

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE QUÍMICA

PEDRO DE ANDRADE HORN

**Reações de Hidroboração de Sistemas Bicíclicos  
em Meio Aquoso Micelar**

Porto Alegre, 2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE QUÍMICA

PEDRO DE ANDRADE HORN

**Reações de Hidroboração de Sistemas Bicíclicos  
em Meio Aquoso Micelar**

Trabalho de conclusão apresentado junto à atividade de ensino "Trabalho de Conclusão de Curso - QUI" do curso de Química, como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Química

Profa. Dra. Angélica Venturini Moro

Porto Alegre, 2018

## **A G R A D E C I M E N T O S**

À minha família por todo amor, carinho e inspiração para ser meu melhor.

À Prof<sup>a</sup>. Dra. Angélica Venturini Moro por todos os ensinamentos durante os três anos e meio de iniciação científica.

Ao Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtke por todo apoio sempre que necessário.

À Prof<sup>a</sup>. Dra. Jessie Sobieski da Costa por todos os ensinamentos passados dentro do laboratório e amizade.

Aos colegas dos laboratórios Lamoca 206 e 302 pelo companheirismo e amizade.

Agradeço especialmente à Mayara Closs por todo amor e carinho, compreensão e por me tornar uma pessoa melhor.

## RESUMO

Neste trabalho foram realizadas reações de hidroboração de alcenos bicíclicos em meio aquoso. Para tanto, foram utilizados surfactantes, que são espécies anfifílicas contendo uma parte polar e uma parte apolar, os quais no meio apropriado sofrem um processo de auto-organização levando à formação de micelas, dentro das quais a reação irá ocorrer. Nestas condições, uma classe de compostos organoboro, previamente muito pouco explorada, foi sintetizada em bons rendimentos utilizando uma metodologia ambientalmente amigável, operacionalmente simples e eficiente. A reação de hidroboração foi realizada na presença de  $[\text{CuCl}(\text{IMes})]$ , um complexo NHC-Cu, como catalisador,  $\text{B}_2\text{pin}_2$  como agente de borilação, NaOH como base e SPGS-550M como surfactante. Os sistemas bicíclicos utilizados como substratos foram obtidos a partir de reações de Diels-Alder com posterior interconversão de grupos funcionais.

Palavras-chave: química verde, hidroboração, alcenos bicíclicos, meio aquoso micelar, Diels-Alder.

## ABSTRACT

In this work, the hydroboration reaction of bicyclic alkenes in aqueous medium was performed. This was enabled by surfactants, amphiphilic species containing a polar and an apolar portion, which in the appropriate medium goes through a self-assembly process leading to the formation of micelles, and it is inside the micelles that the chemical reaction occurs. Under these conditions a class of organoboron compounds that were previously scarcely explored were obtained in good yields utilizing an environmentally friendly, operationally simple and efficient methodology. The hydroboration reaction was performed in the presence of  $[\text{Cu}(\text{Cl})(\text{IMes})]$ , a NHC-Cu complex, as catalyst,  $\text{B}_2\text{pin}_2$  as the hydroborating agent, NaOH as base and SPGS-550M as surfactant. The bicyclic systems utilized as substrates were obtained through Diels-Alder reactions, with further interconversion of functional groups.

Key words: green chemistry, hydroboration, bicyclic alkenes, aqueous micellar media, Diels-Alder reaction.



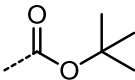

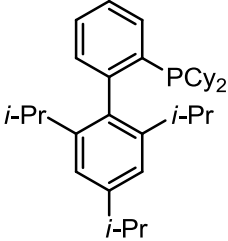
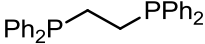
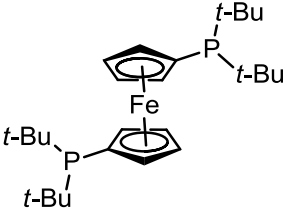
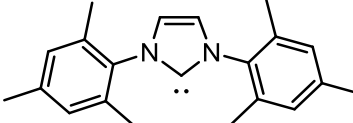
## LISTA DE ESQUEMAS

|  |    |
|--|----|
| <b>Esquema 01.</b> Hidroboração de um alceno terminal. ....  | 3  |
| <b>Esquema 02.</b> Hidroboração de um alceno catalisada por metal de transição. ....   | 4  |
| <b>Esquema 03.</b> Hidroboração de alcenos tensionados catalisada por Cu(I)-NHC.....   | 5  |
| <b>Esquema 04.</b> Ciclo catalítico para a hidroboração proposto por McQuade et al. ....                                     | 6  |
| <b>Esquema 05.</b> Hidroboração enantiodivergente desenvolvida por Yun <i>et al.</i> .....                                   | 7  |
| <b>Esquema 06.</b> Ciclo catalítico proposto para a hidroboração enantiodivergente. ....                                     | 8  |
| <b>Esquema 07.</b> Uso de TPGS-750M e SPGS-550M em reações de acoplamento. ....  | 12 |
| <b>Esquema 08.</b> Reação de hidroboração conduzida em meio aquoso micelar. ....   | 13 |
| <b>Esquema 09.</b> Reação de hidroboração seguida de acoplamento de Suzuki <i>one-pot</i> em meio aquoso micelar. ....       | 13 |
| <b>Esquema 10.</b> Síntese do antifúngico naftifina em 3 etapas totalmente em meio aquoso micelar.....                       | 14 |
| <b>Esquema 11.</b> Reação de Diels-Alder para a formação de <b>1</b> .....   | 14 |
| <b>Esquema 12.</b> Interações secundárias de orbitais moleculares.....   | 16 |
| <b>Esquema 13.</b> Síntese de composto <b>2</b> por cicloadição [4+2] de Diels-Alder.....                                    | 16 |
| <b>Esquema 14.</b> Síntese dos alcenos bicíclicos derivados do diol <b>3</b> .....   | 17 |
| <b>Esquema 15.</b> Síntese do composto <b>7</b> .....  | 17 |
| <b>Esquema 16.</b> Síntese do alceno bicíclico <b>8</b> .....  | 18 |
| <b>Esquema 17.</b> Escopo da reação de hidroboração.....   | 20 |
| <b>Esquema 18.</b> Ciclo catalítico proposto para a reação de hidroboração de alcenos bicíclicos em meio aquoso micelar..... | 23 |

## LISTA DE FIGURAS

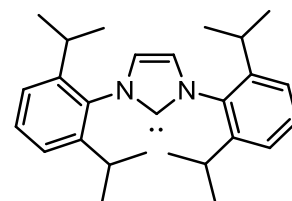
|  |    |
|--|----|
| <b>Figura 1.</b> Representação esquemática de uma micela em meio aquoso. ....  | 10 |
| <b>Figura 2.</b> Estrutura dos surfactantes das três gerações.....   | 11 |
| <b>Figura 3.</b> Imagens de <i>cryo</i> - Microscopia Eletrônica de Transmissão: (A) PTS-600, (B) TPGS-750-M, (C) SPGS-550-M. .... | 11 |
| <b>Figura 4.</b> Orbitais moleculares das espécies envolvidas na reação de Diels-Alder.....  | 15 |
| <b>Figura 5.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H em CDCl <sub>3</sub> (400 MHz) do composto 15.....                                 | 21 |
| <b>Figura 6.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C em CDCl <sub>3</sub> (100 MHz) do composto 15.....                                | 22 |

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

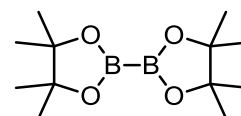
|       |   |   |
|-------|---|---|
| Ac    | acetila   |    |
| Bn    | benzila   |    |
| Boc   | <i>tert</i> -butiloxicarbonila                      |    |
| DCM   | diclorometano                                       | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>   |
| ACN   | acetonitrila  |    |
| XPhos | 2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropilbifenil |  |
| dppe  | 1,2-bis(difenilfosfino)etano                        |  |
| dtbpf | 1,1'-Bis(di- <i>tert</i> -butilfosfino)ferroceno    |  |
| IMes  | 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-imidazólio             |  |



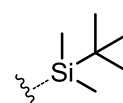
IPr 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-imidazólio



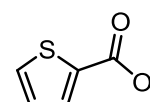
B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> *bis*-pinacolato de diboro



TBS *terc*-butildimetilsilila



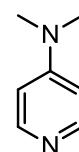
TC tiofeno-2-carboxilato



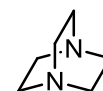
THF tetraidrofurano



DMAP 4-dimetilaminopiridina



DABCO 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano



δ deslocamento químico

*J* Constante de Acoplamento

## SUMÁRIO

|           |  |           |
|-----------|--|-----------|
| <b>1</b>  | <b>INTRODUÇÃO .....</b>  | <b>1</b>  |
| <b>2</b>  | <b>OBJETIVOS .....</b>   | <b>2</b>  |
| 2.1       | OBJETIVO GERAL.....  | 2         |
| 2.2       | OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....                                      | 2         |
| <b>3.</b> | <b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....</b>                               | <b>3</b>  |
| 3.1       | HIDROBORAÇÃO DE ALCENOS EM SISTEMAS BICÍCLICOS .....             | 3         |
| 3.2       | REAÇÕES EM SISTEMAS MICELARES .....                              | 8         |
| <b>4</b>  | <b>RESULTADOS E DISCUSSÕES .....</b>                             | <b>14</b> |
| 4.1       | SÍNTESE DOS MATERIAIS DE PARTIDA.....                            | 14        |
| 4.2       | ESTUDO DAS CONDIÇÕES REACIONAIS E ESCOPO DA REAÇÃO .....         | 18        |
| <b>5</b>  | <b>CONCLUSÕES .....</b>  | <b>23</b> |
| <b>6</b>  | <b>SEÇÃO EXPERIMENTAL .....</b>                                  | <b>24</b> |
| 6.1       | CONSIDERAÇÕES GERAIS.....  | 24        |
| 6.2       | PROCEDIMENTOS PARA SÍNTESE DOS MATERIAIS DE PARTIDA.....         | 24        |
| 6.2       | PROCEDIMENTO GERAL PARA HIDROBORAÇÃO DE SISTEMAS BICÍCLICOS..... | 28        |
| <b>7</b>  | <b>REFERÊNCIAS .....</b>   | <b>31</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

A maior parte dos resíduos gerados em química orgânica são advindos da utilização de solventes em reações químicas, extração e purificação. Dessa maneira, visando a aplicação de conceitos de química verde e sustentabilidade, é de interesse a substituição dos solventes orgânicos tradicionais por meios reacionais ambientalmente mais adequados, como a água. Contudo, essa substituição traz consigo algumas problemáticas como a degradação ou desativação de reagentes e catalisadores, além da baixa ou inexistente solubilidade de compostos orgânicos em meio aquoso.

