



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SÍNTESE DE 3-ARILSELENOFENOS VIA REAÇÕES DE
ACOPLAMENTO DE SUZUKI ENTRE 3-IODOSELENOFENOS E
ÁCIDOS BORÔNICOS**

DANIELA ALINE BARANCELLI

PPGQ

Santa Maria, RS - Brasil

2008

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**SÍNTESE DE 3-ARILSELENOFENOS VIA REAÇÕES DE
ACOPLAMENTO DE SUZUKI ENTRE 3-IODOSELENOFENOS E
ÁCIDOS BORÔNICOS**

Por

DANIELA ALINE BARANCELLI

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

2008

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

A COMISSÃO EXAMINADORA ABAIXO ASSINADA, APROVA
A DISSERTAÇÃO

**SÍNTESE DE 3-ARILSELENOFENOS VIA REAÇÕES DE ACOPLAMENTO DE
SUZUKI ENTRE 3-IODOSELENOFENOS E ÁCIDOS BORÔNICOS**

ELABORADA POR:

DANIELA ALINE BARANCELLI

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

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. Gilson Zeni – Orientador - UFSM

Prof. Dr. Paulo Henrique Menezes - UFPE

Prof. Dr. Paulo Henrique Schneider - UFRGS

Santa Maria, 25 de janeiro de 2008.

*Às pessoas mais importantes da minha vida, meus pais,
Daniel e Cleci, minha irmã Andréia e meu irmão Rodrigo, que
foram fonte de amor, dedicação, força e paciência. Meu eterno agradecimento
pelos esforços realizados para que eu pudesse estudar.
Esta conquista é dedicada a vocês.*

*Um agradecimento especial aos meus tios, Dionísio e Tânia,
e minha querida Estefani, pelo apoio, força, carinho, incentivo, dedicação
e por sempre estarem ao meu lado para que eu conseguisse realizar meus
ideais. Esta conquista é nossa.*

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

AGRADECIMENTOS

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

Aos meus tios, Ernesto e Teresa, pela amizade e acolhida aqui em Santa Maria.

Às minhas amigas Juliana e Juliane, pelo carinho e amizade em nossa convivência.

À Danúbia, amiga querida, obrigada 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.

Um agradecimento especial à Patrícia, minha grande amiga, por ter sido fonte de incentivo, paciência e dedicação. Por ter me ensinado muito em laboratório e por estar sempre ao meu lado. Pela grande amizade, conversas e por não medir esforços para me ajudar. Muito obrigada amiga!

À Flávia e a Carol, pela amizade, incentivo e também pela disponibilidade e paciência para realizar os experimentos de RMN.

Ao Diego, por estar sempre disposto a me ajudar e pelas valiosas contribuições para a realização deste trabalho.

Aos colegas e amigos do laboratório do Prof. Braga: Jasquer, Pri, Amarello, Wolmar, Graci, Eduardo, Thiago, Galetto, Anna, Letiére, Cabelo, Ricardo, Anderson, Juliano, Devender, Franciele, Paulinho, Cristiane, Josimar e Renata pela amizade e companheirismo.

À Prof. Cristina, pelo apoio e companheirismo.

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

Aos colegas do laboratório do Prof. Cláudio.

Aos professores Oscar e Helmoz pelas valiosas sugestões e contribuições nesse trabalho.

Ao professor Braga, pela amizade e co-orientação.

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.

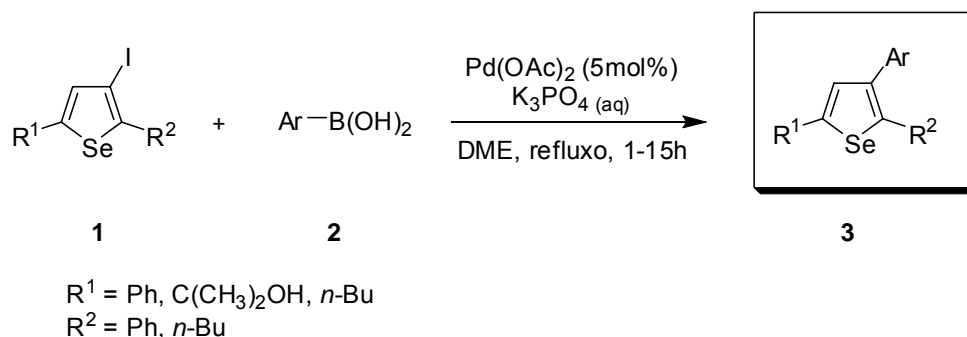
RESUMO

Título: **Síntese de 3-Arilselenofenos Via Reações de Acoplamento de Suzuki entre 3-iodoselenofenos e Ácidos Borônicos**

Autora: Daniela Aline Barancelli

Orientador: Prof. Dr. Gilson Zeni

No presente trabalho desenvolveu-se um método para preparação de 3-arilselenofenos a partir da reação de acoplamento de Suzuki entre derivados de 3-iodoselenofeno e ácidos borônicos, na presença de quantidade catalítica de sal de paládio. A reação ocorreu facilmente, sob condições reacionais relativamente brandas e foi realizada na presença de ácidos borônicos contendo grupos substituintes neutros, doadores e retiradores de elétrons em sua estrutura. Os produtos desejados foram obtidos em moderados a bons rendimentos.



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

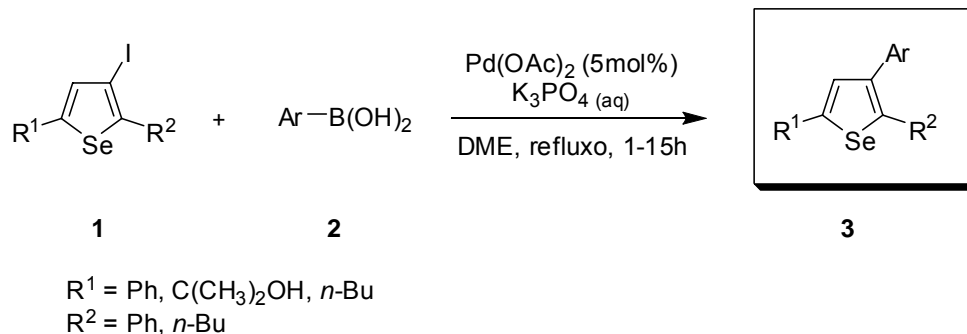
ABSTRACT

Title: **Synthesis of 3-Arylselenophenes via Suzuki Cross-coupling Reaction of 3-iodoselenophenes and Boronic Acids**

Author: Daniela Aline Barancelli

Academic Advisor: Prof. Dr. Gilson Zeni

In the present work, we developed a method to prepare 3-arylselenophenes via Suzuki cross-coupling reaction of 3-iodoselenophenes with boronic acids, in the presence of catalytic amount of palladium salt. The reaction proceeded under mild reaction conditions and was performed with aryl boronic acids bearing electron-withdrawing, electron-donating and neutral substituent in their structures. The desired products were obtained in moderate to good yields.



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

ÍNDICE

Agradecimentos.....	iv
Resumo.....	ix
Abstract.....	x
Lista de Tabelas.....	xiv
Lista de Figuras.....	xv
Lista de Siglas, Abreviaturas e Símbolos.....	xvi
Objetivo.....	2
Introdução.....	4
Capítulo 1: Revisão da Literatura.....	7
1.1. Reações de Acoplamento de Suzuki-Miyaura Catalisadas por Sais de Paládio: Síntese de Compostos Biarílicos.....	9
1.2. Reações de Acoplamento de Suzuki-Miyaura Catalisadas por Sais de Paládio Síntese de Compostos Heterobiarílicos.....	13
1.2.1. Pirróis em Reação de Suzuki.....	14
1.2.2. Tiofeno em Reação de Suzuki.....	17
1.2.3. Furano em Reação de Suzuki.....	19
1.2.4. Selenofeno em Reação de Suzuki.....	20
1.3. Reações de Acoplamento de Suzuki-Miyaura Catalisadas por Metais de Transição Envolvendo Compostos de Organocalcogênios.....	23
Capítulo 2: Apresentação e Discussão dos Resultados.....	27
2.1. Síntese dos Materiais de Partida.....	27
2.1.1. Preparação do 3-iodoselenofeno 1a , 1b e 1c	27
2.1.2. Preparação dos Ácidos Arilborônicos.....	27
2.2. Reações de Acoplamento Entre 3-Iodoselenofenos e Ácidos Borônicos.....	28
Considerações Finais.....	43
Capítulo 3: Parte Experimental.....	45
3.1. Materiais e Métodos.....	45
3.1.1. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	45
3.1.2. Espectrometria de Massas.....	45

3.1.3. Rota-evaporadores.....	45
3.1.4. Solventes e Reagentes.....	46
3.2. Procedimentos Experimentais.....	46
3.2.1. Preparação do Complexo de Pd(PPh ₃) ₄	46
3.2.2. Preparação do Complexo de Pd(dba) ₂	47
3.2.3. Preparação do Complexo de PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	47
3.2.4. Preparação do Complexo de PdCl ₂ (PhCN) ₂	47
3.2.5. Preparação do 3-iodoselenofeno 1a , 1b e 1c	48
3.2.6. Procedimento Geral para Obtenção dos Ácidos Arilborônicos 2	48
3.2.7 Procedimento Geral para a Reação de Acoplamento Entre 3-iodoselenofenos 1a , 1b e 1c e Ácidos borônicos 2 Catalisadas por Pd(OAc) ₂	49
2,5-Difenil-3- <i>p</i> -toluil-selenofeno (3a).....	49
2,5-Difenil-3- <i>p</i> -metoxi-fenil-selenofeno (3b).....	50
2,3,5-Trifenil-selenofeno (3c).....	50
2,5-Difenil-3- <i>o</i> -toluil-selenofeno (3d).....	50
2,5-Difenil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-selenofeno (3e).....	51
2,5-Difenil-3-naftil-selenofeno (3f).....	51
2,5-Difenil-3-estiril-selenofeno (3g).....	51
3- <i>p</i> -Cloro-fenil-2,5-difenil selenofeno (3h).....	52
1-[4-(2,5 Difenil-selenofen-3il)-fenil]-etanona (3i).....	52
2,5-Difenil-3- <i>m</i> -nitro-fenil-selenofeno (3j).....	52
2,5-Difenil-3- <i>m</i> -trifluorometil-fenil-selenofeno (3k).....	53
2-(5-Fenil-4- <i>p</i> -toluil-selenofen-2il)-propan-2-ol (3l).....	53
2-(4- <i>p</i> -metoxi-fenil-5-fenil-selenofen-2-il)propan-2-ol (3m).....	53
2-(4,5-Difenil-selenofen-2il)-propan-2-ol (3n).....	54
2-(4-naftalen-1-il-5-fenil-selenofen-2-il)propan-2-ol (3o).....	54
2-(4- <i>p</i> -cloro-fenil-5-fenil-selenofen-2-il)-propan-2-ol (3p).....	54
2-[5-fenil-(4- <i>m</i> -trifluorometil-fenil)-selenofen-2-il)-propan-2-ol (3q).....	55
2,5-Dibutil-3- <i>p</i> -metoxi-fenil-selenofeno (3r).....	55
2,5-Dibutil-3-fenil-selenofeno (3s).....	55
2,5-Dibutil-3- <i>m</i> -trifluorometil-fenil-selenofeno (3t).....	56

Referências Bibliográficas	58
Capítulo 4: Espectros Seleccionados.....	65
Anexos.....	86

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Estudo da influência das bases e dos solventes na reação de acoplamento entre 3-iodoselenofeno 1a e ácido <i>p</i> -toluilborônico 2a	30
Tabela 2-	Estudo da influência dos catalisadores na reação de acoplamento entre 3-iodoselenofeno 1a e ácido <i>p</i> -toluilborônico 2a	31
Tabela 3-	3-Arilselenofenos 3 preparados a partir da reação de acoplamento entre 1a e Ácidos Arilborônicos 2	33
Tabela 4-	3-Arilselenofenos 3 preparados a partir da reação de acoplamento entre 1b e Ácidos Arilborônicos 2	37
Tabela 5-	3-Arilselenofenos 3 preparados a partir da reação de acoplamento entre 1c e Ácidos Arilborônicos 2	39

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-	Ciclo Catalítico Proposto para Formação de 3-Arilselenofenos	
3.	41

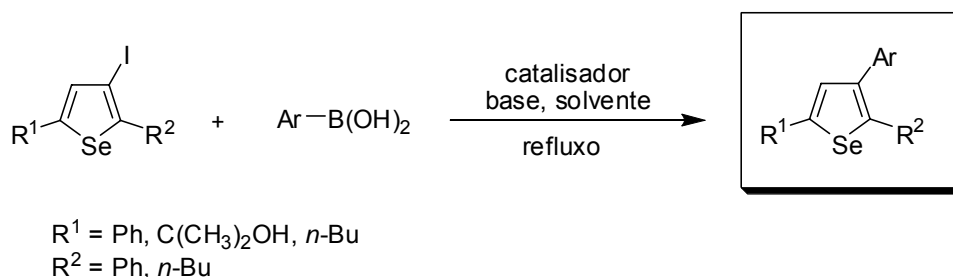
LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

δ	Deslocamento químico
B(OMe) ₃	Trimetil Borato
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
dba	Dibenzilidenoacetona
d	Dupleto
DME	Dimetóxietano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EI	Ionização eletrônica
Et ₃ N	Trietilamina
h	Hora
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de acoplamento
m	Multiplete
Ph(CN)	Benzonitrila
PPh ₃	Trifenilfosfina
Pd(OAc) ₂	Acetato de Paládio
P(2-furila) ₃	tris(2-furila)fosfano
q	Quarteto
s	Singleto
t	Triplete
t.a	Temperatura ambiente
<i>t</i> -Bu ₃ P	<i>ter</i> -butilfosfina
THF	Tetraidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
RMN ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono treze
RMN ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio

Objetivo

OBJETIVO

O objetivo geral deste trabalho é o estudo da reatividade de derivados de 3-iodoselenofeno na síntese de compostos heterobiarílicos substituídos, através de reações de acoplamento do tipo Suzuki, catalisadas por metal de transição (Esquema 1).

**Esquema 1**

Introdução

INTRODUÇÃO

As reações de acoplamento do tipo Suzuki constituem um versátil método para a formação de ligação carbono-carbono de maneira seletiva, em particular, para a síntese de compostos biarílicos e heterobiarílicos.¹

Em geral, compostos heterobiarílicos apresentam importantes propriedades biológicas.² Dessa forma, a relevância dos compostos contendo anéis heteroarílicos, 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.³ Inúmeras metodologias para a preparação de seus derivados vêm sendo descritas na literatura.⁴ Isso se deve, principalmente, a grande ocorrência destes compostos em produtos naturais, com diferentes atividades biológicas, como, por exemplo, antibacterianos,⁵ antifúngicos,⁶ inseticidas⁷ e antiviróticos.⁸ Estudos relataram, ainda, que esta classe de compostos apresenta propriedades eletrônicas e de óptica não linear interessantes.⁹

Em contrapartida, o heterociclo aromático de selênio, selenofeno e seus derivados halogenados,¹⁰ não foram muito utilizados como materiais de partida na preparação de produtos de interesse biológico, apesar do fato de serem conhecidos há quase cinquenta anos. Recentemente, trabalhos relatam que compostos contendo a unidade selenofeno apresentam atividades biológicas, tais

¹ (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457. (b) Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359. (c) Stanforth, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 263.

² Li, J.; Gribble, G. W. *Palladium in Heterocyclic Chemistry*; Pergamon: Amesterdam, 2000.

³ (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.

⁴ (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.

⁵ Matsuura, H.; Saxena, G.; Farmer, S. W.; Hancock, R. E.; Towers, G. H. N. *Plant. Med.* **1996**, *62*, 6566.

⁶ Chan, G. F.; Q.; Towers, G. H. N.; Mitchell, J. C. *Photochemistry* **1975**, *14*, 2295.

⁷ Iyengar, S.; Arnason, J. T.; Philogene, B. J. R.; Murand, P.; Werstink, N. H.; Timmins, G. *Pesticide Biochem. Physiol.* **1987**, *29*, 1.

⁸ Hudson, J. B.; Graham, E. A.; Towers, G. H. N.; Rossi, R.; Carpita, A.; Neri, D. *Chemosphere* **1989**, *19*, 1329.

⁹ (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.

¹⁰ Gronowits, S. *Phosphorus, Sulphur and Silicon* **1998**, *136*, 59.

como, antitumoral,¹¹ antimicrobiana e antifúngica.¹² Outros aspectos relevantes sobre estes compostos estão relacionados às excelentes propriedades elétricas, processabilidade, além de serem empregados na síntese de polímeros.¹³

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,¹⁴ carbono-nitrogênio¹⁵ e carbono-enxofre.¹⁶ Devido ao contínuo interesse do nosso grupo nessa área e, em vista da importância dessa classe de compostos, no presente trabalho planejou-se estudar as reações de acoplamento catalisadas por sais de paládio, entre 3-iodoselenofeno e ácidos borônicos. Dessa forma, no Capítulo 1, será apresentada uma breve revisão da literatura das principais metodologias que empregaram as reações de Suzuki para a síntese de compostos biarílicos e heterobiarílicos e para a síntese de compostos contendo átomos de calcogênios.

¹¹ (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.

¹² Abdel-Hafez, S. H. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 396.

¹³ (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.* **2005**, *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.

¹⁴ (a) Barros, O. S. D.; Favero, A.; Nogueira, C. W.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2179. (b) Prediger, P.; Moro, A. V.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L.; Menezes, P. H.; Rocha, J. B. T.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3786.

¹⁵ Barros, O. S. D.; Nogueira, C. W.; Stangherlin, E. C.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1552.

¹⁶ Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2647.

Capítulo 1

Revisão da Literatura

REVISÃO DA LITERATURA

Reações químicas nas quais ocorrem a formação de novas ligações carbono-carbono são consideradas etapas-chave na construção de moléculas complexas e são largamente empregadas na síntese de fármacos e agroquímicos.¹⁷

Nos últimos 40 anos, grande parte das metodologias empregadas para a formação de ligação carbono-carbono utilizaram metais de transição para promover as reações de maneira seletiva. Embora diversos métodos tais como: Negishi,¹⁸ Stille,¹⁹ Hiyama²⁰ e Kumada²¹ possam promover a formação de ligação carbono-carbono, o método desenvolvido por Suzuki-Miyaura^{1b, 22} tem sido o mais utilizado em síntese orgânica. A reação de Suzuki-Miyaura se caracteriza por ser uma reação de acoplamento cruzado entre compostos de organoboro com eletrófilos orgânicos, normalmente haletos orgânicos, sob catálise de sais de paládio.

A utilização de compostos de organoboro apresenta inúmeras vantagens, especialmente no que se refere à sua diversidade e estabilidade frente ao ar, água e aquecimento. Dessa forma, podem reagir sob condições brandas, suportam uma variedade de condições reacionais, incluindo o uso de solventes aquosos. Outro aspecto relevante é o fato de que estes compostos são viáveis economicamente e apresentam baixa toxicidade, se comparados aos outros compostos organometálicos. Os subprodutos inorgânicos de boro podem ser facilmente removidos após a reação, sendo esta, uma característica fundamental quando se trata de reações em escala industrial.^{1a, 23}

¹⁷ Suzuki, A. *Chem. Commun.* **2005**, 4759.

¹⁸ (a) Negishi, E.; Baba, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6729. (b) Negishi, E.; King, A.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821.

¹⁹ (a) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4992. (b) Scott, W.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3033.

²⁰ (a) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918. (b) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 268.

²¹ (a) Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374. (b) Tamao, K.; Zembayashi, M.; Kiso, Y.; Kumada, M. *J. Organomet. Chem.* **1973**, *55*, 91.

²² (a) Miyaura, N. *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*, 11. (b) Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633. (c) Bellina, F.; Carpita, A.; Rossi, R. *Synthesis* **2004**, *15*, 2419. (d) Litte, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem, Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176.

²³ (a) Suzuki, A. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Diederich, F.; Stang, P. J.; Eds.; Wiley/VHC: New York, 1998; Cap. 2.

A seletividade dos ácidos borônicos também é um fator importante das reações desenvolvidas por Suzuki e colaboradores. Compostos de organolítio ou organomagnésio, por exemplo, podem reagir com diversos grupos funcionais presentes no material de partida, já os ácidos borônicos são mais seletivos e toleram a presença de diversos grupos funcionais.²⁴

Em virtude da reação de Suzuki ser uma versátil ferramenta para a síntese de produtos naturais, farmacêuticos, herbicidas e polímeros condutores, diversas metodologias têm sido desenvolvidas desde a sua descoberta.²⁵

Dessa forma, nesse trabalho serão revisadas as principais metodologias para a síntese de compostos biarílicos e heterobiarílicos, a partir de reações de acoplamento de Suzuki-Miyaura catalisadas por sais de paládio.

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

Cabe salientar que o objetivo desta revisão não é citar todos os exemplos de reações envolvendo o acoplamento do tipo Suzuki, mas sim, destacar os principais métodos envolvendo compostos arílicos, heterarílicos e compostos de organocalcogênios em reações de Suzuki.

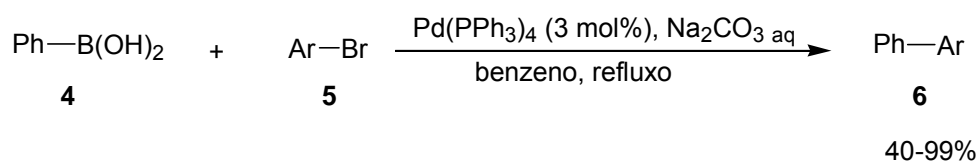
²⁴ (a) Miyaura, N. *Advances in Metal-Organic Chemistry*; Liebeskind, L. S.; Ed.; JAI: London, 1998; Vol 6, p 187. (b) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 147.

²⁵ (a) Nicolau, K. C.; Boddy, C. N. C.; Brase, S.; Winssinger, N. *Angew. Chem, Int. Ed.* **1999**, 38, 2096. (b) Baudoin, O.; Cesario, M.; Guenard, D.; Gueritte, F. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1199. (c) Pu, L. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 2405. (d) Tsuji, J. In *Palladium Reagents and Catalysts*; John Wiley and Sons: New York, 1995.

1.1. REAÇÕES DE ACOPLAMENTO DE SUZUKI-MIYAURA CATALISADAS POR SAIS DE PALÁDIO: SÍNTESE DE COMPOSTOS BIARÍLICOS

A reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura entre ácidos arilborônicos e haletos arílicos constituem uma eficiente rota sintética para a formação de compostos biarílicos.^{1a, 24b, 26} Compostos biarílicos são versáteis intermediários em síntese orgânica e estão presentes em muitos produtos naturais e compostos bioativos.²⁷

Em 1981, Suzuki e colaboradores²⁸ relataram o primeiro método para a obtenção de compostos biarílicos, a partir da reação de acoplamento entre o ácido fenilborônico **4** e brometos arílicos **5**. O acoplamento foi realizado sob refluxo, na presença de Na₂CO₃ como base, Pd(PPh₃)₄ como catalisador e benzeno como solvente. Os produtos desejados **6** foram obtidos em moderados a bons rendimentos (Esquema 1).



Ar = *o*-MePh, *p*-MePh, *o*-MeOPh, *p*-MeOPh, *p*-ClPh, *p*-CO₂MePh, mesetila, 1-naftila, *p*-BrPh

Esquema 1

Posteriormente, a reação de Suzuki tornou-se conhecida e seu protocolo tradicional se procede utilizando um sistema catalítico de paládio e ligantes fosfinas.²⁹ Ligantes fosfinas,³⁰ como PPh₃, são muito empregadas nas reações de Suzuki para complexar e ativar a espécie de paládio. Entretanto, muitos dos

²⁶ Wolfe, J. P.; Singer, R. A.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9550.

²⁷ Bringmann, G.; Gunther, C.; Ochese, M.; Schupp, O.; Tasler, S. In *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*; Herz, W., Falk, H.; Kirby, G. W.; Moore, R.; E.; Eds.; Springer: New York, 2001; Vol. 82, p 1-293.

²⁸ Suzuki, A.; Yanagi, T.; Miyaura, N. *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513.

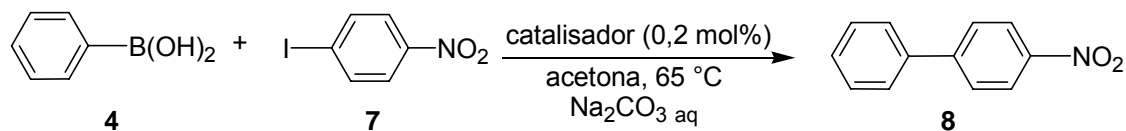
²⁹ Liu, L.; Zhang, Y.; Wang, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6122.

³⁰ (a) Litke, A. F.; G. C. *Angew. Chem, Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176. (b) Yin, J.; Rainka, M. P.; Zhang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1162.

ligantes fosfina são sensíveis ao ar, tóxicos e apresentam alto custo, tais restrições, constituem uma limitação no seu uso em aplicações sintéticas.³¹

Nesse sentido, em 1994, Wallow e Novak³² descreveram a utilização de sistemas catalíticos livres de fosfinas, tais como: Pd(OAc)₂, [(*n*³-C₃H₅)PdCl]₂, e Pd₂(dba)₃.C₆H₆ na reação de Suzuki.

A reação de acoplamento entre o ácido fenilborônico **4** e o 4-iodo-nitrobenzeno **7** demonstrou que ligantes fosfinas limitaram a eficiência do catalisador proporcionando baixos rendimentos do produto desejado **8**. Em contrapartida, os sistemas catalíticos livres de fosfinas foram ativos proporcionando elevados rendimentos do produto biarílico (Esquema 2).



Catalisadores: Pd(PPh₃)₄ (8h, 23%); PhPdI(PPh₃)₂ (0,33h, 53%); Pd(OAc)₂ (0,75h, 98%)
 [(*n*³-C₃H₅)PdCl]₂ (1h, 98%), Pd₂(dba)₃.C₆H₆ (0,33 h, 98%).

Esquema 2

A reatividade relativa de haletos de arila decresce nesta ordem: I > Br > Cl. Segundo Suzuki,^{1a} os iodetos arílicos reagem mais rapidamente do que brometos e cloretos, devido à etapa determinante da velocidade do ciclo catalítico da reação ser a adição oxidativa, a qual ocorre de forma mais eficiente em substratos onde o átomo de halogênio seja mais polarizável.

Apesar da baixa reatividade, em 1999, Buchwald e colaboradores³³ empregaram os cloretos arílicos **10** na síntese de compostos biarílicos **11**. Contudo, foi necessária além do catalisador de paládio, a adição de ligante fosfina.

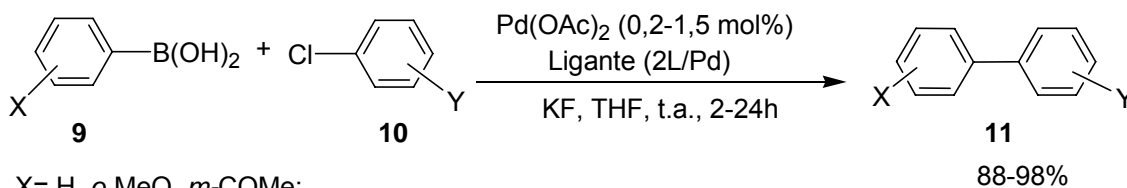
Esta metodologia se mostrou muito eficiente, uma vez que os rendimentos obtidos foram muito bons (83-98%), foram empregados grupos doadores e retiradores de elétrons e também grupos estericamente impedidos

³¹ Li, S.; Lin, Y.; Cao J.; Zhang, S. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4067.

³² Wallow, T. I.; Novak, B. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5034.

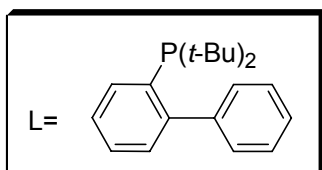
³³ Wolfe, J. P.; Singer, R. A.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9550.

em ambos substratos. As reações se procederam à temperatura ambiente sendo utilizadas pequenas quantidades do catalisador e do ligante (Esquema 3).



X= H, *o*-MeO, *m*-COMe;

Y= *p*-Me, *p*-MeO, *o*-MeO, *p*-CN, *p*-NO₂, *o*-COMe, *p*-CO₂Me

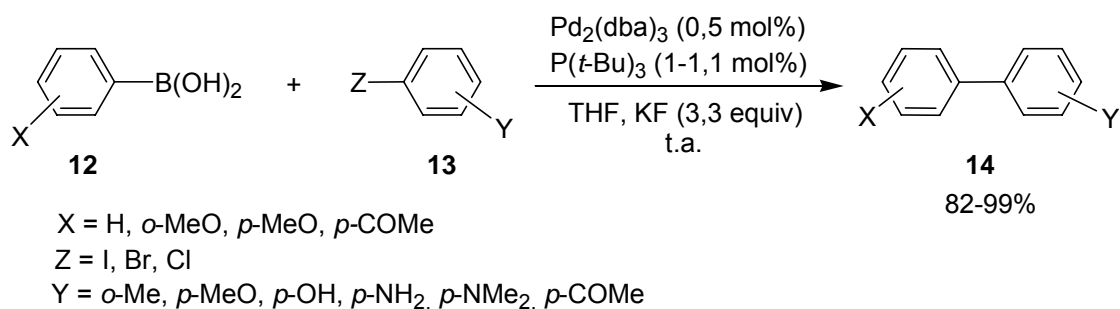


Esquema 3

O interesse por novos sistemas catalíticos têm sido alvo de interesse para diversos grupos de pesquisa. Vários sais de paládio e novos ligantes estão sendo utilizados com a finalidade de tornar a reação de Suzuki mais efetiva com substratos que apresentam baixa reatividade, tais como, os cloretos de arila.

