²⁵ ou de metais de transição para a coordenação, os quais são responsáveis por promover a ativação da molécula de CO no meio reacional. As reações de carbonilação catalisadas por metais de transição possibilitam a obtenção de uma grande variedade de compostos carbonilados (aldeídos, cetonas, ácidos carboxílicos, ésteres, amidas, isocianatos)²⁶ e dicarbonilados (derivados de α -cetoácidos formados pela dupla carbonilação) dependendo das condições reacionais e do tipo de substrato empregado.²⁷

O desenvolvimento de diversos métodos para o aprimoramento da síntese de compostos carbonílicos, tais como de amidas e cetonas, têm sido descritos, devido principalmente ao fato de estas unidades estarem presentes na estrutura de diversas moléculas com atividade biológica e ainda serem utilizadas como intermediários sintéticos na preparação de moléculas mais complexas.²⁸

As reações de acoplamento carbonilativo catalisadas por metais de transição, visando à obtenção de amidas e cetonas, têm sido empregadas em uma variedade de transformações sintéticas, contudo a utilização de

²³ (a) 'Organic Synthesis via Metal Carbonyls', Ed I Wender and P. Pino, Wiley Interscience, New York, Vol 1, 1968, Vol 2, 1977. (b) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518. (c) Koch, P. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *25*, 2087. (d) Miller, P. W.; Long, N. J.; Mello, A. J.; Vilar, R.; Passchier, J.; Gee, A. *Chem. Comm.* **2006**, 546.

²⁴ Roelen, O. *Angew. Chem.* **1948**, *60*, 62.

²⁵ Narayana, C.; Periasamy, M. *Synthesis* **1985**, 253.

²⁶ Thompson, D. J. 'Comprehensive Organic Chemistry' ed B. M. Trost, Pergamon Press, Oxford, 1991, Vol 3, p 1015.

²⁷ Collin, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1988**, 976.

²⁸ (a) Balasubramanian, M.; Keay, J. G. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Mckillop, A., Ed.; Pergamon: Oxford, 1995; Vol. 5. Cap. 5. (b) Mitsch, A.; Wibner, P.; Silber, K.; Haebel, P.; Sattler, I.; Klebeb, G.; Schlitzera, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 4585.

organocalcogênios neste tipo de reações tem permanecido quase que inexplorada.²⁹ Isso é consequência do fato de que se acreditava que compostos de enxofre, selênio e telúrio se ligavam fortemente ao catalisador metálico e acabavam por envenená-lo, tornando-o inativo no meio reacional. Com o passar dos anos, esta idéia tornou-se obsoleta e, atualmente, trabalhos utilizando reações de acoplamento carbonilativo, catalisadas por metais de transição, envolvendo moléculas que contêm átomo de calcogênio, têm sido reportados.³⁰

A relevância da utilização dos compostos de organocalcogênios é pautada em aspectos referentes ao seu papel central na síntese de uma variedade de compostos biologicamente ativos,³¹ como agentes antivirais, anticâncer, e à sua versatilidade como intermediários sintéticos.³²

Dado ao grande número de metodologias que levam à formação de amidas e cetonas, neste trabalho, serão revisadas somente as principais metodologias para obtenção de aril carboxamidas e cetonas biarílicas a partir de reações de acoplamento carbonilativo catalisadas por metais de transição.

Posteriormente, serão abordados os principais trabalhos que relatam o emprego de compostos que contêm átomos de calcogênios, em reações de acoplamento carbonilativo catalisadas por metais de transição.

²⁹ Kang, S.-K.; Lee, S.-W.; Ryu, H.-C. *Chem. Comm.* **1999**, 2117.

³⁰ (a) Sun, A.-M.; Huang, X. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13201. (b) Kawakami, J.-I.; Mihara, I.; Takeba, M.; Ogawa, A.; Sonoda, N. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3521.

³¹ (a) Krief, A.; Derock, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3083. (b) Klayman, D. L.; Günter, W. H. H. In *Organoselenium compounds: Their Chemistry and Biology*, Wiley-Interscience: New York, **1973**. (c) May, S. W.; Pollock, S. H. *Drugs* **1998**, *56*, 959. (d) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255.

³² (a) Nicolaou, K. C.; Petasi, N. A. *Selenium in Natural Products Synthesis*; CIS: Philadelphia, PA, 1984. (b) Liotta, D. *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 28. (c) Irgolic, K. J. *The Organic Chemistry of Tellurium*; Gordon and Breach Science Publisher: New York, 1974. (d) Patai, S. *The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds, Vol 2*; Wiley: New York, 1987. (e) Moro, A. V.; Nogueira, C. W.; Barbosa, N. B. V.; Menezes, P. H.; Rocha, J. B. T.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5257. (f) Stefani, H. A.; Cella, R.; Dorr, F. A.; Pereira, C. M. P.; Gomes, F. P.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2001.

que, posteriormente, sofre a eliminação redutiva (**V**), formando a amida desejada e restituindo a espécie de Pd(0) ativa no ciclo.

O caminho **B** envolve a etapa (**VI**) de inserção migratória do monóxido de carbono no intermediário de R(CO)PdX, previamente formado, gerando a espécie de haleto de acilpaládio **b**. Em seguida, ocorre o ataque da amina (**VII**) à espécie RCOPdX na presença da base, seguido pela eliminação redutiva da amida e restituição da espécie da Pd(0) ativa no ciclo.

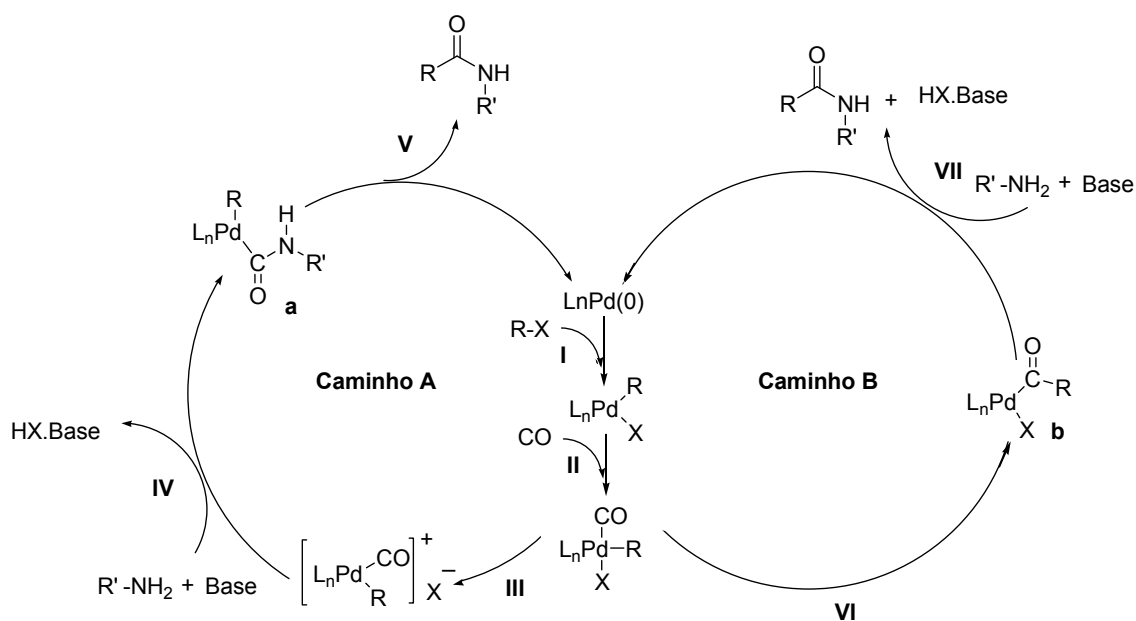


Figura 1

Outra metodologia para síntese de aril carboxamidas foi desenvolvida por Beller e colaboradores. Através deste trabalho, foi possível a síntese total de receptores de serotonina (5-HT) subtipo 2a.⁸ A presente metodologia empregou as reações de acoplamento carbonilativo entre a *N*-benzilpiperazina **22** e os haletos arílicos e heteroarílicos **21**, sob pressão de CO (16-25 bar), visando à formação das carboxamidas **23**. Para tanto foram utilizados $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ (1 mol%) e dppf (3mol%), como catalisador e ligante, respectivamente (Esquema 6).⁴¹ Os produtos correspondentes foram obtidos em rendimentos que variaram de 85-99%.

⁴¹ Kumar, K.; Michalik, D.; Castro, I. G.; Tillack, A.; Zapf, A.; Arlt, M.; Heinrich, T.; Böttcher, H.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 746.

1.2. SÍNTESE DE CETONAS BIARÍLICAS

Cetonas biarílicas são importantes moléculas-alvo na síntese orgânica. A unidade cetona biarílica pode ser encontrada na estrutura de muitos produtos naturais que apresentam atividade biológica, tais como a Cotoína e a Papaveralina (Figura 3). Esta unidade ainda está presente em produtos sintéticos como antiinflamatórios não-esteróides (ácido tioaprofênico, Suprofeno, Isoxepac), ansiolíticos benzodiazepínicos (iminas acíclicas), antibióticos (derivados de Antraciclina e antraquinona)⁴⁸

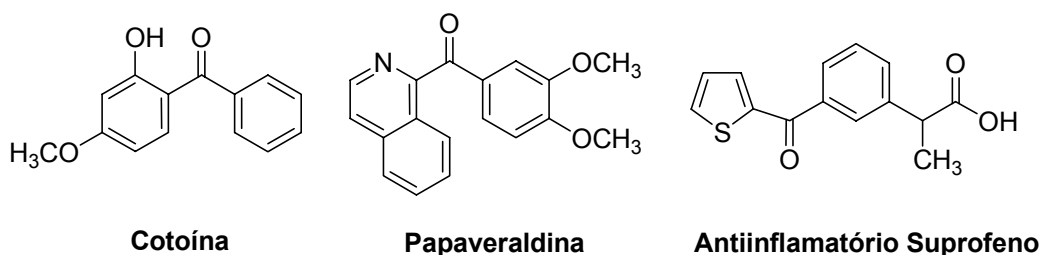
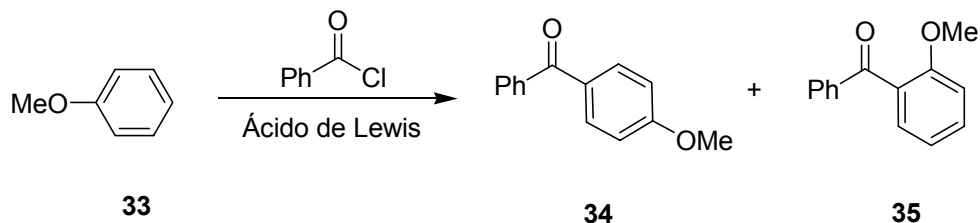


Figura 3

A síntese de cetonas biarílicas a partir de arenos, haletos de acil arila e ácidos de Lewis (reação de Friedel-Craft) é um dos métodos mais difundidos para formação de cetonas biarílicas.⁴⁹ A grande desvantagem apresentada por esta metodologia é a preparação prévia do haleto de acil arila. Outro inconveniente relacionado a esta reação é que pode haver a formação tanto do produto *orto* substituído **35** quanto do *para* substituído **34**, e a razão entre ambos está estritamente relacionada com o ácido de Lewis empregado (Esquema 10).⁵⁰



Esquema 10

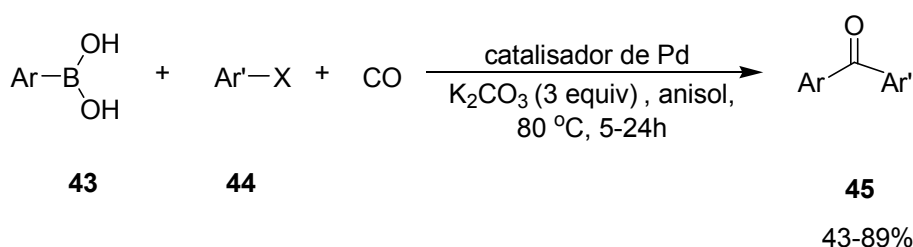
⁴⁸ “The Merck Index” ed. S. Budavari, 14^a ed, Merck & Co, Rahway, USA, 2006.

⁴⁹ Olah, G. A. ‘Friedel-Craft Chemistry’, Wiley Interscience New York, 1973.

⁵⁰ Tsukervanik, I. P.; Veber, N. V. *Dokl. Akad. Nauk. SSSR*, **1968**, *180*, 892.

diversos grupos funcionais presentes no material de partida, já os ácidos borônicos são mais seletivos e toleram a presença de diversos grupos funcionais.⁶⁰

Em 1998, Suzuki e colaboradores deram continuidade aos seus estudos de reações carbonilativas catalisadas por sais de paládio e descreveram a síntese de cetonas biarílicas a partir da reação de ácidos arilborônicos **43**, com iodetos, brometos e triflatos arílicos **44**.⁶¹ A melhor condição encontrada para a reação de acoplamento carbonilativo entre iodetos arílicos com ácidos arilborônicos foi a condição previamente descrita pelo próprio grupo de pesquisa (Esquema 12).⁵⁷ Já para os brometos e triflatos, foi necessária a troca do catalisador para PdCl₂(dppf)₂ (3-5 mol%) e a adição de KI (3 equivalentes) ao meio reacional (Esquema 13). Através desta metodologia, foi possível a formação de cetonas biarílicas **45** em bons rendimentos, que variaram entre 43-89%.



Condição para X = I : PdCl₂(PPh₃)₂ (3 mol%)

Condição para X = Br, OTf : PdCl₂(dppf)₂ (3-5 mol%) e KI (3 equiv)

Ar = Ph, *p*-MePh, *p*-FPh, *p*-BrPh, *p*-MeOPh, 2,4,6-Me₃Ph, *o*-MePh, naftila

Ar' = Ph, *p*-NO₂Ph, *p*-CF₃Ph, *p*-BrPh, *p*-Me₂NPh, *o*-MePh, 2,4,6-Me₃Ph, 2-tienila, 2-piridila, 2-furila, 3-benzotienila, 3-quinolina

Esquema 13

O ciclo catalítico proposto pelos autores para a formação das cetonas biarílicas ocorre através do caminho **A**, pelo caminho **B**, ocorre a formação do produto de acoplamento direto, sem a carbonilação, conforme indicado na Figura 4. O caminho **A** inicia-se com a adição oxidativa (**I**) do haleto arílico (Ar-X) à espécie de Pd(0) ativa no ciclo catalítico, formando o intermediário de Ar-Pd-X. Após esta etapa, ocorre a inserção migratória do monóxido de carbono

⁶⁰ (a) Miyaura, N. *Advances in Metal-Organic Chemistry*; Liebeskind, L. S.; Ed.; JAI: London, 1998; Vol 6, p 187. (b) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 147.

⁶¹ Ishiyama, T.; Kizaki, H.; Hayashi, T.; Suzuki, A.; Miyaura N. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4726.

(II), que dará origem à espécie ArCO-Pd-X, que é seguida pela transmetalção (III) entre o intermediário previamente formado e o ácido borônico ativado pela base. Subseqüentemente, ocorre a eliminação redutiva (IV) da cetona desejada, e a espécie de Pd(0) ativa no ciclo é restituída. A diferença entre os dois caminhos

pode ser evidenciada após a etapa de adição oxidativa (I), quando o intermediário Ar-Pd-X não sofre a inserção migratória do monóxido de carbono e sim a transmetalção (V) com ácido borônico, seguida pela eliminação redutiva (VI) do produto de acoplamento direto.

Segundo os autores, a presença de grupamentos retiradores de elétrons no anel aromático do haleto arílico retarda a inserção do CO ao intermediário ArPdX e acelera a velocidade da etapa de transmetalção (V) para a geração da espécie de Ar'-Pd-Ar, que, posteriormente, sofre eliminação redutiva (VI) e origina o produto de acoplamento direto. Em contrapartida, estudos da influência dos substituintes do ácido arilborônico no direcionamento da formação do produto de acoplamento direto ou carbonilativo não foram realizados.

Quando brometos e triflatos arílicos foram utilizados, a adição do sal de iodo (KI) se fez necessária para a geração *in situ* do intermediário de Ar-Pd-I. Este intermediário apresenta maior reatividade frente à etapa seguinte de inserção migratória do CO, se comparado às espécies análogas de Ar-Pd-Br ou Ar-Pd-OTf.

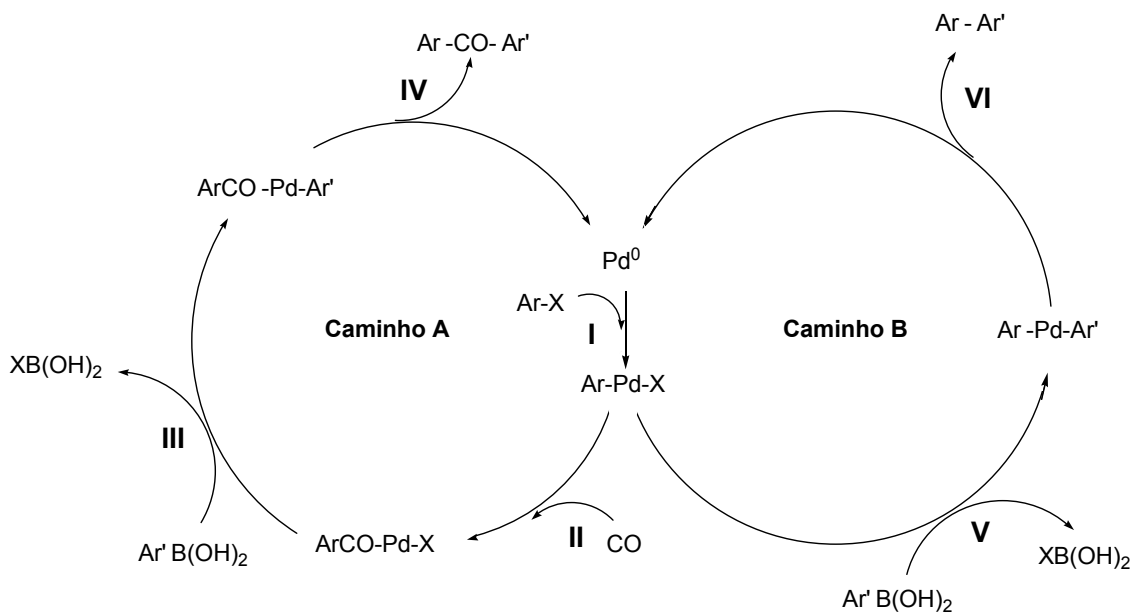


Figura 4

Atualmente, as reações de acoplamento carbonilativo entre haletos orgânicos e organoboranas são conhecidas como reações de acoplamento carbonilativo de Suzuki, em homenagem ao pesquisador que deu grandes contribuições para o desenvolvimento destas reações.

Uma variação para a reação de acoplamento carbonilativo de Suzuki, visando à síntese de cetonas biarílicas, empregando o uso de um ligante heterocíclico derivado da tiouréia, foi estudada por Chen e colaboradores. Neste trabalho, foi investigado o comportamento do ligante frente às reações de acoplamento carbonilativo, na ausência de ligantes fosfinas e sob condições aeróbicas (Figura 5).⁶²

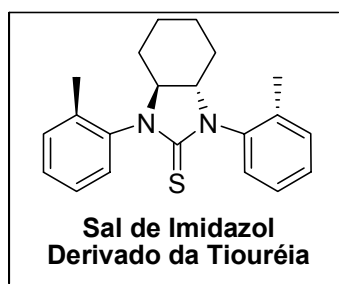
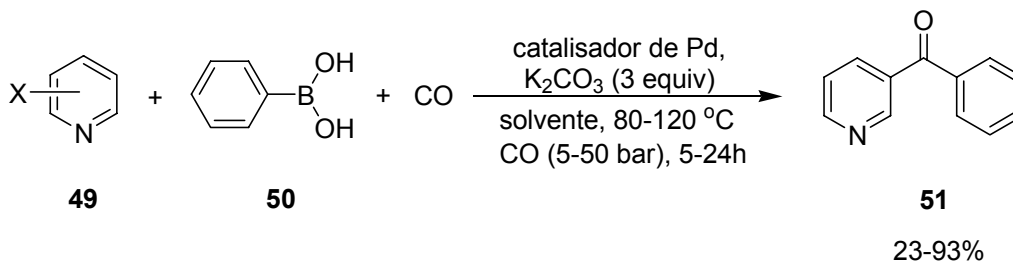


Figura 5

⁶² Mingji, D.; Liang, B.; Wang, C.; You, Z.; Xiang, J.; Dong, G.; Chen, J.; Yang, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1669.

longos tempos reacionais. A formação dos produtos desejados **51** não foi satisfatória quando cloretos piridínicos foram empregados, neste caso os rendimentos ficaram entre 6-18%.



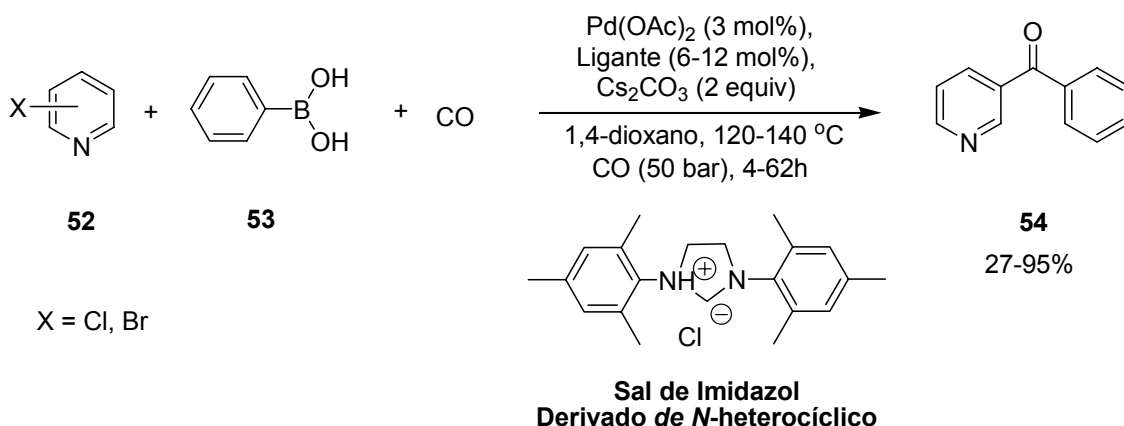
X = 4-I, 4-Br, 2-I, 2-Br, 3-Br

Catalisador = $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{PdCl}_2(\text{PCy}_3)_2$, PdCl_2

Solvente = THF ou anisol

Esquema 15

Outra metodologia para síntese de cetonas derivadas da piridina foi desenvolvida pelo mesmo grupo de pesquisa de Castanet e colaboradores.^{64a} Nesse trabalho, foi sintetizado um novo ligante derivado de um carbeno *N*-heterocíclico, o qual foi empregado nas reações de carbonilação. Nesse sentido, foram empregados brometos e cloretos piridínicos **52**, ácidos borônicos **53**, na presença de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3 mol%) e do ligante (6-12 mol%) para obtenção das cetonas α -piridínicas. O uso desse ligante de carbeno possibilitou a formação das respectivas cetonas **54** em bons rendimentos, a partir destes substratos pouco reativos (Esquema 16).

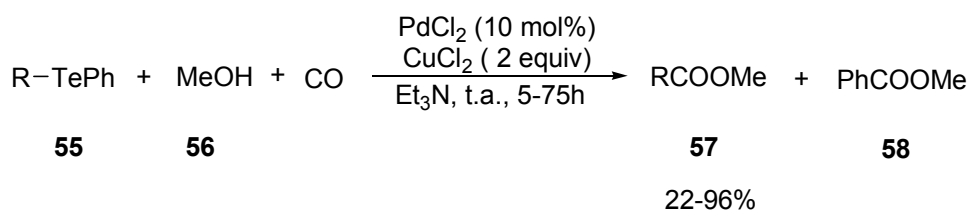


Esquema 16

1.3 REAÇÕES DE ACOPLAMENTO CARBONILATIVO CATALISADAS POR METAIS DE TRANSIÇÃO ENVOLVENDO COMPOSTOS DE ORGANOCALCOGÊNIOS

As primeiras reações de acoplamento carbonilativo catalisadas por metais de transição que empregaram organocalcogênios foram descritas na década de 1960.⁶⁵ Esses protocolos usaram complexos carbonil metálicos, tal como Co(CO)₈, para promover a formação de tioésteres e tiolactamas a partir de tióis e dissulfetos. Posteriormente, estes carbonil complexos foram empregados na obtenção de seleno e teluroésteres.⁶⁶

Em 1987, Uemura e colaboradores⁶⁷ empregaram as reações de acoplamento carbonilativo visando à formação de metil carboxilatos, a partir da reação de teluretos orgânicos e MeOH (Esquema 17). Para tanto, foram utilizados os teluretos **55** com quantidades catalíticas de PdCl₂, 2 equivalentes do reoxidante CuCl₂, Et₃N, em MeOH, sob atmosfera de CO. A obtenção dos metil carboxilados **57** foi alcançada em rendimentos que ficaram entre 23-96%. Os teluretos vinílicos de configuração (*Z*) empregados nestas reações, formaram os produtos desejados com total retenção da configuração. A presente metodologia não se mostrou tolerante à presença de grupamento NH₂ no anel aromático do (*Z*)-telureto vinílico.



R = (*Z*) ou (*E*)CH=CHPh, (*Z*)CH=CH*p*-MeOPh, (*Z*)CH=CH*p*-ClPh, (*Z*)CH=CH*p*-MePh, (*Z*)CH=CH*o*-ClPh, (*Z*)CH=CHCO₂Et, CPh, Ph

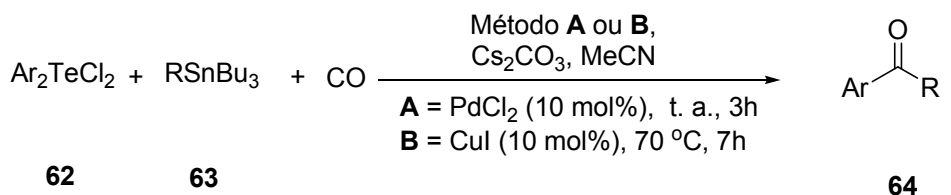
Esquema 17

Uma interessante metodologia para formação de (*Z*)-1,2-bis-(ariltio)-1-alquenos e (*Z*)-1,2-bis-(arilseleno)-1-alquenos, através de reações de acoplamento carbonilativas catalisadas por paládio, foi desenvolvida por

⁶⁵ Holmquist, H. E.; Carnahan, J. E. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 2240.

⁶⁶ Takahashi, H.; Ohe, K.; Uemura, S.; Sugita, N. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *334*, C43.

⁶⁷ Ohe, K.; Takahashi, H.; Uemura, S.; Sugita, N. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4859.



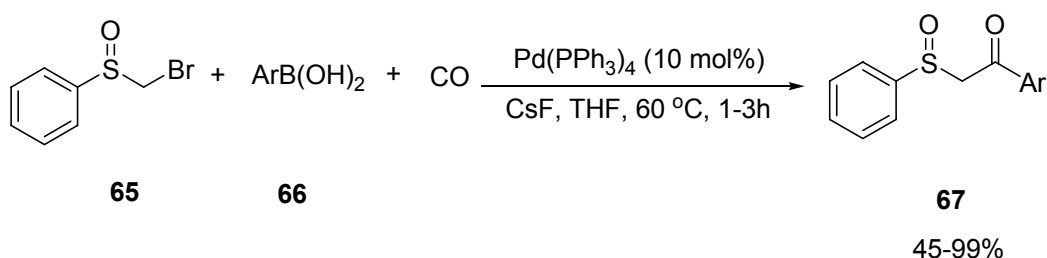
52-90%

Ar = Ph, *p*-MeOPh

R = 2-tiofenila, 2-furila, Ph, α -estirila

Esquema 19

As reações de acoplamento carbonilativo envolvendo organocalcogêneos também foram alvo de estudos de Mollar e colaboradores.⁶⁹ Os autores estudaram as reações entre α -bromosulfóxidos **65**, ácidos aril e heteroaril borônicos **66**, Pd(PPh₃)₄ (10 mol%) como catalisador, CsF como base, sob atmosfera de CO, visando à formação de β -ceto sulfóxidos **67** (Esquema 20). Os rendimentos para os produtos desejados variaram entre 45-99%. Os menores rendimentos foram obtidos quando havia grupamentos retiradores de elétrons no anel aromático da organoborana.



Ar = (H, *p*-MeO, *m*-MeO, *o*-MeO, *o*-Me, *p*-Br, *o*-Br, *p*-CF₃, *m*-NO₂)Ph, 2-tiofenila

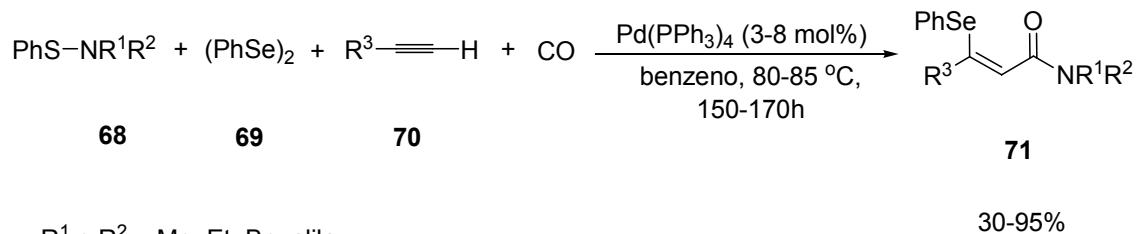
Esquema 20

Estudos de reações carbonilativas entre multicomponentes catalisadas por paládio foram realizados por Knapton e Meyer.⁷⁰ Nesse protocolo, os autores relataram a obtenção de (*Z*)- β -selenil acrilamidas **71** a partir da reação entre sulfenamidas **68**, alquinos **70**, difenil disseleneto **69** e CO, na presença de Pd(PPh₃)₄ como catalisador (Esquema 21). A metodologia desenvolvida mostrou-se tolerante a vários grupos funcionais, porém, nos casos em que os grupamentos CH₃ ou OH estavam presentes na estrutura do alquino, os

⁶⁹ Medio-Simon, M.; Mollar, C.; Rodríguez, N.; Asensio, G. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4669.

⁷⁰ Knapton, D. J.; Meyer, T. Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 785.

produtos desejados não foram observados. Através desta metodologia, foi possível a síntese de uma variedade de (Z)-β-selenil acrilamidas **71** em rendimentos que variaram de 30-95%.



R¹ e R² = Me, Et, Bn, alila

R³ = (CH₂)₂CH₃, (CH₂)₃CN, (CH₂)₃OCOCH₃, Ph, Me, Et, (CH₂)₂CN, CH₂NMe₂, Pr, (CH₂)₃Cl, (CH₂)₇CH₃

Esquema 21

Capítulo 2

Apresentação e Discussão dos Resultados

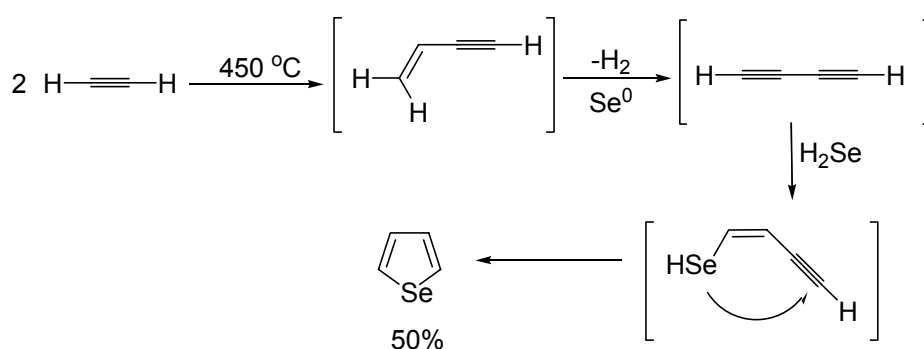
APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A seguir, serão apresentados e analisados os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho. Primeiramente, será abordada a síntese dos principais materiais de partida. Posteriormente, estudos das reações de acoplamento carbonilativo catalisadas por paládio, empregando haloselenofenos como eletrófilos e diferentes nucleófilos, tais como aminas, alquinos terminais, álcoois, tióis e ácidos borônicos serão relatados e discutidos.

2.1. SÍNTESE DOS PRINCIPAIS MATERIAIS DE PARTIDA

2.1.1. PREPARAÇÃO DO SELENOFENO

O selenofeno foi obtido através da utilização de uma coluna de vidro, aquecida a 450 °C, contendo sílica gel e Se⁰, na qual foi passada um fluxo de gás acetileno, durante 18h. O rendimento obtido para o composto foi de 50%.⁷¹ Acredita-se que, a altas temperaturas, ocorre uma reação de adição entre duas moléculas de acetileno, formando o diacetileno. Subseqüentemente, uma molécula de H₂Se, anteriormente formada, adiciona-se ao diacetileno, dando origem ao selenol enínico, que sofre a ciclização, gerando o selenofeno (Esquema 22).

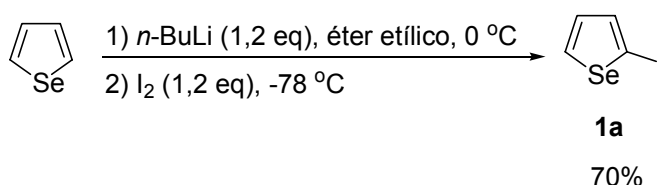


Esquema 22

⁷¹ Gronowits, S.; Fredj, T.; Moberg-Ogard, A.; Tregge, L. *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, *13*, 1319.

2.1.2. PREPARAÇÃO DO 2-IODOSELENOFENO

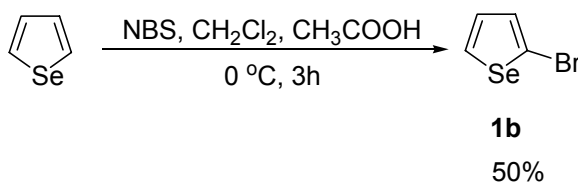
O composto 2-iodoselenofeno **1a** foi obtido através da reação de metalação do selenofeno, na posição 2 do anel, com 1,2 equivalentes de *n*-BuLi gerando o derivado litiado. A esta espécie foi adicionado iodo molecular (1,2 equivalentes), para fazer a captura do ânion formado. Após a purificação por destilação, o produto foi obtido em 70% de rendimento (Esquema 23).⁷²



Esquema 23

2.1.3. PREPARAÇÃO DO 2-BROMOSELENOFENO

O composto 2-bromoselenofeno **1b** foi preparado a partir da bromação da posição 2 do anel do selenofeno, adicionando-se NBS a uma mistura de selenofeno, CH₂Cl₂ e ácido acético. Posteriormente, foi realizada a purificação do produto por destilação, obtendo-se 2-bromoselenofeno 50% de rendimento (Esquema 24).⁷³



Esquema 24

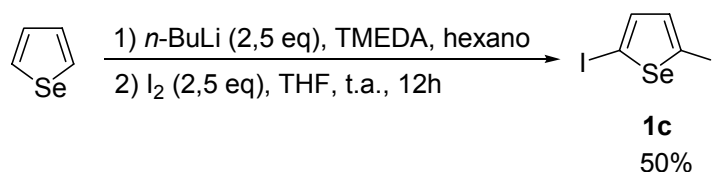
2.1.4. PREPARAÇÃO DO 2,5-DIIODOSELENOFENO

O composto 2,5-diiodoselenofeno **1c** foi sintetizado através da reação de dimetalção, tratando-se o selenofeno com 2,5 equivalentes de *n*-BuLi e de TMEDA para gerar a espécie dilitiada. A esta espécie foram adicionados 2,5 equivalentes de iodo molecular, para fazer a captura do diânion formado. Após

⁷² Takahashi, K.; Tarutani, S. *Heterocycles* **1996**, 43, 1927.

⁷³ Nakayama, J.; Dong, H.; Sawada, K.; Ishii, A.; Kumakura, S. *Tetrahedron* **1996**, 52, 471.

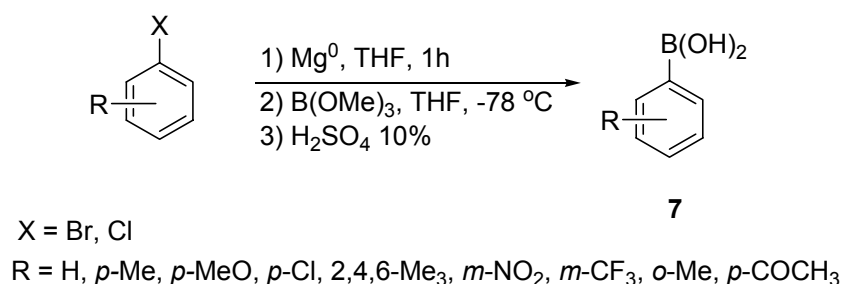
purificação por destilação, o produto **1c** foi obtido em 50% de rendimento (Esquema 25).



Esquema 25

2.1.5. PREPARAÇÃO DOS ÁCIDOS ARILBORÔNICOS

Os ácidos arilborônicos **7** foram obtidos através da geração *in situ* do organomagnésio correspondente em THF e posterior adição desta espécie a uma solução contendo trimetil borato e THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Deixou-se a temperatura voltar à temperatura ambiente e adicionou-se H_2SO_4 10% para efetuar a hidrólise (Esquema 26).



Esquema 26

2.2. REAÇÕES DE ACOPLAMENTO CARBONILATIVO ENTRE 2-IODOSELENOFENO E ÁLCOOIS

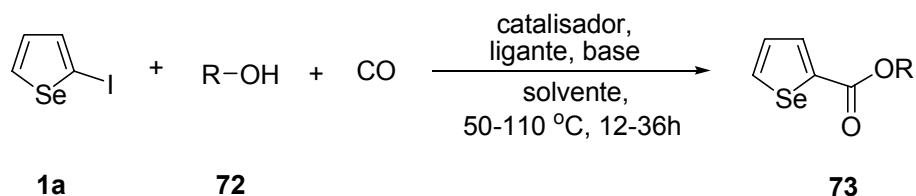
O nosso grupo de pesquisa vem atuando nos últimos anos na síntese,⁷⁴ aplicação sintética⁷⁵ e avaliação toxicológica e farmacológica⁷⁶ de compostos

⁷⁴ (a) Braga, A. L.; Vargas, F.; Zeni, G.; Silveira, C. C.; Andrade, L. H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4399. (b) Zeni, G.; Stracke, M. P.; Nogueira, C. W.; Braga, A. L.; Menezes, P. H.; Stefani, H. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1135. (c) Zeni, G.; Barros, O. S. D.; Moro, A. V.; Braga, A. L.; Peppe, C. *Chem. Commun.* **2003**, 1258. (d) Barros, O. S. D.; Lang, E. S.; Peppe, C.; Zeni, G. *Synlett* **2003**, 1725.

⁷⁵ (a) Silveira, C. C.; Braga, A. L.; Vieira, A. S.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2003**, *44*, 684. (b) Braga, A. L.; Rhoden, C. R. B.; Zeni, G.; Silveira, C. C.; Andrade, L. H. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *682*, 35. (c) Zeni, G.; Stracke, M. P.; Lissner, E.; Braga, A. L. *Synlett* **2003**, 1880. (d) Zeni, G.; Nogueira, C. W.; Pena, J. M.; Pilissão, C.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Rocha, J. B. T. *Synlett* **2003**, 579. (e) Silveira, C. C.; Braga, A. L.; Guerra, R. B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3395. (f) Zeni, G.; Perin, G.; Cella, R.; Jacob, R. G.; Braga, A. L.; Silveira, C. C.; Stefani, H. A. *Synlett* **2002**, 975. (g) Zeni, G.; Alves, D.; Pena, J. M.; Braga, A. L.; Stefani, H. A.; Nogueira, C. W. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 803.

que contêm átomos de calcogênios. Em virtude disso, o presente trabalho propôs-se a examinar novas metodologias para promover reações de acoplamento carbonilativo entre eletrófilos que contêm selênio em sua estrutura e diferentes nucleófilos.

Dessa forma, iniciaram-se os estudos das reações de acoplamento carbonilativo empregando-se diferentes álcoois **72**, tais como butanol e etanol, e 2-iodoselenofeno. Nesse sentido, algumas metodologias já descritas na literatura,⁷⁷ tanto para o acoplamento direto, quanto para o carbonilativo, entre haletos arílicos e heteroarílicos e nucleófilos foram testadas, visando à formação dos selenofeno-2-carboxilatos **73** (Esquema 27).



R = Me, Et, Bu, Ph, CH₃(CH₂)₉

Catalisador = Pd(OAc)₂, Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂, PdCl₂, CuI, CuCl₂

Ligante = PPh₃, dppf, 1,10-fenantrolina

Base = Et₃N, Et₂NH, Na₂CO₃, K₂CO₃, NaOAc, KOH, Cs₂CO₃

Solvente = tolueno, Et₃N, 1,4-dioxano, R-OH

Esquema 27

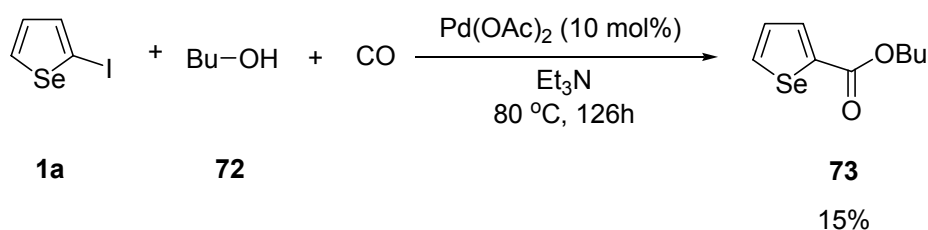
Nestes estudos, a atividade catalítica de diversos sais de cobre e paládio, como, por exemplo, CuI, CuCl₂, Pd(PPh₃)₄, PdCl₂, e a adição de ligantes como 1,10-fenantrolina e dppf foram avaliadas. O emprego de diferentes bases foi realizado, sendo utilizadas bases inorgânicas, como Na₂CO₃ e KOH, e orgânicas, como Et₃N e Et₂NH. Outro aspecto analisado para a reação foi o solvente. Em grande parte das condições reacionais

⁷⁶ (a) Borges, L. P.; Borges, V. C.; Moro, A. V.; Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T.; Zeni, G. *Toxicology* **2005**, *210*, 1. (b) Gonçalves, C. E. P.; Araldi, D.; Panatieri, R. B.; Rocha, J. B. T.; Zeni, G.; Nogueira, C. W. *Life Sciences* **2005**, *76*, 2221. (c) Santos, F. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T.; Weis, S. N.; Fachinotto, J. M.; Fávero, A. M.; Nogueira, C. W. *Chem. Bio. Interactions* **2005**, *151*, 159.

⁷⁷ (a) A. Schoenberg, I. Bartoletti, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3318. (b) Kalinin, V. N.; Shostakovsky, M. V.; Ponomaryov, A. B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4073. (c) Kihlberg, T.; Långström, B. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9201. (d) Wolter, M.; Nordmann, G.; Job, G. E.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 973.

empregadas, o solvente utilizado foi o próprio álcool, porém, em alguns casos, foram usados tolueno ou Et₃N. A temperatura e o tempo reacional também foram variados, ficando entre 50-110 °C e 12-36h, respectivamente.

Contudo, somente a condição reacional que empregou 2-iodoselenofeno e butanol como nucleófilo e solvente proporcionou a formação do éster, porém, em baixo rendimento, apenas 15%. Esta metodologia fez uso de Pd(OAc)₂ (10 mol%) como catalisador, Et₃N como base, sob atmosfera de CO e aquecimento de 80 °C durante 12 h (Esquema 28). Nas demais condições reacionais avaliadas não houve formação do produto desejado **73**. Em todas as reações foi verificada a formação de grandes quantidades do dímero do selenofeno.



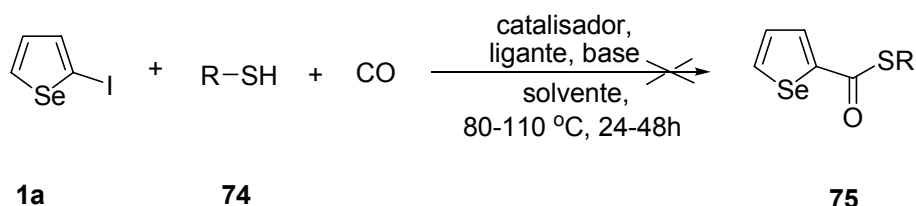
Esquema 28

2.3. REAÇÕES DE ACOPLAMENTO CARBONILATIVO ENTRE HALOSELENOFENO E TIÓIS

Com o objetivo de investigar as reações de acoplamento carbonilativo entre haloselenofenos e diferentes nucleófilos, empregou-se o uso de tióis, visando à formação dos correspondentes selenofeno-2-carbotiolatos **75**.

Dessa forma, foram realizadas reações de acoplamento carbonilativo entre 2-iodoselenofeno **1a** e diferentes tióis **74** (Esquema 29). Para tanto, o desempenho de alguns catalisadores de paládio e cobre, ligantes derivados de fosfinas, bases e solventes foram avaliados, com o intuito de se chegar à melhor condição para a reação. As temperaturas reacionais variaram entre 80-110 °C e os tempos entre 24-48h.

No entanto, os estudos realizados não possibilitaram a formação do tioéster desejado **75**. Foi observada, contudo a formação do dímero do selenofeno em todas as reações realizadas.

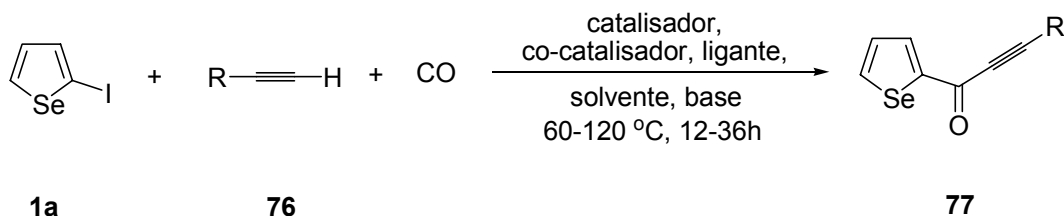


R = *n*-Pr, Ph, CH₃(CH₂)₁₁
 Catalisador = Pd(OAc)₂, Pd(PPh₃)₄, CuI
 Ligante = PPh₃, dppf
 Base = Et₃N, Na₂CO₃, KOH, K₃PO₄
 Solvente = tolueno, R-SH

Esquema 29

2.4. REAÇÕES DE ACOPLAMENTO CARBONILATIVO ENTRE HALOSELENOFENO E ALQUINOS TERMINAIS

No intuito de dar continuidade aos estudos das reações de acoplamento carbonilativo, a formação de alquinil aril cetonas, empregando-se iodoselefenol e alquinos terminais, também foi verificada. Em virtude disso, diversas metodologias previamente descritas,⁷⁸ dentre elas, a desenvolvida por Catellani e colaboradores, foram avaliadas para esta reação.⁷⁹



R = Ph, CH₃(CH₂)₅, CH₃(CH₂)₄, CH₂OH
 Catalisador = Pd(OAc)₂, Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(dppf), PdCl₂(PPh₃)₂
 Ligante = PPh₃, dppe
 Co-catalisador = CuI
 Base = Et₃N, Et₂NH, Na₂CO₃, KOH, K₃PO₄, K₂CO₃
 Solvente = tolueno, DMF, THF, anisol

21-42%

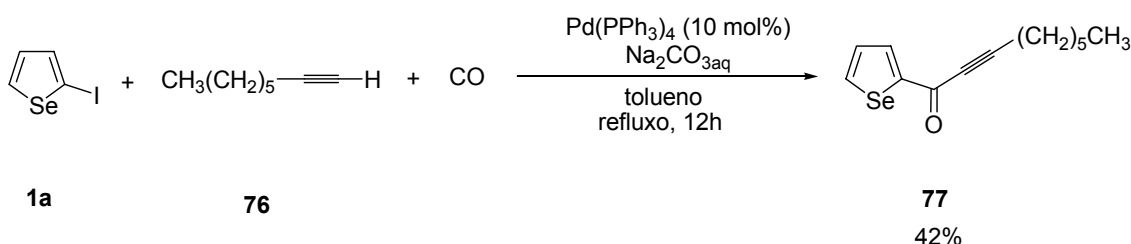
Esquema 30

⁷⁸ (a) Kalinin, V. N.; Shostakovsky, M. V.; Ponomaryov, A. B. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 373. (b) Ciattini, P. G.; Morera, E.; Ortar, G. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6449.

⁷⁹ Brocato, E.; Castagnoli, C.; Catellani, M.; Chiusoli, G. P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7433.