Uma maneira de contornar os desafios expostos é utilizar compostos conhecidos como surfactantes. Essas espécies contêm uma parte hidrofílica que fornece solubilidade em meio aquoso, e uma parte lipofílica que age como solvente para as moléculas orgânicas. No meio apropriado, tanto no solvente correto quanto na faixa de concentração necessária, essa classe de compostos sofre um processo de auto-organização levando à formação de micelas, as quais funcionarão, de fato, como nanorreatores nos quais a reação irá se processar.

Reações catalisadas por metais de transição apresentam importância em Síntese Orgânica, pois permitem a construção de ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomo e, conseqüentemente, a síntese de moléculas que sem as mesmas não seriam possíveis. Normalmente essas reações são conduzidas utilizando-se solventes orgânicos, atmosfera inerte e condições anidras.

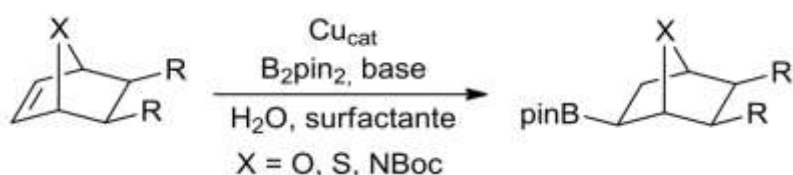
No que diz respeito a reações de hidroboração, estas podem ser catalisadas por metais de transição como Cu, Ir e Rh, e tem como característica a formação de uma nova ligação carbono-boro e uma nova ligação carbono-hidrogênio. A ligação carbono-boro é bastante versátil, possibilitando uma subsequente funcionalização com variados grupos funcionais.

Portanto, com base nos conceitos de química verde e na possibilidade de funcionalização que uma ligação carbono-boro fornece a uma molécula, o desenvolvimento da reação de hidroboração de alcenos em meio aquoso micelar apresenta um significativo interesse tanto do ponto de vista sintético quanto ambiental.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo deste trabalho é o desenvolvimento de uma reação de hidroboração de alcenos de sistemas bicíclicos em meio aquoso micelar, de maneira eficiente, experimentalmente simples e ambientalmente amigável.



### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar diferentes alcenos bicíclicos obtidos a partir de reações de Diels-Alder;
- Estudo da reação de hidroboração em meio aquoso micelar de alcenos em sistemas bicíclicos variando-se catalisador, surfactante, solvente, tempo e temperatura;
- Sintetizar compostos organoborados a partir dos alcenos bicíclicos previamente sintetizados;
- Variar os grupos funcionais substituintes presentes no sistema bicíclico;
- Variar o heteroátomo presente na ponte do sistema bicíclico.

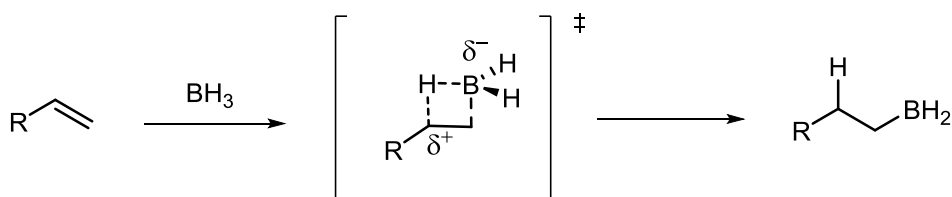
### 3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A seguir serão apresentados dados da literatura sobre hidroboração de alcenos em sistemas bicíclicos e reações em meio aquoso micelar. Esses são assuntos relevantes para melhor compreensão do trabalho desenvolvido.

#### 3.1 HIDROBORAÇÃO DE ALCENOS EM SISTEMAS BICÍCLICOS

A reação de hidroboração é uma importante ferramenta em Síntese Orgânica devido ao fato de que há a formação de uma nova ligação carbono-boro. Essa nova ligação pode sofrer diversas funcionalizações, funcionando como *synthons* estratégicos na síntese de moléculas mais complexas.<sup>1</sup>

A reação de hidroboração sem a utilização de catálise foi desenvolvida<sup>2</sup> por H.C. Brown, que foi agraciado com o Prêmio Nobel no ano de 1979. Essa reação ocorre por meio da adição dos átomos de boro e hidrogênio à uma ligação  $\pi_{C-C}$ , podendo ser tanto de um alceno, quanto de um alcino e até mesmo à uma ligação carbono-heteroátomo, este podendo ser nitrogênio e oxigênio.<sup>3</sup> A adição dos átomos de boro e hidrogênio ocorrem via um estado de transição de quatro membros, no qual estes se adicionam de maneira *syn* à dupla ligação (Esquema 1).

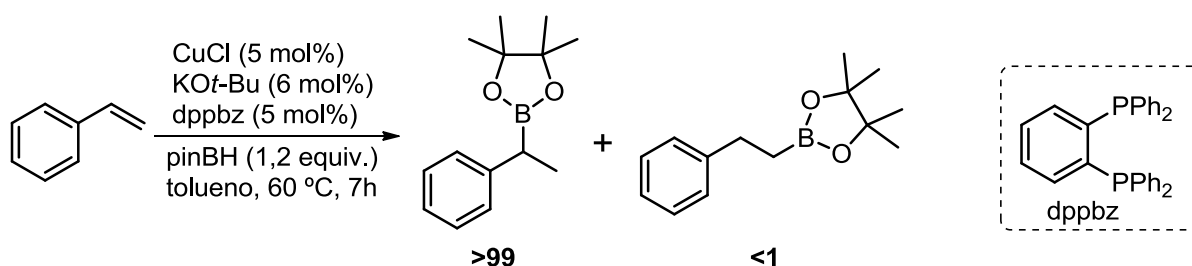


**Esquema 1.** Hidroboração de um alceno terminal.

A reação de hidroboração fornece o produto de adição anti-Markovnikov, ou seja, o átomo de boro liga-se ao carbono menos substituído. Isso se deve ao fato de que a formação da ligação carbono-boro é um pouco mais rápida do que a carbono-hidrogênio. Portanto, os elétrons da ligação  $\pi_{C-C}$  atacam o orbital *p* vazio do boro levando ao

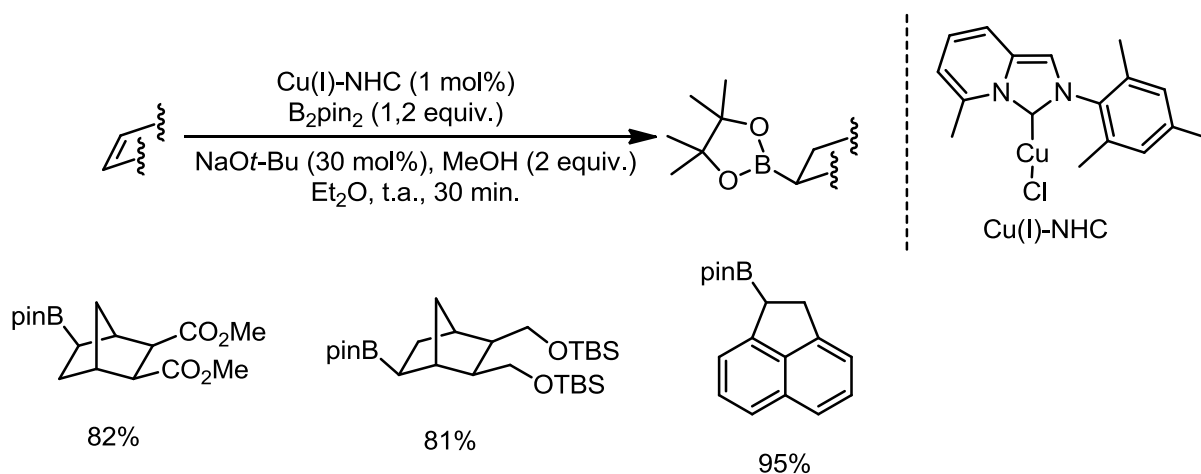
surgimento de uma carga parcial negativa no boro enquanto que uma carga parcial positiva se aloca no carbono mais substituído, o qual acomoda melhor a carga positiva. Além disso, efeito estérico é outro fator que contribui para que a reação tenha essa regioquímica. O grupo BH<sub>2</sub>, mais volumoso, se adiciona no carbono menos substituído da dupla ligação (Esquema 1). Portanto, a regioquímica dessa reação é governada por uma combinação de efeitos eletrônicos e estéricos advindos da etapa de adição.

Atualmente, metais de transição são usados em reações de hidroboração, como ródio,<sup>4</sup> platina,<sup>5</sup> ouro,<sup>6</sup> prata,<sup>7</sup> irídio,<sup>8</sup> níquel,<sup>9</sup> e principalmente o cobre.<sup>10</sup> No entanto, a utilização de metais de transição em reações de hidroboração pode levar à produtos de adição com regioquímica complementar<sup>10</sup> àquela originalmente descrita por Brown (Esquema 2). Isso se deve ao fato de que, na etapa de adição, ocorre uma boro-metalação seguida por uma protonação da ligação carbono-metal, que normalmente tem os elétrons da ligação polarizados em direção ao carbono. Assim, o metal à que o boro está ligado pode conter outros ligantes, que por impedimento estérico ou efeitos eletrônicos, podem direcionar a regioquímica da reação.



