

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**

Marcelo de Godoi

**Reações sem Solventes sob Irradiação de Micro-ondas: Métodos
Eficientes para Síntese de Selenol Ésteres e Carbamatos de 9-
Fluorenilmetila**

Florianópolis
2012

Marcelo de Godoi

Reações sem Solventes sob Irradiação de Micro-ondas: Métodos Eficientes para Síntese de Selenol Ésteres e Carbamatos de 9-Fluorenilmetila

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Química. Área de concentração: Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Luiz Braga

Florianópolis
2012

Catálogo na fonte pela Biblioteca Universitária
da
Universidade Federal de Santa Catarina

Godoi, Marcelo de Godoi

Reações sem Solventes sob Irradiação de Micro-ondas:
Métodos Eficientes para Síntese de Selenol Ésteres e
Carbamatos de 9-Fluorenilmetila [tese] / Marcelo de Godoi
Godoi ; orientador, Antonio Luiz Braga Braga -
Florianópolis, SC, 2012.

142 p. ; 21cm

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas.
Programa de Pós-Graduação em Química.

Inclui referências

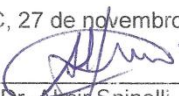
1. Química. 2. Selenol Ésteres. 3. Micro-ondas. 4. Química Verde. I. Braga, Antonio Luiz Braga. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Química. III. Título.

MARCELO DE GODOI

**Reações sem Solventes sob Irradiação de Micro-ondas:
Métodos Eficientes para Síntese de Seleno Ésteres e
Carbamatos de 9-Fluorenilmetila**


Esta Tese foi julgada e aprovada para a obtenção do título de
Doutor em Química no Programa de Pós-Graduação em Química
da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis-SC, 27 de novembro de 2012.

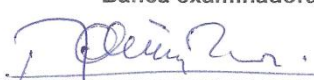


Prof. Dr. Airton Spinelli
Coordenador do Programa


Banca examinadora:



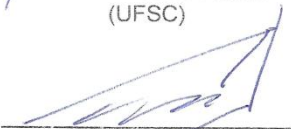
Prof. Dr. Antonio Luiz Braga
(orientador) (UFSC)




Prof. Dr. Ademir Neves
(UFSC)



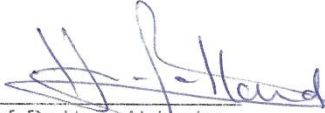
Prof. Dr. Faruk José
Nome Aguilera (UFSC)



Prof. Dr. Paulo Henrique
Menezes (UFPE)



Prof. Dr. Márcio Weber Paixão
(UFSC)



Prof. Dr. Hugo Alejandro
Gallardo Olmedo (UFSC)

*Dedico este trabalho aos meus pais, Fermino e Loni,
por serem fontes de incentivo, paciência, compreensão e
amor em todos os momentos da minha vida.
Fica aqui o meu eterno agradecimento por vocês que
me deram a vida e, sobretudo, de me ensinarem
o quão importante é ter honestidade e humildade.*

*À Danúbia,
minha namorada, que esteve
sempre ao meu lado, com seu amor e apoio
incondicional.*

*Ao professor Braga,
meus sinceros agradecimentos pela oportunidade
de fazer parte de seu grupo de pesquisa.
Fica aqui expressado
o meu reconhecimento pelos conhecimentos transmitidos,
pela liberdade para a execução dos trabalhos,
e pela amizade que vem se fortalecendo dia-a-dia.*

AGRADECIMENTOS

Aos antigos colegas do tempo do Labselen Santa Maria: Anna, Cris, Graciane, Minéia, Amarello, Eduardo, Josimar, Franciele, Renata, Kashif, Senthil, Devender, Salman, Ricardo, Letiere, Rafael, Anderson (Boss) e Fábio (Galetto).

Aos atuais colegas do Labselen Floripa: Jesus Jamal, Sumbal, Manu, Vanessa (Gringa), Luanna, Bolachinha, Tiago Frizon, Giancarlo, Rômulo, Natasha e Flávio. A vocês meus colegas, deixo um agradecimento especial em nome de nossa amizade e convivência diária.

Aos meus fiéis escudeiros Jovenzinho e Manuela, um agradecimento especial pela grande amizade e dedicação demonstrada no desenvolvimento deste trabalho bem como dos projetos em paralelo. Desejo a vocês muito sucesso tanto na sua vida pessoal quanto profissional.

Aos colegas do laboratório do Prof. Hugo Gallardo, pela ajuda ofertada no início de nossa empreitada em Florianópolis e pela disposição em nos ajudar em todos os momentos.

Aos colegas do laboratório do Prof. Marcus Sá e Joussef. Deixo registrado um agradecimento especial pela permissão ao uso do microondas que muito colaborou com o nosso trabalho.

Aos nossos “vizinhos” e colegas do laboratório da professora Maria da Graça do Nascimento.

Ao Prof. Braga e a Prof^a Simone, pela acolhida em sua residência durante o início do doutorado.

Ao Jadir e a Greice, pelo trabalho eficiente frente à coordenação da pós graduação.

As agencias financiadoras FAPESC, CNPq (INCT-catálise) e CAPES, pelas bolsas e auxílios concedidos

Ao Bolachinha, Gringa, Tiago e Xitara por iniciarem conosco o desafio de montar o laboratório em Florianópolis.

Ao Bolachinha, pela leitura deste trabalho e, sobretudo, pela sua amizade e as inúmeras bóias-fortes que ele fazia nos tempos de colina.

Ao Carlos e ao Dolly, pelos conselhos, festas, brincadeiras e farras desde a época em que estudávamos no colégio Wilke.

Aos meus familiares: Cemai, Dinda Rose, Deidi, Duda, Jandira, Thainá, Cauane, Richard e Adri que sempre me apoiaram em todos os momentos.

À minha irmã Katiusa e ao meu primo-irmão Arigó (Benhur) pelo companherismo e por sua eterna amizade.

Aos meus tios, primos e aos amigos da região de Santa Cruz do Sul.

Deixo, por fim registrado um agradecimento a todos os professores que tive ao longo de toda minha vida acadêmica. A eles, que nem sempre são valorizados como deveriam nesse país, mas que são de profunda importância para todos nós, deixo registrado o meu Muito Obrigado!

RESUMO

No presente trabalho, desenvolveram-se novas rotas sintéticas para a síntese de selenol ésteres e carbamatos de 9-fluorenilmetila através de uma metodologia rápida, sem atmosfera inerte e sem solvente, conferindo um caráter mais “verde” na preparação desses compostos sinteticamente importantes.

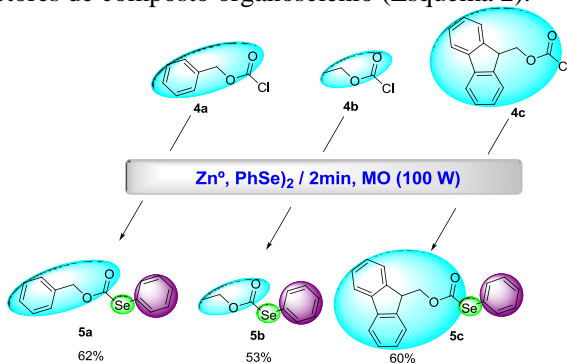
A preparação dos selenol ésteres envolveu uma nova metodologia sem solvente, em ausência de atmosfera inerte e sob irradiação de micro-ondas. Utilizou-se como materiais de partida cloretos de ácidos, disselenetos de diorganoíla e zinco como redutor da ligação Se-Se.

Dessa forma, a estratégia sintética adotada para a síntese dos selenol ésteres permitiu a obtenção dos mesmos em somente 2 minutos de reação e em até 95% de rendimento (Esquema 1).



Esquema 1

Adicionalmente, utilizando a mesma metodologia, porém empregando cloroformatos de organoíla como fonte eletrofílica, sintetizou-se 3 diferentes selenocarbonatos, os quais podem ser considerados grupos protetores de composto organoselênio (Esquema 2).



Esquema 2

Na segunda parte do trabalho, foram sintetizados carbamatos de 9-fluorenilmetila, os quais são importantes protetores de aminas. De maneira similar, utilizou-se uma metodologia envolvendo reações sem solventes, sem atmosfera inerte e sob irradiação de micro-ondas. Para a síntese das aminas Fmoc-protégidas empregou-se cloroformiato de 9-fluorenilmetila e diferentes tipos de aminas. Dessa forma, os compostos desejados **8** foram convenientemente sintetizados em até 96% rendimento em somente 5 minutos de reação (Esquema 3).



Esquema 3

Palavras chave: química verde, micro-ondas, selenol ésteres, carbamatos de 9-fluorenilmetila.

ABSTRACT

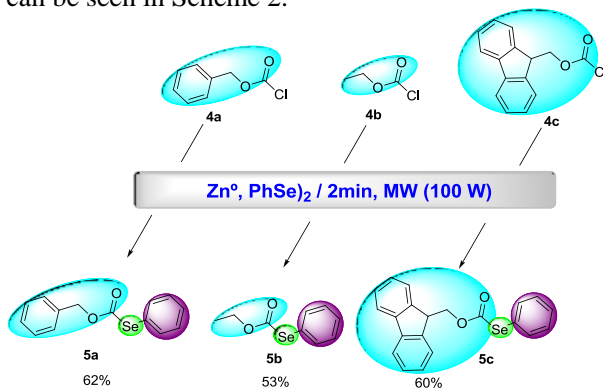
In the present work, we have developed two efficient and eco-friendly approaches for the synthesis of selenol esters and for the Fmoc protection of amines.

Indeed, the preparation of selenol esters was accomplished by a new solvent-free methodology without solvent, without inert atmosphere under microwave irradiation. In order to prepare the desired selenol esters we used acyl chlorides, diorganyl chlorides and zinc as a reducing agent of Se-Se bond.

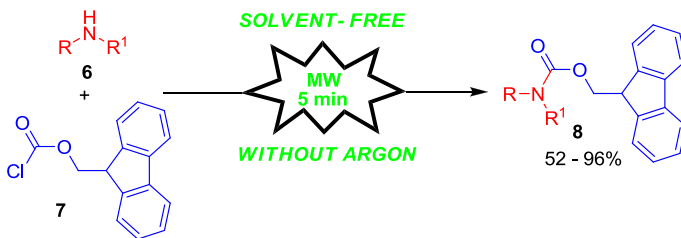
This novel solvent-free approach gave good to excellent isolated yields of desired products within only 2 minutes (Scheme 1).



Furthermore, by using the same green approach we attempted to synthesize different selenocarbonates bearing interesting functionalities. Gratifyingly, the corresponding products were obtained with satisfactory yields as can be seen in Scheme 2.



In the second part of the work, we report an efficient, quick and eco-friendly method for the Fmoc protection of amines. Similarly, we developed a novel solvent-free approach which resulted in good to excellent isolated yields of the desired products within only 5 min under microwave irradiation (Scheme 3).



Scheme 3

Keywords: green chemistry, microwaves irradiation, selenol esters, Fmoc protection of amines.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1: Carbamatos com atividade biológica..... | 26 |
| Figura 2: Estrutura geral dos selenol ésteres..... | 26 |
| Figura 3: Estrutura geral dos carbamatos de 9-fluorenilmetila..... | 27 |
| Figura 4: Grupos protetores importantes..... | 43 |
| Figura 5: Gráfico comparativo entre reação em meio aquoso e sem solvente..... | 48 |
| Figura 6: Espectro de RMN ^1H do composto 3l em CDCl_3 a 400 MHz ... | 56 |
| Figura 7: Espectro de RMN ^{13}C do composto 3l em CDCl_3 a 50 MHz | 57 |
| Figura 8: Espectro de RMN ^1H do composto 8b em CDCl_3 a 400 MHz .. | 71 |
| Figura 9: Espectro de RMN ^{13}C do composto 8b em CDCl_3 a 50 MHz ... | 72 |

LISTA DE ESQUEMAS

| | |
|--|----|
| Esquema 1: Síntese de Selenol Ésteres | 13 |
| Esquema 2: Síntese de Selenocarbonatos..... | 13 |
| Esquema 3: Síntese de aminas Fmoc-protégidas | 14 |
| Esquema 4: Acilação de álcoois, fenóis e tióis catalisada por CBr ₄ | 29 |
| Esquema 5: Preparação de carbamatos de <i>tert</i> -butila catalisada por líquido iônico | 29 |
| Esquema 6: Oxidação seletiva de álcoois catalisada por THA/FeCl ₃ | 30 |
| Esquema 7: Síntese de indóis funcionalizados via reação de Mannich .. | 30 |
| Esquema 8: Alquilação enantiosseletiva de acetato alílico | 31 |
| Esquema 9: Acoplamento cruzado de halopiridinas catalisado por Cu ₂ O | 32 |
| Esquema 10: Síntese de nucleosídeos funcionalizados | 33 |
| Esquema 11: Síntese de aminas a partir de álcoois | 33 |
| Esquema 12: Reação de eliminação de selenóxido | 34 |
| Esquema 13: Preparação de diversos compostos organoselênio..... | 36 |
| Esquema 14: Síntese de selenol ésteres a partir de bis-organoselenetos mercuriais e haletos de acila..... | 37 |
| Esquema 15: Síntese de selenol ésteres empregando iodeto de samário como redutor de disseleneto de difenila | 37 |
| Esquema 16: Preparação de selenol ésteres empregando índio metálico como redutor de disseleneto de diorganoíla | 38 |
| Esquema 17: Síntese de selenocarbonato derivado do grupamento Fmoc | 38 |
| Esquema 18: Síntese de selenol ésteres catalisada por CuO _{nano} | 39 |
| Esquema 19: Preparação de selenol ésteres empregando líquido iônico como solvente..... | 39 |
| Esquema 20: Síntese de selenol ésteres empregando PhSeZnBr como fonte nucleofílica..... | 40 |
| Esquema 21: Síntese de selenol ésteres promovida por rongalite | 40 |
| Esquema 22: Síntese de selenol ester es catalisada por FeCl ₂ | 40 |
| Esquema 23: Síntese de selenol ésteres meidada por diacetato de iodobenzeno..... | 41 |
| Esquema 24: Preparação de selenol ésteres a partir de selenoacetilenos | 42 |
| Esquema 25: Síntese de selenol ester es catalisada paládio tetraquis..... | 42 |
| Esquema 26: Preparação de aminoácidos Fmoc-protégidos..... | 44 |
| Esquema 27: Preparação de carbamatos de 9-fluorenilmetila utilizando suporte sólido | 45 |
| Esquema 28: Síntese de carbamatos de 9-fluorenilmetila via reação de fotoacilação | 45 |

| | |
|--|----|
| Esquema 29: Síntese de carbamatos de 9-fluorenilmetila a partir de triazóis | 46 |
| Esquema 30: Síntese de aminoácidos Fmoc-protégidos | 46 |
| Esquema 31: Proteção seletiva de aminas alifáticas | 47 |
| Esquema 32: Síntese do carbamato 40 a partir de ureia | 47 |
| Esquema 33: Proteção de aminas e aminoácidos utilizando água como solvente | 47 |
| Esquema 34: Análise retrossintética do selenol éster 3 | 49 |
| Esquema 35: Mecanismo de síntese dos selenol ésteres 3 | 58 |
| Esquema 36: Síntese do telurol éster 50 | 62 |
| Esquema 37: Preparação de selenocarbonatos | 63 |
| Esquema 38: Síntese do selenocarbonato 5d | 63 |
| Esquema 39: Análise retrossintética do carbamato de 9-fluorenilmetila 8 | 64 |
| Esquema 40: Síntese do carbamato 8^a | 65 |
| Esquema 41: Síntese dos compostos compostos 8k e 53 | 69 |
| Esquema 42: Mecanismo para a preparação do composto 53 | 70 |
| Esquema 43: Mecanismo de síntese dos carbamatos de 9-fluorenilmetila 8 | 73 |
| Esquema 44: Síntese de aminoálcoois Fmoc-protégidos | 75 |
| Esquema 45: Síntese de carbonatos- e tiocarbonatos de 9- fluorenilmetila..... | 75 |
| Esquema 46: Síntese do carbamato 66 | 76 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1: Variação das condições reacionais. | 52 |
| Tabela 2: Síntese dos Selenol ésteres 3b-h | 54 |
| Tabela 3: Síntese dos selenol ésteres 3i-n | 56 |
| Tabela 4: Preparação de selenol a partir de anidridos e ácidos carboxílicos | 60 |
| Tabela 5: Síntese de tiol ésteres | 62 |
| Tabela 6: Otimização das condições reacionais | 67 |
| Tabela 7: Síntese da várias aminas Fmoc-protégidas | 69 |
| Tabela 8: Síntese de aminoácidos Fmoc-protégidos | 75 |

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

[bmim]PF₆ – hexafluorofosfato de 1-metil-3-butilimidazólio
Boc – *tert*-butiloxicarbonila
Boc₂O – dicarbonato de *diterc*-butila
BSA – *N,O*-bis(trimetilsilil) acetamida
Cbz – benziloxicarbonila
CC - cromatografia em coluna
CCD - cromatografia em camada delgada
CDCl₃ – clorofórmio deuterado
CH₂Cl₂ – dicloro metano
Cs₂CO₃ – carbonato de céσιο
CsF – fluoreto de céσιο
CuO – óxido de cobre (II)
CuO nano – óxido de cobre (II) nanoparticulado
Cu₂O – óxido de cobre (I)
Cu(OAc)₂ – acetato de cobre (II)
Cy – ciclohexila
DBAD – azidodicarboxilato de dibenzila
DBU – 1,8 diazabicyclo undec-7-eno
DCC – 1,3-diciclo-hexilcarbodiimida
DEphos – 2,2'-oxibis(2,1-fenileno)bis(difenilfosfina)
DMAP – 4-dimetilaminopiridina
DMF – dimetilformamida
DMSO – dimetil sulfóxido
ee – excesso enantiomérico
EtOAc – acetato de etila
EtOH – etanol
Fmoc – 9-fluorenilmetoxicarbonila
Fmoc Cl – cloroformiato de 9-fluorenilmetila ou cloreto de 9-fluorenilmetoxicarbonila
Fm – 9-fluorenilmetila
HIP – 2-hidróxi piridina
IBDA – diacetato de iodobenzeno
KOAc – acetato de potássio
L I – líquido iônico
MeCN - acetonitrila
min - minuto
MeOH – metanol

MO – micro-ondas
NMM – *N*-metil-morfolina
NMP-*N*-metil-2-pirrolidona
[Pd(π^3 -C₃H₅)Cl]₂ - cloreto de alil paládio (II) – dímero
pf – Ponto de Fusão
p-TsOH – ácido *para*-toluenossulfônico
Rend. - Rendimento
RMN ¹³C - Ressonância Magnética Nuclear de Carbono Treze
RMN ¹H - Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
sl – singleto largo
t a – temperatura ambiente
t – tempo
T – temperatura
TBABr – brometo de tetrabutilamônio
TBHP – hidroperóxido de *terc*-butila
Tf – triflato
TFA – ácido tri-flúor acético
THA – acetato de 1-timina
THF – tetra-hidrofurano
Zn – zinco
W – watt

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| Lista de Figuras..... | 17 |
| Lista de Esquemas..... | 18 |
| Lista de Tabelas..... | 21 |
| Lista de Símbolos e Abreviaturas..... | 22 |
| 1 Introdução | 25 |
| 1.1 Introdução e objetivos gerais | 25 |
| 1.2 Objetivos específicos | 28 |
| 2 Revisão da Literatura | 29 |
| 2.1 Reações sem solvente..... | 29 |
| 2.2 Reações aceleradas por micro-ondas..... | 31 |
| 2.3 Reações sem solvente aceleradas por micro-ondas | 32 |
| 2.4 Compostos Orgânicos de Selênio..... | 34 |
| 2.4.1 Aplicação do zinco na síntese de compostos organosselênio | 35 |
| 2.5 Métodos de Preparação de Selenol Ésteres | 36 |
| 2.5.1 Síntese a partir de cloretos de ácido | 36 |
| 2.5.2 Síntese a partir de anidridos | 40 |
| 2.5.3 Outros métodos | 41 |
| 2.6 Aspectos gerais sobre a proteção do nitrogênio em compostos orgânicos | 38 |
| 2.7 Síntese de Carbamatos de 9-Fluorenilmetila..... | 39 |
| 2.7.1 Síntese a partir de compostos previamente sintetizados..... | 39 |
| Síntese a partir de reagentes comerciais..... | 41 |
| 3 Apresentação e discussão de resultados | 44 |
| 3.1 Preparação dos selenol ésteres | 44 |
| 3.1.1 Síntese de selenol ésteres a partir de cloretos de ácido | 44 |
| 3.1.2 Síntese de selenol ésteres a partir de anidridos e ácidos carboxílicos | 58 |
| 3.2 Síntese de outros calcogenol ésteres | 60 |
| 3.3 Síntese de selenocarbonatos..... | 62 |
| 3.4 Síntese dos carbamatos de 9-fluorenilmetila..... | 64 |
| 3.4.1 Síntese de aminas Fmoc-protégidas | 64 |
| 3.4.2 Síntese de aminoácidos e aminoálcoois Fmoc-protégidos | 73 |
| 3.6 Síntese de carbonatos- e tiocarbonatos de 9-fluorenilmetila | 75 |
| 4 Considerações Finais e Perspectivas | 77 |

| | |
|---|-----|
| 5 Materiais e Métodos | 78 |
| 6 Referências Bibliográficas | 91 |
| 7 Espectros Seleccionados | 105 |
| 8 Anexos | 135 |

1. INTRODUÇÃO

1.1 Introdução e objetivos gerais

Os princípios de Química Verde (Green Chemistry) vêm sendo introduzidos a fim de eliminar ou reduzir o impacto de produtos químicos no meio ambiente.¹ Neste contexto, reações sem solvente vêm emergindo como uma poderosa alternativa em síntese orgânica, pois somente os reagentes envolvidos estão presentes no meio reacional, evitando o uso de solventes os quais podem ser agressivos ao meio ambiente. Atualmente, é crescente o emprego de reações sem solvente em síntese orgânica, em especial metodologias que envolvem reações do tipo *one-pot*.² Estes métodos vêm sendo aceitos de maneira efetiva pela comunidade científica, por se tratarem de metodologias que se enquadram nos princípios elementares da Química Verde.

Do mesmo modo, vários estudos vêm sendo realizados visando estabelecer melhores condições reacionais, a fim de se obter os produtos desejados em elevados rendimentos, gerando o mínimo possível de resíduos, e em menores tempos de reação. Dessa forma, transformações aceleradas por micro-ondas em combinação com reações sem solventes vêm provando ser eficientes sistemas reacionais ambientalmente adequados.³

Grandes avanços na química de compostos organoselênio vêm sendo alcançados nas últimas décadas. Esses compostos desempenham importante papel em química orgânica, atuando como reagentes versáteis em síntese.⁴ Dentre esses, selenol ésteres destacam-se como importantes intermediários em diversas transformações. Por exemplo, eles têm sido usados como precursores radiculares,⁵ sendo suaves reagentes de transferência de grupamento acila.⁶ Além das aplicações sintéticas, estes compostos também têm atraído considerável atenção na síntese e investigação de novos materiais moleculares, especialmente como cristais líquidos.⁷

Por outro lado, reações envolvendo síntese de carbamatos vêm recebendo atenção especial dos pesquisadores,⁸ constituindo um importante segmento do ponto de vista industrial, uma vez que esses compostos são constituintes de inseticidas, fungicidas e de alguns medicamentos.⁹ Dentre os carbamatos com atividade farmacológica conhecida destacam-se a Neostigmina e a Rivastigmina (Figura 1). Estes

dois fármacos são usados para o tratamento de pacientes com demência leve, moderada e/ou grave da Doença de Alzheimer.¹⁰

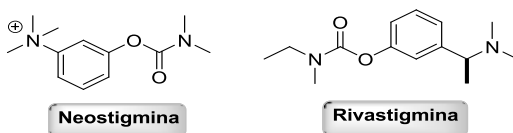


Figura 1. Carbamatos com atividade biológica

Além disso, esta classe de compostos possui reconhecida importância como grupos protetores na síntese de compostos biologicamente ativos.¹¹

Assim, grupamentos 9-fluorenilmetoxicarbonila (Fmoc) apresentam-se como uma ferramenta bastante eficaz na proteção de aminas e N,O-acetais.¹² Uma das vantagens desse grupo protetor é a estabilidade em meio ácido e a sua labilidade em meio básico,¹³ sendo uma alternativa interessante para síntese em fase sólida.¹⁴ Recentemente, aminas Fmoc-protetidas têm sido empregadas com sucesso em reações de eliminação do tipo cascata.

Assim, para o presente doutorado, planejou-se desenvolver reações sem solventes sob irradiação de micro-ondas que melhor se adequam aos princípios da Química Verde.

O primeiro estudo planejado foi o desenvolvimento de um novo método para síntese de selenol ésteres, cuja estrutura geral está representada na Figura 2.

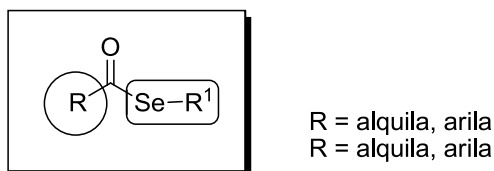
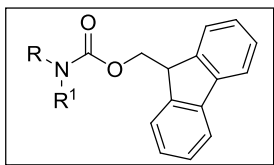


Figura 2. Estrutura geral dos selenol ésteres

Em uma segunda parte do trabalho, objetivou-se o desenvolvimento de carbamatos de 9-fluorenilmetila, também, em um processo sem solvente sob irradiação de micro-ondas (Figura 3).



R = alquila, arila e H
R¹ = alquila, arila

Figura 3. Estrutura geral dos carbamatos de 9-fluorenilmetila

Um ponto fundamental no planejamento do nosso trabalho é que a síntese dos compostos ilustrados nas Figuras 2 e 3 deveria vir acompanhada de uma rota sintética direta rápida e ambientalmente adequada, além de permitir a preparação de produtos com grande diversidade estrutural.

1.2 Objetivos específicos

- Aperfeiçoar diversos parâmetros e condições reacionais, tais como tempo, temperatura e potência do micro-ondas para a reação de síntese de selenol ésteres.

- Sintetizar uma série de selenol ésteres, após definidas as melhores condições reacionais.

- Sintetizar selenocarbonatos funcionalizados com grupamentos benzila, 9-fluorenilmetila e *terc*-butila.

- Expandir a metodologia para a síntese dos demais calcogenol ésteres (tiol- e telurol ésteres).

- Aperfeiçoar diversos parâmetros e condições reacionais, tais como tempo, temperatura e potência do micro-ondas para a reação de síntese de carbonatos de 9-fluorenilmetila.

- Sintetizar uma série de aminas Fmoc-protegidas, funcionalizadas com grupos alquila e arila.

- Avaliar a possibilidade de sintetizar aminoálcoois e aminoácidos Fmoc-protegidos.

- Expandir a metodologia para síntese de carbonatos e tiocarbonatos de 9-fluorenilmetila.

- Caracterizar todos compostos sintetizados por RMN ^1H , RMN ^{13}C e outras técnicas quando necessário.

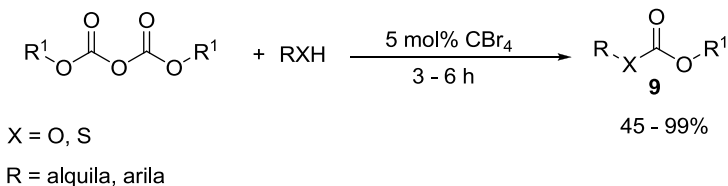
- Publicar os trabalhos em periódicos reconhecidos pela comunidade científica.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Reações sem solvente

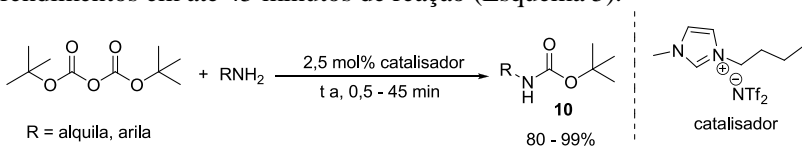
O Reações sem solvente tornam a síntese mais simples, economizam energia, e previnem desperdício, evitam riscos de explosão e toxicidade. Desse modo, uma reação pura (*neat reaction*) é uma excelente alternativa, pois elimina a utilização de suporte sólido e também de solventes orgânicos, sendo uma interessante estratégia para a diminuição de resíduos, diminuindo o *fator E*. Este conceito (*fator E*), utilizado principalmente na indústria, foi introduzido por Sheldon e é definido como a quantidade de resíduo gerada para cada quilograma de produto formado.¹⁶

Neste contexto, em 2007, Wu e colaboradores¹⁷ descreveram um método eficiente de acilação de uma série de fenóis, álcoois e tióis (Esquema 4). Utilizando-se tetrabrometo de carbono (CBr₄) como catalisador, em condições livres de solvente, os produtos de acilação foram obtidos em até 99% de rendimento.



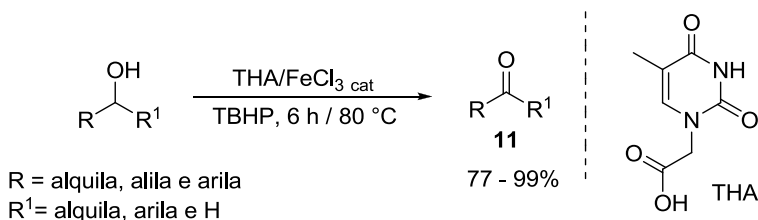
Esquema 4

Recentemente, Chakraborti e colaboradores¹⁸ utilizaram líquido iônico como catalisador na reação de proteção de aminas e aminoácidos com dicarbonato de *tert*-butila (Boc₂O). A metodologia se mostrou bastante eficiente, fornecendo os carbamatos de *tert*-butila **10** em bons rendimentos em até 45 minutos de reação (Esquema 5).



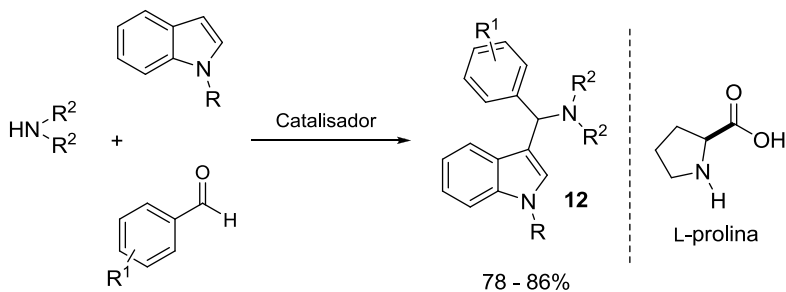
Esquema 5

Por outro lado, reação de oxidação seletiva de álcoois é um processo fundamental e amplamente aplicado em síntese orgânica. Do ponto de vista ambiental, Repo *et al.*¹⁹ descreveram a oxidação de álcoois em condições livre de solvente (Esquema 6). Empregando-se hidroperóxido de *terc*-butila (TBHP) como oxidante, e um sistema catalítico contendo ferro e acetato de 1-timina (THA), obtiveram-se os produtos desejados em bons rendimentos.



Esquema 6

Da mesma forma, reações do tipo *one-pot*, em especial reações multicomponente, têm sido empregadas com sucesso em química orgânica sintética, devido as suas vantagens intrínsecas como, por exemplo, economia atômica e energética.²⁰ Neste contexto, Kumar *et al.*²¹ descreveram uma nova metodologia para a síntese de indóis funcionalizados (Esquema 7). Através de uma reação multicomponente do tipo Mannich, catalisada por L-prolina, os correspondentes produtos **12** foram convenientemente sintetizados com rendimentos de até 86 %.



Esquema 7

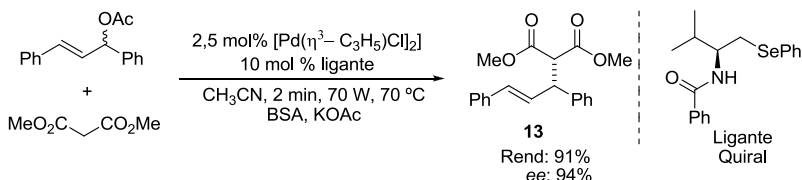
2.2 Reações aceleradas por micro-ondas

A irradiação de micro-ondas é uma forma de energia eletromagnética que se encontra na faixa de 300 a aproximadamente 300.000 megahertz (MHz) de frequência. Esta energia consiste em um campo elétrico e magnético, através do qual apenas o campo elétrico transfere energia para aquecer o sistema reacional.²² Em contra partida ao aquecimento convencional, o aquecimento por micro-ondas leva a temperatura desejada em poucos segundos.

Nos últimos anos a irradiação de micro-ondas vem tendo interesse crescente como fonte energética de aceleração de reações em laboratório, em substituição aos métodos tradicionais. Este método vem sendo aplicado com muito sucesso desde 1985,²³ como fonte energética eficiente em reações orgânicas. Além de diminuir os tempos reacionais, vários autores vêm obtendo ótimos rendimentos com reações mais limpas, uma vez que em muitos estudos não se observa a formação de subprodutos.²⁴

Além disso, houve um avanço considerável na utilização de micro-ondas em síntese orgânica. Reações de acoplamento catalisadas por paládio como, por exemplo, reações de Heck,²⁵ Suzuki²⁶ e Stille²⁷ quando realizadas sob aquecimento em micro-ondas, forneceram os correspondentes produtos em ótimos rendimentos.

Reações aceleradas por irradiação de micro-ondas também vêm se tornando um dos principais focos de interesse do nosso grupo de pesquisa.²⁸ Neste contexto, Braga e colaboradores empregaram com sucesso ampla variedade de β -seleno amidas como ligantes quirais em reações de substituição alílica assimétrica.²⁹ Nestas reações, o ligante quiral derivado da L-valina se mostrou muito eficiente, fornecendo o respectivo produto de alquilação (*R*) em 91% de rendimento e em 94% de excesso enantiomérico (Esquema 8).

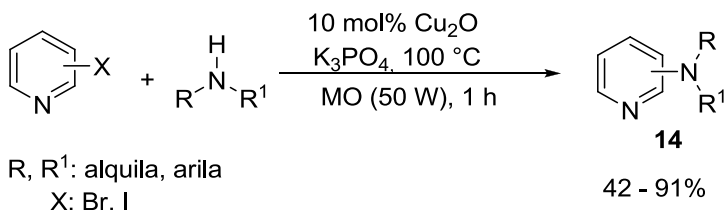


Esquema 8

2.3 Reações sem solventes aceleradas por micro-ondas

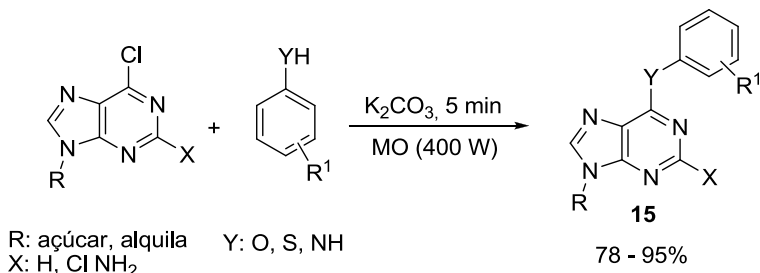
Uma das grandes vantagens das reações aceleradas por micro-ondas é a possibilidade de realizar essas transformações sem a presença de solventes, o que é um grande avanço do ponto de vista sintético e ambiental. Inúmeros estudos têm sido publicados comprovando a eficiência da combinação micro-ondas e reação sem solvente.³⁰ Devido ao grande volume de trabalhos descritos na literatura, e considerando o foco do nosso trabalho, neste tópico selecionamos alguns artigos recentemente publicados em periódicos relevantes.

Em 2010, Bolm e colaboradores³¹ desenvolveram uma metodologia alternativa para a reação de acoplamento cruzado entre halopiridinas e nucleófilos de nitrogênio. Utilizando-se 10 mol% de Cu_2O como catalisador, em presença de K_3PO_4 , os derivados halopiridínicos foram convertidos em seus respectivos produtos em rendimentos satisfatórios (Esquema 9).



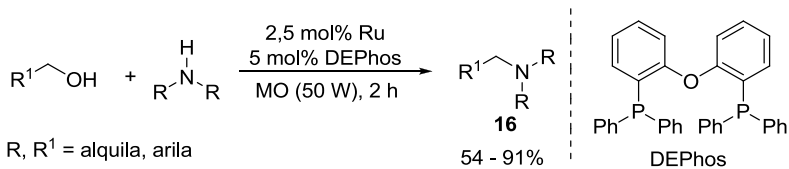
Esquema 9

Neste mesmo ano, a combinação reação sem solvente sob irradiação de micro-ondas também foi empregada para a síntese de nucleosídeos funcionalizados.³² Por esse processo preparou-se uma série de compostos altamente funcionalizados em ótimos rendimentos, em apenas 5 minutos de reação (Esquema 10).



Esquema 10

A síntese de aminas diretamente a partir de álcoois é, também, um protocolo muito atrativo do ponto de vista ambiental, uma vez que evita algumas etapas reacionais tais como tosilacão ou bromacão, além de gerar como único subproduto a água. Neste contexto, recentemente foi desenvolvida um novo método de alquilação de aminas a partir de álcoois, utilizando-se rutênio II como catalisador e DEPhos como ligante (Esquema 11).³³ Por este método, as aminas alquiladas **16** foram obtidas em bons rendimentos em duas horas de reação.