Estudos das reações de acoplamento carbonilativo de 2-iodoselenofeno **1a** frente a diversos alquinos terminais **76** foram realizados. Foram testadas diversas condições reacionais, visando à obtenção de uma condição ótima para síntese de alquinil aril cetonas **77** (Esquema 30). Foram avaliados alguns catalisadores de paládio, como, por exemplo, Pd(OAc)₂ e PdCl₂(PPh₃)₂ e ligantes derivados de fosfinas, tais como dppe e PPh₃. Em alguns casos, foi realizada a adição de CuI, que atuou como co-catalisador, juntamente com o sal de paládio. Bases orgânicas como Et₂NH e Et₃N, bem como inorgânicas, como K₃PO₄ e K₂CO₃, foram empregadas. Os solventes usados nos testes reacionais foram aquecidos a temperaturas que variaram entre 60-120 °C, no período de 12-36h.

As alquinil aril cetonas **77** foram obtidas empregando-se algumas das condições acima descritas, contudo os rendimentos ficaram na faixa de 21-42%. A condição estudada que proporcionou o melhor rendimento para o produto desejado, foi a que envolveu 2-iodoselenofeno, 1-octino, Pd(PPh₃)₄ (10 mol%) como catalisador, Na₂CO₃ como base, em tolueno, sob atmosfera de CO e temperatura de refluxo (Esquema 31). O rendimento obtido para a cetona alquinílica após 12h de aquecimento foi de 42%.

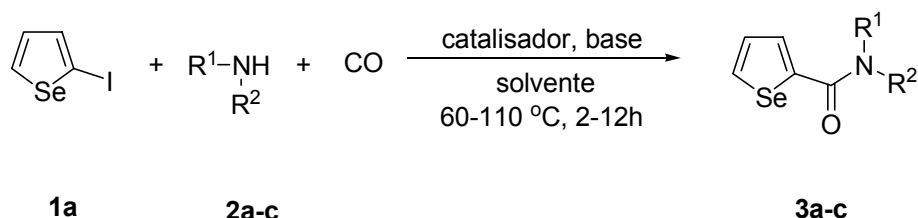


Esquema 31

2.5. REAÇÕES DE ACOPLAMENTO CARBONILATIVO ENTRE HALOSELENOFENO E AMINAS

O desempenho de aminas, como espécies nucleofílicas, frente às reações de acoplamento carbonilativo, empregando-se haloselenofenos como eletrófilos, também foi avaliado, de acordo com trabalho desenvolvido por Heck e Schoenberg.³⁸

Inicialmente, os estudos estiveram focados na reação das aminas, morfolina, piperidina e Et₂NH, com 2-iodoselenofeno **1a**, na presença de catalisadores de paládio, bases, solventes, sob atmosfera de CO e aquecimento (Esquema 32).



R¹, R² = (CH₂)₂O(CH₂)₂, (CH₂)₅, Et

Catalisador = Pd(OAc)₂, Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂

Base = Et₃N, Na₂CO₃, KOH, K₃PO₄

Solvente = tolueno, THF

Esquema 32

A melhor condição encontrada até então para a obtenção das selenofeno-2-carboxamidas **3** foi a que envolveu o catalisador de Pd(PPh₃)₄ (10 mol%) na ausência de ligantes e aditivos. A base utilizada foi Na₂CO₃ dissolvida em H₂O, tolueno como solvente, sob atmosfera de CO, à temperatura de 110 °C. Os rendimentos para as selenofeno-2-carboxamidas **3** ficaram entre 57-92%, após aquecimento de 2h para morfolina e piperidina, e 12h para Et₂NH (Figura 6).

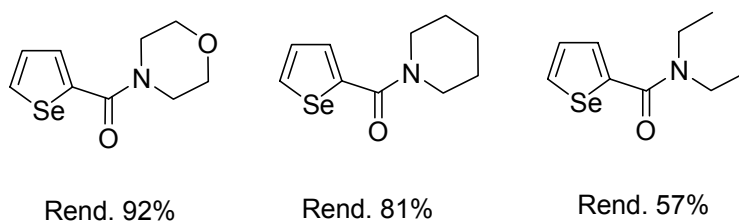


Figura 6

Em virtude dos bons resultados obtidos, partiu-se para o estudo de novos catalisadores, solventes, bases e tempos reacionais, visando à obtenção da condição ótima para a formação das selenofeno-2-carboxamidas.

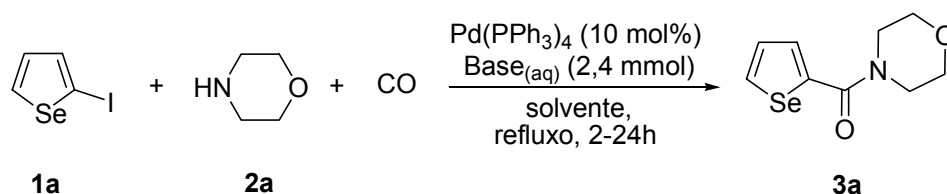
4). É importante ressaltar que, quando se reduziu a quantidade de catalisador de 10 para 5 mol%, após 2 horas de reação, o produto foi isolado em apenas 15%, e quantidades significativas de 2-iodoselenofeno **1a** foram recuperadas (Tabela 1, exemplo 5). Da mesma forma, quando a reação foi isolada após 12 horas de refluxo, utilizando-se 5 e 7,5 mol%, os rendimentos para o produto esperado **3a** foram insatisfatórios (Tabela 1, exemplo 6 e 7). Quando a quantidade de catalisador empregada foi de 12,5 mol%, após 2 horas sob temperatura de refluxo, o produto desejado foi obtido em 90% de rendimento (Tabela 1, exemplo 8). A reação também foi realizada na ausência de catalisador, e, após 72 horas de aquecimento, não foi verificada a formação do produto **3a** (Tabela 1, exemplo 9).

A influência da base nesta reação de acoplamento carbonilativo também foi estudada. A avaliação das bases foi realizada reagindo-se 2-iodoselenofeno **1a** (0,5 mmol), morfolina **2a** (0,8 mmol), Pd(PPh₃)₄ (10 mol%), em tolueno (3 mL), sob atmosfera de CO. A mistura reacional foi refluxada com diferentes bases (2,2 mmol), em meio aquoso (1,1 mL de H₂O), como mostra a Tabela 2. Quando se utilizaram bases como KOH e K₂CO₃, baixos rendimentos para o produto **3a** foram observados após 12 horas de aquecimento (Tabela 2, exemplos 2 e 3). No exemplo 4, foi utilizada base orgânica, Et₃N, na ausência de H₂O, e obteve-se a formação de produto **3a** em um rendimento moderado, 67%. Da mesma forma, quando se empregaram bases como Cs₂CO₃ e K₃PO₄, rendimentos moderados foram obtidos, de 69 e 75%, respectivamente (Tabela 2, exemplos 5 e 6). A base que proporcionou a formação da selenofeno-2-carboxamida **3a** em rendimento superior foi Na₂CO₃, 92% após 2 horas de refluxo (Tabela 2, exemplo 1).

O estudo para avaliação do melhor solvente reacional para a reação de acoplamento carbonilativo foi efetuado (Tabela 2). Para tanto, foram utilizados 2-iodoselenofeno **1a** (0,5 mmol), morfolina **2a** (0,8 mmol), Na₂CO₃ (2,2 mmol) em H₂O (1,1 mL), sob atmosfera de CO, à temperatura de refluxo de diversos solventes. O produto desejado **3a** foi obtido em rendimento moderado (59%), após 12h de aquecimento, utilizando DME como solvente (Tabela 2, exemplo 7). Entretanto, quando foram usados solventes como THF, DMF, DMSO, H₂O, 1,4-dioxano, os rendimentos obtidos foram insatisfatórios (Tabela 2, exemplos

8-12). O único solvente que proporcionou a formação do produto **3a** em um excelente rendimento foi tolueno, 92% em apenas 2 horas de aquecimento (Tabela 2, exemplo 1).

Tabela 2. Estudo das bases e solventes para a reação de acoplamento carbonilativo entre 2-iodoselenofeno **1a** e morfolina **2a**.



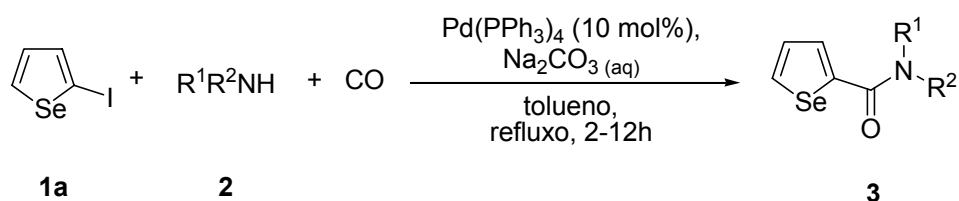
#	Solvente	Base	Tempo (h)	Rend. (%)
1	tolueno	Na ₂ CO ₃	2	92
2	tolueno	K ₂ CO ₃	12	43
3	tolueno	KOH	12	22
4 ^a	tolueno	Et ₃ N	12	67
5	tolueno	Cs ₂ CO ₃	12	69
6	tolueno	K ₃ PO ₄	2	75
7	DME	Na ₂ CO ₃	12	59
8	DMF	Na ₂ CO ₃	24	30
9	THF	Na ₂ CO ₃	24	15
10	H ₂ O	Na ₂ CO ₃	24	12
11	DMSO	Na ₂ CO ₃	24	25
12	1,4-dioxano	Na ₂ CO ₃	24	26

^a H₂O não foi utilizada na reação.

A análise detalhada das condições reacionais revelou que a condição ótima para a reação estudada foi a adição da solução de 2-iodoselenofeno **1a**

em tolueno (3 mL) ao catalisador de paládio, Pd(PPh₃)₄ (10 mol%). Posteriormente foram adicionadas a amina **2a** (0,8 mmol) e a solução de Na₂CO₃ (2,2 mmol) em H₂O (1,1 mL), sob atmosfera de CO. Após 2 horas de refluxo, o produto selenofeno-2-carboxamida **3a** foi isolado em 92% de rendimento. Obtida a melhor condição reacional para formação das selenofeno-2-carboxamidas **3**, estendeu-se essa metodologia para diferentes aminas (Tabela 3).

Tabela 3. Selenofeno-2-carboxamidas **3** preparadas a partir da reação de acoplamento carbonilativo entre **1a** e diferentes aminas **2**.



#	R ¹ R ² NH	2	Selenofeno-2-carboxamida 3	Tempo (h)	Rend. (%)
1				2	92
			3a		
2				2	81
			3b		
3				12	57
			3c		

Tabela 3. Selenofeno-2-carboxamidas **3** preparadas a partir da reação de acoplamento carbonilativo entre **1a** e diferentes aminas **2** (cont.).

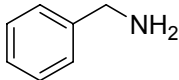
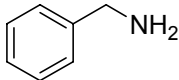
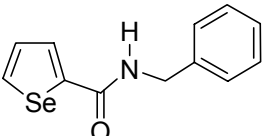


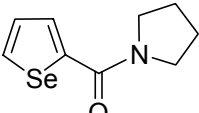
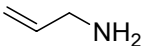
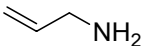
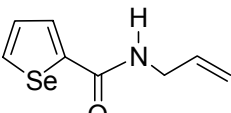
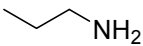
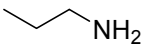
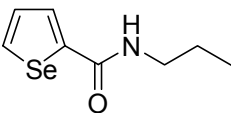
#	R ¹ R ² NH	2	Selenofeno-2-carboxamida 3	Tempo (h)	Rend. (%)
4			 3d	12	77
5			 3e	2h	72
6			 3f	12	75
7			 3g	12	83

Tabela 3. Selenofeno-2-carboxamidas **3** preparadas a partir da reação de acoplamento carbonilativo entre **1a** e diferentes aminas **2** (cont.).

#	R ¹ R ² NH	2	Selenofeno-2-carboxamida 3	Tempo (h)	Rend. (%)
8				12	84
			3h		
9				12	74
			3i		
10				12	71
			3j		
11				12	57
			3k		

Tabela 3. Selenofeno-2-carboxamidas **3** preparadas a partir da reação de acoplamento carbonilativo entre **1a** e diferentes aminas **2** (cont.).

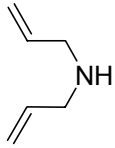
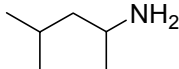
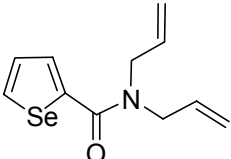
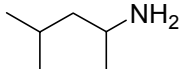
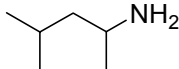
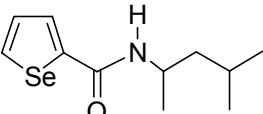
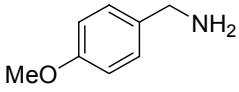
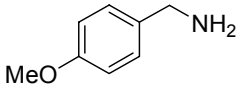
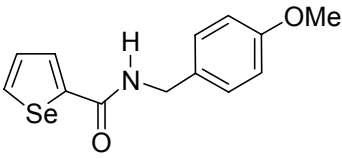
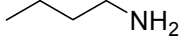
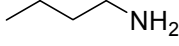
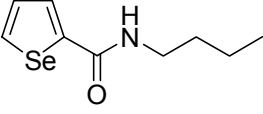
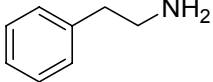
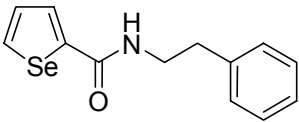
#	R ¹ R ² NH	2	Selenofeno-2-carboxamida 3	Tempo (h)	Rend. (%)
12			 3l	12	54
13			 3m	12	69
14			 3n	12	73
15			 3o	2	78

Tabela 3. Selenofeno-2-carboxamidas **3** preparadas a partir da reação de acoplamento carbonilativo entre **1a** e diferentes aminas **2** (cont.).

#	R ¹ R ² NH	2	Selenofeno-2-carboxamida 3	Tempo (h)	Rend. (%)
16				12	77
			3p		

Analisando-se a Tabela 3, observa-se que a reação ocorre, satisfatoriamente, com uma série de aminas, independentemente do fato de a amina ser primária ou secundária (Tabela 3, exemplos 1, 2, 7 e 8). As reações que empregaram o uso de aminas cíclicas, como morfolina, piperidina e pirrolidina, foram realizadas em um menor tempo reacional, apenas 2 horas de reação, e os produtos foram obtidos em bons rendimentos (72-92%) (Tabela 3, exemplos 1, 2 e 5). Em contrapartida, as reações em que foram empregadas aminas alifáticas necessitaram de maiores tempos reacionais, 12 horas.

Nas reações em que foram empregadas as benzilaminas e a alilamina, os produtos selenofeno-2-carboxamidas **3** correspondentes foram obtidos em rendimentos que variaram entre 73-77% (Tabela 3, exemplos 4, 6 e 14). A presente metodologia mostrou-se tolerante à presença do grupamento metoxila na cadeia da amina. Nestes casos, os produtos de acoplamento carbonilativo **3h** e **3n** foram obtidos em 84 e 73% de rendimento, respectivamente (Tabela 3, exemplos 8 e 14).

Um aspecto de grande relevância e que pode ser salientado é a seletividade da metodologia desenvolvida. Quando foram utilizados os aminoálcoois 2-aminoetan-1-ol e 3-aminopropan-1-ol, somente a formação do produto proveniente do acoplamento carbonilativo do nitrogênio com a espécie eletrofílica de 2-iodoselenofeno foi observada (Tabela 3, exemplos 9 e 10). Em

nenhum dos casos foi observada a formação de selenofeno-2-carboxilatos, proveniente do acoplamento carbonilativo do álcool com 2-iodoselenofeno.

Outra característica da presente metodologia se refere ao impedimento estérico das aminas empregadas. Quando foram utilizadas aminas secundárias alifáticas, tais como Et₂NH, dialilamina e dibenzilamina, os rendimentos para os produtos desejados **3** diminuíram, ficando entre 54-57% (Tabela 3, exemplos 3, 11 e 12).

Todos os compostos foram isolados, purificados em coluna cromatográfica e caracterizados por meio de análise de Ressonância Magnética Nuclear e Espectrometria de Massas.

Apesar de os aspectos mecanísticos exatos desta transformação não terem sido rigorosamente esclarecidos, o mecanismo apresentado na Figura 7 pode ser uma provável rota química para obtenção das selenofeno-2-carboxamidas **3**.⁴⁰

O ciclo catalítico inicia-se com a adição oxidativa (I) do haloselenofeno **1** à espécie de Pd(0) ativa no ciclo catalítico, formando o intermediário de selenofeno-Pd-X. Após, ocorre a inserção do monóxido de carbono (II), que dará origem à espécie selenofeno(CO)PdX. Em seguida, ocorre a etapa (III), a inserção migratória do monóxido de carbono no intermediário de selenofeno(CO)PdX, previamente formado, gerando a espécie de haleto de acilpaládio **a**. Posteriormente, ocorre o ataque da amina (IV) à espécie **a**, na presença de Na₂CO₃, seguido pela eliminação redutiva da selenofeno-2-carboxamida **3** e restituição da espécie da Pd(0) ativa no ciclo.

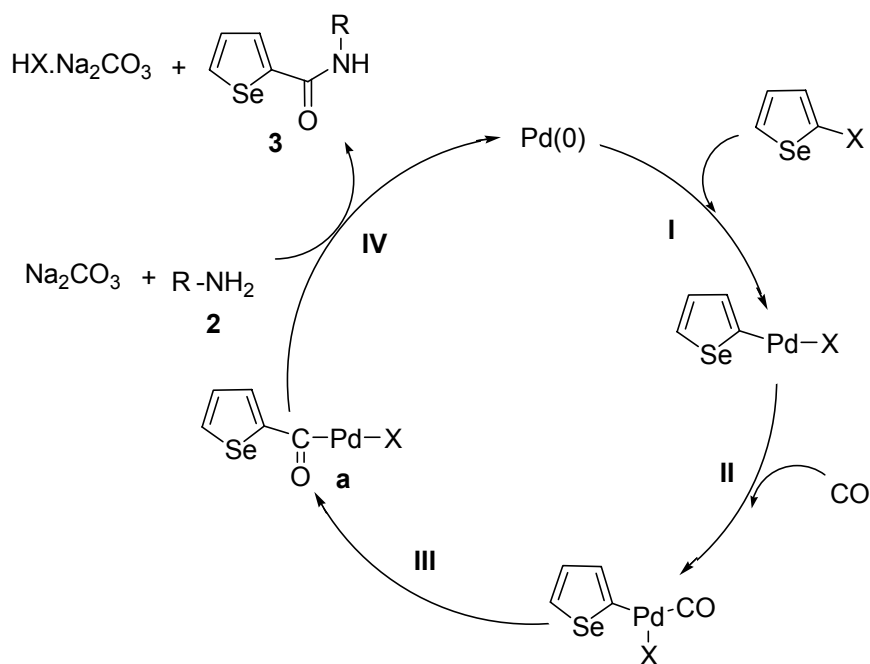
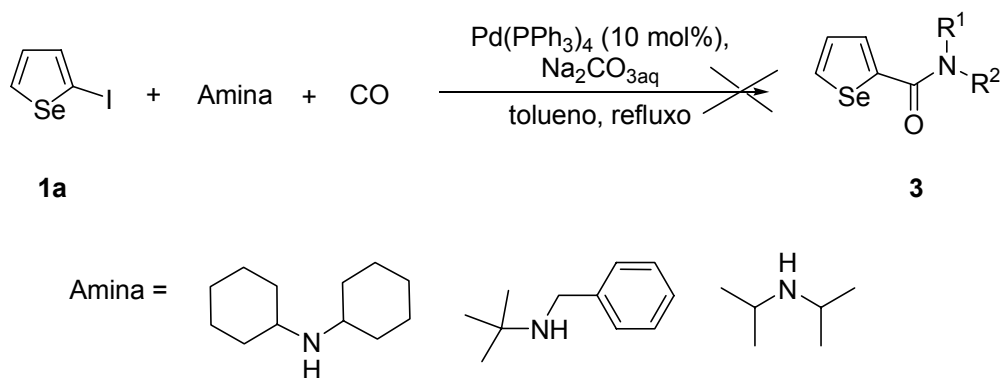


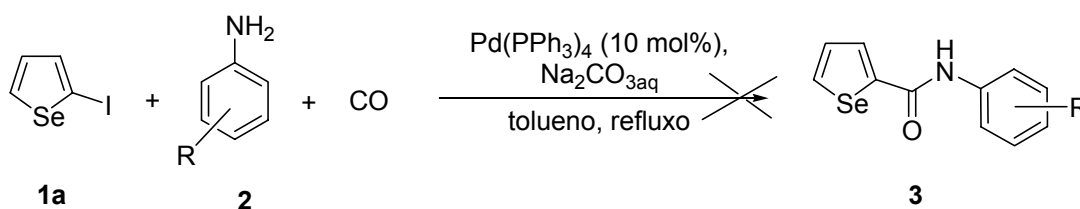
Figura 7

O presente protocolo estudado também foi estendido às aminas secundárias, que contêm grupamentos volumosos em sua estrutura, como, por exemplo, a diciclohexilamina e a diisopropilamina. Entretanto, a reação não proporcionou a formação do produto desejado e o material de partida 2-iodoselenofeno **2a** foi recuperado (Esquema 33). Acredita-se que, nesses casos, o impedimento estérico dos grupamentos volumosos ligados ao nitrogênio tenha dificultado o ataque do mesmo à espécie de selenofeno(CO)PdX, impedindo a formação dos produtos de acoplamento carbonilativo **3** (Figura 6).



Esquema 33

Com o objetivo de aumentar a aplicabilidade da reação de acoplamento carbonilativo, foi utilizada ainda a amina aromática, PhNH₂. Contudo, não foi possível a formação do produto selenofeno-2-carboxamida **3**, e tanto a anilina, quanto o 2-iodoselenofeno **2a**, foram recuperados. Em virtude do resultado obtido, acredita-se que a não-formação dos produtos de acoplamento carbonilativo deva-se à baixa nucleofilicidade da amina aromática. Nesse sentido, foram testadas, ainda, aminas aromáticas com substituintes ativantes no anel aromático. Para tanto, foram usadas 4-(MeO)PhNH₂ e 2,4,6-(MeO)₃PhNH₂, porém os produtos de acoplamento carbonilativo **3** não foram observados em nenhum dos casos (Esquema 34).

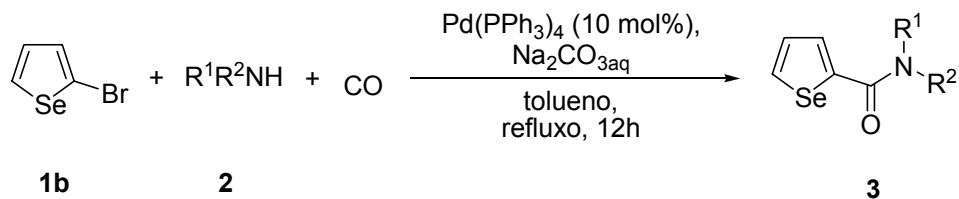


R = H, 2,4,6-(MeO)₃, 4-MeO

Esquema 34

Na tentativa de ampliar os estudos das reações de acoplamento carbonilativo, também foi empregado 2-bromoselenofeno, como eletrófilo, frente a estas reações com diferentes aminas. Desta forma, reagiu-se 2-bromoselenofeno **1b** sob as mesmas condições reacionais pré-estabelecidas. Os dados obtidos estão resumidos na Tabela 4.

Tabela 4. Selenofeno-2-carboxamidas **3** preparadas a partir da reação de acoplamento carbonilativo entre **1b** e diferentes aminas **2**.



#	R ¹ R ² NH 2	Selenofeno-2-carboxamida 3	Rend. (%)
1		 3a	75
2		 3b	70
3		 3d	70
4		 3e	71

Tabela 4. Selenofeno-2-carboxamidas **3** preparadas a partir da reação de acoplamento carbonilativo entre **1b** e diferentes aminas **2** (cont.).

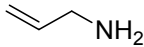
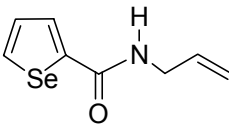
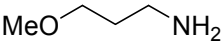
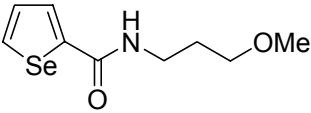
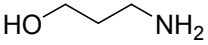
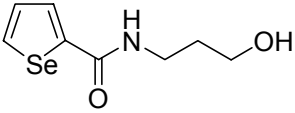
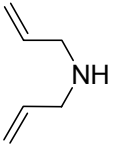
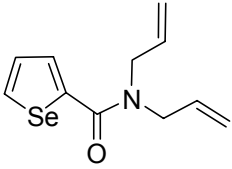
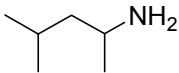
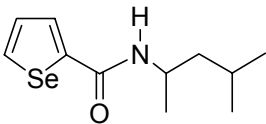
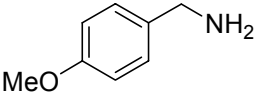
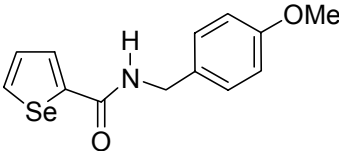
#	R ¹ R ² NH 2	Selenofeno-2-carboxamida 3	Rend. (%)
5		 3f	57
6		 3h	64
7		 3i	53
8		 3l	47

Tabela 4. Selenofeno-2-carboxamidas **3** preparadas a partir da reação de acoplamento carbonilativo entre **1b** e diferentes aminas **2** (cont.).

#	R ¹ R ² NH 2	Selenofeno-2-carboxamida 3	Rend. (%)
9		 3m	50
10		 3n	69

Analisando-se a Tabela 4, pode-se verificar que foi possível a obtenção das selenofeno-2-carboxamidas **3** a partir de 2-bromoselenofeno **2b**, em rendimentos que variaram de moderados a bons (47-75%), após 12 horas de reação sob aquecimento.

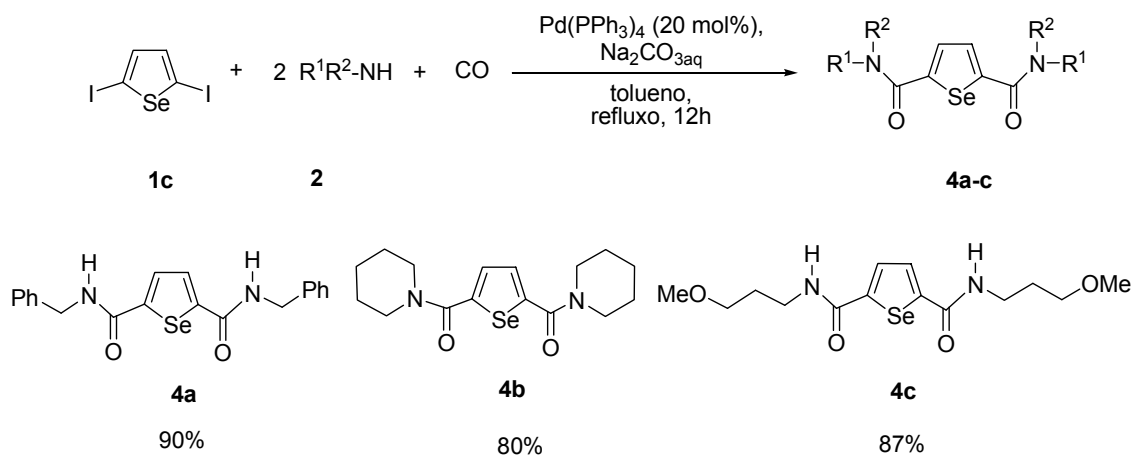
Os produtos selenofeno-2-carboxamidas **3a**, **3b** e **3e**, os quais são derivados de aminas cíclicas, foram obtidos em maiores rendimentos, ficando entre 70-75% (Tabela 4, exemplos 1, 2 e 4). Do mesmo modo que foi observado para o iodeto, a reação empregando amina secundária com grupamento volumoso na estrutura forneceu o produto **3l** em rendimento moderado, que foi de 47% (Tabela 4, exemplo 8). As selenofeno-2-carboxamidas **3d**, **3f** e **3n**, derivadas de aminas benzílicas e alilíca, foram obtidas em bons rendimentos, ficando na faixa de 57-69% (Tabela 4, exemplos 3, 5 e 10).

A seletividade da metodologia também foi observada para o acoplamento de 2-bromoselenofeno e 3-aminopropan-1-ol. Somente foi observada a formação do produto proveniente do acoplamento carbonilativo do nitrogênio, com a espécie eletrofílica de 2-bromoselenofeno. A reação forneceu o produto **3i** em 53% de rendimento (Tabela 4, exemplo 7).

Em geral, os rendimentos obtidos para o acoplamento carbonilativo, a partir de 2-bromoselenofeno **1b**, foram inferiores aos obtidos com 2-iodoselenofeno **1a**. Este resultado já era esperado, devido à menor reatividade da espécie que é formada após a adição oxidativa do 2-bromoselenofeno à espécie de paládio ativa no ciclo, selenofeno-Pd-Br, se comparada à espécie de selenofeno-Pd-I (Figura 6).

Com o objetivo de ampliar os estudos das reações de acoplamento carbonilativo, a reação entre 2,5-diiodoselenofeno **1c** e diferentes aminas **2** foi estudada, visando à formação de selenofeno-2,5-dicarboxamidas **4**. Para tanto, para realizar a reação, foi necessário aumentar a quantidade de catalisador (de 10 para 20 mol%), de base (de 2.2 mmol para 4.4 mmol), de amina (de 0,8 para 1,6 mmol) e de solvente (de 3 para 5 mL) (Esquema 35).

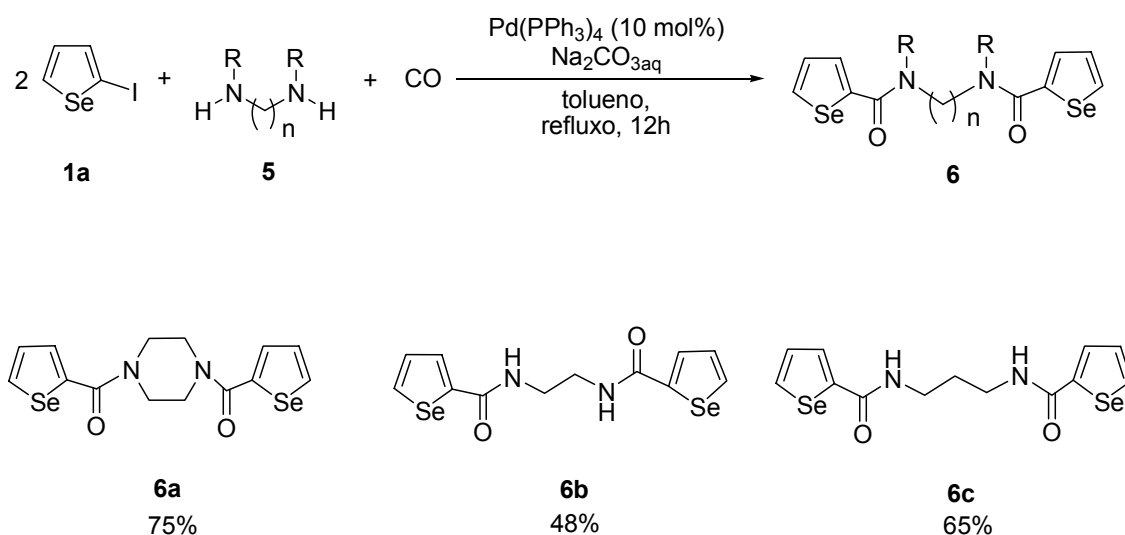
A presente metodologia mostrou-se versátil, pois foi possível realizar o acoplamento nas posições 2 e 5 do anel do selenofeno, e os produtos selenofeno-2,5-dicarboxamidas **4a-c** foram obtidos em bons rendimentos, ficando na faixa de 80-90%.



Esquema 35

Outra variação para reação de acoplamento carbonilativo foi realizada empregando diaminas **5** e 2-iodoselenofeno **1a**, visando à formação de di(selenofen-2-il)dicarboxamidas **6**. Dessa forma, foram empregados 2-iodoselenofeno **1a** (1,0 mmol), diferentes diaminas **5** (0,8 mmol), em tolueno (5 mL), na presença Pd(PPh₃)₄ (10 mol%), Na₂CO₃ (4,8 mmol) em H₂O (2,2 mL), sob atmosfera de CO. Os resultados obtidos estão resumidos no Esquema 36.

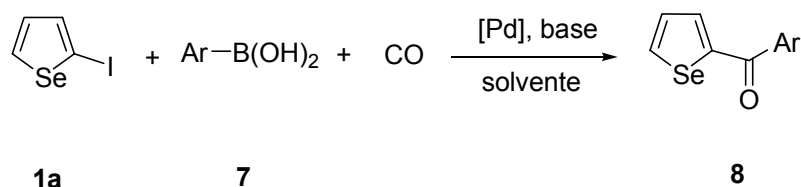
A versatilidade deste protocolo pode ser evidenciada na formação de di(selenofen-2-il)dicarboxamidas **6**, em bons rendimentos, utilizando-se 1 equivalente de 2-iodoselenofeno **1a** e 0.8 equivalente das diaminas **5** (Esquema 36). Quando foi usada a piperazina, o produto desejado **6a** foi obtido em 75% de rendimento. Por outro lado, os rendimentos para as diaminas alifáticas foram inferiores, os produtos **6b** e **6c** foram obtidos em 48 e 65%, respectivamente.



Esquema 36

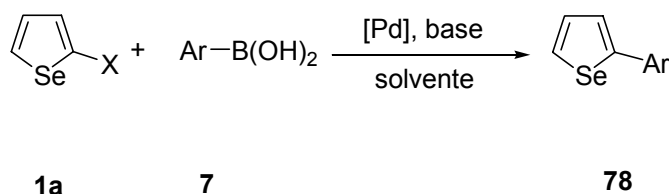
2.6. REAÇÕES DE ACOPLAMENTO CARBONILATIVO ENTRE HALOSELENOFENO E ÁCIDOS ARILBORÔNICOS

Com o objetivo de dar continuidade aos estudos das reações de acoplamento carbonilativo entre haloselenofenos e diferentes nucleófilos, empregou-se o uso de ácidos arilborônicos, segundo trabalho desenvolvido por Suzuki e colaboradores.⁵⁷



Esquema 37

A condição reacional empregada para o acoplamento carbonilativo entre 2-iodoselenofeno **1a** e ácidos arilborônicos **7**, visando à formação das aril selenofenil cetonas **8** (Esquema 37), foi uma condição anteriormente estudada para o acoplamento direto entre 2-haloselenofenos e ácidos arilborônicos. Os estudos das reações de acoplamento direto entre 2-haloselenofenos e ácidos arilborônicos, visando à formação de 2-arilselenofenos **78**, foram realizados no início do período de mestrado e possibilitaram o desenvolvimento de duas metodologias para a obtenção de 2-arilselenofenos **78**, uma a partir de 2-iodoselenofeno e outra a partir do seu análogo bromado (esquema 38).⁸⁰



10-95%

X = I, Br

Ar = *p*-MePh, *p*-MeOPh, *p*-ClPh, H, *o*-MePh, 2,4,6-Me₃Ph, *m*-NO₂Ph, *m*-CF₃Ph, *m*-CH₃COPh, tiofenila

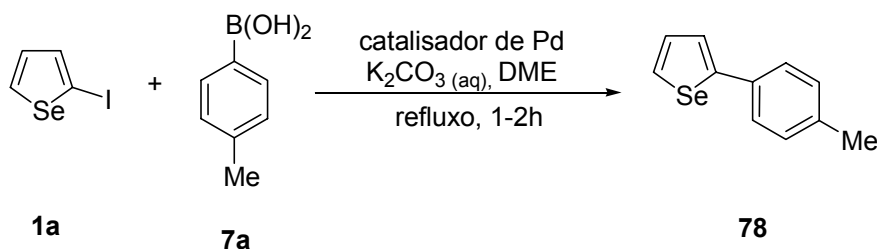
Esquema 38

Dessa forma, pensou-se em realizar as reações de acoplamento carbonilativo entre 2-iodoselenofeno **1a** e ácidos arilborônicos, empregando-se as metodologias que tínhamos desenvolvido para o acoplamento direto, porém utilizando a atmosfera de monóxido de carbono. Em virtude disso, para uma melhor compreensão, serão relatados os estudos para otimização das condições reacionais para o acoplamento direto, condições as quais, posteriormente, foram empregadas em reações de acoplamento carbonilativo.

⁸⁰ Prediger, P.; Moro, A. V.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L.; Menezes, P. H.; Rocha, J. T. B.; Zeni, G. J. *Org. Chem.* **2006**, *71*, 3786.

Para tanto, iniciaram-se os estudos focados no desenvolvimento de uma condição reacional que levasse aos 2-arilselenofenos **78** em bons rendimentos a partir da reação de acoplamento entre 2-iodoselenofeno e ácido *p*-toluilborônico. Primeiramente, procedeu-se com a avaliação de diversos catalisadores de paládio. Para isso, foram utilizados 2-iodoselenofeno **1a** (0,5 mmol), ácido *p*-toluilborônico **7a** (0,7 mmol), com diferentes catalisadores de paládio, em DME, a temperatura ambiente. Após 15 min, foi adicionada a base K₂CO₃ (2,4 mmol) em H₂O (1,2 mL). Posteriormente, a mistura reacional foi refluxada (Tabela 5).

Tabela 5. Estudo dos catalisadores para a reação de acoplamento direto entre 2-iodoselenofeno **1a** e ácido *p*-toluilborônico **7a**.



#	Catalisador de Paládio (mol %)	Tempo (h)	Rend. (%)
1	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (5)	1,5	70
2	Pd(PPh ₃) ₄ (5)	1	65
3	PdCl ₂ (5)	2	84
4	Pd(OAc) ₂ (5)	1	94
5	Pd(OAc) ₂ (3)	1	95
6	Pd(OAc) ₂ (1)	1	68
7	Sem adição de Pd	72	-

Através da Tabela 5, pode-se observar que catalisadores como PdCl₂(PPh₃)₂, PdCl₂ e Pd(PPh₃)₄ apresentam atividade catalítica moderada frente a esta reação (Tabela 5, exemplos 1-3). Entretanto, quando se utilizou

Pd(OAc)₂ na quantidade de 5 mol%, a reação se completou em um tempo relativamente curto (1 hora), e um excelente rendimento para o produto **78** foi observado, 94% (Tabela 5, exemplo 4). É importante ressaltar que, quando se reduziu a quantidade do catalisador Pd(OAc)₂ de 5 para 3 mol%, não houve variação significativa no rendimento do produto **78** (Tabela 5, exemplo 5). Contudo, a diminuição da quantidade de catalisador de 3 para 1 mol% desencadeou a formação de produto **78** em rendimento moderado, 68% (Tabela 5, exemplo 6).

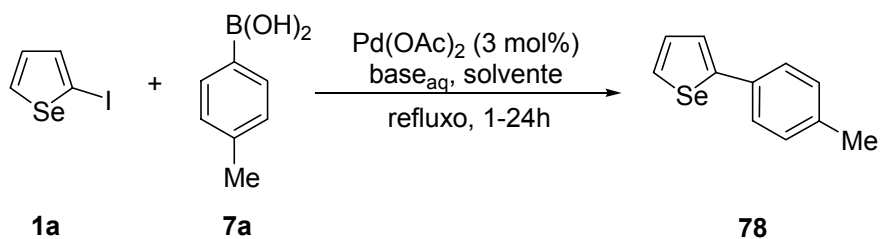
A reação também foi realizada na ausência de catalisador, e, após 72 horas de refluxo, não foi verificada a formação do produto desejado **78** (Tabela 5, exemplo 7).

A influência da base nesta reação também foi estudada. A avaliação das bases foi feita utilizando-se 2-iodoselenofeno **1a** (0,5 mmol), ácido *p*-toluilborônico **7a** (0,7 mmol) e Pd(OAc)₂ (3 mol%) em DME. A mistura reacional foi refluxada com diferentes bases (2,4 mmol) em meio aquoso (1,2 mL de H₂O), como pode ser verificado na Tabela 6, exemplos 1-8. Quando se utilizaram bases como AcOK, AcOLi e *t*-BuCO₂Li, baixos rendimentos foram fornecidos para o produto desejado (Tabela 6, exemplos 2-4). Ao passo que, com a utilização de Cs₂CO₃, o produto de acoplamento foi obtido em bom rendimento, 84% (Tabela 6, exemplo 5). Obtiveram-se resultados satisfatórios empregando-se bases como Na₂CO₃, KOH, K₃PO₄ (Tabela 6, exemplos 6-8). A base que proporcionou o melhor resultado foi K₂CO₃, o produto **78** foi obtido em 95% (Tabela 6, exemplo 1). A reação também foi realizada com a adição de base sólida, sem a dissolução em H₂O, e apenas traços do produto foram observados.

Foram testados, ainda, diversos solventes para a reação de acoplamento carbonilativo entre ácidos borônicos e 2-iodoselenofeno. Os resultados obtidos se encontram na Tabela 6, exemplos 1, 9-13. Solventes como 1,4-dioxano, THF, tolueno e H₂O forneceram o produto **78** em baixos rendimentos (Tabela 6, exemplos 9-12). Quando o solvente empregado foi DMF, moderado rendimento para o produto de acoplamento foi observado

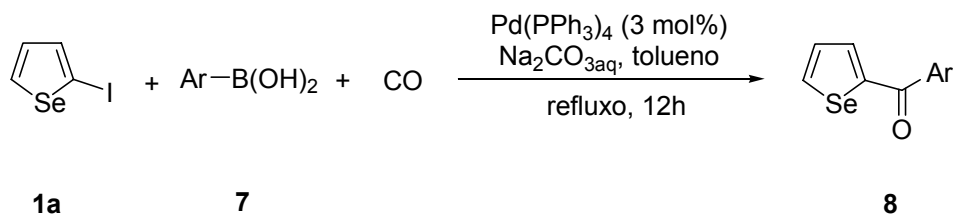
(Tabela 6, exemplo 13). Utilizando-se DME, o produto desejado foi fornecido em excelente rendimento (Tabela 6, exemplo 1).

Tabela 6. Estudo das bases e dos solventes para a reação de acoplamento direto entre 2-iodoselenofeno **1a** e ácido *p*-toluilborônico **7a**.



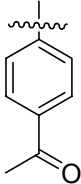
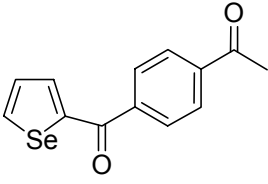
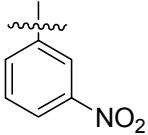
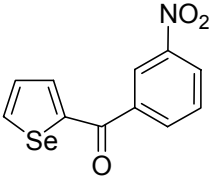

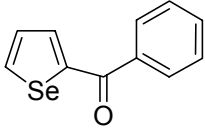
#	Solvente	Base	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	DME	K ₂ CO ₃	1	95
2	DME	AcOK	24	18
3	DME	AcOLi	24	19
4	DME	<i>t</i> -BuCO ₂ Li	24	38
5	DME	Cs ₂ CO ₃	12	84
6	DME	Na ₂ CO ₃	24	61
7	DME	KOH	1	90
8	DME	K ₃ PO ₄	1	87
9	1,4-dioxano	K ₂ CO ₃	2	38
10	THF	K ₂ CO ₃	12	35
11	tolueno	K ₂ CO ₃	1	28
12	H ₂ O	K ₂ CO ₃	24	46
13	DMF	K ₂ CO ₃	1	75

Tabela 7. Arilselenofen-il cetonas **8** preparadas a partir da reação de acoplamento carbonilativo entre **1a** e Ácidos Arilborônicos **7**.



#	Ar	Arilselenofen-il cetona 8	Rend. (%)
1			81
2			80
3			69
4			53

Tabela 7. Arilselenofen-il cetonas **8** preparadas a partir da reação de acoplamento carbonilativo entre **1a** e Ácidos Arilborônicos **7**(cont.).

#	Ar	Arilselenofen-il cetona 8	Rend. (%)
5		 8e	10
6		 8f	—
7		 8g	42

A reação de acoplamento carbonilativo mostrou-se tolerável à presença de diversos grupos funcionais. No entanto, verificou-se que a mesma é sensível à presença de grupos fortemente retiradores de elétrons no anel aromático do ácido arilborônico. Quando se utilizaram os ácidos borônicos com substituintes doadores e fracamente retiradores de elétrons, bons rendimentos dos produtos desejados foram observados (Tabela 7, exemplos 1-3). Entretanto, quando os ácidos borônicos apresentavam grupos fortemente retiradores de elétrons, a reação de acoplamento carbonilativo não foi favorecida. Nestes casos, somente obtiveram-se quantidades consideráveis do

produto de acoplamento direto **78** (Tabela 7, exemplos 5 e 6). A utilização de um ácido borônico mais impedido estericamente proporcionou a formação da respectiva cetona em rendimento moderado (Tabela 7, exemplo 4).

A diferenciação da reatividade dos átomos de cloro e iodo frente aos ácidos borônicos pode ser notada no acoplamento do ácido 4-clorofenilborônico com 2-iodoselenofeno **1a**. A cetona **8c** foi obtida com rendimento de 69% e não houve a formação do produto de homoacoplamento do ácido borônico (Tabela 7, exemplo 4). É conhecido que cloretos de arila podem reagir com ácidos borônicos aromáticos na presença catalítica de paládio, formando os compostos biarílicos.⁸¹ Na reação apresentada, o átomo de cloro não afetou a reação.

Uma provável rota química para a obtenção das 2-arilselenofen-il cetonas **8**, segundo estudos realizados por Mollar e colaboradores,⁶⁹ é mostrada na figura 7. Apesar de os aspectos mecanísticos desta transformação não terem sido rigorosamente esclarecidos durante a realização deste trabalho, tentou-se representar o ciclo catalítico que envolve este tipo de reação de acoplamento carbonilativo catalisada por paládio.

O ciclo representado consiste nas seguintes etapas: (I) Adição oxidativa de 2-iodoselenofeno **1a** à espécie de Pd(0) ativa no ciclo catalítico. (II) Transmetalção do ácido aril borônico, ativado pela base Na₂CO₃. (III) Na presença de monóxido de carbono, ocorre a inserção migratória do CO, formando a espécie de organoacilpaládio, a qual sofre a eliminação redutiva (IV), resultando na formação da cetona assimétrica **8** e restituição da espécie de Pd(0) ativa no ciclo. É conhecido que, nas reações de acoplamento carbonilativo de Suzuki, a inserção migratória do CO ocorre mais rapidamente nos substratos em que os substituintes do anel aromático são doadores de elétrons, em relação aos retiradores. Por isso, nas reações em que os ácidos possuem grupos fortemente retiradores de elétrons, a eliminação redutiva ocorre sem a inserção de CO (V), originando o produto de acoplamento direto de Suzuki (Figura 2).

⁸¹(a) Arvela, R. K.; Leadbeater, N. E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2101. (b) LeBlond, C.; Andrews, A. T.; Sowa, J. R.; Sun, Y. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1555.

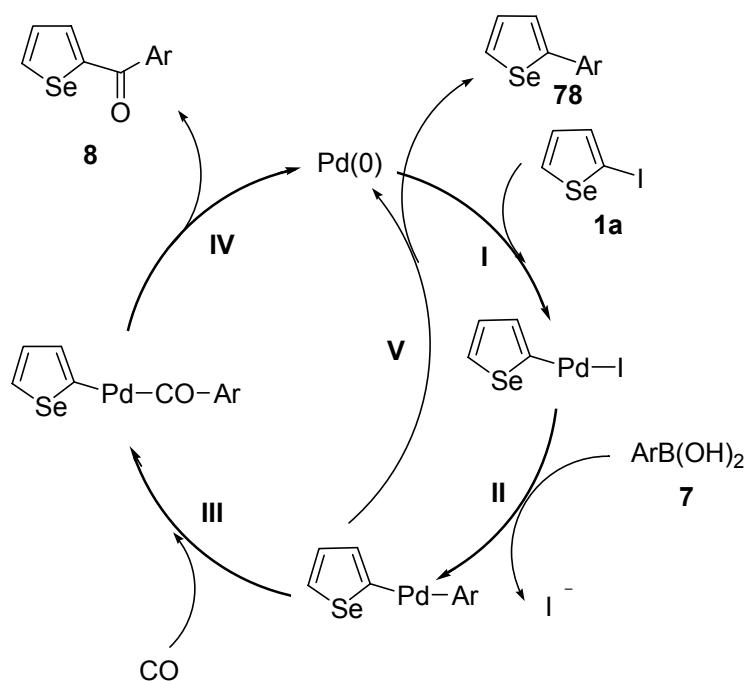


Figura 8

O Ciclo catalítico apresentado na Figura 7 é semelhante ao proposto por Suzuki e colaboradores para as reações de acoplamento entre haletos arílicos e ácidos arilborônicos (Figura 3),⁶¹ porém, houve uma inversão na seqüência das etapas de transmetalização e inserção migratória do monóxido de carbono. No ciclo catalítico proposto por Suzuki e colaboradores, a inserção migratória ocorre logo após a etapa de adição oxidativa. Desta forma, a inserção migratória do CO só seria influenciada pelos substituintes do iodeto arílico e não sofreria influência dos substituintes do ácido arilborônico. Em virtude dos resultados obtidos durante os nossos estudos, em que foram utilizados ácidos arilborônicos com substituintes retiradores de elétrons e somente foi verificada a formação do produto de acoplamento direto (a eliminação redutiva ocorre sem a inserção migratória do CO), verificou-se que havia influência do substituinte do ácido arilborônico. Nesse sentido, buscou-se outro mecanismo, que explicasse os resultados obtidos. O mecanismo apresentado na Figura 7 vem ao encontro dos resultados obtidos, em que o iodeto heteroarílico sem substituintes é constante e a influência dos substituintes do ácido arilborônico na formação do produto de acoplamento carbonilativo ou direto pode ser considerada.