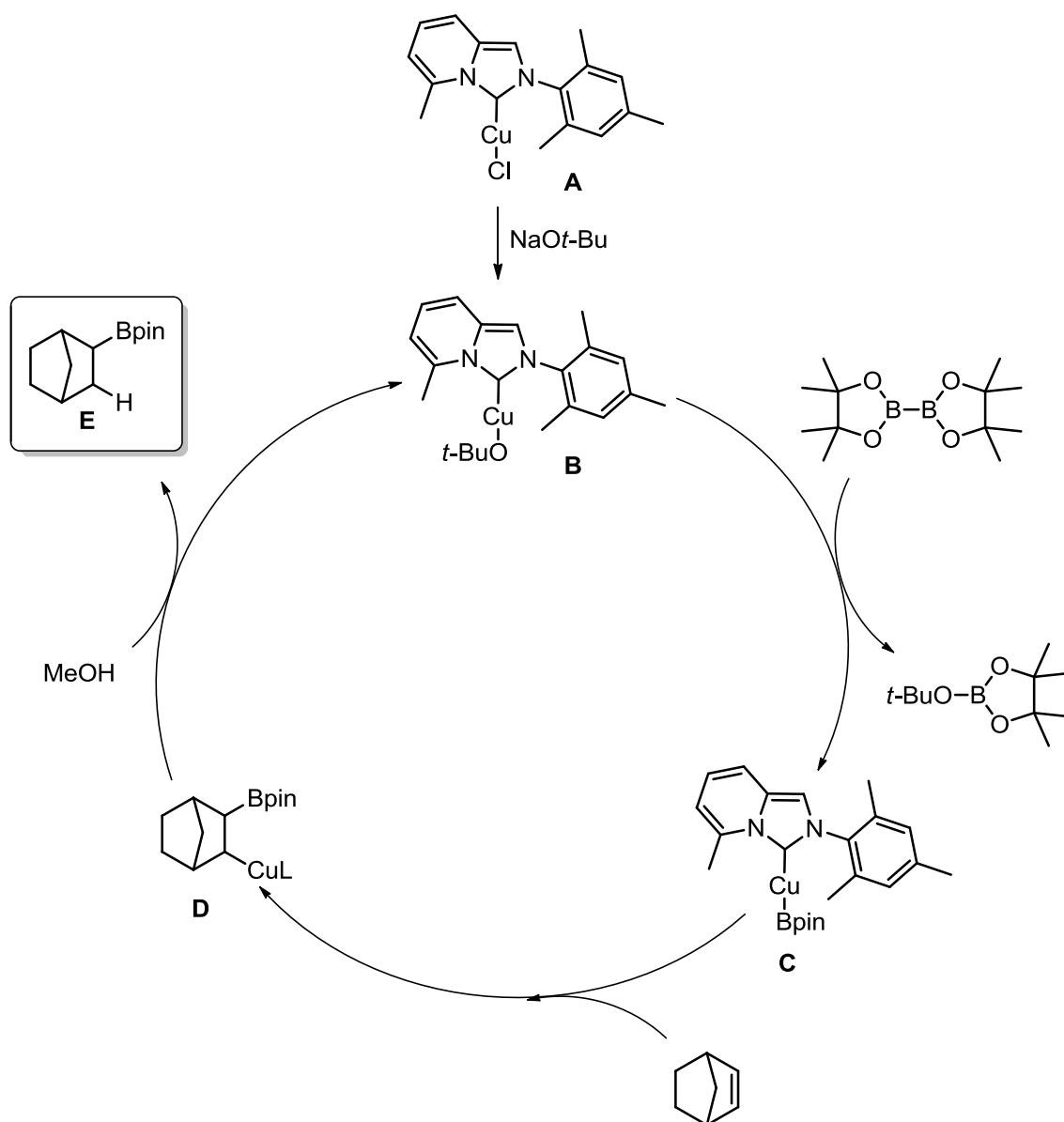
**Esquema 2.** Hidroboração de um alceno catalisada por metal de transição.<sup>10</sup>

Vários alcenos já foram hidroborados de maneira eficiente, entretanto esta reação é pouco estudada para a hidroboração de alcenos em sistemas bicíclicos. McQuade e colaboradores utilizaram compostos em que a ligação  $\pi$  carbono-carbono era tensionada de alguma maneira, seja ela em sistemas bicíclicos ou poliaromáticos.<sup>11</sup> Nesse trabalho, poucos exemplos são apresentados de alcenos bicíclicos e estes contêm apenas átomos de carbono na ponte. A reação é conduzida utilizando-se 1 mol% de um catalisador Cu(I)-NHC e 30 mol% de NaOt-Bu em éter etílico como solvente, o qual é um solvente orgânico aprótico. Por esse motivo, outra fonte prótica é necessária para completar a reação. Para isso, é comum empregar quantidades estequiométricas de metanol (2,0 equivalentes neste caso), que funciona então como fonte de hidrogênio para a reação (Esquema 3).



**Esquema 3.** Hidroboração de alcenos tensionados catalisada por Cu(I)-NHC.

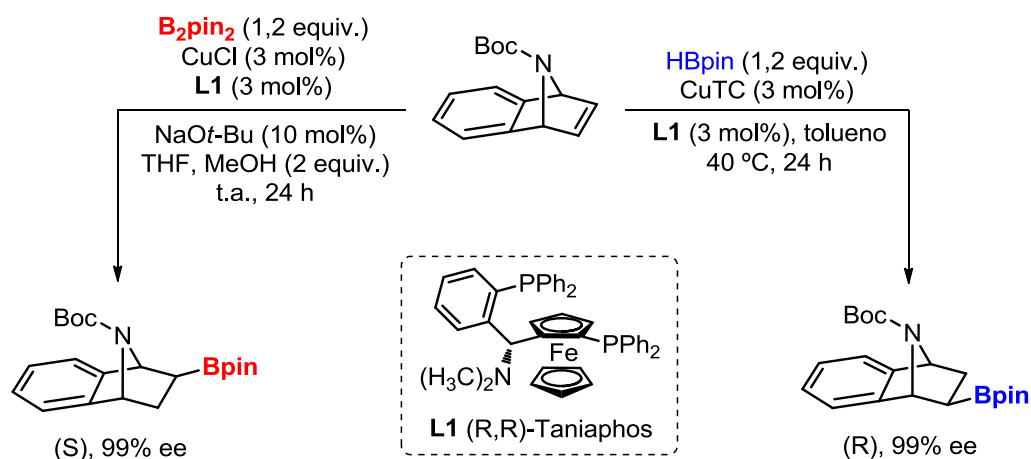
Com o intuito de obter evidências mecanísticas e cinéticas, o autor substituiu o metanol por MeOD, levando a formação do produto contendo o átomo de deutério. De posse dessas informações, o autor sugere o ciclo catalítico proposto abaixo (Esquema 4). Inicialmente, o pré-catalisador de Cu(I)-NHC **A** é ativado pela base, levando a formação da espécie cataliticamente ativa **B**. O oxigênio da base presente na espécie catalítica ataca o orbital  $p$  não preenchido do boro, o que leva a formação de uma espécie de boro do tipo ato. Espécies deste tipo são bastante reativa e reagem, geralmente, via metátese de ligação  $\sigma$  transferindo a outra metade do reagente  $\text{B}_2\text{pin}_2$ , gerando o boro cuprato **C**. Finalmente, essa espécie se adiciona a instauração levando a formação do organocuprato **D**, que por sua vez rapidamente passa pelo processo de protonação levando à formação do produto de hidroboração **E** e regenerando a espécie cataliticamente ativa, desta vez com o íon metóxido complexado ao Cu(I)-NHC.



**Esquema 4.** Ciclo catalítico para a hidroboração proposto por McQuade et al.<sup>11</sup>

Posteriormente, Yun e colaboradores descreveram a reação de hidroboração enantiodivergente de alcenos bicíclicos utilizando um catalisador de  $\text{Cu(I)}$  e uma fosfina quiral. Neste trabalho a partir da mudança apenas do agente borilante há uma inversão na estereoquímica da reação, mantendo-se a mesma fosfina quiral para ambas as reações (Esquema 5).<sup>1</sup>