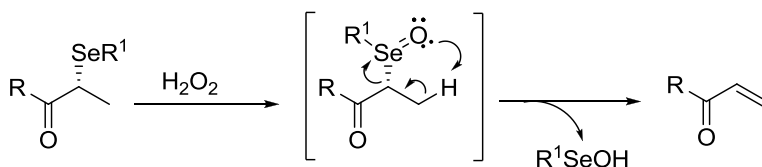
Esquema 11

2.4 Compostos Orgânicos de Selênio

O elemento selênio foi descoberto pelo químico sueco Jöns Jacob Berzelius, em 1817. Esse elemento foi durante muito tempo considerado unicamente como tóxico, até a descoberta de que o mesmo atuava como micronutriente para bactérias, mamíferos e pássaros.³⁴

Entretanto, o papel bioquímico do selênio em mamíferos foi claramente estabelecido pelo descobrimento de que ele faz parte do sítio ativo da enzima antioxidante glutationa peroxidase. Dessa forma, compostos orgânicos de selênio surgiram como uma excepcional classe que tem desempenhado papéis fundamentais em processos biológicos, atuando como importantes agentes anti-virais e anti-câncer.³⁵

Do ponto de vista sintético, compostos orgânicos de selênio passaram a receber atenção especial após a descoberta da reação de eliminação de selenóxidos, para formação de ligações duplas sob condições mais brandas (Esquema 12).³⁶ Desde então, diversos trabalhos vêm sendo publicados na literatura, utilizando a química do selênio em síntese orgânica.³⁷



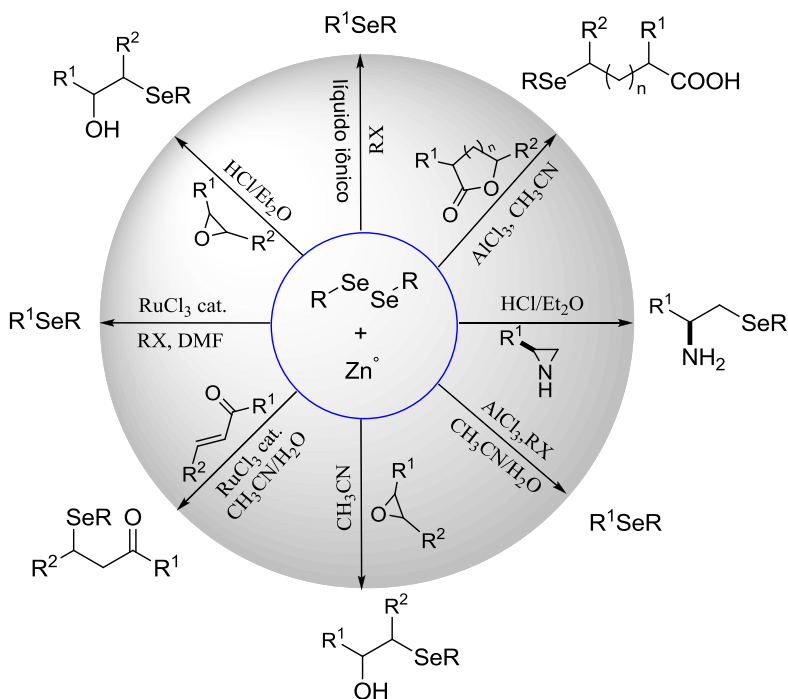
Esquema 12

2.4.1 Aplicação do zinco na síntese de compostos organosselênio

Uma das maneiras de se introduzir o átomo de selênio em moléculas orgânicas é via geração de ânion selenolato (RSe⁻). Tais espécies de selênio podem ser geradas pela clivagem da ligação química Se-Se evitando a manipulação de reagentes instáveis e com odores desagradáveis como, por exemplo, os selenóis. Assim, o desenvolvimento de novas metodologias para a obtenção de selenolatos gerados, principalmente, *in situ* tem se tornado de grande interesse em síntese orgânica.³⁸

Dessa forma, maior atenção tem sido dada ao desenvolvimento de novos métodos sintéticos que usam zinco metálico, principalmente devido a sua fácil manipulação, baixo custo, e sua notável eficiência em várias transformações sintéticas.³⁹ Além disso, este metal vem se destacando como um eficiente e alternativo redutor da ligação Se-Se em inúmeras reações.⁴⁰

A combinação zinco metálico e disseleneto de diorganoíla tem sido um dos principais métodos empregados para a síntese de compostos organosselênio, tais como selenoaminas,⁴¹ selenoálcoois,⁴² entre outros⁴³ (Esquema 13).



Esquema 13

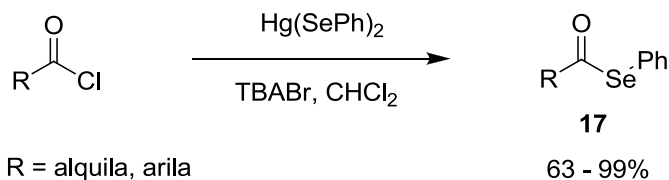
2.5 Métodos de Preparação de Selenol Ésteres

Os diferentes métodos de obtenção de selenol ésteres descritos na literatura podem ser classificados com base em seus materiais de partida, os grupamentos acila. Dessa forma, discutiremos a seguir os métodos de obtenção destes compostos empregando como materiais de partida comuns os cloretos de acila e anidridos. Além disso, será abordado um tópico com métodos diversos, os mesmos são preparados a partir de diferentes classes de substratos.

2.5.1 Síntese a partir de cloretos de ácido

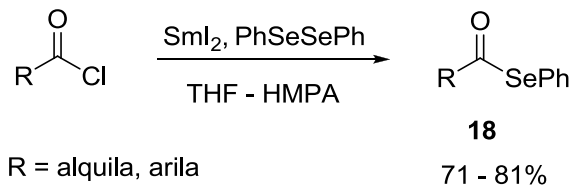
Uma variedade de métodos para a preparação de selenol ésteres têm sido desenvolvidas nos últimos anos. As metodologias mais gerais são as que envolvem acilação de selenóis (RSeH) e seus ânions metálicos (RSeM), utilizando-se haletos de acila.⁴⁴

Selenol ésteres **17** foram preparados por Silveira e colaboradores⁴⁵ através da reação de *bis*-organoselenetos mercuriais com haletos de acila, utilizando-se brometo de tetrabutilamônio como catalisador (Esquema 14).



Esquema 14

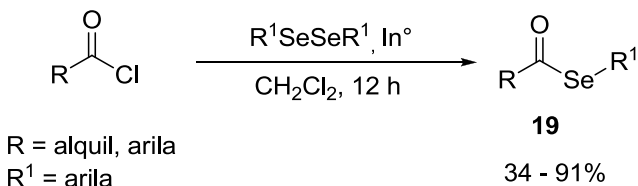
Zhang *et al.*⁴⁶ descreveram a síntese de selenol ésteres empregando iodeto de samário como redutor (Esquema 15). Nesta reação, a clivagem da ligação Se-Se do disseleneto de difenila leva a formação do aril selenolato de samário. Este, por sua vez, reage com os haletos de acila formando os selenol ésteres correspondentes em bons rendimentos.



Esquema 15

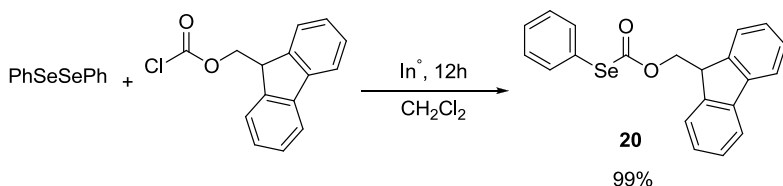
Em 2009, Braga e colaboradores⁴⁷ descreveram a síntese de selenol ésteres a partir de cloretos de ácidos e disselenetos de diorganofila mediada por índio metálico (Esquema 16). Os produtos

desejados **19** foram obtidos em bons rendimentos após 12 horas de reação.



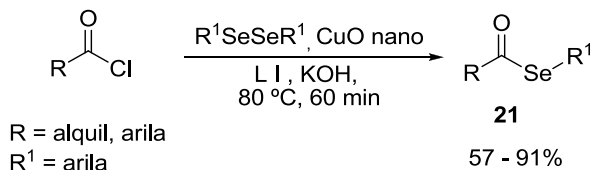
Esquema 16

Adicionalmente, neste mesmo trabalho, estendeu-se a metodologia para a síntese de um selenocarbonato derivado do grupamento Fmoc. Utilizando as mesmas condições reacionais, o produto desejado **20** foi sintetizado com 99% de rendimento (Esquema 17).



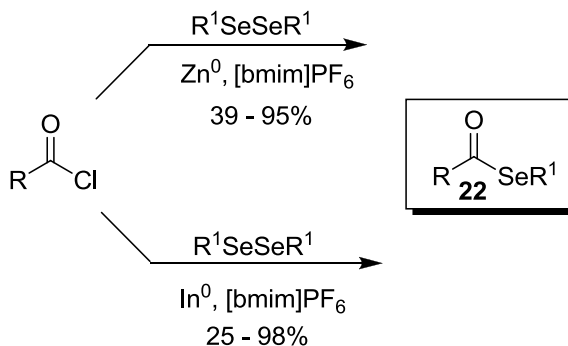
Esquema 17

Em 2010, nosso grupo de pesquisa⁴⁸ realizou a síntese de selenol ésteres, utilizando líquido iônico como solvente, via reação de acoplamento catalisada por CuO nanoestruturado (Esquema 18). Dessa forma, os selenol ésteres desejados **21** foram obtidos em bons rendimentos. Cabe salientar que neste trabalho, além de se promover a síntese de uma série de selenol ésteres, realizou-se um estudo no que diz respeito à recuperação do catalisador bem como do líquido iônico empregados nessa reação.



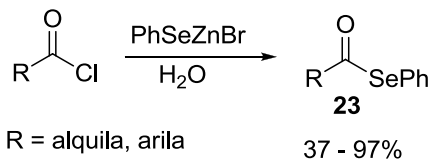
Esquema 18

Além disso, devido à grande versatilidade dos líquidos iônicos,⁴⁹ nosso grupo de pesquisa também realizou outros estudos envolvendo a síntese de selenol ésteres utilizando metais como agentes redutores.^{50, 51} Nestes trabalhos os selenol ésteres foram sintetizados através da reação de um cloreto de ácido e um ânion selenolato gerado *in situ* a partir da clivagem de disseleneto de diorganoíla por um metal apropriado. Em ambos os trabalhos o [bmim]PF₆ se mostrou o melhor líquido iônico, fornecendo os produtos desejados em rendimentos satisfatórios (Esquema 19).



Esquema 19

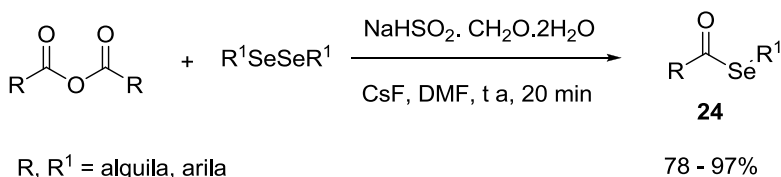
Mais recentemente, Santi e colaboradores⁵² empregaram a espécie PhSeZnBr como fonte nucleofílica de selênio na síntese de selenol ésteres utilizando água como solvente (Esquema 20). Embora os compostos **23** tenham sido obtidos em bons rendimentos, esta metodologia limita-se a transferência de íons fenilselenolatos à carbonila.



Esquema 20

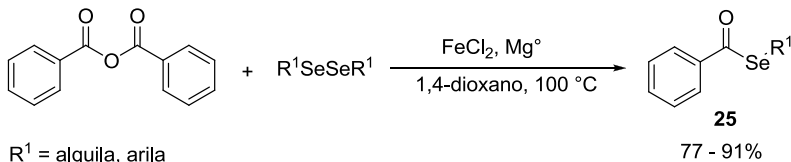
2.5.2 Síntese a partir de anidridos

Em 2010, Wu e colaboradores⁵³ reportaram o uso de um sistema Rongalite ($\text{NaHSO}_2 \cdot \text{CH}_2\text{O} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) como reagente redutor dos disselenetos de diorganoíla (Esquema 21). Os selenolatos (RSe^-) assim gerados reagiram com anidridos de ácido, levando aos selenol ésteres desejados **24** em bons rendimentos.



Esquema 21

Neste mesmo ano selenol ésteres também foram sintetizados a partir de anidrido benzóico e disselenetos de diorganoíla, utilizando-se magnésio como agente redutor e cloreto de ferro (II) como catalisador (Esquema 22).⁵⁴ Essa metodologia propiciou a obtenção dos produtos desejados **25** em rendimentos satisfatórios.

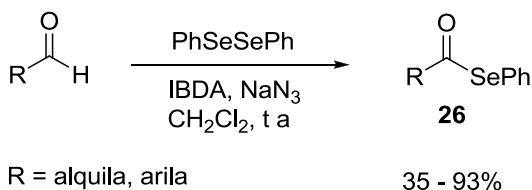


Esquema 22

2.5.3 Outros Métodos

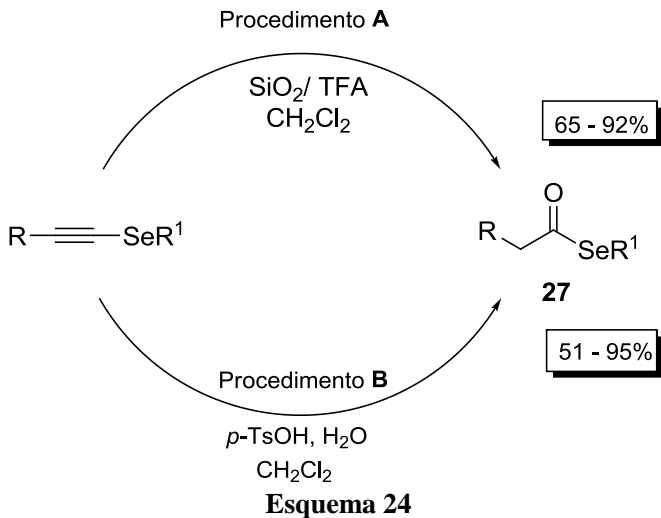
Como já mencionado, nesta parte da tese serão apresentadas algumas metodologias que utilizam outras fontes de selênio ou outros substratos, diferentes dos citados anteriormente.

Os aldeídos, sejam eles aromáticos ou alifáticos, também podem ser utilizados como materiais de partida na síntese de selenol ésteres. Neste contexto, Tiecco e colaboradores⁵⁵ descreveram um método de síntese de selenol ésteres partindo-se de disselenetos de difenila e aldeídos, em reação mediada por diacetato de iodobenzeno (IBDA) e azida sódica (Esquema 23). Os compostos desejados **26** foram sintetizados de moderados a bons rendimentos.

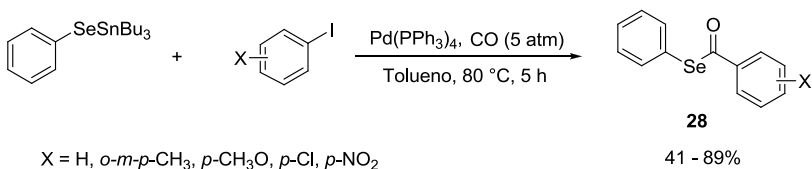


Esquema 23

Nosso grupo de pesquisa⁵⁶ descreveu a preparação de selenol ésteres **27** através da hidrólise de selenoacetilenos em meio ácido e sílica, utilizando-se ácido *p*-toluenossulfônico ou ácido trifluoracético (Esquema 24, procedimento A). Os compostos desejados foram obtidos em bons a ótimos rendimentos. Outra aplicação bem-sucedida de síntese de selenol ésteres a partir de selenoacetilenos foi descrita por Tiecco e colaboradores⁵⁷ (Esquema 24, procedimento B).



Outra estratégia que também permite a preparação de selenol ésteres foi descrita por Sonoda e colaboradores.⁵⁸ Essa metodologia utiliza seleneto de feniltributil estanho, com iodeto de fenila e CO, catalisada por paládio tetraquis. Assim, este protocolo mostrou-se apropriado para a formação de selenol ésteres **28** em rendimentos na faixa de 41 – 89% (Esquema 25).



Esquema 25

2.6 Aspectos gerais sobre a proteção do nitrogênio em compostos orgânicos

Reações quimiosseletivas têm se mostrado muito importantes do ponto de vista sintético, evitando a formação de produtos indesejáveis.⁵⁹ No entanto, em reações envolvendo aminas primárias e/ou secundárias é difícil a obtenção dos produtos desejados de maneira seletiva, pois podem ocorrer reações paralelas devido à grande reatividade do grupo N-H livre presente nestes compostos. Assim, se faz necessário a utilização de grupos de proteção a fim de tornar essas aminas menos reativas.

Neste contexto, os carbamatos têm sido utilizados como grupos protetores de nitrogênio, onde dependendo da condição do meio reacional pode-se optar por diferentes grupamentos de proteção; podendo estes ser resistentes a meio básico ou ácido. Dentre os carbamatos mais importantes e comumente empregados em síntese orgânica destacam-se os derivados dos grupamentos 9-fluorenilmetila **29**, benzila **30** e *terc*-butila **31** (Figura 4).

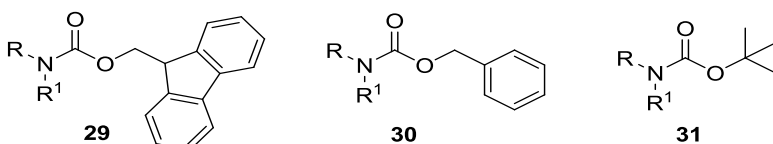


Figura 4. Grupos protetores importantes

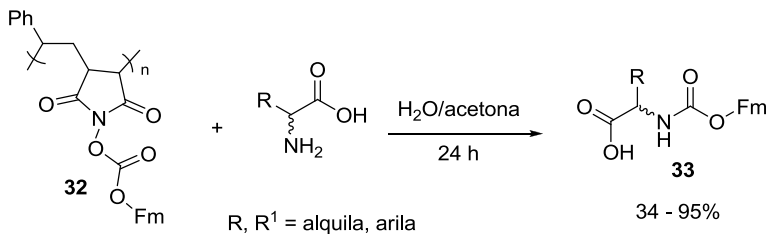
Contudo, será dada ênfase somente aos métodos de síntese de carbamatos de 9-fluorenilmetila, uma vez que a síntese de tais compostos é um dos principais focos de estudo do presente trabalho.

2.7 Síntese de Carbamatos de 9-Fluorenilmetila

Neste tópico abordaremos os principais métodos de síntese dos carbamatos de 9-fluorenilmetila. Estas reações podem ser efetuadas utilizando reagentes comerciais tais como cloroformiato de 9-fluorenilmetila e 9-fluorenilmetanol, ou através de compostos previamente preparados a partir desses reagentes.

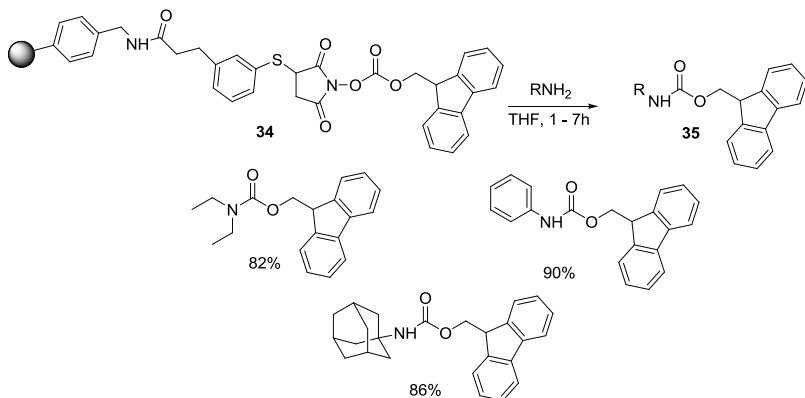
2.7.1 Síntese a partir de compostos previamente sintetizados

Em 2001, Nájera e colaboradores⁶⁰ desenvolveram uma nova metodologia para a proteção de aminoácidos empregando o grupamento Fmoc (Esquema 26). Este método consistiu na síntese de aminoácidos Fmoc-protetidos utilizando o composto **32**, como fonte de grupamento 9-fluorenilmetila. Dessa forma, reagindo-se o composto **32** com uma série de diferentes aminoácidos, os produtos desejados foram obtidos em até 95% de rendimento. Esses carbamatos do tipo **33** são facilmente desprotegidos usando uma base fraca, o que torna essa estratégia de proteção de nitrogênio uma das mais utilizadas em síntese orgânica.

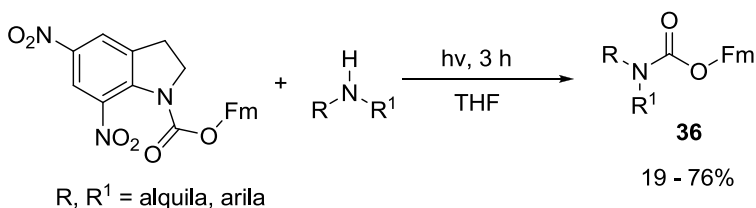


Esquema 26

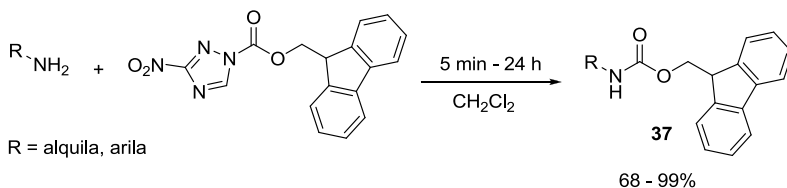
Outra estratégia que permite a preparação carbamatos de 9-fluorenilmetila foi desenvolvida por Sodeoka e colaboradores.⁶¹ Utilizando o composto **34** como suporte sólido obteve-se os carbamatos desejados em bons rendimentos (Esquema 27). Neste trabalho, a utilização da síntese orgânica em fase sólida se mostrou uma técnica muito eficaz para a proteção aminas e peptídeos, o que permitiria a síntese de uma quimioteca de compostos protegidos com o grupamento Fmoc. Contudo, não se realizou um estudo aprofundado no escopo da reação e somente três aminas Fmoc-protetidas foram sintetizadas.



Posteriormente, Helgen e Bochet descreveram a proteção de aminas em meio neutro, através de reação de foto-acilação.⁶² As reações de proteção de aminas com o grupamento Fmoc forneceram produtos desejados em moderados a bons rendimentos (Esquema 28). Adicionalmente, utilizando esta mesma metodologia também foi possível sintetizar carbamatos de *terc*-butila e benzila.



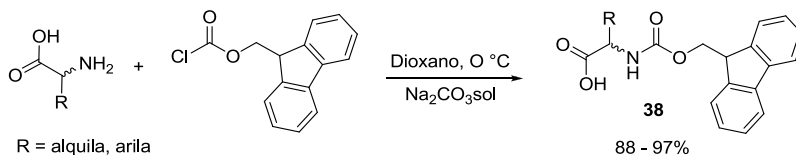
Em 2007, Shimizu e Sodeoka⁶³ descreveram a síntese de carbamatos de 9-fluorenilmetila partindo-se de triazóis e aminas (Esquema 29). Os correspondentes produtos **37** foram obtidos em moderados a ótimos rendimentos. Entretanto, a metodologia não se mostrou muito eficiente para a proteção de aminas aromáticas, fornecendo o produto desejado em apenas 68% após 24h de reação.



Esquema 29

2.7.2 Síntese a partir de reagentes comerciais

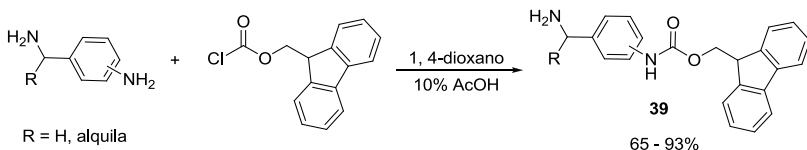
A utilização de cloroformiato de 9-fluorenilmetila (FmocCl) como grupamento protetor tornou-se uma importante estratégia sintética a partir dos anos 70, através dos estudos pioneiros de Carpino e colaboradores.⁶⁴ Estes observaram que a reação entre FmocCl, carbonato de sódio e aminoácido em dioxano, levava à formação dos carbamatos **38** em ótimos rendimentos (Esquema 30).



Esquema 30

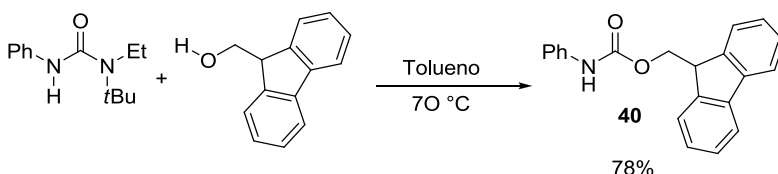
Desde então, diversos trabalhos vêm sendo publicados, empregando Fmoc como grupo protetor de aminas primárias e secundárias e, especialmente, de aminoácidos.⁶⁵ Tais grupamentos protetores são muito versáteis e comumente empregados em síntese orgânica, uma vez que são estáveis em meio ácido e lábeis em meio básico.⁶³

Em 2009, Zacharie *et al.*⁶⁶ descreveram um método de proteção seletivo de aminas aromáticas na presença de aminas alifáticas (Esquema 31). Este protocolo mostrou-se muito interessante, permitindo a síntese aminas aromáticas Fmoc-protégidas deixando intacta a porção alifática. Assim, através desta proteção regioseletiva foi possível obter os produtos desejados **39** em até 93% de rendimento.



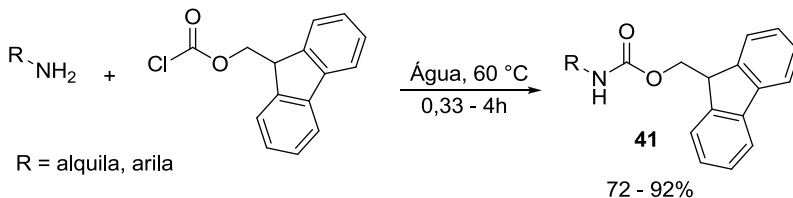
Esquema 31

No mesmo ano, Booker-Milburn e colaboradores⁶⁷ reportaram a síntese de carbamatos a partir de ureias estericamente impedidas. Neste trabalho, utilizando 9-fluorenilmetanol e 1-*tert*-butil-1-etil-3-fenilureia foi possível sintetizar o carbamato **40** em 78% de rendimento (Esquema 32). Entretanto, percebe-se que ainda existe uma lacuna no que diz respeito à exploração do escopo desta reação, uma vez que não foram sintetizados outros exemplos de aminas Fmoc-protetidas e não se utilizou condições ambientalmente adequadas.



Esquema 32

Recentemente, Branco e Gawande reportaram um elegante método de proteção de aminas e aminoácidos com o grupamento Fmoc, onde se utilizou água como solvente.⁶⁸ Neste trabalho os carbamatos de 9-fluorenilmetila foram obtidos em até 92% de rendimento (Esquema 33).



Esquema 33

Adicionalmente, os autores realizaram um estudo comparativo entre a reação em meio aquoso (Figura 5, linha vermelha) e em condições livre de solvente (Figura 5, linha azul). Como pode ser visto na Figura 5, a reação de proteção da anilina com o grupamento Fmoc mostrou-se depende do solvente, uma vez que mesmo após duas horas de reação o produto desejado **41a** foi obtido com somente 20 % de rendimento.

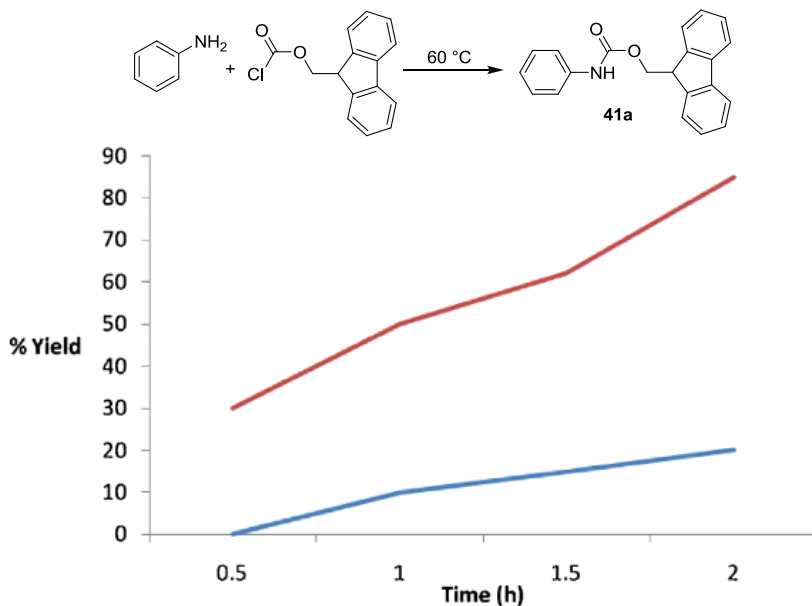


Figura 5. Gráfico comparativo entre reação em meio aquoso e sem solvente

Dessa forma, pode-se perceber que a reação de proteção da anilina com o grupo 9-fluorenilmetila, em condições livres de solvente e sob aquecimento convencional, é extremamente lenta. Conseqüentemente o rendimento desta reação geralmente é baixo nessas condições. Assim, percebemos que ainda seria possível realizar estudos envolvendo reações mais limpas, cuja proposta faz parte dos objetivos do nosso trabalho.

3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

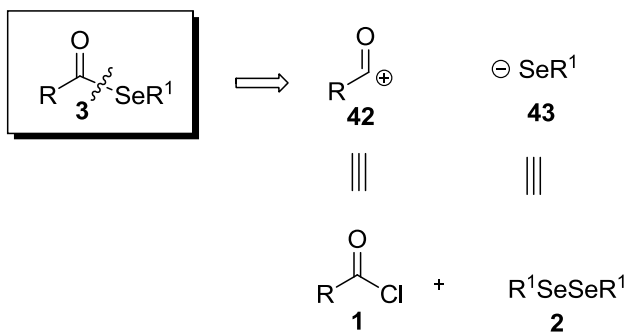
A seguir, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos durante a realização do presente trabalho. Inicialmente será discutida a síntese dos selenol ésteres e, em seguida, serão apresentados os resultados referentes à preparação dos carbamatos de 9-fluorenilmétila.

3.1 Preparação dos selenol ésteres

3.1.1 Síntese de selenol ésteres a partir de cloretos de ácido

De acordo com nosso interesse na síntese e aplicação de compostos contendo selênio com propriedades importantes e em concordância com os objetivos traçados, propôs-se o desenvolvimento de uma nova metodologia para a preparação de selenol ésteres, com uma grande variedade estrutural.

Inicialmente, realizou-se a análise retrossintética do composto desejado, objetivando uma rota sintética adequada (Esquema 34). Dessa forma, através da análise retrossintética do selenol éster **3** percebe-se que os cloretos de ácidos **1** seriam os equivalentes sintéticos dos “synthons” cátion acilas **42**. Em relação ao grupamento organosselênio pode-se deduzir que estes poderiam ser introduzidos na molécula através de ânions de selênio **43**, que podem ser gerados *in situ* pela clivagem da ligação química Se-Se proveniente de disselenetos apropriados.



Esquema 34

Baseado nesta análise realizou-se um estudo sistemático visando encontrar a melhor condição reacional, variando diversos parâmetros tais como: tempo reacional, temperatura e potência do micro-ondas (Tabela 1). Para este fim, elegeu-se a reação entre cloreto de benzoflora **1a** e disseleneto de difenila **2a**, na presença de zinco elementar, como sistema padrão para uma avaliação da melhor condição da reação (Tabela 1).

Nos experimentos iniciais, realizaram-se estudos no sentido de se determinar o melhor tempo reacional, utilizando uma potência de 100 W e temperatura de 80 °C (entradas 1 a 4). Primeiramente, quando a reação foi conduzida em 0,5 min, obteve-se o selenol éster desejado em 61% de rendimento (entrada 1).

Por outro lado, aumentando-se o tempo reacional obteve-se um resultado mais satisfatório, levando à formação do produto **3a** em 72% de rendimento (entrada 2). Conduzindo-se a reação por 2 minutos o selenol éster **3a** foi obtido 88% de rendimento (entrada 3). Entretanto, quando se aumentou o tempo reacional para 5 minutos, não se observou um acréscimo significativo no rendimento da reação (entrada 4). Assim, o melhor tempo reacional encontrado foi de somente 2 minutos.

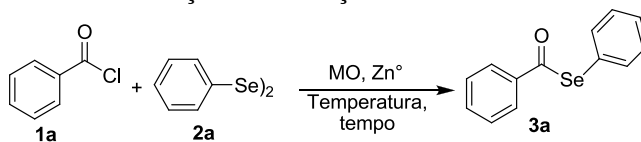
A fim de verificar se a atmosfera inerte poderia influenciar no rendimento da reação, realizou-se um experimento sob condições de Schlenk. Contudo, quando a reação foi conduzida sob atmosfera de argônio, também, obteve-se o selenol éster desejado em 88 % de rendimento (entrada 5).

Com relação à temperatura da reação, quando conduzimos a mesma a 130 °C não houve um acréscimo significativo no rendimento (entrada 6). Entretanto, um drástico decréscimo no rendimento foi observado quando a reação foi conduzida a 50 °C (entrada 7).

Após estabelecer o melhor tempo bem como temperatura da reação, variou-se a potência do micro-ondas. Ao conduzirmos a reação a 150 W, podemos observar que o rendimento permanece inalterado (entrada 8). No entanto, um decréscimo no rendimento da reação foi observado, quando a mesma foi conduzida utilizando uma potência de 50 W (entrada 9).

De modo a verificar a influência do micro-ondas, a mesma reação foi realizada sob aquecimento convencional. Entretanto, mesmo após 90 minutos de reação, o produto desejado foi obtido com somente 67% de rendimento (entrada 10).

Tabela 1. Variação das condições reacionais^a



| Entrada | t (min) | Potência (W) | T (°C) | Rendimento ^b (%) |
|---------|---------|--------------|--------|-----------------------------|
| 1 | 0,5 | 100 | 80 | 61 |
| 2 | 1 | 100 | 80 | 72 |
| 3 | 2 | 100 | 80 | 88 |
| 4 | 5 | 100 | 80 | 90 |
| 5 | 2 | 100 | 80 | 88 ^c |
| 6 | 2 | 100 | 130 | 91 |
| 7 | 2 | 100 | 50 | 63 |
| 8 | 2 | 150 | 80 | 88 |
| 9 | 2 | 50 | 80 | 40 |
| 10 | 90 | - | 80 | 67 ^d |

^a Condições reacionais: cloreto de benzoíla (0,5 mmol), disseleneto de difenila (0,25 mmol), Zn (0,25 mmol), MO. ^b Rendimentos isolados. ^c Reação realizada sob argônio. ^d Reação realizada sob aquecimento convencional.

Cabe ressaltar que por já existir na literatura estudos no que diz respeito à melhor quantidade de metal para a geração de ânions selenolatos de zinco a partir disselenetos de diorganoíla,⁵¹ não foram feitas variações nas condições reacionais no que se refere a quantidade de zinco.

Após estabelecer a melhor condição reacional, avaliou-se o escopo da reação, variando-se os grupamentos R dos disselenetos de diorganoíla e R¹ dos cloretos de ácido (Tabelas 2 e 3).

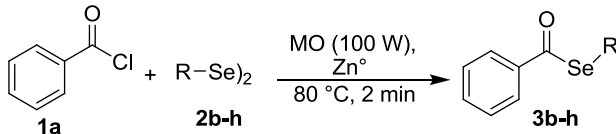
Dessa forma, primeiramente, estudou-se a natureza do grupamento R, onde a combinação de vários disselenetos com cloreto de benzoíla foi efetuada de acordo com nossa metodologia (Tabela 2).

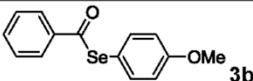
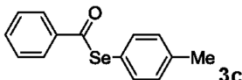
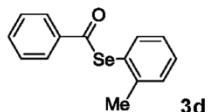
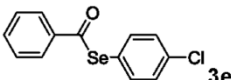
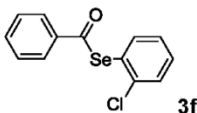
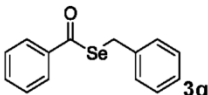
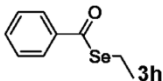
Com relação à natureza eletrônica dos substituintes ligados ao anel aromático dos disselenetos de diorganofila, observou-se que o sistema reacional foi bastante suscetível a grupamentos doadores de elétrons. Quando disselenetos com grupos *para*-metila e *para*-metoxila foram empregados os seus selenol ésteres correspondentes foram obtidos em 61 e 66% de rendimento, respectivamente (entradas 1 e 2). De maneira similar, quando se utilizou o disseleneto de *orto*-toluíla, o produto desejado **3d** foi obtido na mesma faixa de rendimento que o seu análogo *para* substituído (entrada 3).

Por outro lado, quando se empregou disselenetos com grupamentos retiradores de elétrons um acréscimo significativo no rendimento da reação foi observado (entradas 4 e 5). A utilização do disseleneto de *p*-clorofenila, por exemplo, forneceu o produto desejado em 90% de rendimento (entrada 4). Da mesma forma quando se empregou o disseleneto de *o*-clorofenila como fonte de íon selenolato, o seu respectivo produto foi sintetizado em 92% (entrada 5). Essa maior reatividade dos disselenetos com grupos retiradores deve-se a maior estabilidade dos íons selenolatos gerados *in situ* após a quebra da ligação Se-Se pelo agente redutor.

Embora disselenetos arílicos sejam mais reativos do que os seus análogos alifáticos e, conseqüentemente, muito mais facilmente clivados.⁶⁹ Através deste novo método também foi possível sintetizar selenol ésteres partindo-se de disselenetos alifáticos. Aplicando-se a mesma metodologia, porém usando disseleneto de dibenzila e dietila como fontes de ânions selenolatos, os respectivos selenol ésteres foram sintetizados em bons rendimentos (entradas 6 e 7).

Tabela 2. Síntese dos Selenol ésteres **3b-h**^a



| Entrada | R | Selenol éster | Rendimento (%) ^b |
|---------|-------------------------------|---|-----------------------------|
| 1 | <i>p</i> -OCH ₃ Ph |  3b | 61 |
| 2 | <i>p</i> -CH ₃ Ph |  3c | 66 |
| 3 | <i>o</i> -CH ₃ Ph |  3d | 70 |
| 4 | <i>p</i> -ClPh |  3e | 90 |
| 5 | <i>o</i> -ClPh |  3f | 92 |
| 6 | Bn |  3g | 71 |
| 7 | Et |  3h | 70 |

^a Condições reacionais: cloreto de benzoíla (0,5 mmol), disseleneto de diorganoíla (0,25 mmol), Zn° (0,25 mmol), MO. ^b Rendimentos isolados.

Com o intuito de avaliar a influência do grupo R¹, variaram-se os grupamentos ligados ao cloreto de ácido (Tabela 3). Analisou-se a influência tanto de grupos doadores quanto retiradores de elétrons na posição *para* do anel aromático (entradas 1 e 2).

Primeiramente, o emprego de um cloreto de ácido contendo um grupamento doador de elétrons propiciou a obtenção do produto em 80% rendimento (entrada 1). Contudo, um aumento significativo no rendimento da reação foi observado quando se utilizou o cloreto de 4-bromo benzoíla como fonte de grupo acila, sendo o selenol éster **3j** obtido em 95% (entrada 2).

Entretanto, a utilização de um grupamento halogenado na posição *orto* do anel aromático mostrou um efeito negativo na reação, fornecendo o produto desejado em rendimento apenas moderado (entrada 3).

Em outra abordagem, verificou-se a possibilidade de sintetizar selenol ésteres partindo-se de cloreto de ácidos alifáticos (entradas 4-6). Utilizando-se cloreto de acetila, por exemplo, o produto **3i** foi obtido com 86 % de rendimento (entrada 4). Cabe ressaltar que a síntese de selenol ésteres funcionalizados com o grupo acetila é muito interessante no ponto de vista sintético, uma vez que os mesmos podem ser empregados como grupos protetores de selênio.⁷⁰

Por outro lado, efeitos estéricos aparentam ser de crucial importância nessa reação. Um aumento na demanda estérica na vizinhança ao grupamento carbonila acarretou em um efeito negativo na reação, uma vez que um decréscimo pronunciado no rendimento foi observado quando se empregou cloretos de ácidos mais volumosos (entradas 5 e 6).

Tabela 3. Síntese dos selenol ésteres **3i-n**^a

$\text{R}^1\text{-C(=O)Cl} + (\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{Se} \xrightarrow[80\text{ }^\circ\text{C, 2 min}]{\text{MO (100 W), Zn}^\circ} \text{R}^1\text{-C(=O)Se-C}_6\text{H}_5$

| Entrada | R ¹ | Selenol éster | Rendimento (%) ^b |
|---------|---|---------------|-----------------------------|
| 1 | <i>p</i> -CH ₃ Ph, 1b | | 80 |
| 2 | <i>p</i> -BrPh, 1c | | 95 |
| 3 | <i>o</i> -ClPh, 1d | | 64 |
| 4 | Me, 1e | | 86 |
| 5 | <i>t</i> -Bu, 1f | | 40 |
| 6 | ClC ₄ H ₈ , 1g | | 41 |

^a Condições reacionais: cloreto de ácido (0,5 mmol), disseleneto de difenila (0,25 mmol), Zn⁰ (0,25 mmol), MO. ^b Rendimentos isolados.