Considerações Finais e Conclusões

Considerações Finais e Conclusões

Considerando-se os objetivos propostos para o presente trabalho e analisando-se os resultados obtidos, é possível fazer algumas considerações frente às reações estudadas.

A metodologia desenvolvida mostrou-se eficiente para a preparação de compostos heteroaromáticos substituídos na posição 2, provenientes da reação de acoplamento carbonilativo catalisada por paládio, entre 2-haloselenofenos e aminas. Foi obtida uma série de amidas derivadas do selenofeno em bons rendimentos, utilizando-se aminas primárias e secundárias, empregando-se condições relativamente brandas, sob atmosfera de monóxido de carbono. Observou-se que os rendimentos para as reações que empregaram 2-iodoselenofeno foram superiores em detrimento das reações com 2-bromoselenofeno. A reação se mostrou tolerante a presença de grupamentos metoxila e hidroxila na estrutura da amina.

Vale salientar, que por meio desta metodologia, não foi possível a síntese de amidas provenientes do acoplamento carbonilativo de 2-iodoselenofeno com anilinas e aminas secundárias que possuem grupamentos volumosos ligados ao átomo de nitrogênio.

Através de um método similar, foi possível a obtenção de selenofeno-2,5-dicarboxamidas a partir da reação de acoplamento carbonilativo entre 2,5-diiodoselenofeno e aminas. Altos rendimentos para os produtos desejados foram obtidos utilizando-se aminas primárias e secundária.

Além disso, a metodologia foi aplicada a reação de acoplamento carbonilativo entre diaminas e 2-iodoselenofeno. Os produtos di(selenofen-2-il)dicarboxamidas foram obtidos em bons rendimentos empregando-se diaminas alifáticas e cíclica.

Neste trabalho foi desenvolvida ainda, uma eficiente metodologia para o acoplamento carbonilativo entre 2-iodoselenofeno e ácidos arilborônicos, empregando-se condições relativamente brandas, sob atmosfera de monóxido de carbono. A reação se mostrou tolerante à presença de diversos grupos funcionais no anel aromático do ácido borônico e as cetonas correspondentes

foram obtidas em bons rendimentos. No entanto, verificou-se que a mesma é sensível à presença de grupos fortemente retiradores de elétrons.

Outras espécies nucleofílicas, tais como álcoois, alquinos e tióis foram testadas frente a reações de acoplamento carbonilativo, empregando-se 2-iodoselenofeno como eletrófilo. Apesar das diversas condições reacionais testadas, os resultados obtidos foram insatisfatórios.

Por fim, convém destacar que os compostos sintetizados nesse trabalho apresentam estruturas bastante interessantes para futuras avaliações toxicológicas e farmacológicas. Estudos nesse sentido já estão sendo realizados em nosso laboratório.

O trabalho apresentado nessa dissertação resultou na publicação de um artigo em periódico de nível internacional, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3786 e na submissão de outro artigo, no periódico *European Journal of Organic Chemistry*.

Capítulo 3

Parte Experimental

3.1. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.

Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos em espectrômetros Bruker DPX, que operam na frequência de 200 MHz e 400 MHz, (Departamento de Química – UFSM). Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (PPM) em relação ao padrão interno (TMS utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H e CDCl_3 para os espectros de RMN ^{13}C), colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = sigleto, d = dupleto, t = tripleto, q = quarteto, m = multipleto), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

3.1.2. Espectrometria de Massas.

Os espectros de massas de baixa e de alta resolução foram obtidos a partir de um aparelho Kratos Ms50TC 70 eV (Iowa State University, Ames, EUA).

3.1.3. Rota- evaporadores.

Para remoção dos solventes das soluções orgânicas, foram utilizados:

- Rota- evaporador Heidolph VV 2000;
- Rota- evaporador – M Büchi HB – 140; (aparelho operando à pressão reduzida ~ 50 mmHg).
- Linha de vácuo equipada com uma bomba de alto-vácuo Vaccumbrand modelo RD 4,4,3 m^3/h .

3.1.4. Destilador Horizontal

O aparelho de destilação horizontal (Kugelrohrfen) Büchi GKR-5 foi empregado para purificação de alguns materiais de partida.

3.1.5. Solventes e Reagentes.

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme as técnicas usuais.⁸² Os reagentes restantes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

O THF foi refluxado sob sódio metálico, utilizando como indicador a benzofenona e destilado imediatamente antes do uso.

Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna, utilizando-se gel de sílica 60 (230-400 mesh)⁸³ e, como eluente, um solvente ou mistura de solventes adequados. As placas de cromatografia em camada delgada foram obtidas de fontes comerciais; Sílica GF₂₅₄ (0,25 mm). Utilizou-se, como método de revelação, cuba de iodo, luz ultravioleta e solução ácida de vanilina.

3.2. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.

3.2.1. Preparação do Complexo de PdCl₂(PPh₃)₂⁸⁴

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

⁸² Perrin, D. D.; Armarego, W. L. "Purification of Laboratory Chemicals" 4th ed. Pergamon Press, New York, 1996.

⁸³ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

⁸⁴ Hartley, F. R.; *Organometal. Chem. Rev. A.* **1970**, *6*, 119.

3.2.2. Preparação do Complexo de Pd(PPh₃)₄⁸⁵

A uma suspensão de PdCl₂ (0,301g; 1,7 mmol) em água (2,5 mL), adicionou-se NaCl (0,198g, 3,4 mmol). Aqueceu-se a mistura de forma lenta e cuidadosa, em chapa de aquecimento, sob agitação até quase *secura*. Resfriou-se o sistema e adicionou-se água (2,5 mL) e repetiu-se a evaporação até *secura* total do sistema. Em seguida, adicionou-se etanol (50 mL), aqueceu-se a temperatura de 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 duas porções de éter etílico (10 mL), e seco sob pressão reduzida em bomba de lato vácuo. Rendimento: 1,61 (80%).

3.2.3. Preparação do Ligante dppf⁸⁶

Em um balão de 250 mL, de três bocas, sob agitação magnética e atmosfera de argônio, provida de condensador de refluxo, adicionou-se o TMEDA (3,13 mL, 20,8 mmol) e o *n*-BuLi (15, 71 mL; 20, 52 mmol, solução 1,306M em hexano). Após, adicionou-se lentamente a solução de ferroceno (1,86g, 10 mmol) em hexano (60 mL) durante 30 minutos. Agitou-se o meio reacional por 4,5 horas a temperatura ambiente e posteriormente adicionou-se uma solução de clorodifenilfosfina (3,87 mL, 20,8 mmol) em hexano (4 mL) durante 20 minutos. Em seguida agitou-se a solução por mais 2 horas. Então, fez-se a adição de H₂O destilada e a fase orgânica foi lavada 3 vezes com H₂O. Após adicionou-se 1,4-dioxano (16 mL) quente. Posteriormente resfriou-se o sistema a temperatura de 0 °C e verificou-se o aparecimento de cristais alaranjados, o quais foram secos em bomba de alto vácuo. Rendimento: 2,8g (51%).

⁸⁵ Coulson, R. D. *Inorg. Synt.* **1972**, *13*, 121.

⁸⁶ Bishop, J. J.; Davison, A.; Katcher, M. L.; Lichtenberg, D. W.; Merrill, R. E.; Smart, J. C. *J. Organometal. Chem.* **1971**, *27*, 241.

3.2.4. Preparação do Complexo de PdCl₂(MeCN)₂⁸⁷

Em um béquer de 100mL, sob agitação magnética, adicionou-se PdCl₂ (0,531g, 3 mmol) em MeCN (14 mL) e aqueceu-se o sistema para efetuar o solubilização (solução avermelhada). Posteriormente, filtrou-se a solução a quente e adicionou-se éter de petróleo (80 mL) ao filtrado. Em seguida resfriou-se o sistema reacional a temperatura de 0 °C e observou-se a formação de cristais amarelo. Estes cristais foram filtrados e lavados com éter de petróleo e em seguida foram secos em bomba de alto vácuo. Rendimento: 0,67g (87%).

3.2.5. Preparação do Complexo de PdCl₂(dppf)⁸⁸

Em um balão de duas bocas, 50 mL, sob agitação magnética e atmosfera de argônio, adicionou-se dppf (0,277g, 0,5 mmol) e benzeno (10 mL). Posteriormente, adicionou-se PdCl₂(MeCN)₂ (0,129g, 0,5 mmol) dissolvido em benzeno (5 mL) a temperatura ambiente. Deixou-se o sistema reacional agitar por 12 horas e após filtrou-se o precipitado e lavou-se com benzeno (10 mL) e obteve-se um sólido marrom. Em seguida o sólido foi seco na bomba de alto vácuo. Rendimento: 0,35g (97%).

3.2.6. Preparação do selenofeno

Para obtenção do selenofeno foi utilizado um forno horizontal aquecido a 450 °C contendo Se elementar (7,9g, 100 mmol) misturado a sílica-gel (30g) em uma coluna de vidro (pirex). Uma corrente de gás acetileno previamente seca, (borbulhada em H₂SO₄ e passada por uma coluna contendo KOH) foi passada por um período de 18 horas. O produto obtido foi purificado por destilação simples (110 °C/ 1 atm), e foi obtido como líquido amarelo de odor irritante. Obtiveram-se rendimentos em torno de 60%.

3.2.7. Preparação de 2-iodoselenofeno 1a

A uma solução de selenofeno (1,3g, 10 mmol) em éter etílico seco (10 mL), sob atmosfera de argônio, adicionou-se *n*-BuLi (7 mL; 11 mmol, solução 1,56M em hexano) a 0 °C lentamente. Agitou-se o meio reacional a

⁸⁷ Rochow, E. G. (Ed) 'Inorganic Syntheses' Ed. McGraw-Hill Book Company, Inc., New York, Vol 6, p 216.

⁸⁸ Hayashi, T.; Konishi, M.; Kobori, Y.; Kumada, M.; Higuchi, T.; Hirotsu, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 158.

temperatura ambiente por 1 hora. Após este tempo, adicionou-se I₂ (2,8g, 11 mmol) solubilizado em éter etílico (20 mL), por 40 minutos a uma temperatura de 0 °C. Manteve-se esta temperatura por 3 horas. Depois deste período, adicionou-se 20 mL de água gelada, e extraiu-se com diclorometano (3x 30 mL), lavou-se a fase orgânica com solução de tiosulfato de sódio e secou-se com MgSO₄ e evaporou-se o solvente no rota-evaporador. O composto foi purificado por destilação a pressão reduzida (50 °C/ 0,1 atm) e foi obtido como líquido amarelo. Rendimento: 1,8g (70%).

3.2.8. Preparação de 2-bromoselenofeno 1b

A uma solução de selenofeno (1,3g, 10 mmol) em diclorometano (35 mL) e ácido acético glacial (15 mL), sob atmosfera de argônio, adicionou-se lentamente a temperatura de 0 °C, *N*-bromosuccinimida previamente recristalizado (1,78g, 10 mmol) solubilizado em 50 mL em diclorometano. Agitou-se a reação a temperatura de 0 °C por 3 horas. Após adicionou-se água e extraiu-se a reação com diclorometano (3x 30 mL). Em seguida secou-se a fase orgânica com MgSO₄ e evaporou-se o solvente no rota-evaporador. O composto foi purificado por destilação a pressão reduzida (30 °C/ 0,1 atm), e obteve-se um líquido incolor. Rendimento: 1,05g (50%).

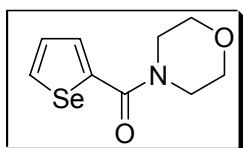
3.2.9. Preparação de 2,5-diiodoselenofeno 1c

Em um balão de duas bocas de 50 mL, sob atmosfera de argônio, adicionou-se 20 mL de hexano (seco sob sódio), TMEDA (2 mL, 12,5 mmol) e *n*-BuLi (7,8 mL; 12,5 mmol, solução 1,6 M em hexano), e deixou-se reagir por 10 minutos. Após este período, adicionou-se o selenofeno (1,31g, 10 mmol) lentamente a temperatura ambiente e deixou-se reagir por 1 hora. Em seguida, efetuou-se a adição de I₂ (3,17g, 12,5 mmol) solubilizado em 10 mL de THF lentamente a temperatura ambiente e deixou-se reagir por uma noite. O composto foi purificado por destilação a pressão reduzida (100 °C/ 0,1 atm), e foi obtido como sólido amarelo. Rendimento: 1,9g (50%).

3.2.10. Procedimento geral para reações de acoplamento carbonilativo entre 2-haloselenofeno **1** e aminas **2** catalisadas por Pd(PPh₃)₄.

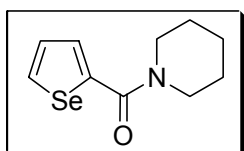
Um tubo reacional de Schlenk, contendo Pd(PPh₃)₄ (0,056g, 10 mol%) foi evacuado e conectado a atmosfera de argônio. Em seguida adicionaram-se a solução de 2-haloselenofeno (0,5 mmol) em tolueno (3 mL), a amina **2** (0,8 mmol) e a solução básica de Na₂CO₃ (0,243g, 2,2 mmol) em H₂O (1,1 mL). Após purgou-se o sistema 2 vezes com CO (borbulhando-o na solução reacional) usando-se um balão de borracha, assim foi realizada a remoção do argônio do meio. Após, aqueceu-se o meio reacional a temperatura de refluxo e manteve-se a esta temperatura durante o tempo reacional necessário para cada reação. Em seguida, resfriou-se o sistema reacional a temperatura ambiente, e diluiu-se o mesmo com acetato de etila (3x 10 mL) e lavou-se com água (2x 20 mL). Separou-se a fase orgânica e secou-se com MgSO₄ e posteriormente retirou-se o solvente no rota-evaporador a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, usando-se uma mistura de hexano/acetato de etila como eluentes.

Morfolino(selenofen-2-il)metanona (**3a**)



Rendimento: I = 0,112g (92%); Br = 0,091g (75%). RMN ¹H: CDCl₃, 200 MHz, δ(ppm): 8,19 (d, *J* = 5,55 Hz, 1H); 7,46 (d, *J* = 3,50 Hz, 1H); 7,31 (dd, *J* = 3,50 Hz e *J* = 5,55 Hz, 1H); 3,78-3,70 (m, 8H). RMN ¹³C: CDCl₃, 100 MHz, δ(ppm): 164,9; 142,7; 134,6; 130,5; 129,1; 66,7; 45,7. MS (EI, 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 244 (100); 158 (54); 129 (71); 114 (35). HRMS Calcd. para C₉H₁₁NO₂Se: 244,9955. Encontrado: 244.9960.

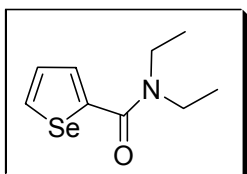
Piperidin-1-il(selenofen-2-il)metanona (**3b**)



Rendimento: I = 0,091g (75%); Br = 0,084g (70%). RMN ¹H: CDCl₃, 200 MHz, δ(ppm): 8,14 (d, *J* = 5,55 Hz, 1H);

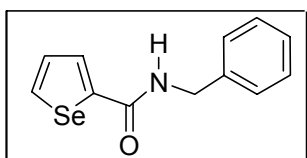
7,46 (d, $J = 3,82$ Hz, 1H); 7,29 (dd, $J = 3,82$ Hz e $J = 5,55$ Hz, 1H); 3,68-3,63 (m, 4H); 1,66-1,61 (m, 6H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 100 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 164,7; 143,7; 133,7; 129,8; 128,9; 46,7; 26,0, 24,4. MS (EI, 70 eV) m/z (intensidade relativa): 242 (100); 258 (63); 157 (53); 129 (76); 83 (35). HRMS Calcd. para $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NOSe}$: 243,0162. Encontrado: 243,0167.

***N,N*-dietilselenofeno-2-carboxamida (3c)**



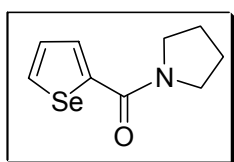
Rendimento: 0,065g (57%): RMN ^1H : CDCl_3 , 400 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 8,13 (dd, $J = 1,02$ Hz e $J = 5,55$ Hz, 1H); 7,48 (dd, $J = 1,02$ Hz e $J = 3,82$ Hz, 1H); 7,30 (dd, $J = 3,82$ Hz e $J = 5,55$ Hz, 1H); 3,58 (q, $J = 7,05$, 4H); 1,27 (t, $J = 7,05$, 6H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 100 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 165,1; 144,7; 133,9; 129,3; 129,1; 42,0; 13,5. MS (EI, 70 eV) m/z (intensidade relativa): 230 (100); 200 (29); 157 (31); 129 (76); 99 (31). HRMS Calcd. para $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NOSe}$: 231,0162. Encontrado: 231,0157.

***N*-benzilselenofeno-2-carboxamida (3d)**



Rendimento: I = 0,105g (77%); Br = 0,081g (60%). RMN ^1H : CDCl_3 , 200 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 8,18 (d, $J = 5,55$ Hz, 1H); 7,68 (d, $J = 3,82$ Hz, 1H); 7,31-7,28 (m, 6H); 6,63 (s, 1H); 4,54 (d, $J = 5,73$ Hz, 2H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 50 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 163,0; 145,5; 138,0; 136,2; 130,0; 129, 5; 128, 6; 127,8; 127,5, 44,0. MS (EI, 70 eV) m/z (intensidade relativa): 264 (100); 173 (34); 157 (83); 129 (89); 105 (32); 81 (21). HRMS Calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NOSe}$: 265,0006. Encontrado: 265,0010.

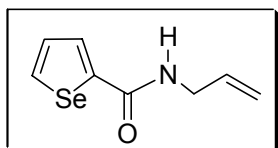
Pirrolidin-1-il(selenofen-2-il)metanona (3e)



Rendimento: I = 0,082g (72%); Br = 0,080g (71%). RMN ^1H : CDCl_3 , 400 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 8,19 (d, $J = 5,55$ Hz, 1H); 7,69 (d,

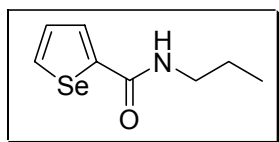
$J = 3,60$ Hz, 1H); 7,34-7,24 (m, 1H); 3,74-3,65 (m, 4H); 1,98-1,94 (m, 4H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 100 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 162,9; 146,3; 135,4; 131,0; 129,7; 48,9; 47,3, 26,6, 23,9. MS (EI, 70 eV) m/z (intensidade relativa): 228 (100); 157 (55); 128 (44); 87 (21); 70 (17). HRMS Calcd. para $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NOSe}$: 229,0006. Encontrado: 229,0002.

N-alilselenofeno-2-carboxamida (3f)



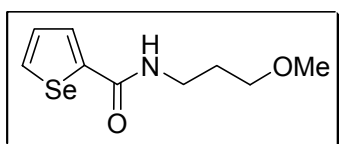
Rendimento: I = 0,080g (75%); Br = 0,060g (57%). RMN ^1H : CDCl_3 , 400 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 8,21 (dd, $J = 1,17$ Hz e $J = 5,55$ Hz, 1H); 7,68 (dd, $J = 1,17$ Hz e $J = 3,82$ Hz, 1H); 7,34 (dd, $J = 3,82$ Hz e $J = 5,55$ Hz, 1H); 6,15 (s, 1H); 6,02-5,83 (m, 1H); 5,31-5,22 (m, 1H), 5,21-5,15 (m, 1H), 4,12 (m, 2H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 100 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 162,9; 145,6; 136,1; 134,0; 130,0; 129,4; 116,8, 42,4. MS (EI, 70 eV) m/z (intensidade relativa): 213 (100); 157 (55); 129 (44); 84 (32). HRMS Calcd. para $\text{C}_8\text{H}_9\text{NOSe}$: 214,9849. Encontrado: 214,9851.

N-propilselenofeno-2-carboxamida (3g)



Rendimento: 0,089g (83%). RMN ^1H : CDCl_3 , 400 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 8,18 (dd, $J = 1,02$ Hz e $J = 5,55$ Hz, 1H); 7,66 (dd, $J = 1,02$ Hz e $J = 3,82$ Hz, 1H); 7,33 (dd, $J = 3,82$ Hz e $J = 5,55$ Hz, 1H); 6,19 (s, 1H); 3,43-3,33 (m, 2H); 1,64 (sex, $J = 7,35$ Hz, 2H); 0,97 (t, $J = 7,35$ Hz, 3H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 100 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 163,1; 146,0; 135,8; 129,9; 129,1; 41,8; 22,8, 11,3. MS (EI, 70 eV) m/z (intensidade relativa): 216 (100); 157 (62); 128 (7); 73 (21). HRMS Calcd. para $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NOSe}$: 217,0006. Encontrado: 217,0002.

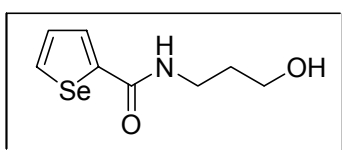
N-(3-metoxipropil)selenofeno-2-carboxamida (3h)



Rendimento: I = 0,103g (84%); Br = 0,078g (64%). RMN ^1H : CDCl_3 , 200 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 8,17 (d, $J = 5,55$

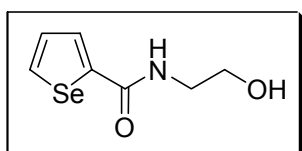
Hz, 1H); 7,65 (d, $J = 3,82$ Hz, 1H); 7,32 (dd, $J = 3,82$ Hz e $J = 5,55$ Hz, 1H); 7,05 (s, 1H); 3,57 (t, $J = 5,55$ Hz, 4H); 3,37 (s, 3H); 1,86 (q, $J = 5,73$ Hz, 2H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 100 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 162,9; 146,1; 135,5; 129,5; 129,1; 72,2; 58,8, 39,1; 28,7. MS (EI, 70 eV) m/z (intensidade relativa): 246 (100); 215 (21); 201 (11); 187 (16); 157 (55); 129 (54); 87 (35). HRMS Calcd. para $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{Se}$: 247,0112. Encontrado: 247, 0117.

N-(3-hidroxipropil)selenofeno-2-carboxamida (3i)



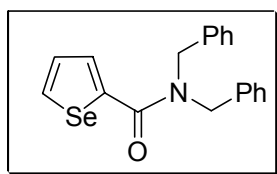
Rendimento: I = 0,085g (74%); Br = 0,06g (53%). RMN ^1H : CDCl_3 , 200 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 8,19 (d, $J = 5,55$ Hz, 1H); 7,69 (d, $J = 3,89$ Hz, 1H); 7,31 (dd, $J = 3,89$ Hz e $J = 5,55$ Hz, 1H); 6,93 (s, 1H); 3,71 (t, $J = 5,36$ Hz, 2H); 3,62 (m, 3H); 1,68 (q, $J = 5,95$ Hz, 2H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 50 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 164,1; 145,4; 136,1; 132,0; 130,0; 59,7; 37,2, 32,0. MS (EI, 70 eV) m/z (intensidade relativa): 214 (100); 185 (32); 157 (39); 125 (71); 85 (45). HRMS Calcd. para $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{Se}$: 232,9955. Encontrado: 232,9951.

N-(2-hidroxietil)selenofeno-2-carboxamida (3j)



Rendimento: 0,067g (71%). RMN ^1H : CDCl_3 , 400 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 8,21 (dd, $J = 0,88$ Hz e $J = 5,55$ Hz, 1H); 7,71 (dd, $J = 0,88$ Hz e $J = 3,89$ Hz, 1H); 7,33 (dd, $J = 3,89$ Hz e $J = 5,55$ Hz, 1H); 6,71 (s, 1H); 3,84-3,79 (m, 2H); 3,73 (s, 1H); 3,61-3,56 (m, 2H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 100 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 164,2; 145,1; 136,0; 130,1; 130,0; 55,5; 42,8. MS (EI, 70 eV) m/z (intensidade relativa): 200 (100); 186 (32); 157 (39); 125 (71); 85 (45). HRMS Calcd. para $\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_2\text{Se}$: 218,9799. Encontrado: 218,9802.

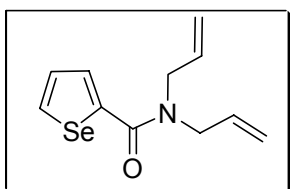
N, N-dibenzilselenofeno-2-carboxamida (3k)



Rendimento: I = 0,100g (57%); Br = 0,082g (47%). RMN ^1H : CDCl_3 , 400 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 8,17 (d, $J = 5,55$ Hz, 1H); 7,38-7,25 (m, 12H); 4,72 (s, 4H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 100 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 166,3; 144,0; 137,5; 136,5; 135,2; 130,3;

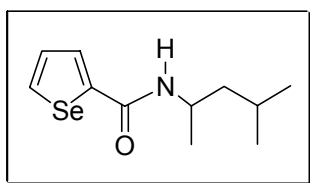
129,5; 128,8; 128,5; 127,9; 127,5; 127,2; 51,4. MS (EI, 70 eV) m/z (intensidade relativa): 354 (100); 263 (31); 172 (22); 157 (40); 128 (68); 91 (43); 77 (18). HRMS Calcd. para $C_{19}H_{17}NOSe$: 355,0475. Encontrado: 355,0471.

***N,N*-dialilselenofeno-2-carboxamida (3l)**



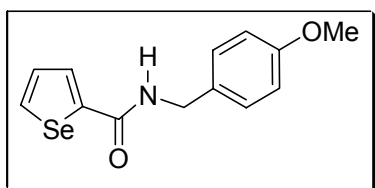
Rendimento: I = 0,068g (54%); Br = 0,062g (50%). RMN 1H : $CDCl_3$, 200 MHz, δ (ppm): 8,17 (d, $J = 5,55$ Hz, 1H); 7,58 (d, $J = 3,89$ Hz, 1H); 7,29 (dd, $J = 3,89$ Hz e $J = 5,55$ Hz, 1H); 5,97-5,78 (m, 2H) 5,29-5,19 (m, 4H), 4,12-4,10 (m, 4H). RMN ^{13}C : $CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm): 165,8; 144,0; 134,9; 132,8; 130,2; 129,3; 117,5; 49,9. MS (EI, 70 eV) m/z (intensidade relativa): 254 (100); 228 (31); 201 (34); 157 (58); 129 (50); 96 (54). HRMS Calcd. para $C_{11}H_{13}NOSe$: 255,0162. Encontrado: 255,0166.

***N*-(4-metilpentan-2-il)selenofeno-2-carboxamida (3m)**



Rendimento: I = 0,089g (69%); Br = 0,089g (69%). RMN 1H : $CDCl_3$, 200 MHz, δ (ppm): 8,18 (d, $J = 5,55$ Hz, 1H); 7,62 (d, $J = 3,89$ Hz, 1H); 7,33 (dd, $J = 3,89$ e $J = 5,55$ Hz, 1H); 5,75 (s, 1H); 4,30-4,15 (m, 1H); 1,76-1,32 (m, 3H); 1,25-1,20 (m, 3H); 0,96-0,91 (m, 6H). RMN ^{13}C : $CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm): 162,3; 146,4; 135,7; 130,9; 129,9; 46,4; 44,2; 25,1; 22,7; 22,5; 21,5. MS (EI, 70 eV) m/z (intensidade relativa): 258 (100); 240 (21); 226 (17); 212 (11); 157 (56); 129 (71); 99 (31). HRMS Calcd. para $C_{11}H_{17}NOSe$: 259,0475. Encontrado: 259,0479.

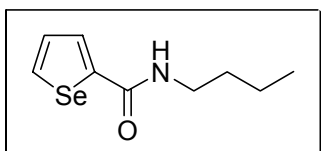
***N*-(4-metoxibenzil)selenofeno-2-carboxamida (3n)**



Rendimento: 0,105g (77%). RMN 1H : $CDCl_3$, 200 MHz, δ (ppm): 8,18 (d, $J = 5,55$ Hz, 1H); 7,68 (d, $J = 3,82$ Hz, 1H); 7,31-7,23 (m, 3H); 6,87-6,83 (m, 2H); 6,47 (s, 1H); 4,54 (d, $J = 5,73$ Hz, 2H); 3,78 (s, 3H). RMN ^{13}C : $CDCl_3$, 50 MHz, δ (ppm): 163,0; 159,0; 145,5; 135,0; 131,2;

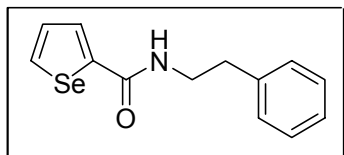
130,4; 129, 5; 129,3; 114, 0; 55, 2; 43,6. MS (EI, 70 eV) m/z (intensidade relativa): 294 (100); 173 (49); 129 (82); 121 (12); 107 (19). HRMS Calcd. para $C_{13}H_{13}NO_2Se$: 295,0112. Encontrado: 295,0116.

N-butilselenofeno-2-carboxamida (3o)



Rendimento: 0,089g (78%). RMN 1H : $CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm): 8,16 (dd, $J = 1,02$ Hz e $J = 5,55$ Hz, 1H); 7,70 (d, $J = 1,02$ Hz e $J = 3,96$ Hz, 1H); 7,31 (dd, $J = 3,96$ Hz e $J = 5,55$ Hz, 1H); 6,50 (s, 1H); 3,45-3,35 (m, 2H); 1,61-1,50 (m, 2H); 1,43 (q, $J = 7,35$ Hz, 2H); 0,96 (t, $J = 7,20$ Hz, 3H). RMN ^{13}C : $CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm): 163,1; 146,1; 135,7; 129,9; 129,1; 39,8; 31,67; 20,0; 13,6. MS (EI, 70 eV) m/z (intensidade relativa): 230 (100); 215 (41); 201 (28); 172 (39); 129 (69); 101 (57). HRMS Calcd. para $C_9H_{13}NOSe$: 231,0162. Encontrado: 231,0159.

N-fenitilselenofeno-2-carboxamida (3p)



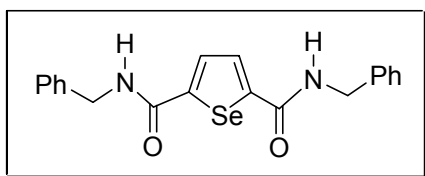
Rendimento: 0,107g (77%). RMN 1H : $CDCl_3$, 400 MHz, δ (ppm): 8,15 (dd, $J = 1,02$ Hz e $J = 5,55$ Hz, 1H); 7,58 (dd, $J = 1,02$ Hz e $J = 3,96$ Hz, 1H); 7,34-7,16 (m, 6H); 6,35 (s, 1H); 3,69 (q, $J = 6,90$, 2H); 2,93 (t, $J = 7,00$ Hz, 2H). RMN ^{13}C : $CDCl_3$, 100 MHz, δ (ppm): 163,7; 145,8; 138,7; 135,9; 129,9; 129,3; 128,7; 128,6; 126,4; 41,2; 35,6. MS (EI, 70 eV) m/z (intensidade relativa): 278 (100); 187 (72); 173 (44); 158 (39); 129 (76); 91(36). HRMS Calcd. para $C_{13}H_{13}NOSe$: 279,0162. Encontrado: 279,0166.

3.2.11. Procedimento geral para reações de acoplamento carbonilativo entre 2,5-diiodoselenofeno 1c e aminas 2 catalisadas por $Pd(PPh_3)_4$.

Um tubo reacional de Schlenk, contendo $Pd(PPh_3)_4$ (0,112g, 20 mol%) foi evacuado e conectado a atmosfera de argônio. Em seguida adicionaram-se a solução de 2,5-diiodoselenofeno (0,192g, 0,5 mmol) em tolueno (5 mL), a

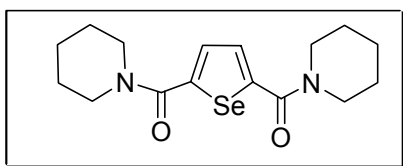
amina **2** (1,6 mmol) e a solução básica de Na₂CO₃ (0,48g, 4,4 mmol) em H₂O (2,2 mL). Após purgou-se o sistema 2 vezes com CO (borbulhando-o na solução reacional) usando-se um balão de borracha, assim foi realizada a remoção do argônio do meio. Após, aqueceu-se a temperatura de refluxo e manteve-se a esta temperatura durante 12 horas. Em seguida, resfriou-se o meio reacional a temperatura ambiente, diluiu-se com acetato de etila (3x 10 mL) e lavou-se com água (2x 20 mL). Posteriormente, separou-se a fase orgânica e secou-se com MgSO₄ e retirou-se o solvente no rota-evaporador a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, usando-se uma mistura de hexano/acetato de etila como eluentes.

N², N⁵-dibenzilselenofeno-2,5-dicarboxamida (4a)

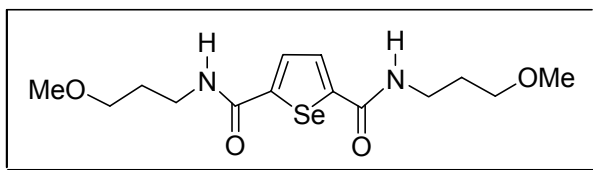


Rendimento: 0,165g (90%). RMN ¹H: DMSO *d*₆, 400 MHz, δ(ppm): 7,33-7,20 (m, 12H); 6,44 (s, 2H); 4,25 (d, *J* = 5,89 Hz, 4H). RMN ¹³C: DMSO *d*₆, 100 MHz, δ(ppm): 160,0; 158,0; 140,8; 128,1; 127,3; 126,9; 126,4; 42,9. MS (EI, 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 397(100); 306 (43); 215 (38); 172 (32); 129 (82); 91 (54). HRMS Calcd. para C₂₀H₁₈N₂O₂Se: 398,0533. Encontrado: 398,0537.

N², N⁵-dipiperidilselenofeno-2,5-dicarboxamida (4b)



Rendimento: 0,141g (80%). RMN ¹H: CDCl₃, 400 MHz, δ(ppm): 7,32 (s, 2H); 3,67-3,62 (m, 8H); 1,65-1,60 (m, 12H). RMN ¹³C: CDCl₃, 100 MHz, δ(ppm): 164,1; 146,9; 132,0; 46,3; 43,3; 25,9; 24,3. MS (EI, 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 353 (100); 241 (64); 129 (71); 112 (53). HRMS Calcd. para C₁₆H₂₂N₂O₂Se: 354,0846. Encontrado: 354,0851.

***N*², *N*⁵-bis(3-metoxipropil)selenofeno-2,5-dicarboxamida (4c)**

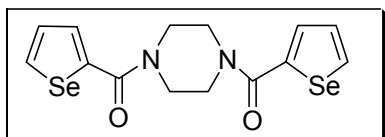
Rendimento: 0,157g (87%). RMN ¹H: DMSO *d*₆, 400 MHz, δ(ppm): 8,44-8,40 (m, 2H); 7,79 (s, 2H); 3,37-3,34 (m, 8H); 3,32 (s, 6H);

1,76-1,70 (m, 4H). RMN ¹³C: DMSO *d*₆, 100 MHz, δ(ppm): 161,7; 150,2; 130,0; 69,4; 57,8; 36,5; 29,0. MS (EI, 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 361 (100); 330 (27); 299 (33); 271 (12); 243 (41); 216 (52); 129 (75). HRMS Calcd. para C₁₄H₂₂N₂O₄Se: 362,0745. Encontrado: 362,0741.

3.2.12. Procedimento geral para reações de acoplamento carbonilativo entre 2-iodoselenofeno 1a e diaminas 5 catalisadas por Pd(PPh₃)₄.

Um tubo reacional de Schlenk, contendo Pd(PPh₃)₄ (0,112g, 10 mol%) foi evacuado e conectado a atmosfera de argônio. Em seguida adicionaram-se a solução de 2-iodoselenofeno **1a** (0,258g, 1,0 mmol) em tolueno (5 mL), a diamina **5** (0,8 mmol) e a solução básica de Na₂CO₃ (0,48g, 4,4 mmol) em H₂O (2,2 mL). Após purgou-se o sistema 2 vezes com CO (borbulhando-o na solução reacional) usando-se um balão de borracha, assim foi realizada a remoção do argônio do meio. Em seguida aqueceu-se o meio reacional a temperatura de refluxo e manteve-se a esta temperatura durante 12 horas. Após, resfriou-se o meio reacional a temperatura ambiente, e diluiu-se com acetato de etila (3x 10 mL) e lavou-se com água (2x 20 mL). Posteriormente, separou-se a fase orgânica e secou-se com MgSO₄ e retirou-se o solvente no rota-evaporador a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, usando-se uma mistura de hexano/acetato de etila como eluentes.

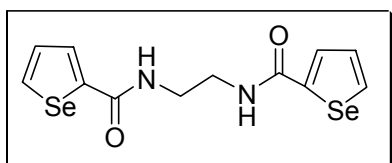
***N*-[2-(selenofeno-2-carboxamido)piperidil]selenofeno-2-carboxamida (5a)**



Rendimento: 0,150g (75%). RMN ¹H: CDCl₃, 400 MHz, δ(ppm): 8,21 (d, *J* = 5,55 Hz, 2H); 7,49 (d, *J*

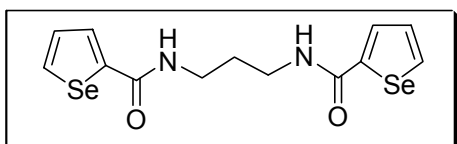
= 3,78 Hz, 2H); 7,33 (dd, $J = 3,78$ Hz e $J = 5,55$ Hz, 2H); 3,82 (m, 8H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 100 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 165,1; 142,5; 135,0; 131,9; 131,8; 130,8; 129,2; 128,4; 128,3; 45,2; 42,6. MS (EI, 70 eV) m/z (intensidade relativa): 400 (100); 271 (46); 157 (25); 144 (59); 129 (72). HRMS Calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{Se}_2$: 401,9386. Encontrado: 401,9383.

***N*-[2-(selenofeno-2-carboxamido)etil]selenofeno-2-carboxamida (5b)**



Rendimento: 0,089g (48%). RMN ^1H : $\text{DMSO } d_6$, 400 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 8,33 (s, 2H); 8,09 (dd, $J = 1,08$ Hz e $J = 5,55$ Hz, 2H); 7,62 (dd, $J = 1,08$ Hz e $J = 3,87$ Hz, 2H); 7,11 (dd, $J = 3,87$ Hz e $J = 5,55$ Hz, 2H); 3,08-3,03 (m, 4H). RMN ^{13}C : $\text{DMSO } d_6$, 100 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 162,5; 146,6; 136,3; 131,3; 128,5; 40,7. MS (EI, 70 eV) m/z (intensidade relativa): 187 (100); 158 (39); 129(74). HRMS Calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{Se}_2$: 375,9229. Encontrado: 375,9226.

***N*-[2-(selenofeno-2-carboxamido)propil]selenofeno-2-carboxamida (5c)**



Rendimento: 0,126g (65%). RMN ^1H : CDCl_3 , 200 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 8,14 (s, 2H); 8,17 (d, $J = 5,43$ Hz, 2H); 7,86 (d, $J = 3,82$ Hz, 2H); 7,29 (dd, $J = 3,82$ Hz e 5,43 Hz, 2H); 3,460 (q, $J = 6,17$ Hz, 4H), 1,77-1,66 (m, 2H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 50 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 163,9; 145,9; 134,8; 131,7; 128,6; 36,2; 29,6. MS (EI, 70 eV) m/z (intensidade relativa): 389 (100); 261 (62); 218 (31); 176 (54); 129 (61). HRMS Calcd. para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{Se}_2$: 389,9386. Encontrado: 389,9382.

3.2.13. Procedimento geral para obtenção dos ácidos arilborônicos

Em um balão de 50 mL, duas bocas, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, provido de condensador de refluxo, gerou-se o reagente de organomagnésio, a partir do haleto arílico correspondente (20 mmol) e Mg^0 (0,48g, 20 mmol) em THF (40 mL). Deixou-se reagir por 1 hora e em seguida adicionou-se o organomagnésio à um segundo balão, de 250 mL, 3 bocas, provido de condensador de refluxo, sob atmosfera de argônio, contendo uma solução de trimetilborato (1,1 mL, 20 mmol) em THF (20 mL) a temperatura de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Deixou-se a temperatura elevar-se a temperatura ambiente e após, refluxou-se por 2 horas. Em seguida deixou-se o sistema atingir a temperatura ambiente, logo após colocou-se um banho de gelo a temperatura de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ e adicionou-se H_2SO_4 10%. A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$ e o solvente foi retirado no rota-evaporador. Obteve-se um sólido branco amarelado. Rendimento na faixa de 60%.

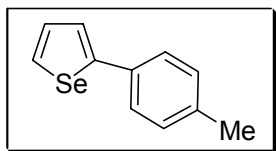
3.2.14. Procedimento geral para a reação de acoplamento de direto entre 2-iodoselenofeno 1a e ácido p-toluilborônico 7a catalisada por $Pd(OAc)_2$.

Um tubo reacional de Schlenk, contendo $Pd(OAc)_2$ (0,003g, 3 mol%) e o ácido p-toluilborônico (0,095g, 0,7 mmol) foi evacuado e conectado a atmosfera de argônio. Em seguida adicionou-se a solução de 2-iodoselenofeno (0,128g, 0,5 mmol) em DME (5 mL). A seguir, agitou-se a solução resultante durante 15 minutos a temperatura ambiente e então fez-se a adição da solução básica de K_2CO_3 (0,309g, 2,4 mmol) em H_2O (1,2 mL). Após, aqueceu-se o sistema reacional a temperatura de refluxo e manteve-se a esta temperatura durante 1 hora. Após, resfriou-se o meio reacional a temperatura ambiente, diluiu-se com diclorometano (3x 10 mL) e lavou-se com NH_4Cl (2x 20 mL). Em seguida separou-se a fase orgânica e secou-se com $MgSO_4$ e retirou-se o solvente no rota-evaporador a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, usando-se uma mistura de hexano/acetato de etila como eluentes.

3.2.15. Procedimento para reação de acoplamento de direto entre 2-bromoselenofeno **1b** e ácido *p*-toluilborônico **7a** catalisada por Pd(PPh₃)₄.

Um tubo reacional de Schlenk, contendo Pd(PPh₃)₄ (0,017g, 3 mol%) e o ácido *p*-arilborônico **7** (0,102g, 0,75 mmol) foi evacuado e conectado a atmosfera de argônio. Em seguida adicionaram-se as soluções de 2-bromoselenofeno **1b** (0,105g, 0,5 mmol) em tolueno (3 mL) e a solução básica de Na₂CO₃ (0,243g, 2,2 mmol) em H₂O (1,1 mL). Após, aqueceu-se a reação a temperatura de refluxo e manteve-se a esta temperatura por 12 horas. Após, resfriou-se o meio reacional a temperatura ambiente, diluiu-se com acetato de etila (3x 10 mL) e lavou-se com NH₄Cl (2x 20 mL). Posteriormente, separou-se a fase orgânica e secou-se com MgSO₄ e retirou-se o solvente no rota-evaporador a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, usando-se uma mistura de hexano/acetato de etila como eluentes.

2-*p*-toluilselenofeno (**78**)

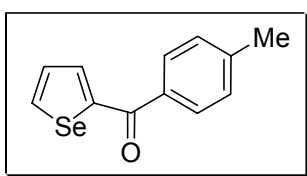


Rendimento: I = 0,104g (95 %); Br = 0,093g (85 %). RMN ¹H: CDCl₃, 400 MHz, δ(ppm): 8,15 (d, *J* = 5,55 Hz, 1H); 7,96-7,91 (m, 2H); 7,65-7,59 (m, 2H); 7,55-7,48 (m, 1H); 7,34-7,28 (m, 2H); 2,34 (s, 3H). RMN ¹³C: CDCl₃, 100 MHz, δ(ppm): 150,9; 137,4; 133,7; 130,5; 129,5; 129,3; 126,3; 124,7; 21,1. MS (EI, 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 224 (22); 222 (96); 182 (56); 167 (31); 141 (100); 115 (68). HRMS Calcd. para C₁₁H₁₀Se: 221,9948. Encontrado: 221,9953.

3.2.16. Procedimento geral para reações de acoplamento de carbonilativo entre 2-iodoselenofeno **1a** e ácidos arilborônicos **7** catalisadas por Pd(PPh₃)₄.

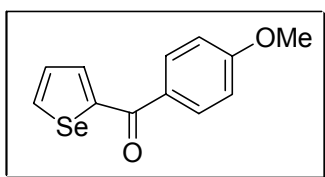
Um tubo reacional de Schlenk, contendo Pd(PPh₃)₄ (0,017g, 3 mol%) e o ácido arilborônico **7** (0,75 mmol) foi evacuado e conectado a atmosfera de argônio. Em seguida adicionaram-se as soluções de 2-iodoselenofeno **1a** (0,128g, 0,5 mmol) em tolueno (3 mL) e a solução básica de Na₂CO₃ (0,243g, 2,2 mmol) em H₂O (1,1 mL). Após purgou-se o sistema 2 vezes com CO (borbulhando-o na solução reacional) usando-se um balão de borracha, assim foi realizada a remoção do argônio do meio. Em seguida, aqueceu-se o meio reacional a temperatura de refluxo e manteve-se a esta temperatura durante 12 horas. Após, resfriou-se o sistema reacional a temperatura ambiente, diluiu-se com acetato de etila (3x 10 mL) e lavou-se com NH₄Cl (2x 20 mL). Posteriormente, separou-se a fase orgânica e secou-se com MgSO₄ e retirou-se o solvente no rota-evaporador a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna, usando-se uma mistura de hexano/acetato de etila como eluentes.

Selenofen-il(*p*-toluil)metanona (**8a**)



Rendimento: 0,101g (81%). RMN ¹H: CDCl₃, 400 MHz, δ(ppm): 8,49 (d, *J* = 5,55 Hz, 1H); 8,18 (d, *J* = 3,95 Hz, 1H); 7,92-7,87 (m, 2H); 7,72-7,63 (m, 1H); 7,59-7,53 (m, 2H); 2,53 (s, 3H). RMN ¹³C: CDCl₃, 100 MHz, δ(ppm): 189,0; 152,7; 143,9; 140,8; 138,1; 137,3; 133,0; 132,8; 132,5; 21,5. MS (EI, 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 252 (13); 250 (69); 159 (74); 119 (100); 91 (75). HRMS Calcd. para C₁₂H₁₀OSe: 249,9897. Encontrado: 249,9904.

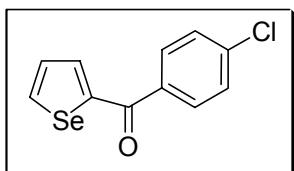
(4-Metoxifenil)(selenofen-2-il)metanona (**8b**)



Rendimento: 0,107g (80%). RMN ¹H: CDCl₃, 400 MHz, δ(ppm): 8,38 (d, *J* = 5,55 Hz, 1H); 7,87 (d, *J* = 8,77 Hz, 2H); 7,83 (d, *J* = 3,65 Hz, 1H); 7,41-7,39 (m, 1H); 6,96 (d, *J* = 8,77 Hz, 2H); 3,86 (s, 3H). RMN ¹³C:

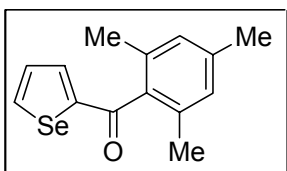
CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm): 187,9; 162,9; 150,7; 139,4; 136,2; 132,0; 131,4; 130,4; 114,2; 56,3. MS (EI, 70 eV) m/z (intensidade relativa): 266 (53); 264 (29); 251 (13); 159 (38); 135 (100); 77 (40). HRMS Calcd. para C₁₂H₁₀O₂Se: 265,9846. Encontrado: 265,9852.

(4-clorofenil)(selenofen-2-il)metanona (8c)



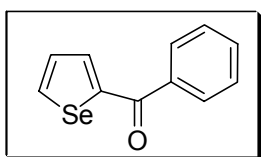
Rendimento: 0,093g (69%). RMN ¹H: CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm): 8,48 (d, *J* = 5,55 Hz, 1H); 7,81-7,77 (m, 3H); 7,45-7,38 (m, 3H). RMN ¹³C: CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm): 186,0; 149,9; 139,7; 138,1; 137,1; 136,9; 129,7; 129,2; 128,6. MS (EI, 70 eV) m/z (intensidade relativa): 270 (52); 159 (100); 139 (40); 111 (42); 75 (38). HRMS Calcd. para C₁₁H₇ClOSe: 269,9351. Encontrado: 269,9357.