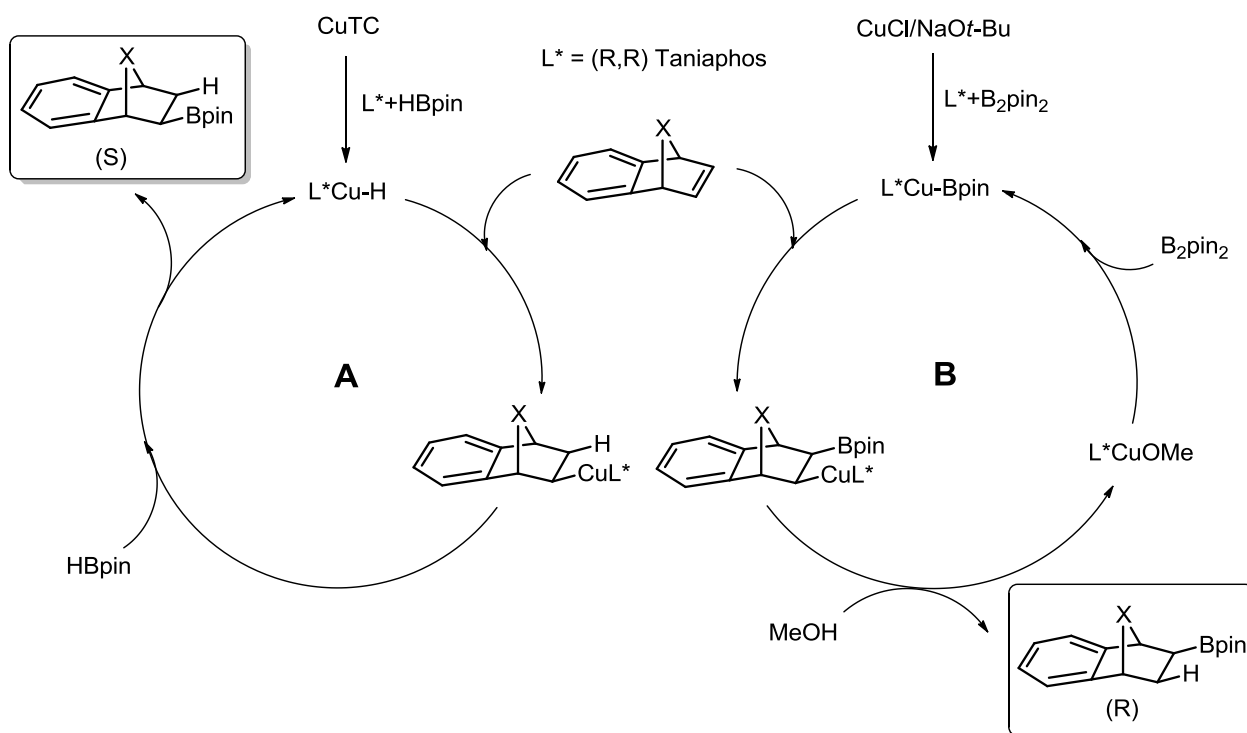




**Esquema 5.** Hidroboração enantiodivergente desenvolvida por Yun *et al.*

Neste caso, para obtenção do produto com estereoquímica (*S*), é utilizado  $B_2pin_2$  como fonte de boro e MeOH como fonte de hidrogênio. O solvente de escolha foi THF e a reação foi conduzida à temperatura ambiente por 24 h. Os produtos foram obtidos em bons rendimentos e com excesso enantioméricos maiores do que 90%. Já para a obtenção do outro enantiômero, o composto (*R*), há a mudança do agente borilante de  $B_2pin_2$  para HBpin. Outra alteração nas condições reacionais consiste na mudança de THF para tolueno, aumentando também a temperatura da reação para 40 °C.

O surgimento de estereoquímica diferente com a mudança do agente de hidroboração é explicada por duas propostas mecanísticas diferentes (Esquema 6). Para o produto com estereoquímica (*S*), o catalisador de Cu(I) reage com o  $B_2pin_2$  gerando uma espécie cataliticamente ativa contendo boro e cobre (Ciclo catalítico B). Posteriormente, essa espécie se insere na ligação  $\pi$  criando duas novas ligações, uma carbono-boro e outra carbono-cobre, que posteriormente é substituída por um hidrogênio advindo do metanol. Já para o produto com estereoquímica (*R*), o catalisador de Cu(I) desta vez reage com o reagente HBpin gerando a espécie cataliticamente ativa,  $L^*CuH$ . Esta, se insere na ligação dupla via hidrocupração. Por fim, ocorre a etapa de transmetalção fornecendo o produto de hidroboração com estereoquímica complementar (Ciclo catalítico A).



**Esquema 6.** Ciclo catalítico proposto para a hidroboração enantiodivergente.<sup>1</sup>

### 3.2 REAÇÕES EM SISTEMAS MICELARES

A maior parte dos resíduos orgânicos gerados nas indústrias químicas é oriundo da utilização de solventes orgânicos nas transformações químicas realizadas, o que compreende os processos desde a reação química até sua purificação.<sup>12</sup> Estima-se que os solventes orgânicos contribuam com quase 85% do resíduo orgânico gerado. Nesse contexto, há a necessidade de os químicos reverem seus conceitos ao desenvolverem novas tecnologias que contam com a utilização em grande escala desses solventes.

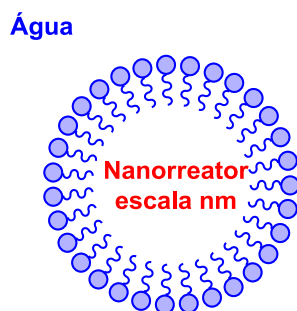
Ao olhar para a natureza pode-se perceber que esta não faz uso de solventes orgânicos para realizar os mais variados processos e transformações químicas de que é capaz, e que a humanidade ainda não é capaz de compreender completamente. No entanto, os processos naturais ocorrem em apenas um único solvente: a água.<sup>13</sup> A utilização de água como solvente para a realização de reações químicas, especialmente aquelas que contam com a utilização de catalisadores de metais de transição, normalmente é prontamente descartada.<sup>14</sup> Isso se deve ao fato de que grande parte dos compostos orgânicos são insolúveis ou possuem solubilidade bastante limitada em meio aquoso ou ainda passam por processos de desativação e degradação.<sup>13</sup>

Entretanto, a utilização de água para a condução de reações químicas traz diversos benefícios. A água é um solvente atóxico, tanto para o meio ambiente, quanto para aquele que está conduzindo a reação química. Além disso, é, na maioria das vezes, mais barato do que solventes orgânicos tradicionais. Ainda mais quando se leva em conta a possibilidade de reutilização desse meio aquoso, aumentando ainda mais o custo-benefício da utilização deste em detrimento de solventes orgânicos tradicionais.

Tendo em mente as vantagens que este sistema proporciona, tecnologias foram desenvolvidas para contornar as problemáticas envolvidas na utilização de água como solvente. Uma das alternativas propostas consiste na utilização de surfactantes em meio aquoso. Surfactantes são espécies anfifílicas, as quais contêm uma parte polar, ou hidrofílica, que confere a solubilidade necessária em água e outra parte apolar, ou lipofílica, que age como solvente orgânico nesse tipo de sistema. Essas espécies, no meio apropriado, passam por um processo de dissolução seguido de auto-organização em micelas. Porém, a formação de micelas apenas acontecerá em uma determinada faixa de concentração da espécie em solução. Nessa concentração, conhecida como Concentração Micelar Crítica, ou CMC, as moléculas do surfactante se agregarão, espontaneamente em micelas. Geralmente, a CMC fica na faixa de  $10^{-3}$  e  $10^{-4}$  M,<sup>13</sup> mas essa concentração pode variar de acordo com o tamanho da parte hidrofóbica da espécie. Quanto maior a parte hidrofóbica, maior será a diminuição da tensão superficial da água, conseqüentemente menor a quantidade de surfactante necessária para chegar na concentração adequada. A formação das micelas gera uma mudança nas propriedades do sistema, como viscosidade, tensão superficial, condutividade e dispersão da luz.<sup>15</sup>

Portanto, com virtualmente nenhum esforço por parte do praticante de síntese, nanoreatores podem ser formados em meio aquoso que funcionam como frasco reacional nos quais uma transformação desejada ocorre envolvendo substratos e catalisadores insolúveis em água e/ou sensíveis à umidade.<sup>13</sup>

A representação esquemática de uma micela é mostrada na Figura 1. Tomando a dispersão de um surfactante em meio aquoso como exemplo, a parte polar da molécula forma uma barreira de fase com a água, enquanto a parte lipofílica se orienta para o interior, formando o núcleo da micela. Em uma representação mais realista, as cadeias se arranjam de forma irregular.<sup>16</sup>



**Figura 1.** Representação esquemática de uma micela em meio aquoso.

Da mesma maneira que a escolha de um solvente é crucial para o bom funcionamento de uma reação química, a escolha pelo surfactante também é de vital importância para determinada reação. Isso se deve ao fato de que diferentes moléculas irão afetar diretamente o formato e tamanho das micelas.

Nesse contexto, Lipshutz e colaboradores empregaram surfactantes como meio reacional para reações catalisadas por metais de transição. A primeira geração de surfactantes foi o PTS, que gerou resultados promissores em reações com catálise metálica, inspirando a continuação no estudo de novos surfactantes. No entanto, o tamanho das micelas geradas por este surfactante era muito pequeno, e, portanto, não acomodavam bem os reagentes nas micelas. Uma nova geração, a qual foi especificamente desenhada para esse tipo de reação, veio em 2011, também um derivado da vitamina E, o TPGS-750M.<sup>14</sup> Este difere do primeiro no linker entre as partes polares e apolares, bem como no tamanho da cauda polar, maior e com micelar maiores capazes de acomodar melhor os reagentes de diferentes reações. Em 2014, a terceira geração foi introduzida, o SPGS-550M (Nok),<sup>12</sup> que possui o menor custo dentre os dois anteriores, pois utiliza o fitoesterol mais abundante em alimentos, o  $\beta$ -sitosterol<sup>17</sup> como material de partida em vez do  $\alpha$ -tocoferol utilizado anteriormente (Figura 2).

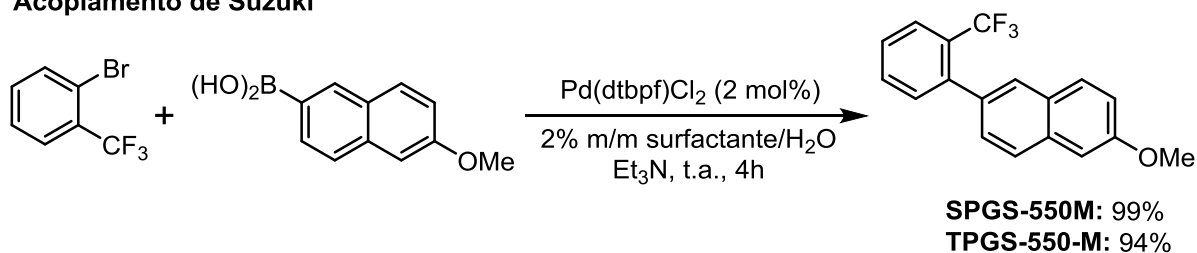
A sigla de cada surfactante é dada de acordo com as iniciais de sua nomenclatura e o peso molecular da cadeia de polietilenoglicol presente na cauda:

- **PTS-600** (PTS = *Polyoxyethanyl  $\alpha$ -tocopheryl sebacate*; 600 é o peso molecular do PEG).
- **TPGS-750M** (TPGS = *TocopherylPolyoxyGlyceryl Succinate*; 750 é o peso molecular do PEG; M = glicerol metilado).
- **SPGS-550M** (SPGS = *Sitosteryl PolyoxyGlyceryl Succinate*; 550 é o peso molecular do PEG; M = glicerol metilado), também conhecido como Nok (apelido da estudante que o sintetizou).