Em 2000, Fu e colaboradores³⁴ descreveram um novo sistema catalítico o qual utiliza Pd₂(dba)₃ como catalisador e P(*t*-Bu)₃ como ligante. Esta combinação foi eficiente para a reação de acoplamento entre os ácidos arilborônicos **12** e uma larga variedade de iodetos, brometos e cloretos arílicos **13** fornecendo os produtos biarílicos **14** de maneira satisfatória (Esquema 4).

³⁴ Littke, A. F.; Dai, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *122*, 4020.



Esquema 4

A reatividade dos cloretos arílicos contendo grupos doadores de elétrons (*p*-OMe, *p*-NH₂, *p*-Me) se mostrou inferior aos cloretos arílicos contendo grupos retiradores de elétrons. Em consequência disso, foram necessárias condições diferenciadas para as reações entre os cloretos arílicos desativados e os ácidos arilborônicos como, por exemplo, uso de temperatura (70-100 °C), aumento da quantidade de ligante para 4,5 mol%, do catalisador para 1,5 mol% e foram utilizados THF ou dioxano como solventes.

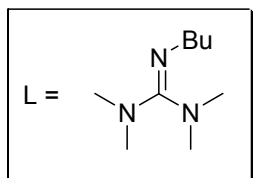
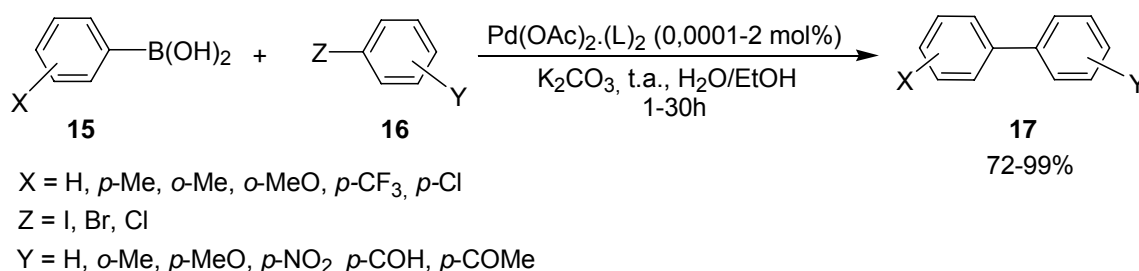
O uso de água como solvente em reação de Suzuki³⁵ é um fator de grande relevância, devido às razões econômicas, ambientais e de segurança.³⁶ Entretanto, alguns problemas estão associados ao uso de solvente aquoso, tais como: solubilidade dos substratos e estabilidade do catalisador metálico em água. Dessa forma, catalisadores de transferência de fase, ligantes fosfinas solúveis em água ou novos sistemas catalíticos heterogêneos, são empregados com a finalidade de superar tais limitações.³⁷

A utilização de um sistema catalítico solúvel em água e estável ao ar Pd(OAc)₂/guanidina, foi descrita por Zhang e colaboradores³¹ em 2007. Através desse protocolo diferentes grupos funcionais estiveram presentes em ambos substratos, ácidos arilborônicos **15** e haletos arílicos **16** e os produtos foram obtidos em bons rendimentos (72-99%). As condições reacionais empregadas nessa metodologia são de grande êxito, pois utilizaram pequenas quantidades do catalisador, água como solvente e temperatura ambiente (Esquema 5).

³⁵ Genet, J.; Savignac, M. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 305.

³⁶ Li, Y.; Hong, X. M.; Collard, D. M.; El-Sayed, M. A. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2385.

³⁷ (a) Gulyas, H.; Szollosy, A.; Hanson, B. E.; Bakos, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2543. (b) Brauer, D. J.; Hingst, M.; Kottsieper, K. W.; Like, C.; Nickel, T.; Tepper, M.; Stelzer, O.; Sheldrick, W. S. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 645, 14.



Esquema 5

1.2. REAÇÕES DE ACOPLAMENTO DE SUZUKI-MIYAJURA CATALISADAS POR SAIS DE PALÁDIO: SÍNTESE DE COMPOSTOS HETEROBIARÍLICOS

Os compostos heterobiarílicos apresentam importantes propriedades biológicas² e estão presentes em diversos produtos naturais. Assim, diversas metodologias para a preparação de seus derivados têm sido descritas na literatura.

Nesse sentido, a reação de acoplamento entre haletos heteroarílicos e ácidos borônicos sob catálise de paládio constitui um eficiente método para a síntese de heterobiarílicos.^{1a, 22b, 38}

Dentre os compostos heterociclos aromáticos empregados nas reações de Suzuki, pode-se destacar os heteroaromáticos de cinco membros, tais como: pirróis, tiofenos, furanos e selenofenos os quais serão abordados a seguir.

³⁸ Malleron, J.-L.; Fiaud, J.-C.; Legros, J.-Y. Handbook of Palladium Catalysed Organic Reactions, Academic Press, San Diego, 1997.

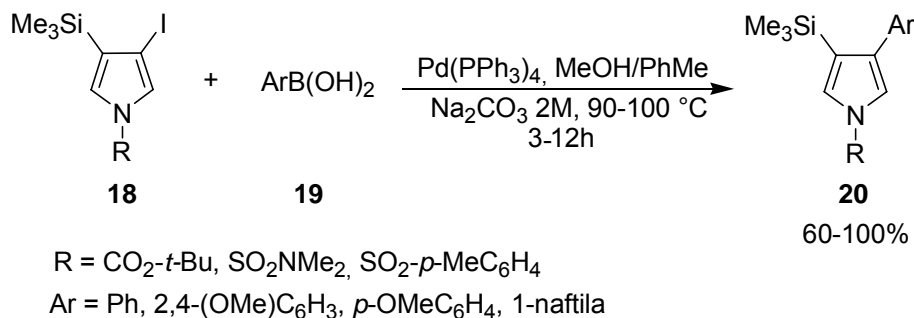
1.2.1. PIRRÓIS EM REAÇÃO DE SUZUKI

Heterociclos contendo o átomo de nitrogênio em especial os pirróis,³⁹ constituem uma importante classe de compostos por estarem presentes em diversos produtos naturais e moléculas biologicamente ativas.

A síntese de compostos derivados de pirróis, em particular, a classe dos 3,4-dissubstituídos 1-*H*-pirróis é de considerável interesse uma vez que muitos desses compostos apresentam propriedades antidiabéticas,⁴⁰ fungicidas⁴¹ e antibacterianas.⁴² Entretanto, a síntese dos mesmos é de difícil execução, pois as reações em pirróis ocorrem predominantemente na posição α .⁴³

Nesse contexto, a introdução de diferentes substituintes no carbono β em anéis de pirróis foi possível através da metodologia desenvolvida por Liu e colaboradores em 2000.⁴⁴ Nesse protocolo, foi descrito um método altamente regioseletivo para a síntese dos 3,4-dissubstituídos 1-*H*-pirróis através do uso do grupo trimetilsilano no substrato de partida.

A reação entre os substratos 1-protetido-3-trimetilsilano-4-iodo-1-*H*-pirrol **18** com os ácidos borônicos **19** possibilitaram a formação dos produtos **20** com rendimentos satisfatórios (Esquema 6).



Esquema 6

³⁹ Demir, A. S.; Tural, S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4156.

⁴⁰ Holland, G. F. U. S. Patent, 4,282,242, 1981; *Chem. Abstr.* **1981**, *95*, 187068e.

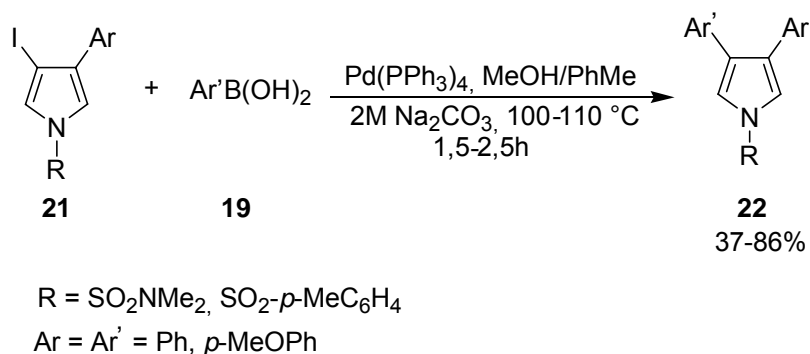
⁴¹ Nippon Soda Co., Ltd. Japanese Patent 81 79,672, 1981; *Chem. Abstr.* **1981**, *95*, 187069f.

⁴² Umio, S.; Kariyone, K. Japanese Patent 68 14,699, 1968; *Chem. Abstr.* **1969**, *70*, 87560z.

⁴³ Anderson, H. J.; Loader, C. E.; Xu, R. X.; Lê, N.; Cogan, N. J.; McDonald, R.; Edwards, L. G. *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 869.

⁴⁴ Liu, J.-H.; Chan, H.-W.; Wong, H. N.C. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3274.

Subseqüentemente, dois dos produtos **20** foram submetidos à reação de iodoção dando origem aos compostos **21**. Posterior reação de acoplamento entre os compostos **21** com os ácidos borônicos **19** forneceram os produtos 1-protetido-3,4-dissubstituídos-1*H*-pirróis **22** em rendimentos de 37 e 86 % (Esquema 7). Desproteção dos respectivos pirróis **22** deram origem aos 3,4-dissubstituídos 1 *H*-pirróis.



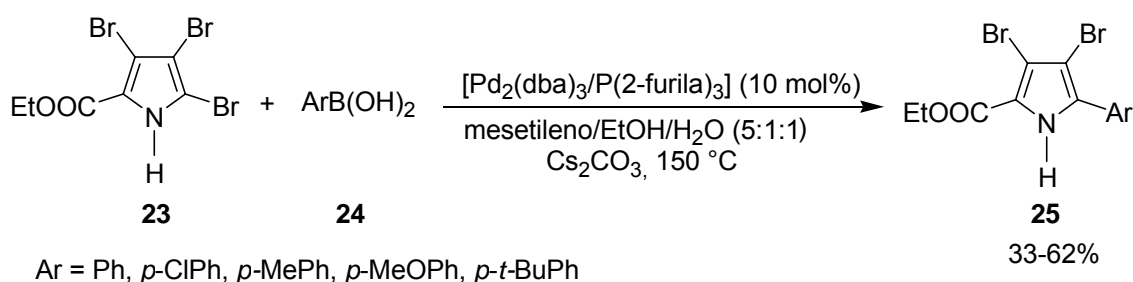
Esquema 7

Uma variável para as reações de Suzuki empregando pirróis foi desenvolvida por Schröter e Bach no ano de 2005.⁴⁵ Neste trabalho, os autores utilizaram pirróis não protegidos como substratos o que é pouco comum, pois esses compostos apresentam alta reatividade e baixa estabilidade.⁴⁶

Sob esta metodologia, o pirrol tribromado **23** foi seletivamente substituído na posição 5 na reação de acoplamento com os ácidos borônicos **24**. Essa reação ocorreu na presença de Cs_2CO_3 como base e $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}(2\text{-furila})_3]$ como catalisador e os produtos **25** foram obtidos em moderados rendimentos. Apesar de rendimentos moderados, esse método é de grande importância por ser a primeira vez que ocorre uma reação de acoplamento regioseletiva na posição 5 de um pirrol polihalogenado (Esquema 8).

⁴⁵ Schröter, S.; Bach, Thorsten. *Synlett* **2005**, 1957.

⁴⁶ Smith, G.F. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1963**, 2, 287.

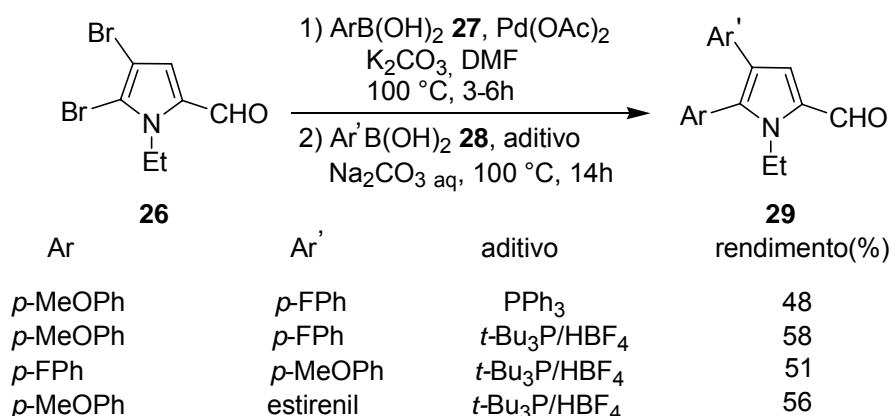


Esquema 8

Outra reação envolvendo pirróis polihalogenados foi descrita por Handy e Sabatini.⁴⁷ Sob esse protocolo foi possível o diacoplamento regioselectivo com diferentes substituintes nas posições 4 e 5 do pirrol utilizado em uma única reação.

Estudos realizados nesse trabalho demonstraram que o fator determinante para tal seletividade está relacionado com o catalisador utilizado. Assim, a reação de acoplamento entre o 4,5-dibromopirrol **26** com os ácidos borônicos **27** sob catálise de paládio livre de ligante, Pd(OAc)₂, ocorreu seletivamente no carbono 5.

Posteriormente, sob essa mesma reação, foi adicionado os ácidos borônicos **28** e ligantes fosfina para o acoplamento no carbono 4 remanescente, permitindo a síntese dos respectivos produtos 4,5-dissubstituídos pirróis **29**. Ligantes fosfina foram utilizados no segundo acoplamento para ativar o catalisador de paládio (Esquema 9).



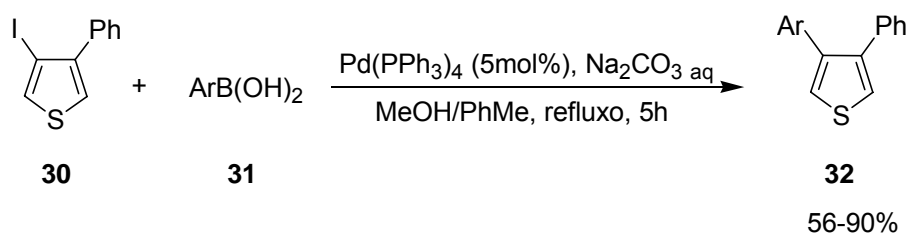
Esquema 9

⁴⁷ Handy, S. T.; Sabatini, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1537.

1.2.2. TIOFENO EM REAÇÃO DE SUZUKI

Tiofenos ocorrem abundantemente como unidades estruturais em muitos produtos naturais e moléculas não naturais e exibem potencial aplicação na indústria farmacêutica,⁴⁸ em polímeros condutores⁴⁹ e também em materiais de óptica não linear.⁵⁰

Em 1997, Ye e Wong⁵¹ relataram a síntese de diferentes 3-fenil-4-ariltiofenos **32** através da reação de Suzuki entre o composto 3-iodo-4-feniltiofeno **30** com os ácidos borônicos **31**. O acoplamento foi realizado utilizando Pd(PPh₃)₄ (5 mol %), Na₂CO₃, MeOH/PhMe como catalisador, base e solvente respectivamente. Porém, quando se utilizou o ácido mesetilborônico sob essa condição reacional, não ocorreu a reação de acoplamento devido ao impedimento estérico dos dois grupos metila na posição orto. Nesse caso, foi utilizado *t*-BuOK como base e *t*-BuOH como solvente e o produto da reação foi obtido em rendimento de 56% (Esquema 10).



Ar = *p*-MePh, *p*-MeOPh, 1-naftila, mesetila

Esquema 10

Outra reação empregando os derivados do tiofeno foi realizada por Vachal e Toth⁵² em 2004. A partir dos substratos 2-bromo-5-ariltiofeno **33** em reação de acoplamento com os ácidos borônicos **34** foi possível a obtenção dos produtos 2,5-diariltiofeno **35** em rendimentos que variaram entre 54 a 91%. Um fator importante é que essa metodologia não foi sensível aos efeitos

⁴⁸ Press, J. B. In *The Chemistry of Heterocyclic compounds: Thiophene and Its Derivatives*; Gronowitz, S., Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 1991: Vol. 44, Part 4, p 397.

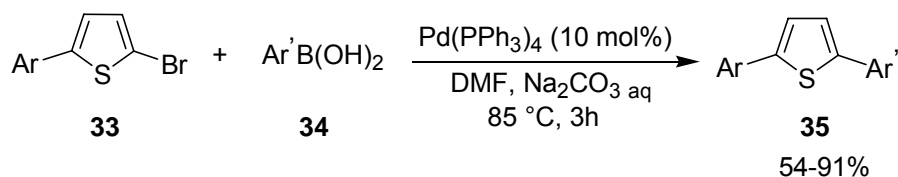
⁴⁹ (a) Bloor, D. *Chem. Ber.* **1995**, *31*, 385. (b) Bryce, M. R. *Chem. Ber.* **1998**, *24*, 781. (c) Cowan, D. O.; Wlygul, F. M. *Chem. Eng. News* **1986**, *64*, 28.

⁵⁰ Nalwa, H. S. *Adv. Mater.* **1993**, *5*, 341. (b) Fichou, D.; Garnier, F.; Charra, F.; Kajzar, F.; Messier, J. In *Organic Materials for Non-linear Optics*; 1989; pp 176.

⁵¹ Ye, X-S.; Wong, H. N. C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1940.

⁵² Vachal, P.; Toth, L. M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7157.

eletrônicos dos substituintes no ácido borônico, podendo ser utilizados grupos doadores, retiradores, neutros e impedidos estericamente (Esquema 11).

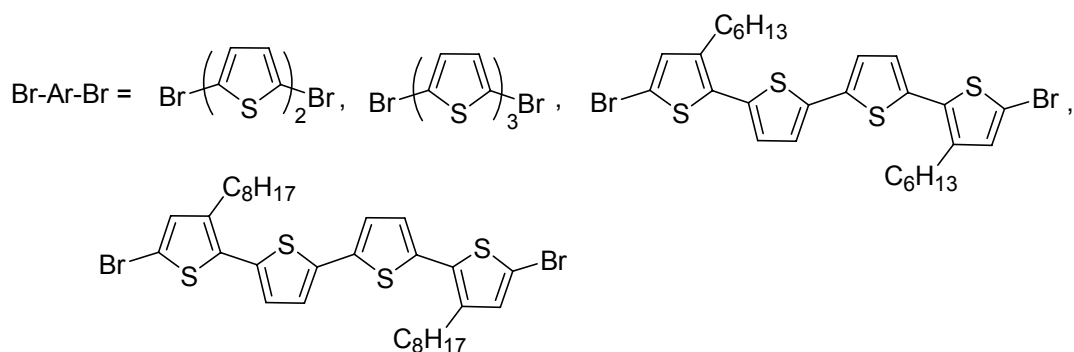
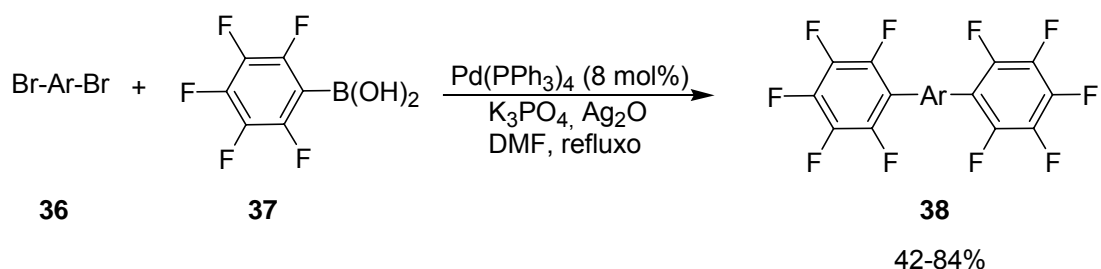


Ar = Ph, 4-Br-2-MePh

Ar' = *p*-MePh, *m*-MePh, *o*-MePh, *p*-MeOPh, *p*-CF₃Ph, *p*-BrPh, *p*-Me₂NPh, 3-piridila, Ph

Esquema 11

A utilização de oligotiofenos na reação de Suzuki foi possível através da metodologia descrita por Otsubo e colaboradores.⁵³ Usando Pd(PPh₃)₄, K₃PO₄ e Ag₂O como catalisador, base e aditivo, diferentes bis(pentafluorofenil) tiofenos **38** foram sintetizados a partir dos oligotiofenos dibromados **36** (Esquema 12). A grande importância desse método está relacionada com a obtenção dos compostos pentafluorofenila o qual é um grupo funcional importante para materiais eletrônicos e fotoquímicos.



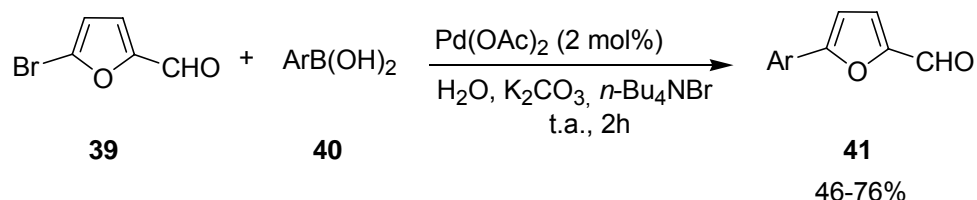
Esquema 12

⁵³ Takimiya, K.; Niihara, N.; Otsubo, T. *Synthesis* **2005**, *10*, 1589.

1.2.3. FURANO EM REAÇÃO DE SUZUKI

O heterociclo aromático furano está presente em muitos compostos farmacologicamente ativos⁵⁴ e em produtos naturais⁵⁵ e a síntese de moléculas contendo essa unidade estrutural é de grande interesse na área da química.

Uma importante metodologia para a obtenção do 5-aryl-furano-2-carbaldeído foi descrita por Bussolari e Rehborn⁵⁶ no ano de 1999. Neste protocolo foram utilizadas condições reacionais brandas, pequena quantidade de catalisador (2 mol%), temperatura ambiente, meio aquoso e tempo reacional de apenas 2 horas. O acoplamento entre 5-bromo-furano-2-carbaldeído **39** e ácidos borônicos **40** produziram os compostos 5-aryl-furano-2-carbaldeído **41** em rendimentos de 46 a 76% (Esquema 13).



Ar = Ph, *m*-MeOPh, *p*-PhPh, *p*-BrPh, 2-naftila, 2-benzotiofeno

Esquema 13

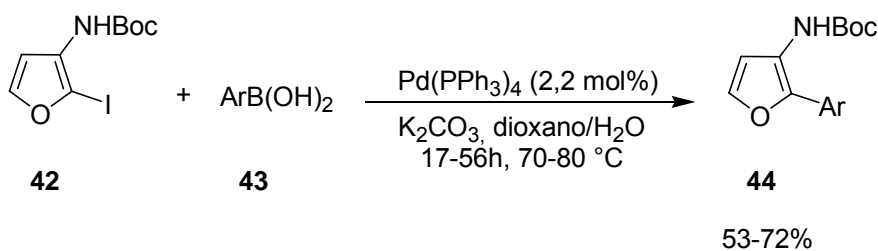
Em 2006, Stanetty e colaboradores⁵⁷ utilizaram a reação de Suzuki para determinar a reatividade do heterociclo furano contendo o átomo de iodo na posição 2. Assim, o composto **42** foi acoplado com os ácidos borônicos **43** utilizando Pd(PPh₃)₄ (2mol%) como catalisador, K₂CO₃ como base e dioxano/H₂O como solvente. Moderados rendimentos dos produtos 2,3-dissubstituídos furano **44** foram obtidos após a reação (Esquema 14).

⁵⁴ *The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses, and Applications*; Eicher, T.; Hauptmann, S., Wiley-VCH: Weinheim, 2003.

⁵⁵ (a) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katrizky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V., Eds.; Pergamon: New York, 1996, Vol. 2. (b) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katrizky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V., Eds.; Pergamon: New York, 1984, Vol. 4. (c) Shipman, M. *Contemp. Org. Synth.* **1995**, 2, 1.

⁵⁶ Bussolari, J. C.; Rehborn, D. C. *Org. Lett.* **1999**, 7, 965.

⁵⁷ Stanetty, P.; Kolodziejczyk, K. Roiban, G.-D.; Mihovilovic, M. D. *Synlett* **2006**, 5, 789.

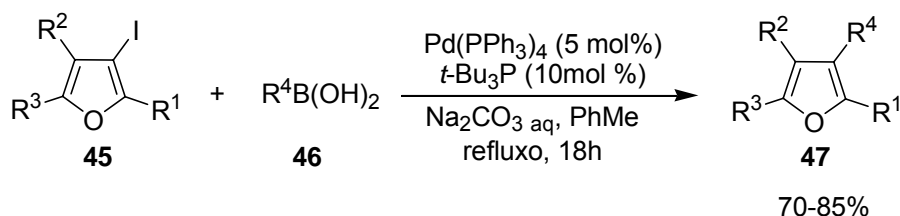


Ar = Ph (68%), *p*-ClPh (53%), *p*-FPh (72%)

Esquema 14

No mesmo ano, Tseng e colaboradores⁵⁸ relataram uma interessante metodologia para a síntese de furanos tetrassubstituídos a partir do substrato 2,4,5-trissubstituído 3-iodofurano **45**. Nesse protocolo, foi necessário a adição de ligante fosfina (*t*-Bu₃P) numa quantidade de 10 mol% juntamente com o catalisador Pd(PPh₃)₄, solução aquosa de Na₂CO₃ como base e tolueno como solvente.

A grande relevância do método foi a obtenção dos produtos **47** em rendimentos satisfatórios, contendo diferentes substituintes no furano, tanto aromáticos como alifáticos e grupos funcionais tais como éter e éster (Esquema 15).



$$\begin{array}{ll}
 \text{R}^1 = \text{Ph, } p\text{-C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{Me, } n\text{-Bu} & \text{R}^2 = \text{Ph, CO}_2\text{Et, } n\text{-Bu} \\
 \text{R}^3 = \text{Ph, } p\text{-C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{Me, } n\text{-Bu, } i\text{-Pr} & \text{R}^4 = \text{Ph, } p\text{-C}_6\text{H}_4\text{OMe}
 \end{array}$$

Esquema 15

1.2.4. SELENOFENO EM REAÇÃO DE SUZUKI

Compostos orgânicos de selênio são atrativos intermediários sintéticos em função das suas reações serem químio, régio e estereosseletivas e muitas

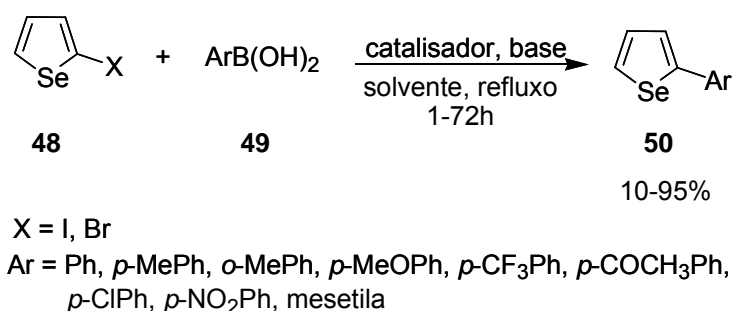
⁵⁸ Tseng, J.-C.; Chen, J.-H.; Luh, T.-Y. *Synlett* **2006**, 8, 1209.

moléculas apresentarem atividade biológica.⁵⁹ No entanto, o heterociclo aromático de selênio, selenofeno, não tem sido muito utilizado em reações de Suzuki.

Nesse sentido, uma metodologia empregando os derivados do selenofeno em reação de Suzuki foi descrita pelo nosso grupo no ano de 2006.^{14b}

Através desse protocolo, a reação entre os 2-halogenoselenofeno **48** com ácidos arilborônicos **49** contendo diferentes grupos funcionais, tais como: nitro, cetona, éter e halogênio, proporcionou a formação de vários compostos 2-arilselenofeno **50**.

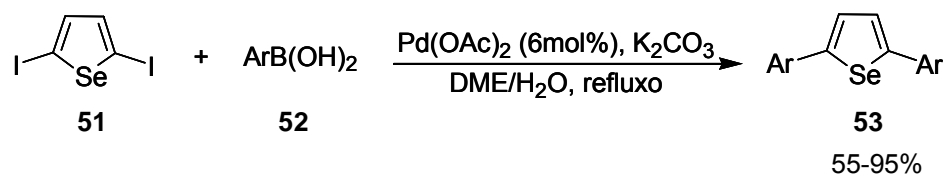
A condição reacional empregada para o 2-iodo-selenofeno foi K_2CO_3/H_2O , $Pd(OAc)_2$ (3 mol%) e DME como base, catalisador e solvente respectivamente. Porém, essa condição reacional não foi eficaz para o 2-bromo-selenofeno, sendo necessário trocar a base, o catalisador e o solvente por Na_2CO_3/H_2O , $Pd(PPh_3)_4$ (3 mol %) e tolueno respectivamente (Esquema 16).



Esquema 16

Um aspecto de relevância nessa metodologia foi a síntese de 2,5-diarilselenofenos através da condição reacional utilizada para o 2-iodo-selenofeno. A reação de acoplamento entre o 2,5-diiodo-selenofeno **51** e o ácido borônico **52** resultou nos compostos diarilados do selenofeno **53** em rendimentos de 55 a 95% (Esquema 17).

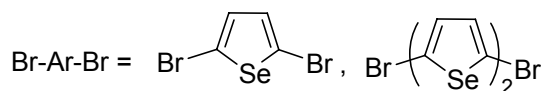
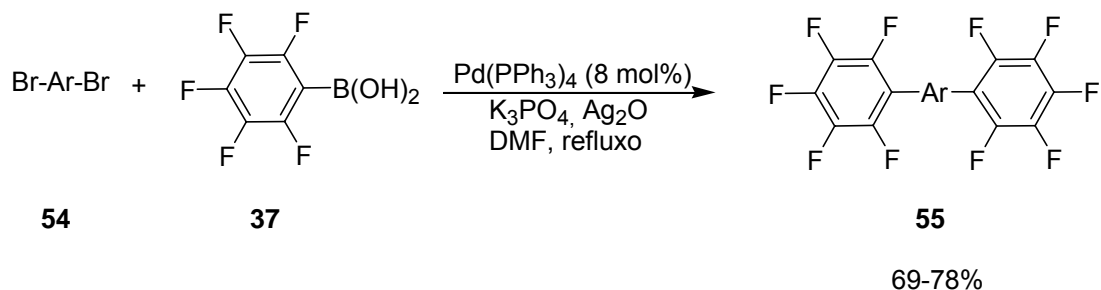
⁵⁹ (a) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255. (b) Nogueira, C. W.; Quinhonhes, E. B.; Jung, E. A. C.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Inflamamation Res.* **2003**, *52*, 56.