Mesitil(selenofen-2-il)metanona (8d)



Rendimento: 0,074g (53%). RMN ¹H: CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm): 8,42 (d, *J* = 5,55 Hz, 1H); 7,49 (d, *J* = 3,97 Hz, 1H); 7,33-7,29 (m, 1H); 6,88-6,82 (m, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,17 (s, 6H). RMN ¹³C: CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm): 193,9; 151,4; 141,2; 138,5; 137,4; 136,7; 134,1; 131,0; 129,9; 22,0; 21,2. MS (EI, 70 eV) m/z (intensidade relativa): 280 (18); 278 (89); 197 (100); 169 (33); 147 (26); 119 (25); 91 (40). HRMS Calcd. para C₁₄H₁₄OSe: 278,0210. Encontrado: 278,0216.

Fenil(selenofen-2-il)metanona (8g)

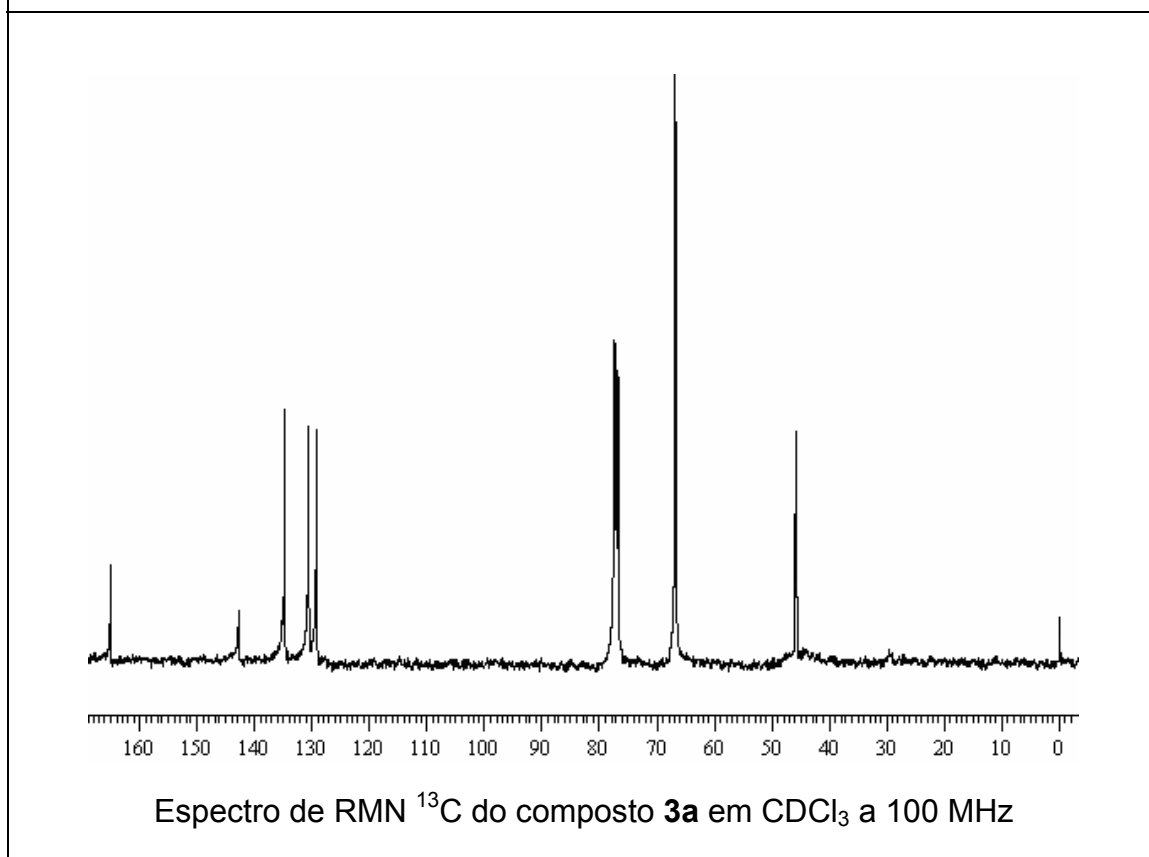
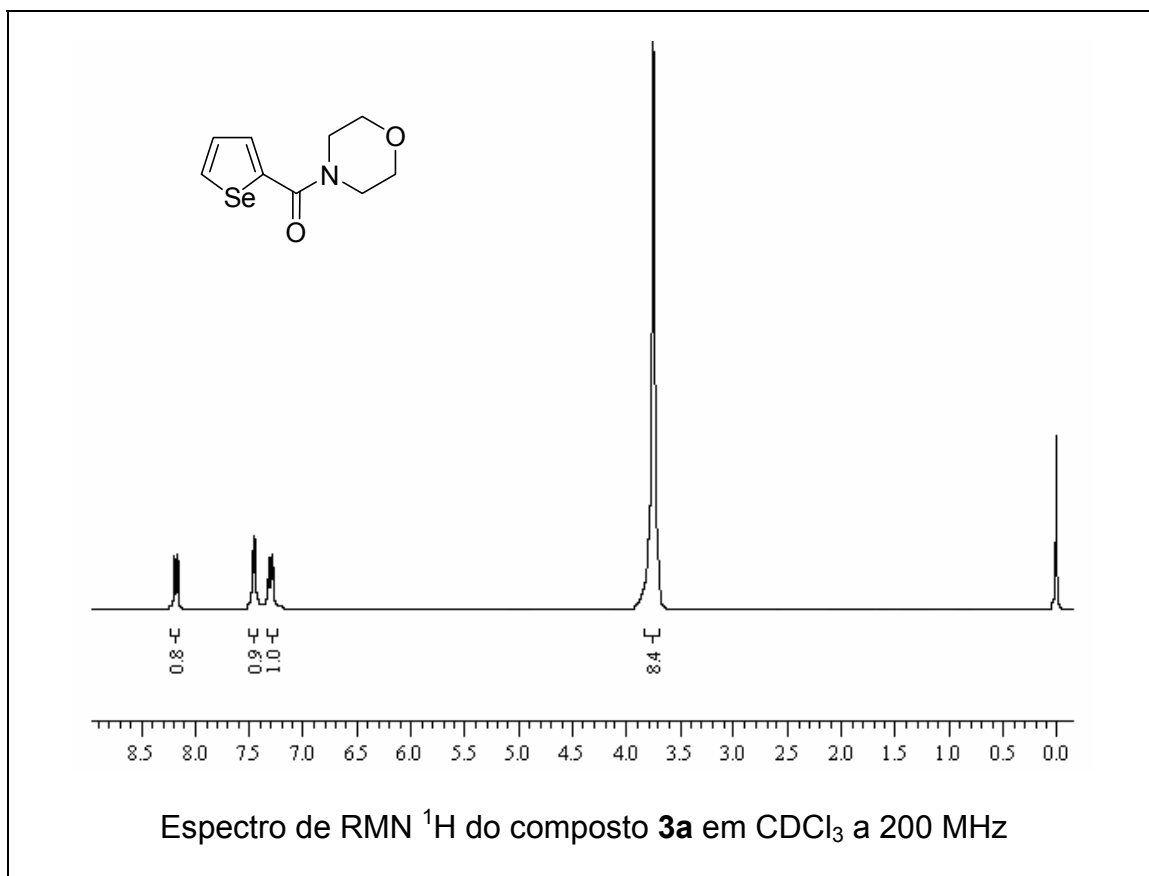


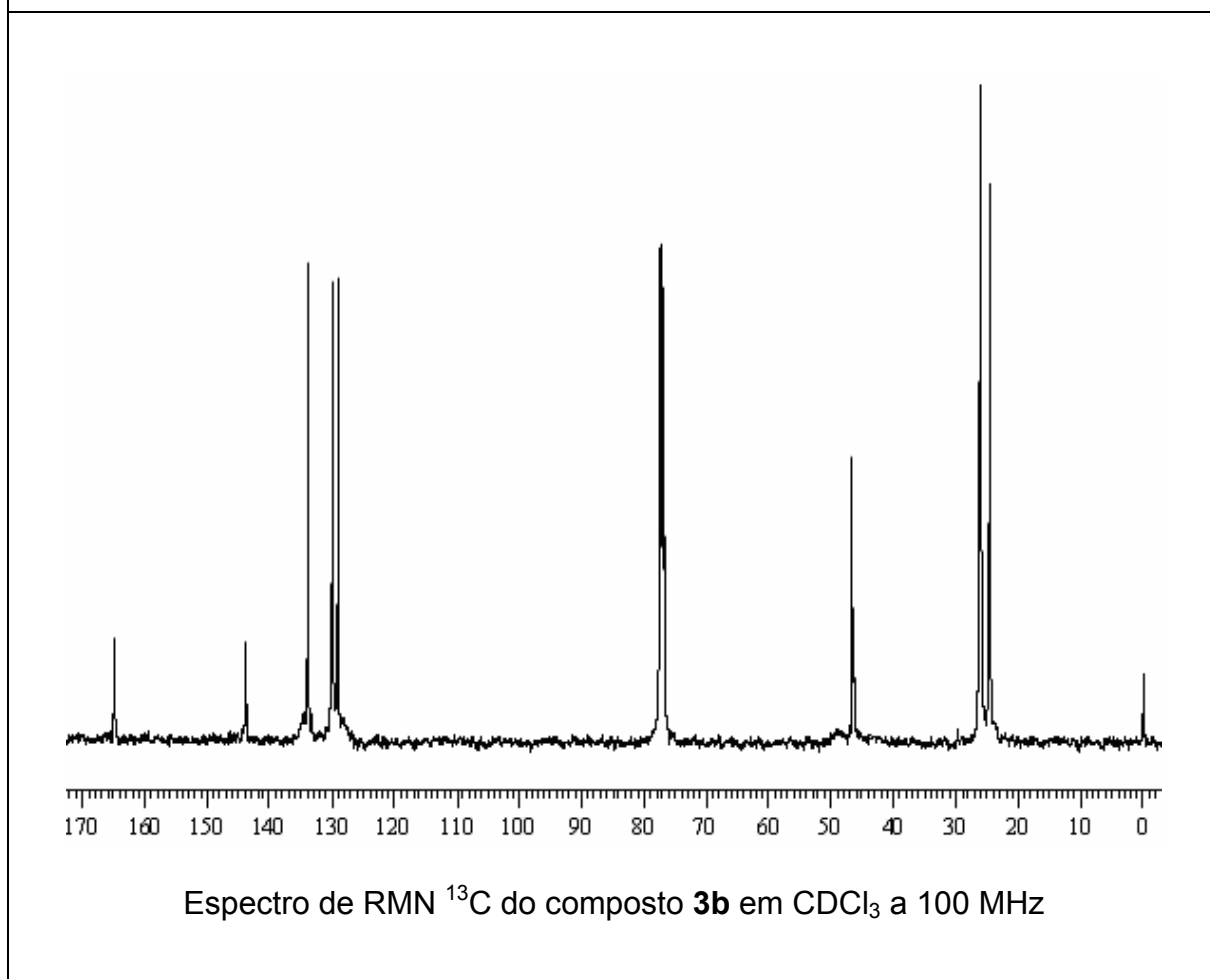
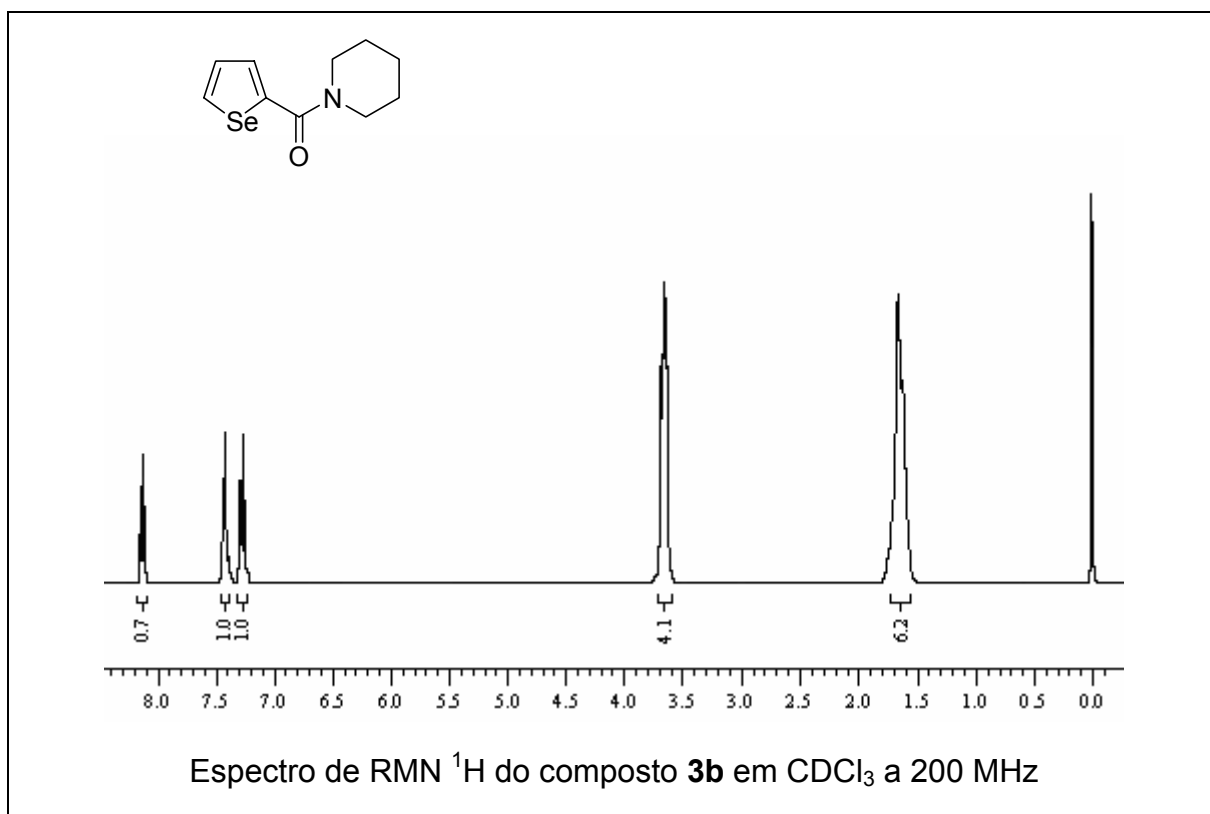
Rendimento: 0,049 g (42 %). RMN ¹H: CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm): 8,47 (d, *J* = 5,55 Hz, 1H); 8,33-8,26 (m, 3H); 7,59-7,52 (m, 4H). RMN ¹³C: CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm): 188,3; 146,4; 137,3; 133,3; 128,7; 128,1; 127,4; 126,0; 124,3. MS

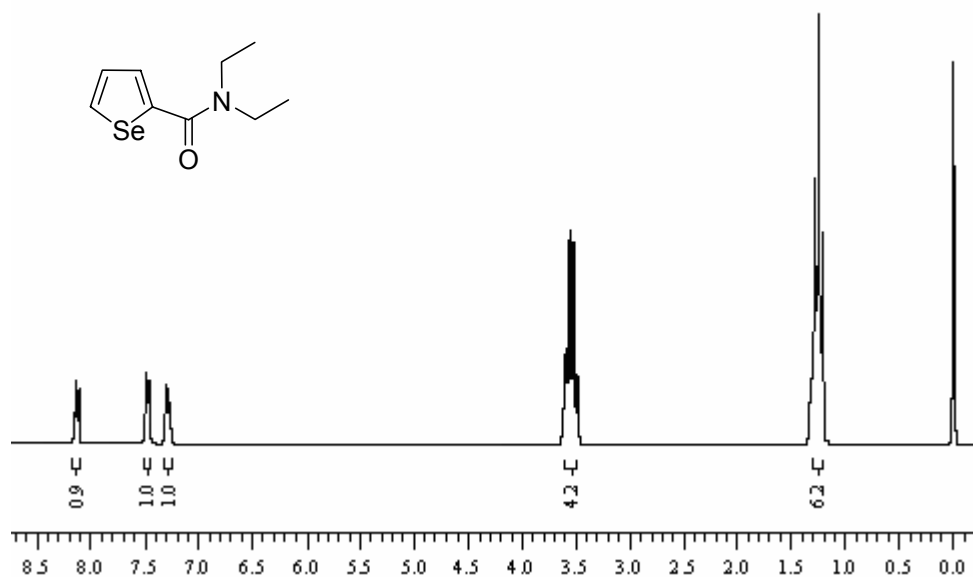
(EI, 70 eV) m/z (intensidade relativa): 238 (12); 236 (64); 159 (100); 105 (53); 77 (10); 51 (5). HRMS Calcd. para C₁₁H₈OSe: 235,9740. Encontrado: 235,9744.

Capítulo 4

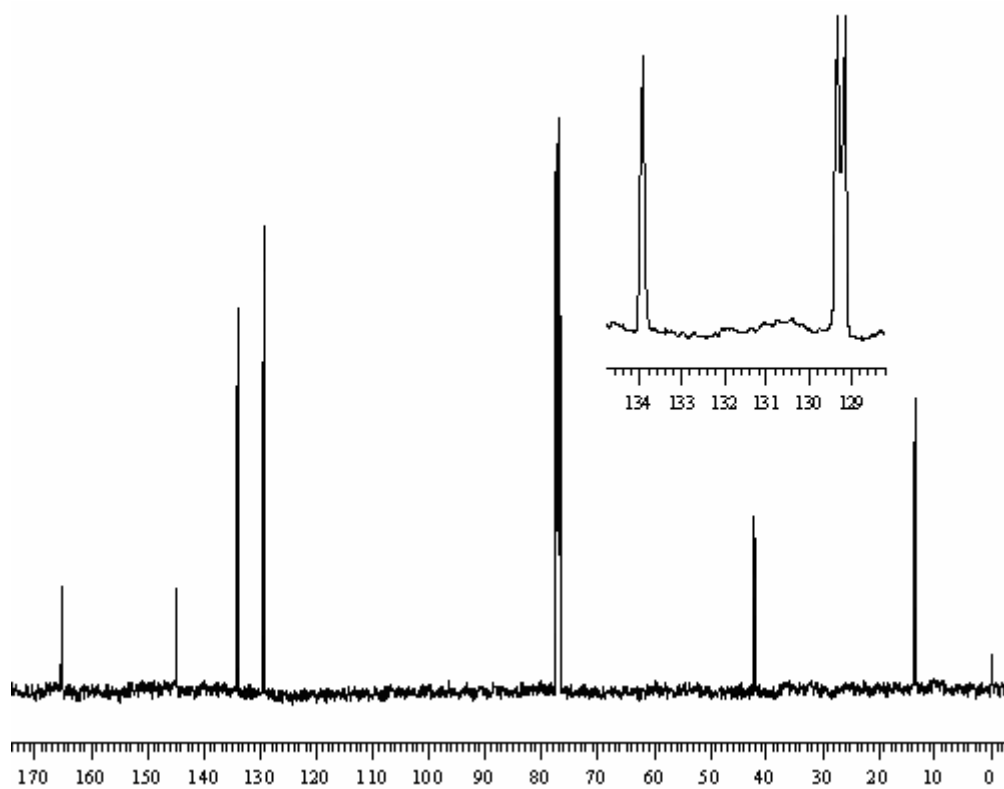
Espectros Seleccionados



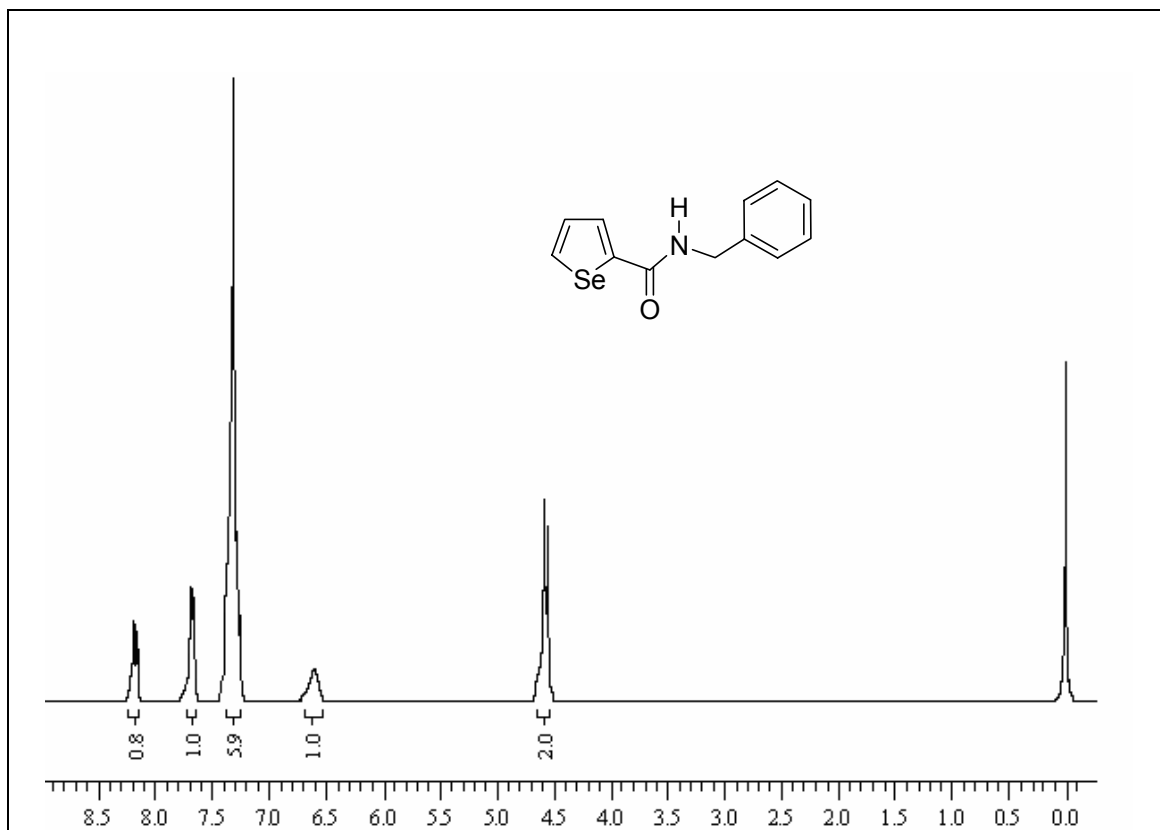




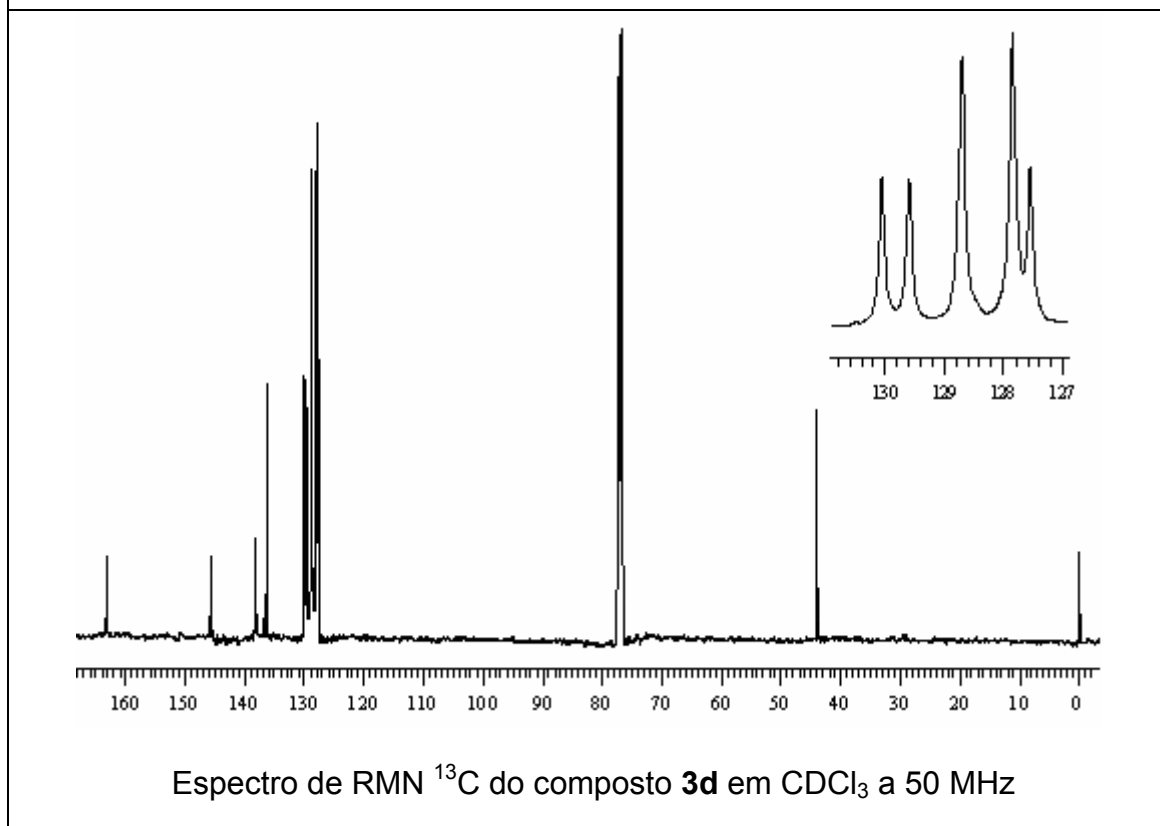
Espectro de RMN ^1H do composto **3c** em CDCl_3 a 400 MHz



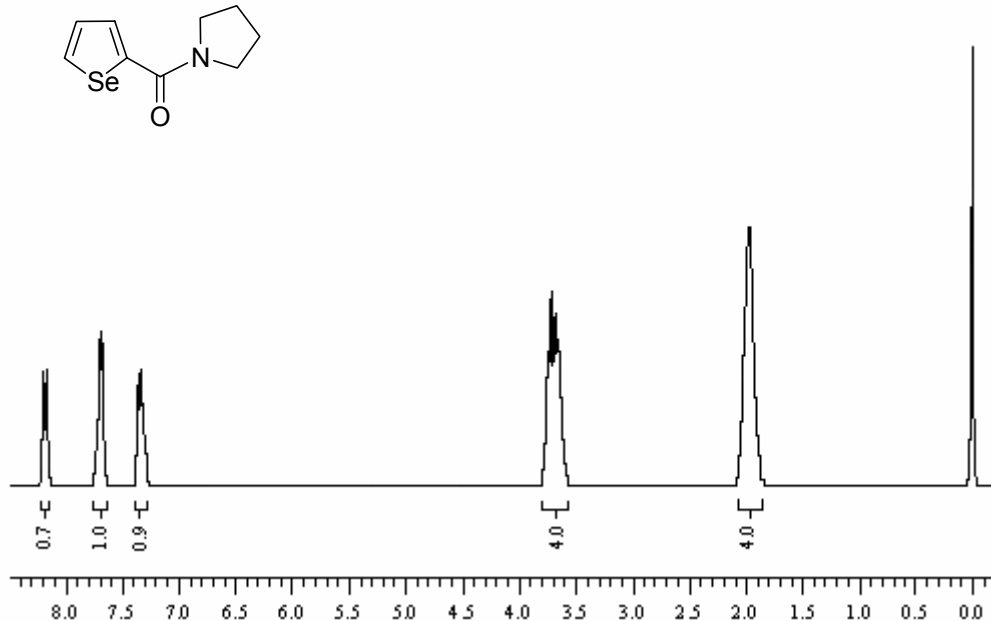
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3c** em CDCl_3 a 100 MHz



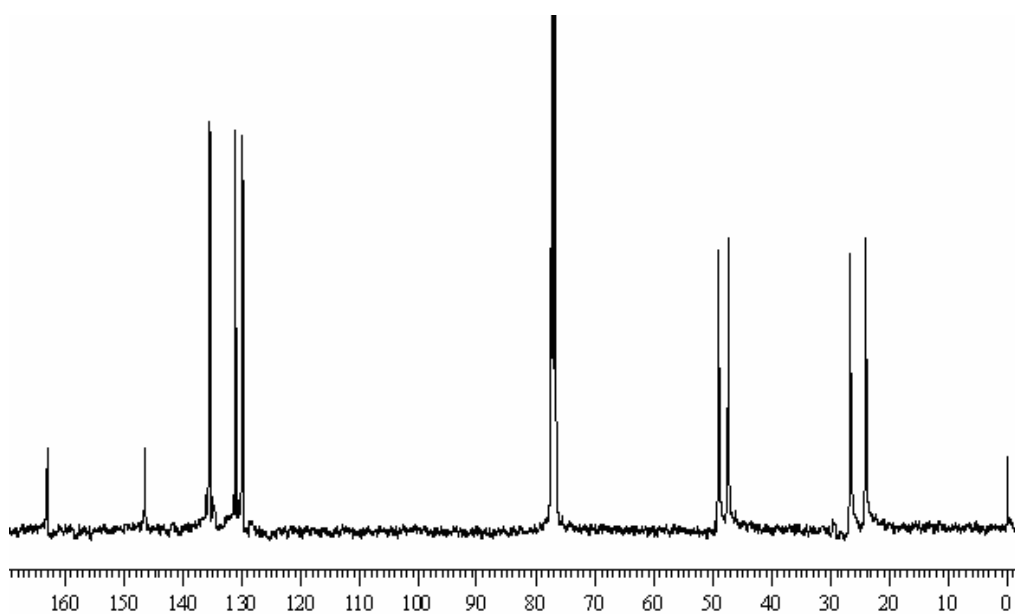
Espectro de RMN ^1H do composto **3d** em CDCl_3 a 200 MHz



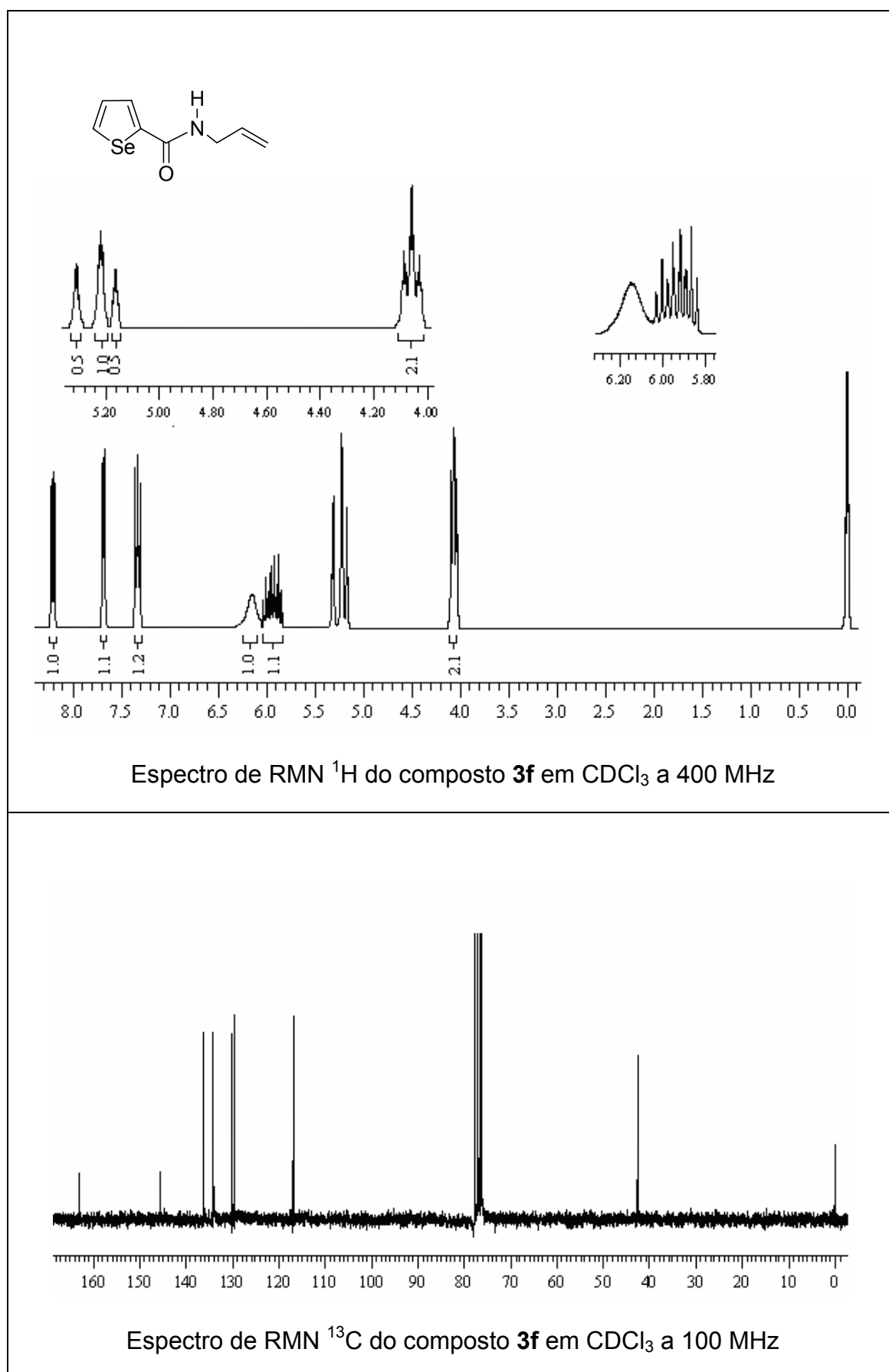
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3d** em CDCl_3 a 50 MHz

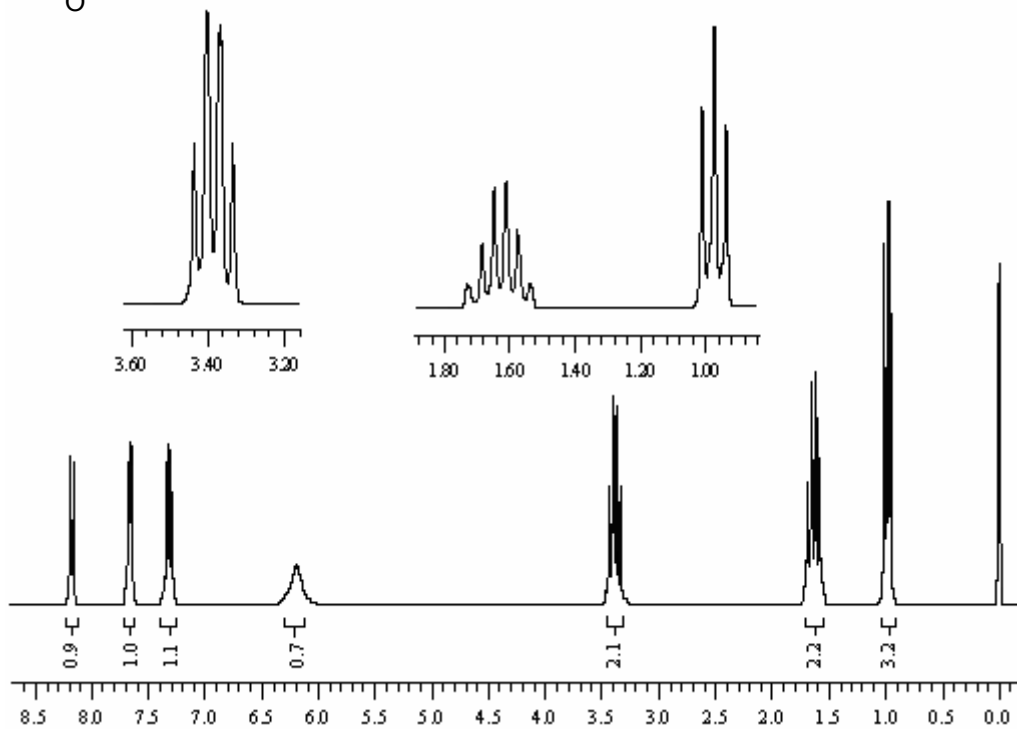
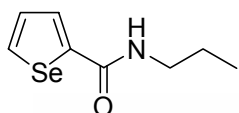


Espectro de RMN ^1H do composto **3e** em CDCl_3 a 400 MHz

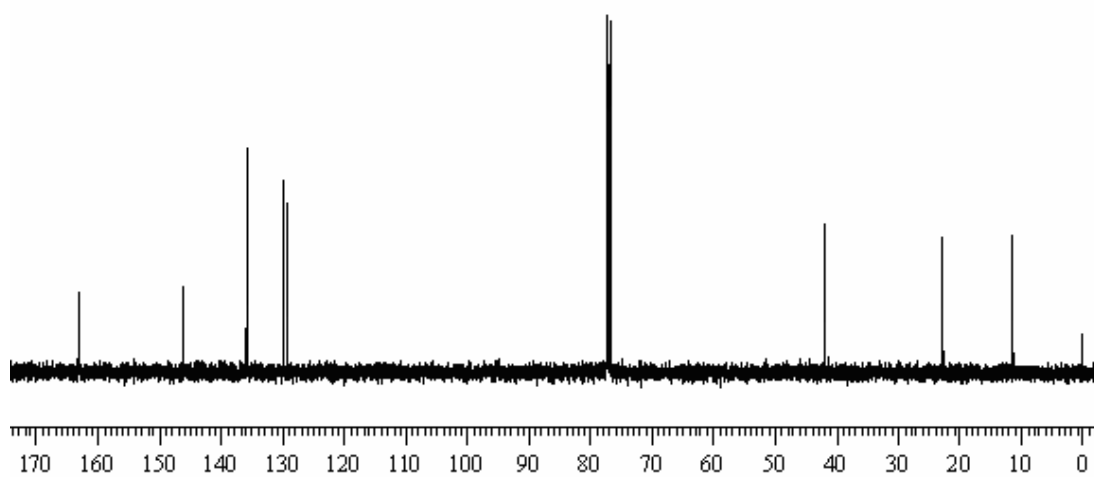


Espectro de RMN ^{13}C do composto **3e** em CDCl_3 a 100 MHz

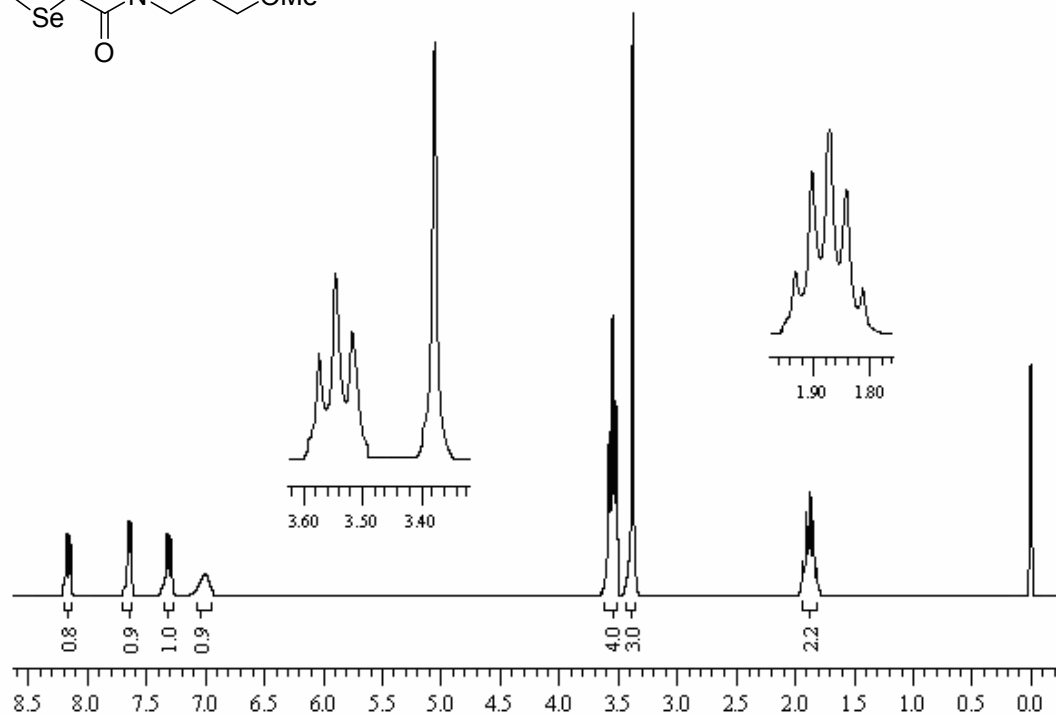
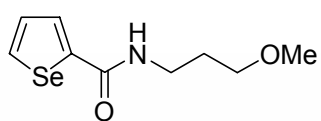




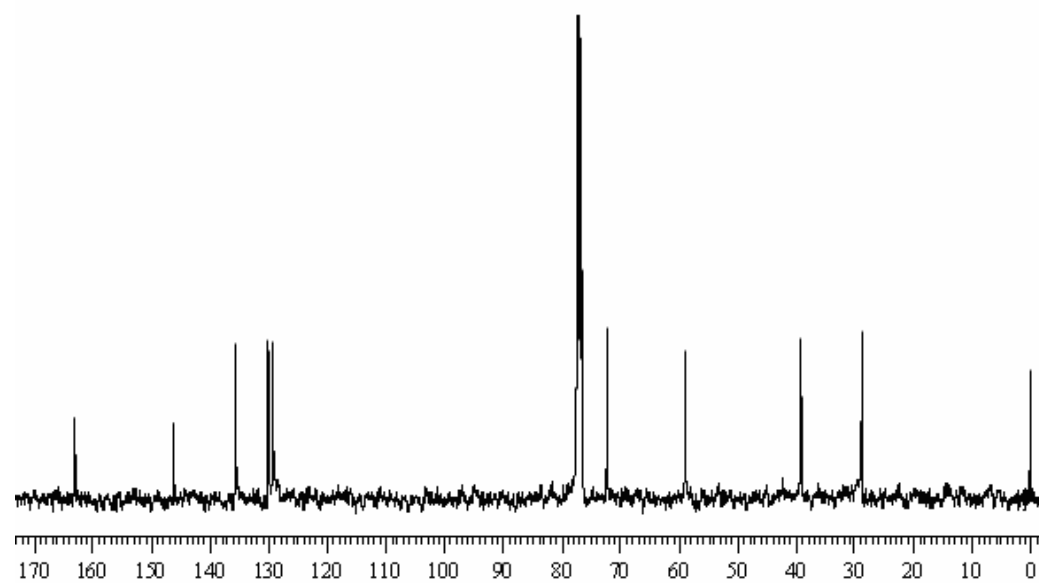
Espectro de RMN ^1H do composto **3g** em CDCl_3 a 400 MHz



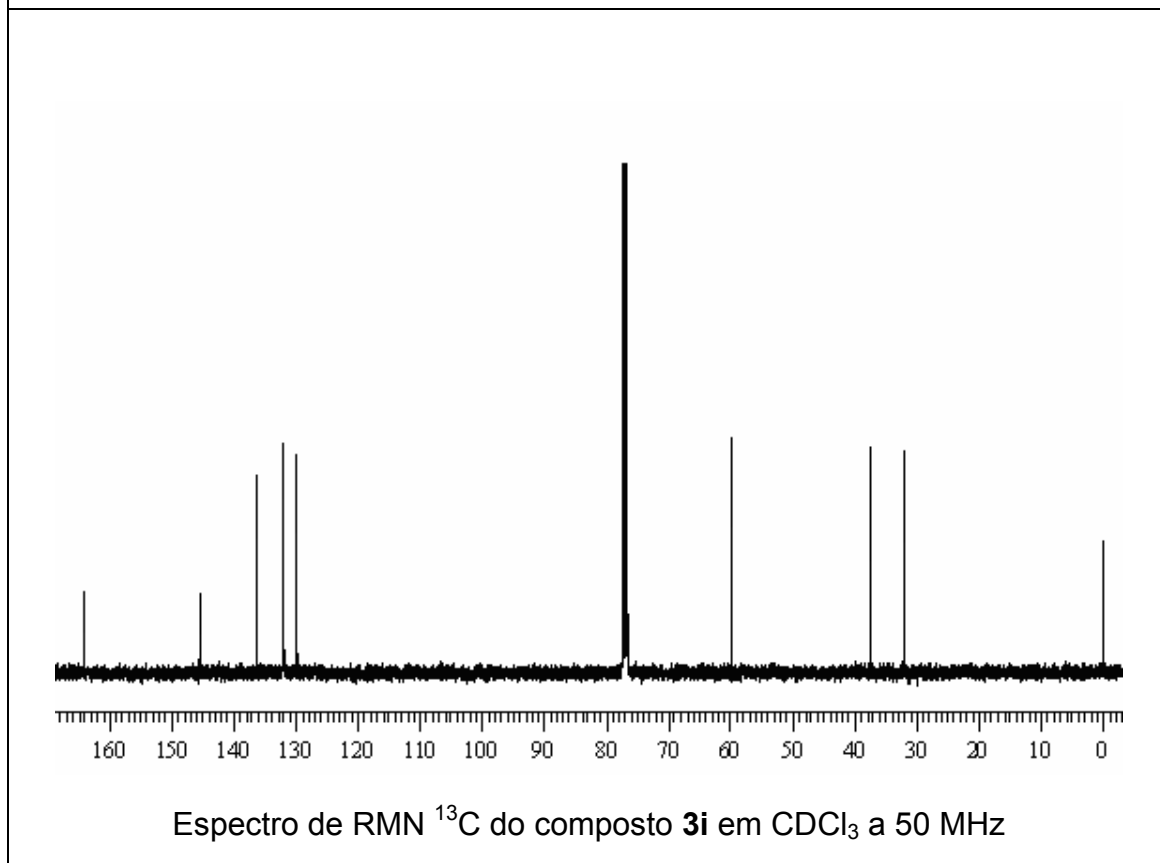
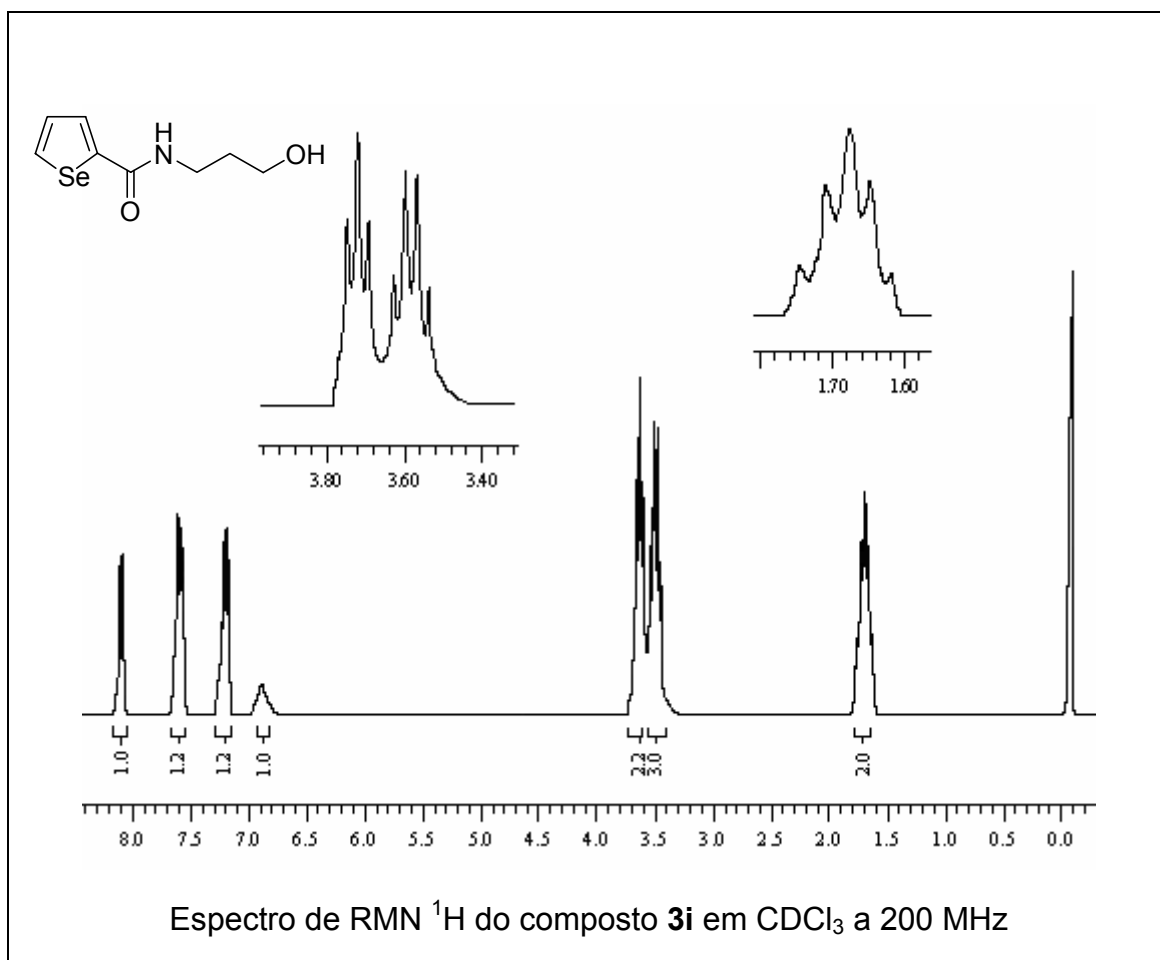
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3g** em CDCl_3 a 100 MHz