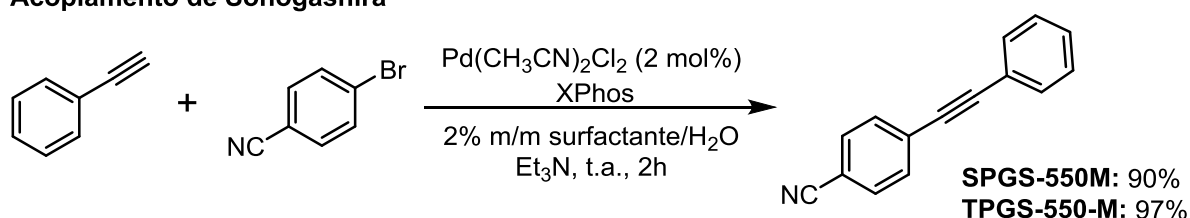


O uso de TPGS-750-M e de SPGS-550M em reações com compostos organometálicos já foi amplamente testado. Ambos sistemas micelares se mostram eficientes para diversos tipos de reações, desde reações de metátese cruzada até as mais variadas reações de acoplamento utilizando catalisadores de paládio como Suzuki, Heck, Sonogashira, Stille, e também na borilação de Miyaura (Esquema 7).

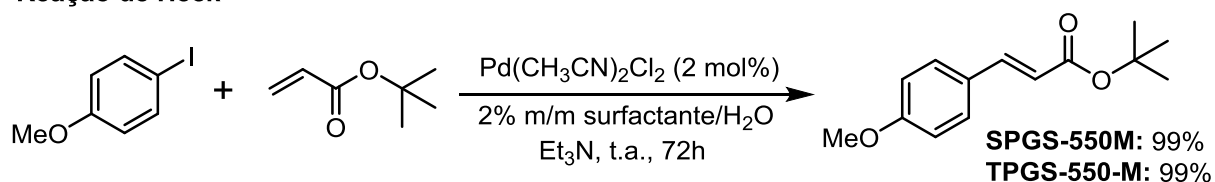
#### Acoplamento de Suzuki



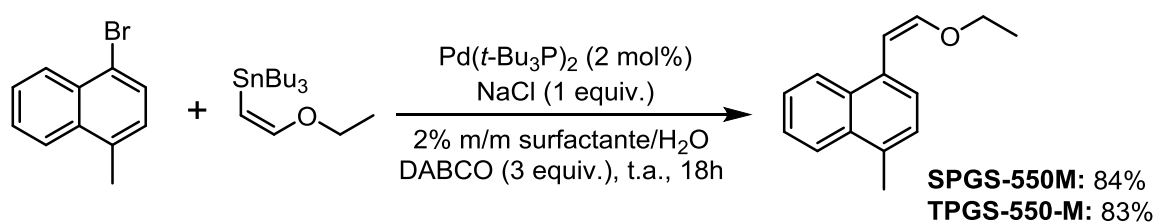
#### Acoplamento de Sonogashira



#### Reação de Heck



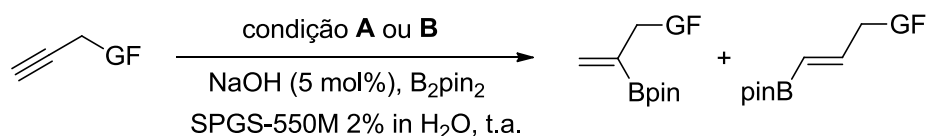
#### Acoplamento de Stille



**Esquema 7.** Uso de TPGS-750-M e SPGS-550M em reações de acoplamento.<sup>12</sup>

Nesse contexto, nosso grupo de pesquisa vem desenvolvendo novas metodologias sintéticas, especialmente em reações catalisadas por metais de transição em meio aquoso

micelar. Recentemente, foi reportada a reação de hidroboração de alcinos propargílicos em meio aquoso micelar, utilizando o surfactante SPGS-550M.<sup>19</sup> Variando-se o sistema catalítico é possível obter seletivamente os produtos de  $\alpha$  e  $\beta$  borilação. Utilizando  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  como catalisador e a fosfina bidentada dppe como ligante, o produto de  $\beta$  borilação foi obtido. Trocando o catalisador para a espécie de  $\text{Cu}(\text{I})\text{-NHC}$ , o  $[\text{Cu}(\text{Cl})(\text{IMes})]$  foi possível obter o produto de  $\alpha$  borilação (Esquema 8).



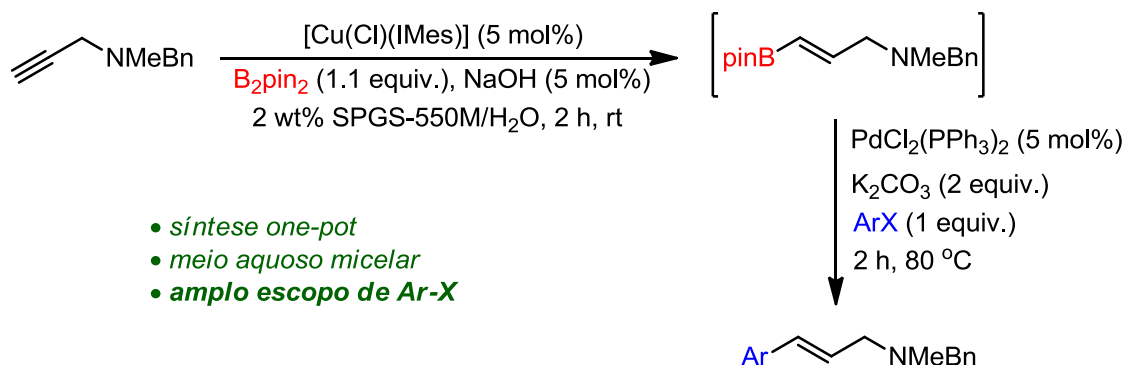
condição **A**:  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (8 mol%), dppe (10 mol%)

condição **B**:  $[\text{Cu}(\text{Cl})(\text{IMes})]$  (5 mol%)

GF: OAc, OH, OPh, OBn, OBz, OBoc, OTBS, NMeBn, NHBoc, SPh

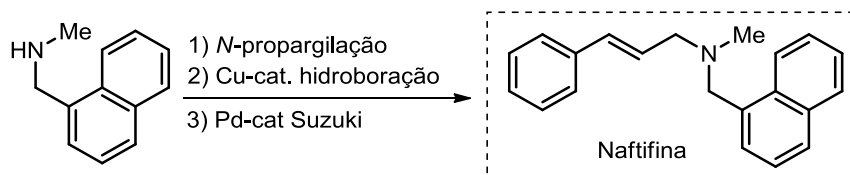
**Esquema 8.** Reação de hidroboração conduzida em meio aquoso micelar.<sup>19</sup>

Tendo a possibilidade de realizar uma reação de acoplamento de Suzuki com o boronato vinílico obtido, foi investigada a possibilidade de realizar as duas reações, de hidroboração e acoplamento de Suzuki, em um mesmo frasco reacional, ou seja, de maneira *one-pot*.<sup>20</sup> Então, após a completa hidroboração de amins propargílicas,<sup>19</sup> o catalisador  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , o haleto de arila e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  foram adicionados ao mesmo frasco reacional. Esse protocolo omite a necessidade de purificação do intermediário borilado, levando a formação do produto em bons rendimentos para duas etapas reacionais. Vale destacar que uma gama de haletos de arila com diferentes substituintes foram suportados pela reação (Esquema 9).



**Esquema 9.** Reação de hidroboração seguida de acoplamento de Suzuki *one-pot* em meio aquoso micelar.<sup>20</sup>

Além disso, foi possível realizar a síntese do potente antifúngico naftifina em 3 etapas totalmente em água, aplicando o protocolo desenvolvido. O produto foi obtido em 42% de rendimento após todas as etapas reacionais (Esquema 10).



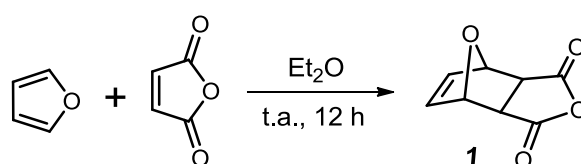
**Esquema 10.** Síntese do antifúngico naftifina em 3 etapas totalmente em meio aquoso micelar.<sup>20</sup>

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Nesta seção serão apresentados os resultados obtidos referentes ao estudo da síntese de compostos organoborados bicíclicos em meio aquoso micelar a partir de alcenos bicíclicos obtidos por reações de cicloadição [4+2] Diels-Alder.

### 4.1 SÍNTESE DOS MATERIAIS DE PARTIDA

Através da reação de Diels-Alder entre o furano e o anidrido maleico foi possível a síntese do bicíclico **1**, após 12 horas de reação, com 80 % de rendimento. O produto *exo* foi obtido como único isômero dessa reação (Esquema 11).