Todos os selenol ésteres foram identificados por RMN ¹H e RMN ¹³C. A seguir discutiremos a atribuição dos sinais nos espectros de RMN para o selenol éster **3l**, como representante dessa classe de compostos.

No espectro de RMN ¹H (Figura 6), observa-se na região entre 7,54-7,51 ppm, um multipletto com integral relativa a 2 hidrogênios, característico dos hidrogênios aromáticos do grupamento fenila. Em 7,40-7,38 ppm, visualiza-se um outro multipletto com integral relativa a

3 hidrogênios, referente aos demais hidrogênios aromáticos do composto **3I**.

Em 2,46 ppm, pode-se observar um singleto, com integral relativa a 3 hidrogênios, correspondente aos hidrogênios do grupoamento CH₃ ligados ao carbono C-6.

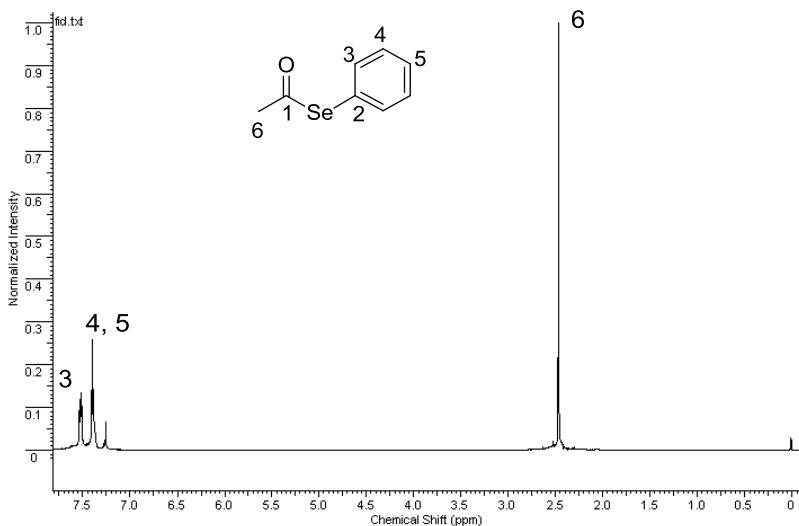


Figura 6. Espectro de RMN ¹H do composto **3I** em CDCl₃ a 400 MHz

No espectro de RMN ¹³C, observam-se os sinais referentes a todos os carbonos da molécula, totalizando 6 sinais (Figura 7).

Em um deslocamento químico de 196,4 ppm pode-se visualizar o sinal referente à carbonila do grupoamento selenol éster (C-1). Os sinais referentes aos carbonos mono-hidrogenados do anel aromático encontram-se na região compreendida entre 135,7 e 129,1 ppm. Em campo mais alto, em 127,7 ppm, visualiza-se um sinal de menor intensidade que pode ser atribuído ao carbono a carbono quartenário (C-2). Em um deslocamento químico de 33,9 ppm, observa-se o sinal referente ao carbono C-6 que foi atribuído ao grupoamento metila ligado à carbonila.

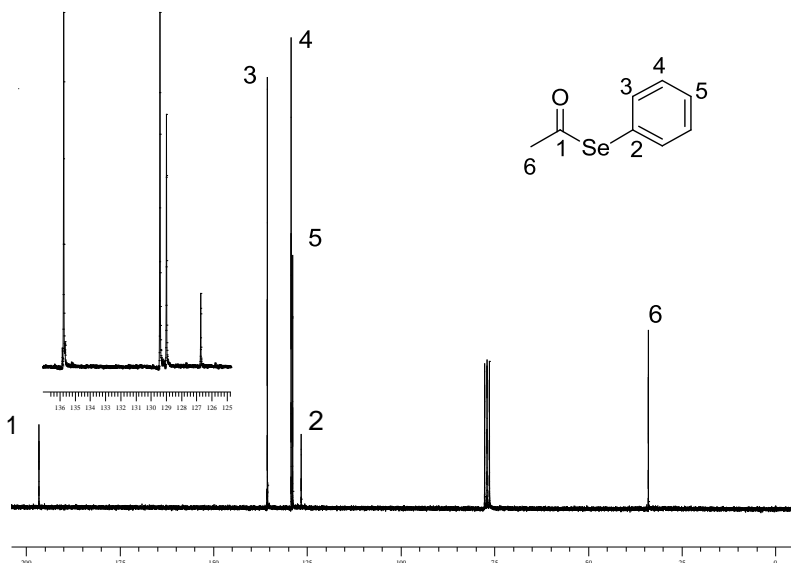
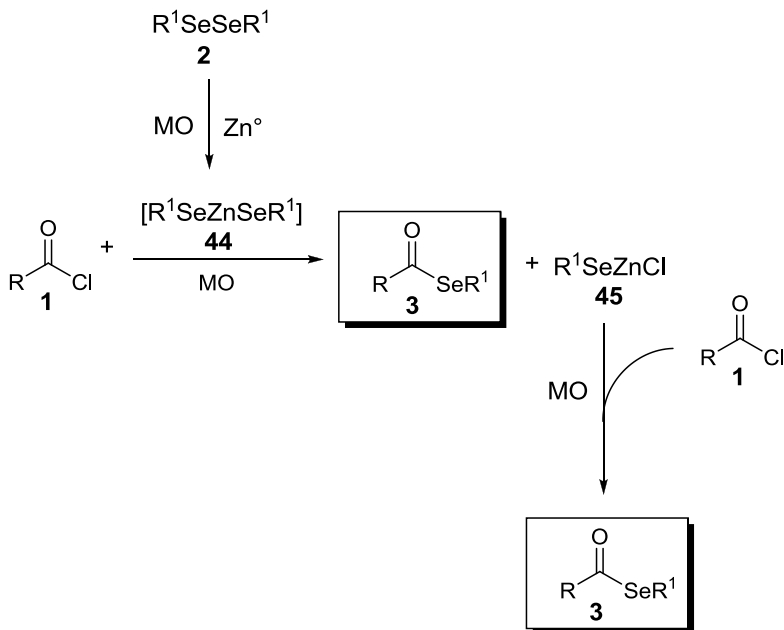


Figura 7: Espectro de RMN ^{13}C do composto **3I** em CDCl_3 a 50 MHz.

Baseado em trabalhos descritos em literatura,^{40,43} propusemos um possível mecanismo para a síntese dos selenol ésteres (Esquema 35). Acredita-se que, primeiramente, ocorra a formação do selenolato de zinco **44** no meio reacional. Tal intermediário seria, rapidamente, gerado *in situ* através da redução do disseleneto de diorganoíla por zinco metálico sob irradiação de micro-ondas. Em seguida, a espécie **44** reagiria com o cloreto de ácido **1** formando o selenol éster desejado e mais uma espécie negativa de selênio, o RSeZnCl . Na sequência, o intermediário **45**, o qual é um reagente muito versátil em química orgânica,⁷¹ reagiria com outro equivalente de cloreto de ácido, levando a outra molécula do selenol éster **3**.



Esquema 35

3.1.2 Síntese de selenol ésteres a partir de anidridos e ácidos carboxílicos

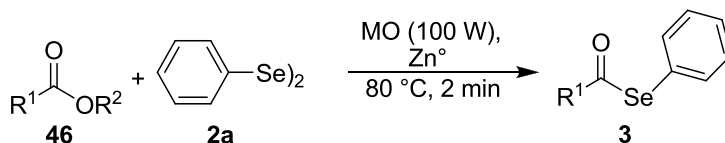
A fim de expandir a metodologia para diferentes substratos, planejou-se a síntese dos selenol ésteres partindo-se de anidridos e ácidos carboxílicos ao invés do cloreto de ácidos (Tabela 4).

Inicialmente, a reação foi realizada empregando-se anidridos carboxílicos como fonte de grupamento acila (entradas 1 e 2). Utilizando o anidrido benzóico sob condições previamente estabelecidas, o selenol éster **3a** foi preparado em bom rendimento (entrada 1). Adicionalmente, o selenol éster desejado **3l** foi obtido em 60% de rendimento quando se empregou o anidrido acético como fonte de grupo acila (entrada 2). Esses resultados são bastante significativos, uma vez que os anidridos empregados na reação possuem menor reatividade quando comparado aos seus análogos cloretos de ácido.

Entretanto, a metodologia não se mostrou eficiente para a síntese de selenol éteres partindo-se de ácidos carboxílicos em condições

similares (entradas 3 e 4). Além disso, recuperaram-se todos os materiais de partida mesmo após irradiar o sistema reacional por um período de 15 minutos à potência de 100 watts. Provavelmente a reação não ocorra devido à baixa reatividade desses ácidos carboxílicos frente a reação de adição nucleofílica de íons selenolatos.

Tabela 4. Preparação de selenol ésteres a partir de anidridos e ácidos carboxílicos^a



| Entrada | R ¹ | R ² | Selenol éster | Rend. (%) ^b |
|---------|----------------|----------------|---------------|------------------------|
| 1 | Ph | | | 49 |
| 2 | Me | | | 60 |
| 3 | Ph | H | | - ^c |
| 4 | Me | H | | - ^c |

^a Condições reacionais: cloreto de ácido ou ácido carboxílico (0,5 mmol), disseleneto de difenila (0,25 mmol), Zn⁰ (0,25 mmol), MO. ^b Rendimentos isolados. ^c Reação conduzida durante 15 minutos.

3.2 Síntese de outros calcogenol ésteres

Nosso grupo de pesquisa também vem atuando na síntese de outros organocalcogênios como, por exemplo, tiol- e telurol ésteres sob diferentes condições reacionais. Assim, o sucesso obtido na preparação dos derivados de selenol ésteres **3a-n** levou-nos a estender a metodologia para os análogos de enxofre e telúrio.

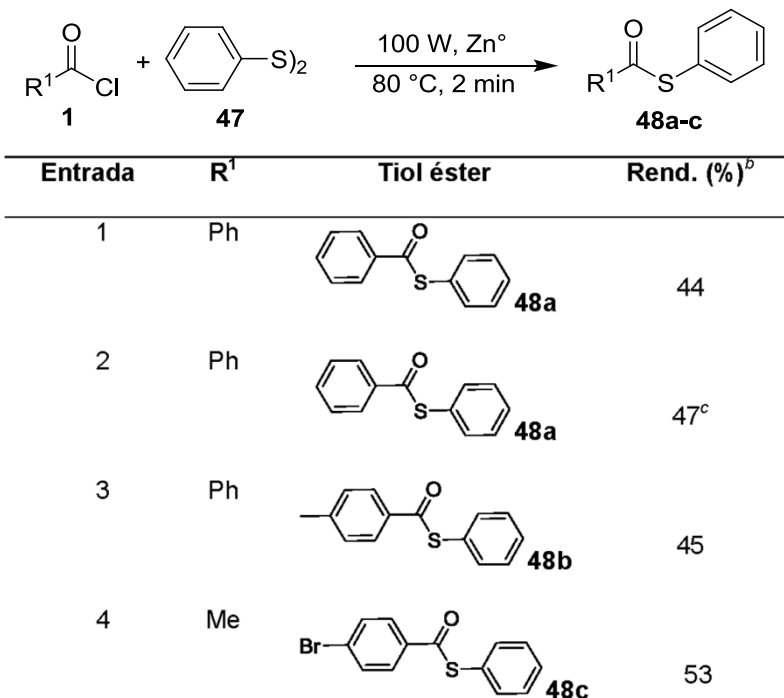
A preparação dos análogos de enxofre **48a-c** foi realizada de maneira similar aos derivados de selênio. Na Tabela 5 são mostrados os resultados obtidos quando se realizou a preparação dos tiol ésteres com diferentes cloretos de ácidos, em presença de dissulfeto de difenila.

Inicialmente, elegeu-se a reação entre cloreto de benzoíla e dissulfeto de difenila **47**, em presença de zinco, sob condições livre de solvente. Dessa forma, irradiando-se o sistema reacional durante 2 minutos a 100 W, o tiol éster **48a** foi obtido com 44% de rendimento (entrada 1).

Com intuito de sintetizar o composto **48a** em maior rendimento, a reação foi realizada durante 5 minutos, porém obteve-se o tiol éster desejado sem um aumento significativo no rendimento da reação (entrada 2).

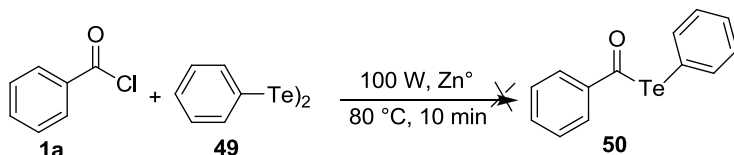
Adicionalmente, variou-se o grupo R¹ do cloreto de organoíla a fim de verificar a influência desse grupamento sobre o rendimento da reação (entradas 3 e 4). Entretanto, a utilização de cloretos de ácido possuindo tanto grupos doadores quanto retiradores de elétrons não afetou significativamente o rendimento da reação. Assim, o emprego dos cloretos de *para*-toluíla e *para*-bromo benzoíla forneceu os correspondentes produtos em 45% e 53% de rendimento, respectivamente (entradas 3 e 4).

É importante ressaltar que os tiol ésteres têm sido empregados como interessantes intermediários em muitas transformações orgânicas como, por exemplo, na formação de novas ligações carbono-carbono⁷² e em reações assimétricas do tipo aldol.⁷³ Dessa forma, a obtenção dos tiol ésteres utilizando a presente metodologia torna o trabalho bastante atraente no ponto de vista sintético.

Tabela 5. Síntese de tiol ésteres^a

^a Condições reacionais: cloreto de ácido (0,5 mmol), dissulfeto de difenila (0,25 mmol), Zn° (0,25 mmol), MO. ^b Rendimentos isolados. ^c Reação conduzida durante 5 minutos.

Por outro lado, a mesma metodologia não se mostrou eficiente para a síntese de teluro ésteres, uma vez que não foi possível preparar o composto **50** mesmo após 10 de irradiação sob micro-ondas (Esquema 36). Uma explicação plausível para essa limitação da presente metodologia seria devido à menor estabilidade dos íons telurolos de zinco quando comparados aos seus análogos de selênio e enxofre.



Esquema 36

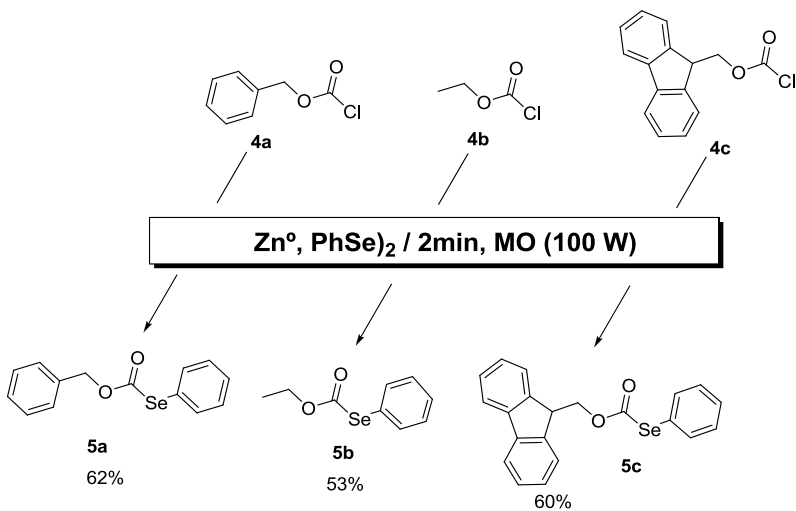
3.3 Síntese de Selenocarbonatos

Como estudo posterior da presente metodologia, decidiu-se realizar a preparação de selenocarbonatos altamente funcionalizados, os quais têm sido utilizados em reações de descarboxilação catalisada por paládio.⁷⁴ Além disso, tais carbonatos podem ser utilizados como grupos protetores de selenóis e/ou selenolatos.⁷⁵

A fim de preparar os selenocarbonatos desejados, utilizaram-se as mesmas condições reacionais otimizadas para a síntese dos selenol ésteres. Por essa abordagem, sintetizaram-se três selenocarbonatos com diferentes características estruturais, porém partindo-se de cloroformiatos de organoíla e disseleneto de difenila (Esquema 37).

Inicialmente, reagindo-se cloreto de benziloxicarbonila (CbzCl) com disseleneto de difenila, na presença de zinco, obteve-se o selenocarbonato desejado em 62% de rendimento. Da mesma forma, quando a reação foi conduzida utilizando FmocCl como fonte eletrofílica, o respectivo produto de proteção foi obtido em 60% de rendimento.

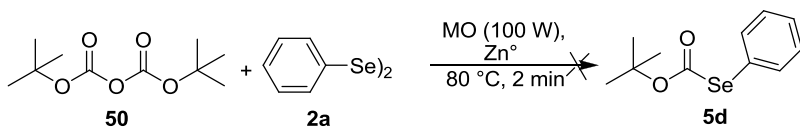
Por outro lado, o emprego de cloroformiato de etila levou à formação do produto **5b** em menor rendimento quando comparado aos demais selenocarbonatos sintetizados.



Esquema 37

Cabe salientar que todos os selenocarbonatos sintetizados foram obtidos com alto grau de pureza e, além disso, eles podem ser armazenados na geladeira por um longo período sem problema de decomposição e/ou desproteção.

Apesar dos bons resultados obtidos com o emprego cloroformatos de organoíla para a síntese de selenocarbonatos, não foi possível a obtenção do composto **5d** utilizando-se o dicarbonato de *diterc*-butila como fonte de grupo acila (Esquema 38).



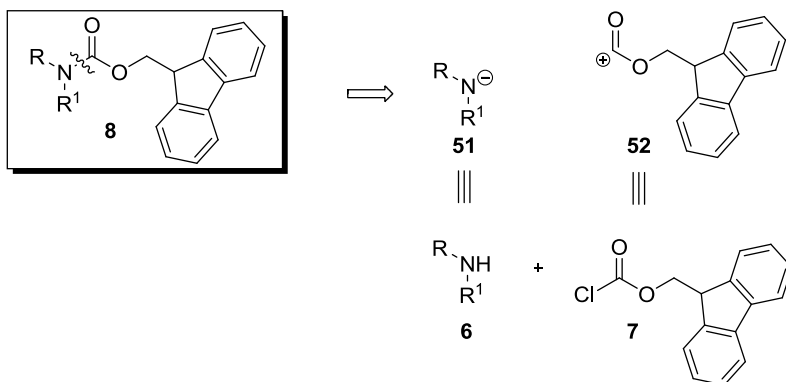
Esquema 38

3.4 Síntese dos carbamatos de 9-fluorenilmetila

3.4.1 Síntese de aminas Fmoc-protégidas

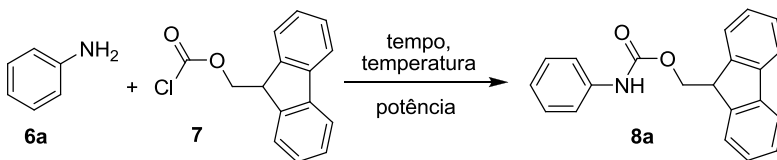
A segunda parte do trabalho, a qual envolve a síntese dos carbamatos de 9-fluorenilmetila, teve início pelos estudos da análise retrossintética do composto **8**, a fim de se obter uma rota sintética satisfatória (Esquema 39).

Dessa forma, observa-se que o composto **6** pode ser o equivalente sintético do amideto **51**. Em relação ao grupamento carbamato, pode-se inferir que este poderia ser introduzido na molécula a partir do cloreto de 9-fluorenilmetoxycarbonila, este que seria o equivalente sintético do “synthon” **52**.



Esquema 39

Efetivamente, para a síntese das aminas Fmoc-protégidas, também planejou-se estudos sistemáticos das condições reacionais, a fim de se alcançar bons rendimentos via uma metodologia rápida e sem solvente. Inicialmente, elegeram-se a reação entre anilina e FmocCl como sistema padrão para uma avaliação da melhor condição reacional (Esquema 40).



Esquema 40

Em um primeiro momento, a reação foi conduzida durante 1 minuto, utilizando uma potência de 100 W a 80 °C, onde o produto desejado foi obtido em 63% de rendimento (Tabela 6, entrada 1).

Com o propósito de melhorar o rendimento da reação, realizou-se um experimento sob atmosfera de argônio, utilizando-se condições de Schlenk. Entretanto, a reação não se mostrou dependente de atmosfera inerte, uma vez que conduzindo a reação sob argônio o carbamato **8a** foi sintetizado na mesma faixa de rendimento (entrada 2).

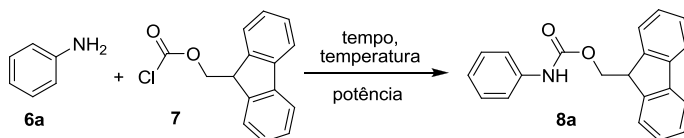
Por outro lado, aumentando-se o tempo reacional para 3 minutos o carbamato desejado foi preparado em 80% de rendimento (entrada 3). A fim de estabelecer o melhor tempo reacional, a reação de proteção da anilina com o grupo 9-fluorenilmetila foi realizada em 5 minutos. Nesta condição, o produto desejado foi obtido com 96% rendimento (entrada 4).

Ao conduzirmos esta reação à temperatura de 110 °C podemos observar que o rendimento permaneceu praticamente o mesmo, quando comparado ao resultado obtido a 80 °C (entrada 4 vs 5). Contudo, quando a reação foi realizada a 50 °C um decréscimo no rendimento da reação foi observado (entrada 6).

Com relação à potência, podemos notar na entrada 7 que ao conduzir a reação a 200 W o rendimento permaneceu inalterado. No entanto, quando o sistema reacional foi irradiado a uma potência de 75 W, o respectivo carbamato foi sintetizado com somente 65% de rendimento (entrada 8).

Com intuito de avaliar a influência do micro-ondas sobre o rendimento da reação, realizou-se um experimento sob aquecimento convencional a 80 °C (entrada 9). Nesta condição, a anilina Fmoc-protetida foi obtida em somente 55% de rendimento, mesmo após 24 horas de reação.

Tabela 6. Otimização das condições reacionais^a



| Entrada | t (min) | Potência (W) | T (°C) | Rendimento (%) ^b |
|---------|---------|--------------|--------|-----------------------------|
| 1 | 1 | 100 | 80 | 63 |
| 2 | 1 | 100 | 80 | 64 ^c |
| 3 | 3 | 100 | 80 | 80 |
| 4 | 5 | 100 | 80 | 96 |
| 5 | 5 | 100 | 110 | 95 |
| 6 | 5 | 100 | 50 | 82 |
| 7 | 5 | 200 | 80 | 96 |
| 8 | 5 | 75 | 80 | 65 |
| 9 | 1440 | - | 80 | 55 ^d |

^a Condições reacionais: cloroformato de 9-fluorenilmetila (0,55 mmol), anilina (0,5 mmol), MO. ^b Rendimentos isolados. ^c Reação realizada sob argônio. ^d Reação realizada sob aquecimento convencional.

Tendo estabelecida a melhor condição reacional, variou-se uma série de aminas a fim de se verificar o escopo da reação (Tabela 7).

Primeiramente, avaliou-se a influência que grupamentos com diferentes padrões de substituição no anel aromático teriam sobre o rendimento da reação (entradas 1-5). Assim, quando se empregou as aminas **6b** e **6c**, com grupos doadores de elétrons, os seus produtos foram sintetizados em 95% e 88% de rendimento, respectivamente (entradas 1 e 2).

Da mesma forma, aminas contendo grupos retiradores de elétrons provaram ser eficientes nucleófilos na síntese dos compostos Fmoc-

protegidos desejados. O emprego da 4-bromo anilina, por exemplo, forneceu seu respectivo produto em 91% de rendimento (entrada 3).

Além disso, a reação também se mostrou compatível com grupamentos ligados na posição *orto* do anel aromático. Quando se utilizou um grupo bromo o seu respectivo produto de proteção foi sintetizado em 94% (entrada 4). Do mesmo modo, o emprego do 2-amino fenol levou à formação do produto desejado em bom rendimento (entrada 5).

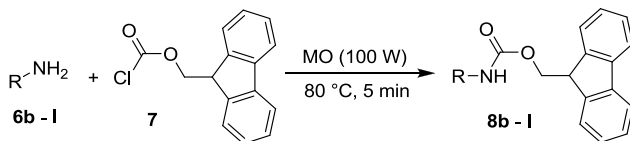
Por outro lado, quando se reagiu a amina **6g** com FmocCl, obteve-se o respectivo carbamato em 72% de rendimento (entrada 6). Até o presente momento não se encontrou uma explicação plausível para esse decréscimo, uma vez que as demais aminas Fmoc-protegidas foram sintetizadas em rendimentos iguais ou superiores a 81% (entradas 1 a 5).

Posteriormente, preparou-se uma série de compostos Fmoc-protegidos utilizando-se de aminas alifáticas como fonte nucleofílica (entradas 7 a 10). A reação entre benzilamina e cloreto de 9-fluorenilmetila, por exemplo, propiciou a formação do produto **8h** em 80% de rendimento (entrada 7).

Do mesmo modo, a utilização de uma amina contendo uma cadeia alquílica de 12 carbonos levou à obtenção do produto desejado em bom rendimento (entrada 8). Contudo, a reação mostrou-se sensível em relação a efeitos estéricos das aminas alifáticas. Quando se utilizou a *iso*-propilamina, por exemplo, seu respectivo produto foi obtido em somente 52% de rendimento (entrada 9).

Visando-se um estudo mais abrangente com relação às estruturas das aminas, realizou-se a síntese de um carbamato contendo um heterociclo em sua estrutura. Por essa abordagem foi possível a obtenção do produto **8k** em 63% de rendimento (entrada 10).

Tabela 7. Síntese da várias aminas Fmoc-protetidas^a

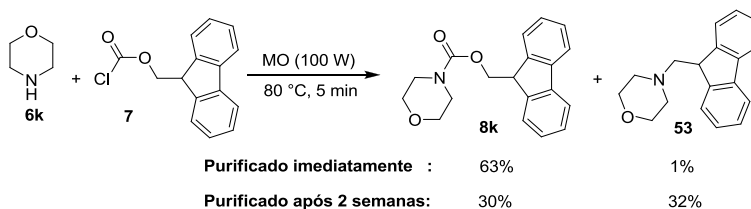


| Entrada | Amina | Produto | Rend. (%) ^b |
|---------|-----------|-----------|------------------------|
| 1 | 6b | 8b | 95 |
| 2 | 6c | 8c | 88 |
| 3 | 6d | 8d | 91 |
| 4 | 6e | 8e | 94 |
| 5 | 6f | 8f | 81 |
| 6 | 6g | 8g | 72 |
| 7 | 6h | 8h | 80 |
| 8 | 6i | 8i | 86 |
| 9 | 6j | 8j | 52 |
| 10 | 8k | 8k | 63 ^c |

^a Condições reacionais: cloroformiato de 9-fluorenilmetila (0,55 mmol), amina (0,5 mmol), MO (100 W). ^bRendimentos isolados. ^cTraços de dibenzofulvenomorfolina foram detectados no bruto da reação.

Cabe salientar que quando se empregou morfolina como fonte nucleofílica foi detectado traços de um derivado de dibenzofulveno no produto bruto da reação. Entretanto, o produto desejado foi obtido em bom rendimento após purificação por coluna, como mostrado na Tabela 7 (entrada 10).

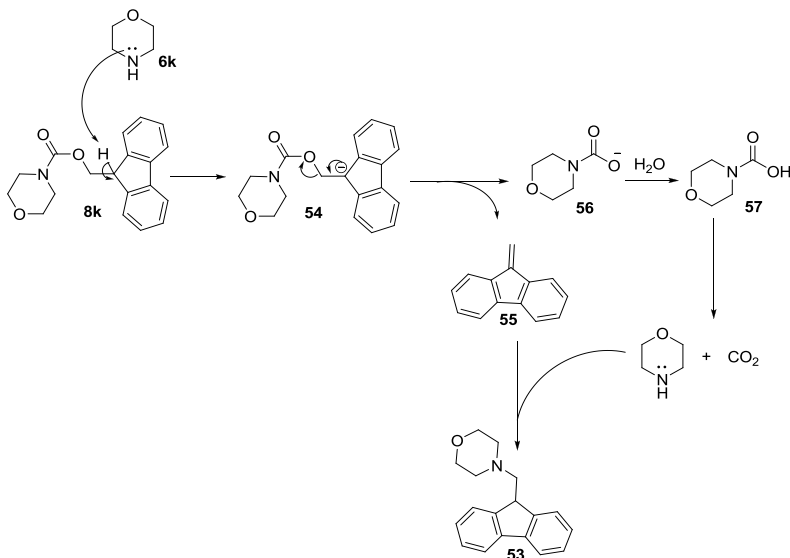
Adicionalmente, realizou-se um experimento deixando a reação sem purificação por aproximadamente duas semanas, onde se observou uma maior formação do subproduto em relação ao composto **8k** (Esquema 41). Dessa forma, para esse exemplo específico de carbamato, é importante que o após o término da reação o produto bruto seja imediatamente purificado a fim de se evitar a decomposição do carbamato **8k**.



Esquema 41

De fato, a obtenção do dibenzofulvenomorfolina via reação de desproteção de carbamato de 9-fluorenilmetila já fora previamente observada por Carpino e colaboradores.⁷⁶ Dessa forma, com base nesses trabalhos, propusemos uma explicação plausível para a obtenção do composto **53**, onde o mecanismo seria similar a uma reação de desproteção do grupamento Fmoc (Esquema 42).

Primeiramente, uma pequena quantidade de base no meio reacional poderia desprotonar o carbamato **8k** levando à formação de **54**. A partir dessa espécie seria formado o benzofulveno e a espécie **56**, que em presença de umidade formaria o ácido carbâmico **57**. Como já descrito em literatura,⁷⁷ ácidos carbâmicos são pouco estáveis e dissociam-se facilmente em CO₂ e em suas respectivas aminas. Assim, acredita-se a morfolina seria regenerada no meio reacional a partir da dissociação do ácido carbâmico **57**, que por sua vez, reagiria com dibenzofulveno **55** formando o composto **53**.



Esquema 42

Com base nos resultados mostrados na Tabela 7, observa-se que essa estratégia é particularmente útil, uma vez que foi possível a obtenção de uma série de aminas Fmoc-protetidas com rendimentos de bons a ótimos.

Além disso, todos os produtos sintetizados foram identificados por RMN de ¹H e ¹³C. A seguir discutiremos a atribuição dos sinais nos espectros de RMN para o carbamato **8b**, como representante dessa classe de compostos.

No espectro de RMN de ¹H (Figura 8) observa-se em 7,77 ppm um duplete com integral relativa a 2 hidrogênios ($J = 7,4$ Hz), referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos C-8. Em 7,60 ppm, visualiza-se um outro duplete ($J = 7,4$ Hz) referente aos hidrogênios ligados a C-5.

Em um deslocamento químico de 7,40 ppm, encontra-se um tripleto ($J = 7,4$ Hz) com integral relativa a 2H que pode ser atribuído aos hidrogênios ligados aos carbonos C-7 ($J = 7,4$ Hz). Na faixa compreendida entre de 7,33-7,25 ppm, observa-se um multipletto onde as integrais relativas somadas correspondem a 4 hidrogênios. O sinal em campo mais alto pode ser atribuído aos hidrogênios ligados a C-12, os

quais se encontram desdobrados na forma de um duplete, apresentando integral relativa à 2H e constante de acoplamento igual a 7,8 Hz.

Por outro lado, em 6,61 ppm, visualiza-se um sinal na forma de singlete largo o qual foi atribuído ao hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio.

Em um deslocamento químico de 4,52 ppm observa-se um sinal na forma de um duplete integrado para 2 hidrogênios referente aos hidrogênios ligados ao carbono C-2 ($J = 6,6$ Hz). Em 4,26 ppm visualiza-se um sinal na forma de um triplete com integral relativa a 2 hidrogênios e $J = 6,6$ Hz, referente ao hidrogênio ligado a C-3.

Pode-se ainda observar no espectro de RMN ^1H , em 2,31 ppm um sinal na forma de singlete que foi atribuído ao grupamento metila (C-14).

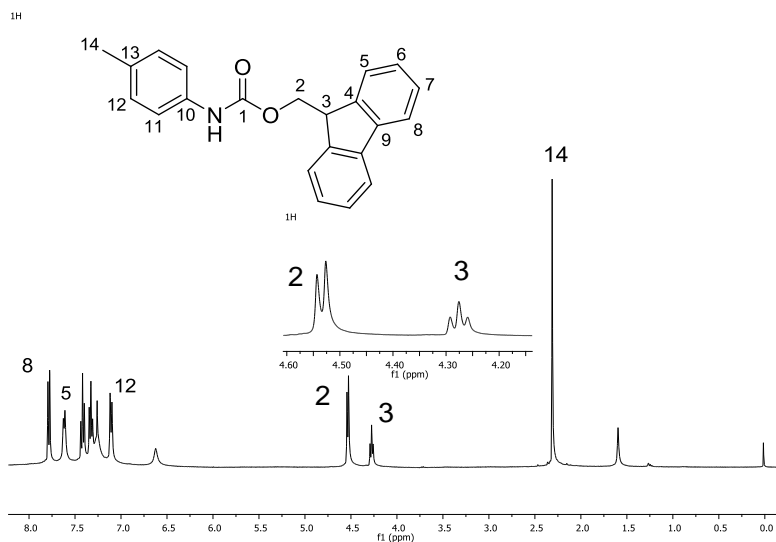


Figura 8. Espectro de RMN ^1H do composto **8b** em CDCl_3 a 400 MHz.

No espectro de RMN ^{13}C (Figura 9) por sua vez, observa-se os sinais referentes a todos os carbonos do carboxamato **8b**.

Em 153,55 ppm, visualiza-se o sinal referente à carbonila do grupamento carboxamato (C-1). Em deslocamentos químicos de 148,20 e 146,68 ppm, encontram-se os sinais correspondentes aos carbonos quaternários C-4 e C-9, respectivamente. Em campo mais alto,

observam-se os carbonos quartenários C-13 e C-10. Na região compreendida entre 129,52 e 119,06 ppm encontram-se os sinais referentes aos carbonos mono-hidrogenados dos anéis aromáticos, totalizando 6 sinais.

Atribuiu-se o sinal que aparece 66,77 ppm ao carbono C-2. Esse sinal foi atribuído a esse carbono devido à vizinhança com o átomo de oxigênio, pois neste caso o carbono encontra-se em campo mais baixo quando comparado aos demais carbonos alifáticos.

Por outro lado, o sinal visualizado em 47,17 ppm, pode ser atribuído ao carbono C-3. Em um deslocamento químico de 75,00 ppm encontra-se o carbono C-14, referente ao grupamento metila.

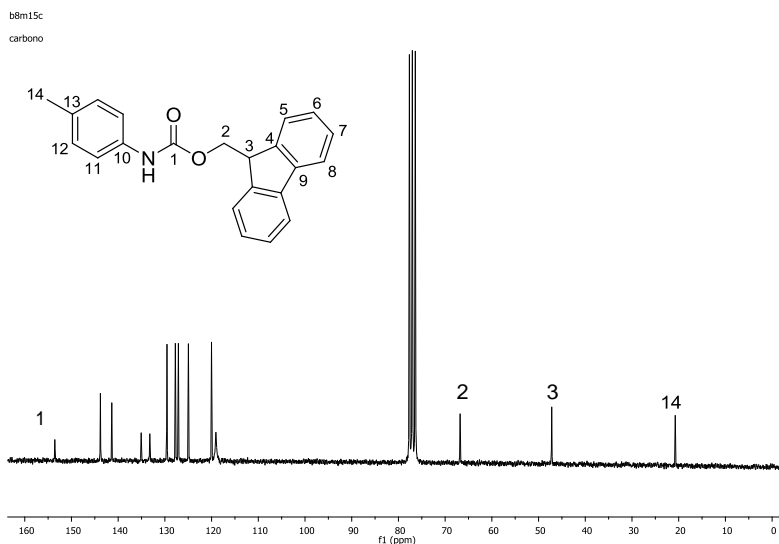
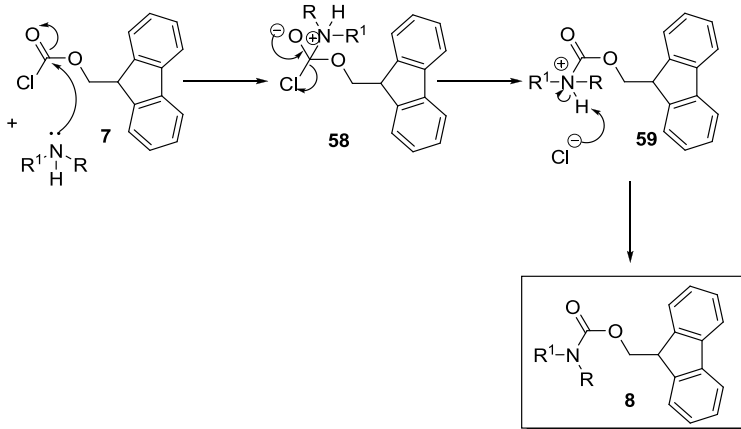


Figura 9. Espectro de RMN ^{13}C do composto **8b** em CDCl_3 a 50 MHz.

Com base em alguns trabalhos descritos na literatura,^{67,75} propusemos um possível mecanismo para a síntese das aminas Fmoc-protetidas (Esquema 43). Acreditamos que a obtenção dos carbamatos de 9-fluorenilmetila desejados deva ocorrer a partir de uma reação de adição/eliminação.

Assim, inicialmente, a espécie nucleofílica se adicionaria ao carbono sp^2 do cloroformiato de 9-fluorenilmetila, formando o intermediário tetraédrico **58**. Posteriormente, a eliminação ocorreria em

duas etapas, onde primeiramente se formaria a ligação dupla carbono-oxigênio, levando a formação de um íon cloreto e o composto **59**. Na segunda etapa da eliminação, o composto **59** seria desprotonado pelo íon cloreto formando o carbamato desejado **8** (Esquema 43).



Esquema 43

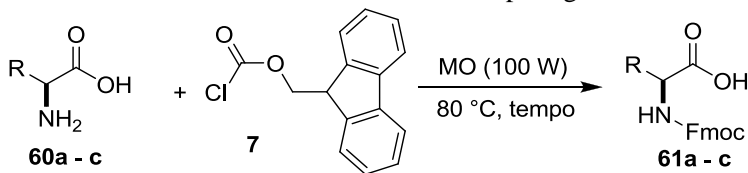
3.4.2 Síntese de aminoácidos e aminoálcoois Fmoc-protégidos

Reações envolvendo aminoácidos Fmoc-protégidos são conhecidas como eficientes ferramentas sintéticas em inúmeras transformações, tais como síntese em fase sólida⁷⁹ e reação de proteção-desproteção ortogonal.⁸⁰

Dessa forma, também, testou-se uma série de aminoácidos frente à reação de proteção com o grupamento Fmoc (Tabela 8). Entretanto, não foi possível a obtenção de nenhum dos produtos desejados (entradas 1-3).

Além disso, utilizando L-fenilalanina como material de partida, variaram-se parâmetros como tempo e potência, porém novamente não se obteve o aminoácido Fmoc-protégido **61a** (entradas 4 e 5).

Do mesmo modo, o emprego de aditivos como Na_2CO_3 e água não tiveram influência sobre a reação, uma vez que não foi possível a síntese do produto desejado (entradas 6 e 7).