Ar = Ph (55%), *p*-MePh (95%), *p*-CF₃Ph (72%)

Esquema 17

Outro método descrito utilizando derivados do selenofeno em reação de Suzuki foi relatado por Otsubo e colaboradores.⁵³ O acoplamento entre os compostos **54** com o ácido pentafluorofenil borônico **37** resultou na síntese dos produtos bis(pentafluorofenil)selenofeno **55** em rendimentos de 69 e 78% (Esquema 18).

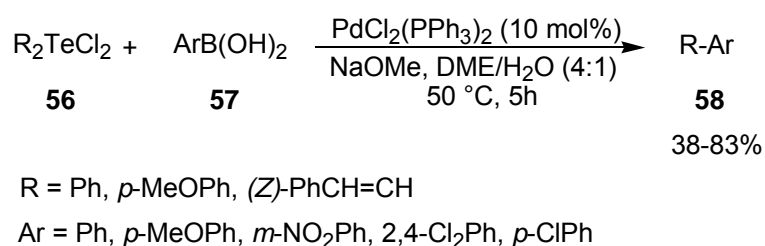


Esquema 18

1.3. REAÇÕES DE ACOPLAMENTO DE SUZUKI-MIYaura CATALISADAS POR METAIS DE TRANSIÇÃO ENVOLVENDO COMPOSTOS DE ORGANOCALCOGÊNIOS

A importância da utilização dos compostos de organocalcogênios está associada a aspectos referentes ao seu papel central na síntese de uma variedade de compostos biologicamente ativos,^{59a, 60} como agentes antivirais, anticâncer, e à sua versatilidade como intermediários sintéticos.⁶¹

Em 2001, Kang e colaboradores⁶² utilizaram compostos de organotelúrio como eletrófilos em reações de Suzuki. Foram realizadas reações entre os dicloreto de diaril e diviniltelúrio **56**, com os ácidos arilborônicos **57**, empregando PdCl₂(PPh₃)₂ como catalisador, visando à formação dos produtos **58**. Os produtos desejados foram obtidos em moderados rendimentos (38-83%) (Esquema 19).



Esquema 19

Reações de Suzuki envolvendo dicalcogenetos foram alvo de estudos de Wang e colaboradores.⁶³ Nesse trabalho, os dicalcogenetos de arila e alquila **59** (0,5 mmol) foram acoplados com ácidos aril e vinilborônicos **60** (1 mmol) sob CuI (10 mol%) como catalisador e DMSO como solvente, na ausência de base e ligantes. Os produtos organocalcogenados não simétricos **61** foram

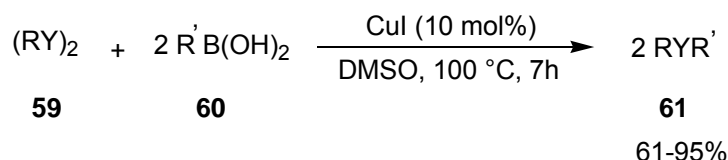
⁶⁰ (a) Krief, A.; Derock, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3083. (b) Klayman, D. L.; Günter, W. H. H. In *Organoselenium compounds: Their Chemistry and Biology*, Wiley-Interscience: New York, **1973**. (c) May, S. W.; Pollock, S. H. *Drugs* **1998**, *56*, 959.

⁶¹ (a) Nicolaou, K. C.; Petasis, 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.

⁶² Kang, S.-K.; Hong, Y.-T.; Kim, D.-H.; Lee, S.-H. *J. Chem. Research (S)* **2001**, 283.

⁶³ Wang, L.; Wang, M.; Huang, F. *Synlett* **2005**, *13*, 2007.

obtidos em rendimentos que variaram entre 61-91%. Essa reação foi realizada em condições aeróbicas quando se utilizou os derivados do disseleneto, porém, a reação para os diteluretos de difenila foi realizada na presença de N₂ devido à baixa estabilidade dos mesmos na presença de oxigênio (Esquema 20).



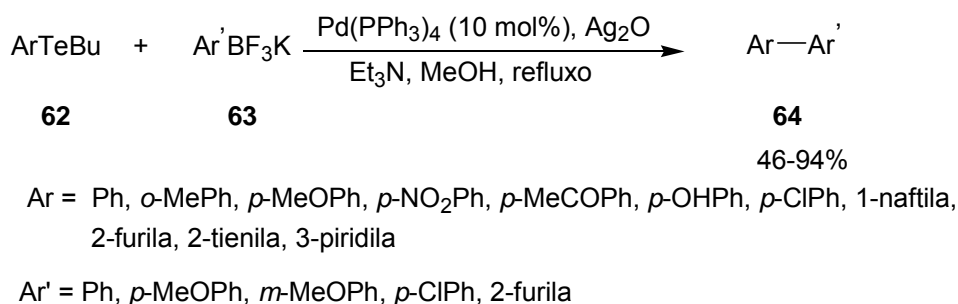
(RY)₂ = (PhSe)₂, (n-BuSe)₂, (PhTe)₂

R' = Ph, o-MePh, p-MeOPh, p-ClPh, p-MeCOPh, 2,6-(MeO)₂Ph,
(E)-Cl-(CH₂)₃CH=CH, (E)-PhCH=CH

Esquema 20

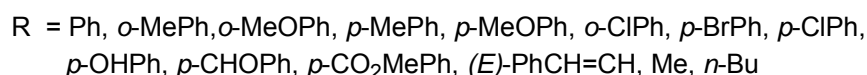
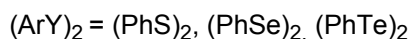
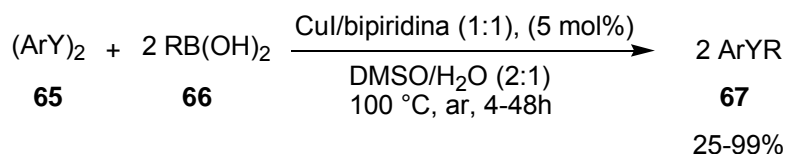
Uma metodologia para a formação de compostos biarílicos através de reações de acoplamento de Suzuki catalisadas por paládio foi desenvolvida por Stefani e colaboradores⁶⁴ no ano de 2006. Nesse protocolo, vários teluretos arílicos **62** foram empregados como eletrófilos para reagir com sais de ariltrifluorboratos de potássio **63**. O catalisador usado na reação foi Pd(PPh₃)₄, na quantidade de 10 mol%, Ag₂O foi utilizado como aditivo, Et₃N como base e MeOH como solvente. Os produtos biarílicos **64** foram obtidos em rendimentos de 46-94%. Através dessa metodologia, tanto grupos doadores como retiradores de elétrons e grupos na posição orto foram utilizados como substituintes em ambos substratos e os produtos foram obtidos em bons rendimentos. Entretanto, essa metodologia foi menos efetiva para a reação envolvendo compostos heteroarílicos como substratos (Esquema 21).

⁶⁴ Cella, R.; Cunha, R. L. O. R.; Reis, A. E. S.; Pimenta, D. C.; Klitzke, C. F.; Stefani H. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 244.



Esquema 21

Estudos de reações de acoplamento utilizando dicalcogenetos arílicos sob catálise de cobre foram realizados por Taniguchi.⁶⁵ Nesse trabalho, o autor relatou a obtenção de monocalcogenetos **67** a partir da reação entre os dicalcogenetos **65** (0,2 mmol) com os ácidos alquil, alquenil e arilborônicos **66** (0,6 mmol). A reação foi realizada na presença de CuI como catalisador, bipyridina como ligante, DMSO/H₂O como solventes e ar. Através dessa metodologia, foi possível a síntese de uma variedade de diorgano-monossulfetos, selenetos e teluretos não simétricos **67** em rendimentos que variaram de 25-99% (Esquema 22).



Esquema 22

⁶⁵ Taniguchi, N. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1241.

Capítulo 2

Apresentação e Discussão dos Resultados

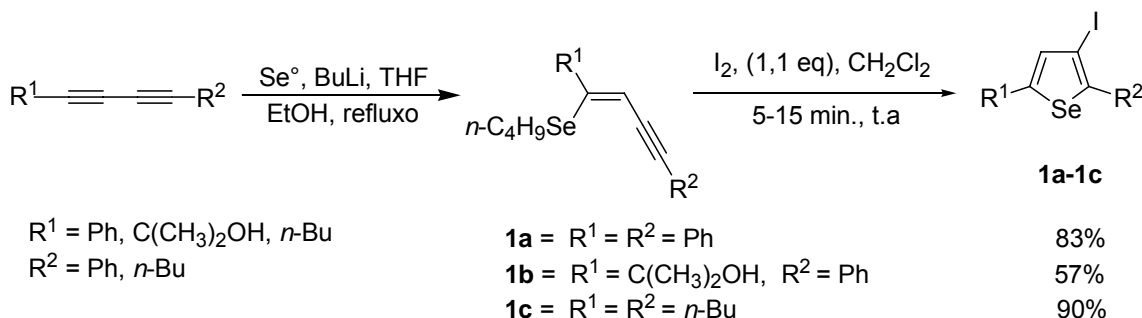
APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

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, serão relatados e discutidos os estudos das reações de acoplamento catalisadas por paládio, empregando 3-iodoselenofenos como eletrófilos e ácidos borônicos como nucleófilos.

2.1. SÍNTESE DOS PRINCIPAIS MATERIAIS DE PARTIDA

2.1.1. PREPARAÇÃO DO 3-IODOSELENOFENO **1a**, **1b** e **1c**

Primeiramente, a reação de hidroselenação de diinos proporcionou a formação dos compostos (*Z*)-selenoeninos.⁶⁶ Posterior reação de ciclização eletrofílica de (*Z*)-selenoeninos com 1,1 equivalentes de I₂ dissolvidos em CH₂Cl₂ levou a formação dos compostos: 2,5-difenil-3-iodoselenofeno **1a**, 2-(4-iodo-5-fenil-selenofen-2-il)-propan-2-ol **1b** e 2,5-dibutil-3-iodoselenofeno **1c**. Após purificação por cromatografia em coluna os produtos **1a-1c** foram obtidos em rendimentos de 57-93% (Esquema 23).⁶⁶



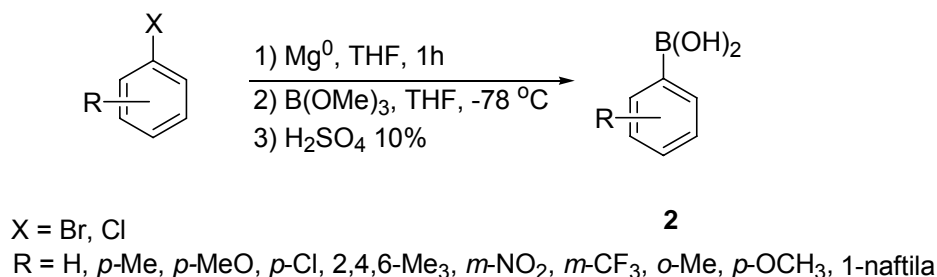
Esquema 23

2.1.2. PREPARAÇÃO DOS ÁCIDOS ARILBORÔNICOS

Os ácidos arilborônicos **2** 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 °C. Deixou-se a temperatura

⁶⁶ Alves D.; Luchese, C.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6726.

voltar à temperatura ambiente e adicionou-se H₂SO₄ 10% para efetuar a hidrólise (Esquema 24).⁶⁷



Esquema 24

2.2. REAÇÕES DE ACOPLAMENTO ENTRE 3-IOSELENOFENOS E ÁCIDOS BORÔNICOS

O nosso grupo de pesquisa vem atuando nos últimos anos na síntese,⁶⁸ aplicação sintética⁶⁹ e avaliação toxicológica e farmacológica⁷⁰ de compostos que contêm átomos de calcogênios. Em virtude disso, o presente trabalho propôs-se a examinar uma metodologia para promover reações de acoplamento entre eletrófilos que contêm selênio em sua estrutura e ácidos borônicos como nucleófilos.

Iniciamos este trabalho com o estudo da reação entre 3-iodoselenofeno **1a** e o ácido *p*-toluilborônico **2a**, em condição reacional anteriormente descrita por nosso grupo de pesquisa.^{14b} A reação foi realizada na presença de Pd(OAc)₂ como catalisador, K₂CO₃ como base, DME como solvente e refluxo.

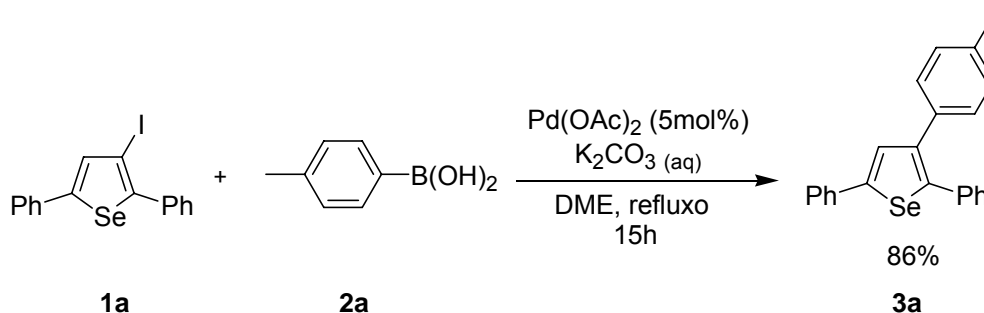
⁶⁷ (a) Gerrard, W. *The Chemistry of Boron*; Academic: New York, 1961. (b) Matteson, D. S. *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond*; Hartley, F.; Patai, S.; Eds.; Wiley: New York, 1987; Vol. 4, p 307.

⁶⁸ (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.

⁶⁹ (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.

⁷⁰ (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.; Fachineto, J. M.; Fávero, A. M.; Nogueira, C. W. *Chem. Bio. Interactions* **2005**, *151*, 159.

Utilizando esta condição reacional foi possível obter o produto de acoplamento **3a** em 86% de rendimento (Esquema 25).



Esquema 25

Utilizando-se esta metodologia, a qual foi anteriormente descrita na literatura, obteve-se o produto desejado em bom rendimento. Entretanto, com o objetivo de estudar o comportamento desta reação frente a outras condições, realizou-se vários testes reacionais para avaliar a influência de diferentes catalisadores de paládio, bases e solventes, visando a obtenção da condição ótima para a formação dos 3-arilselenofenos.

Primeiramente, os estudos estiveram focados na avaliação da eficiência da base. Para isso, foram utilizados 3-iodoselenofeno **1a** (0,25 mmol), ácido *p*-toluilborônico **2a** (0,35 mmol), Pd(OAc)₂ (5 mol%), em DME (2,5 mL), a temperatura ambiente. Após 30 minutos, foi adicionado uma solução aquosa de diferentes bases (1,2 mmol/0,6 mL) e a mistura reacional foi refluxada por 15 horas, como mostra a Tabela 1. A utilização de bases inorgânicas tais como: K₃PO₄, K₂CO₃, Na₂CO₃, Cs₂CO₃ e KOH proporcionaram bons rendimentos do produto de acoplamento (Tabela 1, exemplos 1-5). No entanto, o uso de K₃PO₄, uma base que apresenta baixo custo, foi a mais eficaz, fornecendo o produto **3a** em 95% de rendimento (Tabela 1, exemplo 1). A reação também foi realizada com a adição de base na ausência de H₂O e apenas 57% do produto desejado foi obtido (Tabela 1, exemplo 6).

A influência do solvente para a reação de acoplamento também foi verificada. Para tanto, foram utilizados 3-iodoselenofeno **1a** (0,25 mmol), ácido *p*-toluilborônico **2a** (0,35 mmol), Pd(OAc)₂ (5 mol%), solução aquosa de K₃PO₄ (1,2 mmol/0,6 mL), à temperatura de refluxo de diversos solventes. Os

resultados obtidos encontram-se na Tabela 1. O único solvente que proporcionou a formação do produto **3a** em um excelente rendimento foi DME (Tabela 1, exemplo 1). Quando se utilizou DMF, THF, 1,4-dioxano moderados rendimentos foram obtidos (Tabela 1, exemplos 7-9), enquanto que, outros solventes tais como MeOH, CH₂Cl₂ e tolueno forneceram baixos rendimentos do produto desejado (Tabela 1, exemplos 10-12).

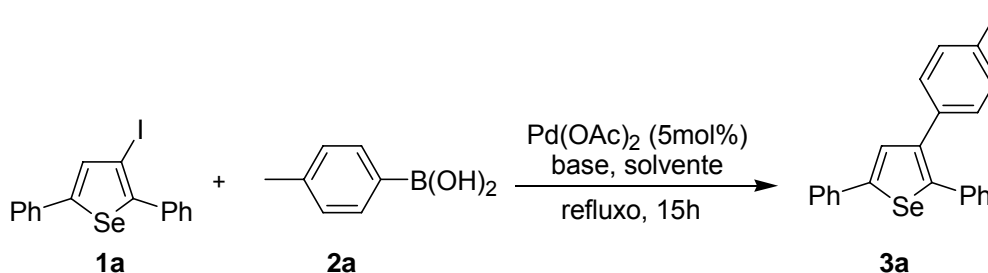


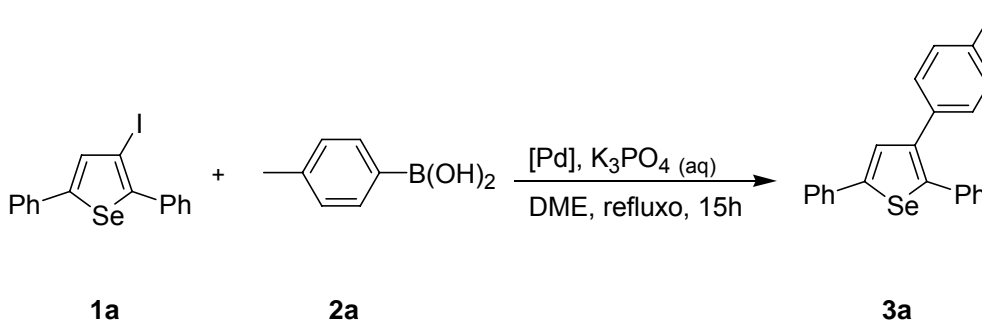
Tabela 1. Estudo da influência das bases e dos solventes na reação de acoplamento entre 3-iodoselenofeno **1a** e ácido *p*-toluilborônico **2a**.

#	Base	Solvente	Rendimento (%)
1	K ₃ PO ₄	DME	95
2	K ₂ CO ₃	DME	86
3	Na ₂ CO ₃	DME	70
4	Cs ₂ CO ₃	DME	73
5	KOH	DME	88
6 ^a	K ₃ PO ₄	DME	57
7	K ₃ PO ₄	THF	72
8	K ₃ PO ₄	DMF	73
9	K ₃ PO ₄	1,4-dioxano	76
10	K ₃ PO ₄	MeOH	38
11	K ₃ PO ₄	CH ₂ Cl ₂	55
12	K ₃ PO ₄	tolueno	50

^a K₃PO₄ foi adicionado na ausência de H₂O.

Estudos para avaliar a eficiência de diferentes catalisadores de paládio também foram realizados. Para isso, utilizou-se 3-iodoselenofeno **1a** (0,25 mmol), ácido *p*-toluilborônico **2a** (0,35 mmol), com diferentes sais de paládio, solução aquosa de K₃PO₄ (1,2 mmol/0,6 mL), DME (2,5 mL) e temperatura de refluxo (Tabela 2).

Tabela 2. Estudo da influência dos catalisadores na reação de acoplamento entre 3-iodoselenofeno **1a** e ácido *p*-toluilborônico **2a**.

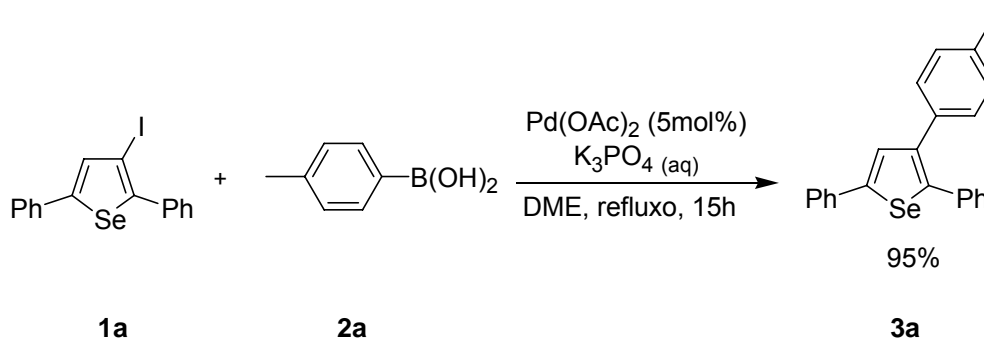


#	[Pd] (mol %)	Rend. (%)
1	Pd(PPh ₃) ₄ (5)	87
2	Pd(dba) ₂ (5)	89
3	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (5)	71
4	PdCl ₂ (PhCN) ₂ (5)	77
5	PdCl ₂ (5)	-
6	Pd(OAc) ₂ (5)	95
7	Pd(OAc) ₂ (2,5)	Traços
8	Pd(OAc) ₂ (1)	-

Analisando a Tabela 2, pode-se observar que catalisadores de Pd(0) e Pd(II) com diferentes ligantes foram testados. A utilização dos catalisadores Pd(PPh₃)₄, Pd(dba)₂, PdCl₂(PPh₃)₂ e PdCl₂(PhCN)₂ apresentaram moderada a boa atividade catalítica frente a esta reação (Tabela 2, exemplos 1-4). Porém,

quando se utilizou o catalisador PdCl₂ não foi verificada a formação do produto **3a** e quantidades significativas de 3-iodoselenofeno foram recuperadas (Tabela 2, exemplo 5). O melhor resultado foi obtido utilizando Pd(OAc)₂ na quantidade de 5 mol% como catalisador, o qual proporcionou o produto desejado em excelente rendimento, 95% (Tabela 2, exemplo 6). É importante ressaltar que, quando se reduziu a quantidade de catalisador de 5 para 2,5 mol%, apenas traços do produto foi observado e com 1 mol % de catalisador não houve formação do produto **3a** e quantidades significativas de 3-iodoselenofeno **1a** foram recuperadas em ambos casos (Tabela 1, exemplos 7-8).

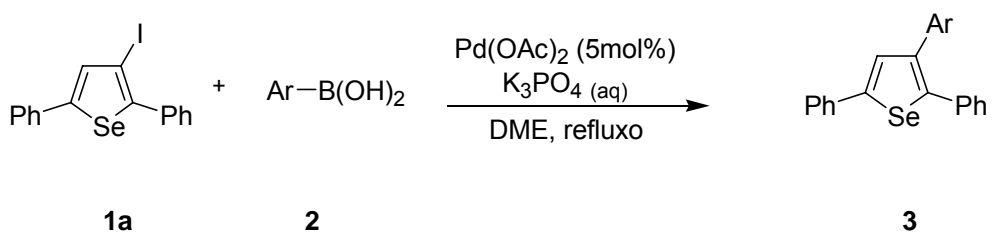
A análise detalhada das condições reacionais revelou que a condição ótima para a reação foi a adição da solução de 3-iodoselenofeno **1a** (0,25 mmol) em DME (2,5 mL), a uma mistura de Pd(OAc)₂ (5 mol%) e ácido *p*-toluilborônico **2a** (0,35 mmol) a temperatura ambiente. Após 30 minutos a essa temperatura, fez-se a adição da solução aquosa de K₃PO₄ (1,2 mmol/0,6 mL), e a mistura reacional foi refluxada por 15 horas. Usando esta condição reacional, o produto 2,5-difenil-3-*p*-toluil-selenofeno **3a** foi obtido em 95% de rendimento (Esquema 26).



Esquema 26

Obtida a melhor condição reacional para formação do 2,5-difenil-3-*p*-toluil-selenofeno **3a**, estendeu-se essa metodologia para diferentes ácidos borônicos, com a finalidade de verificar a eficiência desse protocolo (Tabela 3).

Tabela 3. 3-Arilselenofenos **3** preparados a partir da reação de acoplamento entre **1a** e Ácidos Arilborônicos **2**.



#	Ar	3-Arilselenofeno 3	Tempo (h)	Rend. (%)
1			15	95
2			4	90
3			3	80

Tabela 3. 3-Arilselenofenos **3** preparados a partir da reação de acoplamento entre **1a** e Ácidos Arilborônicos **2** (cont.).

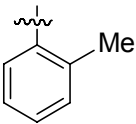
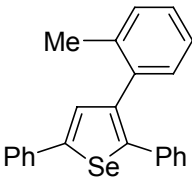
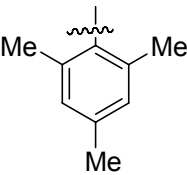
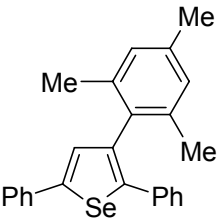
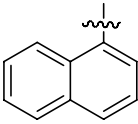
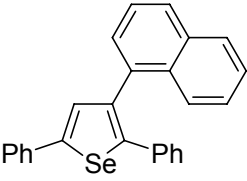
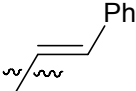
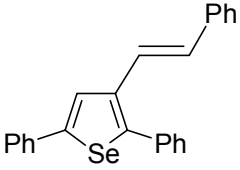
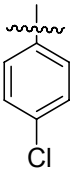
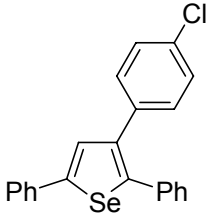
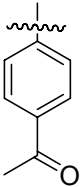
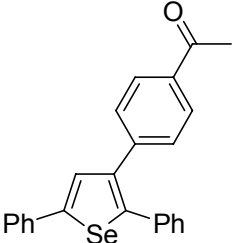
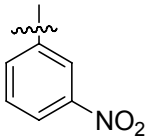
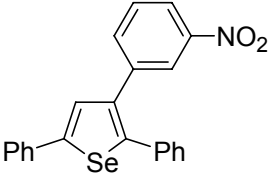
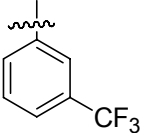
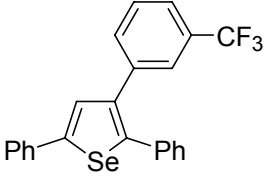
#	Ar	3-Arilselenofeno 3	Tempo (h)	Rend. (%)
4		 3d	3	66
5		 3e	15	74
6		 3f	3	73
7		 3g	1	88

Tabela 3. 3-Arilselenofenos **3** preparados a partir da reação de acoplamento entre **1a** e Ácidos Arilborônicos **2** (cont.).

#	Ar	3-Arilselenofeno 3	Tempo (h)	Rend. (%)
8		 3h	5	70
9		 3i	7	71
10		 3j	7	67
11		 3k	3	68

Analisando-se a Tabela 3, observa-se que a reação se procede de maneira efetiva para uma variedade de ácidos borônicos, sendo tolerável à presença de diversos grupos funcionais nos mesmos. No entanto, verificou-se que a reação é sensível ao efeito eletrônico dos substituintes presentes no ácido arilborônico. Quando se utilizaram os ácidos arilborônicos contendo os grupos doadores de elétrons (Me e OMe) na posição *para*, foram obtidos excelentes rendimentos do produto de acoplamento (Tabela 3, exemplos 1 e 2). Entretanto, quando os ácidos arilborônicos apresentavam grupos fortemente retiradores de elétrons, moderados rendimentos do produto desejado foram obtidos (Tabela 3, exemplos 9-11). A influência do efeito estérico para a reação de acoplamento também foi examinada. Ácidos borônicos contendo o grupo 2-metilfenila, mesetila e naftila, proporcionaram rendimentos mais baixos do produto **3** comparados ao ácido borônico não substituído (Tabela 3, exemplos 4-6 versus 3).

A diferenciação da reatividade dos átomos de cloro e iodo frente aos ácidos borônicos pode ser notada no acoplamento do ácido 4-clorofenilborônico com 3-iodoselenofeno **1a**. O produto **3h** foi obtido com rendimento de 70% e não houve a formação do produto de homoacoplamento do ácido borônico (Tabela 3, exemplo 8). É conhecido que cloretos de arila podem reagir com ácidos borônicos aromáticos na presença catalítica de paládio, formando os compostos biarílicos.⁷¹ Na reação apresentada, o átomo de cloro não afetou a reação.

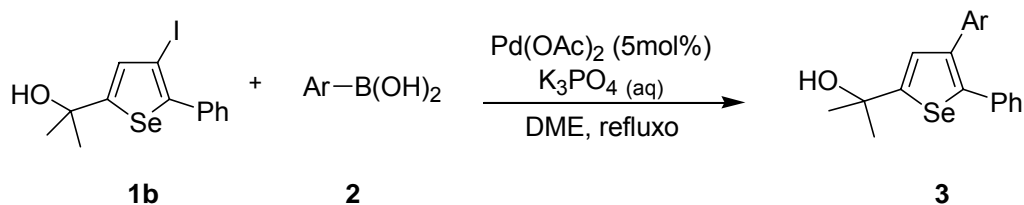
A utilização do ácido vinilborônico também mostrou ser eficiente para a reação de acoplamento proporcionando 88% de rendimento do produto **3g** em apenas 1 h de reação (Tabela 3, exemplo 7).