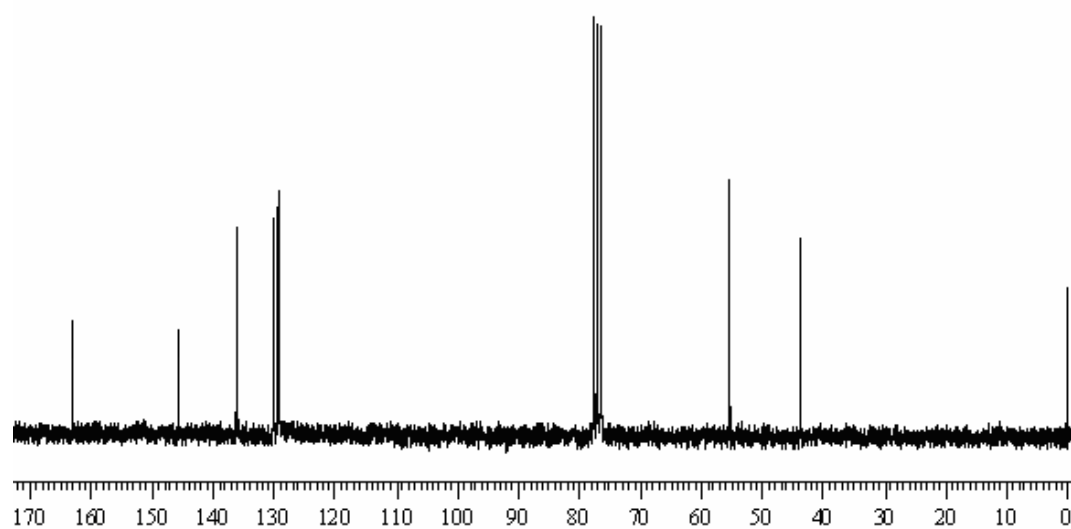
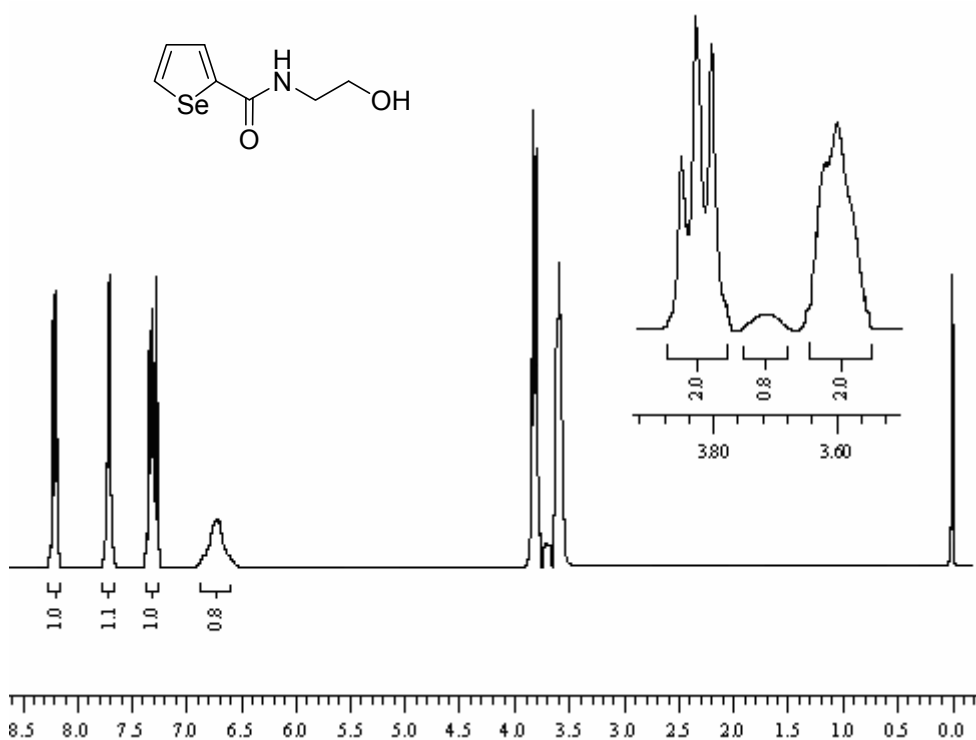


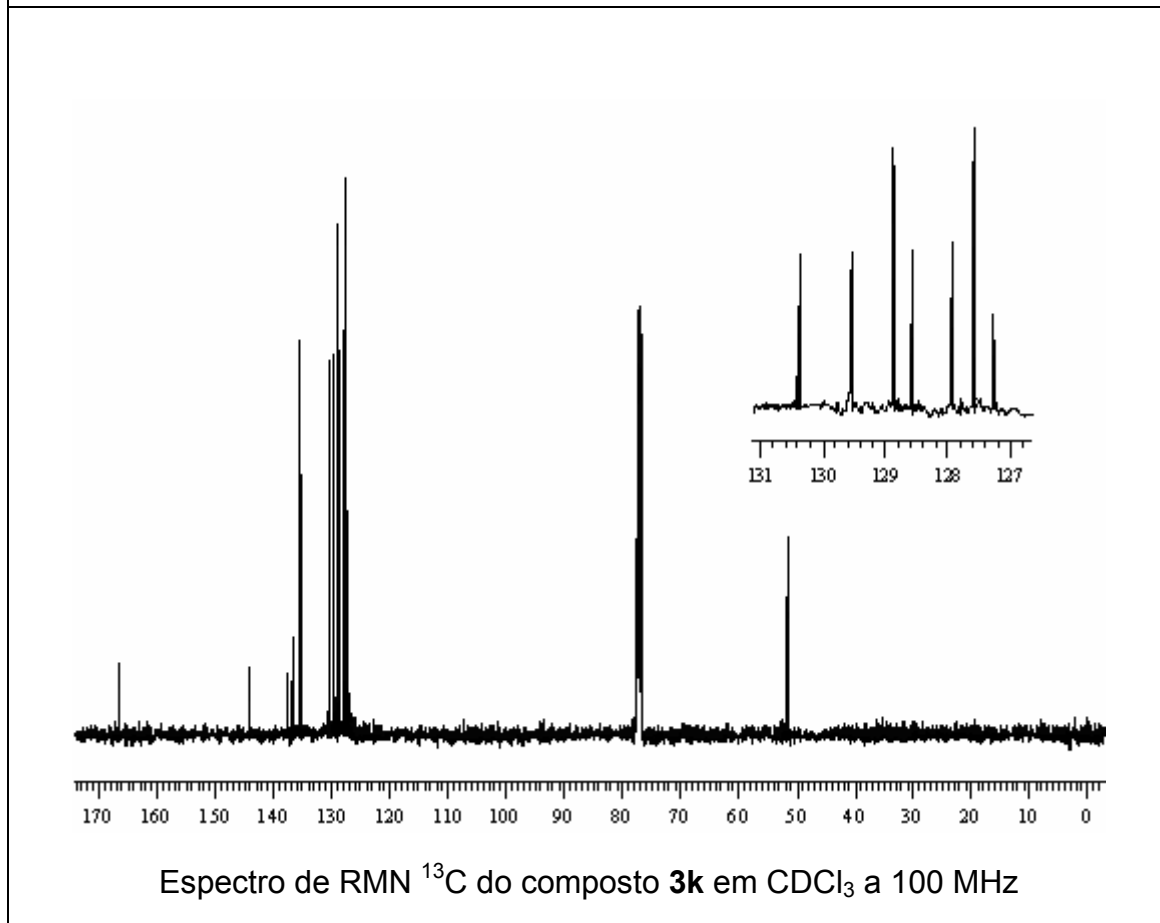
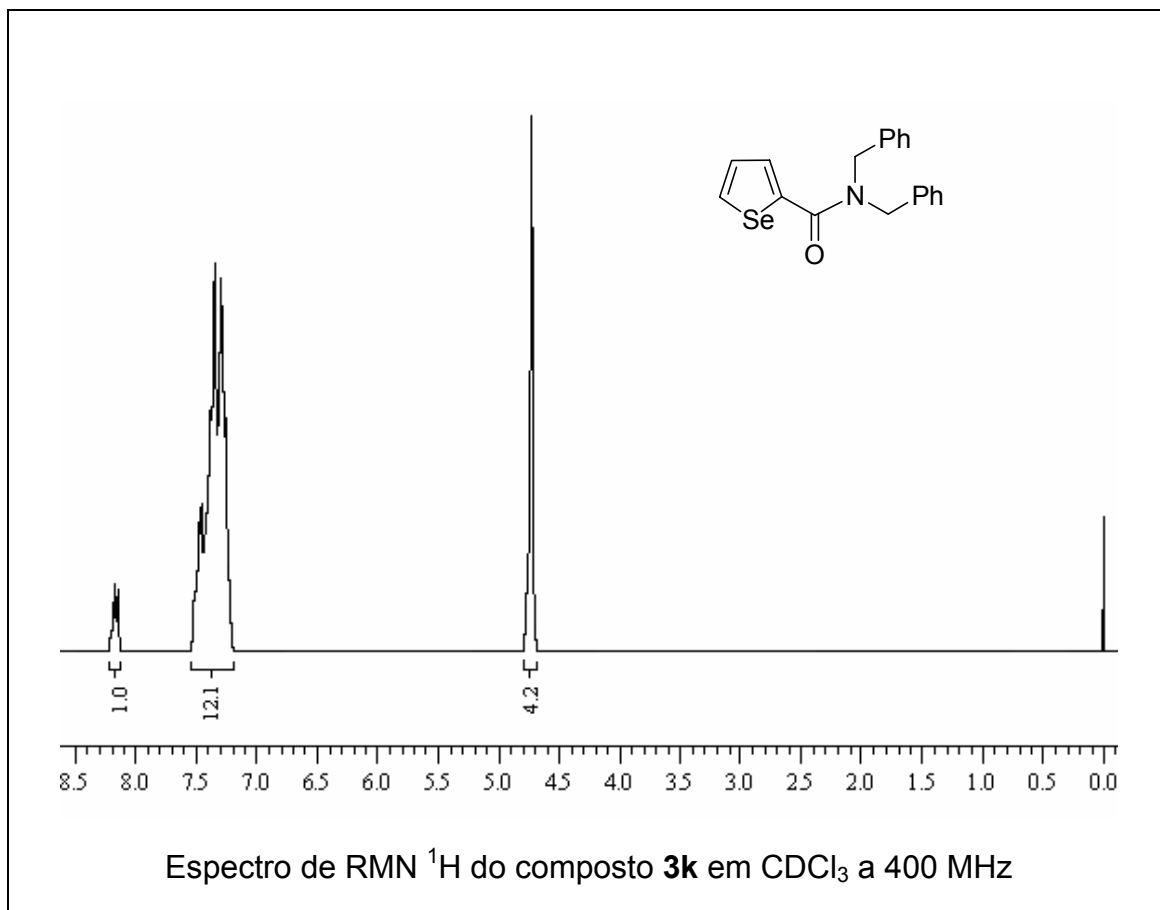
Espectro de RMN ^1H do composto **3h** em CDCl_3 a 200 MHz

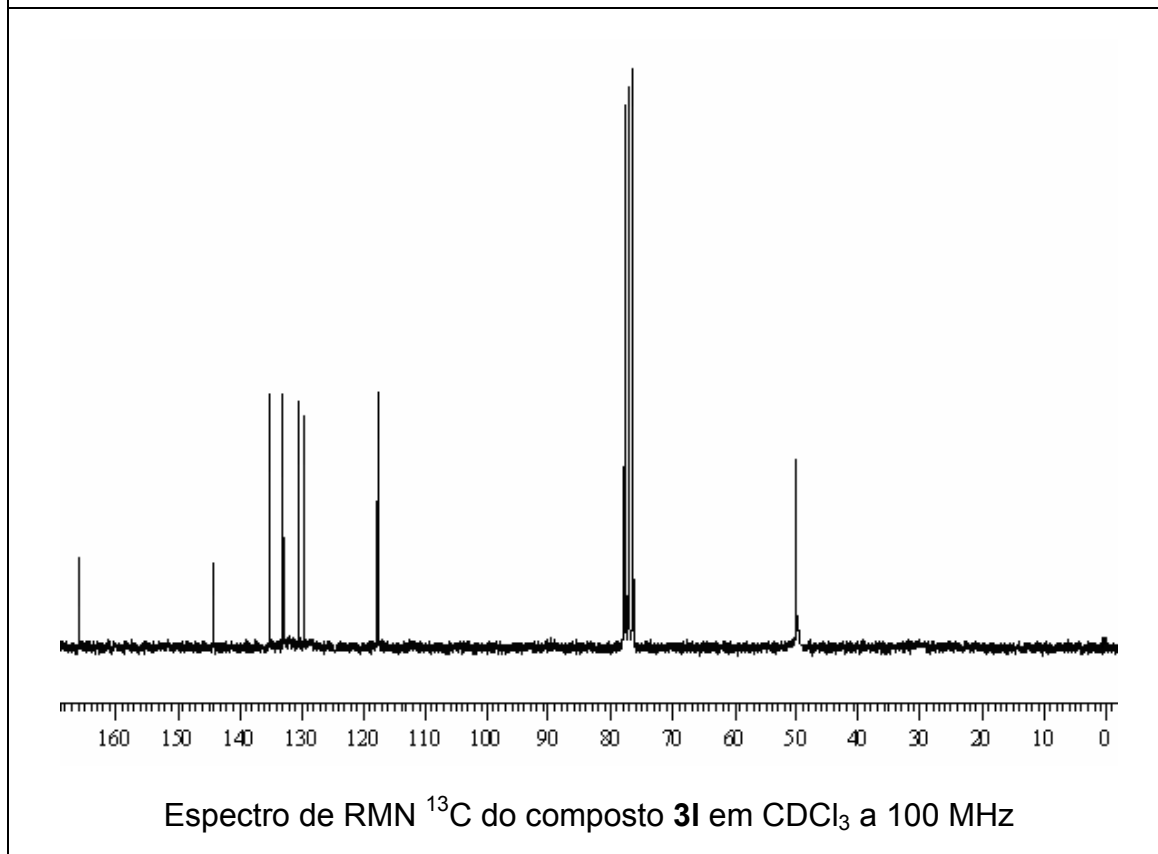
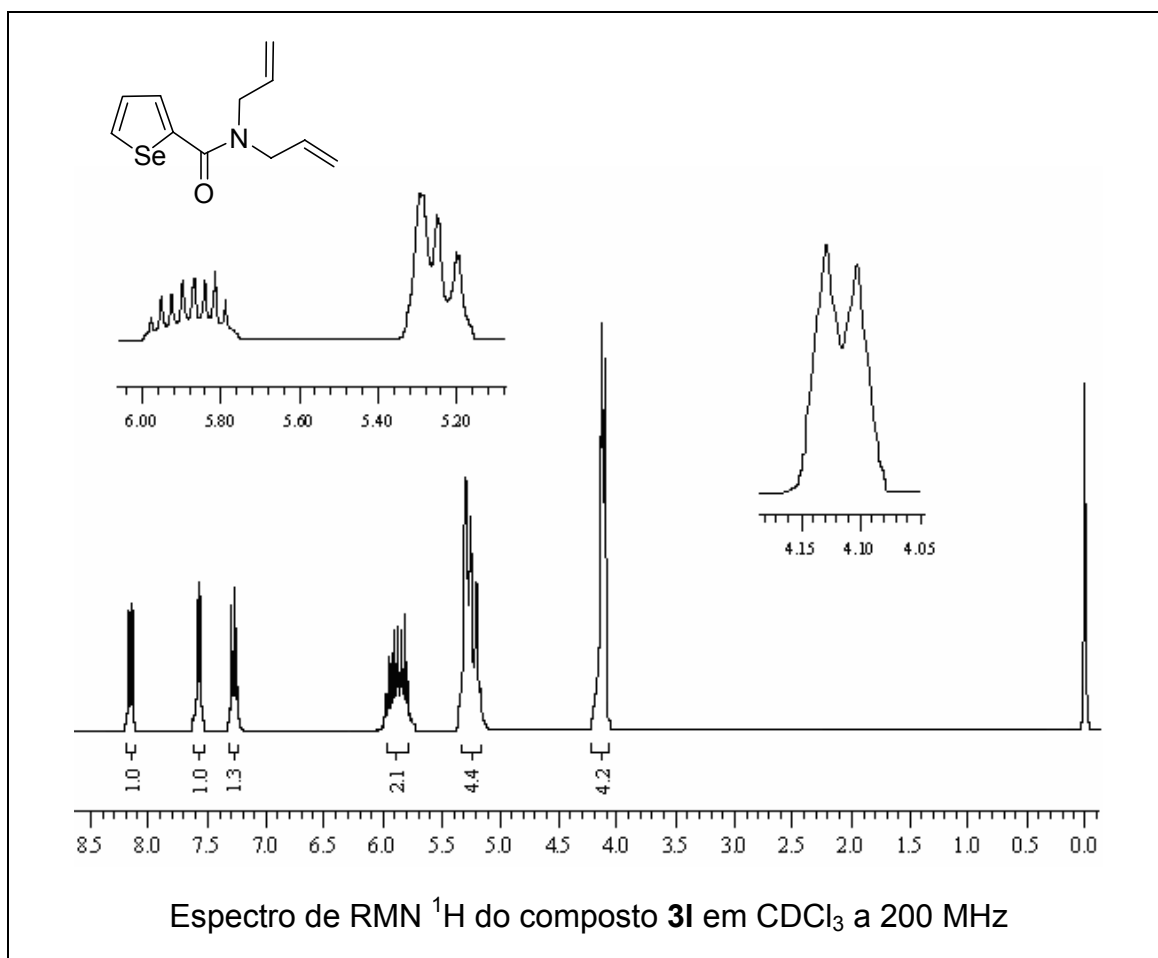


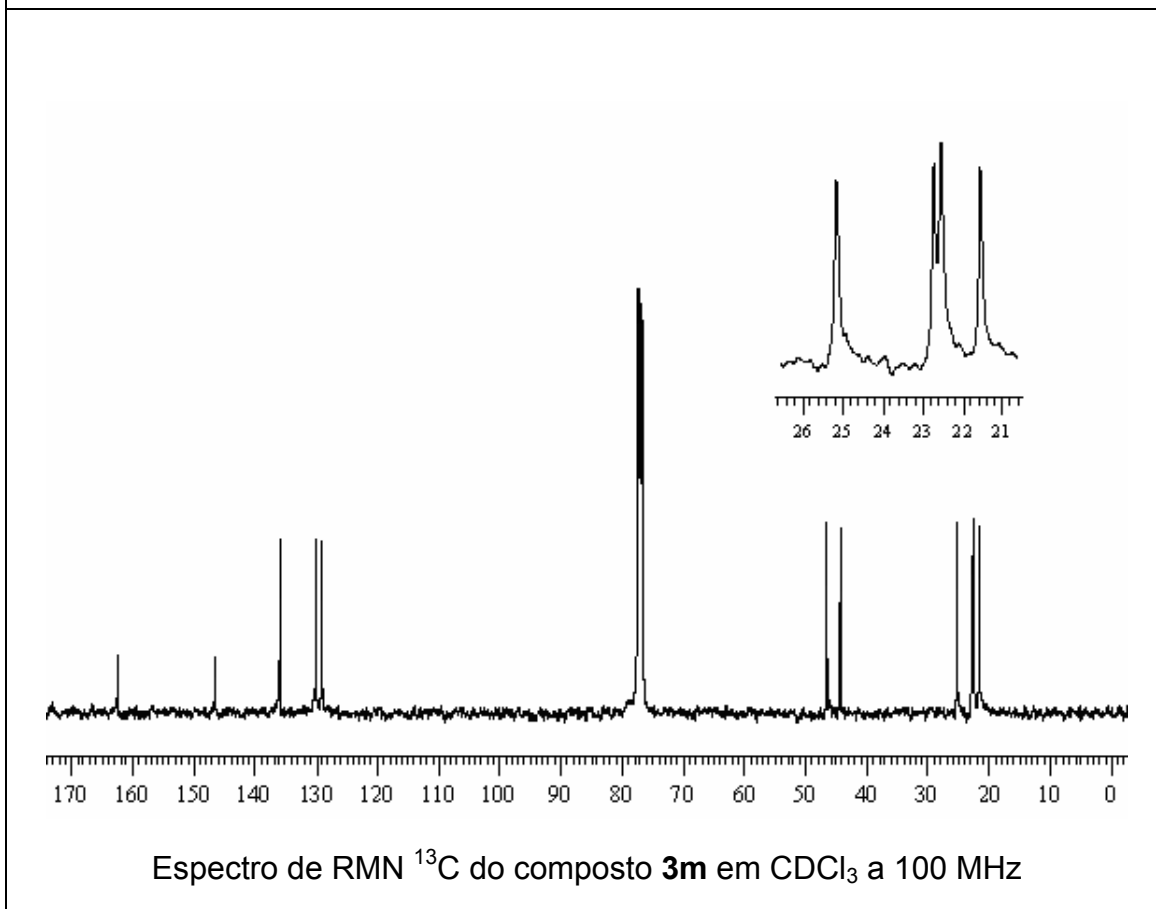
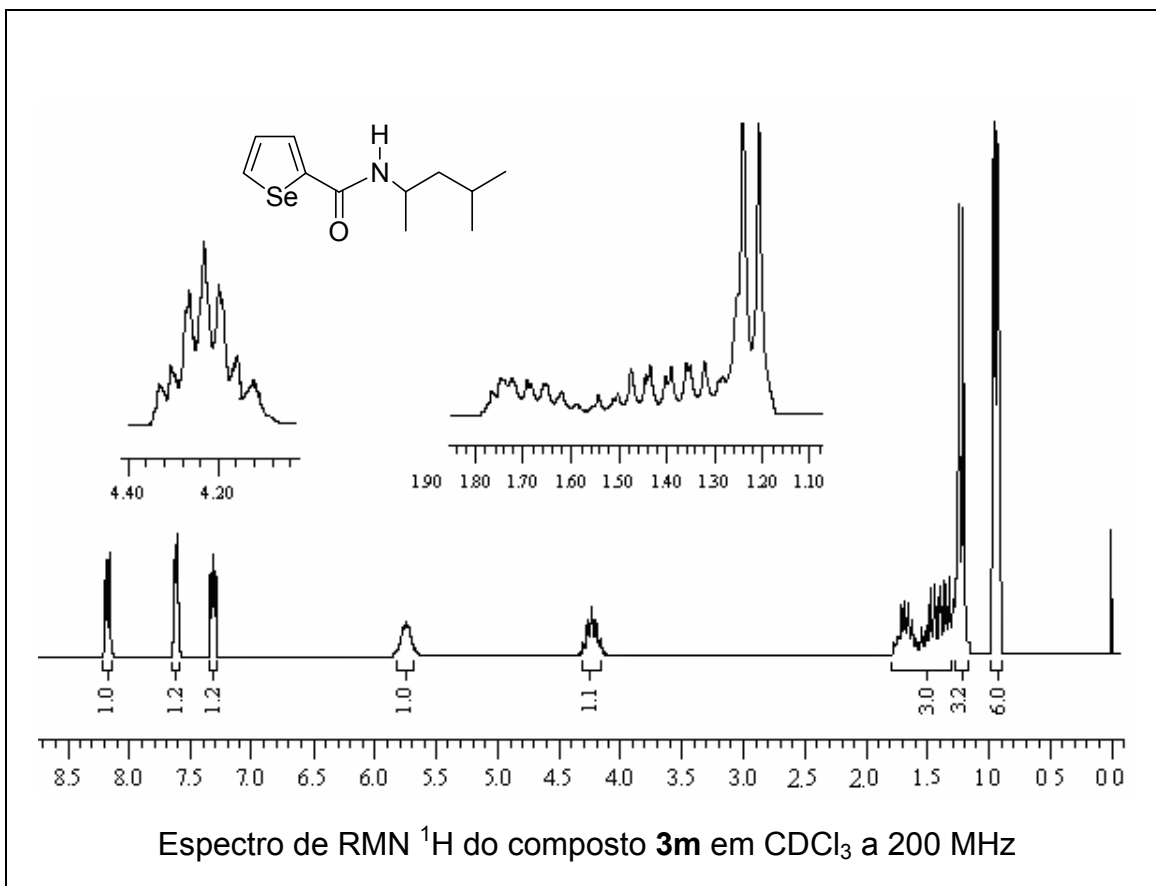
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3h** em CDCl_3 a 100 MHz

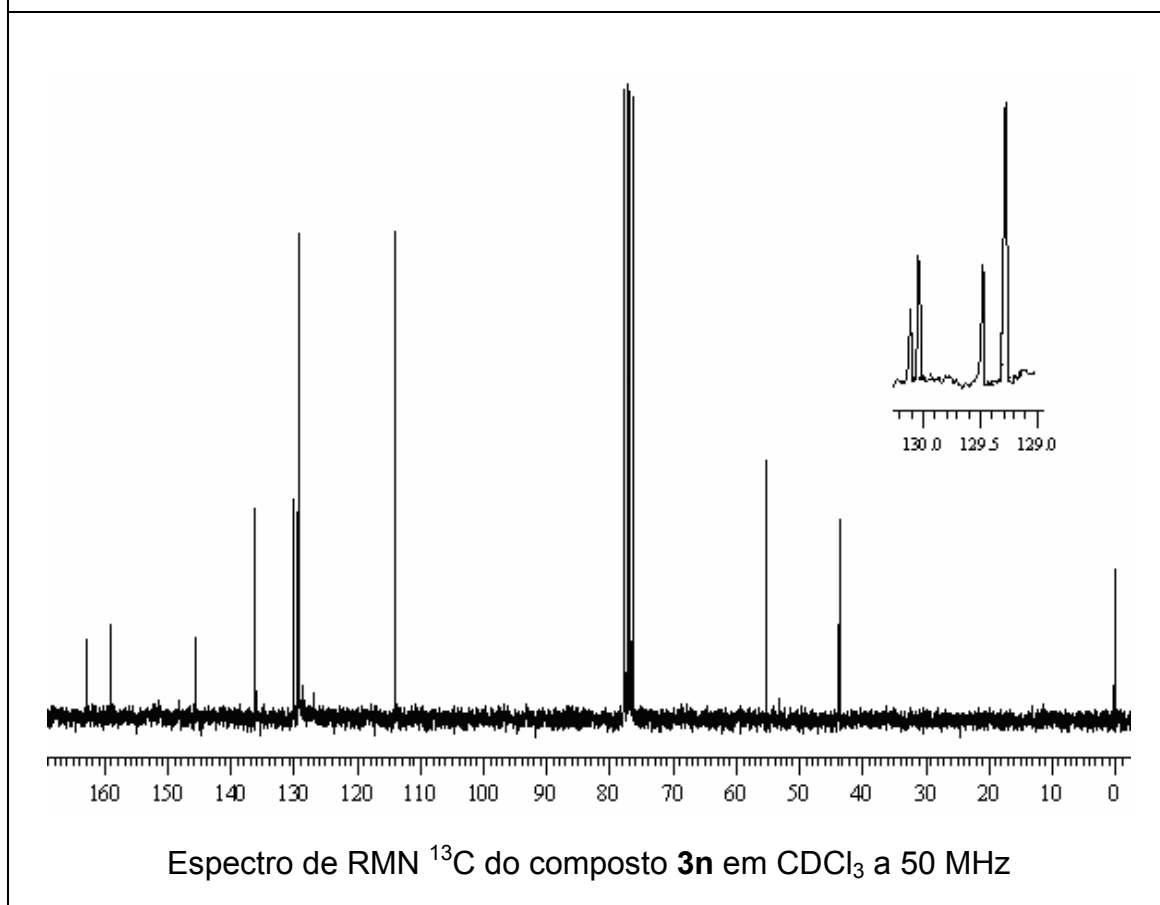
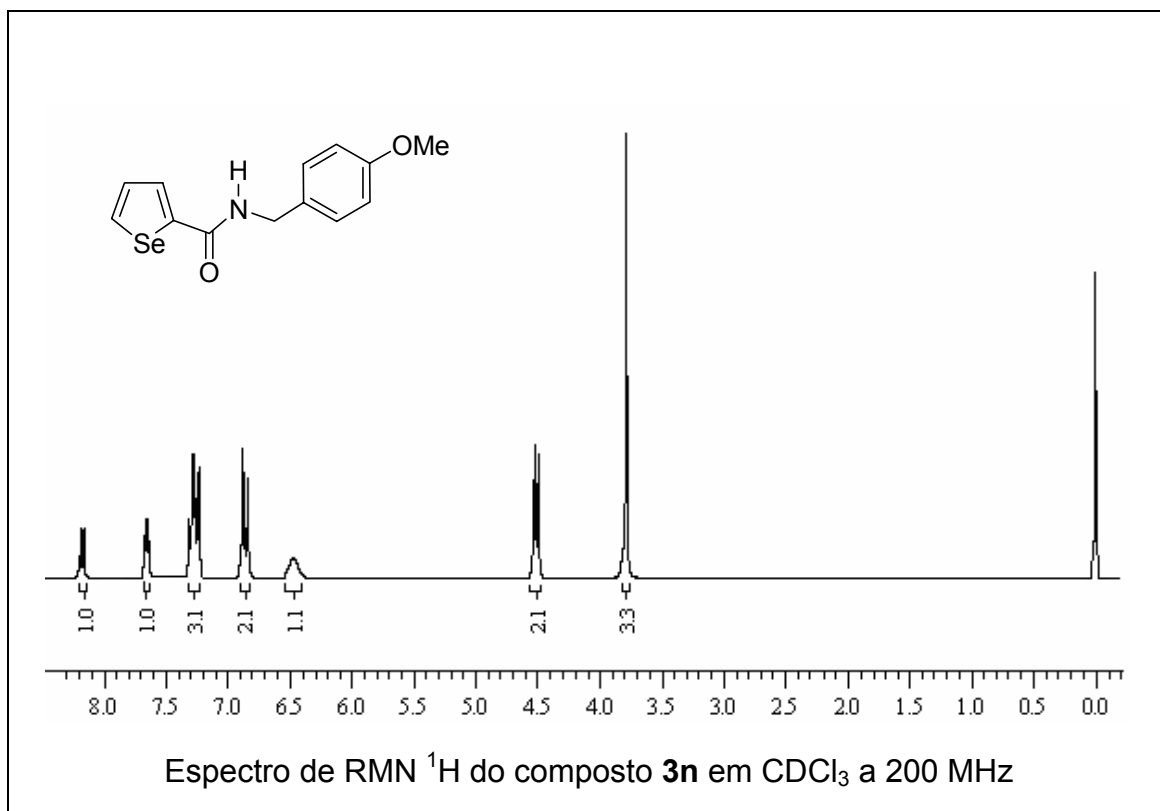


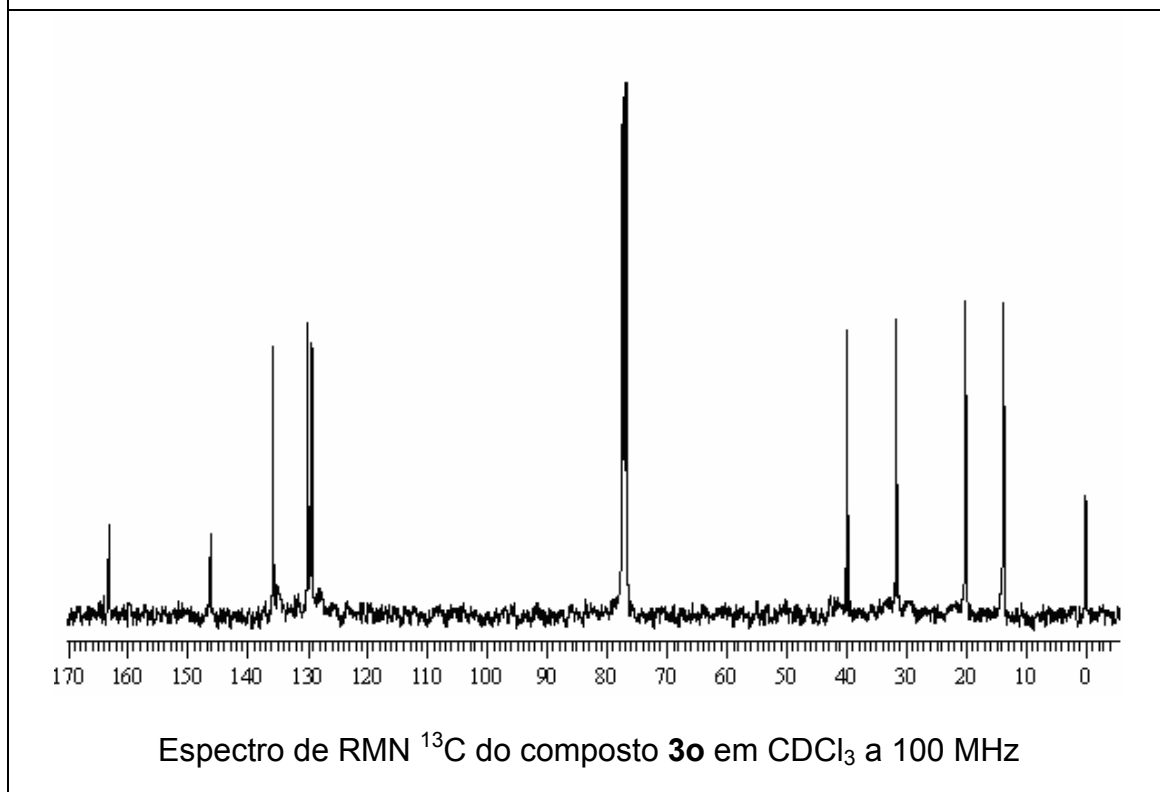
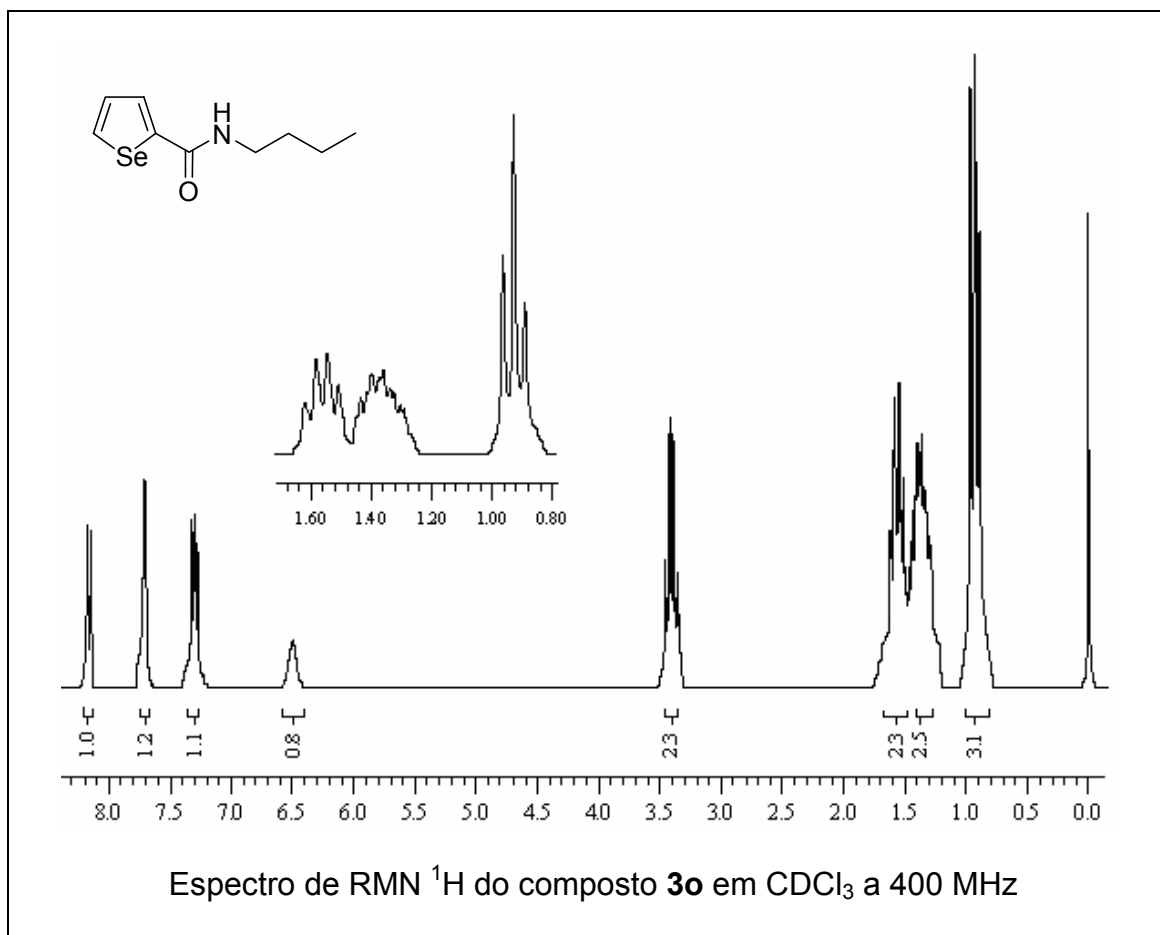


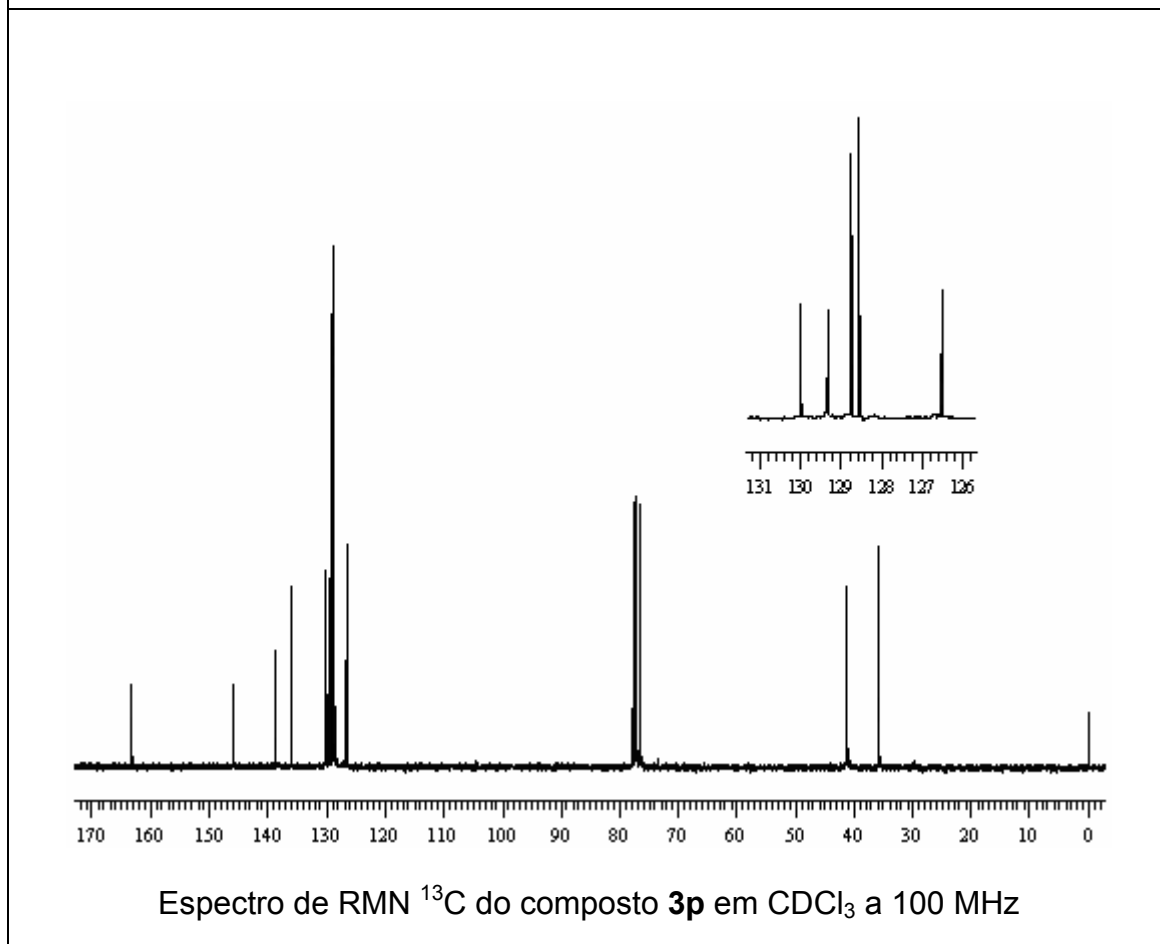
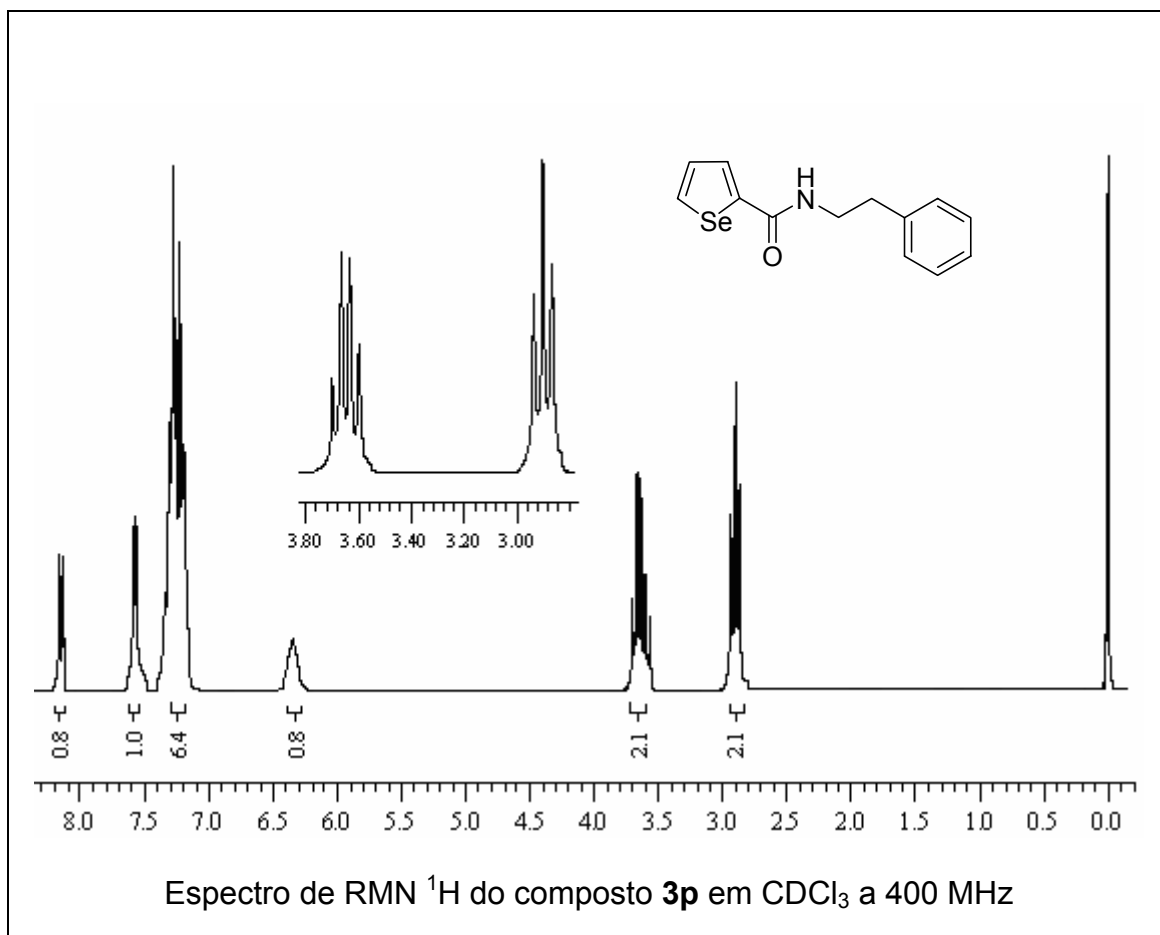