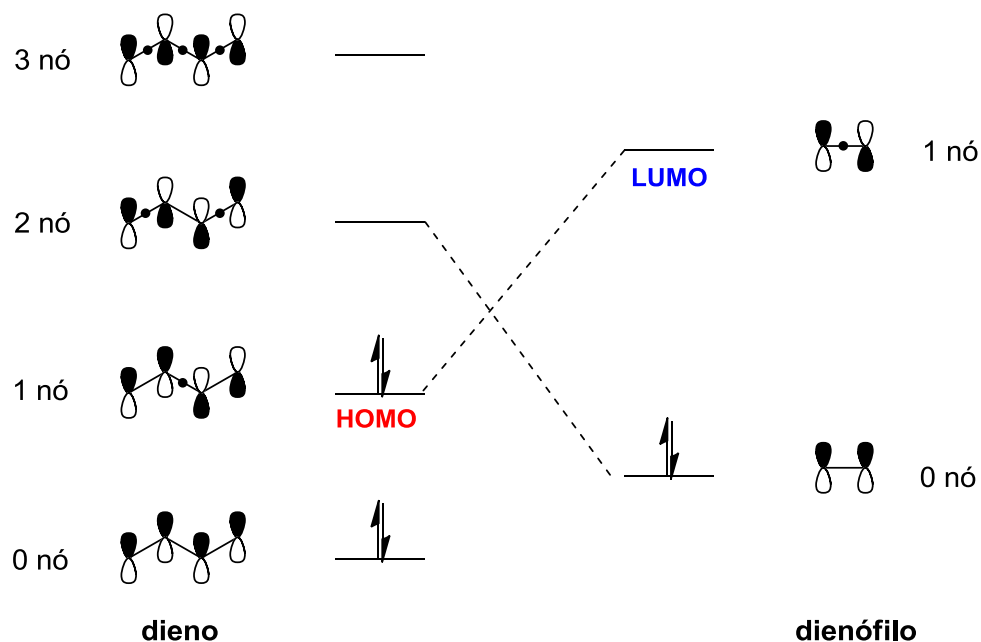


**Esquema 11.** Reação de Diels-Alder para a formação de **1**.

A reação de Diels-Alder é uma cicloadição do tipo [4+2] que ocorre pelo movimento de elétrons em um estado de transição cíclico. Essa reação é governada pela simetria dos orbitais envolvidos. Ela ocorre entre o HOMO do dieno e LUMO do dienófilo, que possuem a simetria adequada para que haja a movimentação de elétrons, como representado na

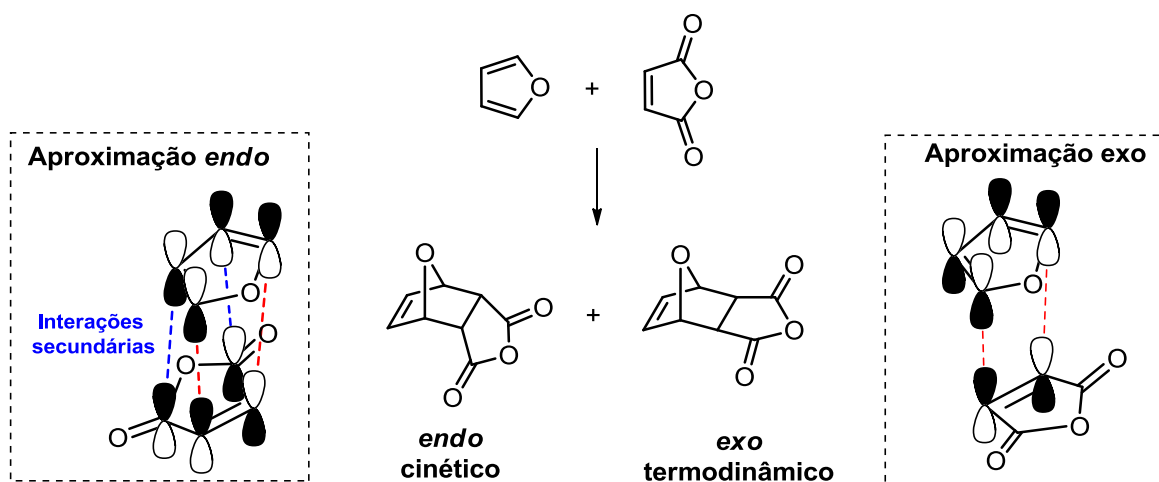


Figura 4. Neste caso, o orbital molecular HOMO do dieno possui um nó, da mesma maneira que o LUMO do dienófilo também possui um nó.



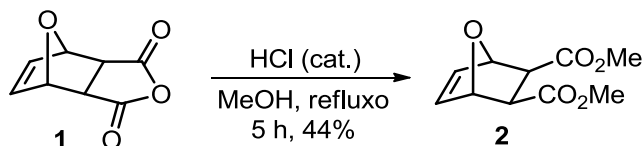
**Figura 4.** Orbitais moleculares das espécies envolvidas na reação de Diels-Alder.

Na reação de Diels-Alder empregando dienos cíclicos existe a possibilidade de formação de dois produtos: *endo* e *exo*. O produto *exo* é termodinamicamente mais estável, devido a menor repulsão estérica. O produto cinético é o *endo*, devido a interações secundárias de orbitais moleculares, que levam a uma diminuição da energia do estado de transição (Esquema 12). Nas condições empregadas na reação de Diels-Alder entre o furano e o anidrido maleico, para a síntese do material de partida, o produto favorecido é o *exo*, devido a um controle termodinâmico.



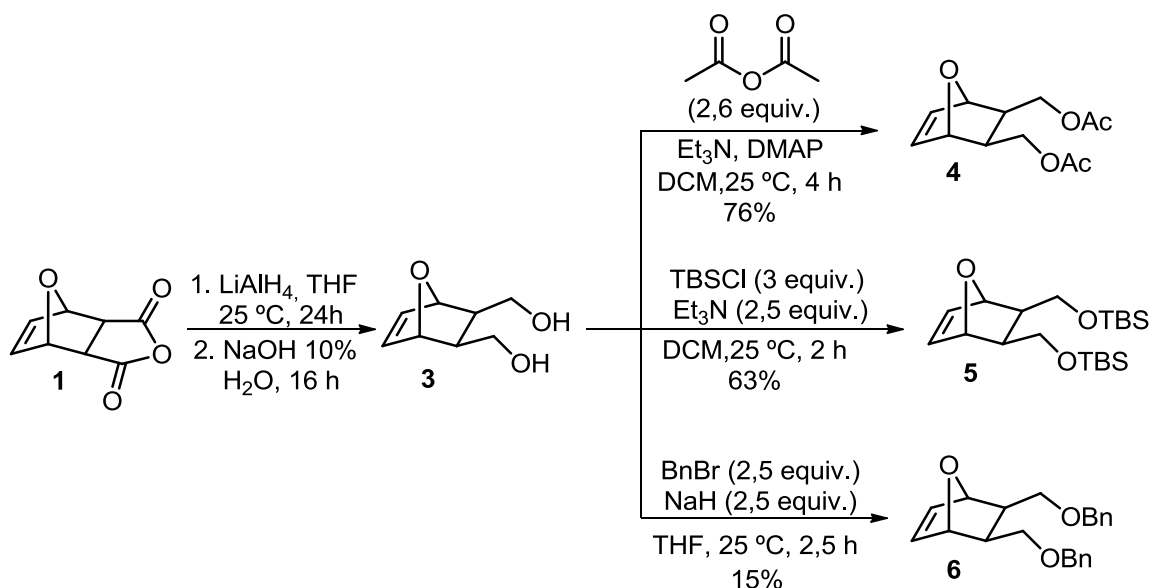
**Esquema 12.** Interações secundárias de orbitais moleculares.

De posse do bicíclico **1**, este foi esterificado utilizando-se metanol e ácido clorídrico em quantidades catalíticas levando à formação do alceno bicíclico **2**, o qual foi utilizado como substrato modelo para o estudo da melhor condição reacional para hidroboração de alcenos bicíclicos em meio micelar (Esquema 13).



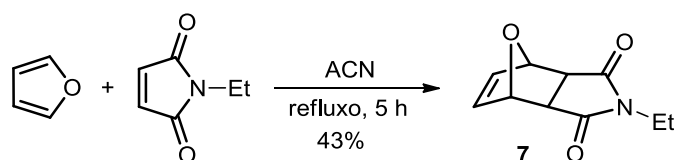
**Esquema 13.** Síntese do composto **2** por cicloadições [4+2] de Diels-Alder.

Partindo-se do alceno bicíclico **1** foi possível também sintetizar uma série de outros alcenos contendo diferentes grupos funcionais nas cadeias substituintes. Para tanto, o alceno bicíclico **1** foi reduzido ao diol **3** utilizando-se hidreto de alumínio e lítio em THF à 25 °C por 24h, e após foi adicionado NaOH 10% e água. O diol **3** foi acetilado pelo tratamento com anidrido acético, trietilamina e DMAP, formando o composto **4** em 76% de rendimento. Já quando o diol **3** foi tratado com TBSCl, o éter de silício **5** foi preparado em 63% de rendimento. Por outro lado, utilizando brometo de benzila e hidreto de sódio, o composto **6**, contendo um éter na cadeia substituinte, foi formado com 15% de rendimento (Esquema 14).



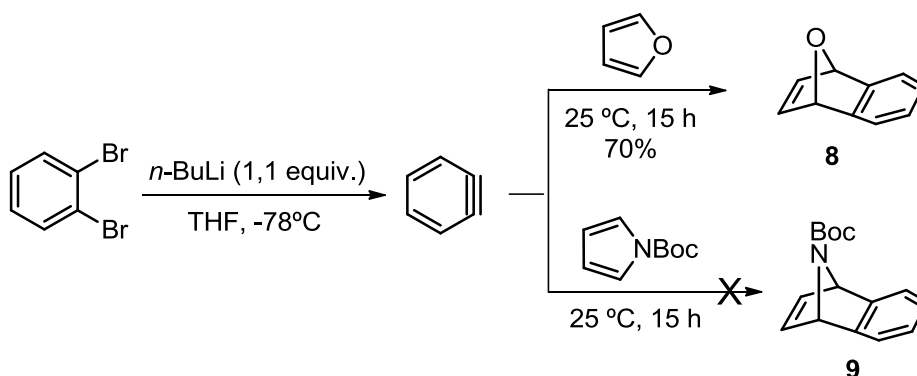
**Esquema 14.** Síntese dos alcenos bicíclicos derivados do diol **3**.