Na tentativa de ampliar os estudos das reações de acoplamento, a possibilidade de realizar a reação com outros 3-iodoselenofenos também foi investigada. Dessa forma, o substrato **1b**, o qual contém um grupo hidroxila em sua estrutura, foi empregado como eletrófilo, na reação de acoplamento com

⁷¹ (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.

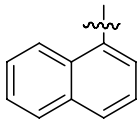
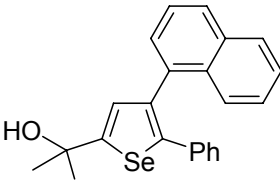
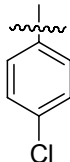
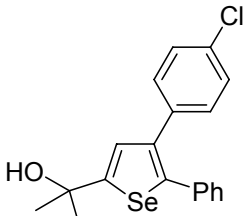
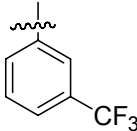
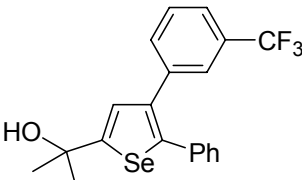
diferentes ácidos borônicos sob as mesmas condições reacionais pré-estabelecidas. Os dados obtidos estão resumidos na Tabela 4.

Tabela 4. 3-Arilselenofenos **3** preparados a partir da reação de acoplamento entre **1b** e Ácidos Arilborônicos **2**.



	Ar	3-Arilselenofeno 3	Tempo (h)	Rend. (%)
1			4	86
2			4	88
3			3	72

Tabela 4. 3-Arilselenofenos **3** preparados a partir da reação de acoplamento entre **1b** e Ácidos Arilborônicos **2** (cont.).

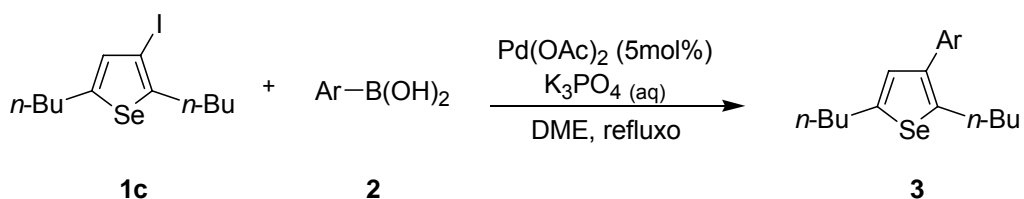
#	Ar	3-Arilselenofeno 3	Tempo (h)	Rend. (%)
4		 3o	5	78
5		 3p	6	72
6		 3q	5	96

Analisando-se a Tabela 4, observa-se que o substrato **1b** apresentou reatividade satisfatória na reação de acoplamento com ácidos arilborônicos. Ácidos borônicos contendo grupos doadores de elétrons proporcionaram os produtos **3l** e **3m** em 86 e 88% de rendimento (Tabela 4, exemplo 1 e 2).

Bons resultados também foram obtidos na presença de grupos neutro, impedido estericamente e retiradores de elétrons no ácido borônico (Tabela 4, exemplos 3-6).

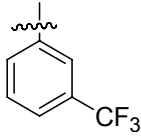
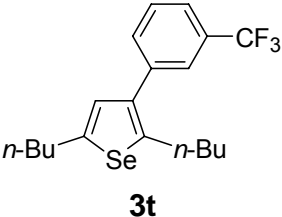
Finalmente, investigou-se o uso do substrato **1c**, o qual possui um grupo alquílico em sua estrutura, na reação de acoplamento com diferentes ácidos borônicos sob as mesmas condições reacionais pré-estabelecidas. Os dados obtidos estão resumidos na Tabela 5.

Tabela 5. 3-Arilselenofenos **3** preparados a partir da reação de acoplamento entre **1c** e Ácidos Arilborônicos **2**.



#	Ar	3-Arilselenofeno 3	Tempo (h)	Rend. (%)
1			15	52
2			15	54

Tabela 5. 3-Arilselenofenos **3** preparados a partir da reação de acoplamento entre **1c** e Ácidos Arilborônicos **2** (cont.).

#	Ar	3-Arilselenofeno 3	Tempo (h)	Rend. (%)
3			15	47

Investigando-se a Tabela 5, observa-se que moderados rendimentos foram obtidos utilizando-se o substrato **1c** na reação de acoplamento com ácidos borônicos contendo grupo doador, neutro e retirador de elétrons (Tabela 5, exemplos 1-3). Em todos os casos, foi necessário um maior tempo reacional para a reação se proceder e mesmo assim, quantidades de 3-iodoselenofeno **1c** foram recuperadas.

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 1 pode ser uma provável rota química para obtenção dos 3-arilselenofenos **3**. O ciclo catalítico apresentado na Figura 1 é semelhante ao proposto por Kotha e colaboradores para as reações de acoplamento entre haletos orgânicos e ácidos borônicos.^{22b}

O mecanismo é constituído de duas partes principais: a pré-ativação do catalisador de paládio e o ciclo catalítico. A pré-ativação envolve a transformação da espécie de paládio (II), Pd(OAc)₂ na espécie ativa de paládio (0). Esta ativação ocorre através da reação de homoacoplamento do ácido borônico, o qual produz a espécie ativa de paládio, Pd(0).

O ciclo representado consiste nas seguintes etapas: (I) Adição oxidativa de 3-iodoselenofeno **1 a-c** à espécie de Pd(0) ativa no ciclo catalítico. (II) Ocorre a remoção do haleto pela base para formar a espécie mais reativa de organopaládio. A base também coordena ao átomo de boro aumentando sua nucleofilicidade, facilitando assim, a transferência do grupo orgânico ligado ao boro ao centro eletrofílico. (III) Transmetalção do ácido aril borônico, ativado pela base K_3PO_4 . (IV) Ocorre a eliminação redutiva resultando na formação do produto biarílico **3** e restituição da espécie de Pd(0) ativa no ciclo catalítico.

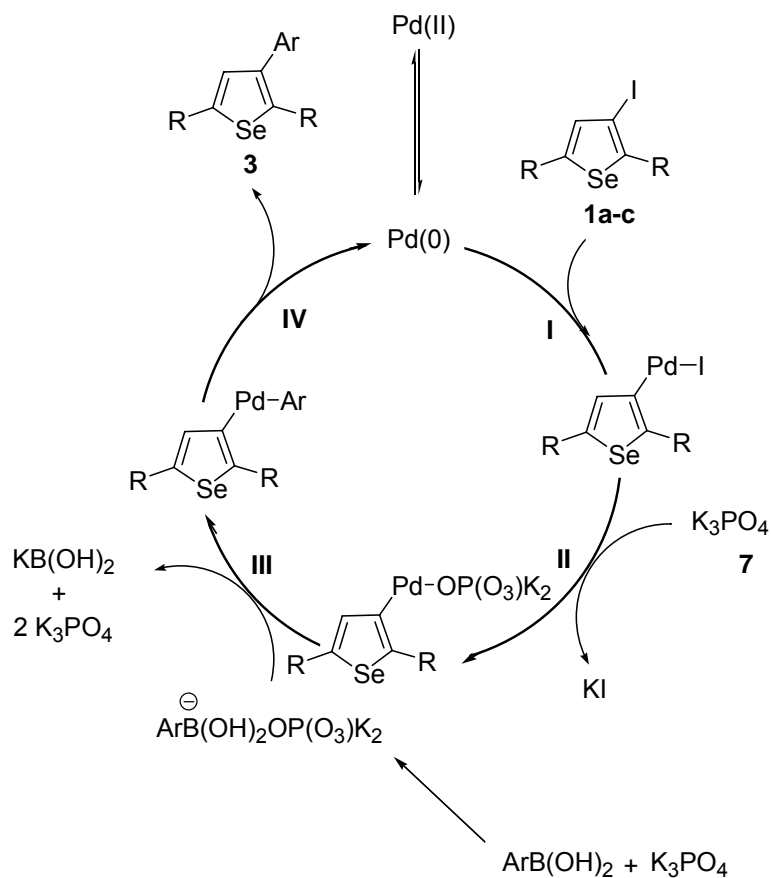


Figura 1

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 preparação de compostos heterobiarílicos, provenientes da reação de acoplamento de Suzuki entre derivados de 3-iodoselenofeno e ácidos borônicos, utilizando-se quantidade catalítica de Pd(OAc)₂.

Quando utilizou-se o 2,5-difenil-3-iodoselenofeno **1a**, a reação procedeu-se de maneira efetiva para uma variedade de ácidos borônicos, tolerando à presença de diversos grupos funcionais nos mesmos. No entanto, verificou-se que a reação foi sensível ao efeito eletrônico e estérico dos substituintes presentes no ácido arilborônico. Excelentes rendimentos do produto de acoplamento foram obtidos na presença de grupos doadores de elétrons no ácido borônico. Porém, quando grupos retiradores de elétrons ou estericamente impedidos estavam presentes no ácido borônico, moderados rendimentos do produto desejado foram obtidos.

O substrato 2-(4-iodo-5-fenil-selenofen-2-il)-propan-2-ol **1b** apresentou reatividade satisfatória na reação de acoplamento com os ácidos borônicos. Bons rendimentos do produto desejado foram obtidos na presença de grupos doadores e retiradores de elétrons ou estericamente impedidos no ácido borônico.

A utilização do substrato 2,5-dibutil-3-iodoselenofeno **1c** apresentou menor reatividade em detrimento aos compostos **1a** e **1b**, proporcionando os produtos de acoplamento em rendimentos moderados.

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

O trabalho apresentado nessa dissertação resultou na publicação de um artigo em periódico de nível internacional, *Synlett* **2008**, *1*, 119.

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 Brucker DPX, que operam na frequência de 200 MHz e 400 MHz, (Departamento de Química – UFSM). Os deslocamentos químicos (δ) estão relacionados em parte por milhão (PPM) em relação ao tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN ^1H e CDCl_3 para os espectros de RMN ^{13}C), colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singlete, d = duplete, t = tripleto, q = quarteto, m = multiplete), 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 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 m³/h.

3.1.4. Solventes e Reagentes.

Os solventes foram purificados e secos antes de serem utilizados, conforme as técnicas usuais.⁷² 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)⁷³ 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 Pd(PPh₃)₄⁷⁴

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 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 alto vácuo. Rendimento: 1,61g (80%).

⁷² Perrin, D. D.; Armarego, W. L. "Purification of Laboratory Chemicals" 4th ed. Pergamon Press, New York, 1996.

⁷³ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

⁷⁴ Coulson, R. D. *Inorg. Synt.* **1972**, *13*, 121.

3.2.2. Preparação do Complexo de Pd(dba)₂⁷⁵

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

3.2.3. Preparação do Complexo de PdCl₂(PPh₃)₂⁷⁶

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 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%).

3.2.4. Preparação do Complexo de PdCl₂(PhCN)₂⁷⁷

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

⁷⁵ Komiya, S. *Synthesis of Organometallic Compounds; A Practical Guide*; John Wiley & Sons Ed.; West Sussex, England, 1997.

⁷⁶ Hartley, F. R.; *Organometal. Chem. Rev. A.* **1970**, *6*, 119.

⁷⁷ Doyle, J. R.; Slade, P. E.; Jonassen, H. B. *Inorg. Synth.* **1960**, 216.

3.2.5. Preparação do 3-iodoselenofeno 1a, 1b e 1c⁶⁶

A uma solução do (*Z*)-selenoenino apropriado (5 mmol) em CH₂Cl₂ (30 mL) foi adicionado gradativamente 1,1 equivalentes de I₂ (5,5 mmol) dissolvidos em 70 mL de CH₂Cl₂. Manteve-se o sistema a temperatura ambiente sob agitação durante o tempo de 5 a 15 minutos. O excesso de I₂ foi removido lavando-se a mistura reacional com solução saturada de Na₂S₂O₃ (20 mL). Extraiu-se a mistura reacional com CH₂Cl₂ (3x 20 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e concentrada sob vácuo. Os produtos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna de gel de sílica utilizando-se um gradiente de hexano e acetato de etila como eluentes. Rendimento para os compostos: 2,5-difenil-3-iodoselenofeno **1a**: 1,90 g (93%), 2-(4-iodo-5-fenil-selenofen-2-il)-propan-2-ol **1b**: 1,11g (57%) e 2,5-dibutil-3-iodoselenofeno **1c**: 1,66g (90%).

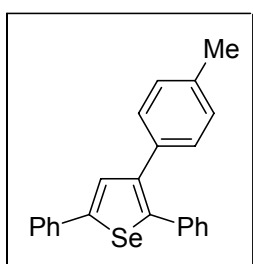
3.2.6. Procedimento geral para obtenção dos ácidos arilborônicos 2⁶⁷

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 Mg⁰ (0,48g, 20 mmol) em THF (40 mL). Deixou-se reagir por 1 hora. 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 -78 °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 °C e adicionou-se H₂SO₄ 10%. A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente foi retirado no rota-evaporador. Obteve-se um sólido branco amarelado. Rendimento na faixa de 60%.

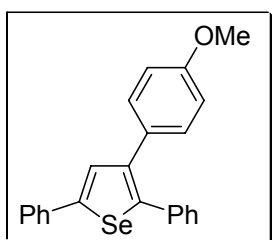
3.2.7. Procedimento geral para reações de acoplamento entre 3-iodoselenofeno 1a, 1b e 1c e ácidos borônicos 2 catalisadas por Pd(OAc)₂

Um tubo reacional de Schlenk, contendo Pd(OAc)₂ (0,003g, 5 mol%) e o ácido arilborônico 2 (0,35 mmol) foi evacuado e conectado a atmosfera de argônio. Em seguida adicionou-se a solução de 3-iodoselenofeno (0,25 mmol) em DME (2,5 mL). A seguir, agitou-se a solução resultante durante 30 minutos a temperatura ambiente e então fez-se a adição da solução básica de K₃PO₄ (0,254g, 1,2 mmol) em H₂O (0,6 mL). Após, aqueceu-se o sistema reacional a temperatura de refluxo e manteve-se a esta temperatura durante o tempo reacional necessário para cada substrato, conforme os dados apresentados nas Tabelas 3, 4 e 5. Após, resfriou-se o meio reacional a temperatura ambiente, diluiu-se com diclorometano (20 mL) e lavou-se com NH₄Cl (2x 20 mL). Em seguida 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 os solventes indicados para cada substrato, os quais serão indicados abaixo.

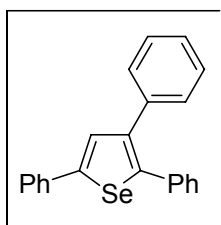
2,5-Difenil-3-*p*-toluil-selenofeno (3a)



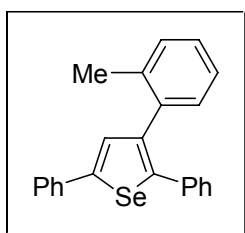
Hexano. Rendimento: 0,088g (95%). RMN ¹H: CDCl₃, 400 MHz, δ(ppm): 7,59-7,57 (m, 3H); 7,39-7,19 (m, 10H); 7,10-7,08 (m, 2H); 2,33 (s, 3H). RMN ¹³C: CDCl₃, 100 MHz, δ(ppm): 148,25; 140,84; 136,57; 136,33; 136,17; 134,72; 129,58; 129,25; 129,22; 129,06; 129,01; 128,92; 128,38; 127,64; 127,20; 126,02; 21,19. MS (EI, 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 373 (100); 282 (72); 205 (45); 128 (41); 91 (31); 77 (23).

2,5-Difenil-3-*p*-metoxi-fenil-selenofeno (3b)

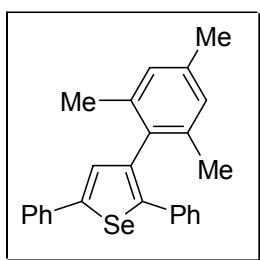
Hexano/Acetato de Etila (9,5:0,5). Rendimento: 0,088g (90%). RMN ^1H : CDCl_3 , 200 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 7,60-7,56 (m, 3H); 7,49-7,21 (m, 10H); 6,97-6,80 (m, 2H); 3,80 (s, 3H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 100 Mz, $\delta(\text{ppm})$: 158,56; 148,17; 143,14; 140,48; 136,36; 136,17; 130,24; 130,11; 129,53; 129,20; 128,92; 128,41; 127,64; 127,16; 126,00; 113,76; 55,18. MS (EI, 70 eV) m/z (intensidade relativa): 389 (100); 282 (55); 205 (47); 128 (50); 107 (64); 77 (23)

2,3,5-Trifenil-selenofeno (3c)

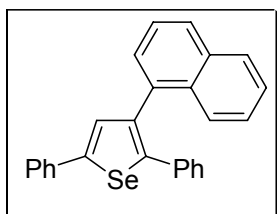
Hexano. Rendimento: 0,072g (80%). RMN ^1H : CDCl_3 , 200 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 7,62-7,57 (m, 3H); 7,43-7,21 (m, 13H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 100 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 148,43; 144,04; 140,90; 137,66; 136,17; 136,12; 129,47; 129,17; 128,93; 128,40; 128,33; 127,69; 127,28; 126,89; 126,03. MS (EI, 70 eV) m/z (intensidade relativa): 359 (100); 282 (61); 205 (64); 128 (45); 77 (23).

2,5-Difenil-3-*o*-toluil-selenofeno (3d)

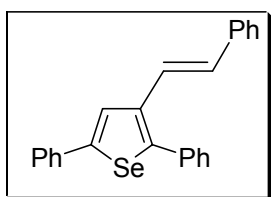
Hexano. Rendimento: 0,062g (66%). RMN ^1H : CDCl_3 , 400 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 7,59-7,56 (m, 2H); 7,42 (s, 1H); 7,38-7,35 (m, 2 H); 7,30-7,16 (m, 10H); 2,07 (s, 3H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 100 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 147,63; 144,39; 140,65; 137,95; 136,40; 136,38; 136,11; 130,24; 130,05; 129,93; 128,92; 128,38; 128,20; 127,62; 127,46; 127,08; 125,94; 125,79; 20,02. MS (EI, 70 eV) m/z (intensidade relativa): 373 (100); 282 (72); 205 (45); 128 (41); 91 (31); 77 (23).

2,5-Difenil-3-(2,4,6-trimetil-fenil)-selenofeno (3e)

Hexano. Rendimento: 0,074g (74%). RMN ^1H : CDCl_3 , 200 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 7,59-7,55 (m, 2H); 7,41-7,16 (m, 9H); 6,89 (s, 2H); 2,31 (s, 3H); 2,04 (s, 6H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 100 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 147,53; 143,84; 139,68; 136,90; 136,60; 136,52; 136,16; 134,79; 129,51; 128,92; 128,44; 128,31; 127,56; 127,43; 127,01; 125,83; 21,09; 20,35. MS (EI, 70 eV) m/z (intensidade relativa): 401 (100); 282 (73); 205 (60); 128 (78); 119 (44); 77 (29).

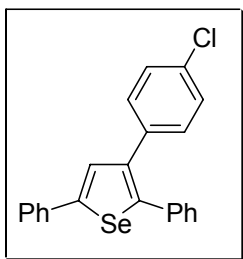
2,5-Difenil-3-naftil-selenofeno (3f)

Hexano. Rendimento: 0,073g (73%). RMN ^1H : CDCl_3 , 200 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 7,88-7,60 (m, 8H); 7,50-7,20 (10H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 100 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 148,56; 144,30; 140,74; 136,14; 136,12; 135,27; 133,49; 132,31; 129,69; 129,25; 128,96; 128,47; 127,95; 127,74; 127,70; 127,67; 127,65; 127,37; 126,06; 125,88. MS (EI, 70 eV) m/z (intensidade relativa): 409 (100); 282 (34); 205 (59); 128 (79); 77 (35).

2,5-Difenil-3-styryl-selenofeno (3g)

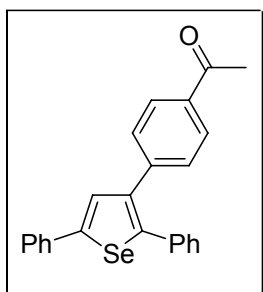
Hexano. Rendimento: 0,085g (88%). RMN ^1H : CDCl_3 , 400 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 7,86 (s, 1H); 7,63-7,22 (m, 15H); 7,12 (d, $J=16,31$ Hz, 1H); 7,05 (d, $J=16,31$ Hz, 1H). CDCl_3 , 100 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 148,49; 145,95; 137,74; 137,62; 136,09; 135,90; 129,67; 129,52; 128,94; 128,67; 127,86; 127,77; 127,41; 126,34; 126,22; 124,46; 123,34. MS (EI, 70 eV) m/z (intensidade relativa): 385 (100); 282 (66); 205 (58); 128 (70); 102 (68); 77 (14).

3-*p*-Cloro-fenil-2,5-difenil selenofeno (3h)



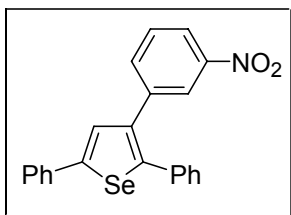
Hexano. Rendimento: 0,069g (70%). RMN ¹H: CDCl₃, 200 MHz, δ(ppm): 7,59-7,54 (m, 3H); 7,45-7,24 (m, 12H). RMN ¹³C: CDCl₃, 50 MHz, δ(ppm): 148,82; 144,43; 139,49; 136,03; 135,90; 135,82; 132,76; 130,44; 129,20; 128,97; 128,95; 128,91; 128,55; 127,83; 127,50; 126,02. MS (EI, 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 358 (100); 282 (66); 205 (39); 128 (47); 111 (53); 77 (35).

1-[4-(2,5 Difenil-selenofen-3il)-fenil]-etanona (3i)



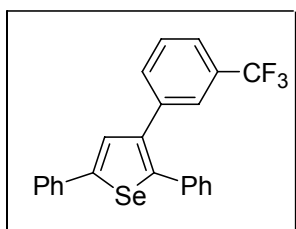
Hexano/Acetato de Etila (9:1). Rendimento: 0,071g (71%). RMN ¹H: CDCl₃, 200 MHz, δ(ppm): 7,89-7,85 (m, 2H); 7,61-7,56 (m, 3H), 7,44-7,32 (m, 5H), 7,26 (s, 5H). 2,59 (3H). RMN ¹³C: CDCl₃, 100 MHz, δ(ppm): 197,67; 149,17; 145,54; 142,48; 139,64; 135,84; 135,75; 135,43; 129,29; 129,24; 128,99; 128,71; 128,60; 128,44; 127,91; 127,67; 126,06; 26,55. MS (EI, 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 401 (100); 282 (32); 205 (62); 128 (59); 119 (28); 77 (39).

2,5-Difenil-3-*m*-nitro-fenil-selenofeno (3j)



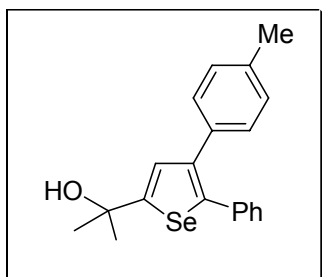
Hexano/Acetato de Etila (9:1). Rendimento: 0,067g (67%). RMN ¹H: CDCl₃, 200 MHz, δ(ppm): 8,23-8,07 (m, 2H); 7,61-7,26 (m, 13H). RMN ¹³C: CDCl₃, 100 MHz, δ(ppm): 149,67; 148,33; 145,88; 139,24; 138,16; 135,66; 135,33; 129,24; 129,15; 129,04; 128,75; 128,25; 128,06; 127,94; 126,09; 123,82; 121,75. MS (EI, 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 404 (100); 282 (55); 205 (71); 128 (62); 122 (38); 77 (29).

2,5-Difenil-3-*m*-trifluorometil-fenil-selenofeno (3k)



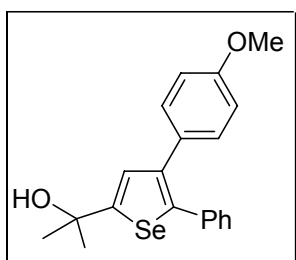
Hexano. Rendimento: 0,073g (68%). RMN ¹H: CDCl₃, 200 MHz, δ(ppm): 7,62-7,58 (m, 4H), 7,54-7,31 (m, 7H), 7,26 (s, 5H). RMN ¹³C: CDCl₃, 100 MHz, δ(ppm): 149,22; 145,24; 139,22; 138,35; 135,86; 135,59; 132,53; 130,77 (q, *J* = 32,20 Hz); 129,24; 129,02; 128,74; 128,66; 128,60; 127,93; 127,71; 126,09; 125,96 (q, *J* = 3,83 Hz); 124,03 (q, *J* = 272,20 Hz); 123,56 (q, *J* = 3,83 Hz). MS (EI, 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 427 (100); 358 (56); 282 (68); 205 (52); 145 (25); 128 (31); 77 (17).

2-(5-Fenil-4-*p*-toluol-selenofen-2-il)-propan-2-ol (3l)



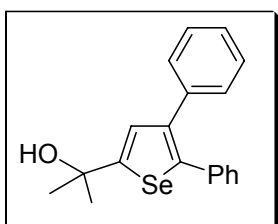
Hexano/Acetato de Etila (9:1). Rendimento: 0,077g (86%). RMN ¹H: CDCl₃, 200 MHz, δ(ppm): 7,26-7,03 (m, 10H); 2,31 (s, 3H); 2,26 (s, 1H); 1,70 (s, 6H). RMN ¹³C: CDCl₃, 100 MHz, δ(ppm): 160,04; 142,54; 139,30; 136,49; 136,34; 134,84; 129,29; 128,95; 128,31; 128,040; 127,01; 72,91; 32,25; 21,13. MS (EI, 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 337 (100); 295 (72); 204 (55); 128 (39); 91 (48); 77 (35).

2-(4-*p*-metoxi-fenil-5-fenil-selenofen-2-il)propan-2-ol (3m)



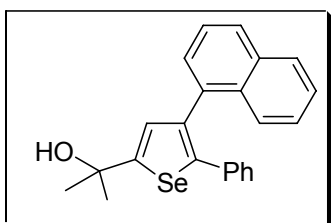
Hexano/Acetato de Etila (8:1). Rendimento: 0,082g (88%). RMN ¹H: CDCl₃, 200 MHz, δ(ppm): 7,28-7,13 (m, 8H); 6,82-6,75 (m, 2H); 3,78 (s, 3H); 2,20 (s, 1H); 1,70 (s, 6H). RMN ¹³C: CDCl₃, 100 MHz, δ(ppm): 159,94; 158,36; 142,08; 138,90; 136,49; 130,23; 130,18; 129,21; 128,33; 127,99; 126,98; 113,67; 72,92; 55,16; 32,25. MS (EI, 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 353 (100); 311 (72); 280 (18); 204 (63); 128 (68); 107 (52); 77 (21).

2-(4,5-Difenil-selenofen-2-il)-propan-2-ol (3n)



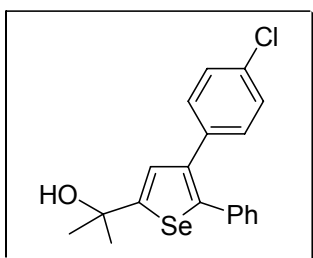
Hexano/Acetato de Etila (9:1). Rendimento: 0,061g (72%).
 RMN ^1H : CDCl_3 , 200 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 7,56-7,09 (m, 11H); 2,21 (s, 1H); 1,71 (s, 6H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 50 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 160,22; 143,07; 139,38; 137,79; 136,55; 129,26; 129,14; 128,35; 128,26; 127,95; 127,11; 126,71; 72,96; 32,29. MS (EI, 70 eV) m/z (intensidade relativa): 323 (100); 281 (46); 205 (75); 128 (68); 77 (42).

2-(4-naftalen-1-il-5-fenil-selenofen-2-il)propan-2-ol (3o)

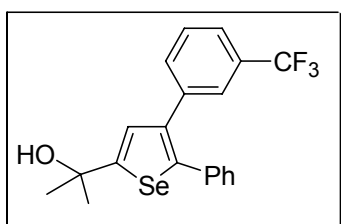


Hexano/Acetato de Etila (9:1). Rendimento: 0,077g (78%).
 RMN ^1H : CDCl_3 , 200 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 7,80-7,65 (m, 4H); 7,48-7,15 (m, 9H); 2,20 (s, 1H); 1,74 (s, 6H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 100 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 160,36; 143,37; 139,20; 136,30; 135,38; 133,44; 132,18; 129,25; 128,38; 128,33; 128,12; 127,88; 127,66; 127,63; 127,57; 127,18; 126,01; 125,77; 72,99; 32,31. MS (EI, 70 eV) m/z (intensidade relativa): 374 (100); 332 (21); 205 (60); 128 (74); 77 (23).

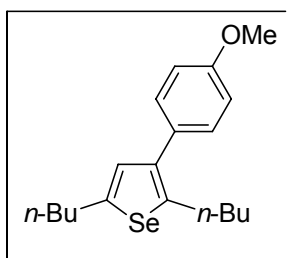
2-(4-p-cloro-fenil-5-fenil-selenofen-2-il)-propan-2-ol (3p)



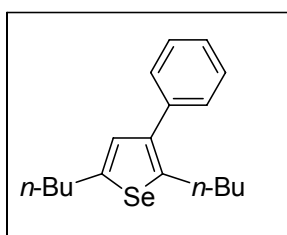
Hexano/Acetato de Etila (9:1). Rendimento: 0,068g (72%).
 RMN ^1H : CDCl_3 , 200 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 7,51-7,09 (m, 10H); 2,19 (s, 1H); 1,71 (s, 6H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 50 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 160,67; 143,58; 138,05; 136,23; 136,07; 132,61; 130,42; 129,25; 128,47; 128,49; 127,44; 127,34; 72,98; 32,33. MS (EI, 70 eV) m/z (intensidade relativa): 357 (100); 315 (27); 205 (65); 111 (42); 128 (81); 77 (40).