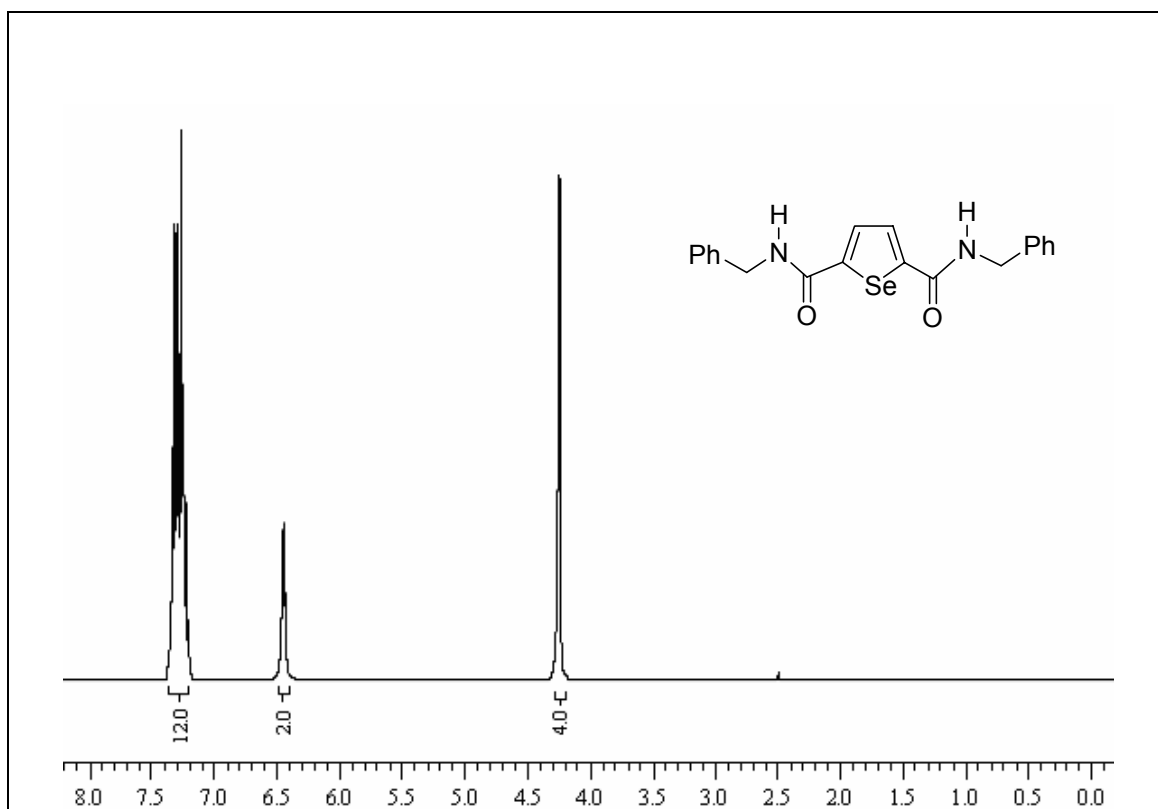




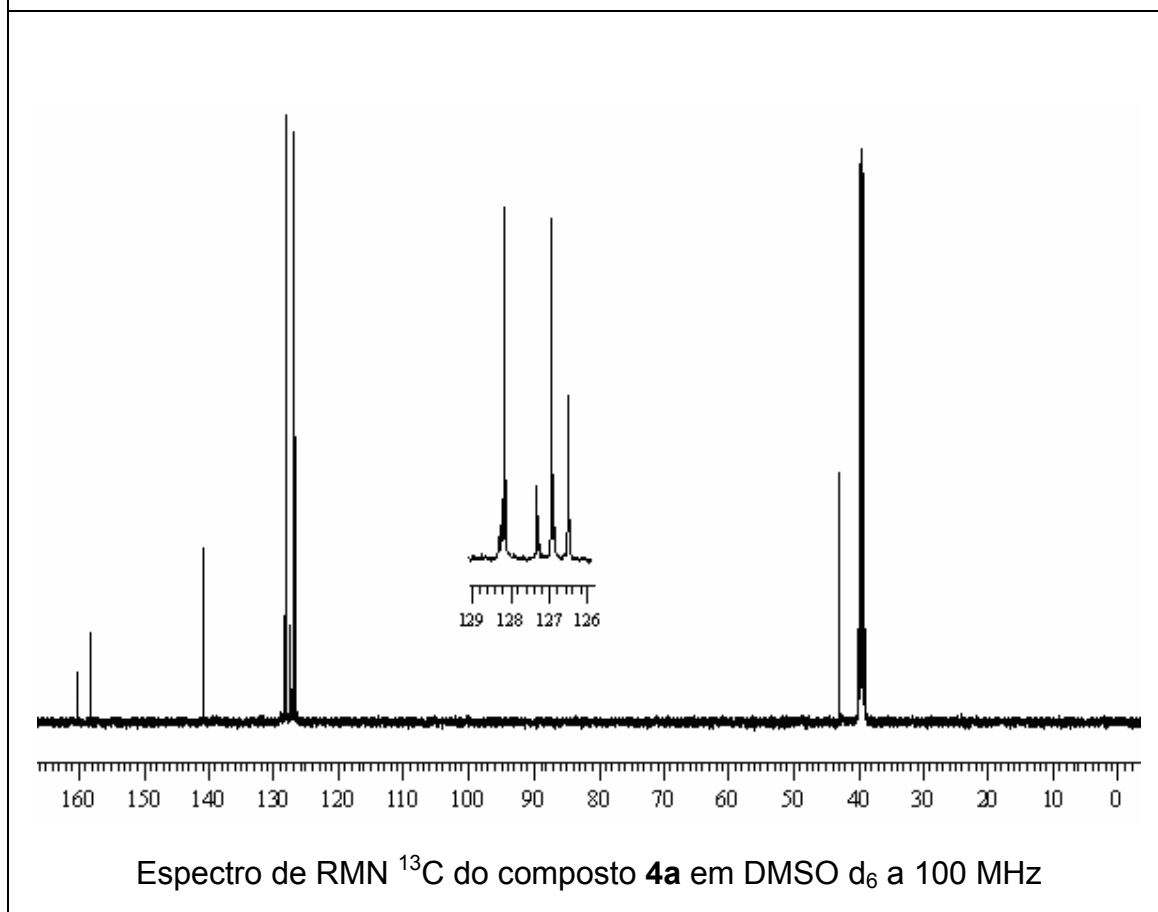




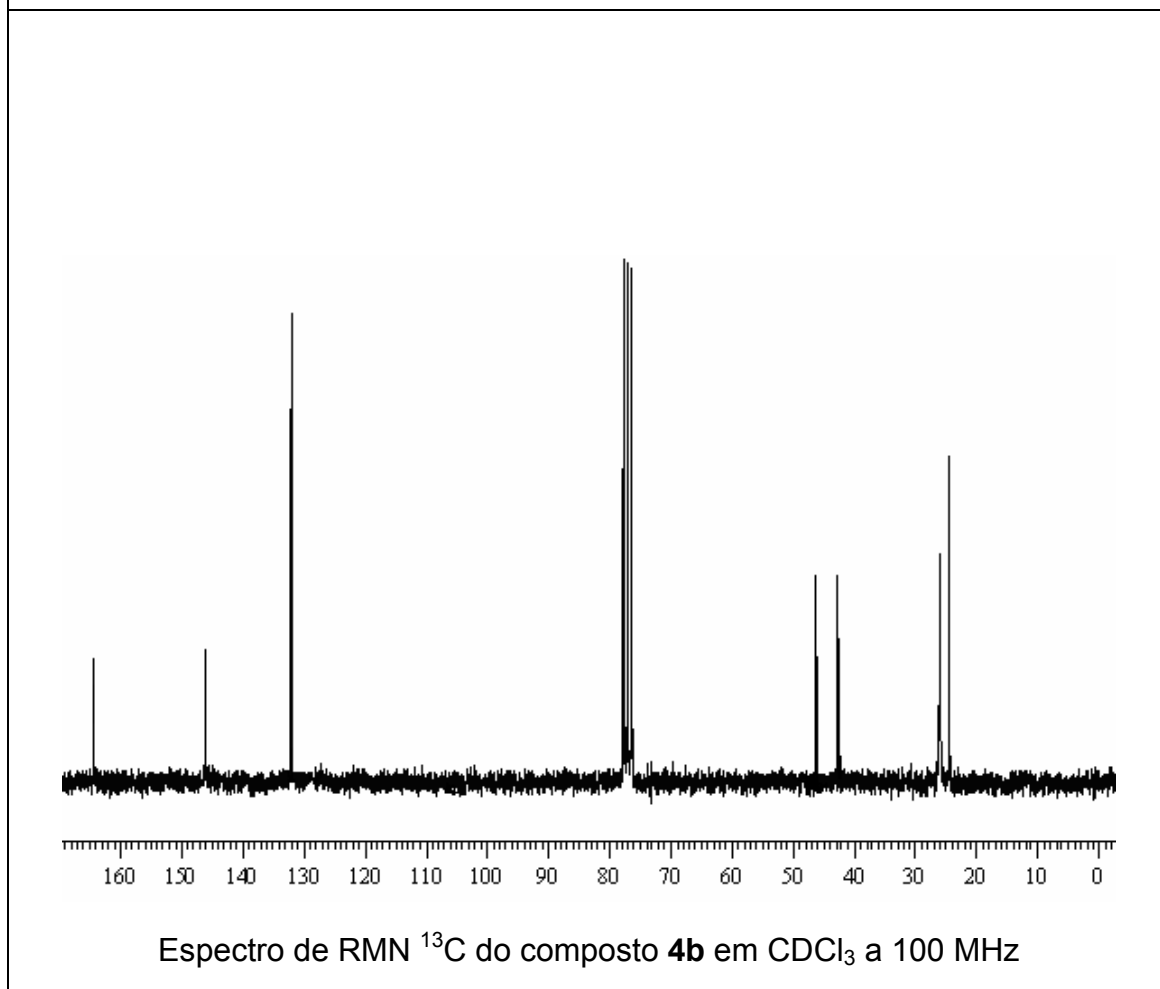
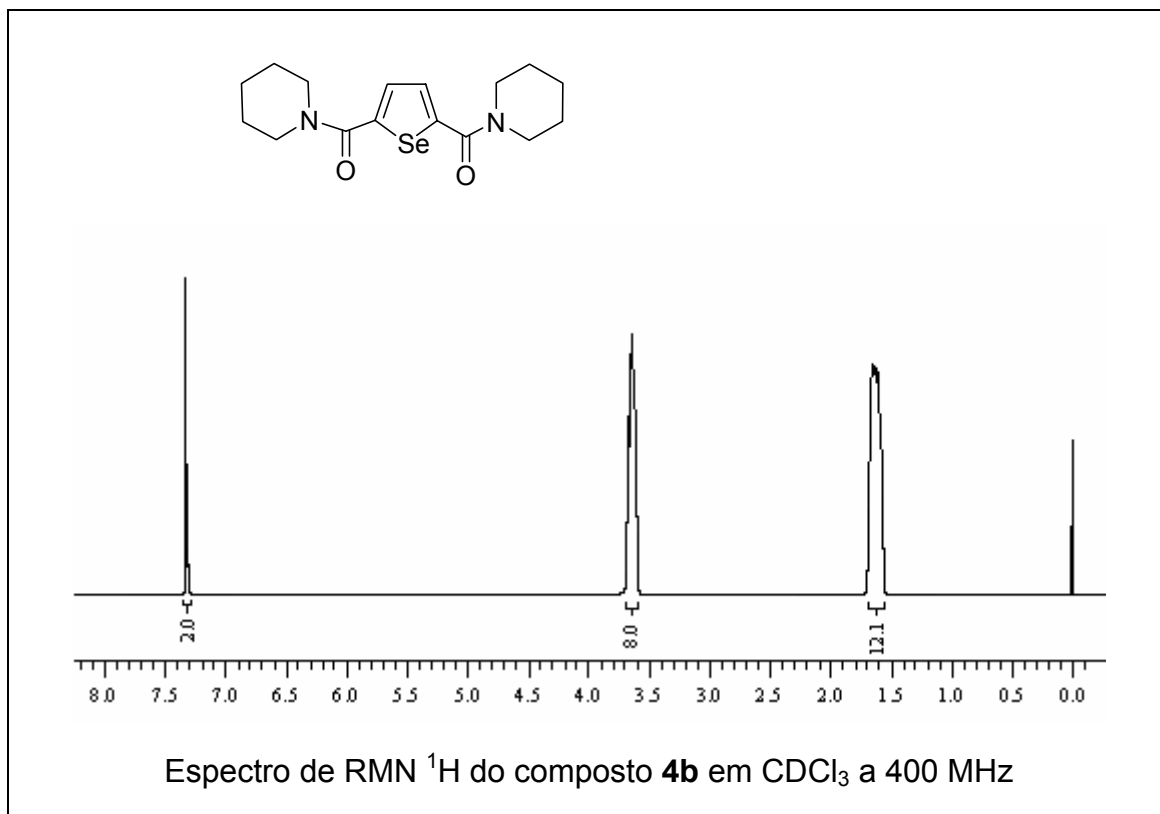


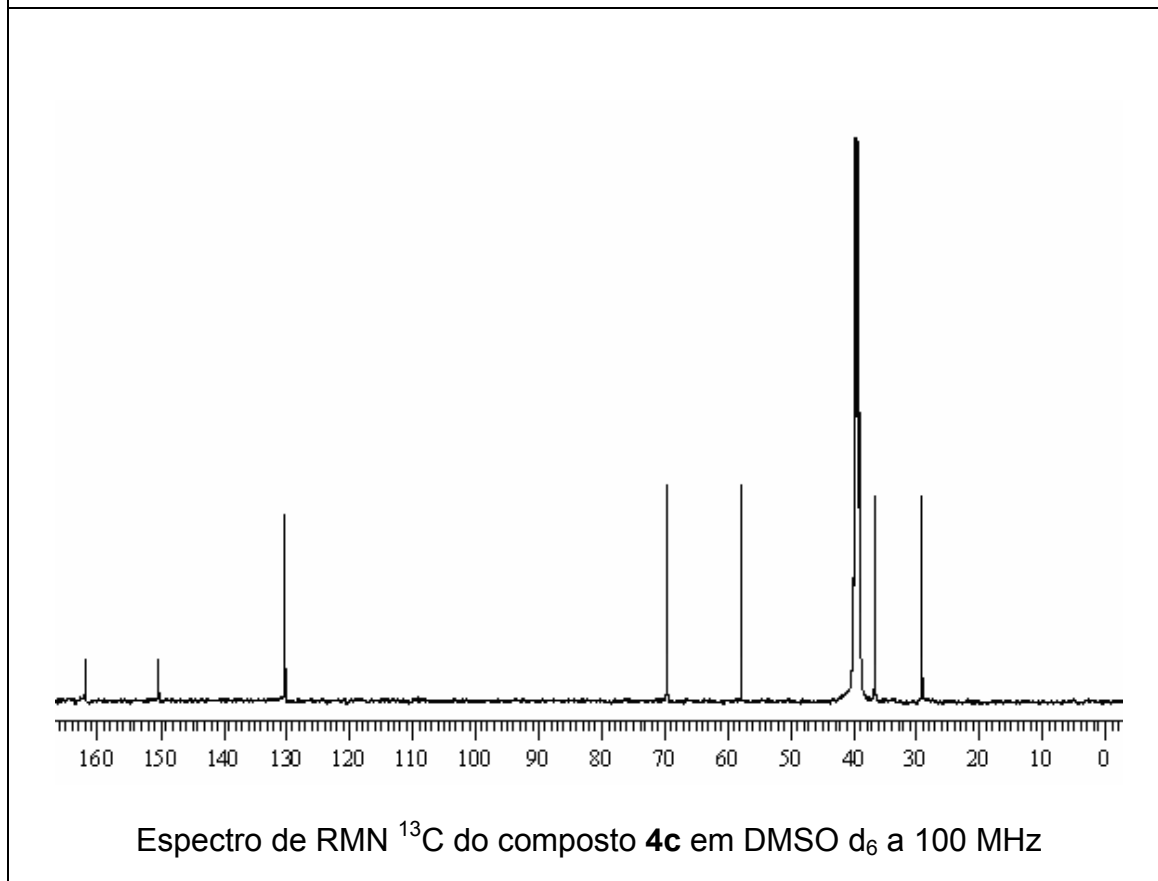
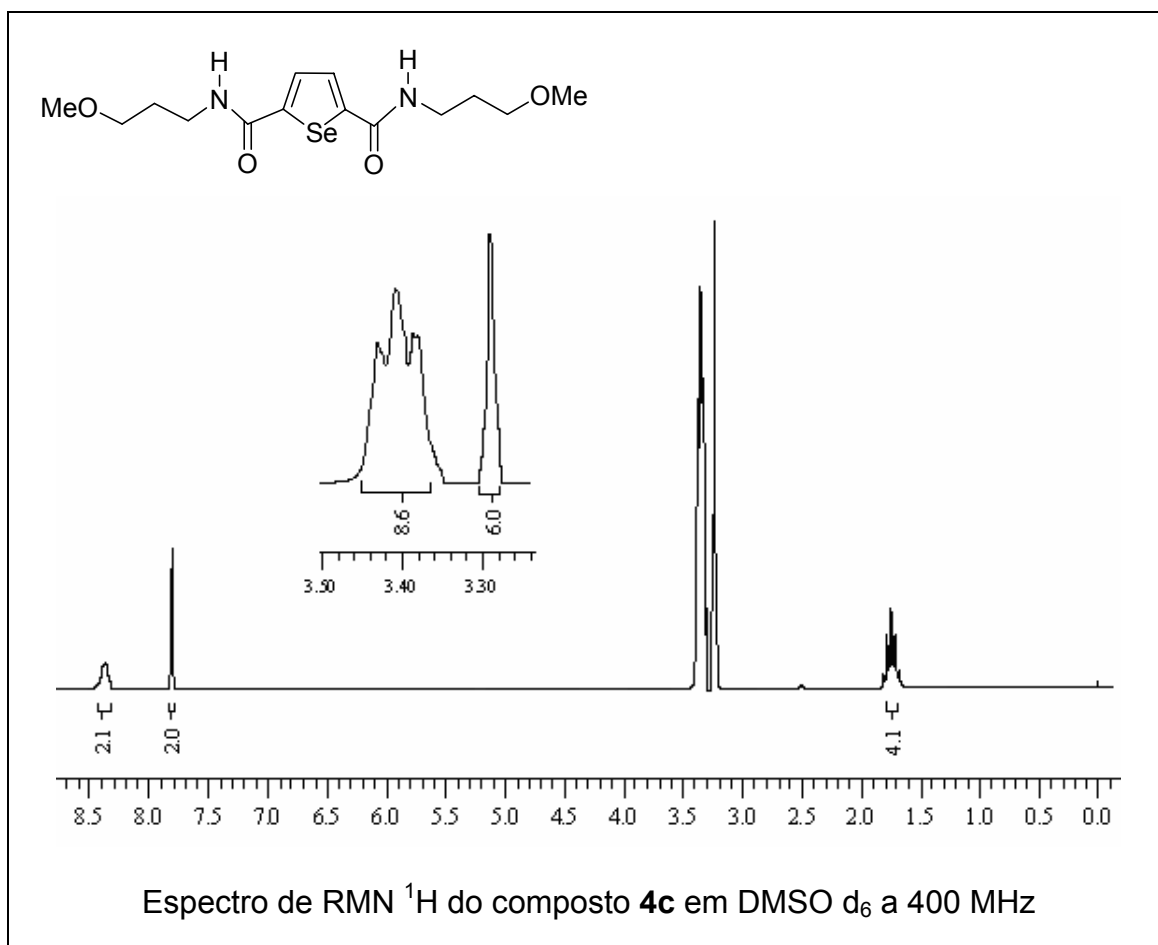


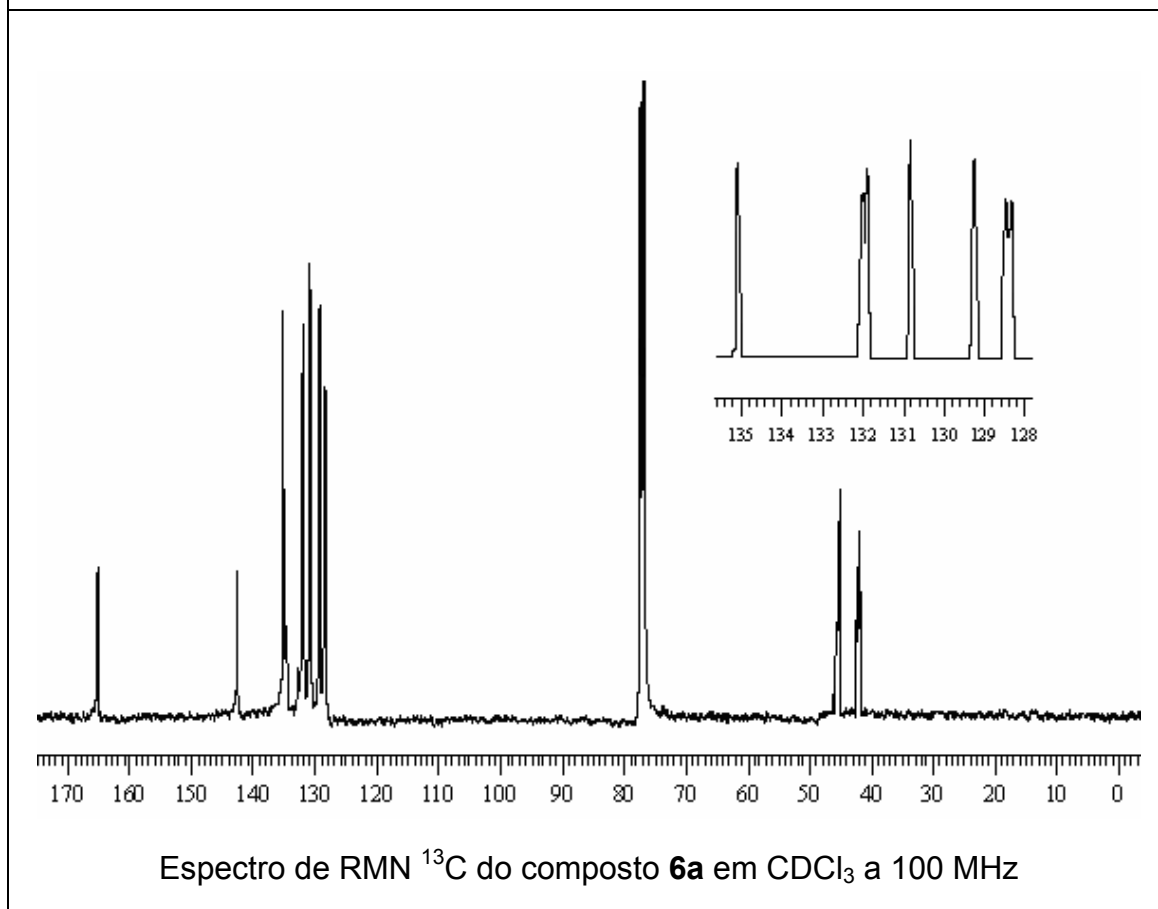
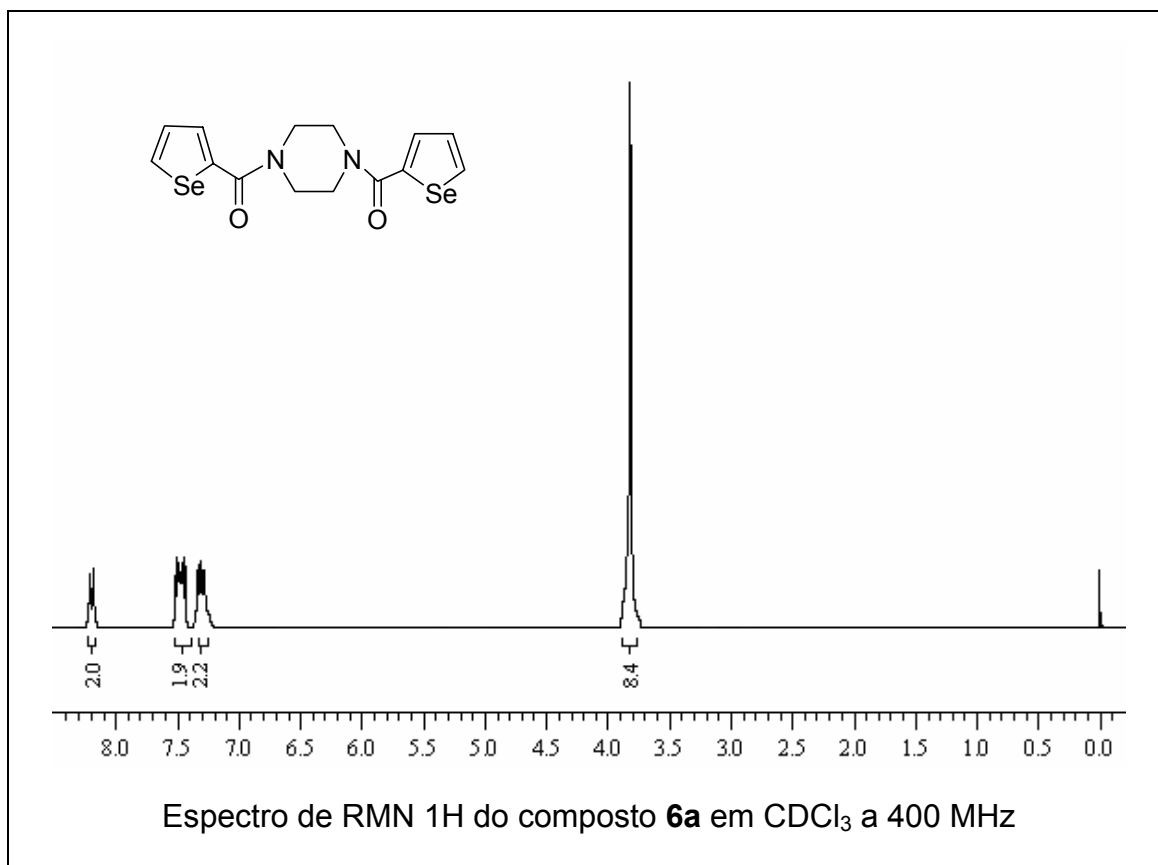
Espectro de RMN ^1H do composto **4a** em $\text{DMSO}-d_6$ a 400 MHz

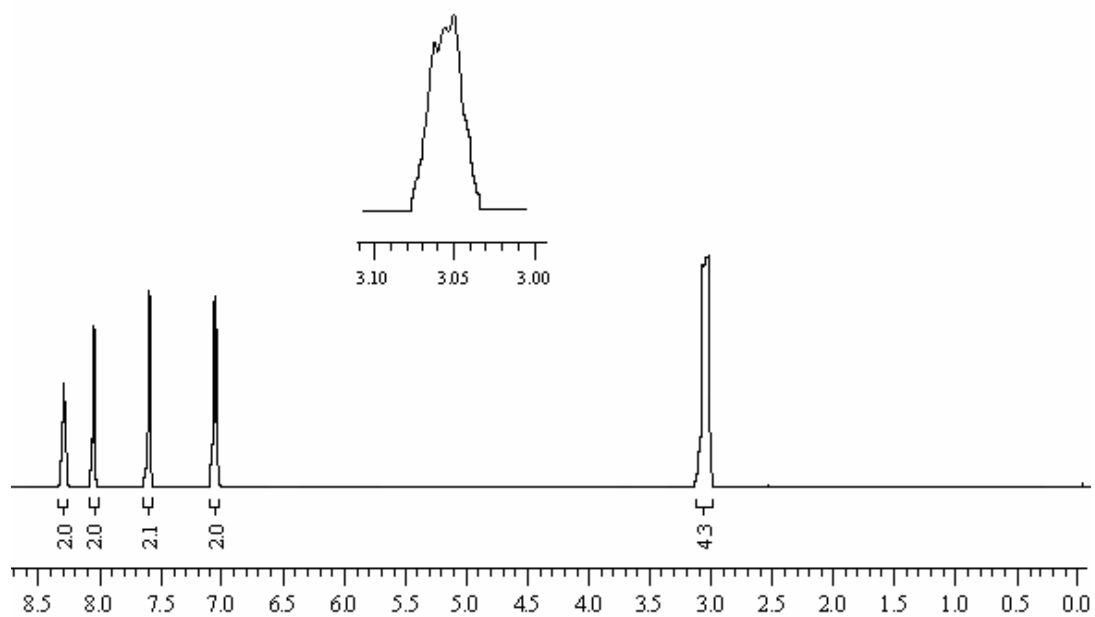
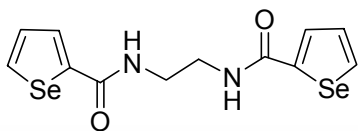


Espectro de RMN ^{13}C do composto **4a** em $\text{DMSO}-d_6$ a 100 MHz

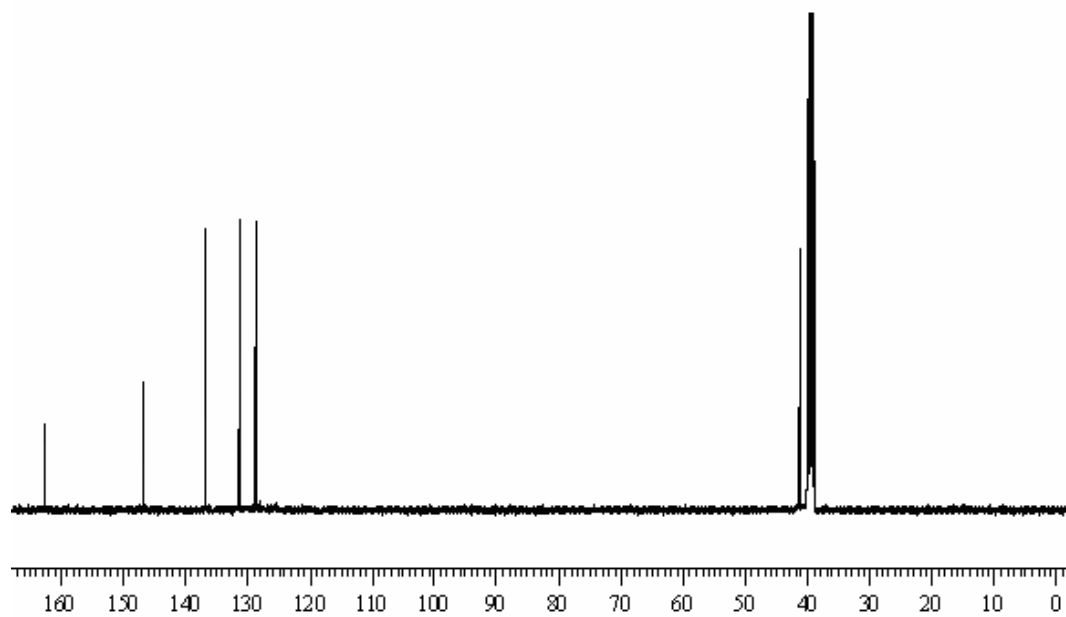




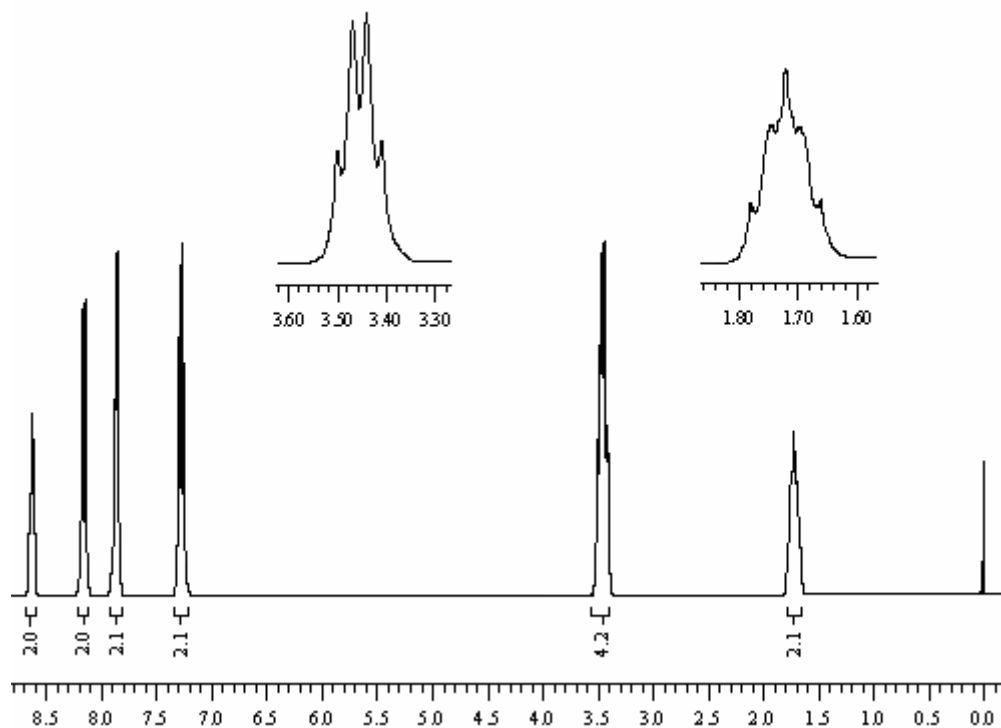
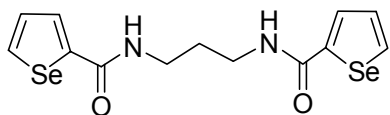




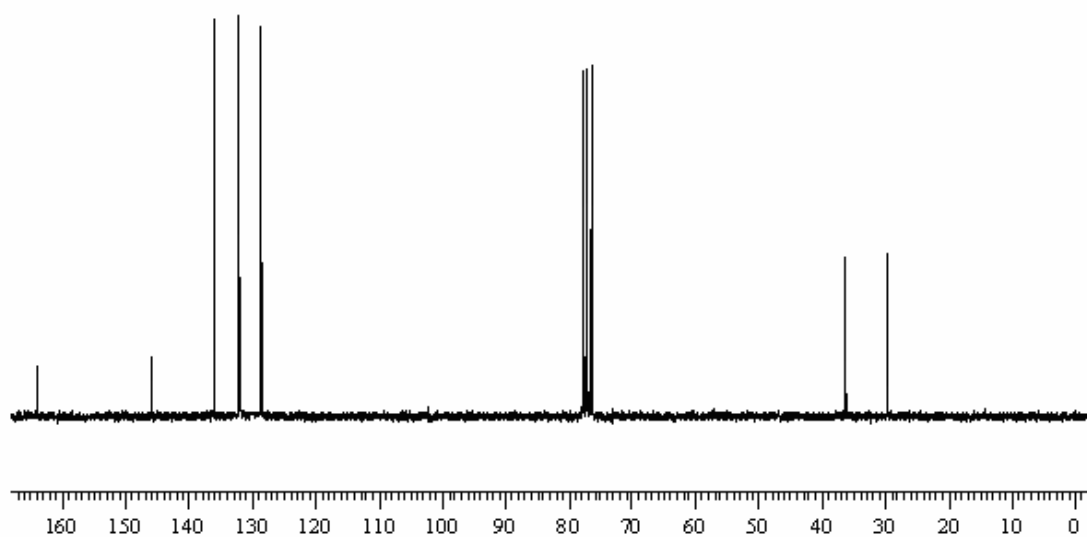
Espectro de RMN ^1H do composto **6b** em DMSO d_6 a 400 MHz



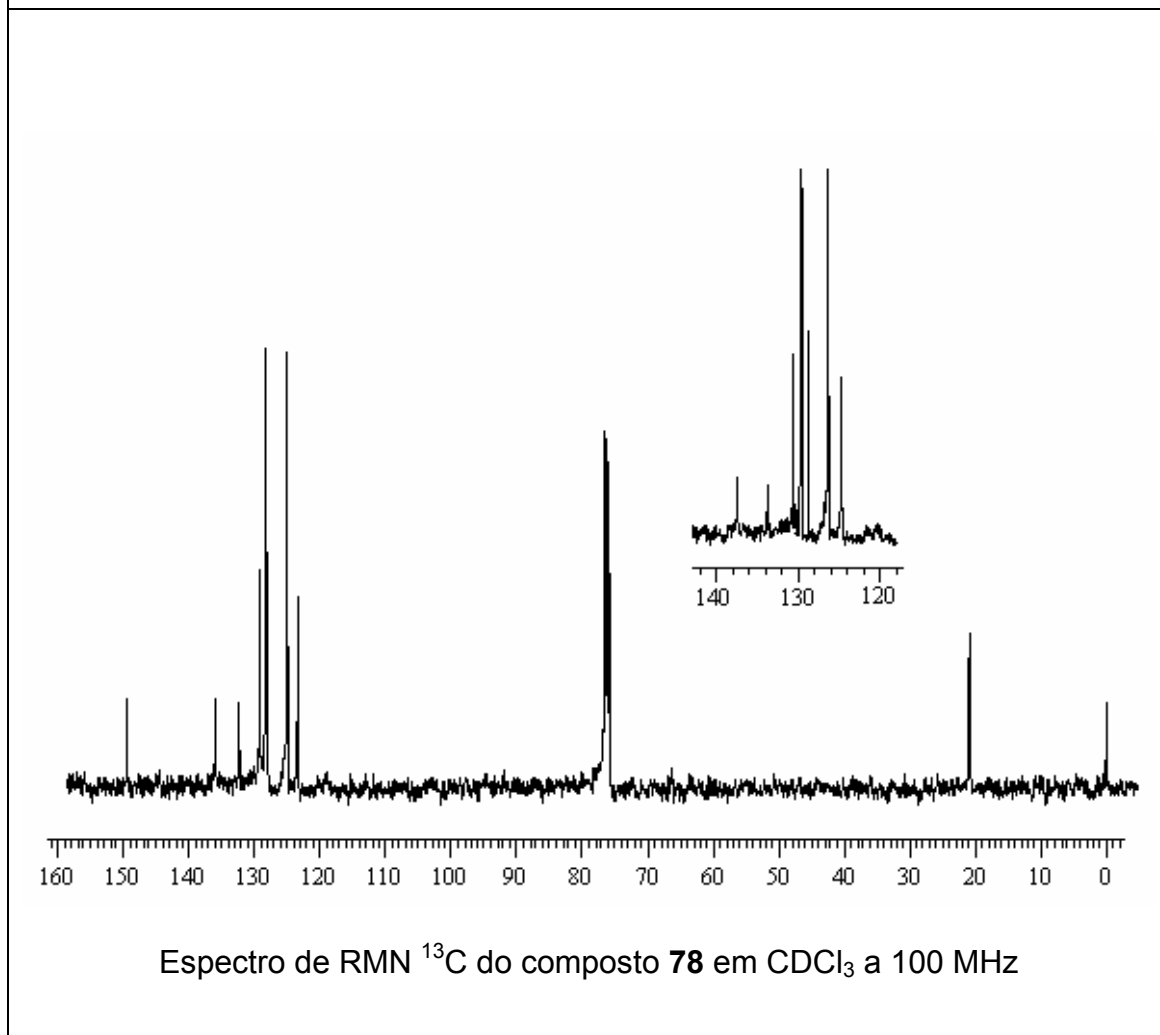
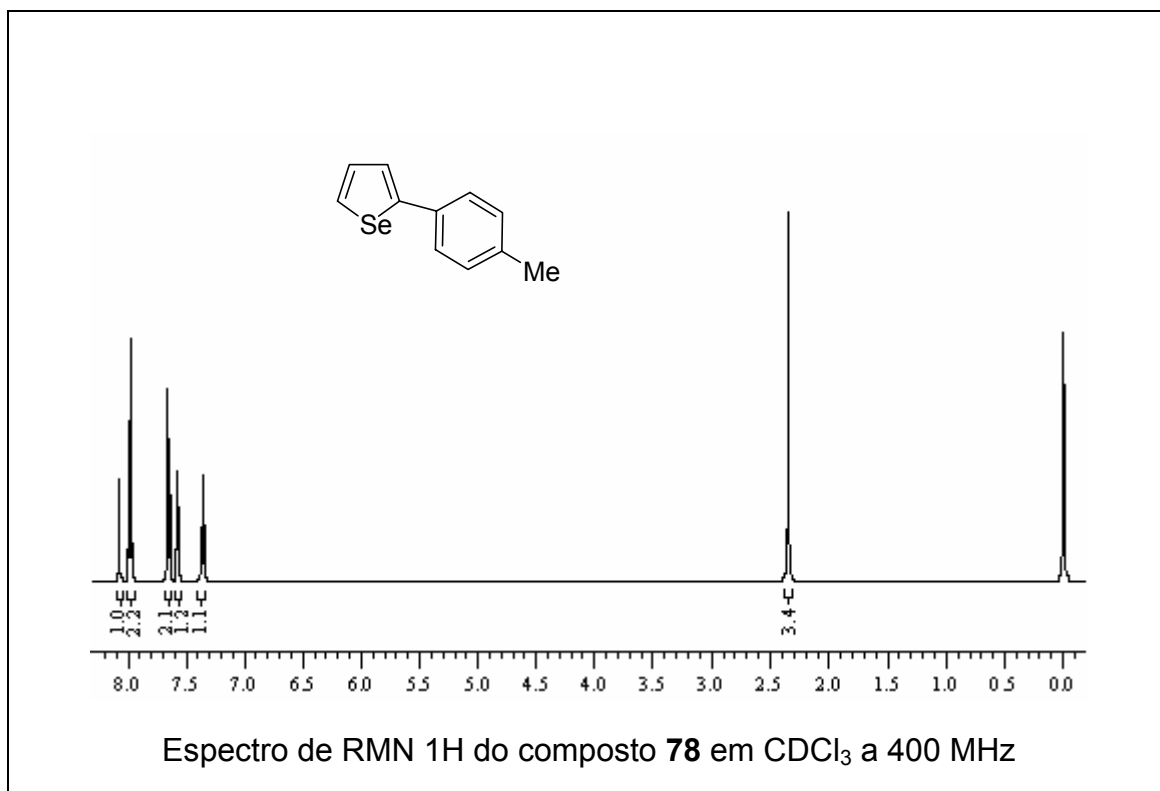
Espectro de RMN ^{13}C do composto **6b** em DMSO d_6 a 100 MHz

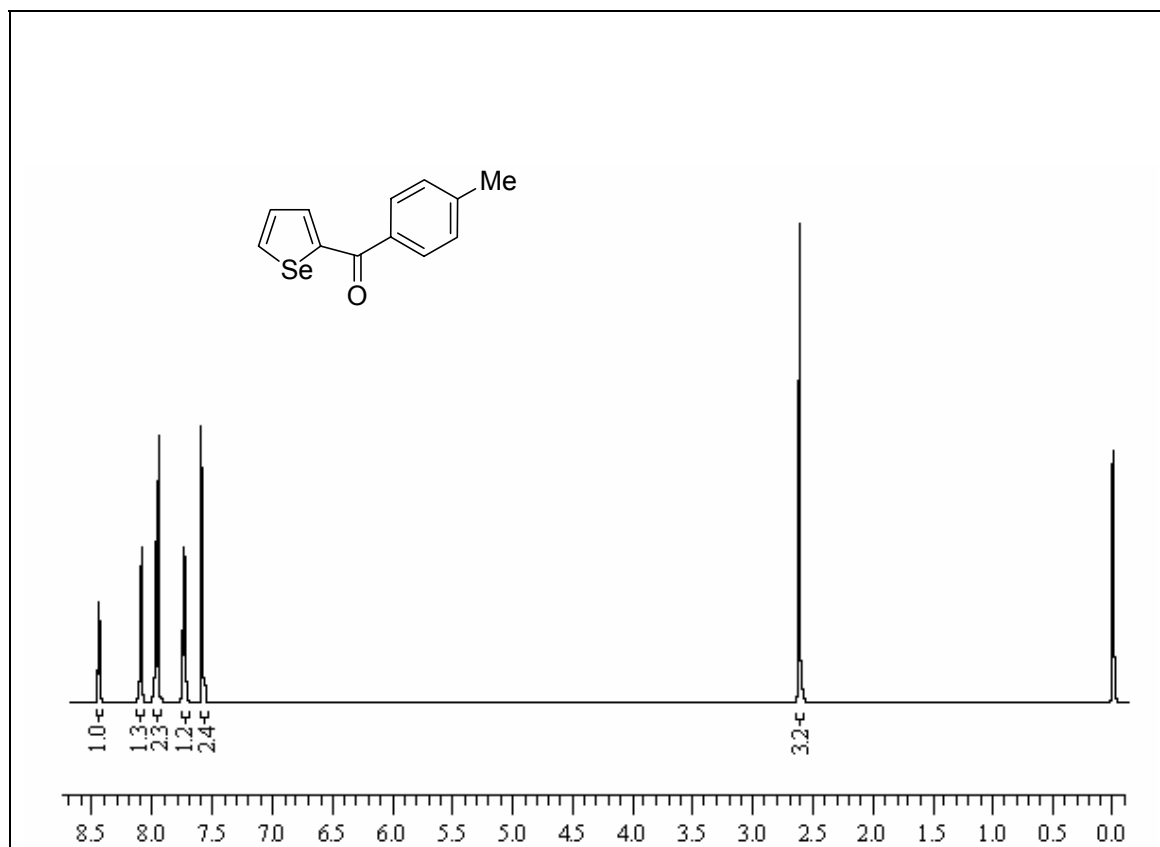


Espectro de RMN 1H do composto **6c** em CDCl_3 a 200 MHz

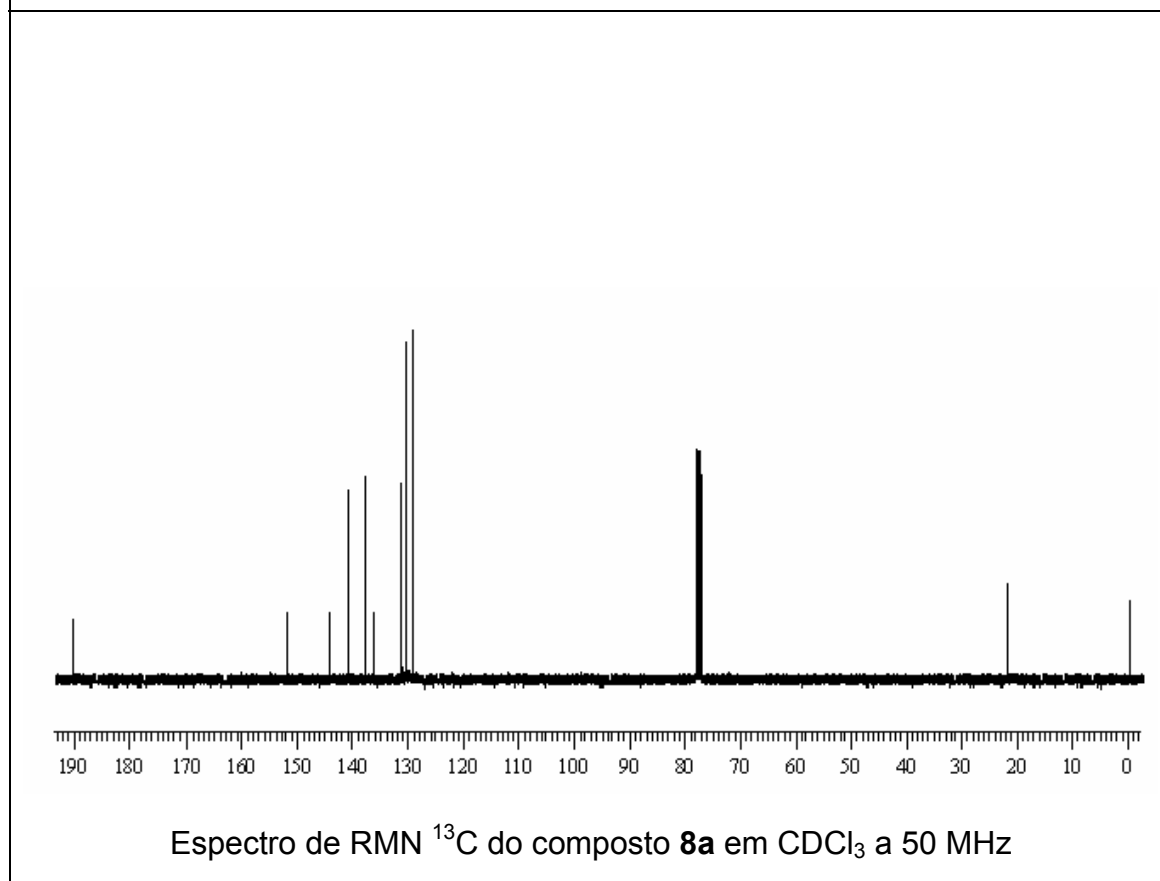


Espectro de RMN ^{13}C do composto **6c** em CDCl_3 a 50 MHz

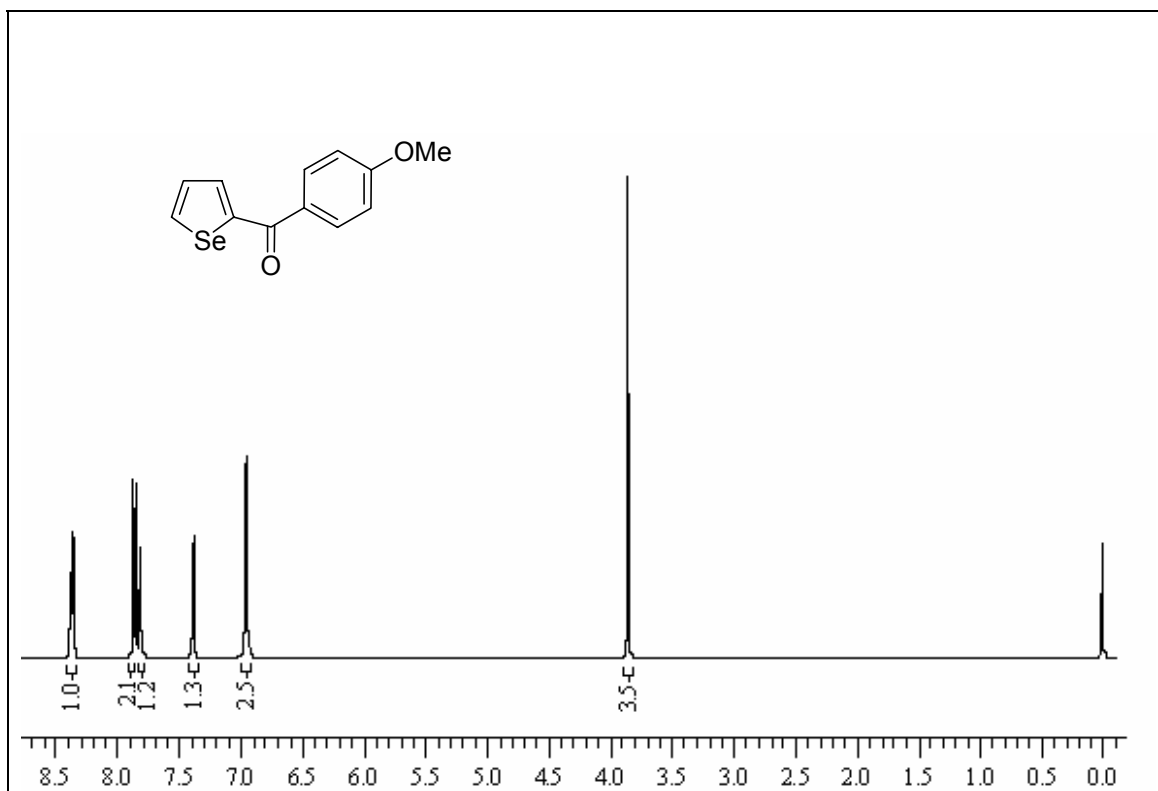




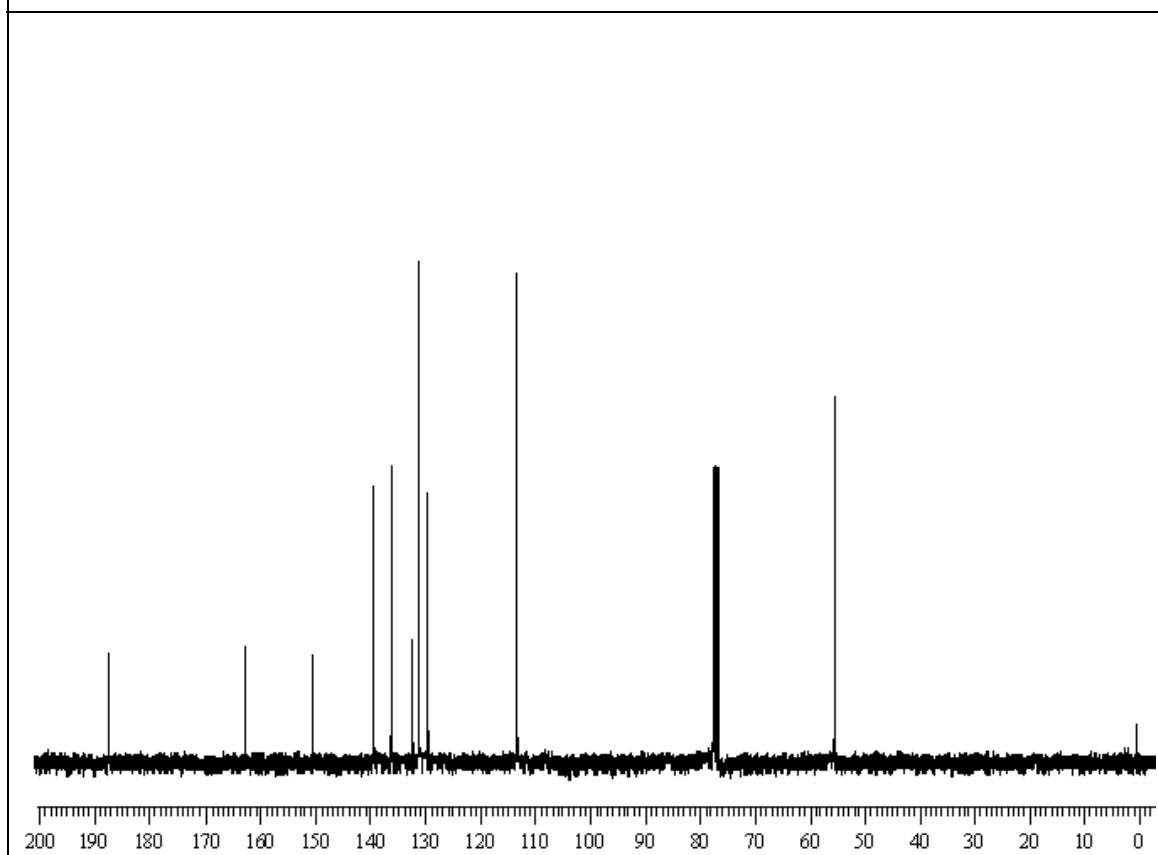
Espectro de RMN ¹H do composto **8a** em CDCl₃ a 200 MHz