De maneira similar ao alceno bicíclico **1**, o alceno **7** foi produzido pela cicloadição de Diels-Alder entre o furano e a *N*-etilmaleimida, sendo obtido em 43 % de rendimento após purificação (Esquema 15).



**Esquema 15.** Síntese do composto **7**.

A cicloadição de Diels-Alder também foi empregada com sucesso para obtenção do alceno bicíclico **8**, pela reação entre o furano e o benzino, gerado através do tratamento de 1,2-dibromobenzeno com *n*-butil lítio. Inicialmente, o *n*-butil lítio reage com o 1,2-dibromobenzeno em uma reação de troca haleto-lítio para formar o intermediário benzino (Esquema 16). Foram realizadas ainda tentativas de síntese de alceno bicíclicos **9**, contendo o grupo nitrogenado na ponte do sistema bicíclico. Para tanto, foi utilizada a mesma metodologia empregada na síntese do alceno bicíclico **8**, onde o benzino foi tratado com *N*-Boc-pirrol, mas não foi possível a síntese do alceno de interesse **9**.

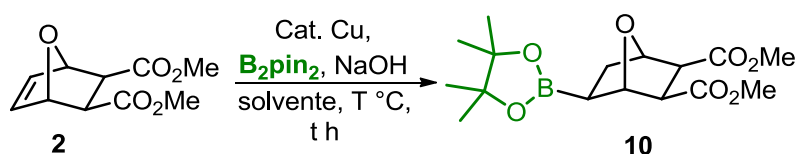


**Esquema 16.** Síntese do alceno bicíclico **8**.

## 4.2 ESTUDO DAS CONDIÇÕES REACIONAIS E ESCOPO DA REAÇÃO

De posse dos materiais de partida a reação de hidroboração foi estudada em condições micelares. Inicialmente, utilizou-se o alceno bicíclico **2** como substrato modelo para o estudo das condições reacionais. A fim de investigar a melhor condição reacional para a reação de hidroboração desse tipo de alceno avaliou-se o efeito de diferentes catalisadores, temperatura, tempo, solvente, além das quantidades de base e agente borilante (Tabela 1). Inicialmente, foi avaliado o catalisador  $[\text{Cu}(\text{Cl})(\text{IMes})]$ , à temperatura ambiente e 20 h de reação, levando a formação do produto de interesse **10** em 70% de rendimento, porém observou-se a presença de material de partida que não reagiu (entrada 1). Ao utilizar  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  foi obtida uma mistura de produto e material de partida na proporção 1:2 (entrada 2). Aumentando a quantidade de base de 5 mol% para 20 mol% houve completo consumo do material de partida, porém o rendimento foi menor (entrada 3). Ao se empregar um leve aquecimento de  $40^\circ\text{C}$ , o rendimento aumentou para 79% (entrada 4). Um aumento na quantidade de agente de borilação para 1,2 equivalente levou a um aumento do rendimento (entrada 6). Avaliando, ainda, outra espécie de  $\text{Cu}(\text{I})\text{-NHC}$ , o  $[\text{Cu}(\text{Cl})(\text{IPr})]$ , o produto foi obtido em rendimentos menores (entrada 7). Ainda, diminuindo a quantidade de catalisador para 1 mol% e 0,1 mol% o rendimento se manteve acima de 90% (entrada 9). Mudando o surfactante de SPGS-550M para TPGS-750M, ou ainda quando a reação foi realizada em  $\text{H}_2\text{O}$  ou EtOH, sem uso de surfactante, todos os rendimentos ficaram abaixo de 70% (entradas 10-12). Quando a reação foi realizada em menores tempos reacionais observou-se formação de produto após 8 horas, no entanto não houve consumo total do material de partida (entrada 15). Finalmente, sem a presença de catalisador não foi observado a formação do produto de interesse (entrada 16).

**Tabela 1.** Otimização de condição reacional de hidroboração do alceno bicíclico **2**.



| Entrada        | Cat. Cu (mol%)                             | Solvente <sup>a,b</sup> | $B_2pin_2$ (equiv.) | T (°C)    | t (h)     | Rend. (%) <sup>b</sup> |
|----------------|--|-------------------------|---------------------|-----------|-----------|------------------------|
| 1              | [Cu(Cl)(IMes)] (5)                         | SPGS-550M               | 1,1                 | t.a.      | 20        | 70                     |
| 2              | Cu(OAc) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O (5) | SPGS-550M               | 1,1                 | t.a.      | 20        | prod.: m.p. (1:2)      |
| 3 <sup>d</sup> | [Cu(Cl)(IMes)] (5)                         | SPGS-550M               | 1,1                 | t.a.      | 20        | 63                     |
| 4              | [Cu(Cl)(IMes)] (5)                         | SPGS-550M               | 1,1                 | 40        | 20        | 79                     |
| 5              | [Cu(Cl)(IMes)] (5)                         | SPGS-550M               | 1,3                 | 40        | 20        | 93                     |
| 6              | [Cu(Cl)(IMes)] (5)                         | SPGS-550M               | 1,2                 | 40        | 20        | 92                     |
| 7              | [Cu(Cl)(IPr)] (5)                          | SPGS-550M               | 1,2                 | 40        | 20        | 80                     |
| 8              | <b>[Cu(Cl)(IMes)] (1)</b>                  | <b>SPGS-550M</b>        | <b>1,2</b>          | <b>40</b> | <b>20</b> | <b>93</b>              |
| 9 <sup>e</sup> | <b>[Cu(Cl)(IMes)] (0,1)</b>                | <b>SPGS-550M</b>        | <b>1,2</b>          | <b>40</b> | <b>20</b> | <b>95</b>              |
| 10             | [Cu(Cl)(IMes)] (0,1)                       | TPGS-750M               | 1,2                 | 40        | 20        | 57                     |
| 11             | [Cu(Cl)(IMes)] (0,1)                       | H <sub>2</sub> O        | 1,2                 | 40        | 20        | 59                     |
| 12             | [Cu(Cl)(IMes)] (0,1)                       | EtOH                    | 1,2                 | 40        | 20        | 68                     |
| 13             | [Cu(Cl)(IMes)] (0,1)                       | SPGS-550M               | 1,2                 | 40        | 4         | -                      |
| 14             | [Cu(Cl)(IMes)] (0,1)                       | SPGS-550M               | 1,2                 | 40        | 6         | -                      |
| 15             | [Cu(Cl)(IMes)] (0,1)                       | SPGS-550M               | 1,2                 | 40        | 8         | 75                     |
| 16             | -  | SPGS-550M               | 1,2                 | 40        | 20        | -                      |

<sup>a</sup> 0,4 mL de solvente utilizado.

<sup>b</sup> SPGS-550M e TPGS-750M utilizados na concentração de 2% m/m em solução aquosa.

<sup>c</sup> Rendimento calculado por RMN-<sup>1</sup>H utilizando mesitileno como padrão interno ( $\delta = 6,81$  ppm, s, 3H).

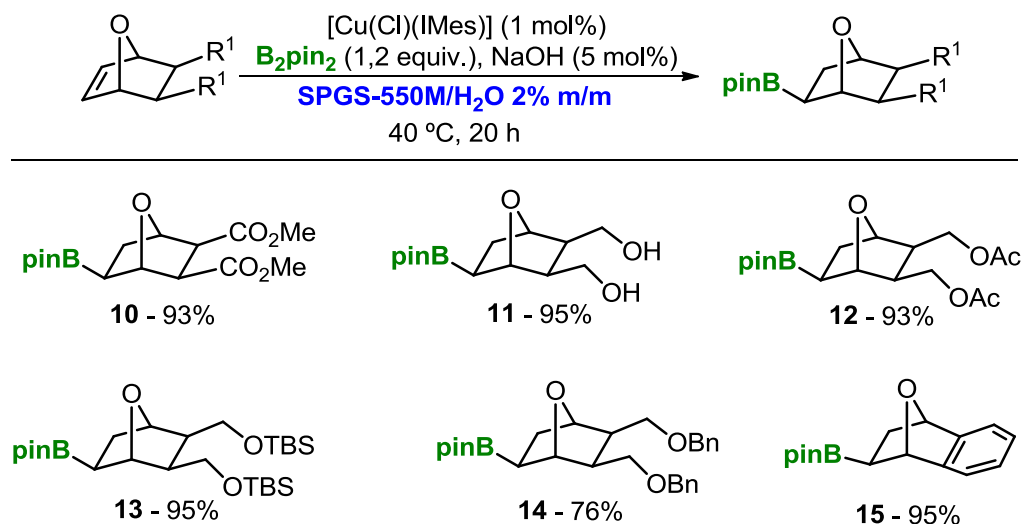
<sup>d</sup> 20 mol% de base utilizado.

<sup>e</sup> 0,1 mol% de catalisador foi pipetado a partir de uma solução concentrada em DCM.

Cabe ressaltar que após extração da reação, a qual é realizada adicionando AcOEt (3 x 2 mL) e MgSO<sub>4</sub> anidro ao frasco reacional, e completa evaporação do solvente em pressão reduzida, a análise de RMN-<sup>1</sup>H do bruto reacional revela apenas uma mistura de produto de interesse e subprodutos advindos do  $B_2pin_2$ , como pinacol. Para remover esses subprodutos basta adicionar água deionizada para que um azeótropo seja formado, e então, é possível sua remoção por evaporação no rotaevaporador.

Para avaliar a abrangência da metodologia, outros substratos foram testados frente as condições estabelecidas. Entretanto, verificou-se que o uso de apenas 0,1 mol% de catalisador de cobre não levou ao completo consumo dos materiais de partida. Portanto, foi

estabelecido como padrão a quantidade de 1 mol% de CuCl(I-Mes). Os compostos bicíclicos borilados foram obtidos em rendimentos elevados, após destilação azeotrópica com água. Somente em alguns casos foi necessária a purificação por cromatografia em coluna para a obtenção dos produtos puros (Esquema 20).