2-[5-fenil-(4-*m*-trifluorometil-fenil)-selenofen-2-il]-propan-2-ol (3q)

Hexano/Acetato de Etila (9:1). Rendimento: 0,098g (96%). RMN ^1H : CDCl_3 , 200 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 7,53-7,09 (m, 10H); 2,26 (s, 1H); 1,72 (6H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 100 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 161,05; 144,34; 138,47; 137,75; 135,77; 132,49; 130,65 (q, $J = 32,20$ Hz); 129,23; 128,62; 128,51; 127,50; 127,08; 126,72 (q, $J = 272,20$ Hz); 125,76 (q, $J = 3,83$ Hz); 123,34 (q, $J = 3,83$ Hz); 73,01; 32,34. MS (EI, 70 eV) m/z (intensidade relativa): 391 (100); 348 (61); 204 (39); 128 (71); 145 (18); 77 (30).

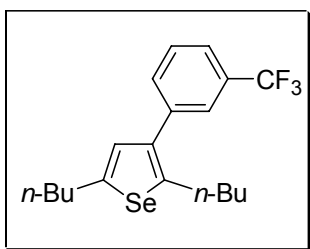
2,5-Dibutil-3-*p*-metoxi-fenil-selenofeno (3r)

Hexano. Rendimento: 0,045g (52%). RMN ^1H : CDCl_3 , 200 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 7,24 (d, $J = 8,67$ Hz, 2H); 6,91 (d, $J = 8,67$ Hz, 2H); 6,8 (s, 1H); 3,82 (s, 3H); 2,81 (t, $J = 7,20$ Hz, 4H); 1,73-1,54 (m, 4H); 1,51-1,26 (m, 4H); 0,97-0,84 (m, 6H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 100 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 158,20; 148,06; 144,88; 139,15; 130,78; 129,84; 129,22; 113,56; 55,20; 35,67; 34,50; 32,37; 30,51; 22,22; 22,42; 13,84. MS (EI, 70 eV) m/z (intensidade relativa): 349 (100); 243 (17); 213 (18); 205 (48); 128 (75); 185 (42); 107 (65); 77 (44).

2,5-Dibutil-3-fenil-selenofeno (3s)

Hexano. Rendimento: 0,043g (54%). RMN ^1H : CDCl_3 , 200 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 7,62-7,25 (m, 5H); 6,86 (s, 1H); 2,83 (t, $J = 7,64$ Hz, 4H); 1,74-1,55 (m, 4H); 1,51-1,26 (m, 4H); 0,98-0,83 (m, 6H). RMN ^{13}C : CDCl_3 , 100 MHz, $\delta(\text{ppm})$: 148,33; 145,65; 139,61; 138,25; 129,11; 128,83; 128,16; 126,43; 35,71; 34,51; 32,38; 30,50; 22,42; 22,23; 13,85. MS (EI, 70 eV) m/z (intensidade relativa): 319 (100); 243 (34); 213 (31); 205 (59); 128 (68); 185 (39); 157 (30); 77 (27).

2,5-Dibutil-3-*m*-trifluorometil-fenil-selenofeno (3t)



Hexano. Rendimento: 0,046g (47%). RMN ¹H: CDCl₃, 200 MHz, δ(ppm): 7,83-7,50 (m, 4H); 6,85 (s, 1H); 2,87-2,76 (m, 4H); 1,74-1,52 (m, 4H); 1,51-1,26 (m, 4H); 0,98-0,83 (m, 6H). RMN ¹³C: CDCl₃, 100 MHz, δ(ppm): 149,18; 146,74; 138,97; 138,17; 132,06; 132,61 (q, *J*= 31,79 Hz); 128,63; 128,53; 125,41 (q, *J*= 3,53 Hz); 124,19 (q, *J*= 271,97 Hz); 123,18 (q, *J*= 3,53 Hz); 35,63; 34,54; 32,36; 30,41; 22,35; 22,23; 13,83; 13,75. MS (EI, 70 eV) *m/z* (intensidade relativa): 387 (100); 243 (21); 213 (29); 205 (44); 126 (60); 185 (43); 145 (39); 77 (31).

Referências Bibliográficas

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457. (b) Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359. (c) Stanforth, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 263.
- 2 Li, J.; Gribble, G. W. *Palladium in Heterocyclic Chemistry*, Pergamon: Amesterdam, 2000.
- 3 (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.
- 4 (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.
- 5 Matsuura, H.; Saxena, G.; Farmer, S. W.; Hancock, R. E.; Towers, G. H. N. *Plant. Med.* **1996**, *62*, 6566.
- 6 Chan, G. F.; Q.; Towers, G. H. N.; Mitchell, J. C. *Photochemistry* **1975**, *14*, 2295.
- 7 Iyengar, S.; Arnason, J. T.; Philogene, B. J. R.; Murand, P.; Werstink, N. H.; Timmins, G. *Pesticide Biochem. Physiol.* **1987**, *29*, 1.
- 8 Hudson, J. B.; Graham, E. A.; Towers, G. H. N.; Rossi, R.; Carpita, A.; Neri, D. *Chemosphere* **1989**, *19*, 1329.
- 9 (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.
- 10 Gronowits, S. *Phosphorus, Sulphur and Silicon* **1998**, *136*, 59.
- 11 (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.
- 12 Abdel-Hafez, S. H. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 396.

- 13 (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.* **2005**, *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.
- 14 (a) Barros, O. S. D.; Favero, A.; Nogueira, C. W.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2179. (b) Prediger, P.; Moro, A. V.; Nogueira, C. W.; Savegnago, L.; Menezes, P. H.; Rocha, J. B. T.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3786.
- 15 Barros, O. S. D.; Nogueira, C. W.; Stangherlin, E. C.; Menezes, P. H.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1552.
- 16 Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2647.
- 17 Suzuki, A. *Chem. Commun.* **2005**, 4759.
- 18 (a) Negishi, E.; Baba, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6729. (b) Negishi, E.; King, A.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821.
- 19 (a) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4992. (b) Scott, W.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3033.
- 20 (a) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918. (b) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 268.
- 21 (a) Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374. (b) Tamao, K.; Zembayashi, M.; Kiso, Y.; Kumada, M. *J. Organomet. Chem.* **1973**, *55*, 91.
- 22 (a) Miyaura, N. *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*, 11. (b) Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633. (c) Bellina, F.; Carpita, A.; Rossi, R. *Synthesis* **2004**, *15*, 2419. (d) Litte, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem, Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176.
- 23 (a) Suzuki, A. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Diederich, F.; Stang, P. J.; Eds.; Wiley/VHC: New York, 1998; Cap. 2.

- 24 (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.
- 25 (a) Nicolau, K. C.; Boddy, C. N. C.; Brase, S.; Winssinger, N. *Angew. Chem, Int. Ed.* **1999**, 38, 2096. (b) Baudoin, O.; Cesario, M.; Guenard, D.; Gueritte, F. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1199. (c) Pu, L. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 2405. (d) Tsuji, J. In *Palladium Reagents and Catalysts*; John Wiley and Sons: New York, 1995.
- 26 Wolfe, J. P.; Singer, R. A.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9550.
- 27 Bringmann, G.; Gunther, C.; Ochese, M.; Schupp, O.; Tasler, S. In *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*; Herz, W., Falk, H.; Kirby, G. W.; Moore, R.; E.; Eds.; Springer: New York, 2001; Vol. 82, p 1-293.
- 28 Suzuki, A.; Yanagi, T.; Miyaura, N. *Synth. Commun.* **1981**, 11, 513.
- 29 Liu, L.; Zhang, Y.; Wang, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6122.
- 30 (a) Litke, A. F.; G. C. *Angew. Chem, Int. Ed.* **2002**, 41, 4176. (b) Yin, J.; Rainka, M. P.; Zhang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1162.
- 31 Li, S.; Lin, Y.; Cao J.; Zhang, S. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4067.
- 32 Wallow, T. I.; Novak, B. M. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5034.
- 33 Wolfe, J. P.; Singer, R. A.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9550.
- 34 Littke, A. F.; Dai, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 122, 4020.
- 35 Genet, J.; Savignac, M. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 305.
- 36 Li, Y.; Hong, X. M.; Collard, D. M.; El-Sayed, M. A. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2385.
- 37 (a) Gulyas, H.; Szollosy, A.; Hanson, B. E.; Bakos, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2543. (b) Brauer, D. J.; Hingst, M.; Kottsieper, K. W.; Like, C.; Nickel, T.; Tepper, M.; Stelzer, O.; Sheldrick, W. S. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 645, 14.
- 38 Malleron, J.-L.; Fiaud, J.-C.; Legros, J.-Y. *Handbook of Palladium Catalysed Organic Reactions*, Academic Press, San Diego, 1997.

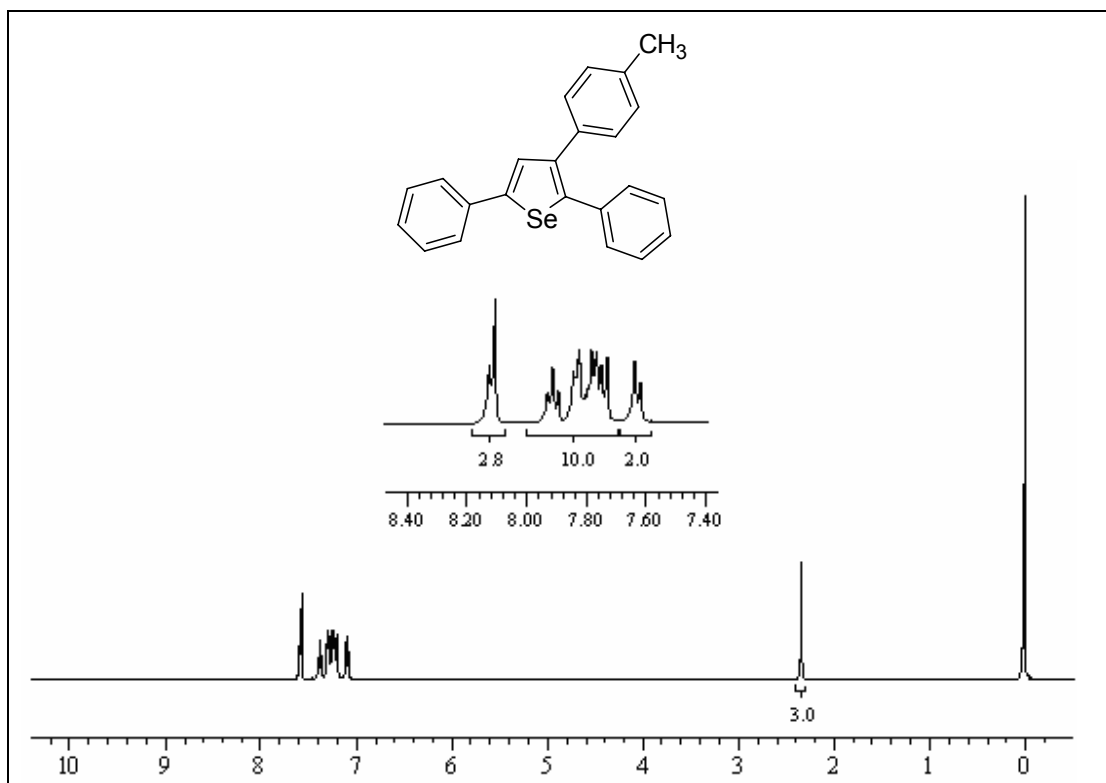
- 39 Demir, A. S.; Tural, S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4156.
- 40 Holland, G. F. U. S. Patent, 4,282,242, 1981; *Chem. Abstr.* **1981**, *95*, 187068e.
- 41 Nippon Soda Co., Ltd. Japanese Patent 81 79,672, 1981; *Chem. Abstr.* **1981**, *95*, 187069f.
- 42 Umio, S.; Kariyone, K. Japanese Patent 68 14,699, 1968; *Chem Abstr.* **1969**, *70*, 87560z.
- 43 Anderson, H. J.; Loader, C. E.; Xu, R. X.; Lê, N.; Cogan, N. J.; McDonald, R.; Edwards, L. G. *Can J. Chem.* **1985**, *63*, 869.
- 44 Liu, J.-H.; Chan, H.-W.; Wong, H. N.C. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3274.
- 45 Shröter, S.; Bach, Thorsten. *Synlett* **2005**, 1957.
- 46 Smith, G.F. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1963**, *2*, 287.
- 47 Handy, S. T.; Sabatini, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1537.
- 48 Press, J. B. In *The Chemistry of Heterocyclic compounds: Thiophene and Its Derivatives*; Gronowitz, S., Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 1991: Vol. 44, Part 4, p 397.
- 49 (a) Bloor, D. *Chem. Ber.* **1995**, *31*, 385. (b) Bryce, M. R. *Chem. Ber.* **1998**, *24*, 781. (c) Cowan, D. O.; Wlygul, F. M. *Chem. Eng. News* **1986**, *64*, 28.
- 50 Nalwa, H. S. *Adv. Mater.* **1993**, *5*, 341. (b) Fichou, D.; Garnier, F.; Charra, F.; Kajzar, F.; Messier, J. In *Organic Materials for Non-linear Optics*; 1989; pp 176.
- 51 Ye, X-S.; Wong, H. N. C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1940.
- 52 Vachal, P.; Toth, L. M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7157.
- 53 Takimiya, K.; Niihara, N.; Otsubo, T. *Synthesis* **2005**, *10*, 1589.
- 54 *The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses, and Applications*; Eicher, T.; Hauptmann, S., Wiley-VCH: Weinheim, 2003.
- 55 (a) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Katrizky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V., Eds.; Pergamon: New York, 1996, Vol. 2. (b) *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Katrizky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V., Eds.; Pergamon: New York, 1984, Vol. 4. (c) Shipman, M. *Contemp. Org. Synth.* **1995**, *2*, 1.

- 56 Bussolari, J. C.; Rehoborn, D. C. *Org. Lett.* **1999**, *7*, 965.
- 57 Stanetty, P.; Kolodziejczyk, K. Roiban, G.-D.; Mihovilovic, M. D. *Synlett* **2006**, *5*, 789.
- 58 Tseng, J.-C.; Chen, J.-H.; Luh, T.-Y. *Synlett* **2006**, *8*, 1209.
- 59 (a) Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255.
(b) Nogueira, C. W.; Quinhonhes, E. B.; Jung, E. A. C.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Inflammation Res.* **2003**, *52*, 56.
- 60 (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.
- 61 (a) Nicolaou, K. C.; Petasis, 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.
- 62 Kang, S.- K.; Hong, Y.- T.; Kim, D.- H.; Lee, S.- H. *J. Chem. Research (S)* **2001**, 283.
- 63 Wang, L.; Wang, M.; Huang, F. *Synlett* **2005**, *13*, 2007.
- 64 Cella, R.; Cunha, R. L. O. R.; Reis, A. E. S.; Pimenta, D. C.; Klitzke, C. F.; Stefani H. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 244.
- 65 Taniguchi, N. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1241.
- 66 Alves D.; Luchese, C.; Nogueira, C. W.; Zeni, G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6726.
- 67 (a) Gerrard, W. *The Chemistry of Boron*; Academic: New York, 1961. (b) Matteson, D. S. *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond*; Hartley, F.; Patai, S.; Eds.; Wiley: New York, 1987; Vol. 4, p 307.
- 68 (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.

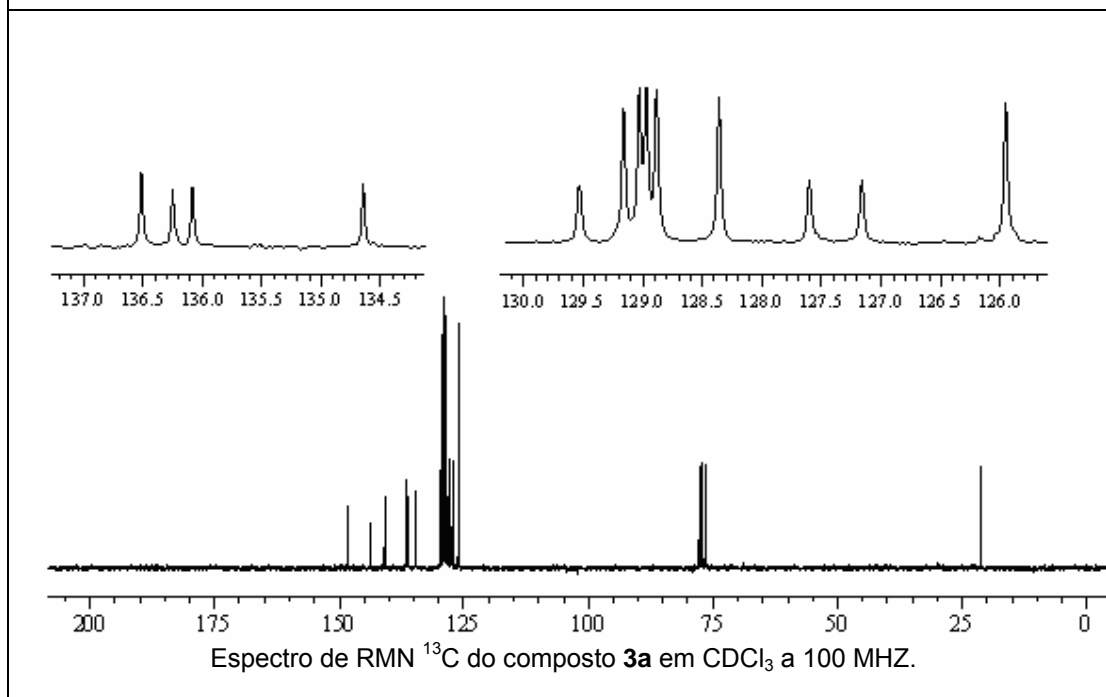
- W.; Braga, A. L.; Menezes, P. H.; Stefani, H. A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1135. (c) Zeni, G.; Barros, O. S. D.; Moro, A. V.; Braga, A. L.; Peppe, C. *Chem. Commun.* **2003**, 1258. (d) Barros, O. S. D.; Lang, E. S.; Peppe, C.; Zeni, G. *Synlett* **2003**, 1725.
- 69 (a) Silveira, C. C.; Braga, A. 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. (b) Zeni, G.; Stracke, M. P.; Lissner, E.; Braga, A. L. *Synlett* **2003**, 1880. (c) Zeni, G.; Nogueira, C. W.; Pena, J. M.; Pilissão, C.; Menezes, P. H.; Braga, A. L.; Rocha, J. B. T. *Synlett* **2003**, 579. (d) Silveira, C. C.; Braga, A. L.; Guerra, R. B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3395. (e) Zeni, G.; Perin, G.; Cella, R.; Jacob, R. G.; Braga, A. L.; Silveira, C. C.; Stefani, H. A. *Synlett* **2002**, 975. (f) Zeni, G.; Alves, D.; Pena, J. M.; Braga, A. L.; Stefani, H. A.; Nogueira, C. W. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 803.
- 70 (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.; Fachineto, J. M.; Fávero, A. M.; Nogueira, C. W. *Chem. Bio. Interactions* **2005**, 151, 159.
- 71 (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.
- 72 Perrin, D. D.; Armarego, W. L. "Purification of Laboratory Chemicals" 4th ed. Pergamon Press, New York, 1996.
- 73 Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923.
- 74 Coulson, R. D. *Inorg. Synt.* **1972**, 13, 121.
- 75 Komiyama, S. *Synthesis of Organometallic Compounds; A Practical Guide*; John Wiley & Sons Ed.; West Sussex, England, 1997.
- 76 Hartley, F. R.; *Organometal. Chem. Rev. A.* **1970**, 6, 119.
- 77 Doyle, J. R.; Slade, P. E.; Jonassen, H. B. *Inorg. Synth.* **1960**, 216.

Capítulo 4

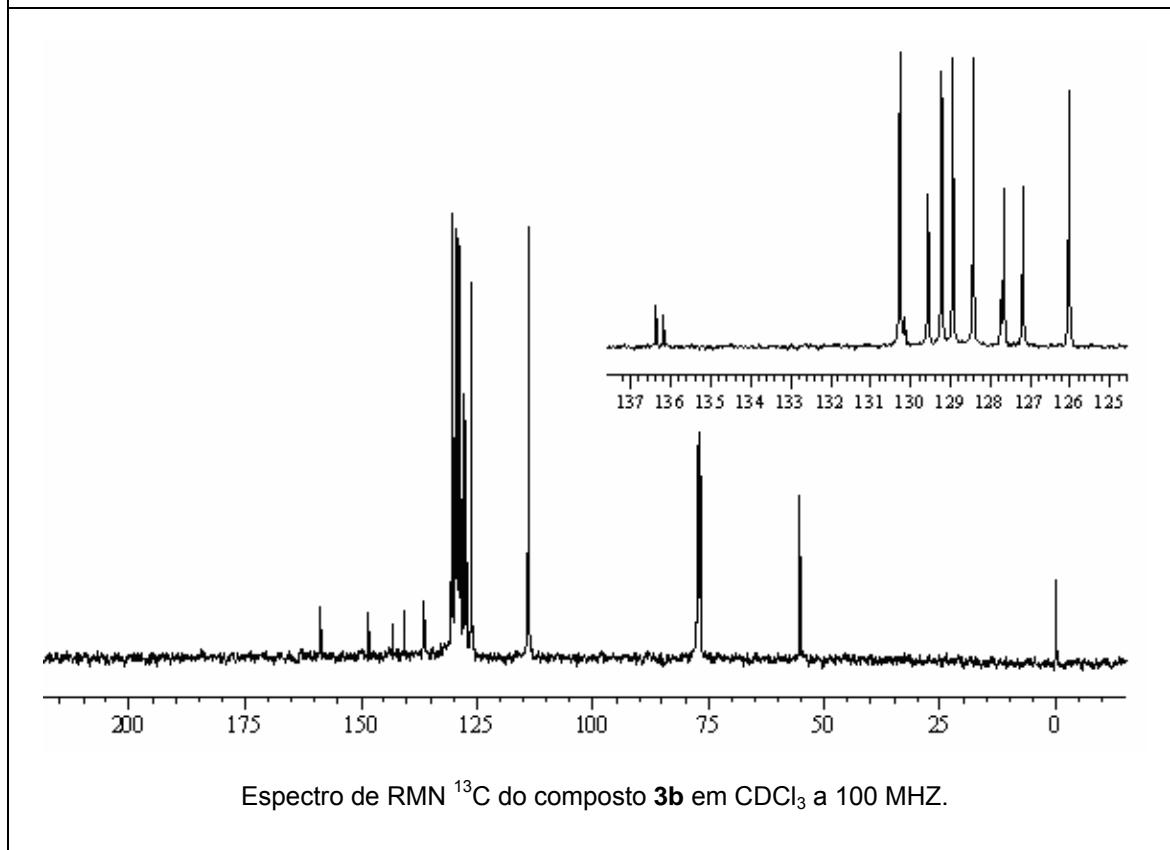
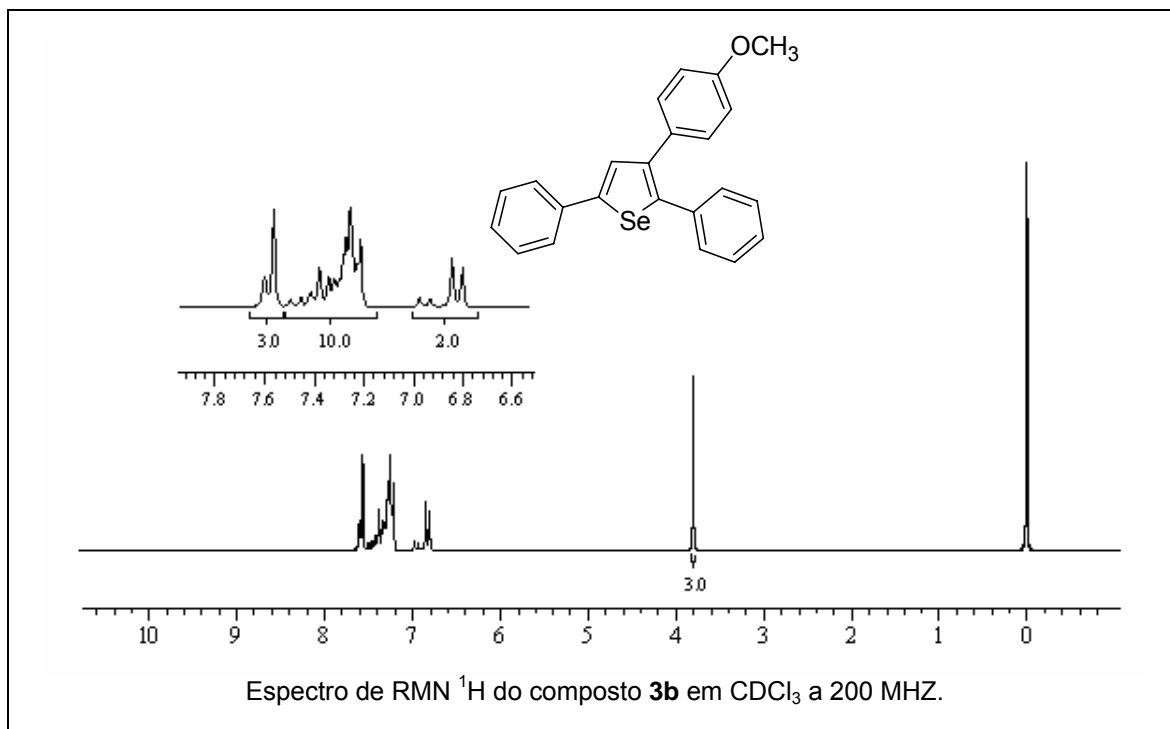
Espectros Seleccionados

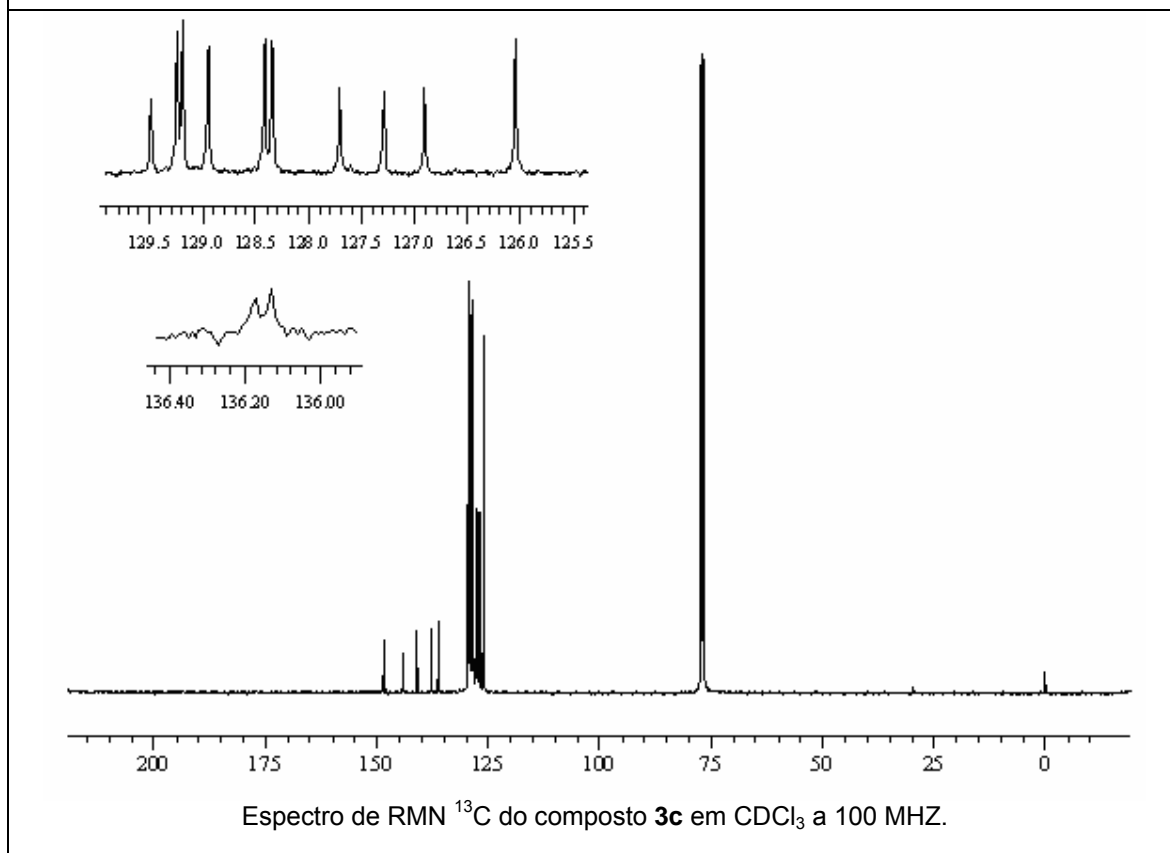
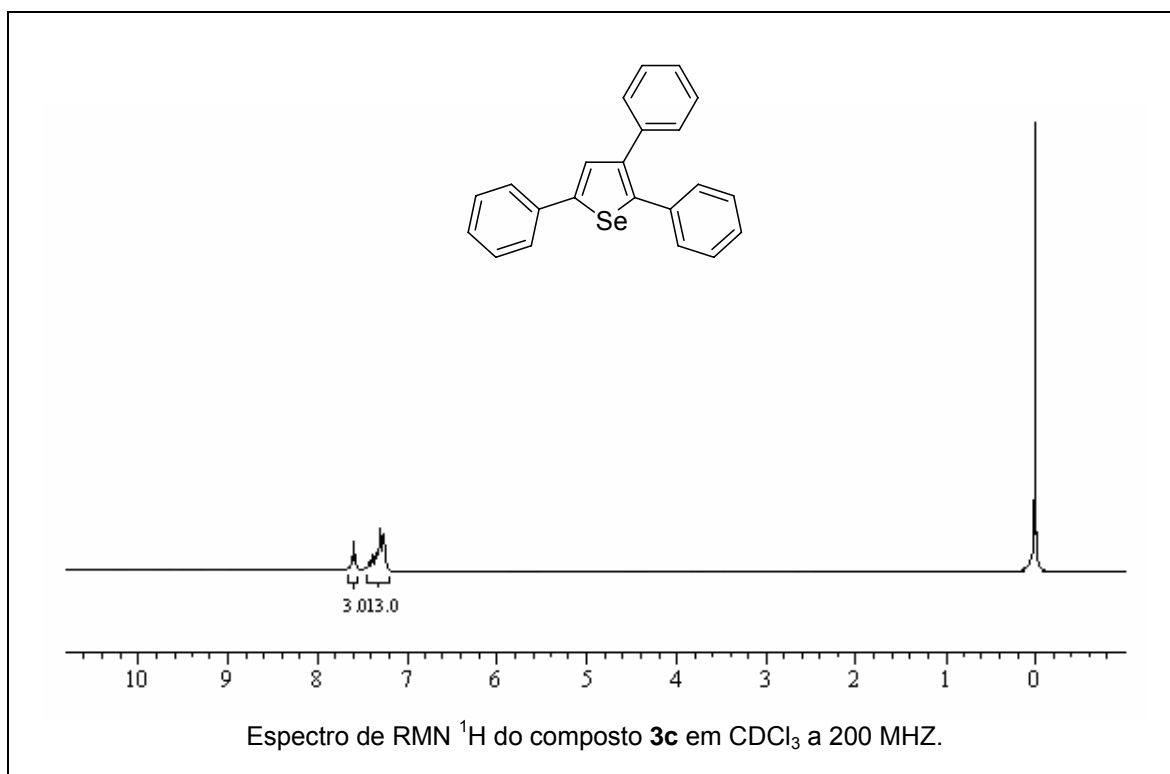