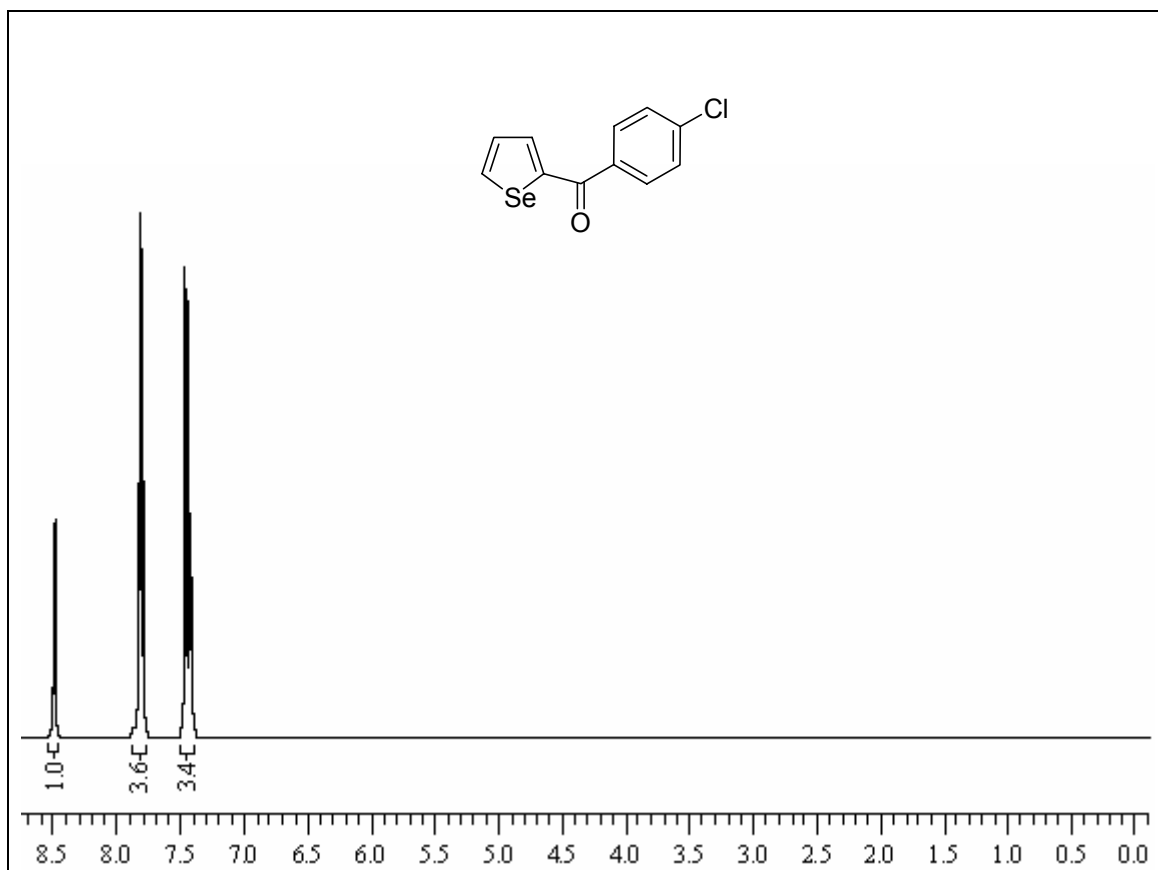
Espectro de RMN ¹³C do composto **8a** em CDCl₃ a 50 MHz



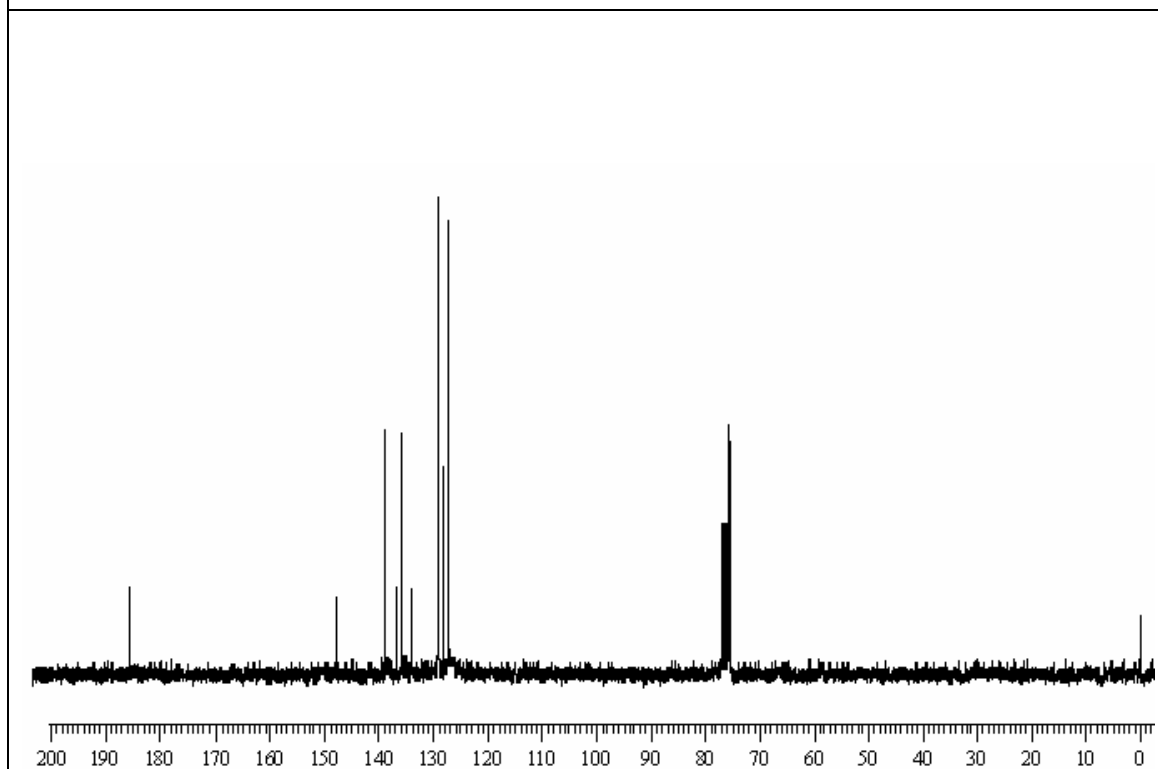
Espectro de RMN ¹H do composto **8b** em CDCl₃ a 200 MHz



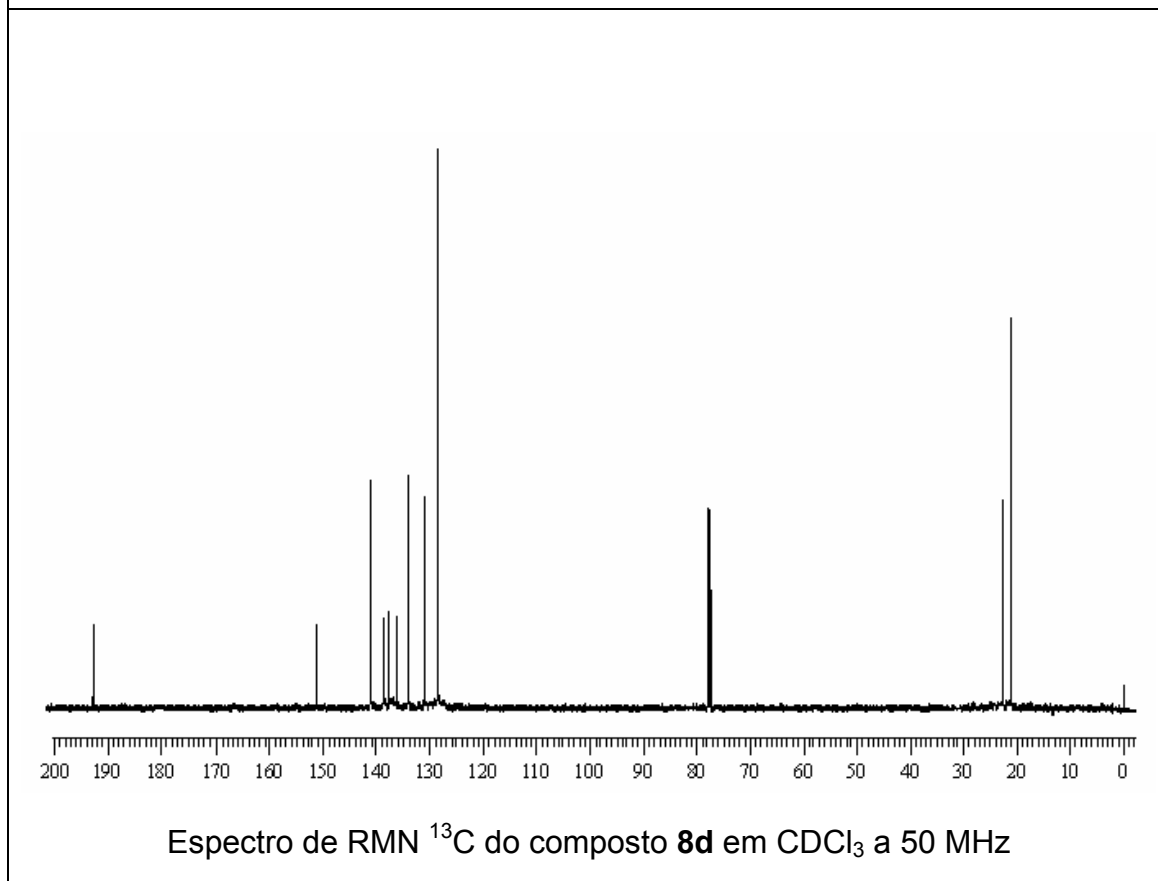
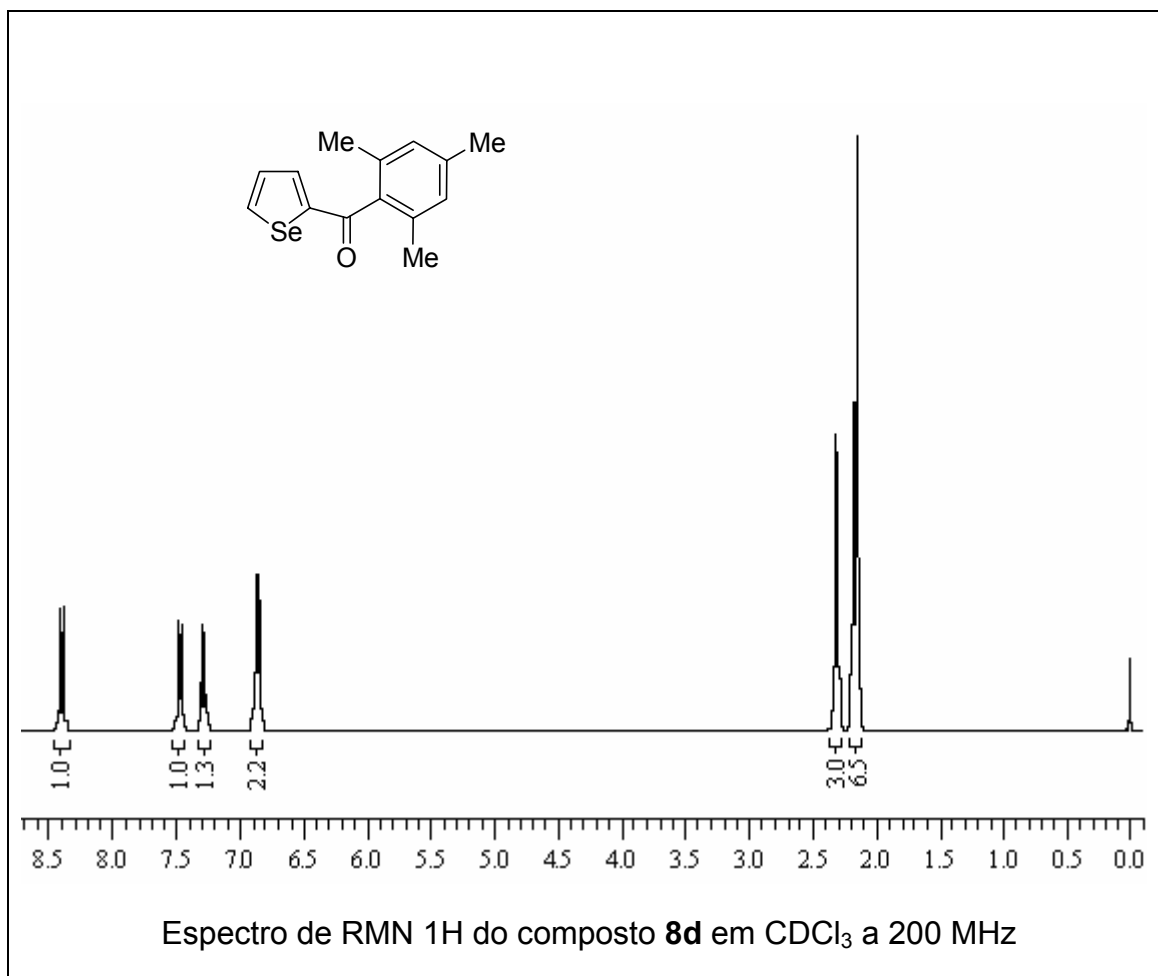
Espectro de RMN ¹³C do composto **8b** em CDCl₃ a 50 MHz

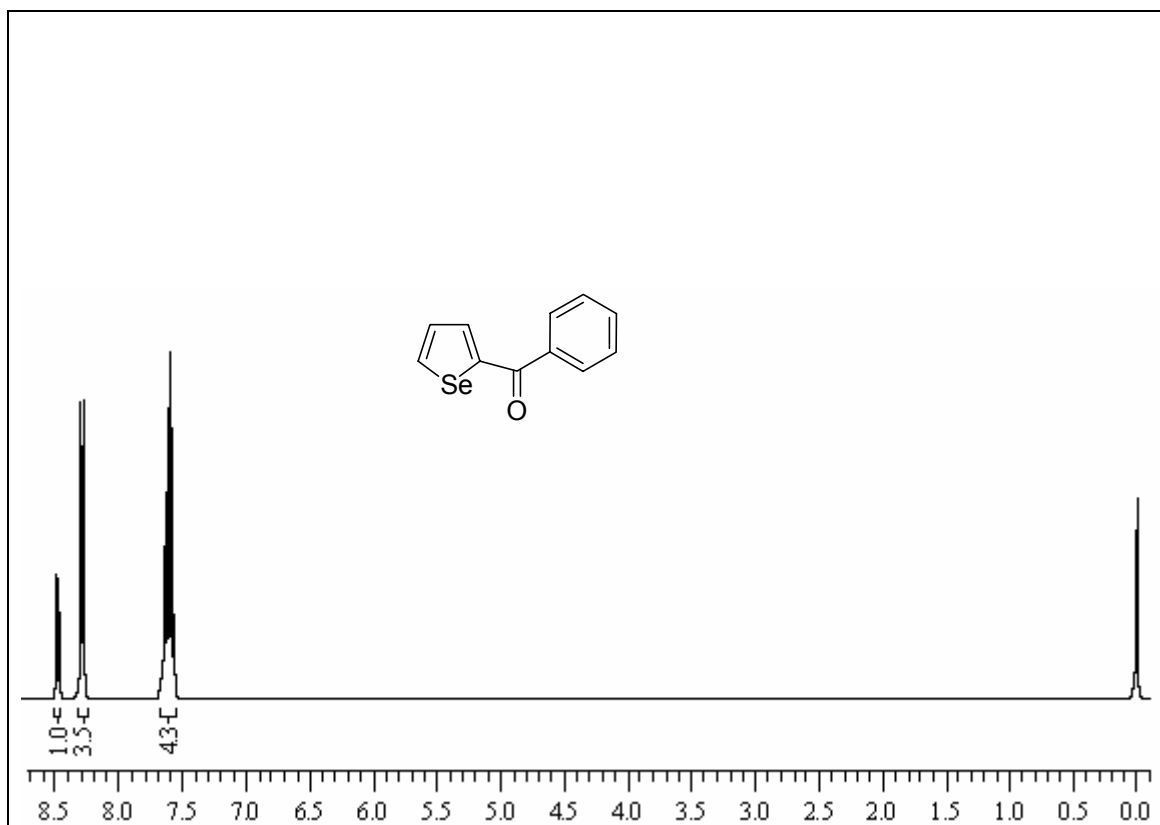


Espectro de RMN ^1H do composto **8c** em CDCl_3 a 200 MHz

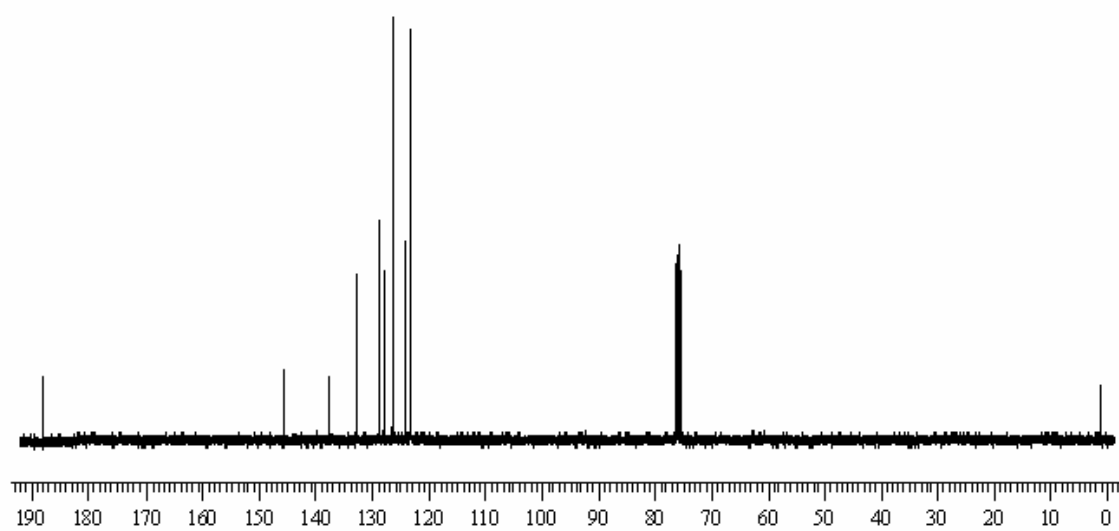


Espectro de RMN ^{13}C do composto **8c** em CDCl_3 a 50 MHz





Espectro de RMN ^1H do composto **8g** em CDCl_3 a 200 MHz



Espectro de RMN ^{13}C do composto **8g** em CDCl_3 a 50 MHz

Anexos
Artigos Publicados

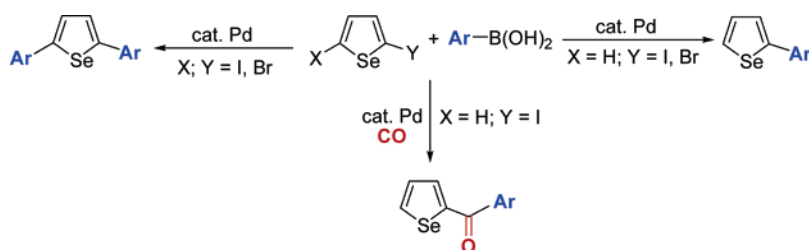
Palladium-Catalyzed Suzuki Cross-Coupling of 2-Haloselenophenes: Synthesis of 2-Arylselenophenes, 2,5-Diarylselenophenes, and 2-Arylselenophenyl Ketones

Patrícia Prediger,[†] Angélica V. Moro,[†] Cristina W. Nogueira,[†] Lucielli Savegnago,[†] Paulo Henrique Menezes,[‡] João B. T. Rocha,[†] and Gilson Zeni^{*,†}

Laboratório de Síntese, Reatividade, Avaliação Farmacológica e Toxicológica de Organocalcogênicos, CCNE, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brazil 97105-900, and Departamento de Química Fundamental, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brazil 50670-901

gzeni@quimica.ufsm.br

Received January 18, 2006



We present herein our results on the Suzuki coupling reaction of 2-haloselenophenes with boronic acids catalyzed by palladium salt and describe a new route established to prepare 2-arylselenophenes and 2,5-diarylselenophenes in good yields. The reaction proceeded cleanly under mild conditions and was performed with aryl boronic acids bearing electron-withdrawing, electron-donating, and neutral substituents, in the presence of Pd(OAc)₂, K₂CO₃/H₂O in DME. In addition, by this protocol unsymmetrical aryl ketones were also obtained from 2-iodoselenophene and boronic acids via a carbonylative process.

Introduction

In the past decade, there have been developments in palladium-catalyzed coupling systems as a consequence of great interest in the development of coupling substrates that are more economic, more easily accessible, and reactive even under mild conditions. In this way, the palladium-catalyzed cross-coupling reactions of aryl halides or triflates with boronic acids, commonly referred to as Suzuki reactions, are a powerful, versatile, and popular tool for selective construction of carbon–carbon bonds.¹ The palladium-catalyzed Suzuki cross-coupling reaction of aryl halides with boronic acids and esters has become a common and convenient synthetic method in organic chemistry for biaryl compounds.² Many examples of Suzuki coupling reactions between heterocyclic halides and phenyl boronic acids that have appeared in the literature over the past two decades,³

being the key stage in the synthesis of many currently interesting heterocycle-incorporated compounds, have proved to proceed generally and effectively.⁴ More recently, significant advances have been made in the use of organoboron reagents as coupling partners in a number of palladium-mediated carbon–carbon bond formation. Among them, the use of potassium organotrifluoroborates, as the organoboron coupling partner, has some advantages in comparison to boronic acids and boronic esters, such as being more nucleophilic, stable in the air, crystalline as solids, and easily prepared.⁵

Organoselenium compounds have become attractive synthetic targets because of their chemo-, regio-, and stereoselective reactions and their useful biologic activities.⁶ Furthermore,

(2) (a) Suzuki, A. In *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Diederich, F., Stang, P. J., Eds.; Wiley-VHC: Weinheim, 1998. (b) Lloyd-Williams, P.; Giralt, E. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 145–157.

(3) Stanforth, S. P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 263–303.

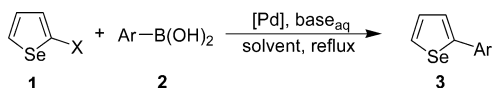
(4) (a) Masui, K.; Ikegami, H.; Mori, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5074–5075. (b) Zeni, G.; Nogueira, C. W.; Panatieri, R. B.; Silva, D. O.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Silveira, C. C.; Stefani, H. A.; Rocha, J. B. T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7921–7923. (c) Zeni, G.; Lüdtke, D. S.; Nogueira, C. W.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L.; Silveira, C. C.; Stefani, H.; Rocha, J. B. T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8927–8930.

[†] Universidade Federal de Santa Maria.

[‡] Universidade Federal de Pernambuco.

(1) (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483. (b) Suzuki, A. *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1749–1758. (c) Suzuki, A. *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 419–422. (d) Suzuki, A. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 213–222. (e) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147–168. (f) Oh-e, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2201–2208.

SCHEME 1



organoselenium compounds can usually be used with a wide variety of functional groups, thus avoiding protection group chemistry.⁷ Organoselenium chemistry developed rapidly, mainly in the area of selenocarbohydrates, selenoamino acids, and selenopeptides. The selenium group can be introduced in an organic substrate via both nucleophile and electrophile reagents. After being introduced in an organic substrate, the organoselenium group can easily be removed by selenoxide syn elimination⁸ and [2,3] sigmatropic rearrangement.⁹ In addition, the carbon–selenium bond can also be replaced by a carbon–hydrogen,¹⁰ carbon–halogen,¹¹ carbon–lithium,¹² or carbon–carbon bond.¹³

Our continuing interest in the synthesis¹⁴ and applications¹⁵ of organochalcogenides in organic synthesis prompted us to examine a procedure to prepare 2-arylselenophenes by the boronic acid coupling reaction with 2-haloselenophene in the presence of palladium salt (Scheme 1).

Results and Discussion

The starting 2-iodoselenophene **1a** was readily available by using the metalation of selenophene¹⁶ **4** with *n*-butyllithium to

SCHEME 2

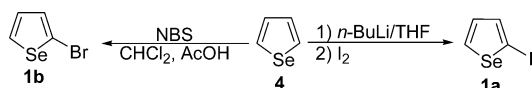


TABLE 1. Effects of Palladium Catalysts on Cross-Coupling of **1a** and **2a**

Reaction scheme for Table 1: Cross-coupling of 2-iodoselenophene (1a) with *p*-tolylboronic acid (2a) to form 2-(*p*-tolyl)selenophene (3a). The reaction conditions are cat. Pd, K₂CO_{3aq}, DME, reflux.

entry	palladium catalyst (mol %)	time (h)	yield (%)
1	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (5)	1.5	70
2	Pd(PPh ₃) ₄ (5)	1	65
3	PdCl ₂ (5)	2	84
4	Pd(OAc) ₂ (5)	1	94
5	Pd(OAc) ₂ (3)	1	95
6	Pd(OAc) ₂ (1)	1	68

give 2-(lithium)selenophene derivatives. The treatment of 2-(lithium)selenophene with iodine led to the formation of 2-iodoselenophene **1a**, isolated in 60% yield after purification (Scheme 2).¹⁷ The 2-bromoselenophene **1b** was prepared by the bromination of selenophene **4** with NBS in a mixture of CH₂Cl₂ and AcOH in 62% yield (Scheme 2).¹⁸

Since our initial studies have focused on the development of an optimum set of reaction conditions, the coupling reaction of boronic acid with 2-iodoselenophene was examined to optimize the reaction conditions. In this way, 2-iodoselenophene **1a** (0.5 mmol) and *p*-tolylboronic acid (0.7 mmol) in DME were treated at room temperature with different palladium catalysts. After 30 min at this temperature, a solution of K₂CO₃ (2.4 mmol) in H₂O (1.2 mL) was added and the mixture was refluxed for different reaction times (Table 1).

As shown in Table 1, palladium catalysts such as PdCl₂, PdCl₂(PPh₃)₂, and Pd(PPh₃)₄ exhibit moderate to good catalytic activity in this reaction (Table 1, entries 1–3). However, with 3 mol % of Pd(OAc)₂ (Table 1, entry 5), the reaction was completed in a short time (1 h) and an excellent yield of product was obtained (95%). It is intriguing that the reaction proceeds much better with Pd(II) than with a Pd(0), but it is reasonable since the reduction of Pd(II) can occur with the boronic acid. It is important to note that when the amount of catalyst is reduced from 3 to 1 mol % a decrease in the yield was observed (Table 1, entries 5 and 6), while the increase from 3 to 5 mol % did not improve the yield (Table 1, entries 4 and 5). The catalytic study also showed that in the absence of palladium catalyst there was no reaction even after the reaction mixture was stirred for 72 h.

We also observed that the nature of the base was critical for the success of the coupling. The reaction of 2-iodoselenophene **1a** (0.5 mmol) with *p*-tolylboronic acid (0.7 mmol) and Pd(OAc)₂ (3 mol %) in DME was refluxed with different bases as shown in Table 2. The use of AcOK, AcOLi, and *t*-BuCO₂-

(5) (a) Molander, G. A.; Petrillo, D. E.; Landzberg, N. R.; Rohanna, J. C.; Biolatto, B. *Synlett* **2005**, 1763–1766. (b) Molander, G. A.; Figueroa, R. *Aldrichimica Acta* **2005**, 38, 49–56. (c) Molander, G. A.; Felix, L. A. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3950–3956. (d) Molander, G. A.; Yun, C. S.; Ribagorda, M.; Biolatto, B. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5534–5539. (e) Molander, G. A.; Biolatto, B. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4302–4314. (f) Molander, G. A.; Katona, B. W.; Machrouhi, F. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8416–8423. (g) Molander, G. A.; Reviro, M. R. *Org. Lett.* **2002**, 4, 107–109.

(6) (a) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 6255–6285. (b) Nogueira, C. W.; Quinhonhes, E. B.; Jung, E. A. C.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Inflammation Res.* **2003**, 52, 56–63.

(7) (a) Nicolaou, K. C.; Petasis, N. A. *Selenium in Natural Products Synthesis*; CIS: Philadelphia, 1984. (b) Paulmier, C. *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*; Pergamon: Oxford, 1986. (c) Patai, S.; Rappoport, Z. *The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds*; Wiley: New York, 1986; Vol 1. (d) Liotta, D. *Organoselenium Chemistry*; Wiley: New York, 1987. (e) Krief, A.; Hevesi, L. *Organoselenium Chemistry I*; Springer: Berlin, 1988. (f) Back, T. G. *Organoselenium Chemistry: A Practical Approach*; Oxford University Press: Oxford, 1999. (g) Reich, H. J. *Acc. Chem. Res.* **1979**, 12, 22–30. (h) Liotta, D. *Acc. Chem. Res.* **1984**, 17, 28–34. (i) Wirth, T. *Organoselenium Chemistry-Modern Developments in Organic Synthesis*; Top. Curr. Chem. 208; Springer-Verlag: Heidelberg, 2000. (j) Mughes, G.; Singh, H. B. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 226–236.

(8) (a) Huguet, J. L. *Adv. Chem. Ser.* **1967**, 345–351. (b) Sharpless, K. B.; Young, M. W.; Lauer, R. F. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 22, 1979–1982.

(9) (a) Reich, H. J. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2570–2572. (b) Sharpless, K. B.; Lauer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 7154–7155.

(10) Sevrin, M.; Vanende, D.; Krief, A. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 30, 2643–2646.

(11) Sevrin, M.; Dumont, W.; Hevesi, L. D.; Krief, A. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 30, 2647–2650.

(12) (a) Seebach, D.; Peleties, N. *Chem. Ber.* **1972**, 105, 511–520. (b) Seebach, D.; Beck, A. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1974**, 13, 806–807. (c) Reich, H. J.; Shah, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 3250–3252.

(13) Silveira, C. C.; Braga, A. L.; Vieira, A. S.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 662–665.

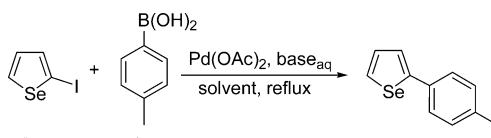
(14) (a) Moro, A. V.; Nogueira, C. W.; Barbosa, N. B. V.; Menezes, P. H.; Rocha, J. B. T.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5257–5268. (b) Zeni, G.; Stracke, M. P.; Nogueira, C. W.; Braga, A. L.; Menezes, P. H.; Stefani, H. A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1135–1138. (c) Zeni, G.; Barros, O. S. D.; Moro, A. V.; Braga, A. L.; Peppe, C. *Chem. Commun.* **2003**, 1258–1259. (d) Barros, O. S. D.; Lang, E. S.; Peppe, C.; Zeni, G. *Synlett* **2003**, 1725–1727.

(15) (a) Zeni, G.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 731–738. (b) Zeni, G.; Panatieri, R. B.; Lissner, E.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 819–821.

(16) Selenophene was prepared according to Gronowitz, S.; Frejd, T.; Moberg-Ogard, A.; Tregre, L. *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, 13, 1319–1320.

(17) Takahashi, K.; Tarutani, S. *Heterocycles* **1996**, 43, 1927–1935.

(18) Nakayama, J.; Dong, H.; Sawada, K.; Ishii, A.; Kumakura, S. *Tetrahedron* **1996**, 52, 471–478.

TABLE 2. Study of Base and Solvent Effects on Cross-Coupling Reaction


entry	solvent	base	time (h)	yield (%)
1	DME	AcOK	24	18
2	DME	AcOLi	24	19
3	DME	<i>t</i> -BuCO ₂ Li	24	38
4	DME	Cs ₂ CO ₃	12	84
5	DME	Na ₂ CO ₃	24	61
6	DME	KOH	1	90
7	DME	K ₃ PO ₄	1	87
8	DME	K ₂ CO ₃	1	95
9	1,4-dioxane	K ₂ CO ₃	2	38
10	THF	K ₂ CO ₃	12	35
11	toluene	K ₂ CO ₃	1	28
12	H ₂ O	K ₂ CO ₃	24	46
13	DMF	K ₂ CO ₃	1	75

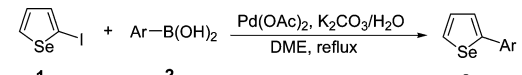
Li afforded unsatisfactory yields (Table 2, entries 1–3), while an aqueous solution of Cs₂CO₃ (Table 2, entry 4) led to a high yield of the cross-coupling product. Due to the high cost of Cs₂CO₃, we turned our attention to the study of other bases. When the reaction was carried out with inorganic bases such as Na₂CO₃, KOH, and K₃PO₄, the coupling product was obtained in moderate to good yields (Table 2, entries 5–7). To our satisfaction, the use of an aqueous solution of K₂CO₃, an inexpensive base, resulted in the coupled product in 95% yield. Another interesting aspect of this reaction is that when dry bases were used in place of an aqueous solution only a trace amount of product was obtained.

Regarding the influence of the solvent in this coupling reaction, optimal results were achieved using DME (Table 2, entry 8). By using DMF (Table 2, entry 13) moderate yield was obtained, while other solvents such as 1,4-dioxane, THF, toluene, and H₂O (Table 2, entries 9–12) furnished a small amount of the desired arylated product.

Thus, the careful analysis of the optimized reactions revealed that the optimum conditions for this cross-coupling procedure were the addition of a solution of 2-iodoselenophene **1a** (0.5 mmol) in DME (5 mL) to a mixture of Pd(OAc)₂ (3 mol %) and *p*-tolylboronic acid (0.7 mmol) at room temperature. After 30 min at this temperature, a solution of K₂CO₃ (2.4 mmol) in H₂O (1.2 mL) was added and the mixture was refluxed for 1 h. Using this reaction condition, we were able to prepare 2-*p*-tolylselenophene **3a** in 95% yield. To demonstrate the efficiency of this reaction, we explored the generality of our method extending the conditions to other boronic acids; the results are summarized in Table 3.

Inspections of Table 3 show that the reaction worked well for a variety of boronic acids. Satisfactorily, all boronic acids tested were effective, although poor yields were observed in more hindered boronic acids (Table 3, entries 5 and 6).

Next, we extended our standard catalytic system, used to the coupling reaction described in Table 3, to the reaction of 2-bromoselenophene **1b** with boronic acids, but unfortunately, the system gave lower yields than the corresponding iodides **1a** (Table 4, entry 4). Then, we focused our attention to find a new catalytic system that could deliver the product of the reaction between 2-bromoselenophene and boronic acid in acceptable yields. Toward this end, we used a variety of

TABLE 3. Coupling Products Obtained Using 2-Iodoselenophene with Boronic Acids


Entry	Ar	Product	Time (h)	Yield (%)
1			1	95
2			1	77
3			1	83
4			1	80
5			24	55
6			48	32
7			1	72
8			24	65
9			24	76
10			1	94

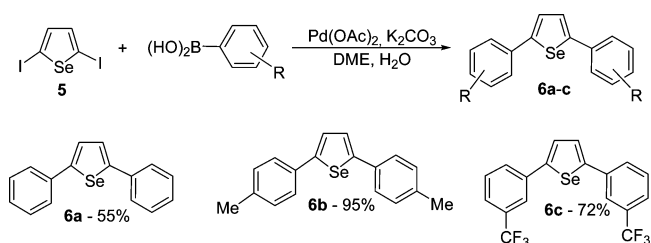
catalysts, solvents, and bases. After a series of experiments, we found that when the catalytic system was changed to Pd(PPh₃)₄ (3 mol %), using toluene as solvent and changing the base to Na₂CO₃, the yield was greatly improved (Table 4, entry 4). Thus, the careful analysis of the optimized reactions revealed that the optimum conditions for this cross-coupling reaction were the

TABLE 4. Coupling Product Using 2-Bromoselenophene and Boronic Acids

Entry	Ar	Product	Time (h)	Yield (%)
1			48	69
2			72	20
3			72	81
4			24	85(25) ^a
5			48	70
6			48	69
7			24	74
8			24	79
9			48	10

^a Yields in parentheses correspond to reactions performed in Pd(OAc)₂ (3 mol %), K₂CO₃ (2.4 mmol) in H₂O (1.2 mL) and DME (5 mL).

addition of Pd(PPh₃)₄ (3 mol %) to a mixture of 2-bromoselenophene **1b** (0.5 mmol) and boronic acids (0.75 mmol) in toluene (3.5 mL). After that, a solution of Na₂CO₃ (2.2 mmol) in H₂O (1.2 mL) was added and the mixture was refluxed. To demonstrate the efficiency of this reaction, we extended the conditions to other boronic acids (Table 4). In general, all of the reactions proceeded smoothly with good yields. Most importantly, the coupling turned out to be general with respect to a diverse array of functionality. The reaction showed compatibility with ketone, nitro, ester, and halogen groups. A closer inspection of the results revealed that the reaction is sensitive to the steric effect of the aromatic ring attached in the

SCHEME 3

boronic acid. For example, boronic acid bearing a Me substituent at the ortho position gave worse yield than no substituted boronic acid (Table 4, entries 2 and 1, respectively).

After that, the possibility of generating 2,5-diarylselenophenes was also investigated. As illustrated in Scheme 3, the cross-coupling reaction of 2,5-diiodoselenophene **5**¹⁹ and boronic acids, under the same reaction conditions described for 2-iodoselenophene, led to the substituted diaryl selenophene derivatives **6a–c** in good yields (Scheme 3). We investigated the optimum conditions and found that it was only necessary to change the boronic acid amount from 0.7 to 1.4 equiv to give the dual Suzuki coupling with 2,5-diiodoselenophene.

Having optimized the reaction conditions for direct coupling of 2-iodoselenophene or 2-bromoselenophene with boronic acids, we turned our attention to carbonylative cross-coupling reactions using 2-iodoselenophene, boronic acids, and carbon monoxide (Table 5).

Palladium-catalyzed carbonylative cross-coupling is an attractive approach to the formation of unsymmetrically substituted biaryl ketones.²⁰ Aryl halides with various coupling partners have found success, including stannanes,²¹ magnesium,²² aluminum,²³ silanes,²⁴ and boronic acids.²⁵ Drawbacks to this approach often involve significant amounts of biaryl coupled products, the result of coupling without carbon monoxide insertion. The forms of the palladium catalysts, ligands, bases, additives, solvents, and temperature have been reported to have an effect on the amount of ketone versus biaryl formed. To the best of our knowledge, however, no carbonylative cross-coupling reaction using 2-haloselenophene as substrate, to prepare unsymmetrical ketones, has been described thus far. Thus, the standard reaction condition applied to direct coupling of 2-bromoselenophene with boronic acids was also tested for the carbonylative process. Accordingly, the treatment of 2-iodoselenophene (0.5 mmol) with organoboronic acids (0.75 mmol)

(19) 2,5-Diiodoselenophene was prepared according to Zeni, G.; Nogueira, C. W.; Silva, D. O.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Stefani, H. A.; Rocha, J. B. T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 685–688, using I₂ instead of Te⁰.

(20) Schoenberg, I.; Bartoletti, I.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3318–3326.

(21) (a) Echavarren, A. M.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1557–1565. (b) Kang, S.-K.; Yamaguchi, T.; Kim, T.-H.; Ho, P.-S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9082–9083. (c) Morera, E.; Ortar, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1815–1818. (d) Ceccarelli, S.; Piarulli, U.; Gennari, C. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6254–6256.

(22) Yamamoto, M.; Kohara, T.; Yamamoto, A. *Chem. Lett.* **1976**, 1217–1220.

(23) Bumagin, N. A.; Ponomaryov, A. B.; Beletskaya, I. P. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4819–4822.

(24) Hatanaka, Y.; Fukushima, S.; Hiyama, T. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 2113–2119.

(25) (a) Langstrom, B.; Ishiyama, T.; Kizaki, H.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7595–7598. (b) Rahman, O.; Llop, J.; Langström, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004*, 2674–2678. (c) Ishiyama, T.; Kizaki, H.; Hayashi, T.; Suzuki, A.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4726–4731.

TABLE 5. Carbonylative Coupling of **1a** with **2** to Give **7** Catalyzed by Pd(PPh₃)₄

Entry	Ar	Product	Yield (%)
1			81
2			80
3			69
4			53
5			42
6			10
7			-

in the presence of Pd(PPh₃)₄ (3 mol %), a solution of Na₂CO₃ (2.2 mmol) in H₂O (1.2 mL) under carbon monoxide atmosphere (balloon), and toluene (3 mL) at 110 °C for 12 h afforded unsymmetrical ketones. The scope and limitations of this carbonylative cross-coupling process are summarized in Table 5.

The presence of different functional groups is compatible with the carbonylation reaction. It is noteworthy that the reaction is sensitive to the electronic nature of functional groups present in the aromatic ring of boric acids, since the reactions with boronic acids bearing a neutral and an electron-rich group gave the desired product in good yields (Table 5, entries 1–3). However, aryl boronic acids bearing strong electron-withdrawing groups in the aromatic ring (Table 5, entries 6 and 7) did not give the carbonylative products; in this case, only significant amounts of the direct coupling products were observed. When we performed this reaction with hindered boronic acid, the carbonylation product was obtained in moderate yield (Table 5, entry 4). Differentiation in the reactivity between chlorine and boron atoms of boronic acids can be seen by coupling of

4-chlorophenylboronic acid with 2-iodoselenophene to provide only the ketone in 69% yield, without any Ullmann-type reaction product observed (Table 5, entry 3). To the best of our knowledge, aryl chloride could react with boronic acids to afford biaryl products using palladium catalysts.²⁶ In our case, the chlorine substituent was not affected.

Conclusion

In summary, we have explored the carbon–carbon bond formation via Suzuki coupling reaction of 2-haloselenophenes with boronic acids catalyzed by palladium salt and established a new route to prepare 2-arylselenophenes in good yields. The reaction proceeded cleanly under mild reaction conditions and was performed with aryl boronic acids bearing electron-withdrawing, electron-donating, and neutral substituents, in the presence of Pd(OAc)₂ and K₂CO₃/H₂O in DME. In addition, by this protocol unsymmetrical aryl ketones were also obtained from 2-iodoselenophene and boronic acids via a carbonylative process. The pharmacological activities of these compounds are under study in our laboratory. Analysis of the ¹H and ¹³C NMR spectra showed that all the obtained products presented data in full agreement with their assigned structures.

Experimental Section

General Procedure for the Preparation of the Arylselenophenes from 2-Iodoselenophene. The solution of 2-iodoselenophene (0.128 g, 0.5 mmol) in DME (5 mL) was added to Pd(OAc)₂ (0.003 g, 3 mol %) and boronic acid (0.7 mmol), under argon. The resulting solution was stirred for 30 min at room temperature. After this time, a solution of K₂CO₃ (2.4 mmol, 0.309 g) in H₂O (1.2 mL) was added. The mixture was then heated at reflux for the time indicated in Table 3, cooled to room temperature, diluted with dichloromethane (20 mL), and washed with brine (2 × 20 mL). The organic phase was separated, dried over MgSO₄, and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography and eluted with hexane/ethyl acetate (95:5) or hexane.

2-Phenylselenophene (3b). Yield: 0.079 g (77%). ¹H NMR: CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm): 7.89 (d, *J* = 5.55 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.75 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 4.10 Hz, 1H), 7.34–7.30 (m, 3H), 7.27–7.24 (m, 1H). ¹³C NMR: CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm): 150.8, 136.4, 130.5, 129.9, 128.8, 127.5, 126.3, 125.2. MS (EI, 70 eV) *m/z* (relative intensity): 210 (25), 208 (99), 128 (100), 115 (38), 102 (35). HRMS Calcd for C₁₀H₈Se: 207.9791. Found: 207.9796.

2-*p*-Tolylselenophene (3a). Yield: 0.104 g (95%). ¹H NMR: CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm): 7.87 (d, *J* = 5.55 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.04 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 3.51 Hz, 1H), 7.29–7.26 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.04 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H). ¹³C NMR: CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm): 150.9, 137.4, 133.7, 130.5, 129.5, 129.3, 126.3, 124.7, 21.1. MS (EI, 70 eV) *m/z* (relative intensity): 224 (22), 222 (96), 182 (56), 167 (31), 141 (100), 115 (68). HRMS Calcd for C₁₁H₁₀Se: 221.9948. Found: 221.9953.

2-(4-Methoxyphenyl)selenophene (3c). Yield: 0.098 g (83%). ¹H NMR: CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm): 7.84 (d, *J* = 5.55 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.77 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 3.65 Hz, 1H), 7.28–7.26 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.77 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H). ¹³C NMR: CDCl₃, 100 MHz, δ (ppm): 159.3, 150.7, 130.5, 129.3, 128.7, 127.6, 124.1, 114.3, 55.3. MS (EI, 70 eV) *m/z* (relative intensity): 240 (17), 238 (100), 223 (90), 195 (4), 115 (88). HRMS Calcd for C₁₁H₁₀OSe: 237.9897. Found: 237.9903.

2-(Selenophen-2-yl)thiophene (3d). Yield: 0.085 g (80%). ¹H NMR: CDCl₃, 400 MHz, δ (ppm): 7.85 (d, *J* = 5.55 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 3.65 Hz, 1H), 7.25–7.19 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 3.65

(26) (a) Arvela, R. K.; Leadbeater, N. E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2101–2104. (b) LeBlond, C. R.; Andrews, A. T.; Sowa, J. R.; Sun, Y. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1555–1557.

Hz, 1H), 7.00–6.98 (m, 1H). ^{13}C NMR: CDCl_3 , 100 MHz, δ (ppm): 130.2, 129.7, 129.5, 127.8, 126.7, 125.9, 124.5, 124.4. MS (EI, 70 eV) m/z (relative intensity): 214 (85), 134 (100), 121 (10), 108 (20), 89 (23). HRMS Calcd for $\text{C}_8\text{H}_6\text{SSe}$: 213.9355. Found: 213.9361.

2-*o*-Tolylselenophene (3e). Yield: 0.060 g (55%). ^1H NMR: CDCl_3 , 400 MHz, δ (ppm): 8.02 (d, $J = 5.55$ Hz, 1H), 7.39–7.37 (m, 1H), 7.33–7.31 (m, 1H), 7.26–7.18 (m, 4H), 2.41 (s, 3H). ^{13}C NMR: CDCl_3 , 100 MHz, δ (ppm): 149.4, 136.3, 135.7, 130.7, 130.6, 130.5, 129.6, 128.6, 127.7, 125.8, 29.7. HRMS Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Se}$: 221.9948. Found: 221.9955.

2-Mesitylselenophene (3f). Yield: 0.039 g (32%). ^1H NMR: CDCl_3 , 400 MHz, δ (ppm): 8.04 (d, $J = 5.55$ Hz, 1H), 7.31–7.29 (m, 1H), 6.93–6.92 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.14 (s, 6H). ^{13}C NMR: CDCl_3 , 100 MHz, δ (ppm): 148.1, 137.6, 133.1, 130.9, 130.2, 129.5, 128.6, 128.1, 21.0, 20.8. MS (EI, 70 eV) m/z (relative intensity): 252 (14), 250 (74), 235 (32), 169 (100), 155 (41), 128 (29), 115 (26). HRMS Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{Se}$: 250.0261. Found: 250.0266.

2-(3-(Trifluoromethyl)phenyl)selenophene (3g). Yield: 0.099 g (72%). ^1H NMR: CDCl_3 , 400 MHz, δ (ppm): 7.98 (d, $J = 5.55$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 7.75$ Hz, 1H), 7.58–7.43 (m, 2H), 7.45 (t, $J = 7.75$ Hz, 1H), 7.33–7.31 (m, 1H). ^{13}C NMR: CDCl_3 , 100 MHz, δ (ppm): 148.9, 137.2, 131.5 (q, $J = 32.53$ Hz), 131.2, 130.7, 129.6, 129.4, 126.4, 124.0 (q, $J = 3.53$ Hz), 123.9 (q, $J = 272.68$ Hz), 122.9 (q, $J = 3.53$ Hz). MS (EI, 70 eV) m/z (relative intensity): 276 (100), 196 (48), 175 (13), 146 (23), 126 (10), 115 (11). HRMS Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{F}_3\text{Se}$: 275.9665. Found: 275.9671.