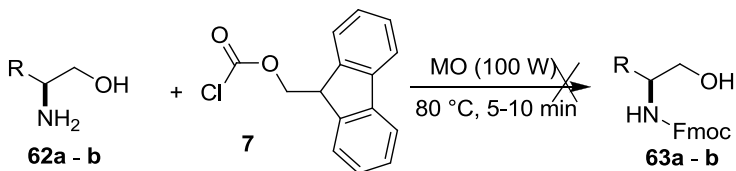
Tabela 8. Síntese de aminoácidos Fmoc-protégidos^a

| Entrada | R | Tempo (min) | Aditivo | Rendimento (%) |
|---------|----------|-------------|---------------------------------|----------------|
| 1 | Bn | 5 | - | - |
| 2 | iso-prop | 5 | - | - |
| 3 | Ph | 5 | - | - |
| 4 | Bn | 20 | - | - |
| 5 | Bn | 20 | - | - ^b |
| 6 | Bn | 15 | água | - |
| 7 | Bn | 15 | Na ₂ CO ₃ | - |

^a Condições reacionais: cloroformato de 9-fluorenilmetila (0,55 mmol), amina (0,5 mmol), MO (100 W). ^b Reação realizada utilizando uma potência de 200 W.

Tendo em vista a grande experiência nosso grupo de pesquisa em reações envolvendo aminoálcoois, bem como na aplicação dos mesmos como catalisadores ou ligantes quirais em reações enantiosseletivas;⁸¹ avaliou-se, também, a possibilidade de preparação de derivados de aminoálcoois protegidos na forma de carbamato.

Dessa forma, testou-se dois aminoálcoois comercialmente disponíveis, derivados da L-fenila e da L-valina frente à reação de proteção com cloreto de 9-fluorenilmetila (Esquema 44). No entanto, a mesma metodologia não se mostrou aplicável à síntese dos aminoálcoois Fmoc-protégidos, pois não se obteve os produtos desejados sob as condições mostradas no Esquema 43.



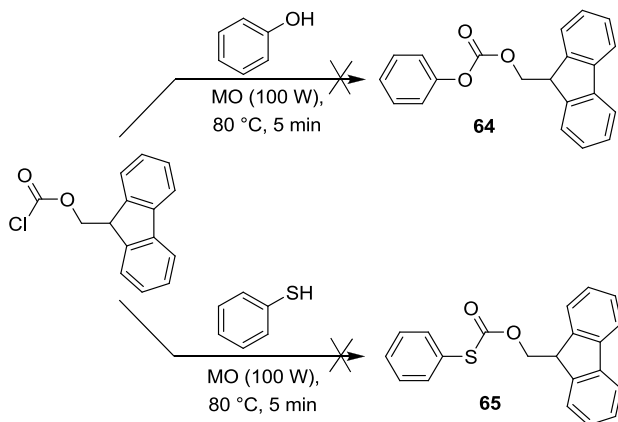
R: Bn, *iso*-propila

Esquema 44

Em virtude dos compostos **61** e **63** não serem obtidos por nosso protocolo, a reação não foi estendida para os demais aminoácidos e aminoálcoois disponíveis em nosso laboratório.

3.6 Síntese de carbonatos- e tiocarbonatos de 9-fluorenilmetila

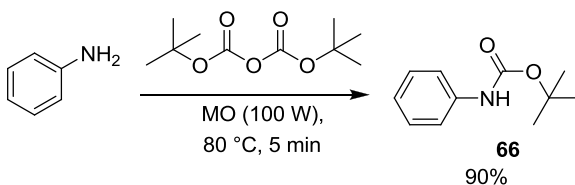
Carbonatos- e tiocarbonatos de 9-fluorenilmetila também possuem reconhecida importância sintética.⁸² Desse modo, utilizando o mesmo método estabelecido para a preparação das aminas Fmoc-protetidas, verificou-se a possibilidade de sintetizar esses análogos de oxigênio e enxofre (Esquema 45). Entretanto, a mesma metodologia não se mostrou útil para a síntese de carbonatos- e tiocarbonatos de 9 fluorenilmetila, uma vez que não foi possível a obtenção dos compostos **64** e **65** (Esquema 45).



Esquema 45

3.7 Proteção de amina com o grupamento *tert*-butiloxicarbonila

De posse das melhores condições reacionais para a síntese das aminas Fmoc-protegidas, verificou-se se a presente metodologia poderia ser aplicada para a proteção de aminas utilizando o grupo *tert*-butiloxicarbonila (Boc), partindo-se do seu respectivo anidrido. Assim, reagindo-se anilina e Boc₂O em somente 5 minutos de reação, em ausência de solvente, obteve-se o carbamato desejado **66** em 90% de rendimento (Esquema 46)



Esquema 46

Um estudo mais abrangente com relação à variação dos grupamentos amina ainda poderia ser realizado. Entretanto, por já existir um trabalho publicado envolvendo proteção de aminas com o grupamento Boc em ausência de solvente e sob irradiação de micro-ondas,⁸³ e considerando os objetivos da presente tese, não exploramos o escopo desta reação.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES

Considerando-se os objetivos propostos para o presente doutorado e através da análise dos resultados obtidos, é possível fazer algumas generalizações frente à pesquisa realizada:

A atuação ao longo do curso de doutorado deu-se, primordialmente, no desenvolvimento de metodologias ambientalmente adequadas, envolvendo reações sem solventes sob aquecimento de micro-ondas.

Uma das frentes de pesquisa esteve centrada na síntese de selenol ésteres, onde se desenvolveu um método eficiente para a preparação desses compostos organosselênio, sendo os mesmos sintetizados em bons rendimentos em apenas 2 minutos de reação. Dado o sucesso obtido com a síntese dos selenol ésteres, estendeu-se a mesma metodologia para a preparação de selenocarbonatos, tornando-a mais abrangente.

Outro aspecto importante da presente tese foi o desenvolvimento de um novo método para a proteção de aminas com o grupamento 9-fluorenilmetilcarbonila. Por esta abordagem, obteve-se uma série de aminas Fmoc-protégidas e em bons rendimentos em apenas 5 minutos de reação.

Estas novas metodologias desenvolvidas no presente doutorado são muito atraentes do ponto de vista ambiental, uma vez que dispensam o uso de solvente no meio reacional e os produtos desejados podem ser obtidos em poucos minutos e em bons rendimentos.

Além disso, os estudos realizados na presente tese resultaram na produção de dois artigos, submetidos em periódicos de nível internacional, sendo que um deles já se encontra publicado em um excelente periódico (**Green Chemistry**, v. 14, p. 456-460, 2012) e o outro se encontra em fase de avaliação.

Cabe salientar, ainda, que estes foram os primeiros trabalhos realizados pelo nosso grupo, nos quais se utilizou a combinação micro-ondas e reação sem solvente. Portanto, acredita-se que novos trabalhos serão realizados envolvendo a síntese de outros compostos biologicamente e/ou sinteticamente importantes.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Materiais utilizados e equipamentos

Os solventes utilizados nas extrações das reações, cromatografia em coluna (CC) e cromatografia em camada delgada (CCD) foram de grau analítico P. A.

Para o procedimento de isolamento e purificação dos compostos por CC, foi utilizado como fase estacionária gel de sílica 0,063 - 0,2 *mesh* e gel de sílica 0,04 - 0,063 *mesh* para CC flash.

As frações e compostos obtidos foram analisados através de CCD, utilizando-se placas de alumínio recobertas por gel de sílica 60 GF254, de marca Merck, com 0,25 mm de espessura e partículas entre 5 a 40 μm de diâmetro. As substâncias separadas nas placas cromatográficas foram visualizadas utilizando vários reveladores: revelação em câmara de iodo, revelação em câmara de luz ultravioleta, revelação com reagente de vanilina seguido de aquecimento a 110 °C.

Todos os solventes e reagentes empregados nas sínteses, purificações e caracterizações foram adquiridos de fontes comerciais (Aldrich, Merck, Fluka, Nuclear, Synth) e utilizados sem prévia purificação.

As reações em micro-ondas foram realizadas em Reator Discover tipo Explorer, marca CEM Corporation (Superlab).

Para remoção dos solventes das soluções orgânicas, foram utilizados:

- Rota-evaporador Heidolph VV 2000;
- Rota-evaporador - M Büchi HB -140;
- Linha de vácuo equipada com uma bomba de alto-vácuo Vacuumbrand modelo RD 4, 4,3 m^3/h .

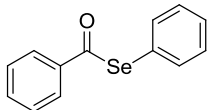
Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C foram obtidos utilizando-se o espectrômetro Varian AS-400, operando em 400 MHz para ^1H e 100 MHz para ^{13}C . As amostras foram dissolvidas em clorofórmio deuterado, empregando-se tetrametilsilano (TMS) como referência. Os deslocamentos químicos (δ) foram registrados em valores adimensionais, a constante de acoplamento J em Hz e a multiplicidade dos sinais foi indicada como s = singlete, d = dubleto, dd = duplo dubleto, t = tripleto e m = multiplete.

5.2 Preparação dos selenol ésteres

5.2.1 Procedimento geral de preparação dos Selenol Ésteres

Em um tubo pirex apropriado para o equipamento de micro-ondas, munido de uma barra de agitação magnética, adicionou-se disseleneto de diorganoíla (0,25 mmol), zinco metálico (0,25 mmol) e cloreto de ácido (0,5 mmol), respectivamente. Em seguida, o frasco foi vedado com um septo e a mistura reacional foi colocada no reator, sob sistema fechado, e ajustada à potência, temperatura e tempo desejados. O sistema reacional foi irradiado durante o tempo indicado na Tabela 1, sem contar o tempo da rampa de aquecimento. Após atingir a temperatura programada, o aparelho foi ajustado de modo a manter a temperatura constante durante o tempo previamente programado. Após o término da reação, adicionou-se água (2 mL) e extraiu-se esta solução com acetato de etila (3 X 3 mL). A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$, filtrada e o solvente removido sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia com sílica *flash* ou por recristalização, eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10).

5.2.2 Preparação de *Se*-fenilselenobenzoato 3a:



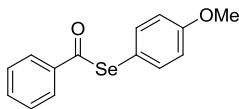
Em um tubo pirex apropriado para o equipamento de micro-ondas, munido de uma barra de agitação magnética, adicionou-se disseleneto de difenila (0,25 mmol), zinco metálico (0,25 mmol) e cloreto de benzoíla (0,5 mmol), respectivamente. Em seguida, o frasco foi vedado com um septo e a mistura reacional foi colocada no reator, sob sistema fechado, e ajustada a 100 W, 80 °C e 2 minutos sem contar o tempo da rampa de aquecimento. Após a temperatura atingir 80 °C, o aparelho foi ajustado de modo a manter a temperatura constante durante o tempo previamente programado. Após 2 minutos de reação, adicionou-se água (2 mL) e extraiu-se esta solução com acetato de etila (3 X 3 mL). A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$, filtrada e o solvente removido sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia com sílica *flash*, eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10).

Rendimento: 88%; sólido amarelo; pf: 37 - 38 °C (lit.⁴⁷ 38.5 - 39.5 °C).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,94-7,92 (m, 2H); 7,63-7,58 (m, 3H); 7,50-7,42 (m, 5H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 193,70;

138,90; 138,40; 136,70; 134,20; 129,70; 129,40; 129,30; 127,70; 126,10.

5.2.3. Preparação de *Se-p*-metóxfenilselenobenzoato 3b:

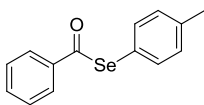


Foi utilizado procedimento experimental semelhante ao 5.2.2 empregando-se, porém, disseleneto de *p*-metoxila.

Rendimento: 61%; sólido branco; pf: 60 - 62 °C (lit.⁴⁷ 62 - 63 °C).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,93 – 7,90 (m, 2H); 7,59 – 7,37 (m, 3H); 6,96 – 6,94 (m, 2H); 6,80 – 6,78 (m, 2H); 3,82 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 194,25; 160,45; 137,84; 135,42; 134,57; 133,78; 128,90; 127,30; 114,30; 55,77.

5.2.4. Preparação de *Se-p*-metil selenobenzoato 3c:

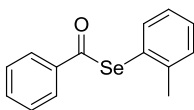


Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.2 empregando-se, porém, disseleneto de *p*-toluila.

Rendimento: 66%; líquido amarelo.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,96 – 7,80 (m, 2H); 7,50 – 7,20 (m, 7H); 2,35 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 192,70; 142,51; 138,62; 137,70; 133,71; 130,40; 129,80; 128,82; 127,29; 127,19; 126,56; 22,90.

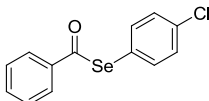
5.2.5. Preparação de *Se-o*-metil selenobenzoato 3d:



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.2 empregando-se, porém, disseleneto de *o*-toluila. Rendimento: 70%; óleo amarelo.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,96 – 7,80 (m, 2H); 7,50 – 7,20 (m, 7H); 2,35 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 192,77; 142,54; 138,63; 137,75; 133,70; 130,40; 129,82; 128,83; 127,29; 127,20; 126,57; 22,91.

5.2.6. Preparação de *Se-p*-cloro fenilselenobenzoato 3e:

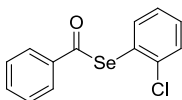


Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.2 empregando-se, porém, disseleneto de *p*-cloro fenila.

Rendimento: 90%; sólido amarelo; pf: 84 - 85 °C (lit.⁴⁷ 83.5 - 84.5 °C).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7,91 - 7,89$ (m, 5H); $7,61 - 7,59$ (m, 2H); $7,50 - 7,37$ (m, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 192,45$; $138,22$; $137,91$; $136,45$; $133,73$; $129,27$; $128,67$; $127,03$; $123,61$.

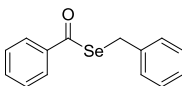
5.2.7. Preparação de *Se-o*-cloro fenilselenobenzoato 3f:



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.2 empregando-se, porém, disseleneto de *o*-cloro fenila. Rendimento: 92%; líquido amarelo.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7,93 - 7,24$ (m, 9H, Ph). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 191,47$; $138,75$; $137,84$; $133,62$; $130,82$; $130,35$; $129,90$; $129,38$; $129,18$; $128,98$; $127,40$.

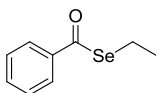
5.2.8. Preparação de *Se*-benzilselenobenzoato 3g:



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.2 empregando-se, porém, disseleneto de dibenzila. Rendimento: 71%; líquido amarelo.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7,87 - 7,84$ (m, 2H); $7,49 - 7,32$ (m, 3H); $7,24 - 7,17$ (m, 5H); $4,30$ (s, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 194,50$; $138,93$; $138,71$; $133,60$; $128,94$; $128,90$; $128,72$; $127,15$; $126,92$; $29,12$.

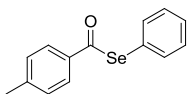
5.2.9. Preparação de *Se*-etilselenobenzoato 3h:



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.2 empregando-se, porém, disseleneto de dietila. Rendimento: 70%; líquido marrom.

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7,90 - 7,40$ (m, 5H); $3,08$ (q, 2H); $1,50$ (t, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 195,00$; $138,88$; $133,27$; $130,20$; $127,07$; $19,45$; $15,84$.

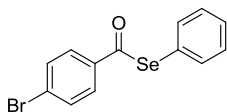
5.2.10. Preparação de *Se*-fenilp-metilselenobenzoato 3i:



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.2 empregando-se, porém, cloreto de *p*-toluila.

Rendimento: 80%; sólido amarelo; pf: $59\text{ }^\circ\text{C}$ (lit.⁸⁴ $60\text{ }^\circ\text{C}$). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7,80$ (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), $7,58 - 7,55$ (m, 2H), $7,38 - 7,36$ (m, 3H), $7,20$ (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), $2,34$ (s, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 192,4$, $144,7$, $136,1$, $135,8$, $129,4$, $129,1$, $128,7$, $127,2$, $125,8$, $21,5$.

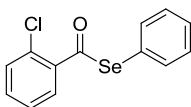
5.2.11. Preparação de *Se*-fenil *p*-bromoselenobenzoato 3j:



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.2 empregando-se, porém, cloreto de *p*-bromo benzoíla.

Rendimento: 95%; sólido amarelo; pf: 54,5°C (lit. ⁸⁵ 55 °C). RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.58 – 7.64 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.61 - 7.57 (m, 3H), 7.46 - 7.43 (m, 2H). RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz) δ = 192.53, 137.31, 136.28, 132.25, 129.46, 129.25, 128.98, 128.70, 125.40.

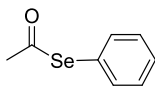
5.2.12. Preparação de *Se*-fenilo-cloro selenobenzoato 3k:



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.2 empregando-se, porém, cloreto de *o*-cloro benzoíla.

Rendimento: 64%; sólido amarelo; pf: 59 °C (lit. 60 °C). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,65 – 7,59 (m, 4H); 7,37 – 7,18 (m, 5H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 190,19; 136,32; 135,70; 135,00; 132,30; 131,51; 130,90; 129,17; 128,61; 127,71; 126,50.

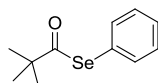
5.2.13. Preparação de *Se*-fenilo-cloro selenobenzoato 3l:



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.2 empregando-se, porém, cloreto de acetila.

Rendimento: 86%; óleo amarelo.
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,54 – 7,51 (m, 2H); 7,40 – 7,38 (m, 3H); 2,46 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ = 196,4; 135,7; 131,4; 129,1; 127,7; 33,9.

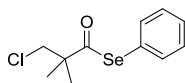
5.2.14. Preparação de *Se*-fenil 2,2-dimetil selenopropanoato 3m:



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.2 empregando-se, porém, cloreto de pivaloíla.

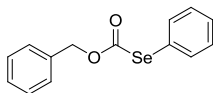
Rendimento: 41%; óleo marrom.
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,49 – 7,46 (m, 2H); 7,37 – 7,33 (m, 3H); 1,29 (s, 9H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 207,98; 136,48; 129,15; 128,81; 126,41; 50,03; 27,22.

5.2.15. Preparação de *Se*-fenil 3-cloro-2,2-dimetil selenopropanoato 3n:



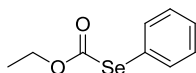
Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.2 empregando-se, porém, cloreto de 3-cloro-2,2-dimetil propanoíla. Rendimento: 41%; líquido amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7,49 - 7,35$ (m, 5H); 3,64 (s, 2H); 1,38 (s, 6H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 204,84$; 135,84; 128,90; 128,57; 125,23; 53,93; 51,03; 22,81.

5.2.16. Preparação de *O*-benzil *Se*-fenilselenocarbonato 5a:



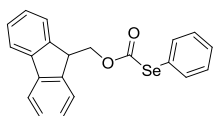
Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.2 empregando-se, porém, cloroformiato de benzila. Rendimento: 62%; líquido amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7,23 - 7,20$ (m, 2H); 7,45 - 7,42 (m, 8H); 4,09 (s, 2H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 166,27$; 138,82; 134,45; 130,03; 129,05; 128,71; 128,67; 127,18; 126,54; 70,97.

5.2.17. Preparação de *O*-etil *Se*-fenilselenocarbonato 5b:



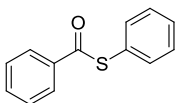
Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.2 empregando-se, porém, cloroformiato de etila. Rendimento: 53%; líquido amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7,63 - 7,28$ (m, 5H); $\delta = 4,29$ (q, $J = 7,0$ Hz, 2H); 1,29 (t, $J = 6,0$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 166,73$; 135,67; 131,40; 128,90; 125,70; 64,35; 14,25.

5.2.18. Preparação de *O*-(9H-fluoreno) metil *Se*-fenilselenocarbonato 5c:



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.2 empregando-se, porém, cloroformiato de 9-fluorenilmetila. Rendimento: 60%; sólido amarelo; pf: 113,0-114,3 °C (lit.⁴⁷ 113,1-114,6 °C). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7,78 - 7,26$ (m, 13H); 4,53 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H); 4,12 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 166,50$; 134,85; 129,30; 128,10; 127,44; 126,90; 124,92; 119,92; 64,99; 50,23.

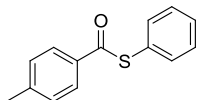
5.2.19. Preparação de S-feniltiobenzoato 48a:



Em um tubo pirex apropriado para o equipamento de micro-ondas, munido de uma barra de agitação magnética, adicionou-se dissulfeto de difenila (0,25 mmol), zinco metálico (0,25 mmol) e cloreto de benzoíla (0,5 mmol), respectivamente. Em seguida, o frasco foi vedado com um septo e a mistura reacional foi colocada no reator, sob sistema fechado, e ajustada a 100 W, 80 °C e 2 minutos sem contar o tempo da rampa de aquecimento. Após a temperatura atingir 80 °C, o aparelho foi ajustado de modo a manter a temperatura constante durante o tempo previamente programado. Após 2 minutos de reação, adicionou-se água (2 mL) e extraiu-se esta solução com acetato de etila (3 X 3 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia com sílica *flash*, eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10).

Rendimento: 44%; sólido branco; pf: 54,5- 55,5 °C (lit.⁸⁶ 55 - 56 °C). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8,12-8,00 (m, 2H, Ph); 7,62-7,60 (m, 3H, Ph); 7,53-7,45 (m, 5H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 190,15; 136,63; 135,07; 133,70; 133,63; 130,17; 129,50; 128,73; 128,46; 127,50.

5.2.20. Preparação de S-4-metilfenil tiobenzoato 48b:

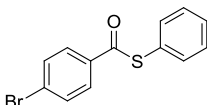


Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.19 empregando-se, porém, cloreto de *p*-toluíla.

Rendimento: 45%; sólido branco; pf: 54,5-55,5 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,91 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,51-7,48 (m, 2H); 7,43-7,40 (m, 3H); 7,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 2,39 (s, 3H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 187,5; 143,8; 135,1; 132,0; 129,2; 129,0; 126,3; 21,3.

5.2.21. Preparação de S-4-bromofenil tiobenzoato 48c:



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.19 empregando-se, porém, cloreto de *p*-Bromo benzoíla.

Rendimento: 53%; sólido branco.

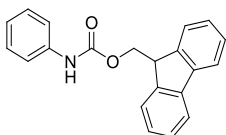
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,92 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,60 (d, *J* = 8 Hz, 1H); 7,48 (d, *J* = 8,4, 2H); 7,29-7,17 (m, 4H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 167,5, 136,9, 132,4, 132,2, 131,9, 131,0, 128,9, 127,4, 127,0,

5.3 Preparação dos Carbamatos de 9-fluorenilmetila

5.3.1 Procedimento geral de preparação dos Carbamatos de 9-fluorenilmetila

Em um tubo pirex apropriado para o equipamento de micro-ondas, munido de uma barra de agitação magnética, adicionou-se cloreto de 9-fluorenilmetila (0,55 mmol) e a amina (0,5 mmol). Em seguida, o frasco foi vedado com um septo e a mistura reacional foi colocada no reator, sob sistema fechado, e ajustada à potência, temperatura e tempo desejados. O sistema reacional foi irradiado durante o tempo indicado na Tabela 6, sem contar o tempo da rampa de aquecimento. Após atingir a temperatura programada, o aparelho foi ajustado de modo a manter a temperatura constante durante o tempo previamente programado. Após o término da reação, o produto bruto foi, diretamente, purificado por recristalização em etanol a quente ou por cromatografia com sílica *flash*, eluindo-se com uma mistura de hexano/acetato de etila (85:15).

5.3.2 *N*-(9-fluorenilmetoxycarbonila)anilina 8a:



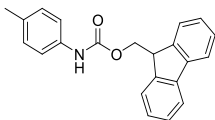
Em um tubo pirex apropriado para o equipamento de micro-ondas, munido de uma barra de agitação magnética, adicionou-se cloreto de 9-fluorenilmetila (0,55 mmol) e anilina (0,5 mmol).

Em seguida, o frasco foi vedado com um septo e a mistura reacional foi colocada no reator, sob sistema fechado, e ajustada a 100 W, 80 °C e 5 minutos sem contar o tempo da rampa de aquecimento. Após a temperatura atingir 80 °C, o aparelho foi ajustado de modo a manter a temperatura constante durante o tempo previamente programado. Após 5 minutos de reação, o produto bruto foi diretamente purificado por recristalização em etanol a quente.

Rendimento: 96 %; sólido branco, pf 186-188 °C (lit.⁶⁰ 185-187 °C).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 7,78 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H); 7,62 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H); 7,44-7,28 (m, 8H); 7,07 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H); 6,65 (sl, 1H); 4,56 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H); 4,28 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H). RMN ¹³C (DMSO-d₆, 50 MHz): δ = 153,43; 143,79; 140,81; 139,06; 129,15; 128,72; 127,13; 125,15; 122,44; 120,18; 118,29; 65,56; 46,64.

5.3.3 *N*-(9-fluorenilmetoxicarbonila) 4-metililanilina 8b:

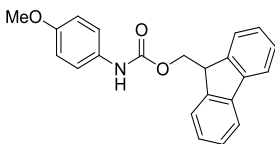


Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.3.2 empregando-se, porém, 4-metililanilina.

Rendimento: 95 %; sólido branco, pf 194-196 °C (lit.⁶⁷ 195-197 °C).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,77 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H); 7,60 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H); 7,40 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 7,33-7,25 (m, 4H); 7,09 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 6,61 (sl, 1H); 4,52 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H); 4,26 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H); 2,31 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ = 153,55; 143,76; 141,34; 135,04; 133,19; 129,52; 127,73; 127,07; 124,93; 120,00; 119,06; 66,77; 47,17; 20,72.

5.3.4 *N*-(9-fluorenilmetoxicarbonila) 4-metoxianilina 8c:

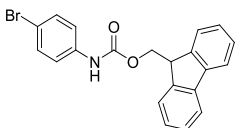


Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.3.2 empregando-se, porém, 4-metoxianilina.

Rendimento: 88 %; sólido branco, pf 183-184 °C (lit.⁸⁷ 181-182 °C).

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7,77 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H); 7,59 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H); 7,44-7,27 (m, 6H); 6,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 6,57 (sl, 1H); 4,53 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H); 4,25 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H); 3,78 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ = 156,34; 153,79; 143,78; 141,35; 130,66; 127,72; 127,08; 124,95; 119,99; 114,25; 66,76; 55,49; 47,18.

5.3.5 *N*-(9-fluorenilmetoxicarbonila) 4-bromoanilina 8d:

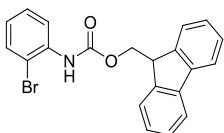


Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.3.2 empregando-se, porém, 4-bromoanilina.

Rendimento: 91 %; sólido branco, pf 203-204 °C (lit.⁶⁰ 203-205 °C).

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7,79 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H); 7,61 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H); 7,45-7,26 (m, 8H); 6,65 (sl, 1H); 4,56 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H); 4,27 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H). RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ = 159,25; 143,61; 141,38; 139,72; 132,00; 127,83; 127,15; 124,85; 120,07; 116,11; 67,81; 47,11.

5.3.6 *N*-(9-fluorenilmetoxycarbonila) 2-bromoanilina 8e:

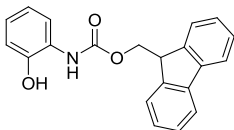


Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.3.2 empregando-se, porém, 4-bromoanilina.

Rendimento: 94 %; sólido branco, pf 122-123 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ=8,07 (d, *J* = 8 Hz, 1H); 7,77 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H); 7,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H); 7,51-7,28 (m, 6H); 7,20 (sl, 1H); 6,97-6,89 (m, 1H); 4,50 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H); 4,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H). RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ = 153,07; 143,59; 141,30; 135,62; 132,28; 128,38; 127,81; 127,12; 125,00; 124,51; 120,63; 120,05; 112,92; 67,44; 47,01.

5.3.7 *N*-(9-fluorenilmetoxycarbonila) 3-hidroxianilina 8f:

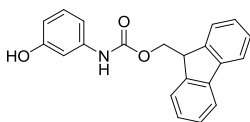


Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.3.2 empregando-se, porém, 2-hidroxianilina.

Rendimento: 81 %; sólido amarelo, pf 167-168

°C. RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7,78 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H); 7,61 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H); 7,46-7,24 (m, 5H); 7,08-6,84 (m, 4H); 4,56 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 4,28 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H). RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ = 155,20; 143,94; 141,34; 127,87; 127,60; 124,17; 119,08; 125,67; 124,91; 124,66; 121,01; 120,08; 67,68; 47,03.

5.3.8 *N*-(9-fluorenilmetoxycarbonila) 3-hidroxianilina 8g:

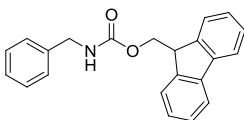


Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.3.2 empregando-se, porém, 3-hidroxianilina.

Rendimento: 72 %; sólido branco, pf 175-176

°C. RMN ¹H (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 9,60 (s, 1H); 9,34 (s, 1H); 7,92 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H); 7,76 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H); 7,47-7,33 (m, 4H); 7,03 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H); 6,86 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 6,40 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 4,45 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H); 4,29 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H). RMN ¹³C (DMSO-d₆, 50 MHz): δ = 157,59; 153,21; 143,76; 140,75; 140,08; 129,28; 127,64; 127,09; 125,15; 120,12; 109,57; 105,41; 65,51; 46,56.

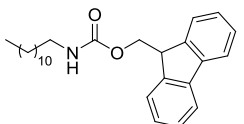
5.3.9 *N*-(9-fluorenilmetoxycarbonila)benzilamina 8h:



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.3.2 empregando-se, porém, benzilamina.

Rendimento: 80 %; sólido branco. RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 7,75 (d, J = 7,1 Hz, 2H); 7,59 (d, J = 7,1 Hz, 2H); 7,43-7,25 (m, 9H); 5,08 (sl, 1H); 4,45 (d, J = 6,6 Hz, 2H); 4,38 (m s, 2H); 4,22 (t, J = 6,6 Hz, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ = 156,37; 143,88; 141,31; 138,36; 128,67; 127,64; 127,50; 127,02; 124,99; 119,95; 66,66; 47,28; 45,12.

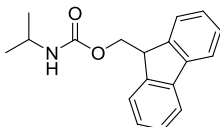
5.3.10 *N*-(9-fluorenilmetoxycarbonila)dodecilamina 8i:



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.3.2 empregando-se, porém, dodecilamina.

Rendimento: 86 %; sólido branco, pf 102-105 °C (lit.⁶¹ 100-103 °C). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,83 (d, J = 7,4 Hz, 2H); 7,63 (d, J = 7,4 Hz, 2H); 7,44-7,31 (m, 4H); 4,72 (br s, 1H); 4,40 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 4,22 (t, J = 7,4 Hz, 1H); 3,20-3,11 (m, 2H); 1,26-1,21 (m, 20H); 0,88 (t, J = 8,0 Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ = 155,10; 143,94; 143,31; 127,76; 127,51; 126,98; 125,01; 119,84; 66,47; 46,68; 41,02; 31,81; 29,62; 29,50; 29,25; 26,64; 22,62; 14,06.

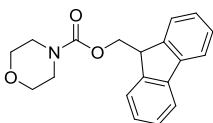
5.3.11 *N*-(9-fluorenilmetoxycarbonila) *iso*-propilamina 8j:



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.3.2 empregando-se, porém, *iso*-propilamina.

Rendimento: 52 %; sólido branco, pf 159-161 °C. RMN ^1H (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 7,75 (d, J = 7,1 Hz, 2H); 7,59 (d, J = 7,1 Hz, 2H); 7,43-7,24 (m, 4H); 4,62 (br s, 1H); 4,39 (d, J = 6,5 Hz, 2H); 4,20 (t, 6,5 Hz, 1H); 3,89-3,75 (m, 1H); 1,14 (d, J = 6,2 Hz, 6H), RMN ^{13}C (CDCl_3 , 50 MHz): δ = 155,84; 144,22; 141,50; 127,77; 126,94; 125,05; 119,88; 66,42; 47,74; 46,75; 22,86.

5.3.12 *N*-(9-fluorenilmetoxicarbonila) morfolina 8k:

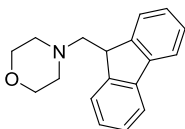


Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.3.2 empregando-se, porém, morfolina.

Rendimento: 63 %; sólido branco.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7,78 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H); 7,57 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H); 7,41 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 7,32 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H); 4,48 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 4,24 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H); 3,62 (m, 4H); 3,45 (m, 4H). RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ = 155,20; 143,92; 141,35; 127,71; 127,05; 124,88; 119,98; 67,29; 66,54; 47,38; 44,11.

5.3.13 4-((9*H*-fluoren-9-il)metil) morfolina 53:

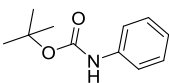


Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.3.2 empregando-se, porém, morfolina.

Rendimento: 1%; sólido branco.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7,73 (d, *J* = 6 Hz, 2H); 7,66 (d, *J* = 8 Hz, 2H); 7,39-7,20 (m, 4H); 4,24 (t, *J* = 8 Hz, 1H); 3,82-3,77 (m, 4H); 2,63-2,58 (m, 4H). RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ = 146,12; 140,95; 127,10; 126,69; 125,26; 119,67; 62,67; 53,92; 44,2.

5.2.14 Preparação de *tert*-butil fenilcarbamato 66:



Utilizou-se o procedimento experimental semelhante ao 5.2.2 empregando-se, porém, dicarbonato de *di**tert*-butila. Rendimento: 95%; sólido amarelo; pf: 113,0-

114,3 °C (lit.¹⁸ 113,1-114,6 °C).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7,35 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H); 7,29 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H); 7,03 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H); 6,50 (s, 1H); 1,52 (s, 9H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ = 166,50; 134,85; 129,30; 128,10; 127,44; 126,90; 124,92; 119,92; 64,99; 50,23.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANASTAS, P. T.; KIRCHHOFF, M. M. Origins, Current Status, and Future Challenges of Green Chemistry. **Acc. Chem. Res.**, v. 35, p. 686-694, 2002.
2. SARMA, R.; PRAJAPATI, D. Microwave-promoted efficient synthesis of dihydroquinazolines. **Green Chem.**, v. 13, p. 718-722, 2011.
3. a) EPANE, G.; LAGUERRE, J. C.; WADOUACHI, A.; MAREK, D. Microwave-assisted conversion of D-glucose into lactic acid under solvent-free conditions. **Green Chem.**, v. 12, p. 502-506, 2010. b) ZHANG, F.; ZHANG, G. Microwave-promoted synthesis of polyol esters for lubrication oil using a composite catalyst in a solvent-free procedure. **Green Chem.**, v. 12, p. 502-506, 2010.
4. a) FREUDENDAHL, D. M.; SANTORO, S.; SHAHZAD, S. A.; SANTI, C.; WIRTH, T. Green Chemistry with Selenium Reagents: Development of Efficient Catalytic Reactions. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 48, p. 8409-8411, 2009. b) SINGH, F. V.; WIRTH, T. Selenium-Catalyzed Regioselective Cyclization of Unsaturated Carboxylic Acids Using Hypervalent Iodine Oxidants. **Org. Lett.**, v. 13, p. 6504-6507, 2011. c) GODOI, M.; PAIXÃO, M. W.; BRAGA, A. L. Chiral organoselenium-transition-metal catalysts in asymmetric transformations. **Dalton Trans.**, v. 40, p. 11347-11355, 2011.
5. BOGER, D. L.; MATHVINK, R. J. Acyl radicals: intermolecular and intramolecular alkene addition reactions. **J. Org. Chem.**, v. 57, 1429-1443, 1992.
6. MCGRATH, N. A.; RAINES, R. T. Chemoselectivity in Chemical Biology: Acyl Transfer Reactions with Sulfur and Selenium. **Acc. Chem. Res.**, v. 44, p. 752-761, 2011.
7. RAMPON, D. S.; RODEMBUSCH, F. S.; SCHNEINEDER, J. M. F. M.; BECHTOLD, I. H.; GONÇALVES, P. F. B.; MERLO, A. A.; SCHNEINEDER, P. H. Novel selenoesters fluorescent liquid crystalline

exhibiting a rich phase polymorphism. **J. Mater. Chem.**, v. 20, p. 715-722, 2010.

8. a) KIANMEHRA, E.; BAGHERSAD, M. H. Copper-Catalyzed Coupling of Arylboronic Acids with Potassium Cyanate: A New Approach to the Synthesis of Aryl Carbamates. **Adv. Synth. Catal.**, v. 353, p. 2599-2603, 2011. b) AUGUSTINE, J. K.; BOMBRUN, A.; MANDAL, A. B.; ALAGARSAMY, P.; ATTA, R. N.; SELVAM, P. Propylphosphonic Anhydride (T3P[®])-Mediated One-Pot Rearrangement of Carboxylic Acids to Carbamates **Synthesis**, p. 1477-1483, 2011.

9. a) WU, T. T.; HUANG, J.; ARRINGTON, N. D.; DILL, G. M. Synthesis and herbicidal activity of alpha-heterocyclic carbinol carbamates. **J. Agric. Food Chem.**, v. 35, p. 817-823, 1987. b) MA, H. -J.; XIE, R. -L.; ZHAO, Q. -F. MEI, X. -D.; NING, J. Synthesis and Insecticidal Activity of Novel Carbamate Derivatives as Potential Dual-Binding Site Acetylcholinesterase Inhibitors. **J. Agric. Food Chem.**, v. 58, p. 12817-12821, 2010.

10. DEOBARD, J.; LAUBARIE, C.; DANTOINE, T. Microcalorimetric study of the inhibition of butyrylcholinesterase by carbamates. **Anal. Biochem.**, v. 373, p. 247-252, 2008.

11. a) TANTRY, S. J.; VENKATARAMANARAO, R.; CHENNAKRISHNAREDDY, G.; SURESHBAB, V. V. Total Synthesis of Cyclosporin O by Convergent Approach Employing Fmoc-Amino Acid Chlorides Mediated by Zinc Dust. **J. Org. Chem.**, v. 72, p. 9360-9363, 2007. b) HUSÁR, B.; LISKA, R. Vinyl carbonates, vinyl carbamates, and related monomers: synthesis, polymerization, and application. **Chem. Soc. Rev.**, DOI: 10.1039/c1cs15232g, 2012.

12. a) HARTMAN, A. E.; BROPHY, C. L.; CUPP, J. A.; HODGE, D. K.; PEELEN, T. J. Addition of Carbon-Based Nucleophiles to Fmoc-Protected Acyl Iminium Ions. **J. Org. Chem.**, v. 74, p. 3952-3954, 2009. b) BOAZ, N. C. BAIR, N. C.; LE, T. T.; PEELEN T. J. Activation of Fmoc-Protected *N,O*-Acetals Using Trimethylsilyl Halides: Mechanistic and Synthetic Studies. **Org. Lett.**, v. 12, p. 2464-2467. 2010.