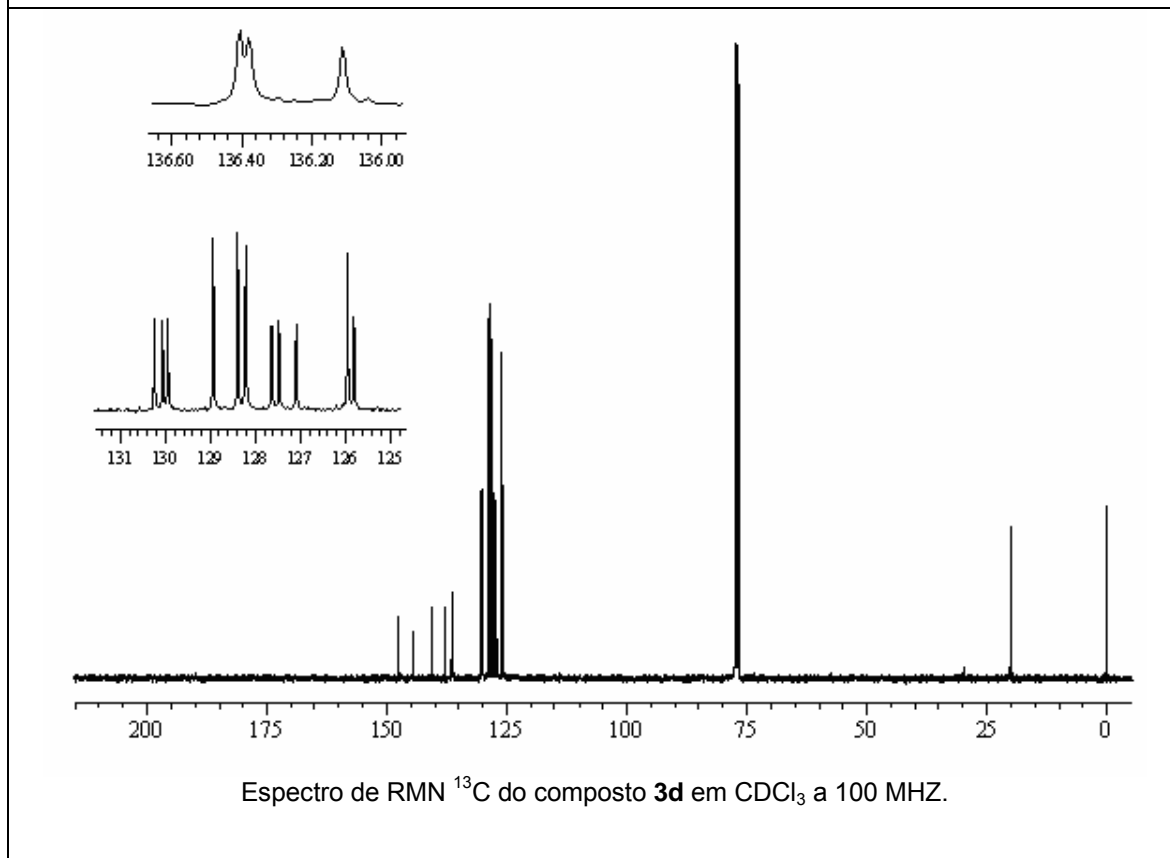
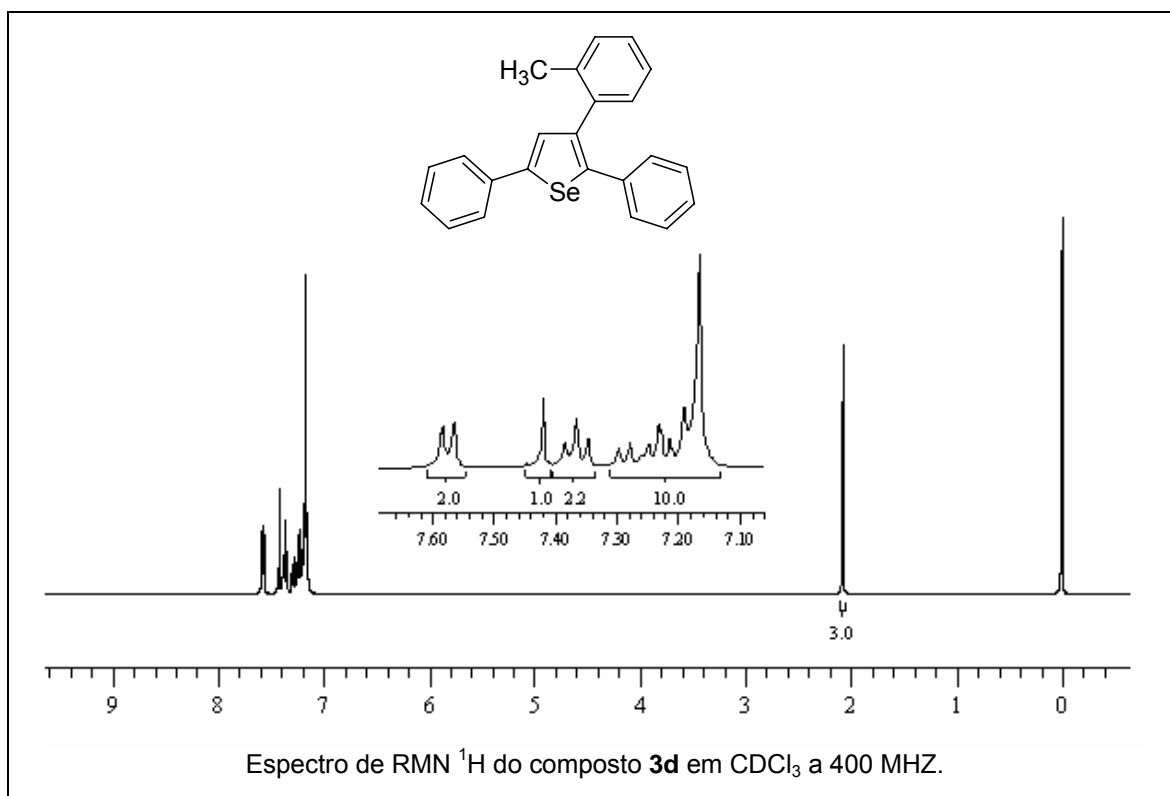
Espectro de RMN ^1H do composto **3a** em CDCl_3 a 400 MHz.

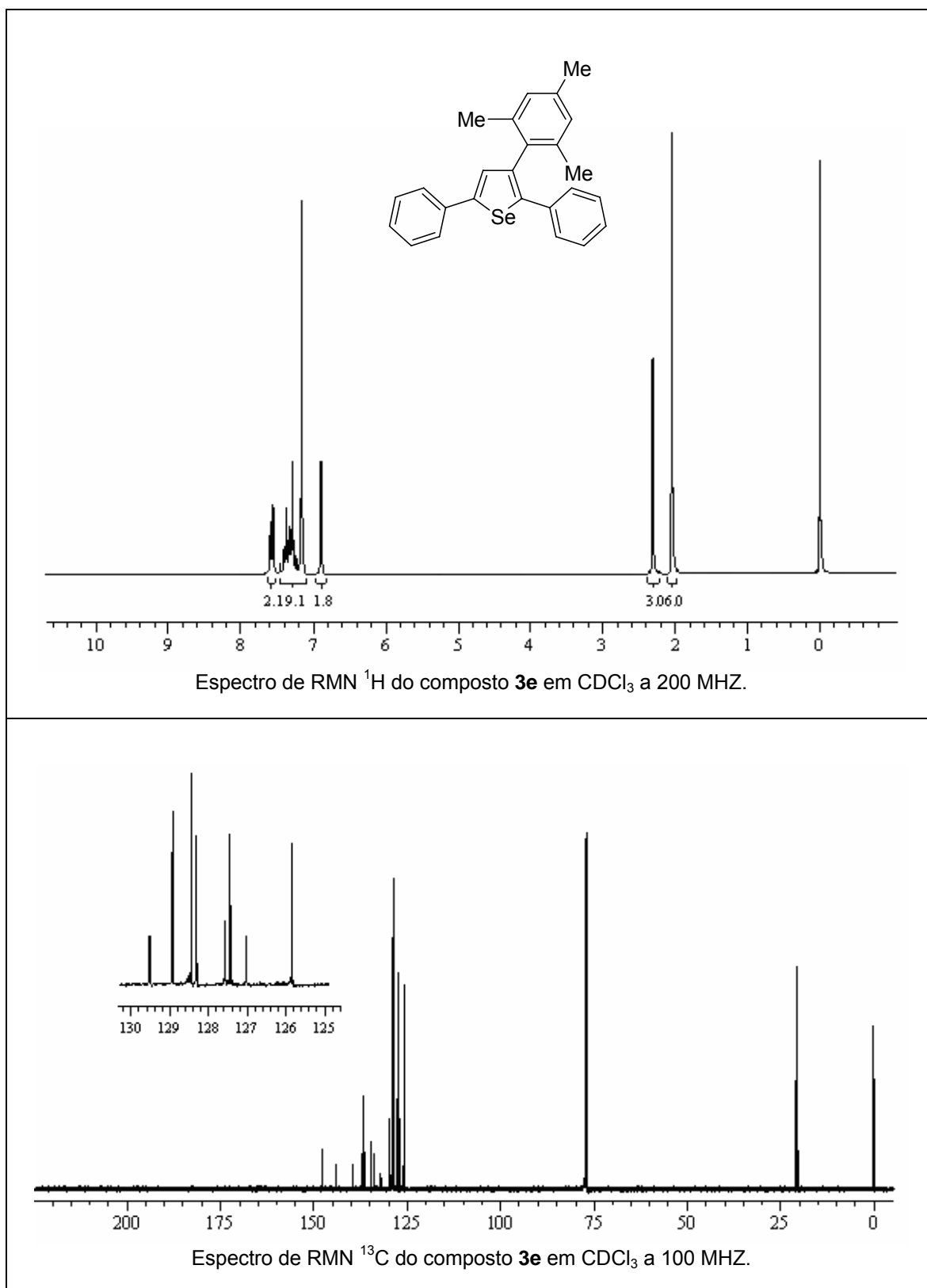


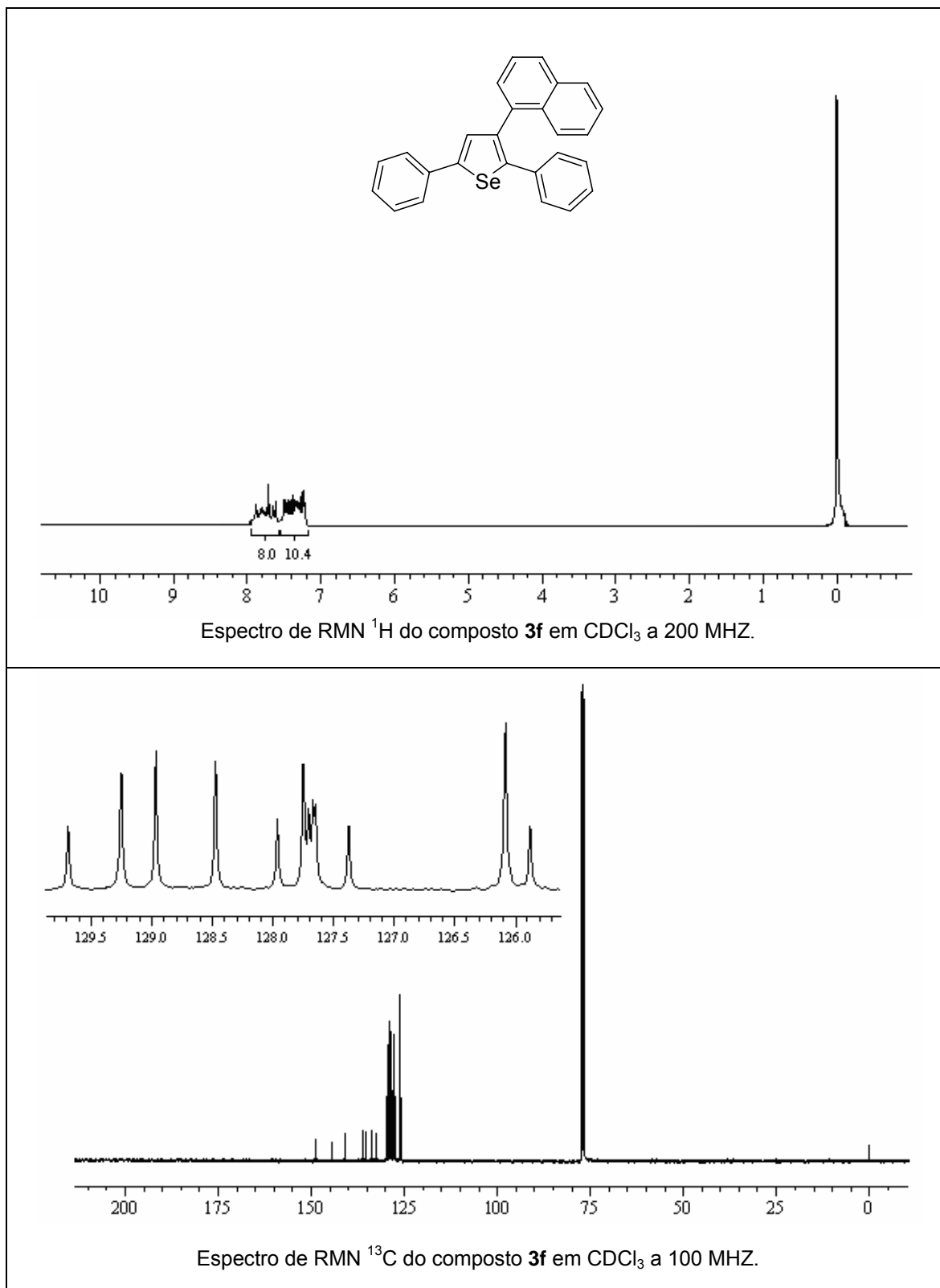
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3a** em CDCl_3 a 100 MHz.

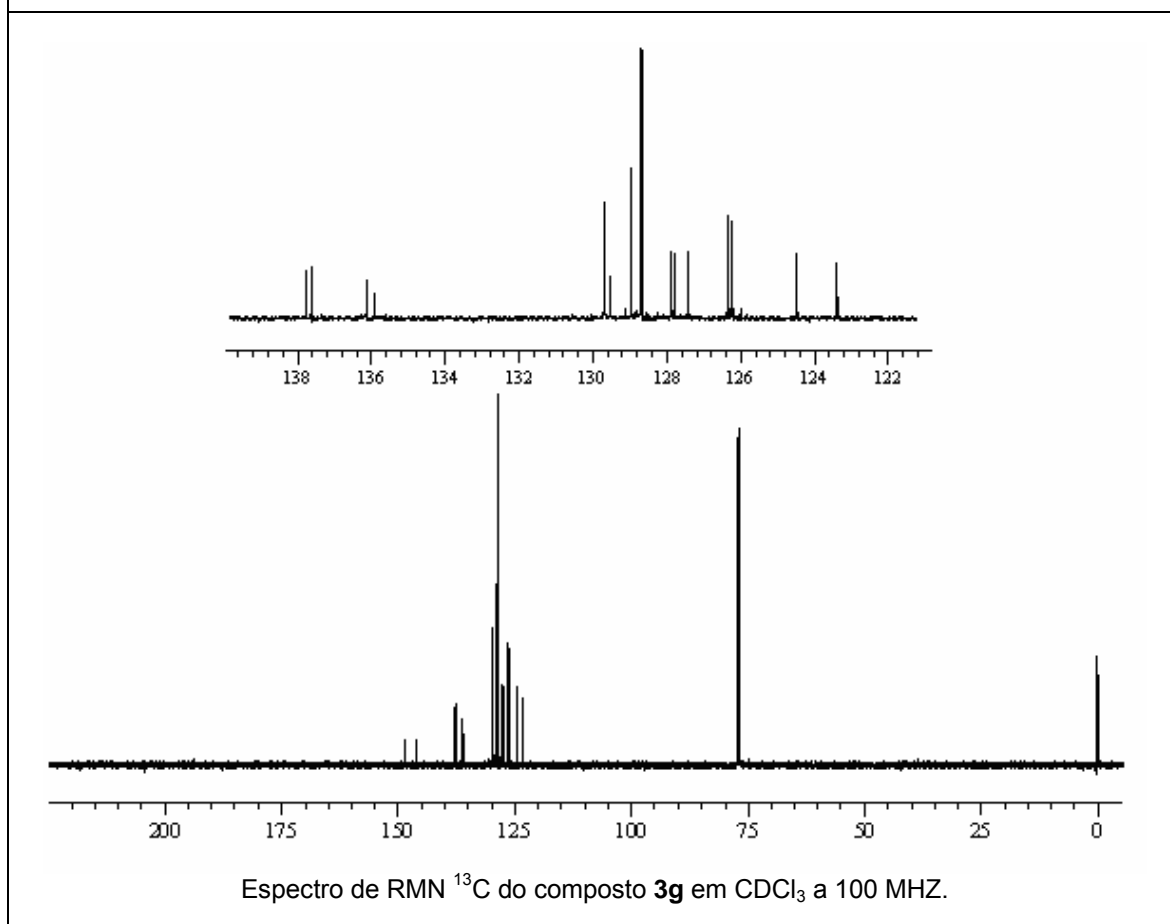
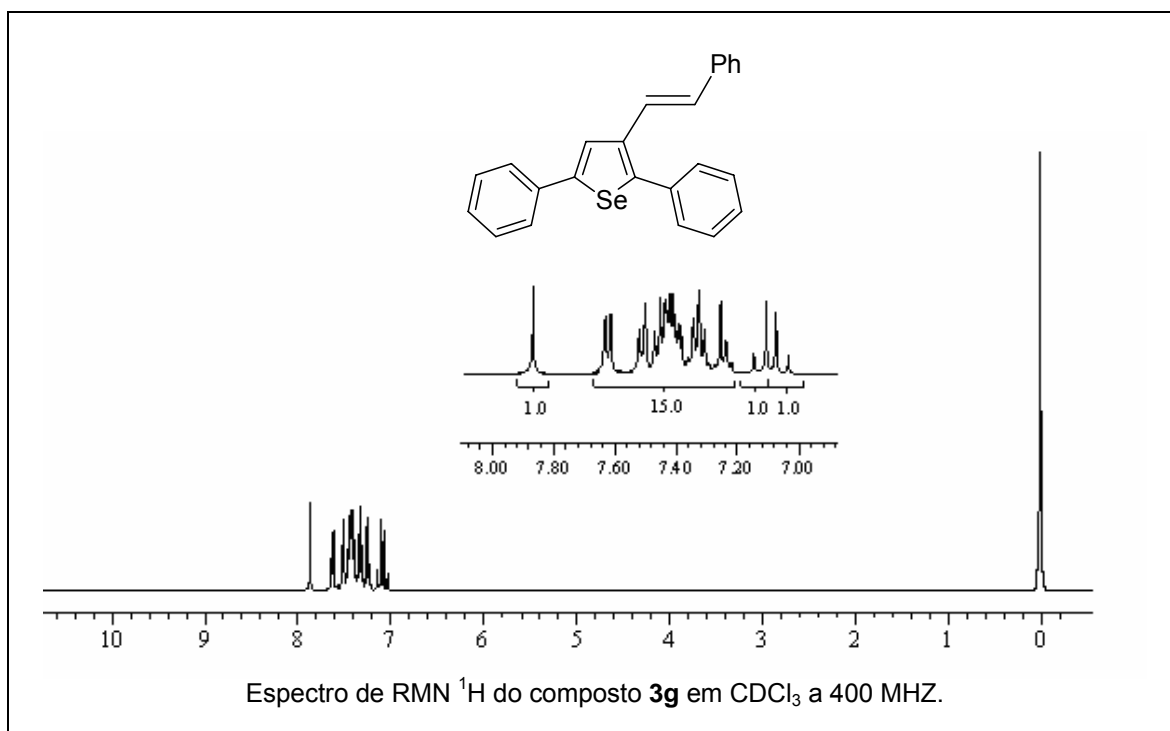


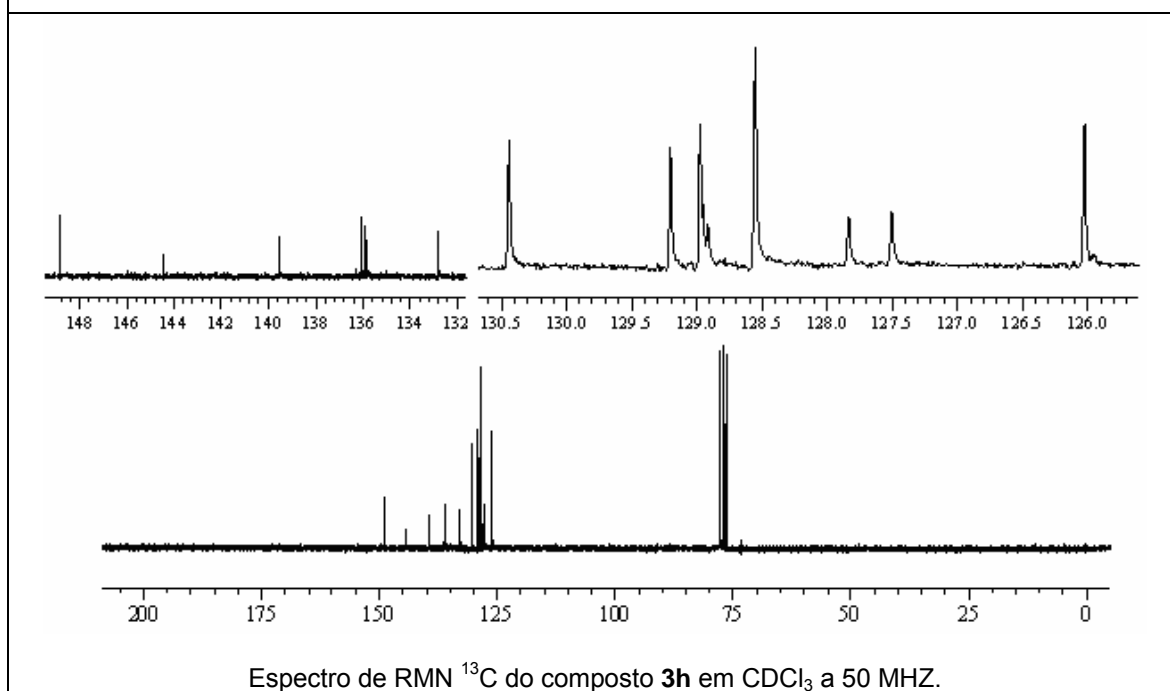
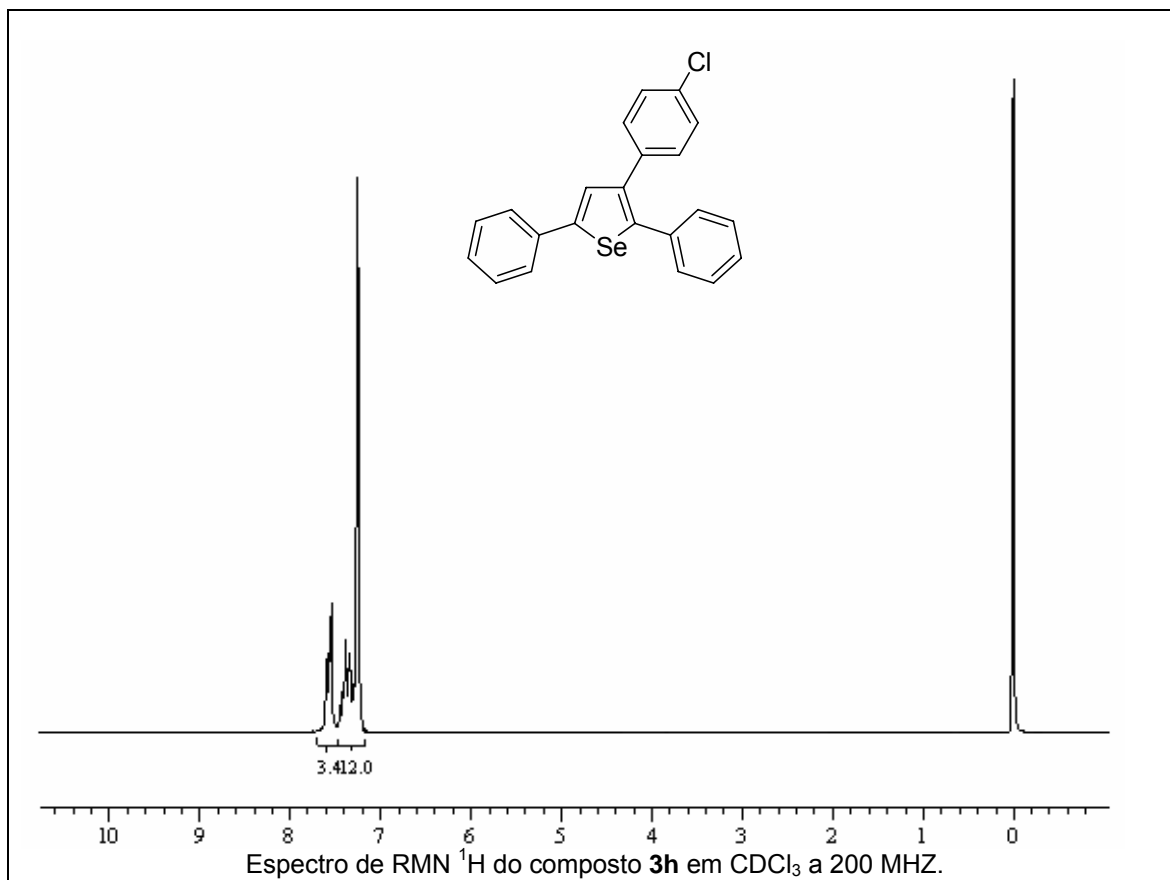