2-(3-Nitrophenyl)selenophene (3h). Yield: 0.081 g (65%). ^1H NMR: CDCl_3 , 400 MHz, δ (ppm): 8.38 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 7.89$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 5.55$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 7.60$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 3.51$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 8.04$ Hz, 1H), 7.37–7.34 (m, 1H). ^{13}C NMR: CDCl_3 , 100 MHz, δ (ppm): 167.7, 147.6, 138.1, 132.3, 131.9, 130.8, 129.8, 127.1, 121.9, 120.7. MS (EI, 70 eV) m/z (relative intensity): 253 (9), 207 (7), 127 (14), 115 (100). HRMS Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{NO}_2\text{Se}$: 252.9642. Found: 252.9648.

1-(4-(Selenophen-2-yl)phenyl)ethanone (3i). Yield: 0.094 g (76%). ^1H NMR: CDCl_3 , 400 MHz, δ (ppm): 8.02 (d, $J = 5.55$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.33$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.33$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 3.51$ Hz, 1H), 7.35–7.33 (m, 1H), 2.59 (s, 3H). ^{13}C NMR: CDCl_3 , 100 MHz, δ (ppm): 197.2, 149.2, 140.7, 135.8, 131.8, 130.8, 129.1, 126.8, 126.1, 26.5. MS (EI, 70 eV) m/z (relative intensity): 250 (9), 235 (100), 207 (5), 126 (25), 115 (99). HRMS Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{OSe}$: 249.9897. Found: 249.9905.

2-(4-Chlorophenyl)selenophene (3j). Yield: 0.113 g (94%). ^1H NMR: CDCl_3 , 400 MHz, δ (ppm): 7.91 (d, $J = 5.55$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.33$ Hz, 2H), 7.42–7.38 (m, 1H), 7.30–7.27 (m, 3H). ^{13}C NMR: CDCl_3 , 100 MHz, δ (ppm): 149.3, 134.9, 130.6, 130.4, 128.9, 128.1, 127.5, 125.6. MS (EI, 70 eV) m/z (relative intensity): 244 (6), 242 (100), 162 (69), 126 (26), 115 (27). HRMS Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClSe}$: 241.9401. Found: 241.9407.

General Procedure for the Preparation of the Bis-arylsele-nophene from 2,5-Diiodoselenophene. The solution of 2,5-diiodoselenophene (0.096 g, 0.25 mmol) in DME (5 mL) was added, under argon, to a mixture of $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.003 g, 6 mol %) and boronic acid (0.7 mmol). The resulting solution was stirred for 30 min at room temperature. After this time, the solution was added to the solution of K_2CO_3 (2.4 mmol, 0.309 g) in H_2O (1.2 mL). The mixture was then heated at reflux for the time indicated in Scheme 3, cooled to room temperature, diluted with dichloromethane (20 mL), and washed with brine (2 \times 20 mL). The organic phase was separated, dried over MgSO_4 , and concentrated under vacuum. The residue was purified by flash chromatography and eluted with hexane/ethyl acetate (95:5) or hexane.

2,5-Bis-*p*-tolylselenophene (6b). Yield: 0.148 g (95%). ^1H NMR: CDCl_3 , 400 MHz, δ (ppm): 7.44 (d, $J = 7.65$ Hz, 4H), 7.36 (s, 2H), 7.14 (d, $J = 7.61$ Hz, 4H), 2.34 (s, 6H). ^{13}C NMR:

CDCl_3 , 100 MHz, δ (ppm): 149.4, 137.4, 133.7, 129.6, 125.9, 125.6, 21.1. MS (EI, 70 eV) m/z (relative intensity): 312 (100), 309 (26), 215 (26), 154 (20), 115 (27), 101 (10), 89 (7). HRMS Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Se}$: 312.0417. Found: 312.0424.

2,5-Bis-(3-(trifluoromethyl)phenyl)selenophene (6c). Yield: 0.151 g (72%). ^1H NMR: CDCl_3 , 400 MHz, δ (ppm): 7.80 (s, 2H), 7.71 (d, $J = 7.64$ Hz, 2H), 7.57–7.49 (m, 6H). ^{13}C NMR: CDCl_3 , 100 MHz, δ (ppm): 149.0, 136.8, 131.5 (q, $J = 32.53$ Hz), 129.5, 129.3, 127.4, 124.3 (q, $J = 3.53$ Hz), 123.9 (q, $J = 272.68$ Hz), 122.6 (q, $J = 3.53$ Hz). MS (EI, 70 eV) m/z (relative intensity): 420 (100), 418 (48), 340 (13), 270 (16), 210 (16). HRMS Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{F}_6\text{Se}$: 419.9852. Found: 419.9858.

2,5-Bis-phenylselenophene (6a). Yield: 0.078 g (55%). ^1H NMR: CDCl_3 , 400 MHz, δ (ppm): 7.56 (d, $J = 7.60$ Hz, 4H), 7.44 (s, 2H), 7.38–7.23 (m, 6H). ^{13}C NMR: CDCl_3 , 100 MHz, δ (ppm): 149.9, 136.4, 128.9, 127.6, 126.2, 126.1. MS (EI, 70 eV) m/z (relative intensity): 284 (100), 280 (22), 203 (53), 142 (14), 101 (30). HRMS Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Se}$: 284.0104. Found: 284.0110.

General Procedure for the Synthesis of Diaryl Ketones from 2-Iodoselenophene. A dried Schlenk flask containing $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.017 g, 3 mol %) and boronic acid (0.75 mmol) was evacuated and connected to an atmosphere of argon. 2-Iodoselenophene (0.128 g, 0.5 mmol), toluene (3 mL), and aqueous Na_2CO_3 (1.1 mL of solution 2 M in H_2O , 2.17 mmol) were added. After removal of argon atmosphere, the system was purged with CO three times using a balloon. The mixture was stirred at 110 $^\circ\text{C}$ under carbon monoxide atmosphere (balloon) for 12 h. The resulting mixture was quenched by addition of NH_4Cl solution (10 mL) and then extracted with EtOAc (3 \times 10 mL). The combined organic extracts were dried with MgSO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The crude products were purified by flash column chromatography (EtOAc /hexane, 20:80).

Selenophen-2-yl(*p*-tolyl)methanone (7a). Yield: 0.101 g (81%). ^1H NMR: CDCl_3 , 400 MHz, δ (ppm): 8.40 (d, $J = 5.55$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 3.95$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.04$ Hz, 2H), 7.42–7.39 (m, 1H), 7.28 (d, $J = 8.04$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H). ^{13}C NMR: CDCl_3 , 100 MHz, δ (ppm): 189.0, 150.7, 139.9, 136.8, 130.5, 130.1, 129.3, 129.0, 128.8, 21.5. MS (EI, 70 eV) m/z (relative intensity): 252 (13), 250 (69), 159 (74), 119 (100), 91 (75). HRMS Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{OSe}$: 249.9897. Found: 249.9904.

(4-Methoxyphenyl)(selenophen-2-yl)methanone (7b). Yield: 0.107 g (80%). ^1H NMR: CDCl_3 , 400 MHz, δ (ppm): 8.38 (d, $J = 5.55$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.77$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J = 3.65$ Hz, 1H), 7.41–7.39 (m, 1H), 6.96 (d, $J = 8.77$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H). ^{13}C NMR: CDCl_3 , 100 MHz, δ (ppm): 187.9, 162.9, 150.7, 139.4, 136.2, 132.0, 131.4, 130.4, 130.2, 55.3. MS (EI, 70 eV) m/z (relative intensity): 266 (53), 264 (29), 251 (13), 159 (38), 135 (100), 77 (40). HRMS Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{Se}$: 265.9846. Found: 265.9852.

(4-Chlorophenyl)(selenophen-2-yl)methanone (7c). Yield: 0.093 g (69%). ^1H NMR: CDCl_3 , 400 MHz, δ (ppm): 8.45 (d, $J = 5.55$ Hz, 1H), 7.81–7.77 (m, 3H), 7.45 (d, $J = 8.48$ Hz, 2H), 7.43–7.40 (m, 1H). ^{13}C NMR: CDCl_3 , 100 MHz, δ (ppm): 188.0, 149.9, 140.7, 138.4, 137.1, 135.9, 130.7, 130.5, 128.6. MS (EI, 70 eV) m/z (relative intensity): 270 (52), 159 (100), 139 (40), 111 (42), 75 (38). HRMS Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{ClOSe}$: 269.9351. Found: 269.9357.

Mesityl(selenophen-2-yl)methanone (7d). Yield: 0.074 g (53%). ^1H NMR: CDCl_3 , 400 MHz, δ (ppm): 8.42 (d, $J = 5.55$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 3.97$ Hz, 1H), 7.33–7.29 (m, 1H), 6.88 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.17 (s, 6H). ^{13}C NMR: CDCl_3 , 100 MHz, δ (ppm): 193.9, 151.4, 141.2, 138.5, 137.4, 134.0, 130.9, 128.2, 128.1, 21.0, 19.2. MS (EI, 70 eV) m/z (relative intensity): 280 (18), 278 (89), 197 (100), 169 (33), 147 (26), 119 (25), 91 (40). HRMS Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{OSe}$: 278.0210. Found: 278.0216.

Phenyl(selenophen-2-yl)methanone (7e). Yield: 0.049 g (42%). ^1H NMR: CDCl_3 , 400 MHz, δ (ppm): 8.42 (d, $J = 5.55$ Hz, 1H), 7.84–7.79 (m, 3H), 7.59–7.41 (m, 1H), 7.49–7.41 (m, 3H). ^{13}C NMR: CDCl_3 , 100 MHz, δ (ppm): 189.3, 150.4, 140.3, 137.3, 132.0, 130.6, 129.9, 129.0, 128.3. MS (EI, 70 eV) m/z (relative

intensity): 238 (12), 236 (64), 159 (100), 105 (53), 77 (10), 51 (5). HRMS Calcd for $C_{11}H_8OSe$: 235.9740. Found: 235.9744.

Acknowledgment. We thank the following agencies for support: FAPERGS, CNPq, CAPES, and UFSM. CNPq is also acknowledged for a Ms fellowship (P.P.). G.Z. is the recipient of a CNPq fellowship.

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

JO0601056

Palladium-Catalyzed Carbonylation of 2-Haloselenophenes: Synthesis of Selenophene-2-carboxamides, Selenophene-2,5-dicarboxamides and *N,N'*-Bridged Selenophene-2-carboxamides

Patrícia Prediger,^[a] Ricardo Brandão,^[a] Cristina W. Nogueira,^[a] and Gilson Zeni*^[a]

Keywords: Selenophene / Carbonylation / Palladium / Amides / Carbon monoxide

We present herein our results on the palladium-catalyzed carbonylation of 2-haloselenophene and amines, under carbon monoxide atmosphere, giving a new route to prepare selenophene-2-carboxamides, selenophene-2,5-dicarboxamides and *N,N'*-bridged selenophene-2-carboxamides in

good yields. The reaction proceeded cleanly under mild conditions, using a simple apparatus and procedure, and in the absence of high pressure of carbon monoxide.

(© Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 69451 Weinheim, Germany, 2007)

Introduction

The palladium-catalyzed carbonylation of aryl and heteroaryl halides in the presence of carbon monoxide is one of the most versatile and convenient methods for the preparation of aromatic and heteroaromatic carbonyl compounds, including key intermediates in natural products synthesis.^[1] The procedure usually tolerates a wide range of functionality, and has been employed for the synthesis of many biologically active molecules.^[2] This method is a convenient but underdeveloped synthetic route to a number of common functional groups, including amides, esters, lactams and lactones.^[3] Carbonylation reactions are usually carried out at high pressures using carbon monoxide gas in the presence of a palladium catalyst, and can take many hours to reach completion. The rates of these reactions are dependent on several factors, including aryl halide species, the nature of the catalyst, the nucleophilic species and the pressure and temperature of the system. The rates of the catalytic cycle can be enhanced by using high pressure reactors; however, such reactors are inherently expensive and require special safety precautions.

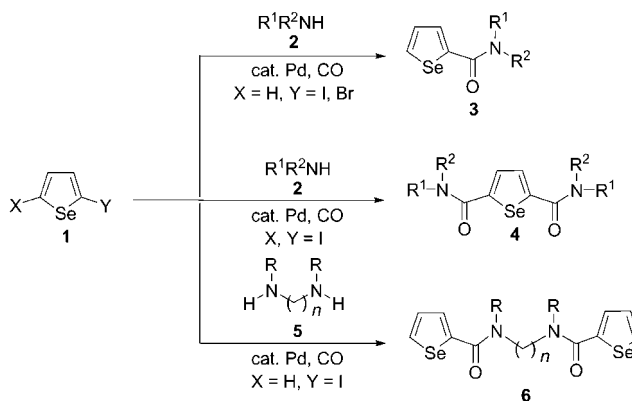
Recently, we described the carbon–nitrogen bond formation via a coupling reaction of 2-iodo-selenophene catalyzed by Cu^I in the presence of a base and an inexpensive ligand, and established the first route to obtain 2-nitrogen-selenophene derivatives in good yields.^[4]

Chalcogenide compounds have found wide utility in organic synthesis because of their effects on an extraordinary

number of very different reactions, including many carbon–carbon bond formations,^[5] under relatively mild reaction conditions. In addition, they have become attractive synthetic targets because of their chemo-, regio-, and stereoselective reactions,^[6] used with a wide variety of functional groups, thus avoiding protection group chemistry and accessing molecules with useful biological activities.^[7]

To the best of our knowledge, there are no reports on the use of halogenated selenophenes as electrophilic substrates for palladium-catalyzed carbonylative cross-coupling reactions to form amides.

In this context, we have examined a procedure to prepare selenophenecarboxamide derivatives by the carbonylation of haloselenophenes with amines in the presence of palladium catalyst, using a simple apparatus and procedure, and in the absence of high pressure of carbon monoxide (Scheme 1).



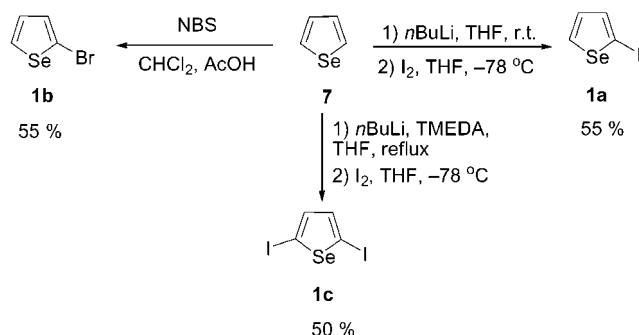
Scheme 1. General scheme.

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

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

Results and Discussion

The starting 2-iodoselenophene **1a** was readily available through the metalation of selenophene **7**^[8] with *n*-butyllithium to give 2-(lithium)selenophene derivatives. The treatment of 2-(lithium)selenophene with iodine leads to the formation of 2-iodoselenophene.^[9] 2,5-Diiodoselenophene (**1c**) was prepared by the dimetalation of selenophene with 2 equiv. of *n*-butyllithium, in the presence of TMEDA, followed by reaction with iodine.^[10] Conversely, 2-bromoselenophene (**1b**) was prepared via bromination of selenophene with NBS in a mixture of CH₂Cl₂ and AcOH^[11] (Scheme 2).

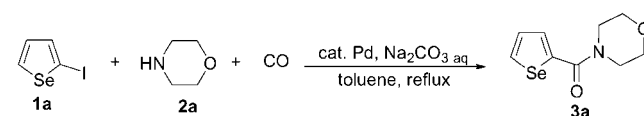


Scheme 2. Starting materials synthesis.

Since our initial studies have focused on the development of an optimum set of reaction conditions, the carbonylation reaction of 2-iodoselenophene with an amine was examined to optimize the reaction conditions. Thus, 2-iodoselenophene (**1a**) (0.5 mmol), morpholine (**2a**) (0.8 mmol), and aqueous Na₂CO₃ (2.2 mmol, 2 M) in toluene (3 mL) were treated with different palladium catalysts in the presence of carbon monoxide (1 atm) under reflux with different reaction times (Table 1). As shown in Table 1, palladium catalysts such as PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(OAc)₂ and PdCl₂ exhibited the lowest catalyst activity in this reaction (Table 1, entries 1–3). However, with 10 mol-% of Pd(PPh₃)₄, the reaction was completed in a short reaction time (2 h), and an excellent yield of product was obtained (92%) (Table 1, entry 4). It is relevant to note that when the amount of catalyst was reduced from 10 to 5 mol-%, a notable decrease in the yields was observed, even under reflux and long reaction times (Table 1, entries 5–7). No reaction occurred in absence of palladium catalyst even after 72 h.

We also observed that the nature of the base was critical for the success of the carbonylation. The reaction of 2-iodoselenophene **1a** (0.5 mmol) with morpholine **2a** (0.8 mmol) and Pd(PPh₃)₄ (10 mol-%) in toluene, under carbon monoxide atmosphere, was refluxed with different bases as shown in Table 2. The results showed that K₂CO₃ and KOH afforded unsatisfactory yields (Table 2, entries 1 and 2), while the organic base, Et₃N, in the absence of H₂O, led to a moderate yield of the carbonylation product (Table 2, entry 3). When an aqueous solution of Cs₂CO₃ was used, the desired amide was obtained in good yield (Table 2, entry 4). Due to the high cost of Cs₂CO₃, we turned our attention

Table 1. Effects of palladium catalyst on the carbonylation reaction of **1a** and **2a**.

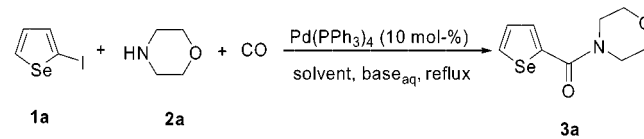


Entry	Palladium catalyst (mol-%)	Time/h	% Yield ^[a]
1	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (10)	12	31
2	Pd(OAc) ₂ (10)	12	15
3	PdCl ₂ (10)	12	20
4	Pd(PPh ₃) ₄ (10)	2	92
5	Pd(PPh ₃) ₄ (7.5)	12	45
6	Pd(PPh ₃) ₄ (5)	2	15
7	Pd(PPh ₃) ₄ (5)	12	33

[a] Yields correspond to reactions performed using 2-iodoselenophene (0.5 mmol), morpholine (0.8 mmol), Na₂CO₃ (2.2 mmol) in H₂O (1.1 mL) in toluene (3 mL) with different palladium catalysts.

to the study of the other bases. When the reaction was carried out with K₃PO₄, the carbonylation product also was formed in good yield (Table 2, entry 5). To our satisfaction, the use of an aqueous solution of Na₂CO₃, an inexpensive base, resulted in the carbonylation product in 92% yield (Table 2, entry 6).

Table 2. Study of base and solvent effects on the carbonylation reaction of **1a** in the presence of **2a**.



Entry	Solvent	Base	Time/h	% Yield ^[a]
1	toluene	K ₂ CO ₃	12	43
2	toluene	KOH	12	22
3	toluene	Et ₃ N ^[b]	12	67
4	toluene	Cs ₂ CO ₃	12	69
5	toluene	K ₃ PO ₄	2	75
6	toluene	Na ₂ CO ₃	2	92
7	DME	Na ₂ CO ₃	12	59
8	DMF	Na ₂ CO ₃	24	30
9	THF	Na ₂ CO ₃	24	15
10	H ₂ O	Na ₂ CO ₃	24	12
11	DMSO	Na ₂ CO ₃	24	25
12	1,4-dioxane	Na ₂ CO ₃	24	26

[a] Yields correspond to reactions performed using 2-iodoselenophene (0.5 mmol), morpholine (0.8 mmol), Pd(PPh₃)₄ (10 mol-%), basic solution (2.2 mmol) in H₂O (1.1 mL) with different solvents (3 mL). [b] Dry Et₃N instead of an aqueous solution was used.

Regarding the influence of the solvent in this carbonylation reaction, optimal results were achieved using toluene (Table 2, entry 6). By using DME (Table 2, entry 7), a moderate yield was obtained, while other solvents such as DMF, THF, H₂O, DMSO and 1,4-dioxane (Table 2, entries 8–12) furnished a small amount of the desired product. Thus, careful analysis of the optimized reactions revealed that the optimum conditions for this carbonylation reaction procedure corresponded to those of Table 1; entry 4. Using

Table 3. Synthesis of selenophene-2-carboxamides **3** by aminocarbonylation of 2-iodoselenophene.

Entry	R ¹ R ² NH	Product	% Yield ^[a]
1			92
2			81
3			57
4			77
5			72
6			75
7			83
8			84
9			74
10			71
11			57
12			54
13			69
14			73
15			78
16			77

[a] Yields correspond to reactions performed using 2-iodoselenophene (0.5 mmol), amines (0.8 mmol), Pd(PPh₃)₄ (10 mol-%), and aqueous Na₂CO₃ (2.2 mmol, 2 M) in toluene (3 mL).

these conditions, we were able to prepare morpholino(selenophen-2-yl)methanone (**3a**) in 92% yield. To demonstrate the efficiency of this reaction, we explored the generality of

Table 4. Synthesis of selenophene-2-carboxamides **3** by aminocarbonylation of 2-bromoselenophene.

Entry	R ¹ R ² NH	Product	% Yield ^[a]
1			75
2			70
3			60
4			71
5			57
6			64
7			53
8			47
9			50
10			69

[a] Yields correspond to reactions performed using 2-bromoselenophene (0.5 mmol), amines (0.8 mmol), Pd(PPh₃)₄ (10 mol-%), and aqueous Na₂CO₃ (2.2 mmol, 2 M) in toluene (3 mL).

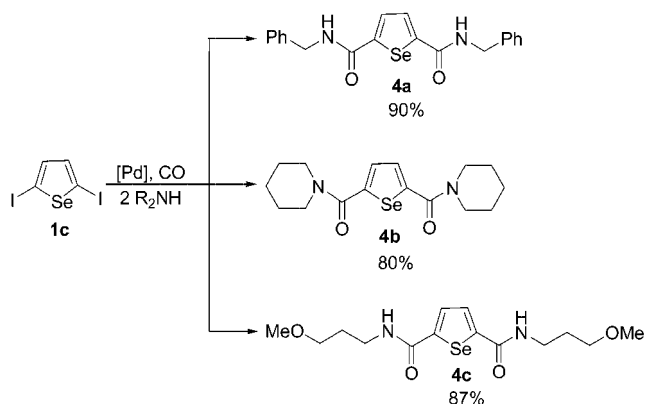
our method, extending the conditions to other amines; the results are summarized in Table 3.

Thus, careful analysis of the optimized reactions revealed that the optimum conditions for this carbonylation reaction procedure were the addition of a solution of 2-iodoselenophene **1a** (0.5 mmol) in toluene to the catalyst precursor Pd(PPh₃)₄ (10 mol-%). The amine **2a** (0.8 mmol) was added next, followed by the addition of a solution of Na₂CO₃ (2.2 mmol) in H₂O (1.1 mL). The mixture was refluxed for 2 h. Using this procedure, we were able to prepare morpholino(selenophen-2-yl)methanone **3a** in 92% yield. To demonstrate the efficiency of this reaction, we explored the method by extending these conditions to other amines; the results are summarized in Table 3.

Table 3 shows that the reaction worked well for a variety of amines. All amines tested were effective, although poor yields were observed in more hindered amines (Table 3, entries 3, 11 and 12). Most importantly, the carbonylation turned out to be general with respect to a diverse array of functionality. The reaction not only showed compatibility with methoxy and hydroxy groups (Table 3, entries 8–10), but also did not provide ester derivative formation from alcohol carbonylation (Table 3, entries 9 and 10).

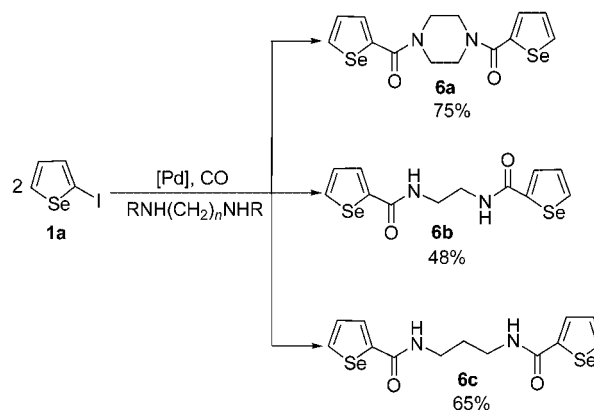
Next, we extended our standard catalyst system, used in the carbonylation reaction described in Table 3, to the reaction of 2-bromoselenophene (**1b**) with some selected amines. Fortunately, all of the reactions proceeded smoothly and with good yields. The results are summarized in Table 4. As expected, the 2-iodoselenophene gave the products in higher yields than 2-bromoselenophene (Table 3).

The possibility of generating selenophene-2,5-dicarboxamides was also investigated starting from 2,5-diiodoselenophene (**1c**). As illustrated in Scheme 3, the carbonylation reaction of **1c** (0.5 mmol) and amines, under the same conditions described for 2-iodoselenophene in Table 3, but with 1.6 mmol of amine rather than 0.8, led to selenophene-2,5-dicarboxamide derivatives **4a–c** in excellent yields (Scheme 3).



Scheme 3. Carbonylation reaction using 2,5-diiodoselenophene (**1c**) and amines.

Further, we explored the carbonylation reaction using 2 equiv. of 2-iodoselenophene (**1a**) and 1 equiv. of a diamine **5** under the same conditions used in Table 3. Thus, 2-iodoselenophene (1.0 mmol) and diamine (0.8 mmol) in toluene (5 mL), in the presence of Pd(PPh₃)₄ (10 mol-%) and Na₂CO₃ (4.4 mmol) in H₂O (2.2 mL) were refluxed for 12 h. We were pleased to observe formation of *N,N'*-bridged selenophene-2-carboxamides **6a–c** in good yields (Scheme 4).



Scheme 4. *N,N'*-Bridged selenophene-2-carboxamides **6a–c** formed by the carbonylation reaction of 2-iodoselenophene (**1a**) and diamines.

Conclusions

In summary, we have explored the carbonylation reaction of haloselenophenes with amines catalyzed by palladium and established a new route to prepare selenophene-2-carboxamides in good yields. The reaction proceeded cleanly under mild conditions and was performed with primary and secondary amines in the presence of Pd(PPh₃)₄ and aqueous Na₂CO₃ in toluene. In addition, by this protocol, selenophene-2,5-dicarboxamides were also obtained in good yields from 2,5-diiodoselenophene. Conversely, using this method, we were able to prepare *N,N'*-bridged selenophene-2-carboxamides by a simple stoichiometric control of 2-iodoselenophene and a diamine.

Experimental Section

General: Proton nuclear magnetic resonance spectra (¹H NMR) were obtained at 200 MHz with a DPX-200 NMR spectrometer or at 400 MHz with a DPX-400 NMR spectrometer. Spectra were recorded in CDCl₃ solutions. Chemical shifts are reported in ppm, referenced to the solvent peak of CDCl₃ or tetramethylsilane (TMS) as the external reference. Data are reported as follows: chemical shift (δ), multiplicity, coupling constant (*J*) in Hertz and integrated intensity. Carbon-13 nuclear magnetic resonance spectra (¹³C NMR) were obtained either at 50 MHz with a DPX-200 NMR spectrometer or at 100 MHz with a DPX-400 NMR spectrometer. Spectra were recorded in CDCl₃ solutions. Chemical shifts are reported in ppm, referenced to the solvent peak of CDCl₃. High resolution mass spectra were recorded with a MS50TC double focusing

magnetic sector mass spectrometer using EI at 70 eV. Column chromatography was performed using silica gel (230–400 mesh) following the methods described by Still.^[12] Thin-layer chromatography (TLC) was performed using silica gel GF₂₅₄, 0.25 mm thickness. For visualization, TLC plates were either placed under ultraviolet light, or stained with iodine vapour or acidic vanillin. Most reactions were monitored by TLC for disappearance of starting material. All solvents were ACS or HPLC grade unless otherwise noted. Air- and moisture-sensitive reactions were conducted in flame-dried or oven-dried glassware equipped with tightly fitted rubber septa under a positive atmosphere of dry nitrogen or argon. Reagents and solvents were handled using standard syringe techniques. Temperatures above room temperature were maintained by use of a mineral oil bath with an electrically heated coil connected to a Variac controller.

Typical Procedure for Carbonylation of 2-Haloselenophene 1 and Amines: A dried Schlenk flask containing Pd(PPh₃)₄ (0.056 g, 10 mol-%) was evacuated and connected to an atmosphere of argon. 2-Haloselenophene **1** (0.5 mmol), toluene (3 mL), amine **2** (0.8 mmol) and Na₂CO₃ (0.243 g, 2.2 mmol) in H₂O (1.1 mL) were added. After removal of argon atmosphere by bubbling CO through the reaction medium, the system was purged with CO using a balloon. The mixture was stirred at 110 °C under carbon monoxide atmosphere (balloon) for 2–12 h. The resulting mixture was quenched by addition of H₂O (10 mL) and then extracted with EtOAc (3 × 10 mL). The combined organic extracts was dried with MgSO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (EtOAc/hexane, 30:70).

Morpholino(selenophen-2-yl)methanone (3a): Yield 0.112 g (92%). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 8.19 (d, *J* = 5.55 Hz, 1 H), 7.46 (d, *J* = 3.50 Hz, 1 H), 7.31 (dd, *J* = 3.50, 5.55 Hz, 1 H), 3.78–3.70 (m, 8 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 164.9, 142.7, 134.6, 130.5, 129.1, 66.7, 45.7 ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 244 (100), 158 (54), 129 (71), 114 (35). HRMS: calcd. for C₉H₁₁NO₂Se 244.9955; found 244.9960.

Piperidin-1-yl(selenophen-2-yl)methanone (3b): Yield (Hal = I) 0.91 g (75%), (Hal = Br) 0.84 g (70%). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 8.4 (d, *J* = 5.55 Hz, 1 H), 7.46 (d, *J* = 3.82 Hz, 1 H), 7.29 (dd, *J* = 3.82, 5.55 Hz, 1 H), 3.68–3.63 (m, 4 H), 1.66–1.61 (m, 6 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 164.7, 143.7, 133.7, 129.8, 128.9, 46.7, 26.0, 24.4 ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 242 (100), 258 (63), 157 (53), 129 (76), 83 (35). HRMS: calcd. for C₁₀H₁₃NO₂Se 243.0162; found 243.0176.

***N,N*-Diethylselenophene-2-carboxamide (3c):** Yield 0.065 g (57%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.13 (dd, *J* = 1.02, 5.55 Hz, 1 H), 7.48 (dd, *J* = 1.02, 3.82 Hz, 1 H), 7.30 (dd, *J* = 3.55, 5.55 Hz, 1 H), 3.58 (q, *J* = 7.05 Hz, 4 H), 1.27 (t, *J* = 7.05 Hz, 6 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 165.1, 144.7, 133.9, 129.3, 129.1, 42.0, 13.5 ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 230 (100), 200 (29), 157 (31), 129 (76), 99 (31) ppm. HRMS: calcd. for C₉H₁₃NOSe 231.0162; found 231.0159.

***N*-Benzylselenophene-2-carboxamide (3d):** Yield (Hal = I) 0.105 g (77%), (Hal = Br) 0.081 g (60%). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 8.18 (d, *J* = 5.55 Hz, 1 H), 7.68 (d, *J* = 3.82 Hz, 1 H), 7.31–7.28 (m, 6 H), 6.63 (s, 1 H), 4.54 (d, *J* = 5.73 Hz, 2 H) ppm. ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 163.0, 145.5, 138.0, 136.2, 130.0, 128.6, 127.8, 127.5, 44.0 ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 264 (100), 173 (34), 157 (83), 129 (89), 105 (32), 81 (21). HRMS: calcd. for C₁₂H₁₁NOSe 265.0006; found 265.0010.

Pyrrolidin-1-yl(selenophen-2-yl)methanone (3e): Yield (Hal = I) 0.082 g (72%), (Hal = Br) 0.080 g (71%). ¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ = 8.19 (d, *J* = 5.55 Hz, 1 H), 7.69 (d, *J* = 3.60 Hz, 1 H), 7.34–7.24 (m, 1 H), 3.74–3.65 (m, 4 H), 1.98–1.94 (m, 4 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 162.9, 146.3, 135.4, 131.0, 129.7, 48.9, 47.3, 26.6, 23.9 ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 228 (100), 157 (55), 128 (44), 87 (21), 70 (17). HRMS: calcd. for C₉H₁₁NOSe 229.0006; found 229.0002.

***N*-Allylselenophene-2-carboxamide (3f):** Yield (Hal = I) 0.080 g (75%), (Hal = Br) 0.060 g (57%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.21 (dd, *J* = 1.17, 5.55 Hz, 1 H), 7.68 (dd, *J* = 1.17, 3.82 Hz, 1 H), 7.34 (dd, *J* = 3.82, 5.55 Hz, 1 H), 6.15 (s, 1 H), 6.02–5.83 (m, 1 H), 5.31–5.22 (m, 1 H), 5.21–5.15 (m, 1 H), 4.05 (m, 2 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 162.9, 145.6, 136.1, 134.0, 130.0, 129.4, 116.8, 42.4 ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 213 (100), 157 (55), 129 (44), 84 (32). HRMS: calcd. for C₈H₉NOSe 214.9849; found 214.9851.

***N*-Propylselenophene-2-carboxamide (3g):** Yield 0.089 g (83%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.18 (dd, *J* = 1.02, 5.55 Hz, 1 H), 7.66 (dd, *J* = 1.02, 3.82 Hz, 1 H), 7.33 (dd, *J* = 3.82, 5.55 Hz, 1 H), 6.19 (s, 1 H), 3.43–3.33 (m, 2 H), 1.64 (sext, *J* = 7.35 Hz, 2 H), 0.97 (t, *J* = 7.35 Hz, 3 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 163.1, 146.0, 135.8, 129.9, 129.1, 41.8, 22.8, 11.3 ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 216 (100), 157 (62), 128 (7), 73 (21). HRMS: calcd. for C₈H₁₁NOSe 217.0006; found 217.0002.

***N*-(3-Methoxypropyl)selenophene-2-carboxamide (3h):** Yield (Hal = I) 0.103 g (84%), (Hal = Br) 0.078 g (64%). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 8.17 (d, *J* = 5.55 Hz, 1 H), 7.65 (d, *J* = 3.82 Hz, 1 H), 7.32 (dd, *J* = 3.82, 5.55 Hz, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 3.57 (t, *J* = 5.55 Hz, 4 H), 3.37 (s, 3 H), 1.86 (q, *J* = 5.73 Hz, 2 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 162.9, 146.1, 135.5, 129.5, 129.1, 72.2, 58.8, 39.1, 28.7 ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 246 (100), 215 (21), 201 (11), 187 (16), 157 (55), 129 (54), 87 (35). HRMS: calcd. for C₉H₁₃NO₂Se 247.0112; found 247.0117.

***N*-(3-Hydroxypropyl)selenophene-2-carboxamide (3i):** Yield (Hal = I) 0.085 g (74%), (Hal = Br) 0.06 g (53%). ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 8.19 (d, *J* = 5.55 Hz, 1 H), 7.69 (d, *J* = 3.89 Hz, 1 H), 7.31 (dd, *J* = 3.89, 5.55 Hz, 1 H), 6.93 (s, 1 H), 3.71 (t, *J* = 5.36 Hz, 2 H), 3.62 (m, 2 H), 1.78 (q, *J* = 5.95 Hz, 2 H) ppm. ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 164.1, 145.4, 136.1, 132.0, 130.0, 59.7, 37.2, 32.0 ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 214 (100), 185 (32), 157 (39), 125 (71), 85 (45). HRMS: calcd. for C₈H₁₁NO₂Se 232.9955; found 232.9951.

***N*-(2-Hydroxyethyl)selenophene-2-carboxamide (3j):** Yield 0.067 g (71%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.21 (dd, *J* = 0.88, 5.55 Hz, 1 H), 7.71 (dd, *J* = 0.88, 3.89 Hz, 1 H), 7.33 (dd, *J* = 3.89, 5.55 Hz, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 3.84–3.79 (m, 2 H), 3.61–3.56 (m, 2 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 164.2, 145.1, 136.0, 130.1, 130.0, 61.9, 42.8 ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 200 (100), 186 (32), 157 (39), 125 (71), 85 (45). HRMS: calcd. for C₇H₉NO₂Se 218.9799; found 218.9802.

***N,N*-Dibenzylselenophene-2-carboxamide (3k):** Yield (Hal = I) 0.100 g (57%), (Hal = Br) 0.082 g (47%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.17 (d, *J* = 5.43 Hz, 1 H), 7.46 (d, *J* = 3.23 Hz, 1 H), 7.38–7.25 (m, 10 H), 7.24 (d, *J* = 5.55 Hz, 1 H), 4.72 (m, 4 H) ppm. ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 166.3, 144.0, 137.5, 136.5, 135.2, 130.3, 129.5, 128.8, 128.5, 127.9, 127.5, 127.2, 51.4 ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 354 (100), 263 (31), 172 (22), 157 (40), 128 (68), 91 (43), 77 (18). HRMS: calcd. for C₁₉H₁₇NOSe 355.0475; found 355.0471.

***N,N*-Diallylselenophene-2-carboxamide (3l):** Yield (Hal = I) 0.068 g (54%), (Hal = Br) 0.062 g (50%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.17 (d, *J* = 5.55 Hz, 1 H), 7.58 (d, *J* = 3.89 Hz, 1 H), 7.29 (dd,

$J = 3.89, 5.55$ Hz, 1 H), 5.97–5.78 (m, 2 H) 5.29–5.19 (m, 4 H), 4.12–4.10 (m, 4 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.8, 144.0, 134.9, 132.8, 130.2, 129.3, 117.5, 49.9$ ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 254 (100), 228 (31), 201 (34), 157 (58), 129 (50), 96 (54). HRMS: calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NOSe}$ 255.0162; found 255.0166.

***N*-(1,3-Dimethylbutyl)selenophene-2-carboxamide (3m):** Yield (Hal = I) 0.089 g (69%), (Hal = Br) 0.089 g (69%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.18$ (d, $J = 5.55$ Hz, 1 H), 7.62 (d, $J = 3.89$ Hz, 1 H), 7.33 (dd, $J = 3.89, 5.55$ Hz, 1 H), 5.75 (s, 1 H), 4.30–4.15 (m, 1 H), 1.76–1.32 (m, 3 H), 1.25–1.20 (m, 3 H), 0.96–0.91 (m, 6 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 162.3, 146.4, 135.7, 129.9, 128.9, 46.4, 44.2, 25.1, 22.7, 22.5, 21.5$ ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 258 (100), 240 (21), 226 (17), 212 (11), 157 (56), 129 (71), 99 (31). HRMS: calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NOSe}$ 259.0475; found 259.0479.

***N*-(4-Methoxybenzyl)selenophene-2-carboxamide (3n):** Yield 0.105 g (77%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.18$ (d, $J = 5.55$ Hz, 1 H), 7.68 (d, $J = 3.82$ Hz, 1 H), 7.31–7.28 (m, 5 H), 6.63 (s, 1 H), 4.54 (d, $J = 5.73$ Hz, 2 H), 3.78 (s, 3 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 163.0, 145.5, 138.0, 136.2, 130.0, 128.6, 127.8, 127.5, 55.2, 43.6$ ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 294 (100), 173 (49), 129 (82), 121 (12), 107 (19). HRMS: calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{Se}$ 295.0112; found 295.0116.

***N*-Butylselenophene-2-carboxamide (3o):** Yield 0.089 g (78%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.16$ (dd, $J = 1.02, 5.55$ Hz, 1 H), 7.70 (dd, $J = 1.02, 3.96$ Hz, 1 H), 7.31 (dd, $J = 3.96, 5.55$ Hz, 1 H), 6.50 (s, 1 H), 3.45–3.35 (m, 2 H), 1.61–1.50 (m, 2 H), 1.43 (q, $J = 7.35$ Hz, 2 H), 0.96 (t, $J = 7.20$ Hz, 3 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 163.1, 146.1, 135.7, 129.9, 129.1, 39.8, 31.67, 20.0, 13.6$ ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 230 (100), 215 (41), 201 (28), 172 (39), 129 (69), 101 (57). HRMS: calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NOSe}$ 231.0162; found 231.0157.

***N*-Phenethylselenophene-2-carboxamide (3p):** Yield 0.107 g (77%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.15$ (dd, $J = 1.02, 5.55$ Hz, 1 H), 7.58 (dd, $J = 1.02, 3.96$ Hz, 1 H), 7.34–7.16 (m, 6 H), 6.35 (s, 1 H), 3.69–3.49 (m, 2 H), 2.93–2.79 (m, 2 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 163.7, 145.8, 138.7, 135.9, 129.9, 128.7, 128.6, 126.4, 41.2, 35.6$ ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 278 (100), 187 (72), 173 (44), 158 (39), 129 (76), 91(36). HRMS: calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NOSe}$ 279.0162; found 279.0166.

Typical Procedure for Carbonylation of 2,5-Diiodoselenophene and Amines: A dried Schlenk flask containing $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.112 g, 20 mol-%) was evacuated and connected to an atmosphere of argon. 2,5-Diiodoselenophene (**1c**) (0.5 mmol), toluene (5 mL), amines **2** (1.6 mmol) and Na_2CO_3 (0.486 g, 4.4 mmol) in H_2O (2.2 mL) were added. After removal of argon atmosphere by bubbling CO into the reaction medium, the system was purged with CO using a balloon. The mixture was stirred at 110 °C under carbon monoxide atmosphere (balloon) for 12 h. The resulting mixture was quenched by addition of H_2O (10 mL) and then extracted with EtOAc (3 × 10 mL). The combined organic extracts were dried with MgSO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (EtOAc/hexane, 40:70).

***N*²,*N*⁵-Dibenzylselenophene-2,5-dicarboxamide (4a):** Yield 0.165 g (90%). ^1H NMR (400 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 7.33$ –7.20 (m, 12 H), 6.64 (s, 2 H), 4.25 (d, $J = 5.89$ Hz, 4 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 160.0, 153.0, 140.8, 128.1, 127.3, 126.9, 126.4, 42.9$ ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 397(100), 306 (43), 215 (38), 172 (32), 129 (82), 91 (54). HRMS: calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{Se}$ 398.0533; found 398.0537.

***N*²,*N*⁵-Dipiperidylselenopheno-2,5-dicarboxamide (4b):** Yield 0.141 g (80%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.32$ (s, 2 H), 3.67–3.62

(m, 8 H), 1.65–1.60 (m, 12 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 164.1, 145.9, 132.0, 46.3, 43.3, 25.9, 24.3$ ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 353 (100), 241 (64), 129 (71), 112 (53). HRMS: calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{Se}$ 354.0846; found 354.0851.

***N*²,*N*⁵-Bis(3-methoxypropyl)selenophene-2,5-dicarboxamide (4c):** Yield 0.157 g (87%). ^1H NMR (400 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 8.54$ –8.52 (m, 2 H), 7.89 (s, 2 H), 3.37–3.34 (m, 4 H), 3.32 (s, 6 H), 3.28–3.23 (m, 4 H), 1.76–1.70 (m, 4 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 161.7, 150.2, 130.0, 69.4, 57.8, 36.5, 29.0$ ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 361 (100), 330 (27), 299 (33), 271 (12), 243 (41), 216 (52), 129 (75). HRMS: calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{Se}$ 362.0745; found 362.0741.

Typical Procedure for Carbonylation of 2-Iodoselenophene and Diamines: A dried Schlenk flask containing $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.112 g, 10 mol-%) was evacuated and connected to an atmosphere of argon. 2-Iodoselenophene (**1a**) (0.256 g, 1.0 mmol), toluene (5 mL), diamines **5** (0.8 mmol) and Na_2CO_3 (0.486 g, 4.4 mmol) in H_2O (2.2 mL) were added. After removal of argon atmosphere by bubbling CO into the reaction medium, the system was purged with CO using a balloon. The mixture was stirred at 110 °C under carbon monoxide atmosphere (balloon) for 12 h. The resulting mixture was quenched by addition of H_2O (10 mL) and then extracted with EtOAc (3 × 10 mL). The combined organic extracts were dried with MgSO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (EtOAc/hexane, 40:70).

1,4-Bis[(selenophene-2-yl)carbonyl]piperidine (6a): Yield 0.150 g (75%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.21$ (d, $J = 5.55$ Hz, 2 H), 7.49 (d, $J = 3.78$ Hz, 2 H), 7.33 (dd, $J = 3.78, 5.55$ Hz, 2 H), 3.82 (m, 8 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.1, 142.5, 135.0, 131.9, 131.8, 130.8, 129.2, 128.4, 128.3, 45.2, 42.6$ ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 400 (100), 271 (46), 157 (25), 144 (59), 129 (72). HRMS: calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{Se}_2$ 401.9386; found 401.9383.

***N*²,*N*⁵-(Ethane-2,1-diyl)bis(selenophene-2-carboxamide) (6b):** Yield 0.089 g (48%). ^1H NMR (400 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 8.83$ (s, 2 H), 8.59 (dd, $J = 1.08, 5.55$ Hz, 2 H), 8.14 (dd, $J = 1.08, 3.87$ Hz, 2 H), 7.60 (dd, $J = 3.87, 5.55$ Hz, 2 H), 3.60–3.59 (m, 4 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 162.5, 146.6, 136.3, 131.3, 128.5, 40.7$ ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 187 (100), 158 (39), 129 (74). HRMS: calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{Se}_2$ 375.9229; found 375.9296.

***N*²,*N*⁵-(Propane-3,1-diyl)bis(selenophene-2-carboxamide) (6c):** Yield 0.126 g (65%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.17$ (d, $J = 5.43$ Hz, 2 H), 7.86 (d, $J = 3.82$ Hz, 2 H), 7.29 (dd, $J = 3.82, 5.43$ Hz, 2 H), 3.46 (q, $J = 6.17$ Hz, 4 H), 1.77–1.66 (m, 2 H) ppm. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 163.9, 145.9, 131.8, 128.6, 36.2, 29.6$ ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 389 (100), 261 (62), 218 (31), 176 (54), 129 (61). HRMS: calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{Se}_2$ 389.9386; found 389.9382.

Supporting Information (see also the footnote on the first page of this article): Spectroscopic data for **3a–p** described in Table 3, **4a–c** and **6a–c** related in Schemes 3 and 4, respectively.

Acknowledgments

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

- [1] a) A. Schoenberg, I. Bartoletti, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3318–3326; b) T. Takahashi, H. Ikeda, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3885–3888.
- [2] a) S. Wang, C. Meades, G. Wood, A. Osnowski, S. Anderson, R. Yuill, M. Thomas, M. Mezna, W. Jackson, C. Midgley, G. Griffiths, I. Fleming, S. Green, I. McNae, S.-Y. Wu, C. Mc Innes, D. Zheleva, M. D. Walkinshaw, P. M. Fischer, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1662–1675; b) K. Kumar, D. Michalik, I. G. Castro, A. Tillack, A. Zapf, M. Arlt, T. Heinrich, H. Böttcher, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 746–757.
- [3] a) M. Mori, K. Chiba, Y. Ban, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1684–1687; b) A. Cowell, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4193–4198.
- [4] O. S. D. Barros, C. W. Nogueira, E. C. Stangherlin, P. H. Menezes, G. Zeni, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1552–1557.
- [5] a) G. Zeni, A. L. Braga, H. A. Stefani, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 731–738; b) C. C. Silveira, A. L. Braga, A. S. Vieira, G. Zeni, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 662–665; c) G. Zeni, R. B. Panatieri, E. Lissner, P. H. Menezes, A. L. Braga, H. A. Stefani, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 819–821.
- [6] a) *Organoselenium Chemistry in Topics in Current Chemistry 208* (Ed.: T. Wirth), Springer, Heidelberg, **2000**; b) A. Krief, in *Comprehensive Organometallic Chemistry II* (Eds: E. V. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson), Pergamon, New York, **1995**; vol. 11, chapter 13; c) C. Paulmier, *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis, In Organic Chemistry Series 4* (Ed.: J. E. Baldwin), Pergamon, Oxford, **1986**; d) N. Petragnani, *Tellurium in Organic Synthesis*; Academic, London, **1994**.
- [7] a) C. W. Nogueira, G. Zeni, J. B. T. Rocha, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255–6286.
- [8] Selenophene was prepared according to S. Gronowitz, T. Frejd, A. Moberg-Ogard, L. Tregge, *J. Heterocycl. Chem.* **1976**, *13*, 1319–1320.
- [9] S. Takahashi, S. Tarutani, *Heterocycles* **1996**, *43*, 1927–1935.
- [10] 2,5-Diiodoselenophene (**1c**) was prepared according to G. Zeni, C. W. Nogueira, D. O. Silva, P. H. Menezes, A. L. Braga, H. A. Stefani, J. B. T. Rocha, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 685–688, using I₂ instead of Te⁰.
- [11] J. Nakayama, H. Dong, K. Sawada, A. Ishii, S. Humakura, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 471–478.
- [12] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923–2925.

Received: June 29, 2007

Published Online: September 11, 2007