13. CARPINO, L. A. The 9-Fluorenylmethyloxycarbonyl Family of Base-Sensitive Amino-Protecting Groups. **Acc. Chem. Res.**, v. 20, p. 401-407, 1987.
14. a) PORCHEDDU, A.; GIACOMELLI, G.; PIREDDA, I.; CARTA, M.; NIEDDE, G. A. Practical and Efficient Approach to PNA Monomers Compatible with Fmoc-Mediated Solid-Phase Synthesis Protocols. **Eur. J. Org. Chem.**, p. 5786-5797, 2008. b) AHMED, S.; BELEID, R.; SPRULES, T.; KAU, K. Solid-Phase Synthesis and CD Spectroscopic Investigations of Novel β -Peptides from l-Aspartic Acid and β -Amino-l-alanine. **Org. Lett.**, v. 9, p. 25-28, 2007.
15. MOHAPATRA, H.; SCHMID, K. M.; PHILLIPS, S. T. Design of small molecule reagents that enable signal amplification via an autocatalytic, base-mediated cascade elimination reaction. **Chem. Comm.**, v. 48, p. 3018-3020, 2012.
16. a) SHELDON, R. A. The E Factor: fifteen years on. **Green Chem.**, v. 9, p. 1273-1283, 2007. b) SHELDON, R. A. E Factors: green chemistry and catalysis: an odyssey. **Chem. Comm.**, v. 9, p. 1273-1283, 2007.
17. ZHANG, L.; LUO, Y.; FAN, R.; WU, J. Metal- and solvent-free conditions for the acylation reaction catalyzed by carbon tetrabromide (CBr₄). **Green Chem.**, v. 9, p.1022-1025, 2007.
18. SARKAR, A.; ROY, S. R.; PARIKH, N.; CHAKRABORTI, A. K. Nonsolvent Application of Ionic Liquids: Organo-Catalysis by 1-Alkyl-3-methylimidazolium Cation Based Room-Temperature Ionic Liquids for Chemoselective N-tert-Butyloxycarbonylation of Amines and the Influence of the C-2 Hydrogen on Catalytic Efficiency. **J. Org. Chem.**, v. 76, p. 7132-7140, 2011.
19. AL-HUNAITI, A.; NIEMI, T.; SIBAOUH, A.; PIHKO, P.; LESKELÄ, M.; REPO, T. Solvent free oxidation of primary alcohols and diols using thymine iron(III) catalyst. **Chem. Comm.**, v. 46, p. 9250-9252, 2010.

20. DOMLING, A. Recent Developments in Isocyanide Based Multicomponent Reactions in Applied Chemistry. **Chem. Rev.**, v. 106, p. 17-89, 2006.
21. KUMAR, A.; GUPTA, M. L-Proline catalysed multicomponent synthesis of 3-amino alkylated indoles via a Mannich-type reaction under solvent-free conditions. **Green Chem.**, DOI: 10.1039/c1gc16297g, 2012.
22. NEAS, E. D.; COLLINS, M. J. Introduction to Microwave Sample Preparation Theory and Practice, Kingston, H. M.; Jassie, L. B. **American Chemical Society**, ch.2, p. 7-32, 1998.
23. LIDSTRÖM, P; TIERNEY, J.; WATHEY, B.; WESTMAN, J. Microwave assisted organic synthesis - a review. **Tetrahedron**, v. 57, p. 9225-9283, 2001.
24. ELANDER, N.; JONES, J. R.; LU, S. Y.; STONE-ELANDER, S. Microwave-enhanced radiochemistry. **Chem. Soc. Rev.**, v. 29, p. 239-250, 2000.
25. a) XIE, X.; LU, J.; CHEN, B.; HAN, J.; SHE, X.; PAN, X. Pd/C – catalyzed Heck reaction in ionic liquid accelerating by microwave heating. **Tetrahedron Lett.**, v. 45, p. 809-811, 2004. b) ARVELA, R. K.; LEADBEATER, N. E. Microwave-Promoted Heck Coupling Using Ultralow Metal Catalyst Concentrations. **J. Org. Chem.**, v. 70, p. 1786-1790, 2005.
26. a) APPUKUTTAN, P.; ORTS, A. B.; CHANDRAN, R. P.; GOEMAN, J. L.; DER EYCKEN, J. V.; DEHAEN, W.; DER EYCKEN, E. V. Generation of a Small Library of Highly Electron-Rich 2-(Hetero)Aryl-Substituted Phenethylamines by the Suzuki–Miyaura Reaction: A Short Synthesis of an Apogalanthamine Analogue. **Eur. J. Org. Chem.**, p. 3277-3285, 2004. b) SONG, Y. S.; KIM, B. T.; HEO, J.-N. An efficient synthesis of 2-aryl-3-methoxy-2-cycloalkenones via Suzuki–Miyaura reaction under microwave irradiation. **Tetrahedron Lett.**, v. 46, p. 5987-5990, 2005. c) KABALKA, G. W.; AL-MASUM,

M. Microwave enhanced cross-coupling reactions involving potassium organotrifluoroborates. **Tetrahedron Lett.**, v. 46, p.6329-6331, 2005.

27. a) LARHED, M.; HOSHINO, M.; HADIDA, S.; CURRAN, D. P.; HALLBERG, A. Rapid Fluorous Stille Coupling Reactions Conducted under Microwave Irradiation **J. Org. Chem.**, v. 62, p.5583-5587, 1997. b) MALECZKA, R. E., JR.; LAVIS, J. M.; CLARK, D. H.; GALLAGHER, W. P. Microwave-Assisted One-Pot Hydrostannylation /Stille Couplings. **Org. Lett.**, v. 2, p. 3655-3658, 2000.

28. BRAGA, A. L.; PAIXÃO, M. W.; WESTERMANN, B.; SCHNEIDER, P. H.; WESSJOHANN, L. A. Acceleration of Arylzinc Formation and Its Enantioselective Addition to Aldehydes by Microwave Irradiation and Aziridine-2-methanol Catalysts. **J. Org. Chem.**, v. 73, p. 2879-2882, 2008.

29. BRAGA, A. L.; VARGAS, F.; SEHNEM, J. A.; WESSJOHAN, L. A. Microwave-Mediated Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation Using Chiral β -Seleno Amides. **Eur. J. Org. Chem.**, p. 4993-4997, 2006.

30. a) LOUPY, A.; SONG, S. -J.; SOHN, S. -M.; LEE, Y. -M.; KWON, T. W. Solvent-free chelation-assisted hydroacylation of olefin by rhodium(I) catalyst under microwave irradiation. **J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1**, p. 1280-1285, 2002. b) BANDGAR, B. P.; UPPALLA, L. S.; KURULE, D. S. Solvent-free *one-pot* rapid synthesis of 3-carboxycoumarins. **Green Chem.**, v. 1, p. 243-245, 1999. c) ORTIZ, A. D.; HOZ, A. D. L.; LANGA, F. Microwave irradiation in solvent-free conditions: an eco-friendly methodology to prepare indazoles, pyrazolopyridines and bipyrazoles by cycloaddition reactions. **Green Chem.**, v. 2, p. 165-172, 2000. d) YAMAMOTO, T.; WADA, Y.; ENOKIDA, H.; FUJIMOTO, M.; NAKAMURA, K.; YANAGIDA, S. **Green Chem.**, v. 5, p. 690-692, 2003.

31. LIU, Z. -J.; VORS, J. -P.; GESING, E. R. F.; BOLM, C. **Green Chem.**, v. 13, p. 42-45, 2011.

32. GUO, H. -M.; XIN, P. -Y.; NIU, H. -Y.; WANG, D. -C. JIANG, Y.; QU, G.-R. Microwave irradiated C6-functionalization of 6-chloropurine

nucleosides with various mild nucleophiles under solvent-free conditions **Green Chem.**, v. 12, p. 2131-2134, 2010.

33. WATSON, A. J. A.; MAXWELL, A. C.; WILLIAMS, J. M. J. Borrowing Hydrogen Methodology for Amine Synthesis under Solvent-Free Microwave Conditions. **J. Org. Chem.**, v. 76, p. 2328-2331, 2011.

34. a) SCHWARTZ, K.; FOLTZ, C. M. Selenium as an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 79, p. 3292-3293, 1957. b) COMASSETO, J. V. Selenium and tellurium chemistry: Historical background. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 21, p. 2027-2031, 2010.

35. NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G.; ROCHA, J. B. T. Organoselenium and Organotellurium Compounds: Toxicology and Pharmacology. **Chemical Reviews**, v. 104, p. 6255-6286, 2004.

36. WALTER, R.; ROY J. Selenomethionine, a Potential Catalytic Antioxidant in Biological Systems. **J. Org. Chem.**, v. 36, p. 2561-2563, 1971.

37. a) SINGH, D.; DEOBALD, A. M.; CAMARGO, L. R. S.; TABARELLI, G.; RODRIGUES, O. E. D.; BRAGA, A. L. An Efficient One-Pot Synthesis of Symmetrical Diselenides or Ditellurides from Halides with CuO Nanopowder/Se⁰ or Te⁰/Base. **Organic Lett.**, v. 12, p. 3288-3291, 2010. b) GOODMAN, M.; DETTY, M. R. Selenoxides as Catalysts for Epoxidation and Baeyer-Villiger Oxidation with Hydrogen Peroxide. **Synlett**, p. 1100-1104, 2006.

38. a) NISHINO, T.; OKADA, M.; KUROKI, T.; WATANABE, T.; NISHIYAMA, Y.; SONODA, N. One-Pot Synthetic Method of Unsymmetrical Diorganyl Selenides: Reaction of Diphenyl Diselenide with Alkyl Halides in the Presence of Lanthanum Metal. **J. Org. Chem.**, v. 67, p. 8696-8698, 2002. b) RANU, B. C.; MANDAL, T.; SAMANTA, S. Indium(I) Iodide-Mediated Cleavage of Diphenyl Diselenide. An Efficient One-Pot Procedure for the Synthesis of Unsymmetrical Diorganyl Selenides. **Org. Lett.**, v. 5, p. 1439-1441, 2003. c) OUCHI, A.; LIU, S.; LI, Z.; KUMAR, S. A.; SUZUKI, T.; HYUGANO, T.; KITAHARA, H. Factors Controlling Photochemical

Cleavage of the Energetically Unfavorable Ph–Se Bond of Alkyl Phenyl Selenides. **J. Org. Chem.**, v. 72, p. 8700-8706, 2007.

39. a) MESHRAM, H. M.; REDDY, G. S.; BINDU, K. H.; YADAV, J. S. Zinc promoted convenient and general synthesis of thiol esters. **Synlett**, p. 877-878, 1998. b) MIKI, S.; NAKAMOTO, K.; KAWAKAMI, J. –I.; HANDA, S.; NUWA, S. The First Isolation of Crystalline Ethyl Bromozincacetate, Typical Reformatsky Reagent: Crystal Structure and Convenient Preparation. **Synthesis**, p. 409-412, 2008. c) MOUMNE, R.; LAVIELLE, S.; KAROYAN, P. Efficient Synthesis of 2-Amino Acid by Homologation of β -Amino Acids Involving the Reformatsky Reaction and Mannich-Type Iminium Electrophile. **J. Org. Chem.**, v. 71, p. 3332-3334, 2006.

40. BIEBER, L. W.; de SÁ A. C. P. F.; MENEZES, P. H.; GONÇALVES, S. M. C. General synthesis of alkyl phenyl selenides from organic halides mediated by zinc in aqueous medium. **Tetrahedron Lett.**, v. 42, p. 4597-4599, 2001.

41. BRAGA, A. L.; SCHWAB, R. S.; ALBERTO, E. E.; SALMAN, S. M.; VARGAS, J.; AZEREDO, J. B. Ring opening of unprotected aziridines by zinc selenolates in a biphasic system. **Tetrahedron Lett.**, v. 50, p. 2309-2311, 2009.

42. a) SANTI, C.; SANTORO, S.; TESTAFERRI, L.; TIECCO, M. A Simple Zinc-Mediated Preparation of Selenols. **Synlett**, p. 1471-1474, 2008. b) MOVASSAGH, B.; SHAMSIPOOR, M. Stereo- and Regioselective Zinc-Mediated Ring-Opening of Epoxides with Diselenides. **Synlett**, p. 1316-1318, 2005.

43. a) ZHAO, X.; YU, Z.; YAN, S.; WU, S.; LIU, R.; HE, W.; WANG, L. Ruthenium(III) Chloride Catalyzed Efficient Synthesis of Unsymmetrical Diorganyl Selenides via Cleavage of Dibenzyl and Diphenyl Diselenides in the Presence of Zinc. **J. Org. Chem.**, v. 70, p. 7338-7341, 2005. b) MOVASSAGH, B.; SHAMSIPOOR, M. Zinc-Mediated Cleavage of Diselenides: A Novel Synthesis of Unsymmetrical Diorganyl Selenides in Aqueous Media. **Synlett**, p. 121-122, 2005. c) NAZARI, M.; MOVASSAGH, B. Nucleophilic cleavage of lactones and esters with zinc selenolates prepared from diselenides in

the presence of Zn/AlCl₃. **Tetrahedron Lett.**, v. 50, p. 438-441, 2009. d) NARAYANAPERUMAL, S.; ALBERTO, E. E.; GUL, K.; RODRIGUES, O. E. D.; BRAGA, A. L. Synthesis of Diorganyl Selenides Mediated by Zinc in Ionic Liquid. **J. Org. Chem.**, v. 75, p. 3886-3889, 2010. e) MOVASSAGH, B.; TATAR, A. Zn/RuCl₃-Promoted Cleavage of Diselenides: An Efficient Michael Addition of Zinc Selenolates to Conjugated Alkenes in Aqueous Media. **Synlett**, p. 1954-1956, 2007.

45. VIANA, L. H.; DABDOUB, M. J. Mild Transformation of Telluro and Seleno Esters into Carboxylic Acid and Esters. **Synth. Commun.**, v. 22, 1619-1625, 1992.

45. SILVEIRA, C. C.; BRAGA, A. L.; LARGHI, E. L. Synthesis of Thiol, Selenol, and Telluro Esters by the Reaction of Organochalcogeno Mercurials with Acid Chlorides. **Organometallics**, v. 18, p. 5183-5186, 1999.

46. ZHANG Y. M.; YU Y. P.; LIN R. H. Reductive cleavage of Se-Se and Te-Te bond by samarium diiodide – synthesis of selenoesters, telluroesters, unsymmetrical alkylphenyl selenides and tellurides. **Synth. Commun.**, v. 23, p. 189-193, 1999.

47. MARIN, G.; BRAGA, A. L.; ROSA, A. S.; GALETTO, F. Z.; BURROW, R. A.; GALLARDO, H.; PAIXAO, M. W. Efficient synthesis of selenol esters from acid chlorides mediated by indium metal. **Tetrahedron**, v. 65, p. 4614-4618, 2009.

48. SINGH, D.; NARAYANAPERUMAL, S.; GUL, K.; GODOI, M.; RODRIGUES, O. E. D.; BRAGA, A. L.; Efficient synthesis of selenoesters from acyl chlorides mediated by CuO nanopowder in ionic liquid. **Green Chem.**, v. 12, p. 957-960, 2010.

49. a) SINGH, D.; ALBERTO, E. E.; RODRIGUES, O. E. D.; BRAGA, A. L. Eco friendly cross-coupling of diaryl diselenides with aryl and alkyl bromides catalyzed by CuO nanopowder in ionic liquid. **Green Chem.** v. 11, p. 1521-1524, 2009. b) PLECHKOVA, N. V.; SEDDON, K. R. Applications of ionic liquids in the chemical industry. **Chem. Soc. Rev.**, v. 37, p. 123-150, 2008.

50. a) TABARELLI, G.; ALBERTO, E. E.; DEOBALD, A. M.; MARIN, G.; RODRIGUES, O. E. D.; DORNELLES, L.; BRAGA, A. L.; Ionic liquid: an efficient and reusable media for seleno- and thioester synthesis promoted by indium. **Tetrahedron Lett.**, v. 51, p. 5728-5731, 2010.
51. NARAYANAPERUMAL, S.; ALBERTO, E. E.; GUL, K.; KAWASOKO, C. Y.; DORNELLES, L.; RODRIGUES, O. E. D.; BRAGA, A. L.; Zn in ionic liquid: an efficient reaction media for the synthesis of diorganyl chalcogenides and chalcogenoesters. **Tetrahedron**, v. 67, p. 4723-4730, 2011.
52. SANTI, C.; BATTISTELLI, B.; TESTAFERRI, L.; TIECCO, M.; On water preparation of phenylselenoesters. **Green Chem.**, v. 14, p. 1277-1280, 2012.
53. DAN, W.; HONGJUAN, D.; CHEN, J.; LIU, M.; DING, M.; WU, H.; A new odorless one-pot synthesis of thioesters and selenoesters promoted by Rongalite. **Tetrahedron**, v. 66, p. 7584-7388, 2010.
54. REN, K.; WANG, M.; LIU, P.; WANG, L. Iron-Catalyzed Synthesis of Selenoesters from Diselenides and Acyl Chlorides or Acid Anhydrides in the Presence of Magnesium Dust. **Synthesis**, p. 1078-1082, 2010.
55. TINGOLI, M.; TEMPERINI, A.; TESTAFERRI, L.; TIECO, M. A Useful Preparation of S-Phenyl Carbothioates, Se-Phenyl Carboselenoates from Aldehydes and Mixed (O, S; O, Se) Acetals from Dialkyl Ethers. **Synlett**, v. 11, p. 1129-1130, 1995.
56. BRAGA, A. L.; MARTINS, T. L. C.; SILVEIRA, C. C.; RODRIGUES, O. E. D. Synthesis of chalcogenol esters from chalcogenoacetylenes. **Tetrahedron**, v. 39, 3297-3300, 1998.
57. TIECCO, M.; TESTAFERRI, L.; TEMPERINI, A.; BAGNOLI, L.; MARINI, F.; SANTI, C.; TERLIZZI, R. Synthesis of Substituted Se-Phenyl Selenocarboxylates from Terminal Alkynes. **Eur. J. Org. Chem.**, p. 3447-3458, 2004.

58. NISHIYAMA, Y.; TOKUNAGA, K.; KAWAMATSU, H.; SONODA, N. Synthesis of selenol esters: palladium-catalyzed coupling of phenyl tributylstannyl selenide with aryl iodides and carbon monoxide. **Tetrahedron Lett.**, v. 43, p. 1507-1509, 2002.
59. SHENVI, R. A.; O'MALLEY, D. P.; BARAN, P. S. Chemoselectivity: The Mother of Invention in Total Synthesis **Acc. Chem. Res.**, v. 42, p. 530-541, 2009.
60. CHINCHILLA, R.; DODSWORTH, D. J.; NÁJERA, C.; SORIANO, J. M. A new polymer-supported reagent for the Fmoc-protection of amino acids. **Tetrahedron Lett.**, v. 42, p. 7579-7581, 2001.
61. SUMIYOSHI, H.; SHIMIZU, T.; KATOH, M.; BABA, Y.; SODEOKA, M. Solution-Phase Parallel Synthesis of Carbamates Using Polymer-Bound *N*-Hydroxysuccinimide. **Org. Lett.**, v. 4, p. 3923-3926, 2002.
62. HELGEN, C.; BOCHET, C. G. Photochemical Protection of Amines with Cbz and Fmoc Groups. **J. Org. Chem.**, v. 68, p. 2483-2486, 2003.
63. SHIMIZU, M.; SODEOKA, M. Convenient Method for the Preparation of Carbamates, Carbonates, and Thiocarbonates. **Org. Lett.**, v. 9, p. 5231-5234, 2007.
64. CARPINO, L. A.; HAN, G. Y. 9-Fluorenylmethoxycarbonyl function, a new base-sensitive amino-protecting group. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 92, p. 5748-5749, 1970.
65. a) NICOLAU, K. C.; ESTRADA, A. A.; ZAK, M.; LEE, S. H.; SAFINA, B. S. A Mild and Selective Method for the Hydrolysis of Esters with Trimethyltin Hydroxide **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 44, p. 1378-1382, 2005. b) JOHNSON, E. P.; HUBIEKI, M. P.; COMBS, A. P.; TELEHA, C. Preparation of α -Hydroxy- β -Fmoc Amino Acids from *N*-Boc Amino Acids. **Synthesis**, p. 4023-4026, 2011. c) SHARMA, I.;

CRICH, D. Direct Fmoc-Chemistry-Based solid-Phase Synthesis of Peptidyl Thioesters. **J. Org. Chem.**, v. 70, p. 6518-6524, 2011.

66. PERRON, V.; ABBOTT, S.; MOREAU, N.; LEE, D.; PENNEY, C.; ZACHARIE, B. A Method for the Selective Protection of Aromatic Amines in the Presence of Aliphatic Amines. **Synthesis**, p. 283-289, 2009.

67. HUTCHBY, Marc.; HOULDEN, C. E.; FORD, J. G.; TYLER, S. N. G.; GAGNÉ, M. R.; LLOYD-JONES, G. C.; BOOKER-MILBURN, K. I. Hindered Ureas as Masked Isocyanates: Facile Carbamylation of Nucleophiles under Neutral Conditions. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 48, p. 8721-8724, 2009.

68. MANOJ, G.; BRANCO, P. S. An efficient and expeditious Fmoc protection of amines and amino acids in aqueous media. **Green Chem.**, v. 13, p. 3355-3359, 2011.

69. ANANIKOV, V. P.; GAYDUK, K. A.; BELETSKAYA, I. P.; KHRUSTALEV, V. N.; ANTIPIN, M. Y. Remarkable Ligand Effect in Ni- and Pd-Catalyzed Bisthiolation and Bisselenation of Terminal Alkynes: Solving the Problem of Stereoselective Dialkyldichalcogenide Addition to the C≡C Bond. **Chem. Eur. J.**, v. 12, p. 2420-2434, 2008.

70. REINERTH W. A.; TOUR J. M. Protecting Groups for Organoselenium Compounds. **J. Org. Chem.**, v. 63, p. 2397-2400, 1998.

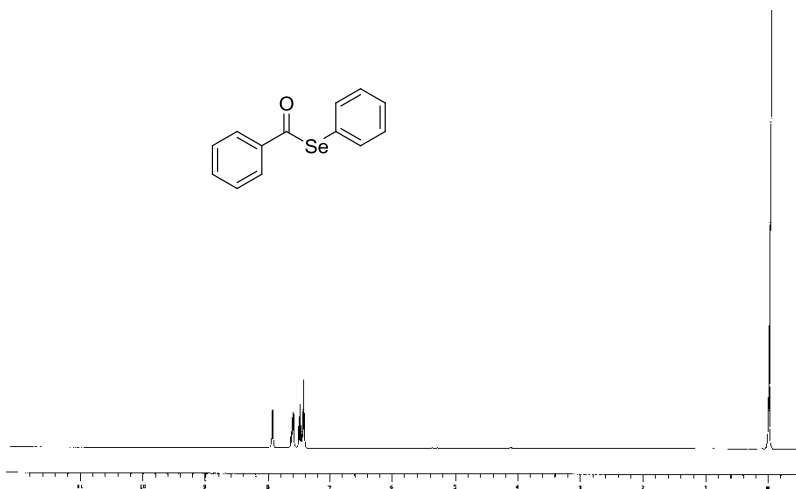
71. a) SANTI, C.; SANTORO, S.; BATTISTELLI, B.; TESTAFERRI, L.; TIECCO, M. Preparation of the First Bench-Stable Phenyl Selenolate: an Interesting "On Water" Nucleophilic Reagent. **Eur. J. Org. Chem.**, p. 5387-5390, 2008. b) BATTISTELLI, B.; LORENZO, T.; TIECCO, M.; SANTI, C. "On-Water" Michael-Type Addition Reactions Promoted by PhSeZnCl. **Eur. J. Org. Chem.**, p. 1848-1851, 2011.

72. PROKOPCOVÁ, H.; KAPPE, C. O. Copper-Catalyzed C-C Coupling of Thiol Esters and Boronic Acids under Aerobic Conditions. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 47, p. 3674-3676, 2008.
73. KOBAYASHI, S.; UCHIRO, H.; FUJISHITA, Y.; SHIINA, I.; MUKAIYAMA, T. Asymmetric aldol reaction between achiral silyl enol ethers and achiral aldehydes by use of chiral promoter system. **J. Am. Chem. Soc.** v. 113, p. 4247-4252, 1991.
74. WAETZIG, S. R.; TUNGE, J. A. Synthesis of allylselenides by palladium-catalyzed decarboxylative coupling. **Chem. Comm.**, p. 3311-3313, 2008.
75. JUNIOR, S. F. Selenol Protecting Groups in Organic Chemistry: Special Emphasis on Selenocysteine Se-Protection in Solid Phase Peptide Synthesis. **Molecules**, p. 3231-3251, 2011.
76. a) CARPINO, L. A.; MANSOUR, E. M. E.; KNAPCZYK, J. Piperazino-Functionalized Silica Gel as a Deblocking-Scavenging Agent for the 9-Fluorenylmethoxycarbonyl Amino-Protecting Group. **J. Org. Chem.**, v. 48, p. 666-669, 1983. b) CARPINO, L. A.; HAN, G. Y. The 9-Fluorenylmethoxycarbonyl Amino-Protecting Group. **J. Org. Chem.**, v. 37, p. 3404-3409, 1972.
77. KHANNA, R. K.; MOORE, M. H. Carbamic acid: molecular structure and IR spectra Synthesis. **Spectrochimica Acta Part A**, v. 55, p. 961-967, 1999.
78. a) SURESHBABU, V. V.; NARENDRA, N.; NAGENDRA, G. Chiral *N*-Fmoc- β -Amino Alkyl Isonitriles Derived from Amino Acids: First Synthesis and Application in 1-Substituted Tetrazole Synthesis. **J. Org. Chem.**, v. 74, p. 153-157, 2009. b) KOOLE, L. H. Synthesis of phosphate-methylated DNA fragments using 9-fluorenylmethoxycarbonyl as transient base protecting group. **J. Org. Chem.**, v. 54, p. 1657-1664, 1989.

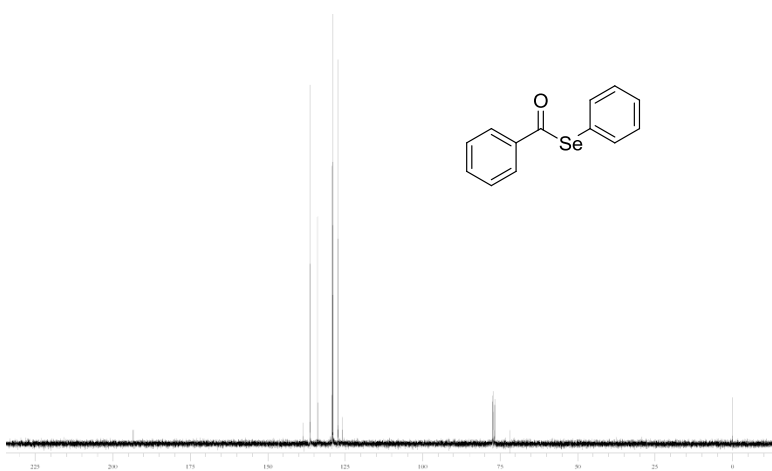
79. a) SHARMA, I.; CRICH, D. Direct Fmoc-Chemistry-Based Solid-Phase Synthesis of Peptidyl Thioesters. **J. Org. Chem.**, v. 76, p. 6518-6524, 2011. b) SCHAFFERT, D.; BADGUJAR, N.; WAGNER, E. Novel Fmoc-Polyamino Acids for Solid-Phase Synthesis of Defined Polyamidoamines. **Org. Lett.**, v. 13, p. 1586-1589, 2011.
80. KATRITZKY, A. R.; ABO-DYA, N. E.; ABDELMAJEID, A.; TALA, S. R.; AMINEC, M. S.; EL-FEKY, S. A. DBU-Catalyzed transprotection of *N*-Fmoc-cysteine di- and tripeptides into *S*-Fmoc-cysteine di- and tripeptides. **Org. Biomol. Chem.**, v. 9, p. 596-599, 2011.
81. a) GODOI, M.; ALBERTO, E. E.; PAIXÃO, M. W.; SOARES, L. A.; SCHNEIDER, P. H.; BRAGA, A. L. New class of amino-phosphinite chiral catalysts for the highly enantioselective addition of arylzinc reagents to aldehydes. **Tetrahedron**, v. 66, p. 1341-1345, 2010. b) PAIXÃO, M. W.; DE GODOI, M.; RHODEN, C. R. B.; WESTERMANN, B.; WESSJOHANN, L. A.; LÜDTKE, D. S.; BRAGA, A. L. The application of chiral, non-racemic *N*-alkylephedrine and *N,N*-dialkylnorephedrine as ligands for the enantioselective aryl transfer reaction to aldehydes. **J. Mol. Cat. A: Chem.**, v. 261, p. 120-124, 2007.
82. a) DIESKAU, A. P.; PLIETKER, B. A Mild Ligand-Free Iron-Catalyzed Liberation of Alcohols from Allylcarbonates. **Org. Lett.**, v. 13, p. 5544-5547, 2011. b) DIEZMANN, F.; EBERHARD, H.; SEITZ, O. Native Chemical Ligation in the Synthesis of Internally Modified Oligonucleotide–Peptide Conjugates. **Biopolymers**, v. 94, p. 397-404, 2010.
83. DIGHE, S. N.; JADHAN, H. R. Microwave assisted mild, rapid, solvent-less, and catalyst-free chemoselective *N*-*tert*-butyloxycarbonylation of amines. **Tetrahedron Lett.**, v. 53, p. 5803-5806, 2012.

84. ISHIHARA, H.; MATSUNAMI, N.; YAMADA, Y. A Convenient Preparation of Aryl Arylcarbonyl Diselenides. **Synthesis**, p. 371-373, 1987.
85. BELETSKAYA, I. P.; SIGEEV, A. S.; PEREGUDOV, A. S.; PETROVSKI, P. V. Tributylstannyl Aryl Selenides as Efficient Arylselenating Agents in the Synthesis of Seleno Esters. **Russ. J. Org. Chem.**, v. 37, p. 1703-1709, 2001.
86. CAO, H.; MCNAMEE, L.; ALPER, H. Palladium-Catalyzed Thiocarbonylation of Iodoarenes with Thiols in Phosphonium Salt Ionic Liquids. **J. Org. Chem.**, v. 73, p. 3530-3534, 2008.
87. SORIANO, J. M. A new polymer-supported reagent for the Fmoc-protection of amino acids. **Tetrahedron Lett.**, v. 42, p. 7579-7581, 2001.

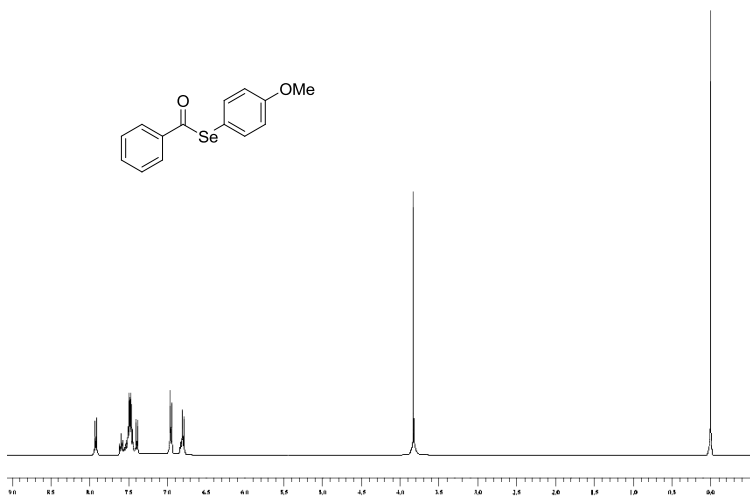
7. ESPECTROS SELECCIONADOS



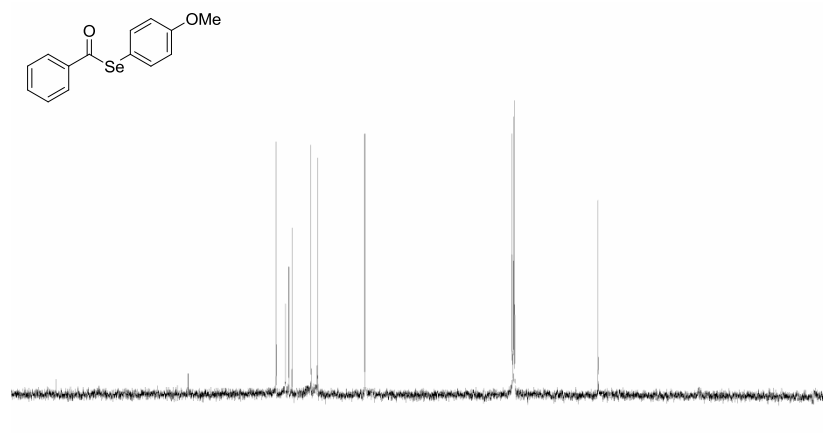
Espectro de RMN ^1H do composto **3a** em CDCl_3 a 400 MHz



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

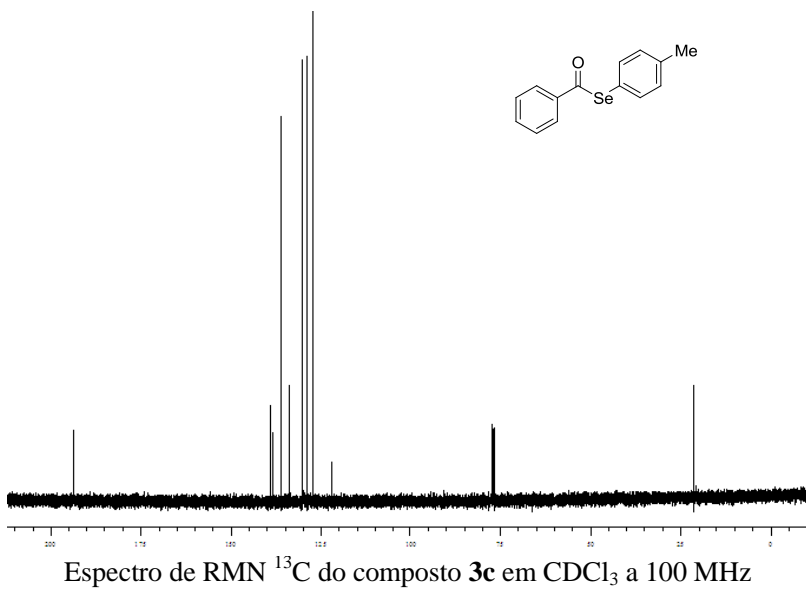
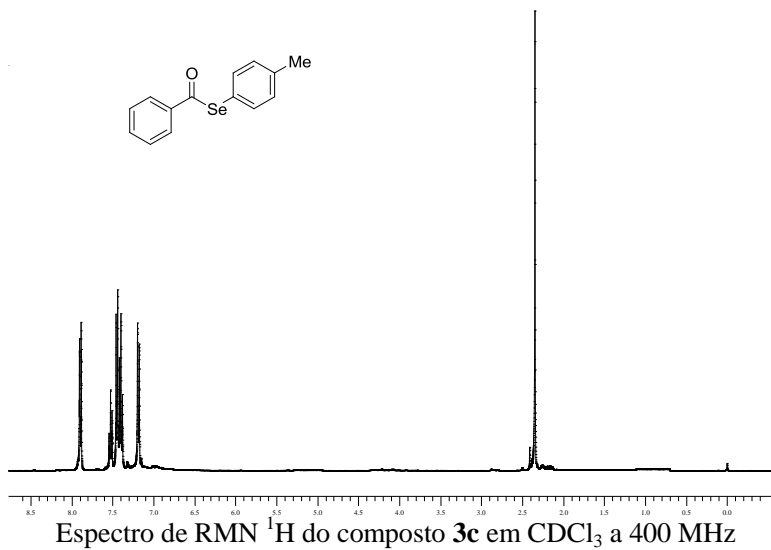


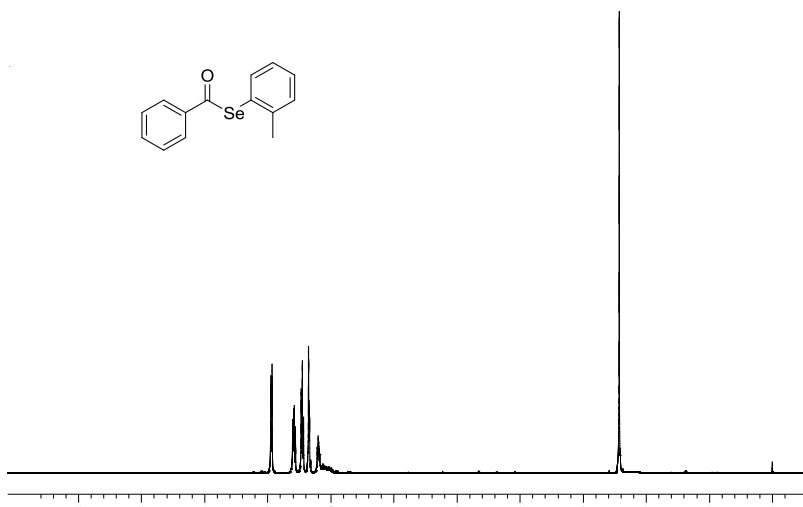
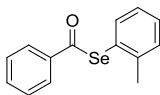
Espectro de RMN ¹H do composto **3b** em CDCl₃ a 400 MHz



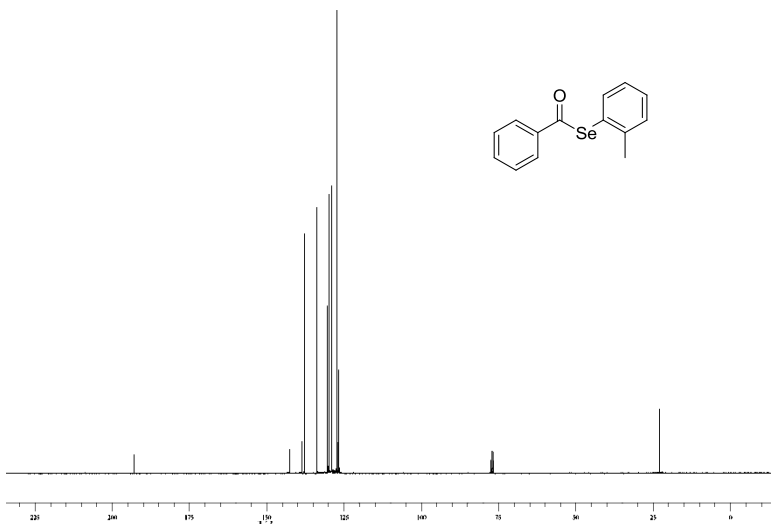
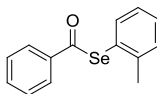
Espectro de RMN ¹³C do composto **3b** em CDCl₃ a 100 MHz

Anexo 4. Espectro de RMN ¹³C do composto **2c** em CDCl₃ a 100 MHz.