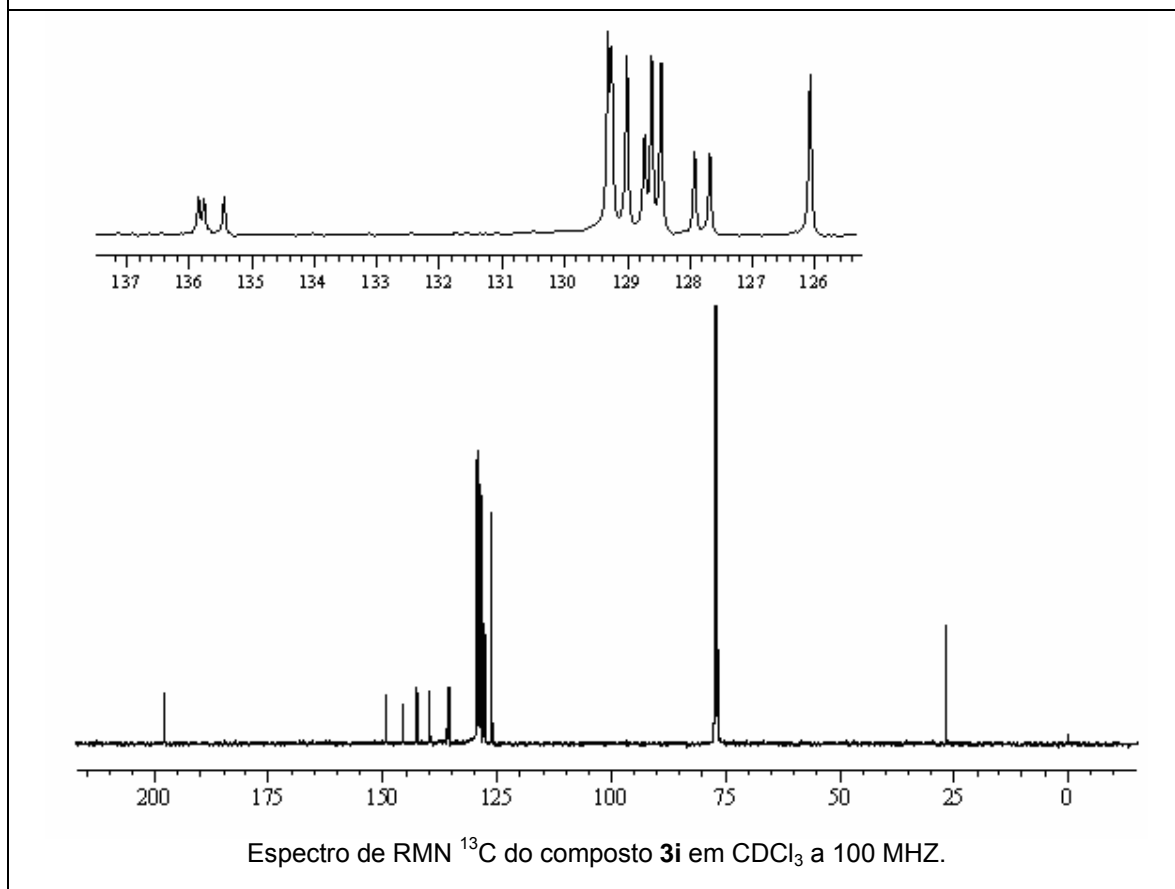
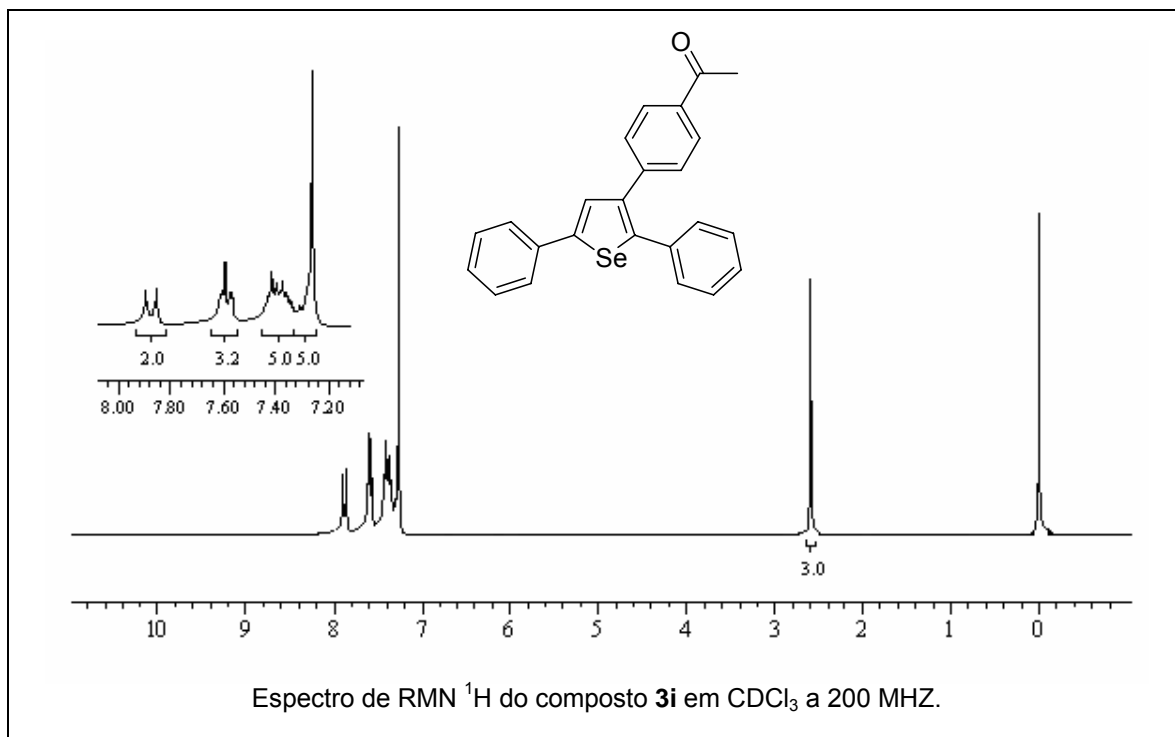


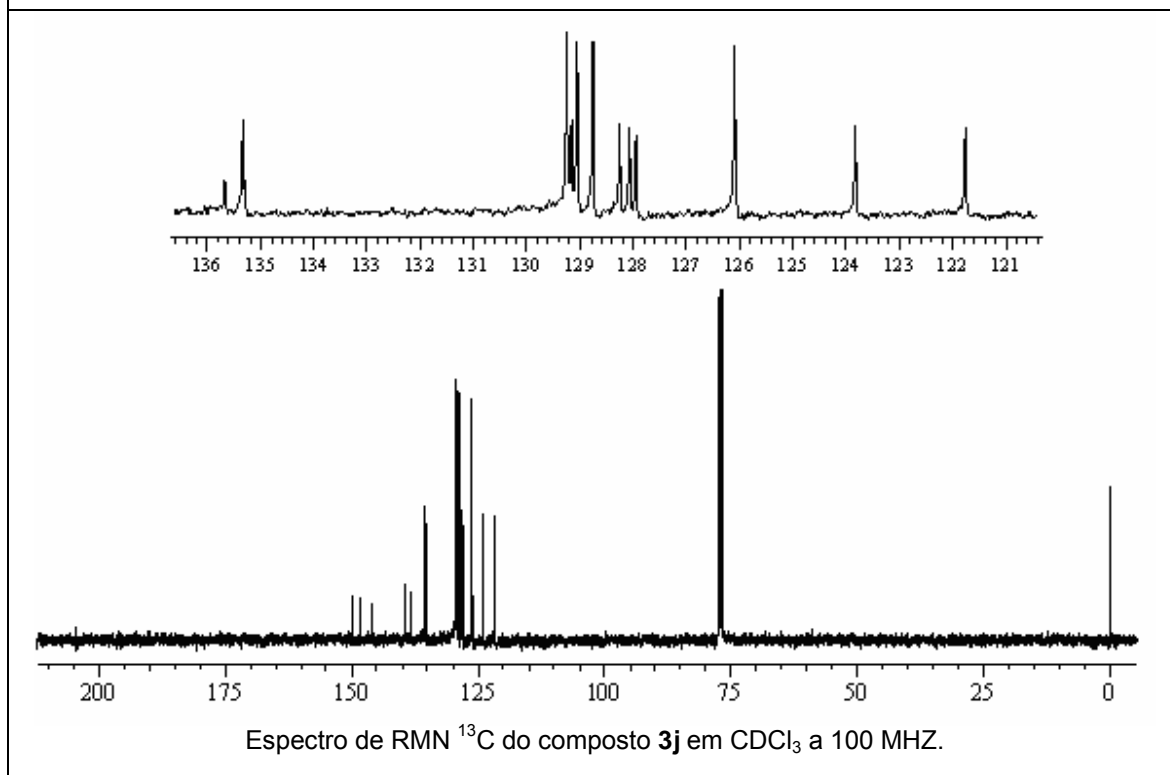
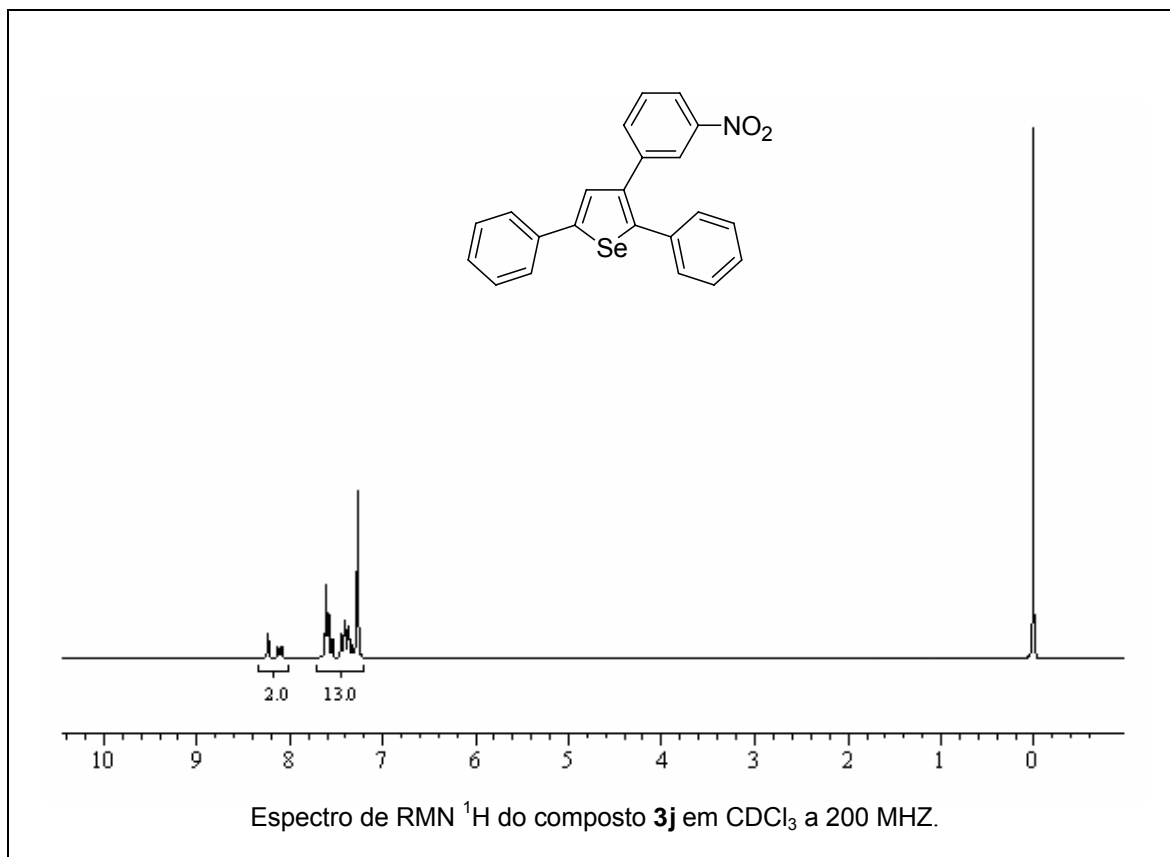


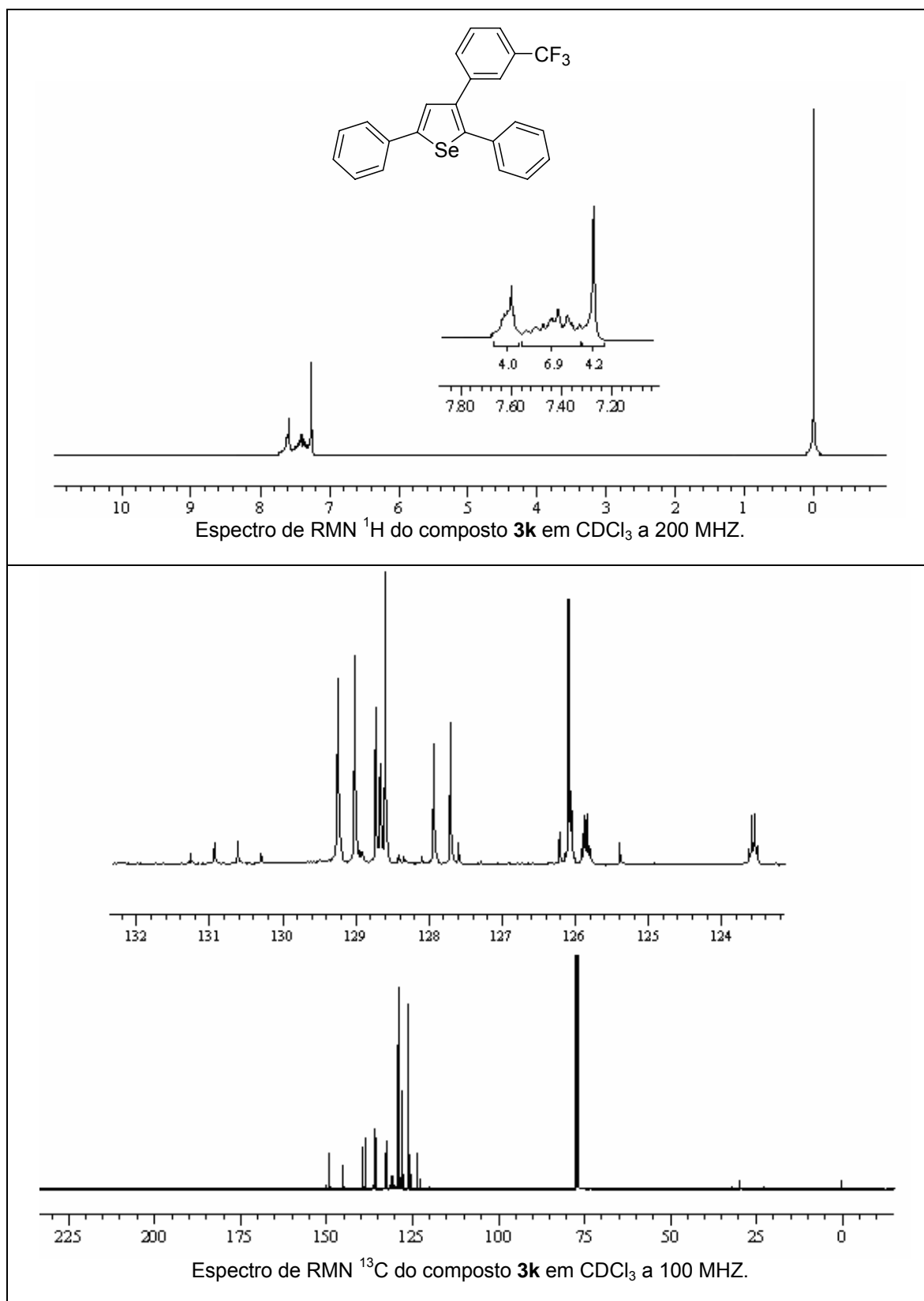


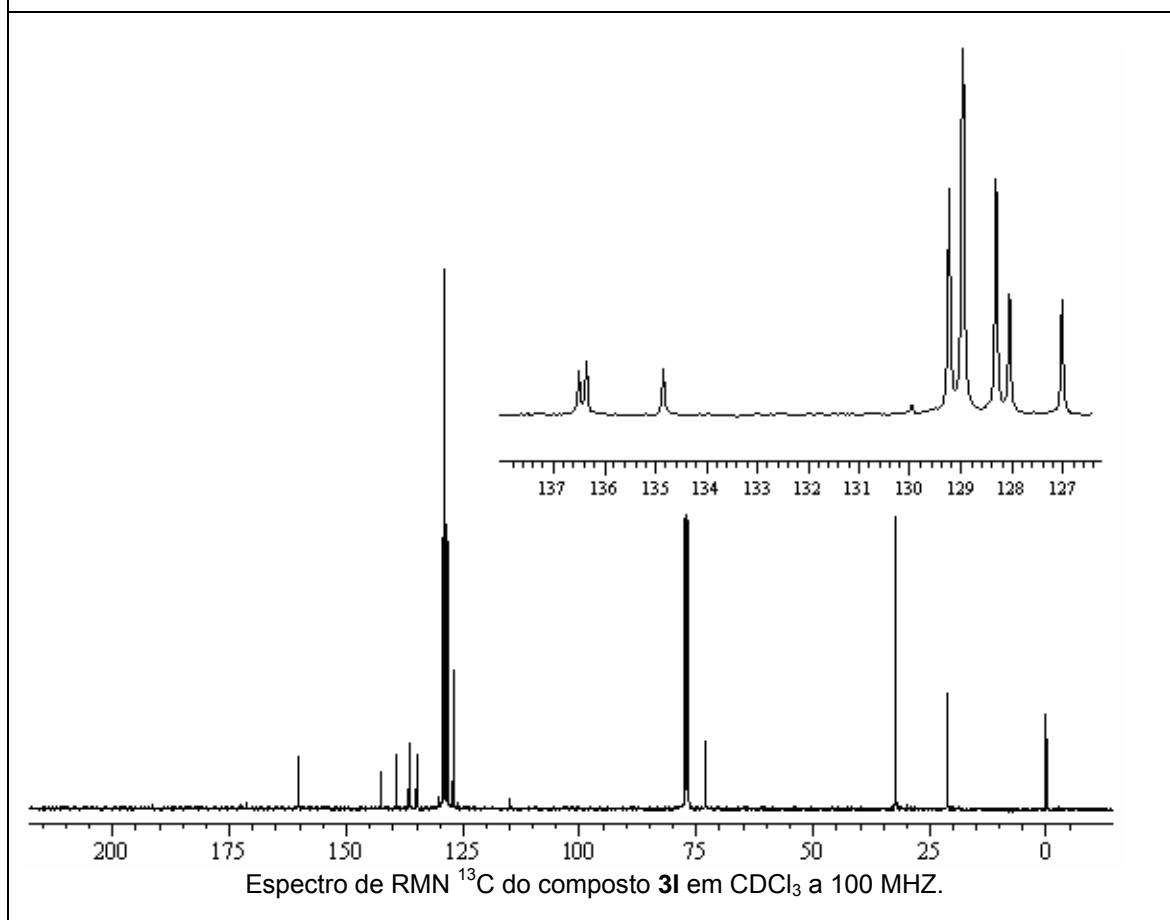
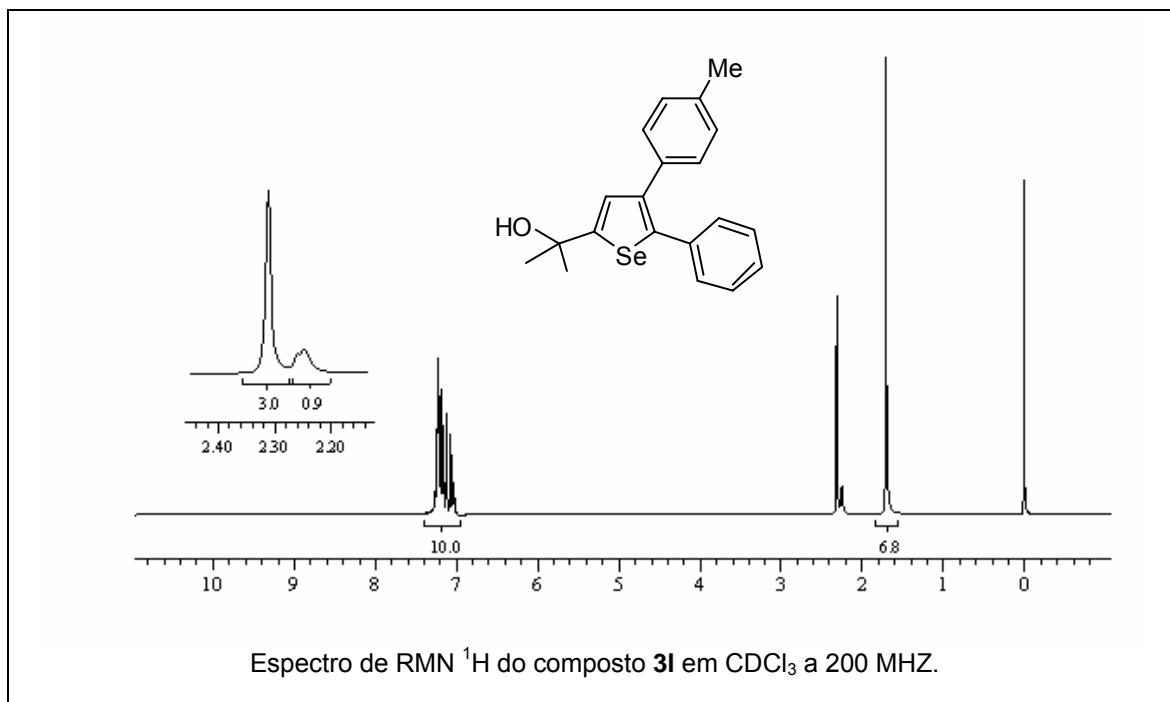


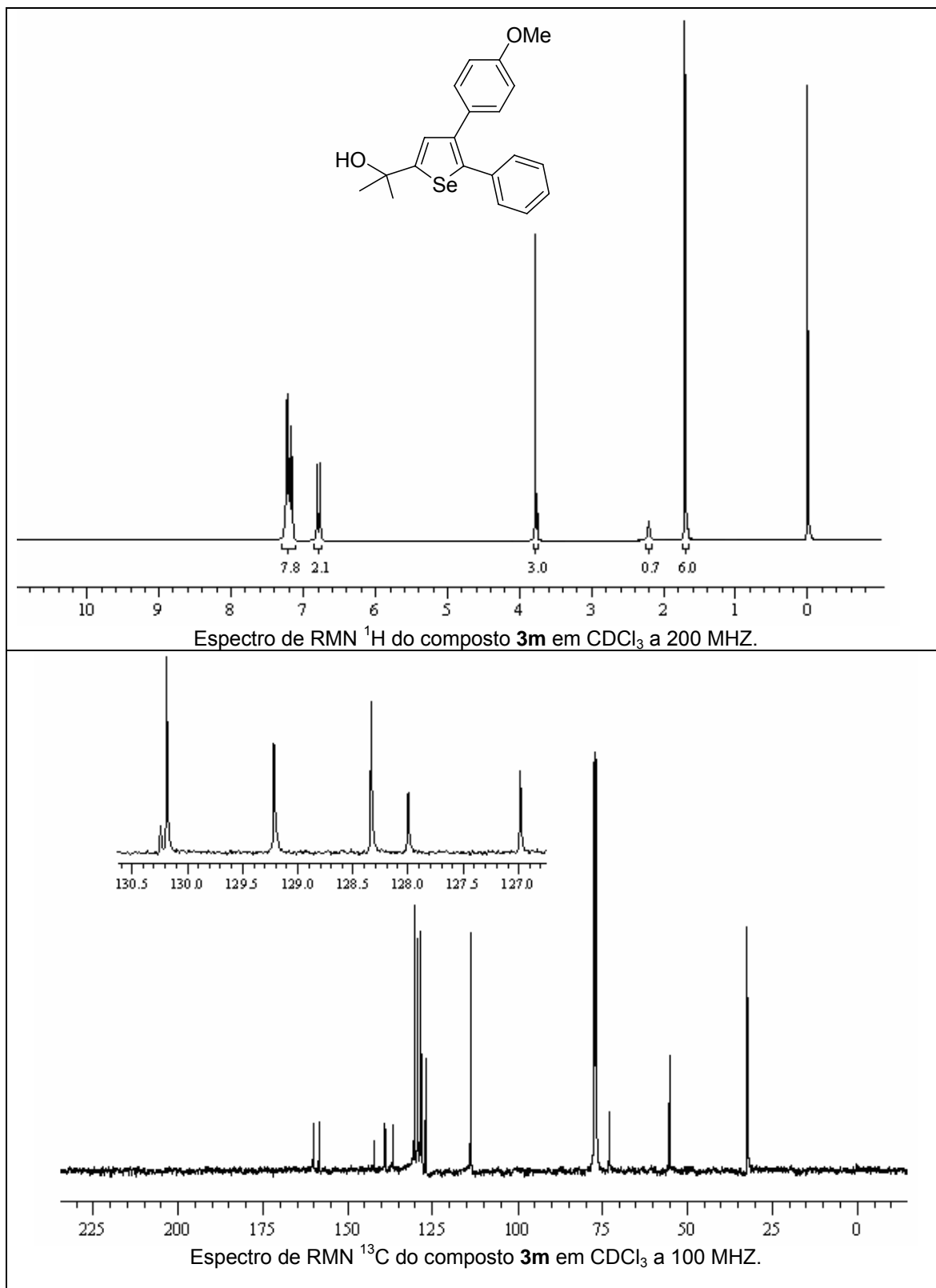


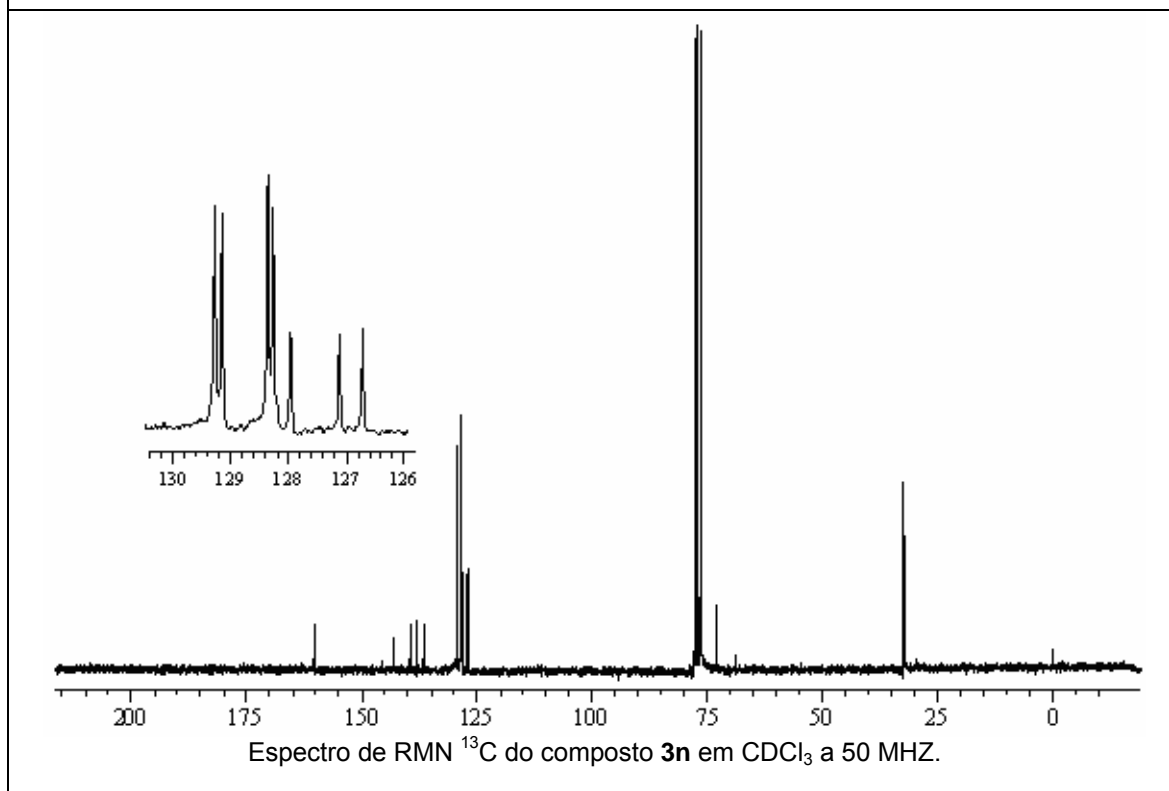
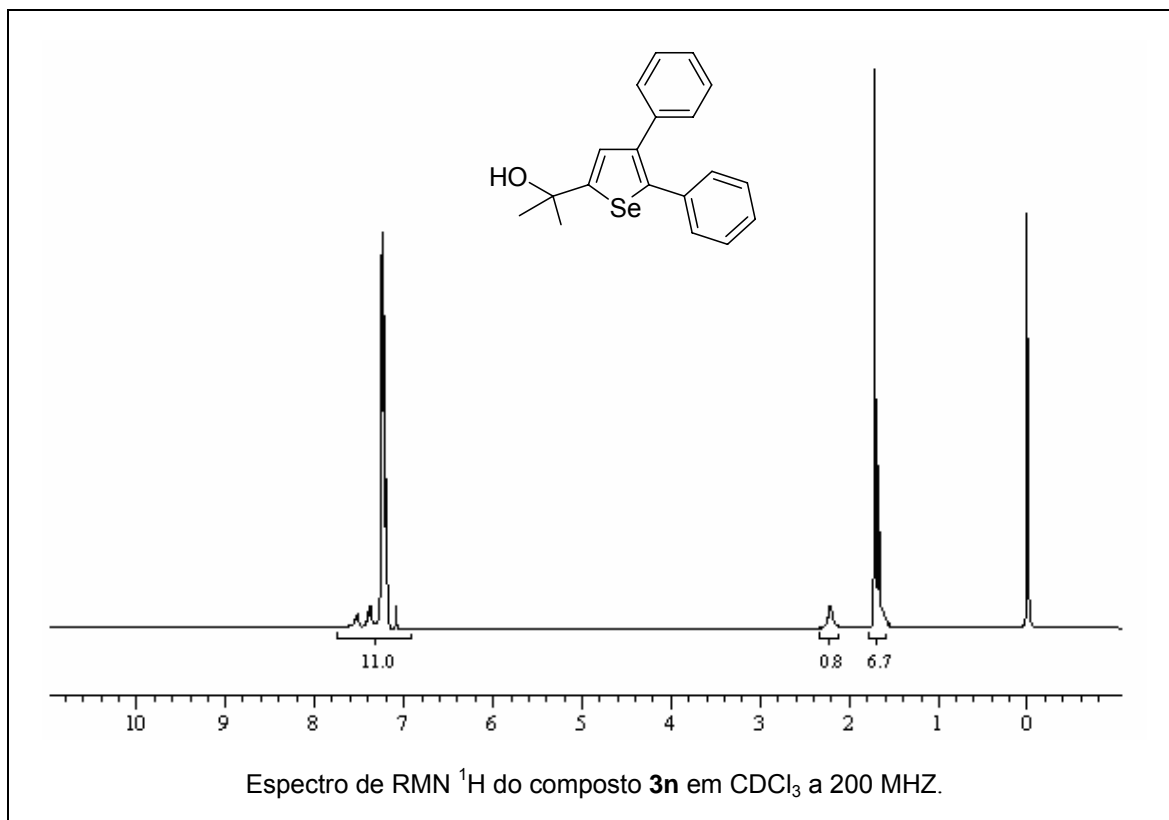