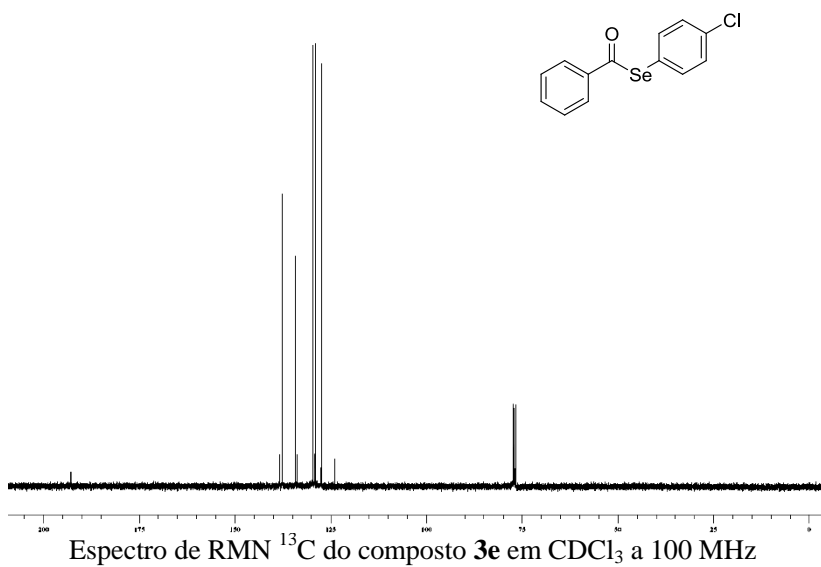
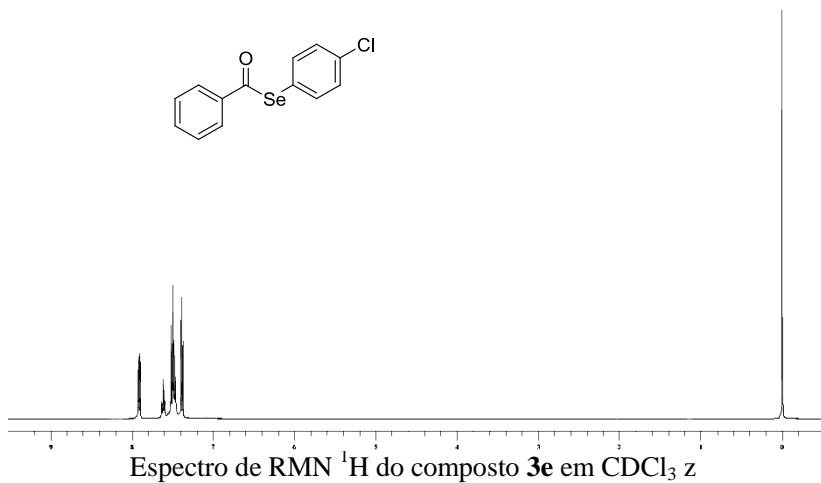


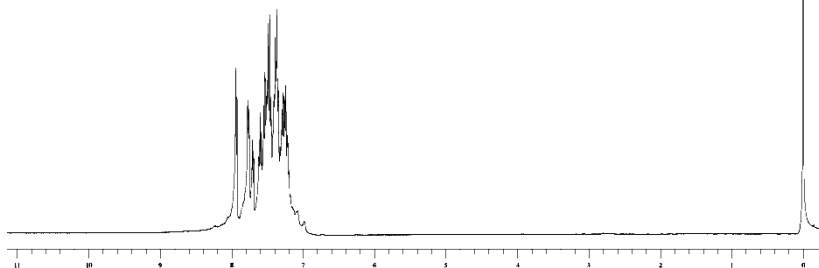
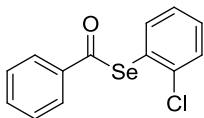


Espectro de RMN ^1H do composto **3d** em CDCl_3 a 400 MHz

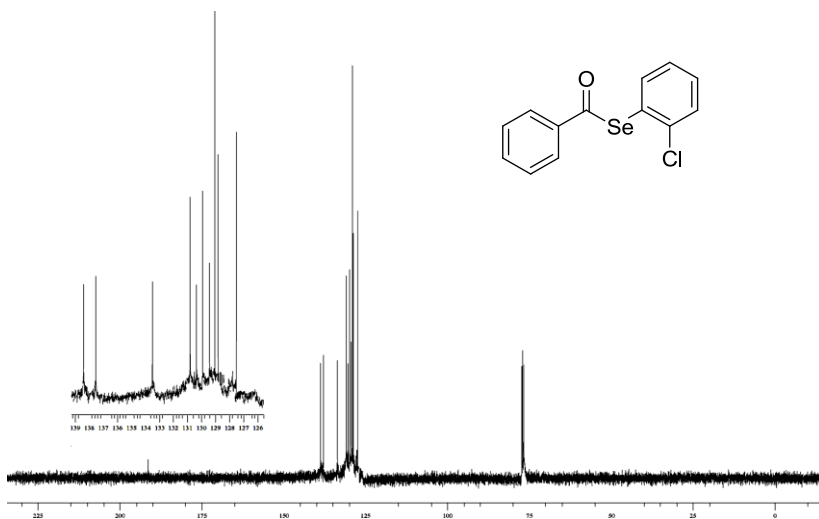
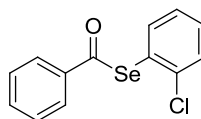


Espectro de RMN ^{13}C do composto **3d** em CDCl_3 a 100 MHz

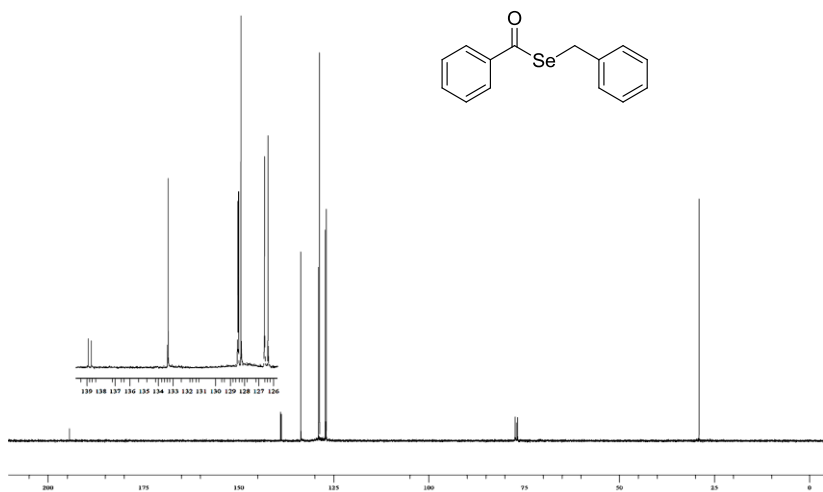
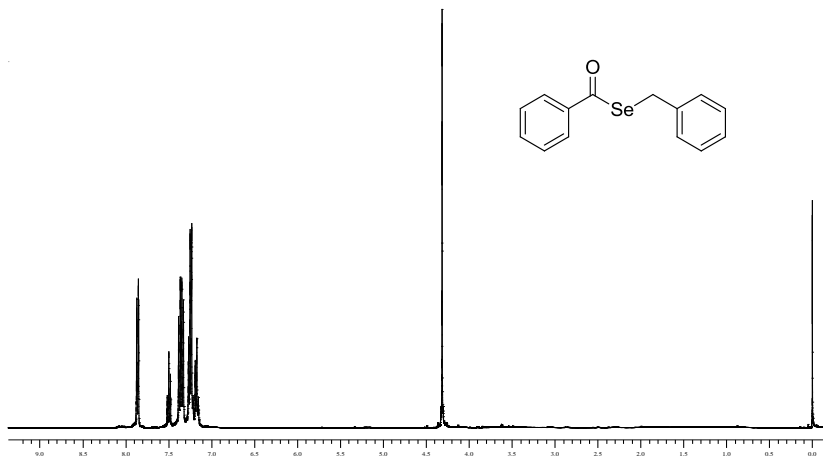


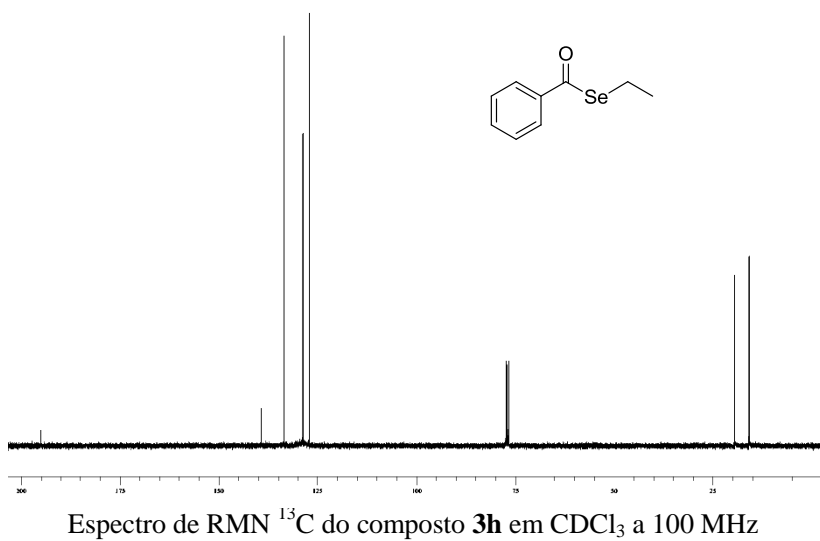
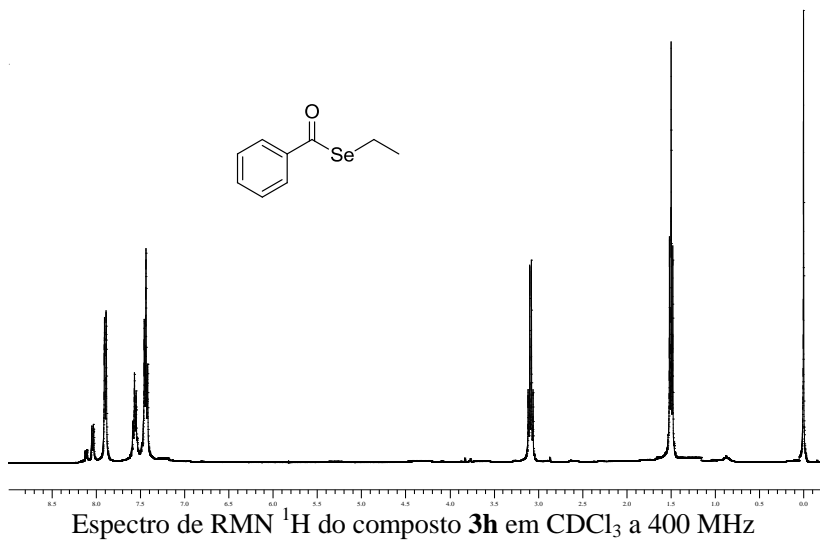


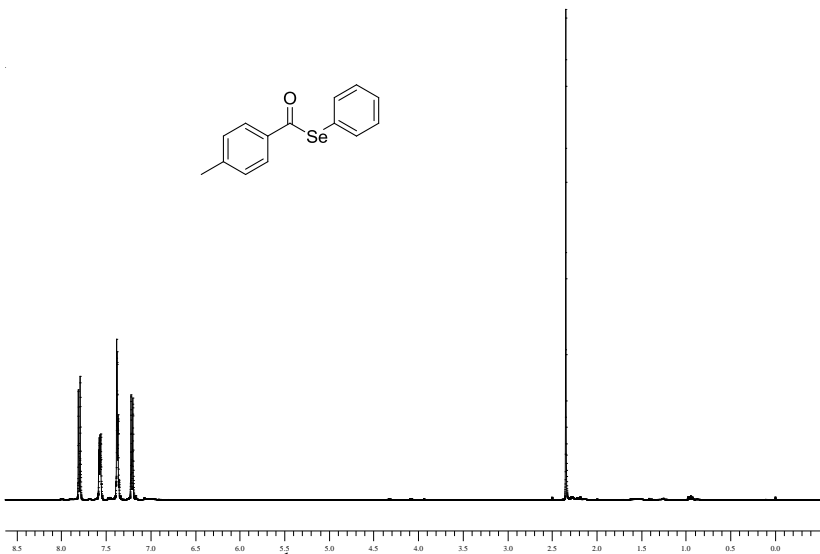
Espectro de RMN ^1H do composto **3f** em CDCl_3 a 400 MHz



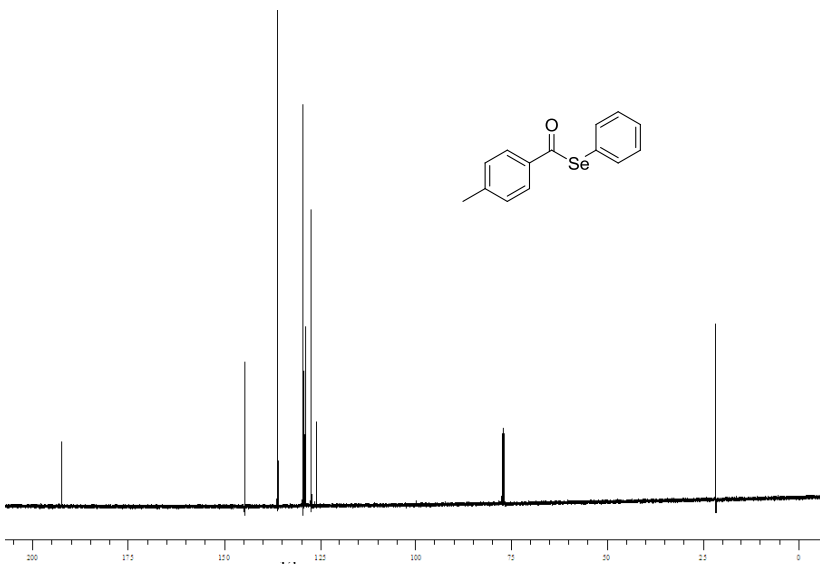
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3f** em CDCl_3 a 100 MHz



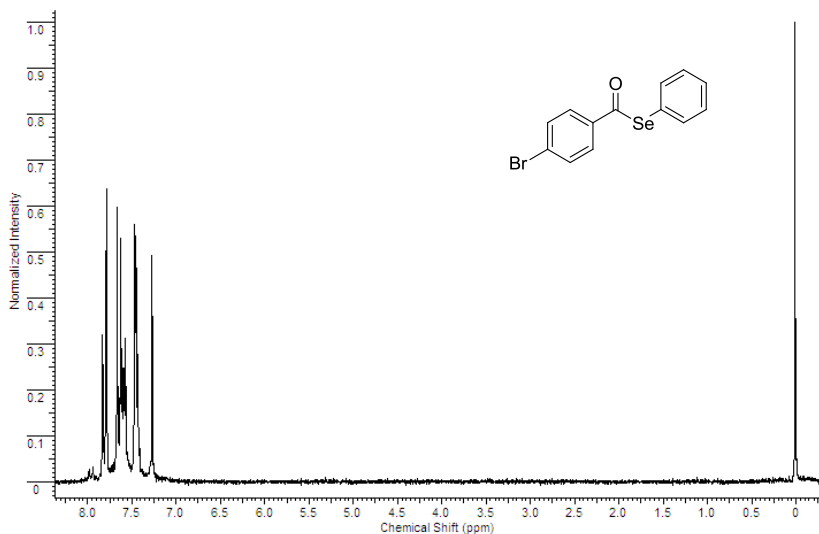




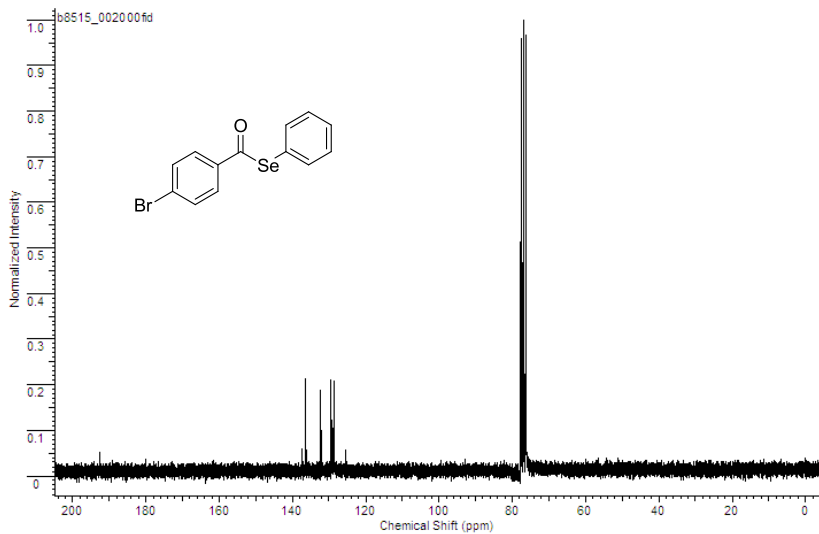
Espectro de RMN ^1H do composto **3i** em CDCl_3 a 400 MHz



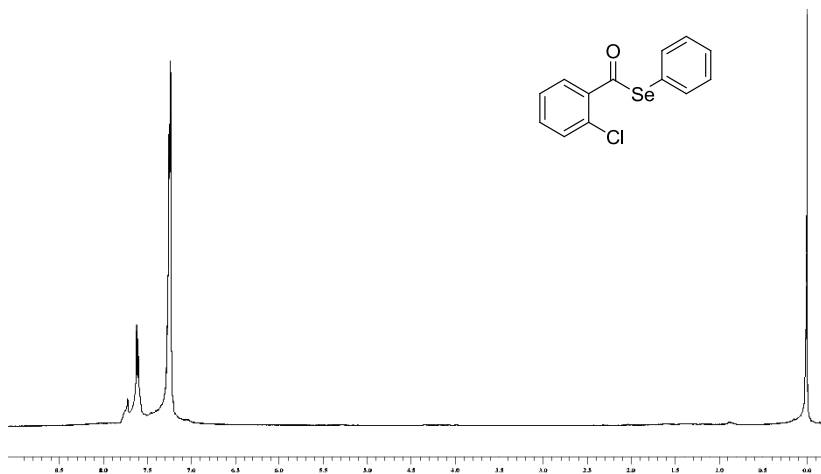
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3i** em CDCl_3 a 100 MHz



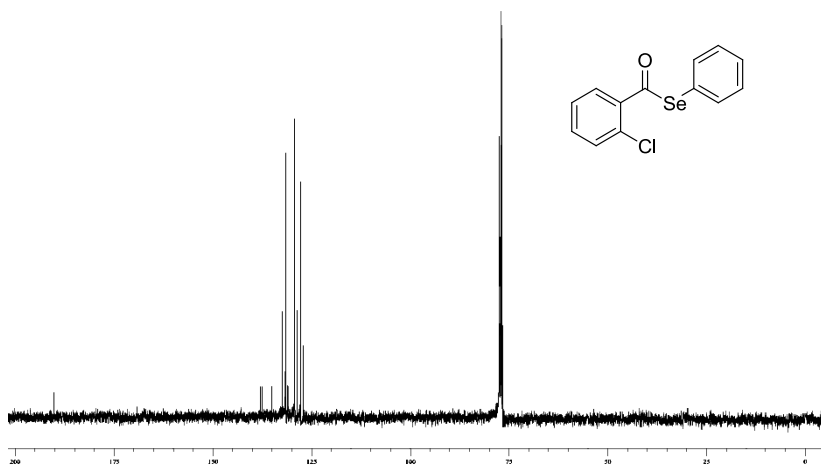
Espectro de RMN ^1H do composto **3j** em CDCl_3 a 200 MHz



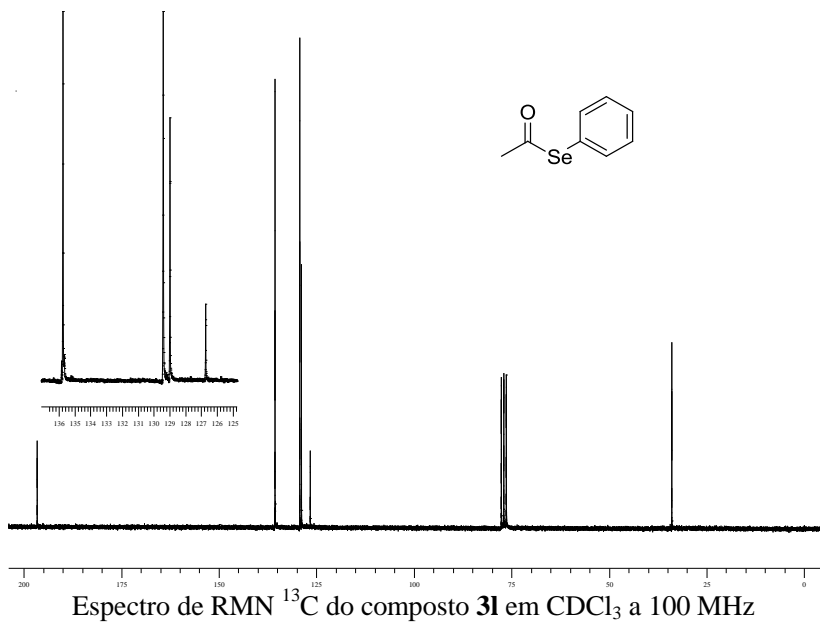
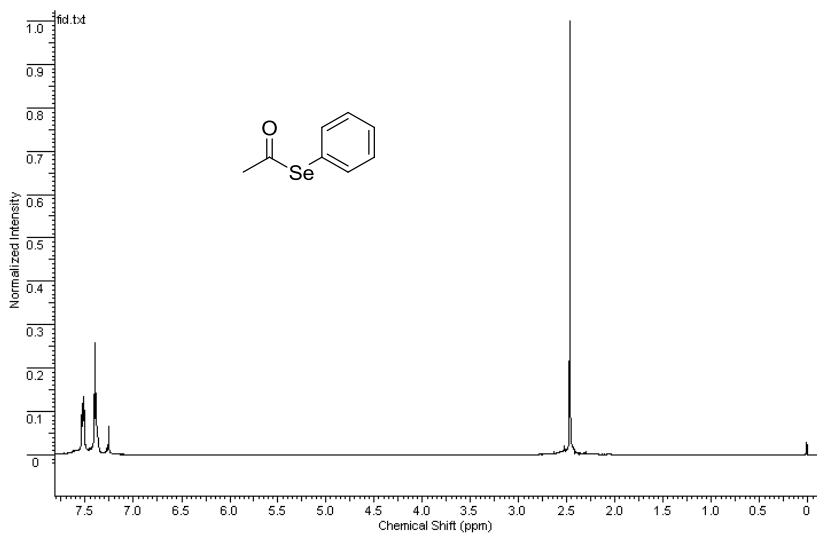
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3j** em CDCl_3 a 50 MHz

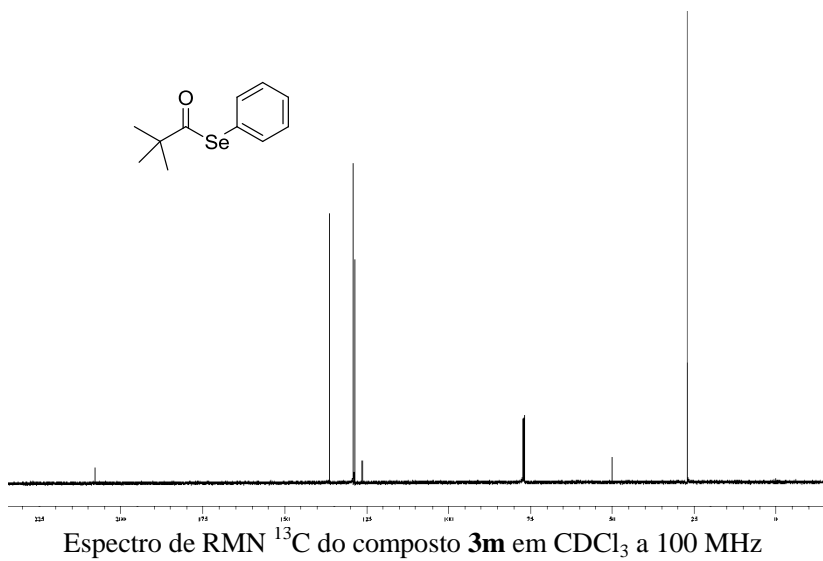
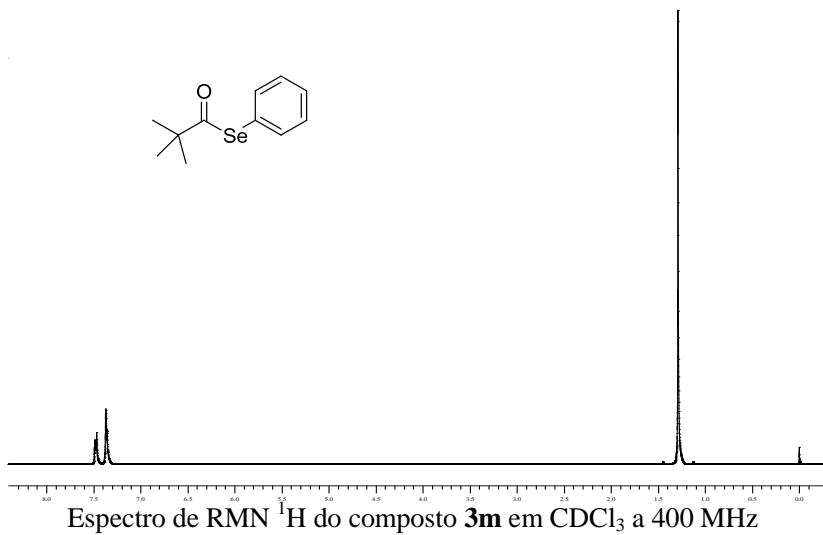


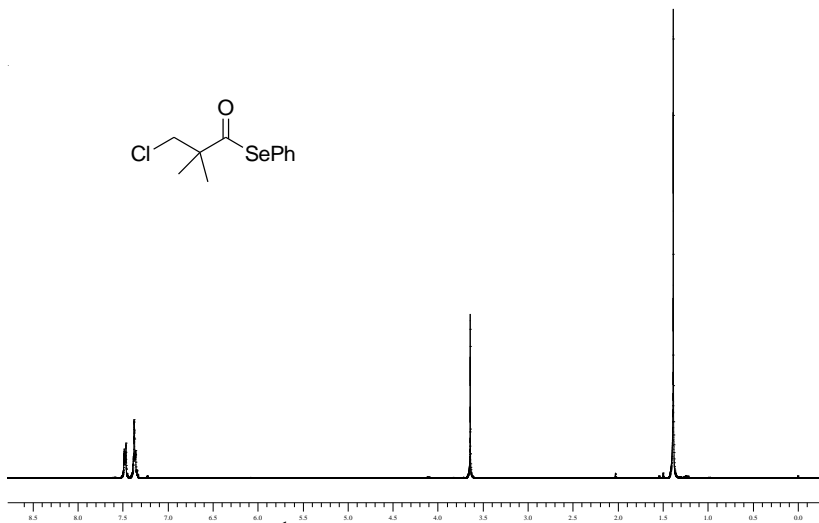
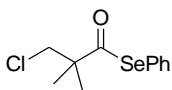
Espectro de RMN ^1H do composto **3k** em CDCl_3 a 400 MHz



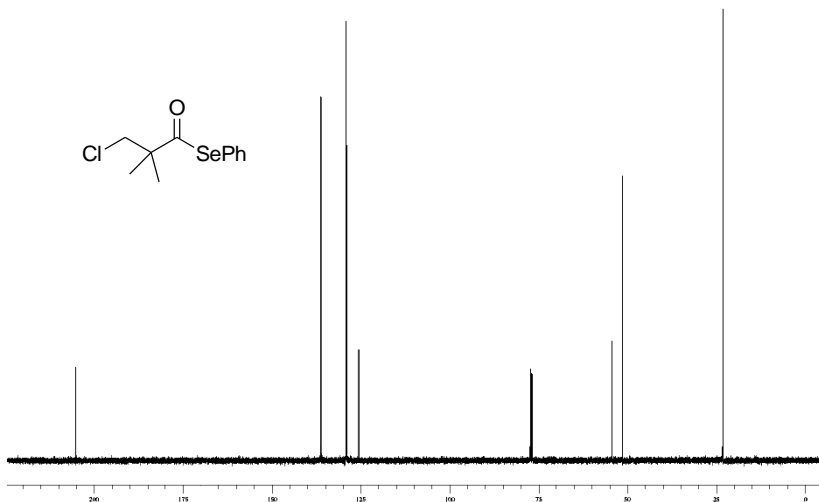
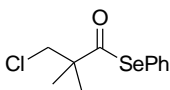
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3k** em CDCl_3 a 100 MHz



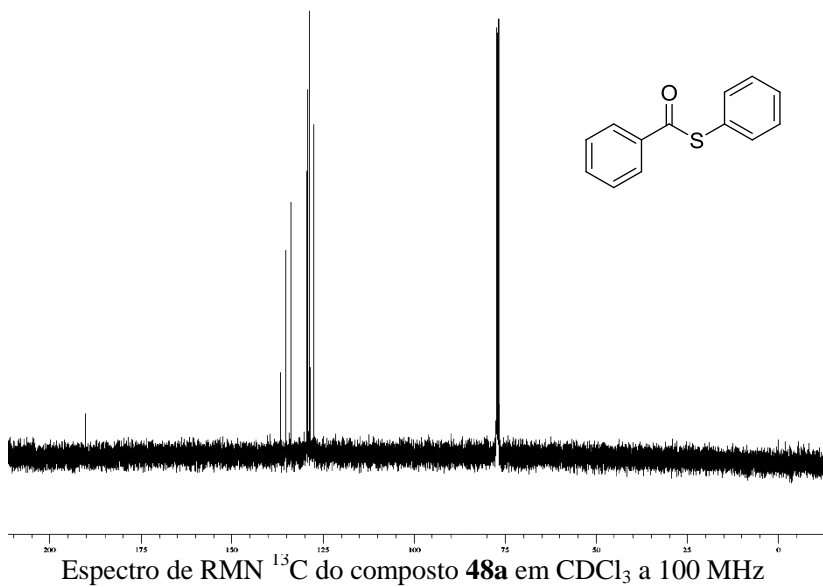
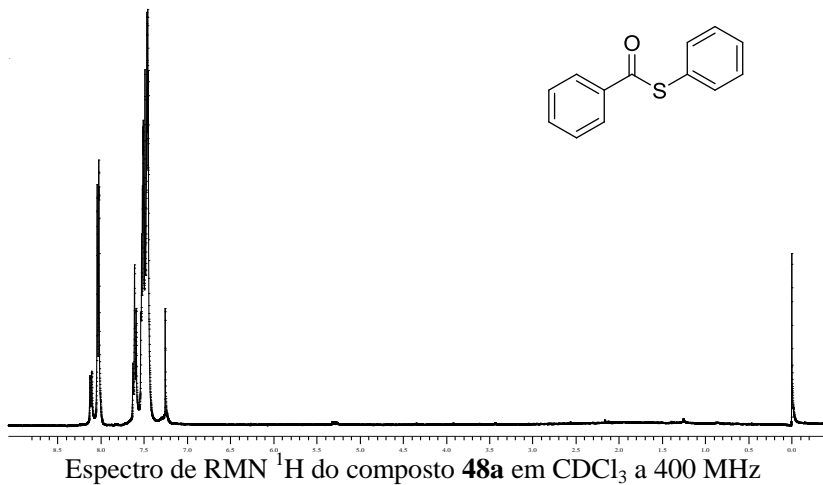


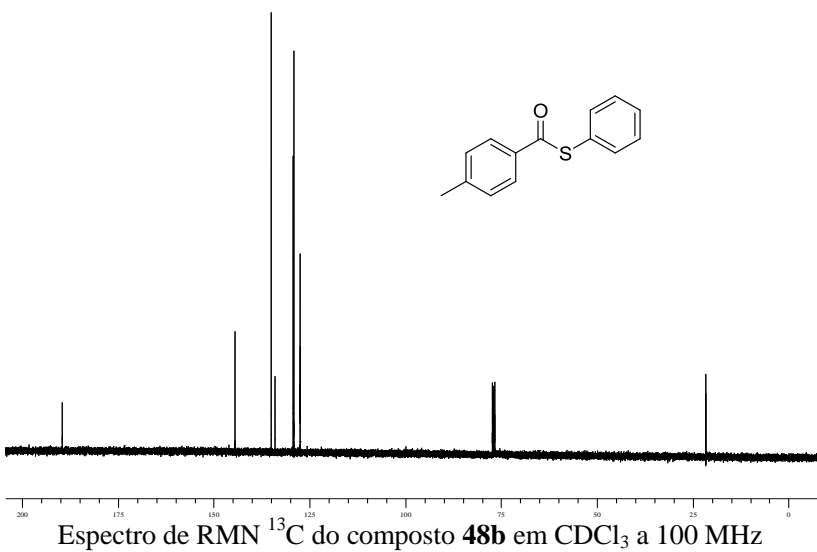
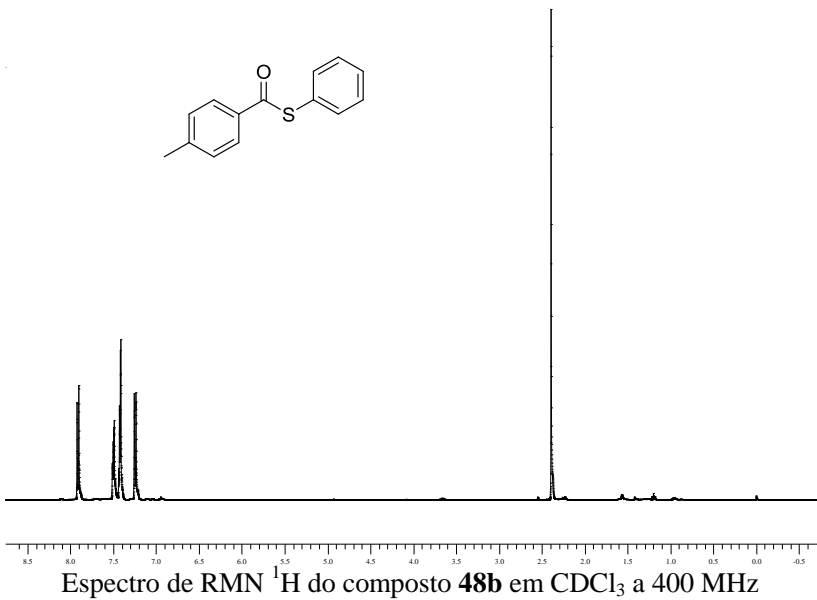


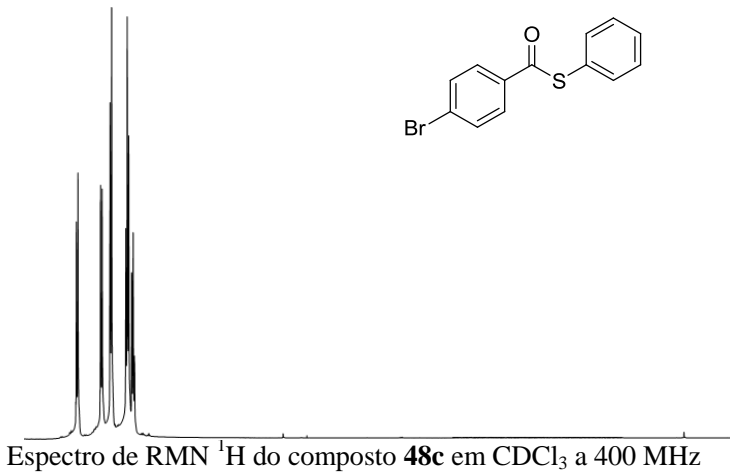
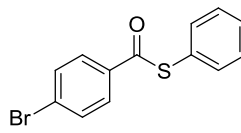
Espectro de RMN ^1H do composto **3n** em CDCl_3 a 400 MHz



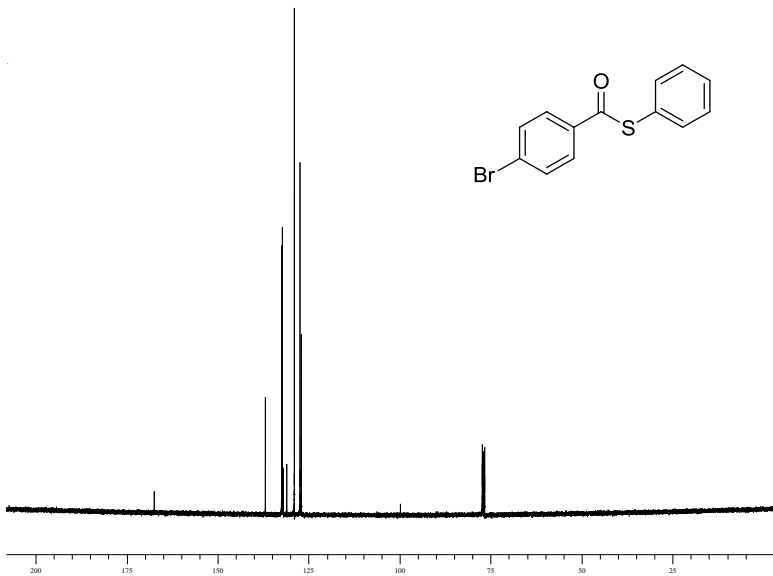
Espectro de RMN ^{13}C do composto **3n** em CDCl_3 a 100 MHz



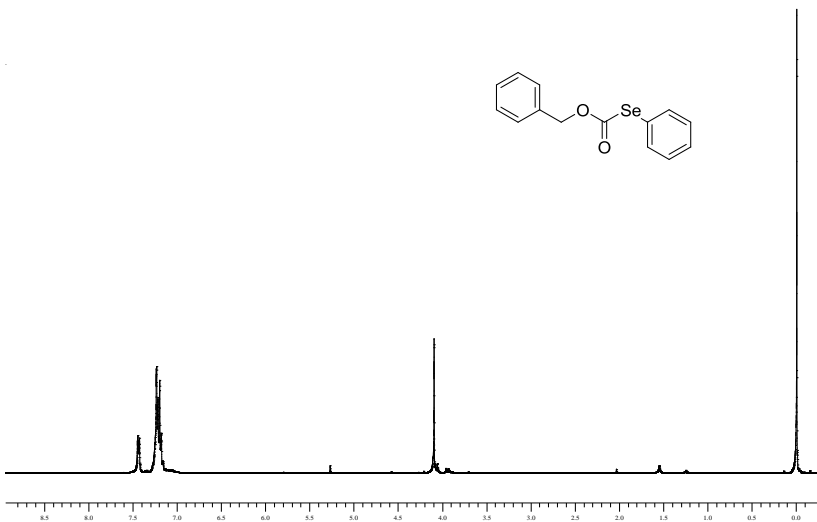




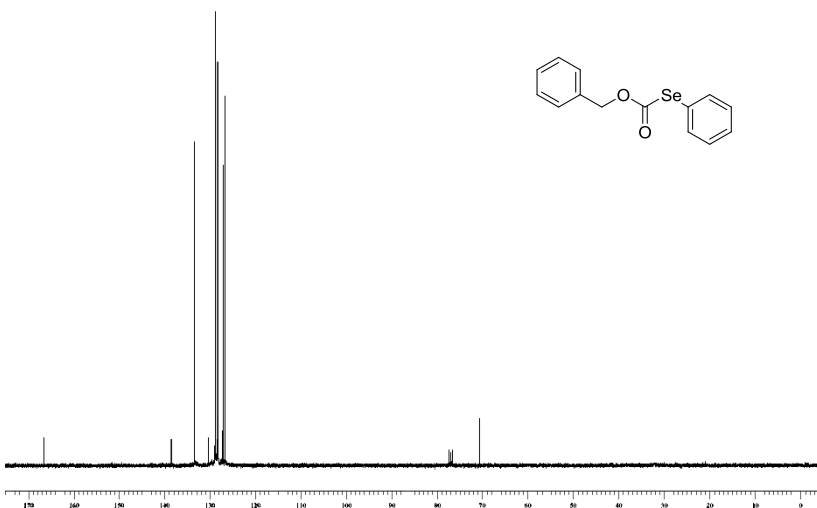
Espectro de RMN ^1H do composto **48c** em CDCl_3 a 400 MHz



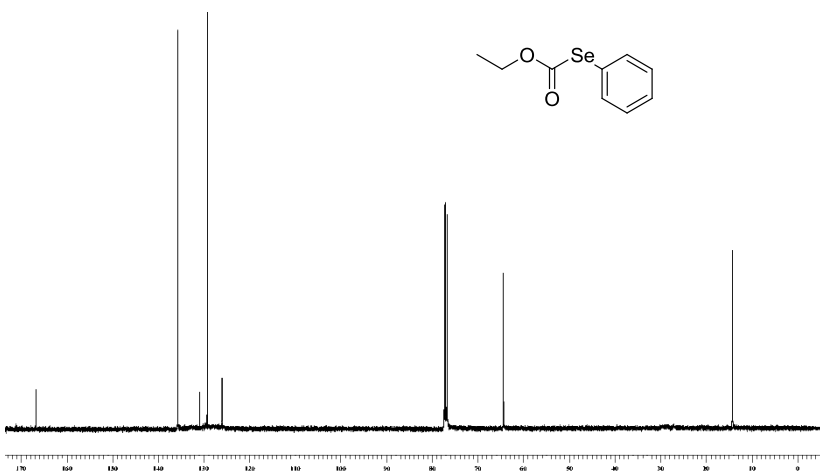
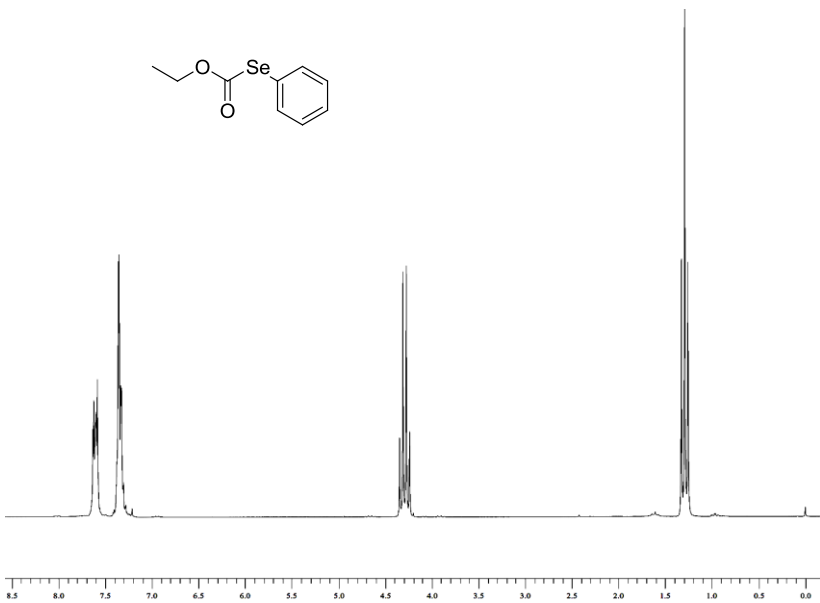
Espectro de RMN ^{13}C do composto **48c** em CDCl_3 a 100 MHz

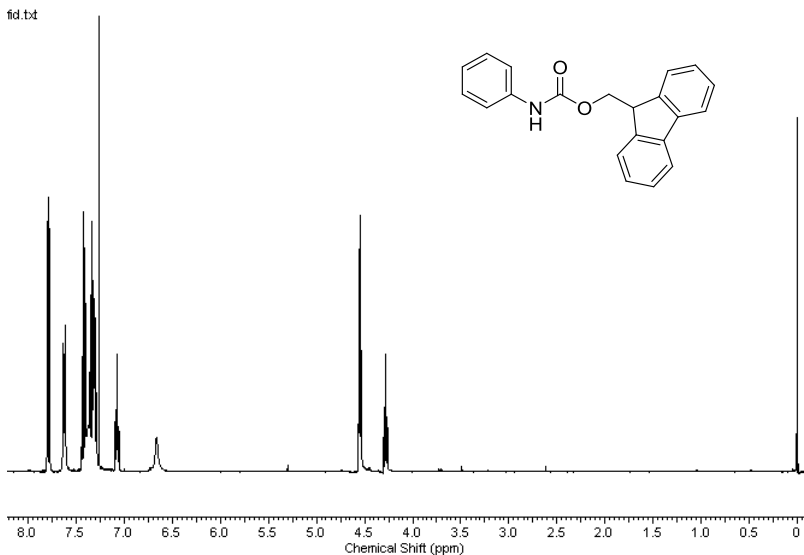


Espectro de RMN ^1H do composto **5a** em CDCl_3 a 400 MHz

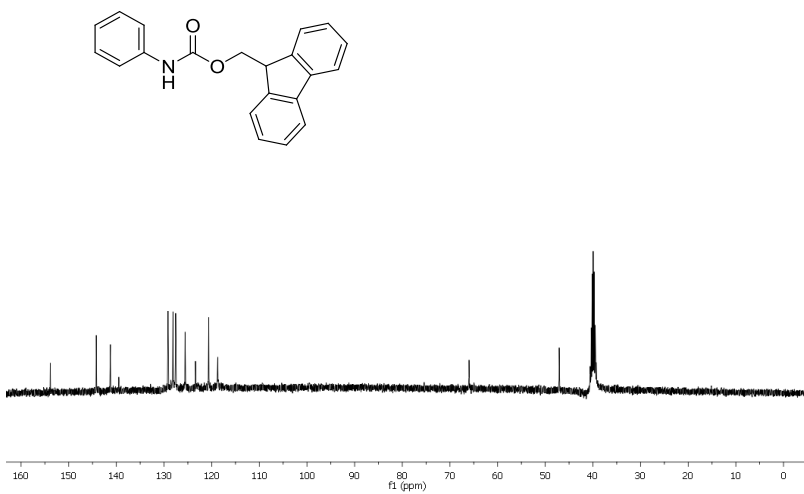


Espectro de RMN ^{13}C do composto **5a** em CDCl_3 a 100 MHz



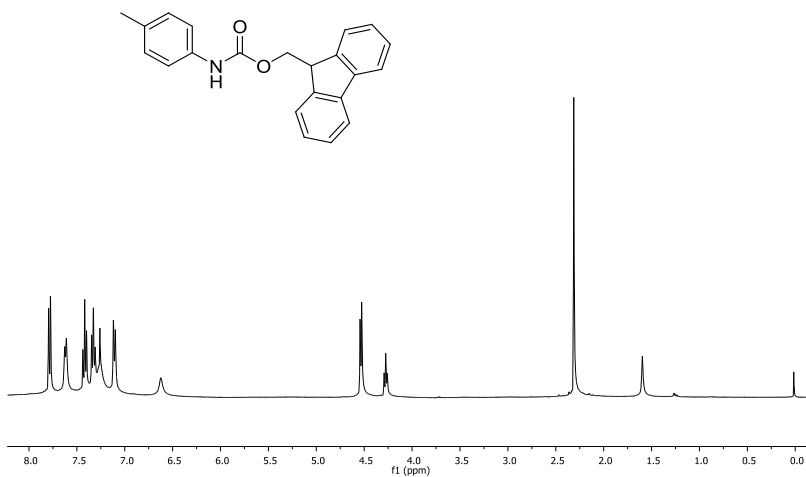


Espectro de RMN ^1H do composto **8a** em CDCl_3 a 400 MHz



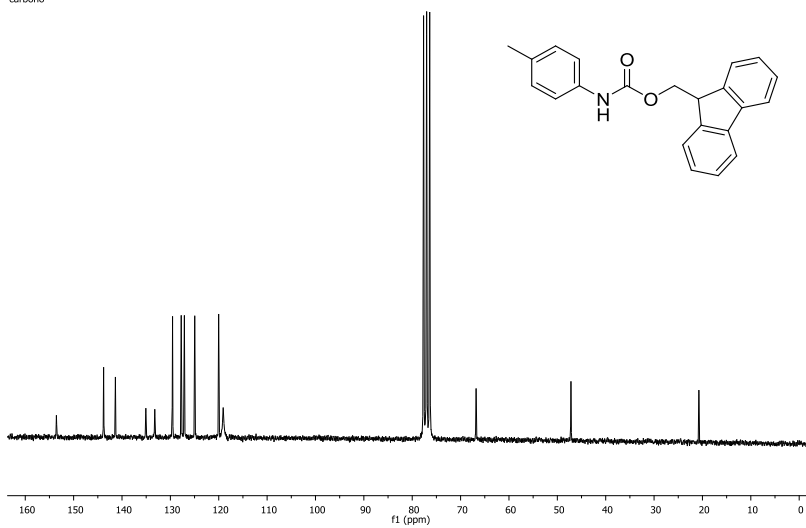
Espectro de RMN ^{13}C do composto **8a** em DMSO-d_6 a 50 MHz

¹H



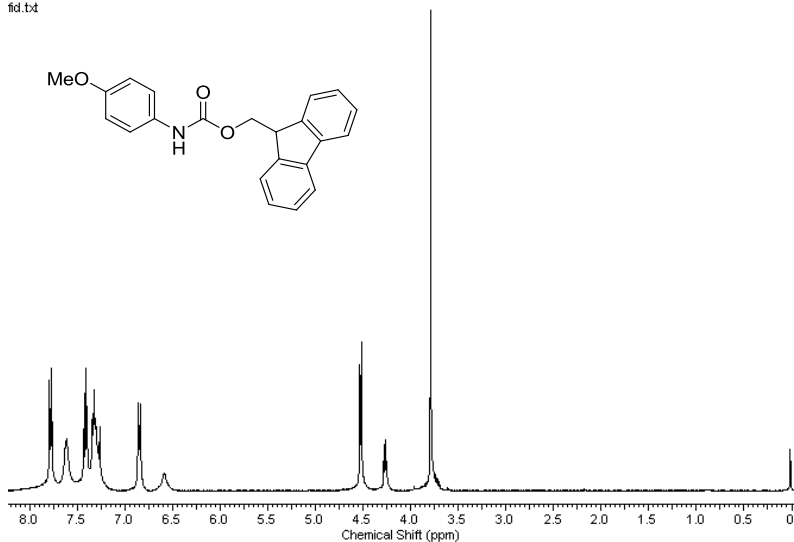
Espectro de RMN ¹H do composto **8b** em CDCl₃ a 400 MHz

b8m15c
carbono

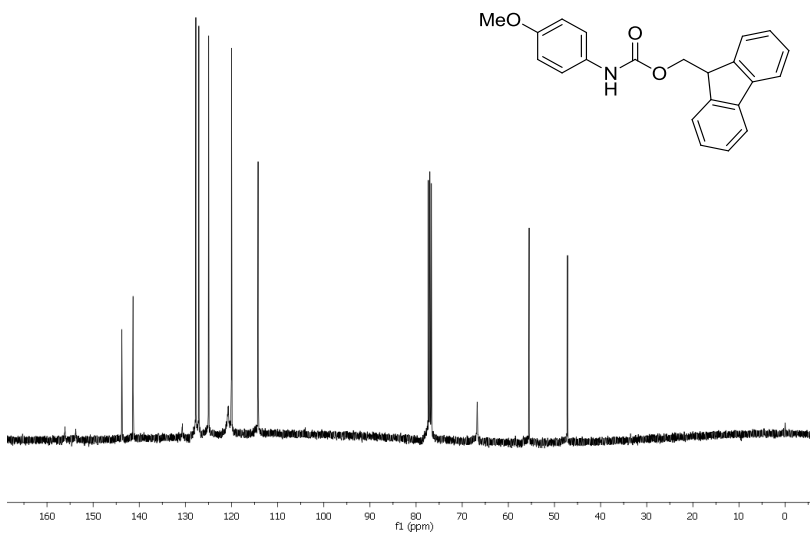


Espectro de RMN ¹³C do composto **8b** em CDCl₃ a 50 MHz

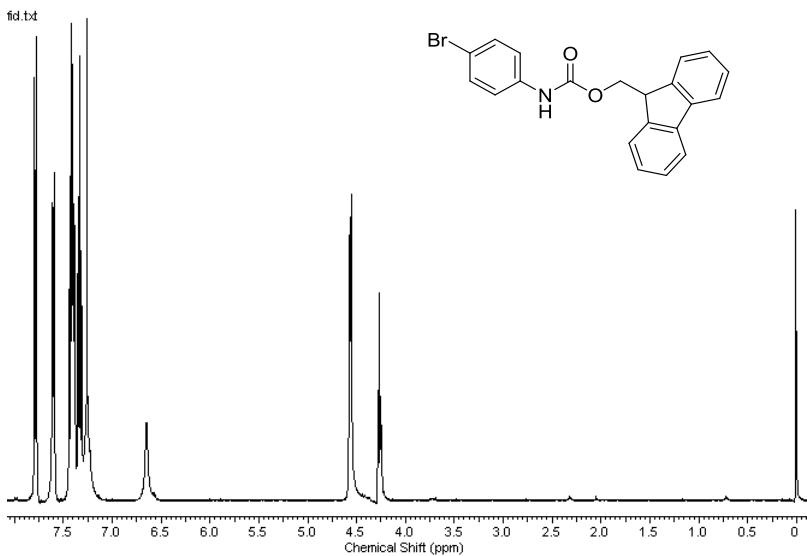
fid.txt



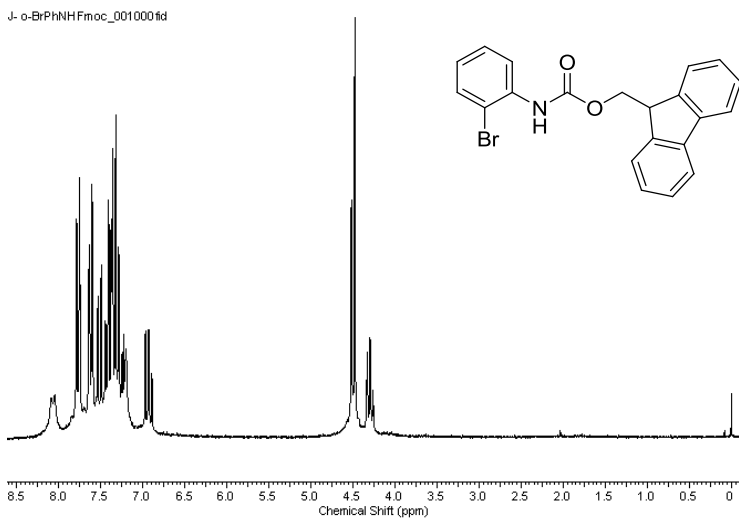
Espectro de RMN ^1H do composto **8c** em CDCl_3 a 400 MHz



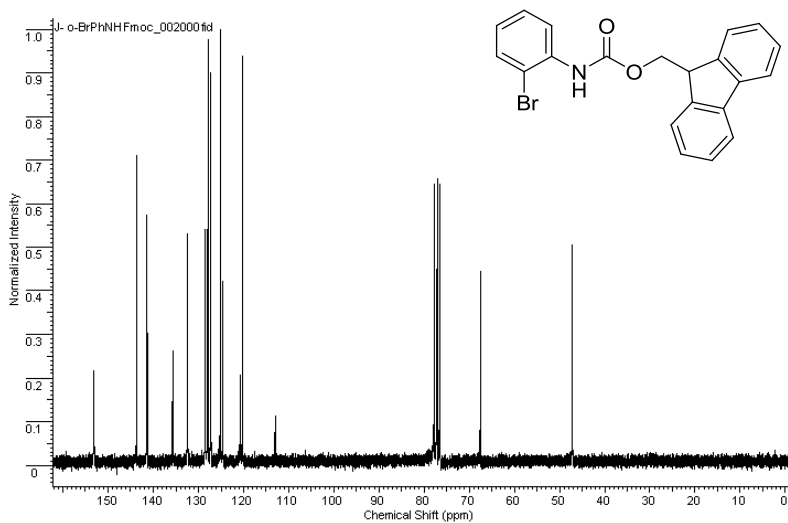
Espectro de RMN ^{13}C do composto **8c** em CDCl_3 a 50 MHz



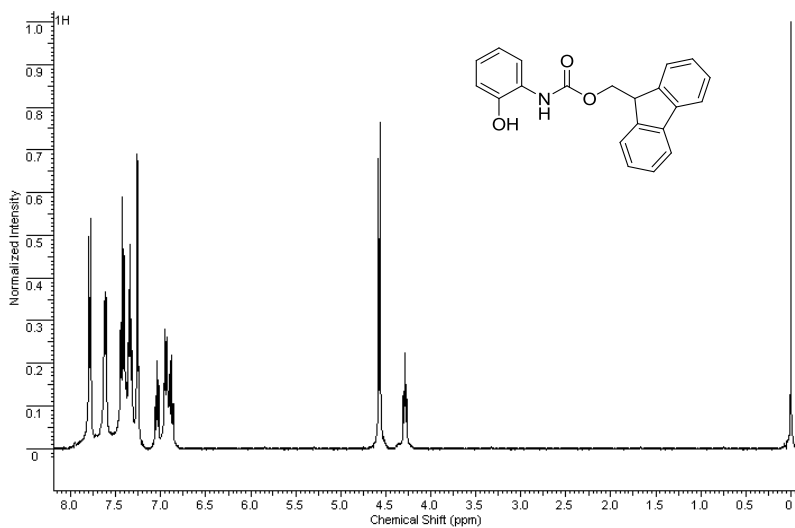
Espectro de RMN ^1H do composto **8d** em CDCl_3 a 400 MHz



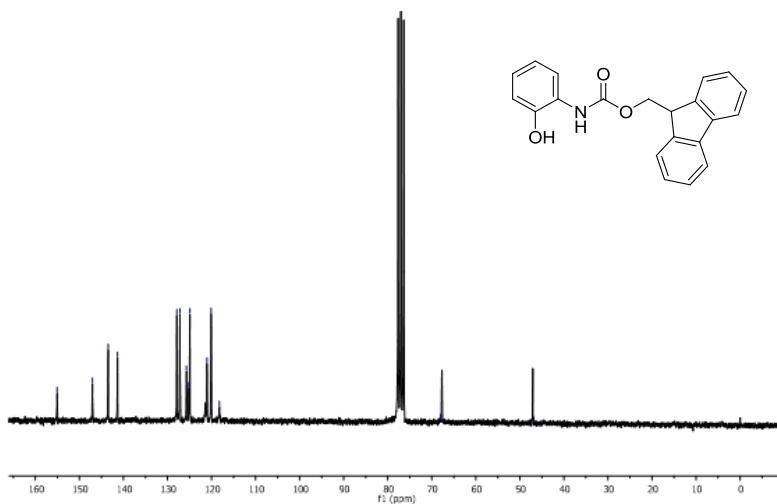
Espectro de RMN ^1H do composto **8e** em CDCl_3 a 200 MHz



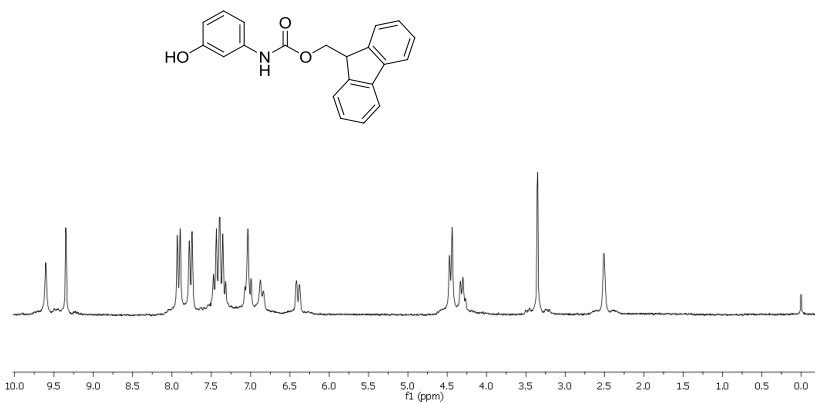
Espectro de RMN ^{13}C do composto **8e** em CDCl_3 a 50 MHz



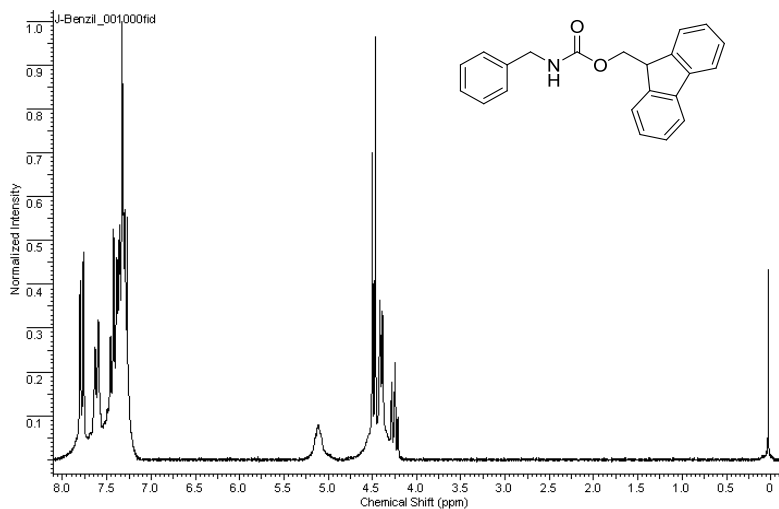
Espectro de RMN ^1H do composto **8f** em CDCl_3 a 400 MHz



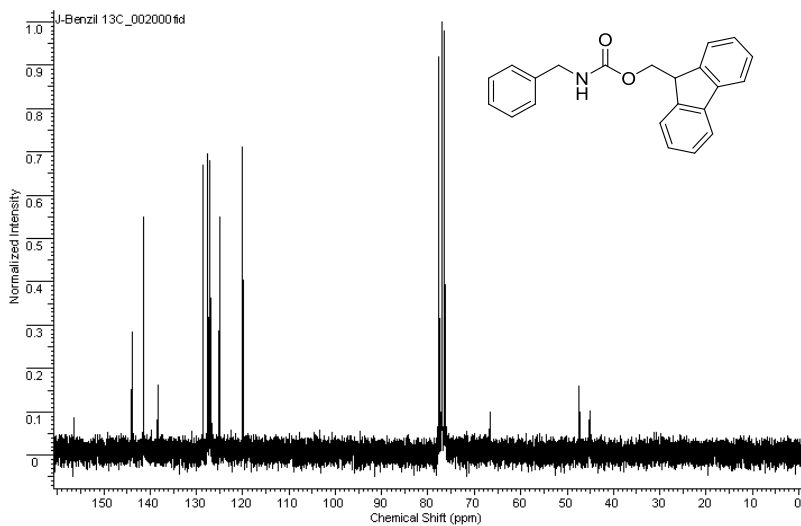
Espectro de RMN ^{13}C do composto **8f** em CDCl_3 a 100 MHz



Espectro de RMN ^1H do composto **8g** em DMSO-d_6 a 200 MHz

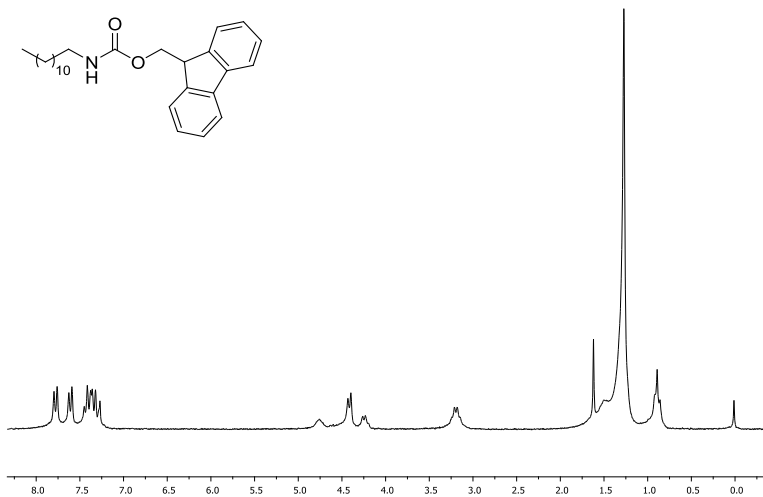


Espectro de RMN ¹H do composto **8h** em CDCl₃ a 200 MHz



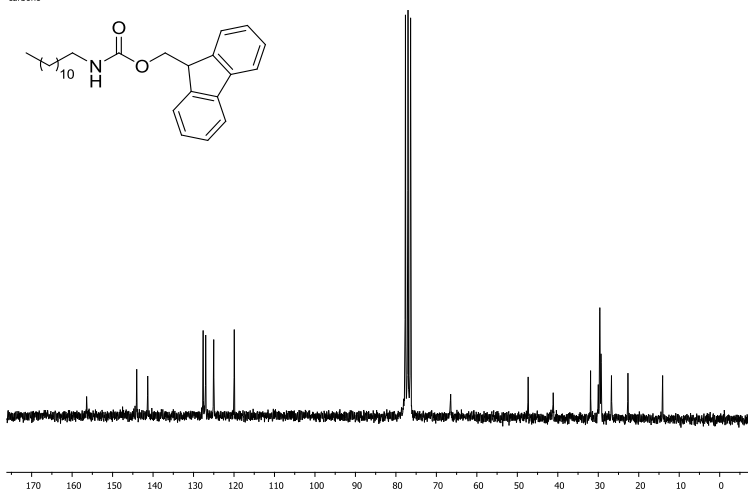
Espectro de RMN ¹³C do composto **8h** em CDCl₃ a 100 MHz

B8M99(4)

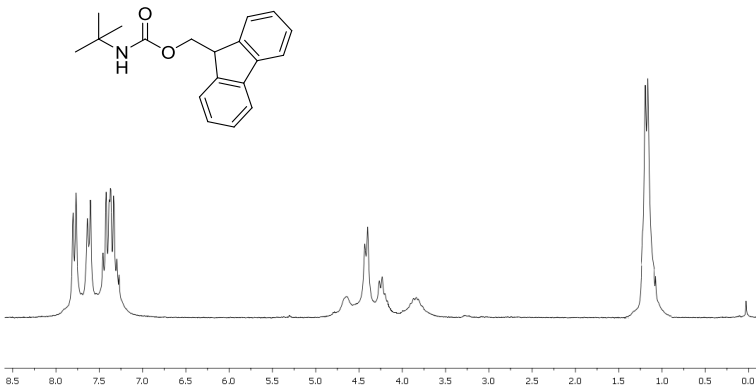


Espectro de RMN ¹H do composto **8i** em CDCl₃ a 100 MHz

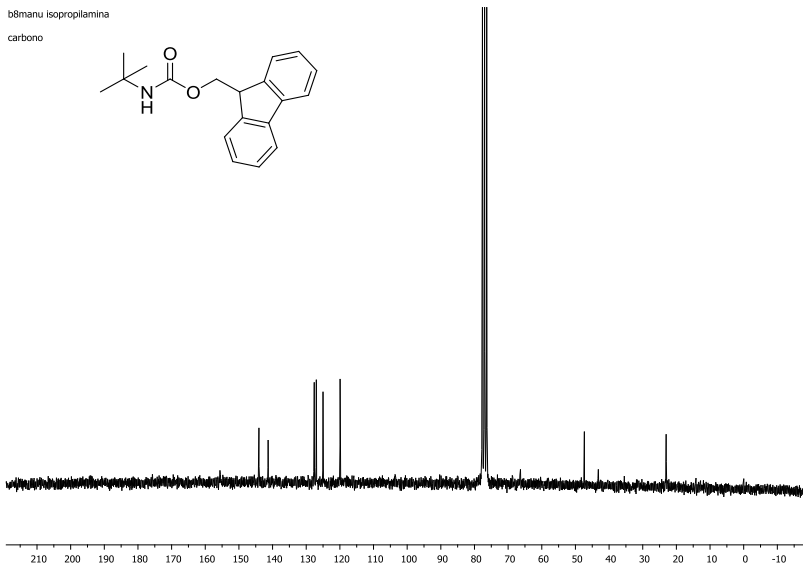
B8M99carbon
carbono



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

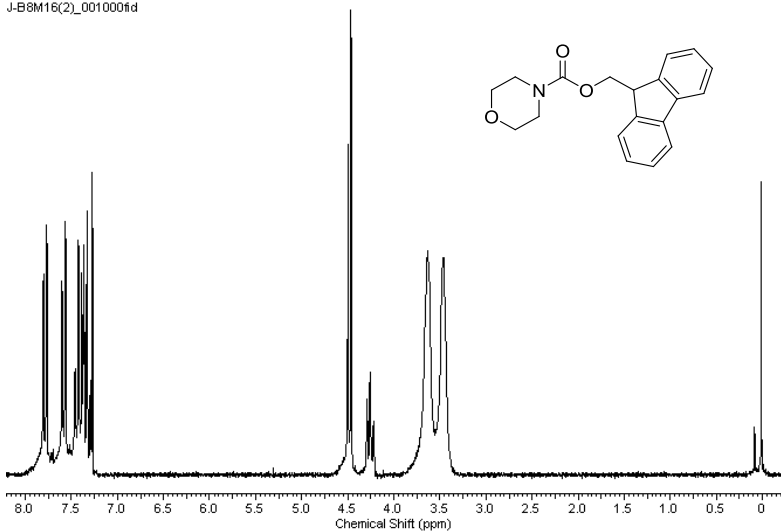


Espectro de RMN ^1H do composto **8j** em CDCl_3 a 200 MHz



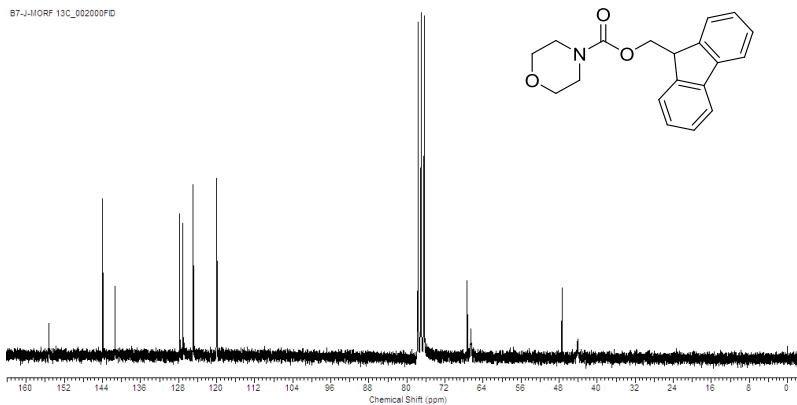
Espectro de RMN ^{13}C do composto **8j** em CDCl_3 a 50 MHz

J-B8M16(2)_001000f1d

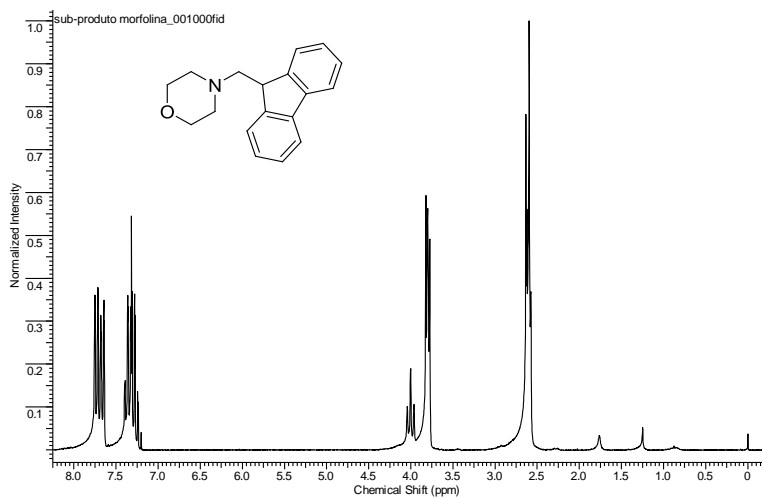


Espectro de RMN ^1H do composto **8k** em CDCl_3 a 200 MHz

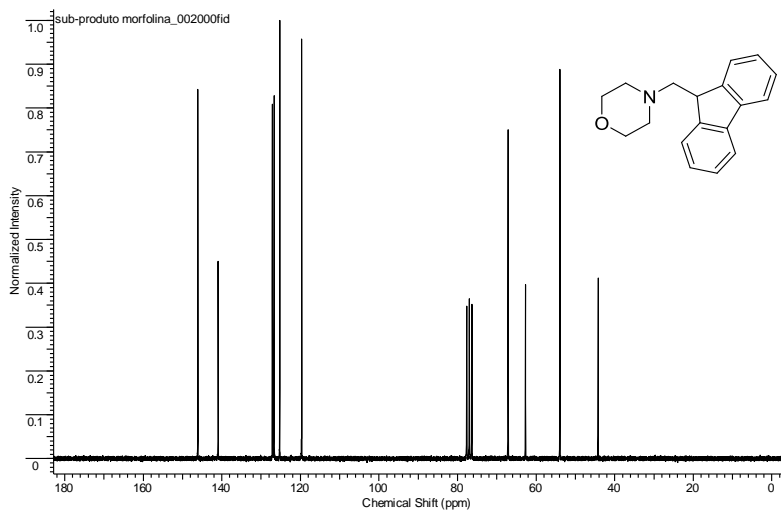
B7-J4I0RF 13C_002000F0



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



Espectro de RMN ^1H do composto **55** em CDCl_3 a 200 MHz



Espectro de RMN ^{13}C do composto **55** em CDCl_3 a 50 MHz

Green Chemistry

Cite this: *Green Chem.*, 2012, **14**, 456

www.rsc.org/greenchem

PAPER

Synthesis of selenol esters from diorganyl diselenides and acyl chlorides under solvent-free conditions and microwave irradiation†

Marcelo Godoi,^a Eduardo W. Ricardo,^a Giancarlo V. Botteselle,^a Fabio Z. Galetto,^{a,b} Juliano B. Azeredo^a and Antonio L. Braga^{a*}

Received 6th October 2011, Accepted 18th November 2011

DOI: 10.1039/c1gc16243h

Herein, we report an efficient, quick and eco-friendly new method for the synthesis of a variety of selenol esters. This novel solvent-free methodology gave good to excellent isolated yields of desired products after just 2 min under microwave irradiation. Furthermore, by using the same green approach, we were also able to synthesize selenocarboxylates bearing interesting functionalities.

Introduction

Organoselenium compounds have been gaining increasing attention in recent years, mainly due to their properties as antioxidant and antitumor agents, apoptosis inducers and in the effective chemoprevention of cancer in a variety of organs.^{1,2}

Moreover, this class of compounds has become an attractive synthetic target in chemo-, regio- and stereoselective reactions.^{3,4} Notably in this context, organoselenium compounds have been used as chiral catalysts in asymmetric catalysis,^{5,6} as well as electrophilic, nucleophilic and radical species in cross-coupling reactions.⁷

The most convenient methodologies for the incorporation of selenium into organic compounds generally involve the preparation of selenolate anions, which can be generated via reductive cleavage of Se–Se bonds. The most commonly used protocols for generating selenolates *in situ* have employed several reducing agents, such as NaBH₄, LiAlH₄ and other expensive metal sources such as La, In, Yb, Sm, etc.^{8,9} Thus, research aimed at improving these transformations is currently of great interest. In particular, studies on the use of Zn dust for the cleavage of diselenides have received special attention due to the unique properties of this material, including easy manipulation and better stability in air compared to other metals.^{10,11}

Selenol esters have been shown to be of great importance as intermediates in several organic transformations.¹² For instance, these kinds of compounds have been successfully employed as precursors of acyl radicals¹³ and anions¹⁴ and also have attracted

special attention for the synthesis of new molecular materials, including superconducting materials and liquid crystals.¹⁵ Furthermore, applications of selenol esters have been expanded to the synthesis of proteins by chemical ligation of chalcogenol esters,¹⁶ to the synthesis of substrates which undergo facile and efficient radical decarbonylation, as well as to the synthesis of the natural alkaloid.¹⁷

Although several methods were reported in the past,¹⁸ new methods for the synthesis of selenol esters have still been described. In this context, these compounds have been prepared under different reaction conditions, for instance, from aldehydes using both *i*-Bu₃AlSeR¹⁹ and SeCO,²⁰ from anhydride using rongalite/base system,²¹ moreover, employing selenoacetylenes²² as selenium source and by coupling of aryl iodides with CO and PhSeSnBu₃ catalyzed by Pd.²³ However, the vast majority of methodologies reported have used acyl chlorides with nucleophilic species of selenium involving reagents such as Hg(SelPh)₂,²⁴ PhSeSiMe₃²⁵ and PhSeSnBu₃/Pd,²⁶ or reductive cleavage of diselenides with indium,²⁷ indium(i) iodide²⁸ and magnesium.²⁹ Furthermore, the reductive coupling of diselenide and acyl chloride in an Rh/H₂ system has also been reported.³⁰ All of the methods cited above are detailed in Fig. 1.

Despite the variety of methodologies described to date, it is well recognized that most of the protocols shown in Fig. 1 have their respective drawbacks, such as air reactivity of some selenium compounds, use of toxic and carcinogenic solvents, and long reaction time. In addition, some procedures which do not require the use of an inert atmosphere, such as the synthesis of selenol esters from selenoacetylenes, also have their own limitations since these compounds are not readily available.

Alternatively, in order to minimize these limitations concerning the synthesis of selenol esters, we have recently reported new methods employing the use of ionic liquids as eco-friendly solvents in different reaction systems.³¹ However, the development of new methodologies to carry out the preparation of selenol esters under mild reaction conditions, open to the

^aDepartamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brazil. E-mail: albraga@qmc.ufsc.br; Fax: +55-48 3721 6427; Tel: +55-48 3721 6664

^bDepartamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brazil; Fax: +55-55 3220 8998; Tel: +55-55 3220 8761

† Electronic supplementary information (ESI) available: Detailed experimental procedures, NMR spectra of all isolated compounds. See DOI: 10.1039/c1gc16243h

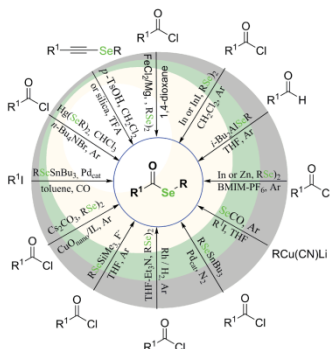


Fig. 1 General methodologies for the synthesis of seleno esters.

air, employing stable and non-hazardous starting materials and short reaction time coupled with neat conditions, is still highly desirable.

On the other hand, microwave (MW) irradiation has provided higher yields, avoiding the synthesis of side products and allowing milder conditions and shorter reaction times in several transformations.³² From an environmental point of view, the use of microwave irradiation associated with neat conditions has been described and is emerging as an environmentally benign alternative.³³ Nonetheless, this irradiation source has not been widely employed in organoselenium chemistry and studies exploring a combination of microwaves and solvent-free conditions are rare in this area.³⁴

Thus, in connection with our continuing interest in organoselenium chemistry using eco-friendly conditions,^{31,35} herein we describe a novel method for the synthesis of seleno esters in the absence of solvent, under microwave irradiation in a very short reaction time (Scheme 1).



Scheme 1 Synthesis of seleno esters.

Results and discussion

In order to optimize our protocol, we performed the reaction using benzoyl chloride, diphenyl diselenide and zinc dust in the absence of solvent with an irradiation power of 100 W (Table 1). Firstly, the reaction was carried out for only 0.5 min, affording the desired product in 61% yield (entry 1). However, on increasing the reaction time to 1 min, the seleno ester **3a** was obtained with 72% yield (entry 2). Similarly, when the

Table 1 Optimization of the reaction conditions^a

| Entry | MW power (W) | <i>T</i> (°C) | Time (min) | Yield (%) ^b |
|-------|--------------|---------------|------------|------------------------|
| 1 | 100 | 80 | 0.5 | 61 |
| 2 | 100 | 80 | 1.0 | 72 |
| 3 | 100 | 80 | 2.0 | 88 |
| 4 | 100 | 80 | 5.0 | 90 |
| 5 | 100 | 80 | 2.0 | 88 ^c |
| 6 | 100 | 50 | 2.0 | 63 |
| 7 | 100 | 130 | 2.0 | 91 |
| 8 | 150 | 80 | 2.0 | 88 |
| 9 | 50 | 80 | 2.0 | 40 ^d |
| 10 | — | 80 | 90.0 | 67 ^d |

^a Reaction conditions: benzoyl chloride (0.5 mmol), diphenyl diselenide (0.25 mmol), Zn dust (0.25 mmol), MW. ^b Isolated yields. ^c Reaction was carried out under argon atmosphere. ^d Conventional heating.

reaction was carried out for 2 min the corresponding product was enhanced, in this case to 88% yield (entry 3). On further extension of the irradiation time, no significant change in the yield was observed (Table 1, entry 4).