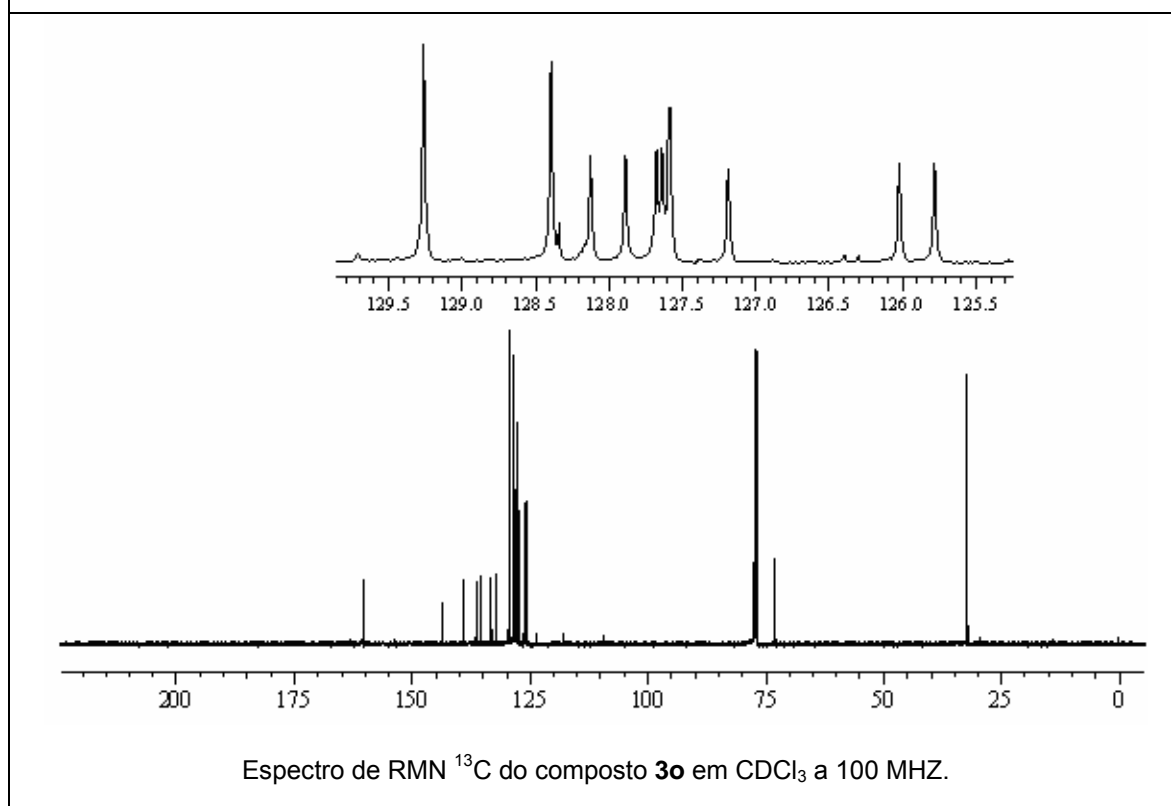
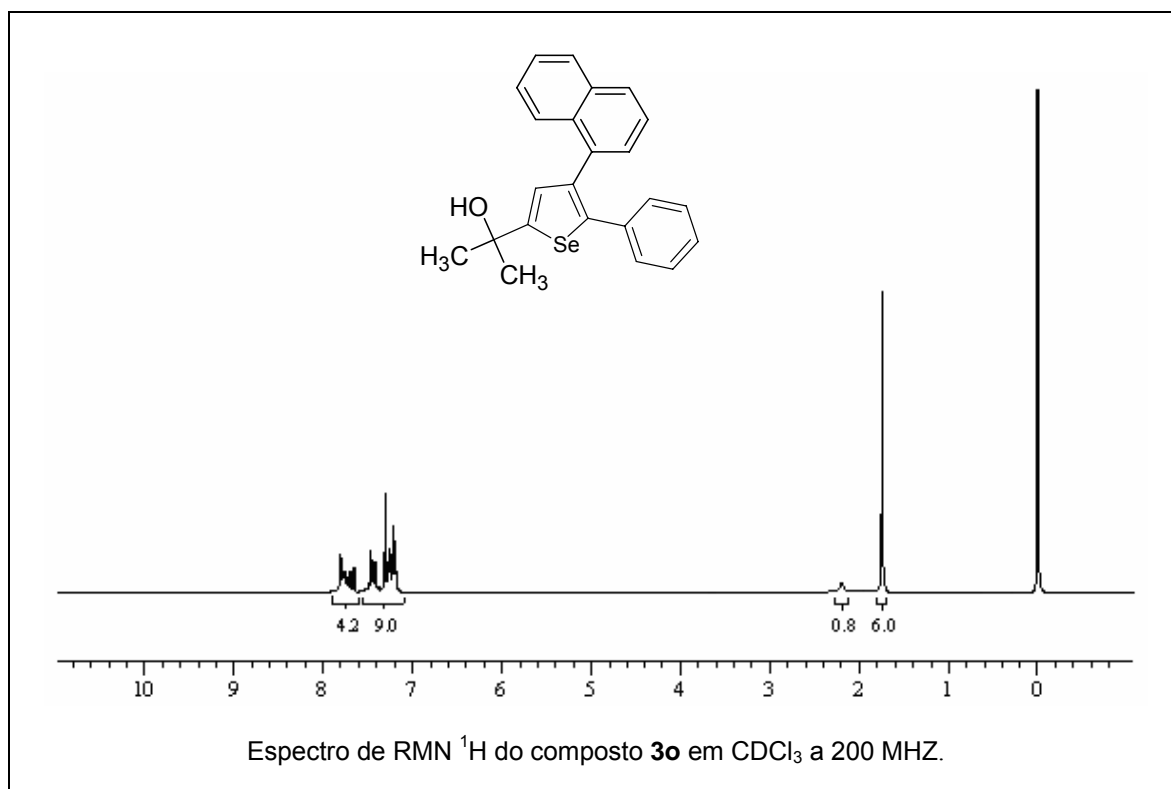


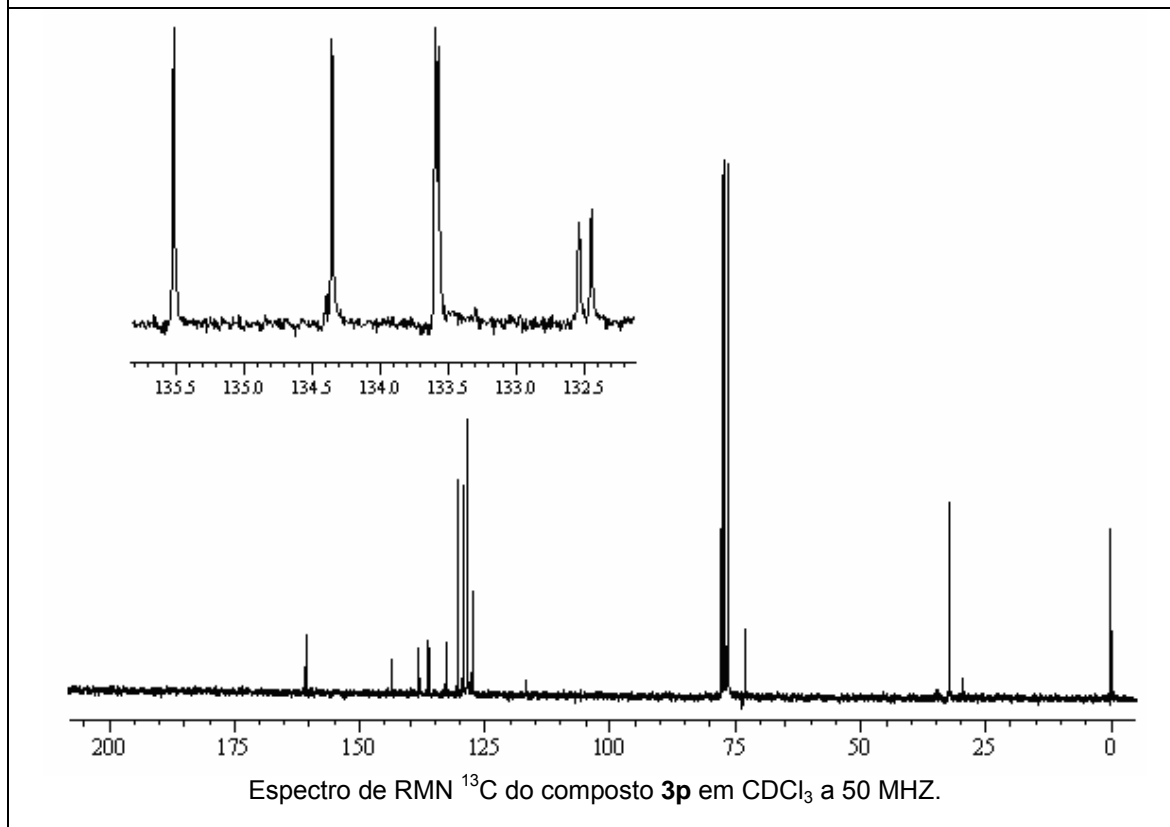
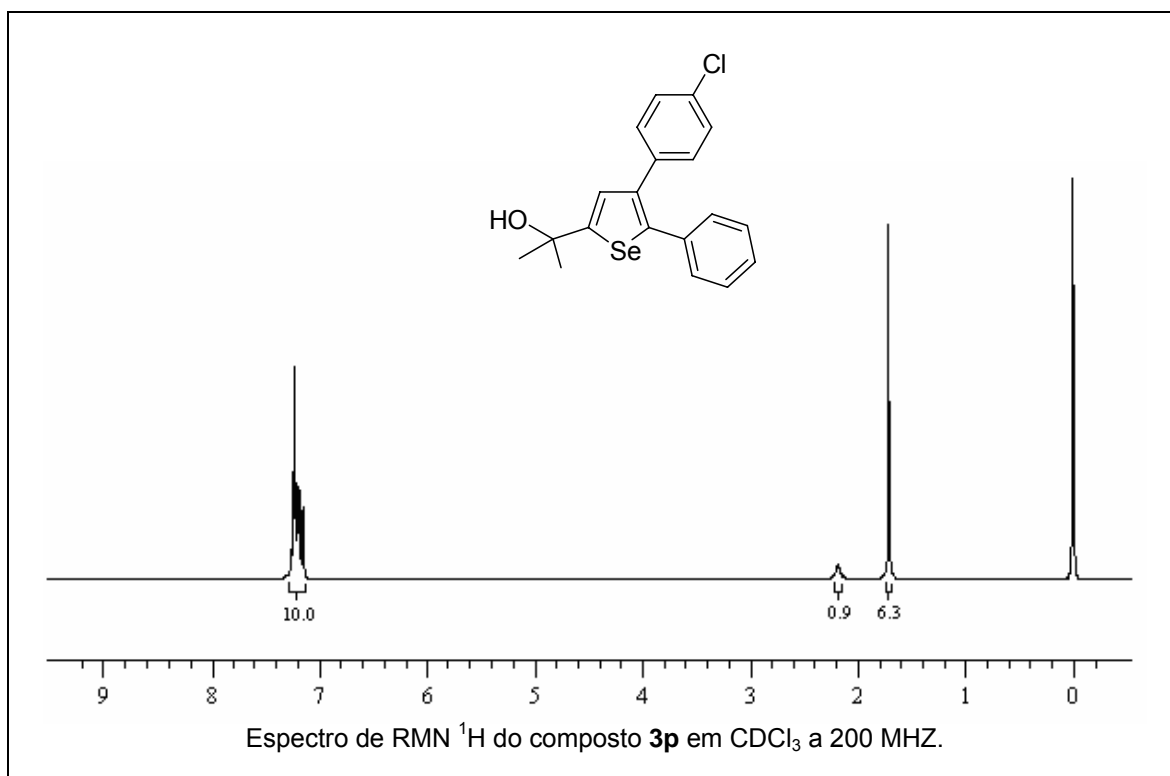


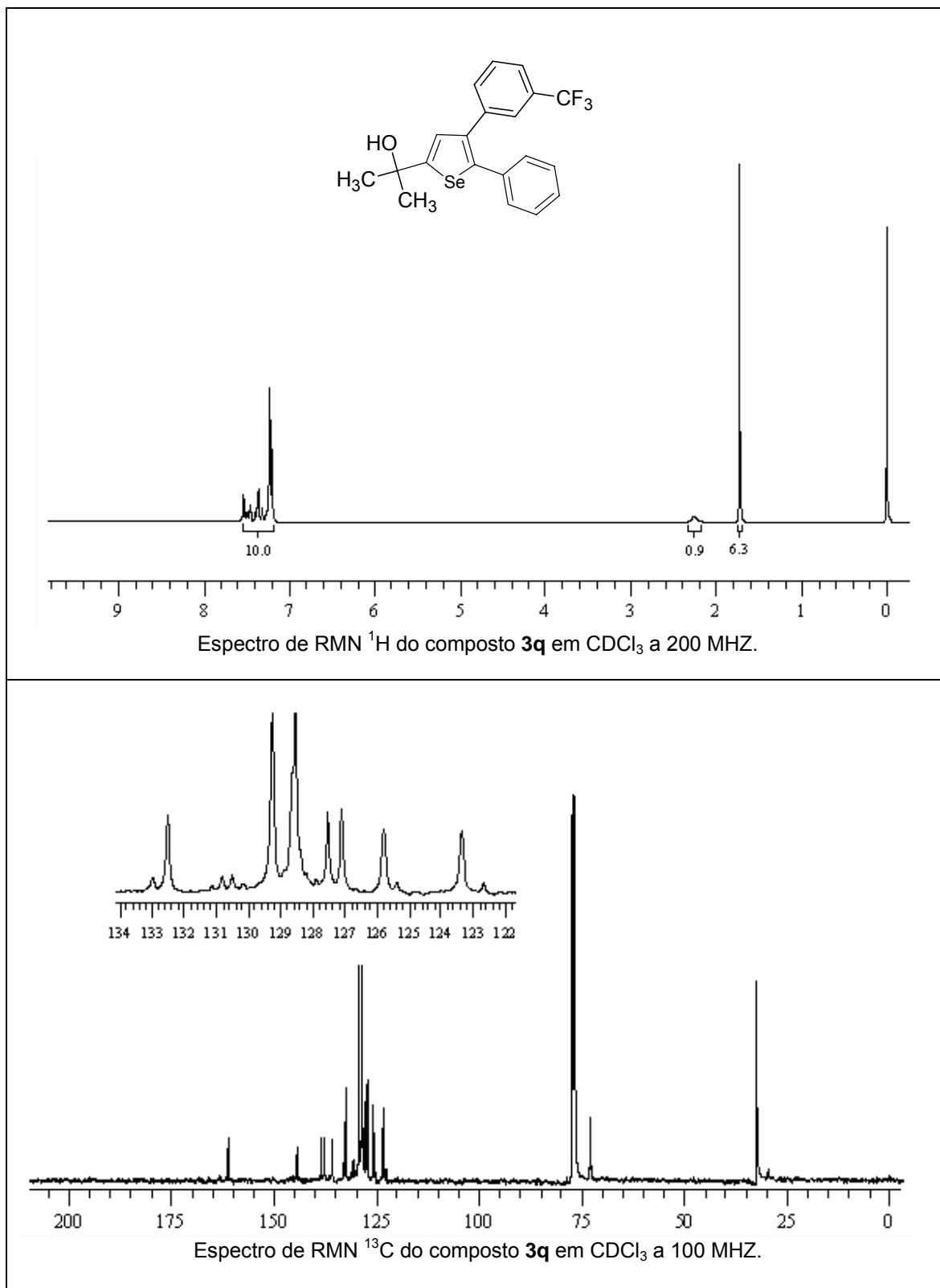


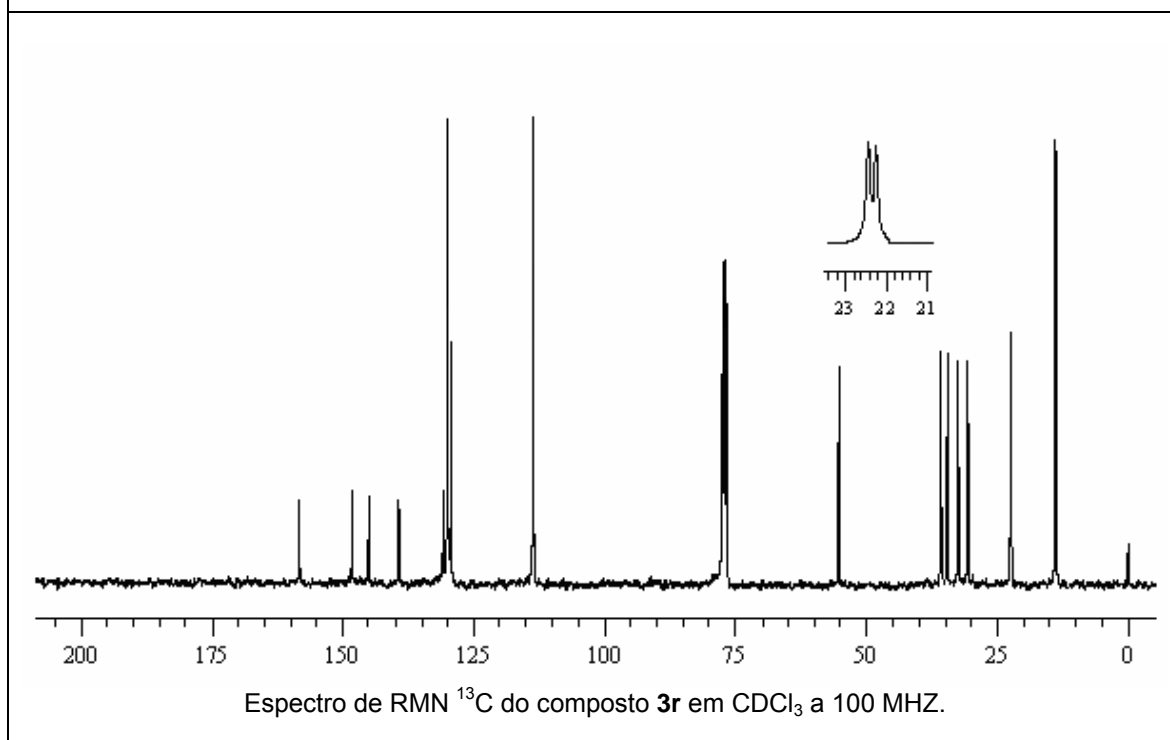
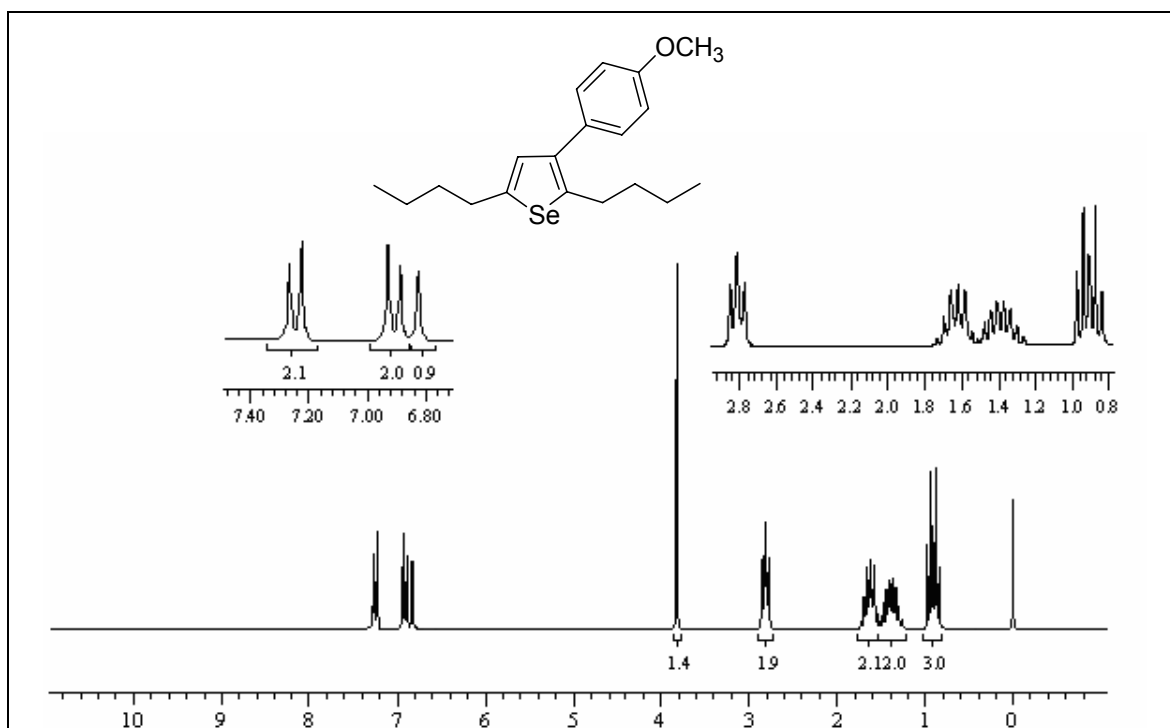


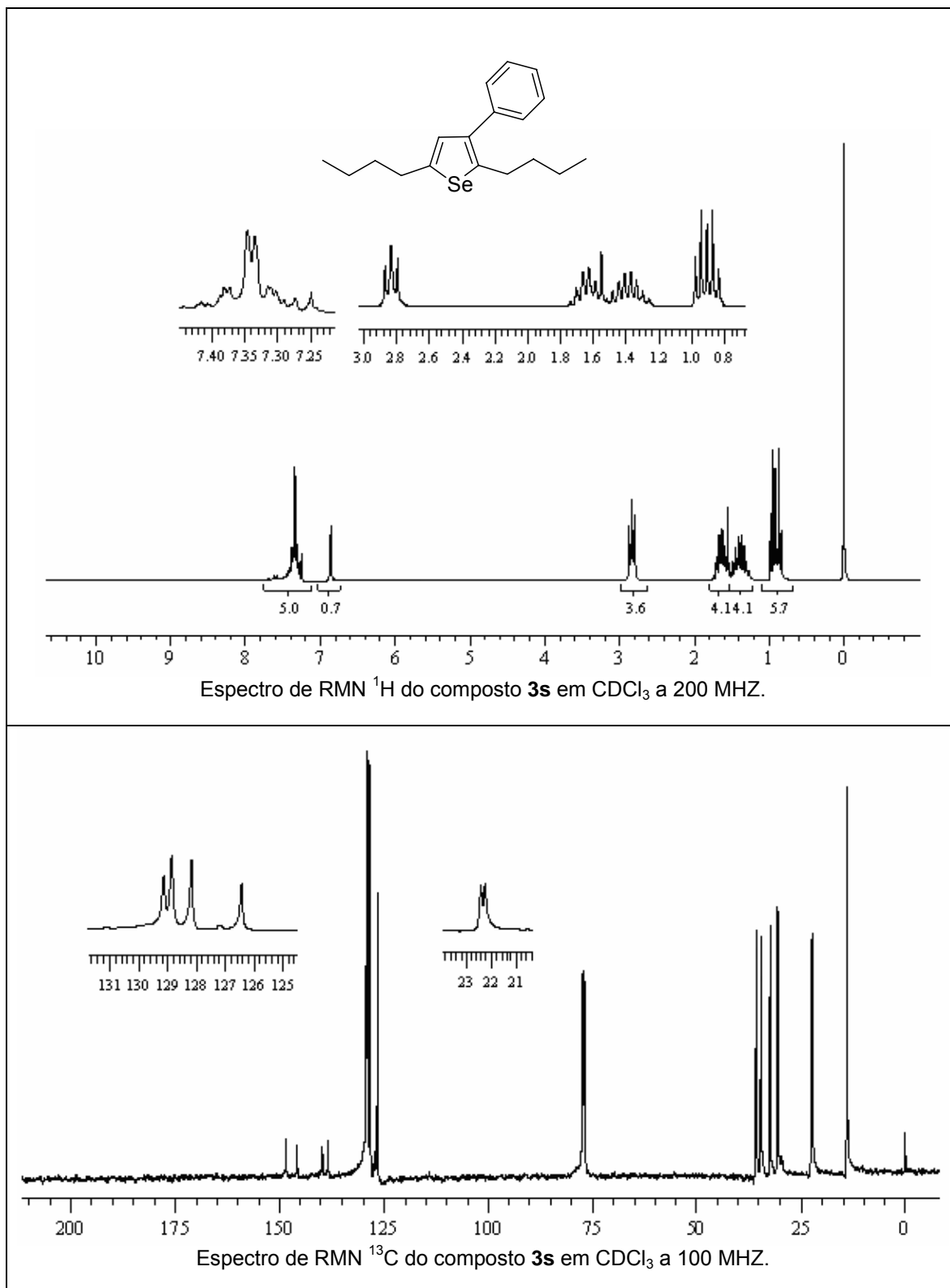


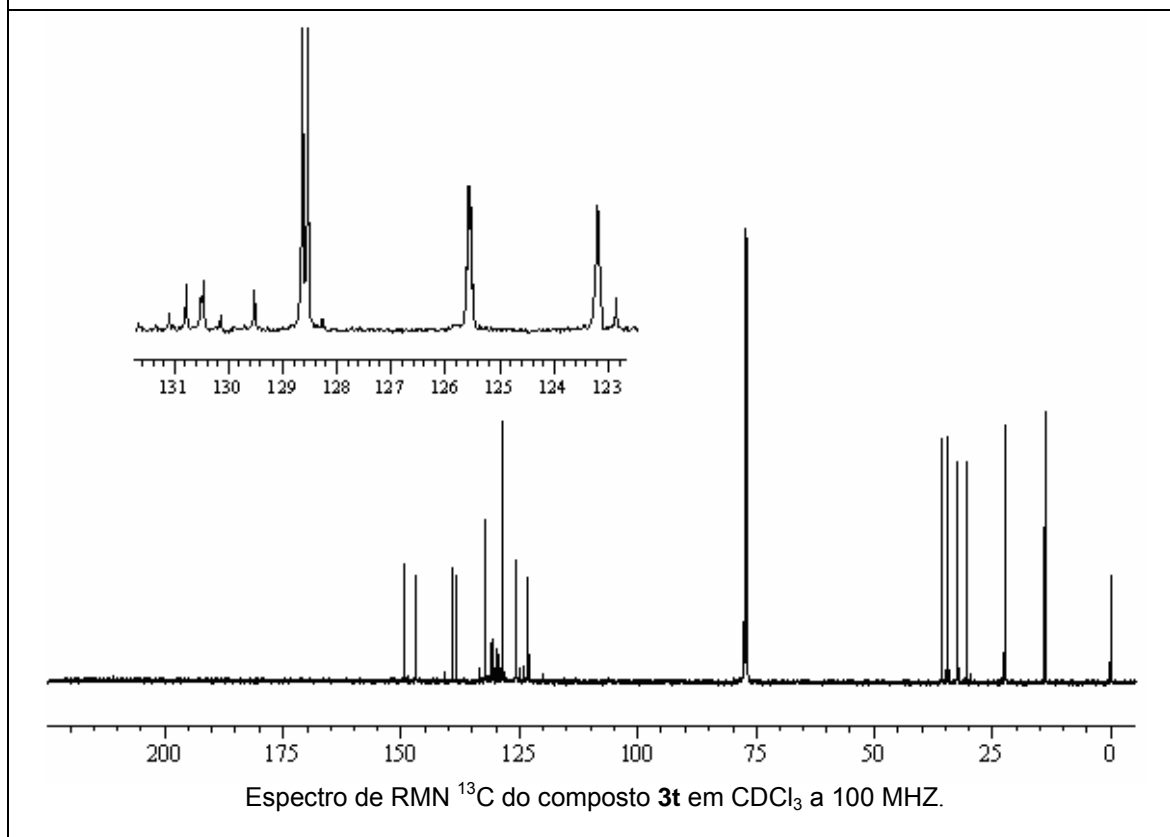
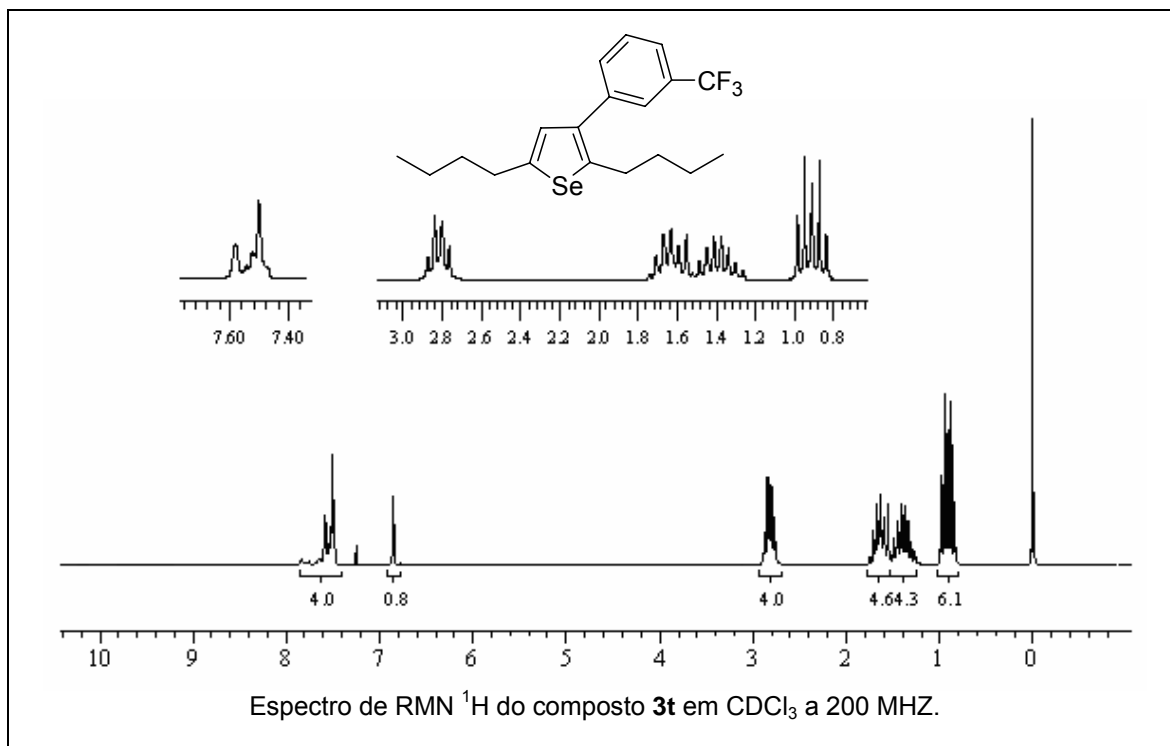












Anexo

Artigo Publicado

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)