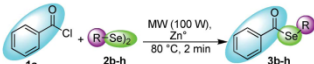
Furthermore, it was observed in this study that the inert atmosphere did not influence the reaction, since we obtained the desired product in the same yield compared with open atmosphere (entry 3 vs. 5).

On the other hand, the reaction temperature proved to have a great influence on the yield values (entries 3, 6 and 7). Screening this reaction parameter revealed that a value of 80 °C was most appropriate, since on decreasing the temperature to 50 °C the desired seleno ester was obtained in lower yield, whilst on increasing the temperature from 80 to 130 °C no significant change in the yield was observed (entry 3 vs. 7).

Focusing on the influence of the microwave irradiation on the system we carried out the reaction with different levels of microwave power (50–150 W). An increase in the power from 100 to 150 W did not affect the reaction since the desired product **3a** was obtained in the same yield (entry 8). However, on decreasing the power to 50 W the yield decreased considerably (entry 9). Therefore, this optimization of the irradiation power showed that 100 W was the best choice for the synthesis of seleno esters (entry 3). Moreover, we also carried out the reaction under conventional heating and even after a long reaction time only 67% yield of the desired product was achieved (entry 10). Thus, these results indicated that the reaction performed under microwave irradiation has significant advantages compared to conventional heating, since the reaction time was reduced and the desired product was obtained in better yield.

Once we had established the best conditions, we then examined the scope of the reaction (Table 2). At first, a variety of diorganyl diselenides were reacted with benzoyl chloride in order to synthesize different seleno esters (entries 1–6).

The electronic effects of substituents in the aryl diselenides were evaluated and showed a remarkable effect on the reaction. For instance, when diselenides containing withdrawing groups

Table 2 Synthesis of seleno esters with a variety of diselenides^a


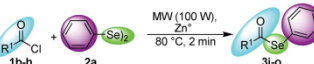
| Entry | R | Product | Yield (%) ^b |
|-------|----------------------------|---------|------------------------|
| 1 | <i>p</i> -ClPh, 2b | | 90 |
| 2 | <i>p</i> -MePh, 2c | | 66 |
| 3 | <i>p</i> -MeOPh, 2d | | 61 |
| 4 | <i>o</i> -ClPh, 2e | | 92 |
| 5 | <i>o</i> -MePh, 2f | | 70 |
| 6 | Bn, 2g | | 71 |
| 7 | Et, 2h | | 70 |

^a Reaction conditions: acyl chloride (0.5 mmol), diorganyl diselenide (0.25 mmol), Zn dust (0.25 mmol), MW (100 W), 80 °C, 2 min.^b Isolated yields.

attached to the aromatic ring were used, a significant improvement in the yield values was observed and the desired products were achieved in 90% and 92% yields, respectively (entries 1 and 4). Meanwhile, by using either a weak or a strong electron donating group, the corresponding products were obtained in lower yields (entries 2, 3 and 5). These considerable decreases in the yield values may be explained by the stronger Se–Se bond of electron-rich aryl diselenides.

It is well recognized that diaryl diselenides are more reactive than aliphatic ones and are also much more easily cleaved.³⁶ Applying the same methodology, we prepared the seleno ester starting from aliphatic diselenides. Using both dibenzyl diselenide and diethyl diselenide as a source of selenolate anions, the corresponding compounds **3f** and **3g** were obtained in good yields (entries 6 and 7).

In our reaction system we also investigated the combination of a range of structurally diverse acyl chlorides with diphenyl diselenide (Table 3). When compound **1b**, with a soft electron-donor group in the *para* position of the aromatic ring, was

Table 3 Synthesis of several seleno esters^a


| Entry | R ¹ | Product | Yield (%) ^b |
|-------|---|---------|------------------------|
| 1 | <i>p</i> -MePh, 1b | | 80 |
| 2 | <i>p</i> -BrPh, 1c | | 95 |
| 3 | <i>o</i> -ClPh, 1d | | 64 |
| 4 | Me, 1e | | 86 |
| 5 | <i>t</i> -Bu, 1f | | 40 |
| 6 | ClC ₂ H ₄ , 1g | | 41 |

^a Reaction conditions: acyl chloride (0.5 mmol), diorganyl diselenide (0.25 mmol), Zn dust (0.25 mmol), MW (100 W), 80 °C, 2 min.^b Isolated yields.

used the corresponding product was obtained with 80% yield (entry 1).

Notably, when *p*-bromo benzoyl chloride was employed as the acyl source the yield increased to 95% (entry 2). However, benzoic acid chloride with a halide in the *ortho* position did not provide an active substrate under the same reaction conditions, affording the desired product in only 64% yield (entry 3).

Some aliphatic acyl chlorides were also used in order to synthesize alkylic seleno esters (entries 4–6). It was noted that when the acyl chloride **1e** was used the corresponding product was achieved with 86% yield (entry 4).

However, the aliphatic acyl chlorides which were sterically hindered proved to be less reactive substrates in the present methodology. Thus, using either 2,2-dimethylpropionyl chloride or 3-chloro-2,2-dimethylpropanoyl chloride afforded the corresponding products **3n** and **3o** in lower yields (entries 5 and 6).

It is well known that selenium-containing protecting groups make these reagents particularly valuable for efficient application in palladium-catalyzed decarboxylation.³⁷ Thus, we also attempted to synthesize different selenocarbonates bearing interesting functionalities by using the same methodology. Gratifyingly, the corresponding products were obtained with satisfactory yields, as depicted in Fig. 2.

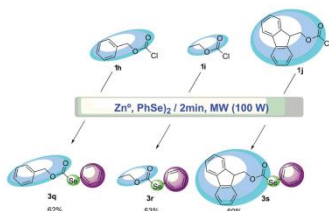
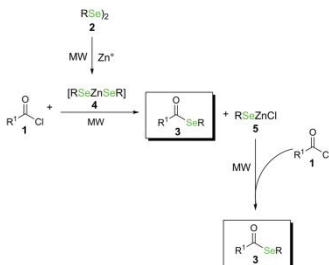


Fig. 2 Synthesis of selenocarbonates.

Interestingly, as described previously by our group,²⁷ the FMOc-modified substrate II is an efficient protecting group for organic selenium compounds and can also be extended to the synthesis of seleno amino acids.

It is well established that metallic zinc can be inserted into a diselenide bond, and an $RSeZnSeR$ complex is formed in the reaction medium.⁸ A plausible pathway for the synthesis of seleno esters is illustrated in Scheme 2. We assumed that initially the diselenide bridge is rapidly cleaved by Zn dust, affording the complex di(organoselenyl)zinc 4, which reacts with acyl chloride furnishing the product 3 and $RSeZnCl$. Subsequently, compound 5, which is a versatile reagent according to Santi *et al.*,¹⁹ undergoes a nucleophilic attack on another equivalent of acyl chloride I, giving another equivalent of the desired seleno ester.



Scheme 2 Plausible reaction pathway.

Conclusions

In summary, we have described an efficient, rapid and eco-friendly approach to the synthesis of seleno esters. Applying this new methodology, we obtained the desired compounds in good to excellent yields. Moreover, this procedure is highly efficient and environmentally benign, allowing the synthesis of seleno

esters by carrying out all reactions in the absence of solvent, open to the air, with a short reaction time and under microwave irradiation.

We believe that the chemistry described fulfils most of the aims of "green chemistry" and may represent an environmentally-benign alternative for the synthesis of different types of seleno esters, including selenocarbonates, which can be used either as protecting groups for organoselenium compounds or in the synthesis of seleno amino acids. Intensive research in this area remains in progress in our laboratory.

Experimental section

Detailed experimental procedures, ¹H and ¹³C NMR spectra for all compounds are available in the supporting information, ESI†.

Acknowledgements

We are grateful to CAPES, CNPq (INCT-Catálise) and FAPESP for financial support. CAPES is also acknowledged for the doctorate fellowship received by M. G.

Notes and references

- (a) D. L. Klayman and H. H. Günter, *Organoselenium Compounds: Their Chemistry and Biology*, Wiley-Interscience, New York, 1973; (b) J. T. Rotruck, A. L. Pope, H. E. Ganther, A. B. Swanson, D. G. Hafeman and W. G. Hoekstra, *Science*, 1973, **179**, 588; (c) L. Flohé, E. A. Günzler and H. H. Schock, *FEBS Lett.*, 1973, **32**, 132; (d) R. J. Shamberger, *Biochemistry of Selenium*, Plenum Press, New York, 1983; (e) L. Flohé, J. R. Andersen, R. Brigelius-Flohé, M. Maiorino and F. Ursini, *IUBMB Life*, 2000, **49**, 411; (f) C. Jacob, G. I. Giles, N. M. Giles and H. Sies, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2003, **42**, 4742; (g) E. E. Alberto and A. L. Braga, in *Selenium and Tellurium Chemistry – From Small Molecules to Biomolecules and Materials*, ed. W. J. Derek and L. Risto, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2011, p. 251.
- (a) G. Mughesh and H. Singh, *Chem. Soc. Rev.*, 2000, **29**, 347; (b) G. Mughesh, W. W. Du Mont and H. Sies, *Chem. Rev.*, 2001, **101**, 2125; (c) C. W. Nogueira, G. Zeni and J. B. T. Rocha, *Chem. Rev.*, 2004, **104**, 6255; (d) B. K. Sarma and G. Mughesh, *Org. Biomol. Chem.*, 2005, **6**, 965; (e) E. E. Alberto, V. Nascimento and A. L. Braga, *J. Braz. Chem. Soc.*, 2010, **21**, 2032.
- (a) T. Wirth, Topics in Current Chemistry in *Organoselenium Chemistry*, ed., Springer, Heidelberg, 2000, p. 208; (b) A. Krief, in *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, ed. E. V. Abel, F. G. A. Stone and G. Wilkinson, Pergamon Press, New York, 1995, Vol. 11, Chapter 13, p. 515; (c) C. Paulmier, in *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis: Organic Chemistry Series 4*, ed. J. E. Baldwin, Pergamon Press, Oxford, 1986.
- (a) D. M. Freudentahl, M. Iwaoka and T. Wirth, *Eur. J. Org. Chem.*, 2010, 3934; (b) L. Zhao, Z. Li and T. Wirth, *Eur. J. Org. Chem.*, 2011, 176; (c) S. A. Shahzad, C. Vivani and T. Wirth, *Org. Lett.*, 2010, **12**, 1364; (d) A. L. Braga, G. Zeni, L. H. Andrade and C. C. Silveira, *Synlett*, 1997, 595; (e) D. M. Browne, O. Niyomura and T. Wirth, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 3169; (f) M. Tiecco, L. Testaferri, M. Tingoli, L. Bagnoli and C. Santi, *Synlett*, 1993, 798.
- (a) S. Fukuzawa and K. Tsuduki, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1995, **6**, 1039; (b) T. Wirth, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 7849; (c) A. L. Braga, F. Vargas, J. A. Schnem and R. C. Braga, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 9021; (d) M. Zielinska-Blajet, R. Siedlecka and J. Skazewski, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2007, **18**, 131; (e) R. S. Schwab, L. C. Soares, L. Dornelles, O. E. D. Rodrigues, M. W. Paçcão, M. Godoi and A. L. Braga, *Eur. J. Org. Chem.*, 2010, 3574; (f) F. Vargas, J. A. Schnem, F. Z. Galetto and A. L. Braga, *Tetrahedron*, 2008, **64**, 392; (g) T. Wirth, K. J. Kulicke and G. Fraga, *Helv. Chim. Acta*, 1996, **79**, 1957; (h) E. Wójciszewska and J. Skazewski, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2008, **19**, 593.

- 6 For reviews, see (a) T. Wirth, *Tetrahedron*, 1999, **55**, 1; (b) T. Wirth, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2000, **39**, 3741; (c) A. L. Braga, D. S. Lüdike, F. Vargas and R. C. Braga, *Synlett*, 2006, 1455; (d) A. L. Braga, D. S. Lüdike, F. Vargas and R. C. Braga, *Curr. Org. Chem.*, 2006, **10**, 1921; (e) M. Godoi, M. W. Paixão and A. L. Braga, *Dalton Trans.*, 2011, 40, 11347.
- 7 (a) A. L. Braga, T. Barcellos, M. W. Paixão, A. M. Deobald, M. Godoi, H. A. Stefani, R. Cella and A. Sharma, *Organometallics*, 2008, **27**, 4009; (b) G. Perin, E. J. Lenardao, R. G. Jacob and R. B. Panatieri, *Chemical Reviews*, 2009, **109**, 1277.
- 8 (a) T. R. Hoye and A. J. Caruso, *Tetrahedron Lett.*, 1978, 19, 4611; (b) D. Liotta, U. Sonay, H. Santesteban and W. Marfatowicz, *J. Org. Chem.*, 1981, **46**, 2605; (c) M. Yoshimatsu, T. Sato, H. Shimizu, M. Horiand T. Kataoka, *J. Org. Chem.*, 1994, **59**, 1011; (d) I. Andreadou, W. M. P. B. Menge, J. N. M. Comandeur, E. A. Worthington and N. P. E. Vermeulen, *J. Med. Chem.*, 1996, **39**, 2040; (e) T. Nishino, M. Okada, T. Kuroki, T. Watanabe, Y. Nishiyama and N. Sonoda, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 8696; (f) B. C. Ranu, T. Mandal and S. Samanta, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 1439; (g) B. C. Ranu and T. Mandal, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 579; (h) R. J. C. Chen, D. L. Fox and R. N. Salvatore, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 4265; (i) M. Bonaterza, S. E. Martin and R. A. Rossi, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 3511; (j) A. Ouchi, S. Liu, Z. Li, S. A. Kumar, T. Suzuki, T. Hyugano and H. Kitahara, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 8700.
- 9 (a) J. Dowdland, F. McKerlie and D. J. Procter, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 4923; (b) W. Su, N. Gao and Y. Zhang, *J. Chem. Res. Syn.*, 2002, **4**, 168; (c) N. Tangjichai and T. Onami, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 915; (d) L. Wang, M. Wang and F. Huang, *Synlett*, 2005, 2007; (e) K. Ajiki, M. Hirano and K. Tanaka, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 4193.
- 10 (a) B. Movassagh and M. Shamsipour, *Synlett*, 2005, 121; (b) A. Krief, M. Derock and D. Lacroix, *Synlett*, 2005, 2832; (c) B. Movassagh and A. Tatar, *Synlett*, 2007, 1954; (d) M. Nazari and B. Movassagh, *Tetrahedron Lett.*, 2009, **50**, 438; (e) A. L. Braga, P. H. Schneider, M. W. Paixão and A. M. Deobald, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 7195; (f) X. Zhao, Z. Yu, S. Yan, S. Wu, R. Liu, W. He and L. Wang, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 7338.
- 11 (a) L. W. Bieber, F. A. C. P. de Sá, P. H. Menezes and S. M. C. Goncalves, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 4597; (b) B. Movassagh and M. Shamsipour, *Synlett*, 2005, 1316; (c) C. Santi, S. Santoro, L. Testaferri and M. Tiecco, *Synlett*, 2008, 1471; (d) A. L. Braga, R. S. Schwab, E. E. Alberto, S. M. Salman, J. Vargas and J. B. Azeredo, *Tetrahedron Lett.*, 2009, **50**, 2309; (e) C. Santi, S. Santoro, L. Testaferri and M. Tiecco, *Eur. J. Org. Chem.*, 2008, 5387.
- 12 (a) T. Mukaiyama, M. Araki and H. Taket, *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, **95**, 4763; (b) R. J. Anderson, C. A. Henrick and L. D. Rosenblum, *J. Am. Chem. Soc.*, 1974, **96**, 3654; (c) A. F. Sviridov, M. S. Ermolenko, D. V. Yashinsky and N. K. Kochetkov, *Tetrahedron Lett.*, 1983, **24**, 4555; (d) T. Mukaiyama, H. Uchiro, J. Shima and S. Kobayashi, *Chem. Lett.*, 1990, 1019; (e) S. Kobayashi, H. Uchiro, Y. Fujishita, I. Shima and T. Mukaiyama, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 4247; (f) K.-H. Suh and D.-I. Cho, *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 6109.
- 13 (a) G. Keck and M. C. Cris, *Synlett*, 1999, 1657; (b) D. L. Boger and R. J. Mathivcn, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 1429; (c) C. Chen, D. Crich and A. Papadatos, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 8313.
- 14 T. Hirao, Y. Morita, T. Inoue, N. Kambe, A. Ogawa, I. Ryund and N. Sonoda, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 455.
- 15 (a) G. Herppke, I. Martens, K. Praefcke and H. Simon, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1977, **16**, 318; (b) R. Cristiano, F. Ely and H. Gallardo, *Liq. Cryst.*, 2005, **32**, 15; (c) R. Cristiano, E. Westphal, I. H. Bechtold, A. J. Bortoluzzi and H. Gallardo, *Tetrahedron*, 2007, **63**, 2851; (d) R. Camota, P. Brazzi, K. Kalpanadassaram and J. Zhang, *Printed Organic and Molecular Electronics*, Kluwer Academic, New York, NY, 2004; (e) V. Balzani, A. Credi, F. M. Raymo and J. F. Stoddart, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2000, **39**, 3348; (f) K. L. Woon, M. P. Aldred, P. Vlcek, G. H. Mehl, T. Strasser, S. M. Kelly and M. O'Neill, *Chem. Mater.*, 2006, **18**, 2311; (g) H. Gallardo, C. Zucco and L. Da Silva, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, 2002, **373**, 181; (h) J. Yamada, H. Akutsu, H. Nishikawa and K. Kikuchi, *Chem. Rev.*, 2004, **104**, 5057; (i) R. Cristiano, A. Vieira, F. Ely and H. Gallardo, *Liq. Cryst.*, 2006, **33**, 381; (j) D. S. Rammoo, F. S. Rodembusch, J. M. F. M. Schneider, I. H. Bechtold, P. F. B. Goncalves, A. A. Merlo and P. H. Schneider, *J. Mater. Chem.*, 2010, **20**, 715.
- 16 (a) M. Baca, T. Muir, M. Schonolzer and S. Kent, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117**, 1881; (b) M. Inoue, S. Yamahita, Y. Ishihara and M. Hirama, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 5805.
- 17 S. F. Martin, K. X. Chen and C. T. Eary, *Org. Lett.*, 1999, **1**, 79.
- 18 (a) P. A. Grieco, Y. Yokoyama and E. Williams, *J. Org. Chem.*, 1978, **43**, 1283; (b) M. R. Ditty and G. P. Wood, *J. Org. Chem.*, 1980, **45**, 80; (c) P. A. Grieco and J. Y. Jaw, *J. Org. Chem.*, 1981, **46**, 1215; (d) G. P. Mullen, N. P. Luthra, R. B. Dunlap and J. D. Odum, *J. Org. Chem.*, 1985, **50**, 811; (e) H. Ishihara, N. Matsunami and Y. Yamada, *Synthesis*, 1987, 371.
- 19 T. Inoue, T. Takeda, N. Kambe, A. Ogawa, I. Ryu and N. Sonoda, *J. Org. Chem.*, 1994, **59**, 5824.
- 20 S.-I. Fujiwara, A. Asai, T. Shin-ike, N. Kambe and Noboru Sonoda, *J. Org. Chem.*, 1998, **63**, 5.
- 21 W. Dan, H. Deng, J. Chen, M. Liu, J. Ding and H. Wu, *Tetrahedron*, 2010, **66**, 7384.
- 22 (a) A. L. Braga, T. L. C. Martins, C. S. Silveira and O. E. D. Rodrigues, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 3297; (b) M. Tiecco, L. Testaferri, A. Temperini, L. Bagnoli, F. Marini, C. Santi and R. Terlizzi, *Eur. J. Org. Chem.*, 2004, 3447.
- 23 Y. Nishiyama, K. Tokunaga, H. Kawamatsu and N. Sonoda, *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 1507.
- 24 C. C. Silveira, A. L. Braga and E. L. Larghi, *Organometallics*, 1999, **18**, 5183.
- 25 A. Capperucci, A. Degl'Innocenti and C. Tiberi, *Synlett*, 2011, 2248.
- 26 (a) J. P. Beletskaya, A. S. Sigeev, A. S. Peregudov and P. V. Petrovskii, *Russ. J. Org. Chem.*, 2001, **37**, 1703; (b) Y. Nishiyama, H. Kawamatsu, S. Funato, K. Tokunaga and N. Sonoda, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 3599.
- 27 G. Marin, A. L. Braga, A. S. Rosa, F. Z. Galetto, R. A. Burrow, H. Gallardo and M. W. Paixão, *Tetrahedron*, 2009, **65**, 4614.
- 28 B. C. Ranu and T. Mandal, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 5793.
- 29 K. Ren, M. Wang, P. Liu and L. Wang, *Synthesis*, 2010, 1078.
- 30 K. Ajiki, M. Hirano and K. Tanaka, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 4193.
- 31 (a) D. Singh, S. Narayanaperumal, K. Gul, M. Godoi, O. E. D. Rodrigues and A. L. Braga, *Green Chem.*, 2010, **12**, 957; (b) G. Tabarelli, A. M. Deobald, G. Marin, O. E. D. Rodrigues, L. Dornelles and A. L. Braga, *Tetrahedron Lett.*, 2010, **51**, 5728; (c) S. Narayanaperumal, E. E. Alberto, K. Gul, C. Y. Kawasoko, L. Dornelles, O. E. D. Rodrigues and A. L. Braga, *Tetrahedron*, 2011, **67**, 4723.
- 32 (a) Y. Ju, D. Kumar and R. S. Varma, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 6697; (b) D. Kumar and R. S. Varma, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 7420; (c) M. A. Herrero, J. M. Krummer and C. O. Kappe, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 56; (d) K. Gürmer, H. Waldmann and G. Triola, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 1811; (e) C. R. Strauss and D. W. Rooney, *Green Chem.*, 2010, **12**, 1340; (f) S. Herrero, J. Jimenez-Aparicio, J. Perles, J. L. Priego and F. A. Urbano, *Green Chem.*, 2010, **12**, 965; (g) M. Najeebullah, D. W. Knight, M. A. Munawar, M. Yaseen and F. Vincenzo, *Tetrahedron*, 2010, **66**, 6761; (h) M. T. Barros, K. T. Petrova, P. Correia-da-Silva and T. M. Potewar, *Green Chem.*, 2011, **13**, 1897; (i) M. N. Nadagouda, T. F. Speth and R. S. Varma, *Acc. Chem. Res.*, 2011, **44**, 469.
- 33 (a) M. Jida, R. Deprez-Poulain, S. Malaquin, P. Roussel, F. Agbossou-Niedercorn, B. Deprezand and G. Laconde, *Green Chem.*, 2010, **12**, 961; (b) G. Epane, J. C. Laguerre, A. Wadouchi and D. Marek, *Green Chem.*, 2010, **12**, 502; (c) F. Zhang and G. Zhang, *Green Chem.*, 2011, **13**, 178; (d) R. Serra and D. Prapajati, *Green Chem.*, 2011, **13**, 718; (e) Z.-J. Liu, J.-P. Vora, E. R. F. Gesing and C. Bolm, *Green Chem.*, 2011, 13, 42.
- 34 (a) G. Perin, R. G. Jacob, L. G. Dutra, F. Azambuja, G. F. F. Santos and E. J. Lenardao, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 935; (b) G. Perin, R. Mendes, M. S. Silva, E. J. Lenardao, R. G. Jacob and P. C. Santos, *Synth. Commun.*, 2006, **36**, 2587.
- 35 D. Singh, E. E. Alberto, O. E. D. Rodrigues and A. L. Braga, *Green Chem.*, 2009, **11**, 1521.
- 36 V. P. Annankov, K. A. Gayduk, I. P. Beletskaya, V. N. Khristalov and M. Y. Antipin, *Chem. Eur. J.*, 2008, **14**, 2420.
- 37 S. R. Waetzig and J. A. Tunge, *Chem. Commun.*, 2008, 3311.
- 38 (a) C. Santi, S. Santoro, B. Battistelli, L. Testaferri and M. Tiecco, *Eur. J. Org. Chem.*, 2008, 2387; (b) B. Battistelli, T. Lovorno, M. Tiecco and C. Santi, *Eur. J. Org. Chem.*, 2011, 1848; (c) S. Santoro, B. Battistelli, L. Testaferri, M. Tiecco and C. Santi, *Eur. J. Org. Chem.*, 2009, 4921; (d) C. Santi, *Phenyliselenenyltin halides*, Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley & Sons Ltd, 2011, in press, 10.1002/047084289X.rm1352.

Cite this: DOI: 10.1039/c0xx00000x

www.rsc.org/xxxxxx

COMMUNICATION

Microwave-assisted solvent-free Fmoc protection of amines

Marcelo Godof,^a Giancarlo V. Botteselle,^a Jamal Rafique,^a Manuela S. T. Rocha,^a Jesus M. Pena and Antonio L. Braga^{a*}

Received (in XXX, XXX) Xth XXXXXXXXX 20XX, Accepted Xth XXXXXXXXX 20XX

DOI: 10.1039/b000000x

Herein, we report an efficient, quick and eco-friendly method for the Fmoc protection of amines. This novel solvent-free approach resulted in good to excellent isolated yields of the desired products within only 5 min under microwave irradiation.

The protection of amines is an important tool in organic synthesis and has proved to be particularly useful for reactions involving multi-step transformations.¹ However, the efficiency of the protection-deprotection processes is dependent on the right choice of the protecting group.²

In particular, the 9-fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc) group has become one of the most versatile protecting groups due to its important features: lability in basic and stability in acidic media.³ The Fmoc group has been notably employed for the orthogonal protection of organic molecules⁴ as well as in transprotection⁵ and in cascade elimination reactions.⁶ Furthermore, Fmoc protected amino compounds have been used as a synthetic intermediate in nucleophilic additions of enamines to acyl iminium ions.⁷

As a result of their importance, several methodologies for the preparation of Fmoc-protected amines have been developed to date. Some of these methods have employed commercially available reagents, such as 9-fluorenylmethoxycarbonyl chloride⁸ and 9-fluorenemethanol.⁹ Also, Fmoc-protected amines have been prepared from different compounds,¹⁰ including polymers,¹¹ triazoles¹² and through photochemical acylation.¹³

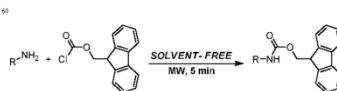
Nevertheless, all of these procedures have their own particular drawbacks, such as the use of expensive catalysts, long reaction time, and/or the use of toxic (e.g. carcinogenic) solvents. In addition, some methods require compounds which are not readily available and the Fmoc-derived reagents must be previously synthesized.

More recently Gawande and Branco have employed water as a solvent for the Fmoc protection of amines.¹⁴ Despite the good features, there is still the issue of the wastewater, which requires appropriate treatment and, with some exceptions, this is associated with a high cost.¹⁵ Therefore, a mild and environmental friendly method for obtaining high yields in the Fmoc protection of amines remains highly desirable.

In this regard, microwave irradiation has been shown to provide higher yields and milder reaction conditions in shorter reaction times for several reactions compared with

conventional methods.¹⁶ From a sustainable point of view, studies using microwave irradiation associated with neat conditions have arisen as a promising choice for the development of green chemical protocols.¹⁷ In this context, we recently reported an eco-friendly method for the protection of selenolate anions, employing this type of attractive combination.¹⁸

Thus, in connection with our continuing interest in solvent-free transformations in short reaction times, we describe herein the Fmoc protection of amines in the absence of solvent under microwave irradiation (Scheme 1).



Scheme 1

Results and Discussion

In order to optimize our methodology, we initiated our studies by evaluating the reaction between aniline **1a** and 9-fluorenylmethoxycarbonyl chloride **2** (FmocCl) in the absence of solvent, under microwave irradiation (Table 1).

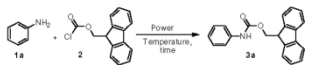
At first the reaction was carried out for 1 min furnishing the desired product in only 63% yield (entry 1). In order to improve the yield we performed the reaction under argon (entry 2).

However, it was observed that the inert atmosphere had no influence on the reaction; therefore further experiments were conducted under open atmosphere conditions.

On the other hand, on increasing the time to 3 min the yield was improved significantly (entry 3). It is noteworthy that when the reaction was carried out for 5 min the desired product was achieved in 96% yield (entry 4).

After establishing the best reaction time, we evaluated the effect of temperature on the reaction, raising the temperature from 80 to 110 °C, and no significant change in the yield was observed (entry 5). However, when the reaction was performed at 50 °C the desired product was obtained in lower yield (entry 6). Thus, this screening of the reaction temperature revealed that 80 °C was the best choice.

Table 1. Optimization of the reaction conditions^a



| Entry | MW (W) | T (°C) | Time (min) | Yield (%) ^b |
|-------|--------|--------|------------|------------------------|
| 1 | 100 | 80 | 1 | 63 |
| 2 | 100 | 80 | 1 | 64 ^c |
| 3 | 100 | 80 | 3 | 80 |
| 4 | 100 | 80 | 5 | 96 |
| 5 | 100 | 110 | 5 | 95 |
| 6 | 100 | 50 | 5 | 82 |
| 7 | 200 | 80 | 5 | 96 |
| 8 | 75 | 80 | 5 | 65 |
| 9 | - | 80 | 1440 | 55 ^d |

^aReaction conditions: aniline (0.5 mmol), FmocCl (0.55 mmol), MW. ^bIsolated yields. ^cUnder argon. ^dConventional heating.

Next we evaluated the influence of the microwave irradiation, performing the reaction at different levels of power and under conventional heating (entries 7-9). Carrying out the reaction at 200 W did not affect the yield (entry 7). Nonetheless, when the power was decreased to 75W a significant decrease in the yield was observed (entry 8). Furthermore, when the reaction was carried out under conventional heating in a pre-heated oil bath, even after 1440 min the *N*-(9-fluorenylmethoxycarbonyl)aniline was synthesized in only 55% yield (entry 9). Therefore, microwave irradiation showed beneficial effects for this kind of protection reaction when compared to conventional heating (entry 4 vs 9).

Having identified the best reaction conditions, a variety of both aromatic and aliphatic amines were reacted with FmocCl to synthesize a wide range of Fmoc carbamates (Table 2).

At first we evaluated the electronic effect of the substituents attached to the *para* position of the aromatic ring (entries 1-3). To our delight, when either soft donating or withdrawing groups were used their corresponding products were synthesized in 95 and 91% yields, respectively (entries 1 and 3). Similarly, the *para*-methoxy aniline also reacted smoothly with FmocCl, affording the product **3c** in very good yield (entry 2).

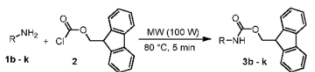
Furthermore, the reaction was also compatible with groups attached in the *ortho* position of the aromatic ring. For example, when *ortho*-bromo aniline was employed the desired product was obtained in 94% yield (entry 4). In the same way, the Fmoc protection of 2-aminophenol was achieved in high yield (entry 5).











On the other hand, when a hydroxyl group was attached in the *meta* position of the aromatic ring a decrease in the yield was observed (entry 6).

We also employed a wide variety of aliphatic amines under the same standard reaction conditions (entries 7-10). For instance, when we employed an alkyl amine such as benzyl amine, the corresponding product was delivered in 80% (entry

7).

Table 2. Fmoc protection of several amines^a



| Entry | Amine | Product | Yield (%) ^b |
|-------|---|-----------|------------------------|
| 1 |  | 3b | 95 |
| 2 |  | 3c | 88 |
| 3 |  | 3d | 91 |
| 4 |  | 3e | 94 |
| 5 |  | 3f | 81 |
| 6 |  | 3g | 72 |
| 7 |  | 3h | 80 |
| 8 |  | 3i | 86 |
| 9 |  | 3j | 52 |
| 10 |  | 3k | 63 ^c |

^a Reaction conditions: amine (0.5 mmol), FmocCl (0.55 mmol), MW (100W) for 5 min. ^b Isolated yields. ^c Traces of morpholinedibenzofulvene were detected in the crude.

⁴⁰ Similarly, when dodecylamine was used the desired product was achieved in very high yield (entry 8).

Nevertheless, an amine associated with sterical hindrance, such as *iso*-propylamine, led to the desired product in lower yield (entry 9). Moreover, when we employed a secondary amine such as morpholine, the corresponding product was obtained in 63% yield (entry 10).

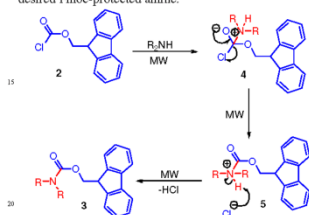
In order to show the high efficiency of our methodology, we compare the present work with past reports (Table 3). It is noteworthy that the present method fulfils the previous protocols and exhibits relevant advantageous, especially, in an environmental point of view when compared with all methodologies previously described (Table 3).

Table 3. Methods for the Fmoc protection of aniline

| Entry | 9-fluorenylmethyl source | R | Time (min) | Solvent | Temperature (°C) | Yield (%) ^a |
|------------------|--------------------------|---|------------|---------------------------------|------------------|------------------------|
| 1 ^{5a} | | H | 80 | benzene | 25 | 94 |
| 2 ⁹ | | | 300 | toluene | 70 | 78 |
| 3 ^{11a} | | H | 420 | THF | 23 | 90 |
| 4 ¹² | | H | 1440 | CH ₂ Cl ₂ | 25 | 68 |
| 5 ¹⁴ | | H | 120 | water | 60 | 90 |
| 6 ^b | | H | 5 | none | 80 | 96 |

^a Isolated yields. ^b This work.

⁵ On the basis of reports in the literature,^{2,19} a plausible mechanism for the Fmoc protection of amines is illustrated in Scheme 2. We assumed that compound **2** undergoes a nucleophilic addition of the amine, furnishing species **4**, which is rapidly converted into the protonated Fmoc-derivative **5** and the chloride anion. Finally, compound **5** is deprotonated by the halide anion generated, affording the desired Fmoc-protected amine.



Scheme 2

Conclusions

²⁵ In conclusion, we have described an efficient, greener, fast and eco-friendly approach for the Fmoc protection of amines. The main advantages of our protocol include: absence of solvent in the reaction medium, short reaction time, easy work-up and high yields of the desired products.

³⁰ Indeed, all these features make the present methodology very attractive from an environmental point of view. Intensive studies regarding the combination of microwave irradiation and solvent-free transformations remains in progress in our laboratory.

Experimental section

General procedure for the synthesis of Fmoc-protected amines

⁴⁰ Fmoc chloride (0.55 mmol) was placed into a microwave tube followed by amine. The tube was sealed and placed into a CEM Discover microwave apparatus. Initially, an irradiation power of 100 W was applied. Once the temperature had reached 80 °C the instrument was automatically adjusted to ⁴⁵ maintain a constant temperature. After stirring for 5 min the

reaction was directly purified, without quenching, by either recrystallization from hot ethanol or by flash chromatography on silica eluting with a mixture of hexane/ethyl acetate (90:10), affording the desired product.

Acknowledgements

We are grateful to CAPES, CNPq (INCT-Catálise) and FAPESC for financial support. CAPES is also acknowledged for the doctorate fellowship for M.G.

Notes and references

[†] Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brazil. Fax: 55 48 3721 6427; Tel: 55 48 37216427; E-mail: braga.antonio@ufsc.br

[‡] Electronic Supplementary Information (ESI) available [details of any supplementary information available should be included here]. See DOI: 10.1039/b000000x/

- 1 F. Wojcik, S. Mosca, and L. Hartmann, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 4226
- 2 a) J. Robertson, *Protecting Group Chemistry*, S. G. Davies, Ed., Oxford University Press, Oxford, 2009; b) T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed., Wiley-Interscience, Hoboken, New Jersey, 2007; c) P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme, Stuttgart, 2005.
- 3 L. A. Carpino, *Acc. Chem. Res.*, 1987, **20**, 401.
- 4 B. Ponsati, E. Giralt and D. Andren, *Tetrahedron*, 1990, **46**, 9255.
- 5 A. R. Kaitzky, N. E. Abo-Dya, A. Abdelmajied, S. R. Tala, M. S. Amince and S. A. El-Feky, *Org. Biomol. Chem.*, 2011, **9**, 596.
- 6 H. Mohapatra, K. M. Schmid and S. T. Phillips, *Chem. Comm.*, 2012, **48**, 3018.
- 7 N. C. Boaz, N. C. Bair, T. T. Le and T. J. Peelen, *Org. Lett.*, 2010, **12**, 2464.
- 8 a) L. A. Carpino, G. Y. Han, *J. Org. Chem.*, 1972, **37**, 3404; b) V. Perron, S. Abbott, N. Moreau, D. Les, C. Penney and B. Zacharie, *Synthesis*, 2009, 283.
- 9 M. Hutchby, C. E. Houlden, J. G. Ford, S. N. G. Tyler, M. R. Cagn, G. C. Lloyd-Jones and K. I. Booker-Milburn, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, **48**, 5721.
- 10 a) J. Marneck, B. Song, S. Brewer, J. Belyea, R. B. Dyer and D. P. Raleigh, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 4935; b) B. -H. Hu and P. B. Messersmith, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 5795.
- 11 a) H. Sumiyoshi, T. Shimizu, M. Katoh, Y. Baba and M. Sodeoka, *Org. Lett.*, 2002, **4**, 3923; R. Chinchilla, D. J. Dodsworth, C. Nijera and J. M. Sotiano, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2002, **12**, 1817; b) K. G. Dendrinis and A. G. Kalivretenos, *J. Chem. Soc., Perkin Trans., J.*, 1998, 1463.
- 12 M. Shimizu and M. Sodeoka, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 5231.
- 13 M. Helgen and C. G. Bochet, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 2483.
- 14 M. B. Gawande and P. S. Branco, *Green Chem.*, 2011, **13**, 3355.
- 15 X. Qu, J. Brame, Q. Li, and P. J. J. Alvarez, *Acc. Chem. Res.*, 2012, DOI: 10.1021/ar300029v.
- 16 a) K. Götzner, H. Waldmann, and G. Triola, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 1811; b) C. R. Strass and D. W. Rooney, *Green Chem.*, 2010, **12**, 1340; c) A. L. Braga, M. W. Paixão, B. Westermann, P. H. Schneider and L. A. Wessjohann, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 2879.
- 17 a) M. Iida, R. Deprez-Poullain, S. Malaquin, P. Roussel, F. Agbossou-Niedercorn, B. Deprezand and G. Lacombe, *Green Chem.*, 2010, **12**, 961; b) R. Sarma and D. Prnjapati, *Green Chem.*, 2011, **13**, 42; c) F. Zhang and F. Zhang, *Green Chem.*, 2011, **13**, 178.
- 18 M. Gosdi, E. W. Ricards, G. V. Boisselle, F. Z. Galetto, J. B. Azeredo and A. L. Braga, *Green Chem.*, 2012, **14**, 456.
- 19 L. A. Carpino and H. G. Chao, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 2635.