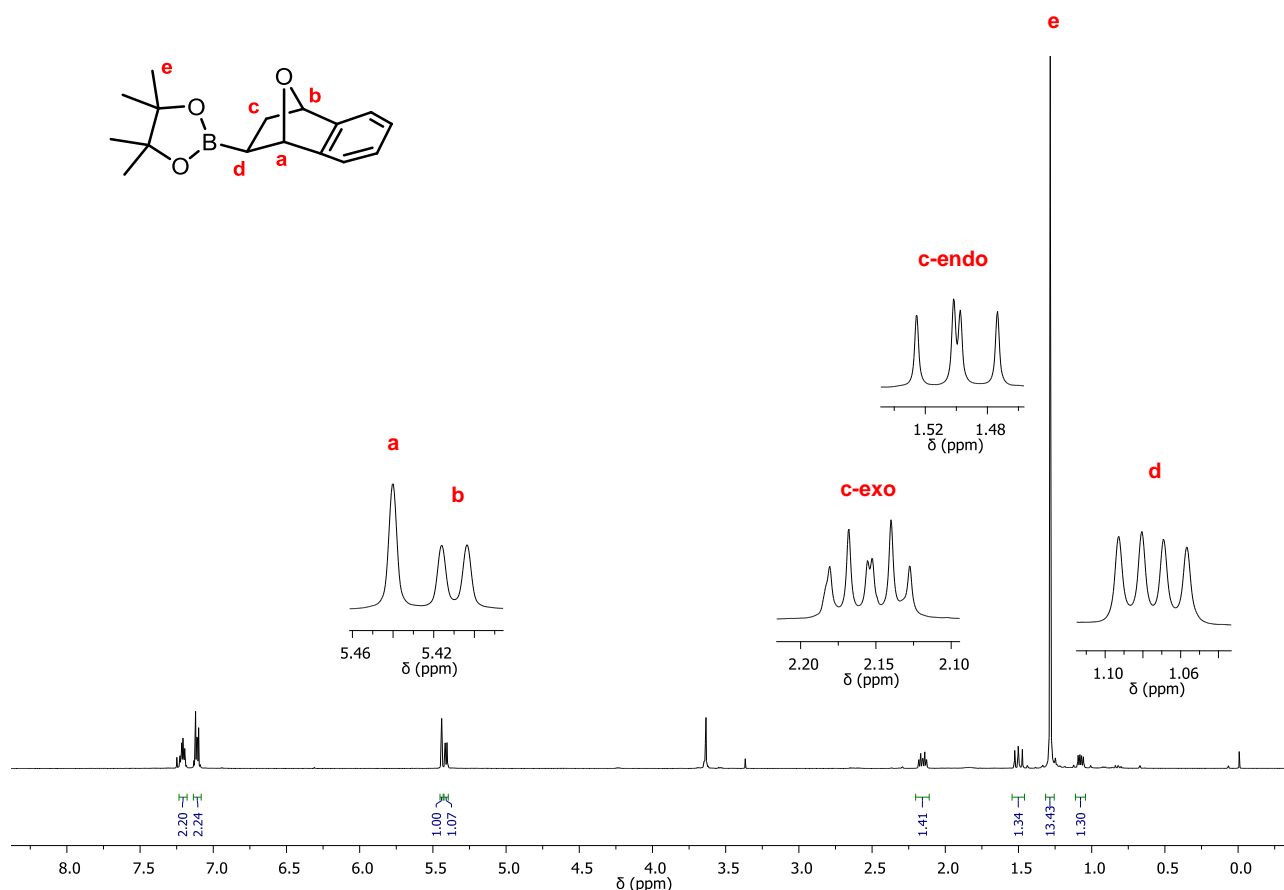


Esquema 17. Escopo da reação de hidroboração.

Destaca-se que a reação suportou uma variedade de grupos funcionais na cadeia substituinte do sistema bicíclico. Com os grupos OAc e OTBS, bem como OH livre, os rendimentos foram superiores a 90%. O mesmo se observou quando um anel aromático estava acoplado ao sistema. Ainda, quando o grupo OBn estava presente foi obtido 76%. Já para o alceno **8** foi obtido um rendimento de 95%.

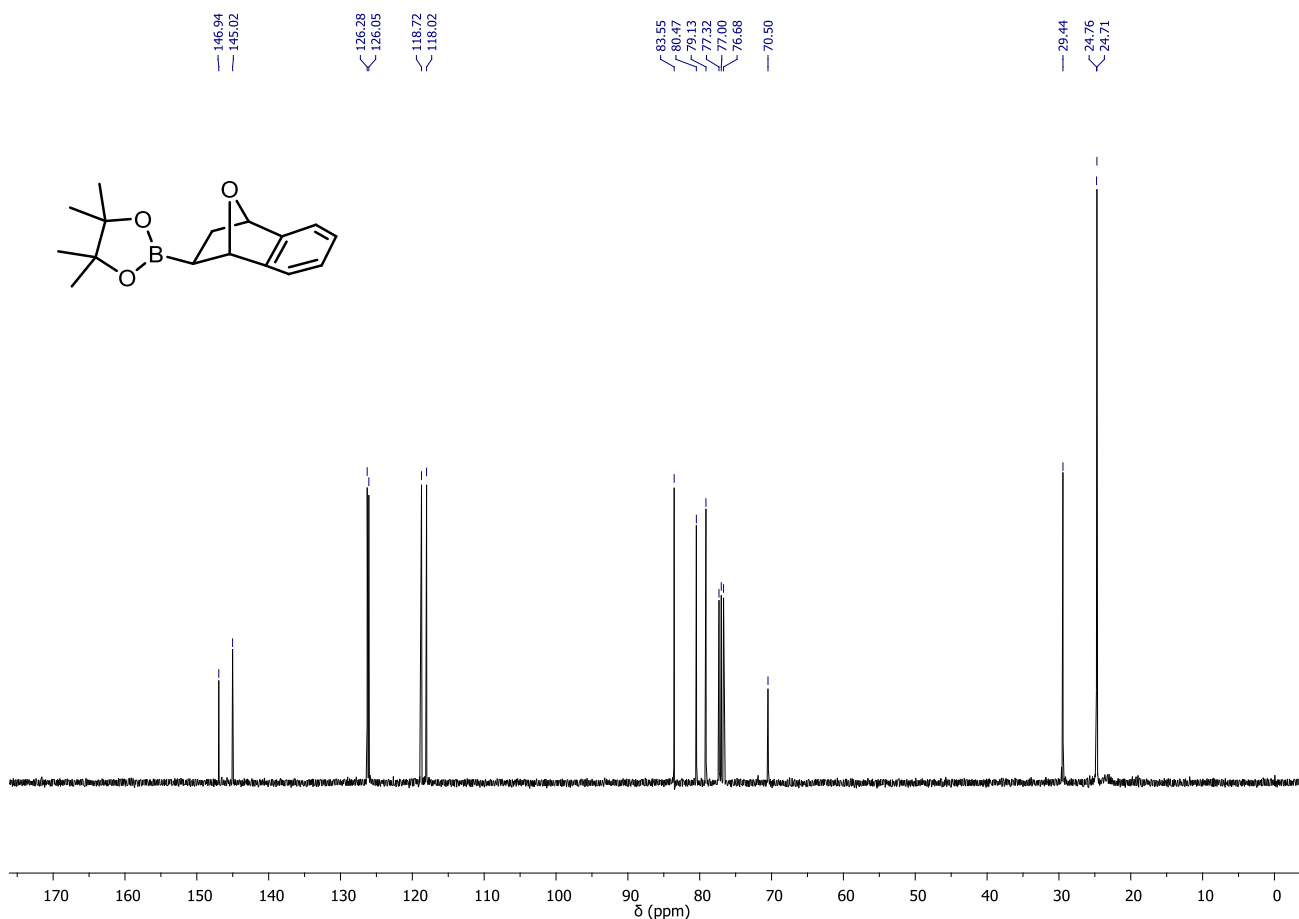
O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  referente ao composto **15** é apresentado na Figura 5. Entre 7,23-7,18 ppm encontram-se 2 multipletos referentes os 4 hidrogênios do sistema aromático. Em 5,44 ppm encontra-se um singlete com integração para um hidrogênio, correspondente ao hidrogênio **a**, que não possui nenhum hidrogênio vizinho com o ângulo adequado para que haja acoplamento. Já para o dubleto ( $J = 5,0$  Hz) em 5,41 ppm correspondente ao hidrogênio **b** que acopla com o hidrogênio **c-exo**, mas não acopla com o hidrogênio **c-endo**. Os hidrogênios **a** e **b** são mais desblindados que os demais hidrogênios alifáticos, devido a proximidade ao átomo eletronegativo oxigênio e por ser benzílico. O duplo tripleto em 2,15 ppm corresponde ao hidrogênio **c-exo** que possui acoplamento geminal com o hidrogênio **c-endo** ( $J = 11,2$  Hz) e acoplamento com os hidrogênios **b** ( $J = 5,0$  Hz) e **d** ( $J = 4,9$  Hz) com constantes de acoplamentos muito

similares, e por isso esta multiplicidade é obtida. Em 1,50 ppm encontra-se o duplo dubleto corresponde ao hidrogênio **c-endo**, o qual possui acoplamento geminal com o hidrogênio **c-exo** ( $J = 11,2$  Hz) e acoplamento com o hidrogênio **d** ( $J = 9,6$  Hz). O singleto em 1,23 ppm possui integração para doze hidrogênios e corresponde aos hidrogênios **e** das metilas do Bpin. Finalmente, o duplo dubleto ( $J = 9,6; 5,0$  Hz) em 1,07 ppm corresponde ao hidrogênio **d**, que acopla com os hidrogênios **c-endo** e **c-exo**.



**Figura 5.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  (400 MHz) do composto **15**.

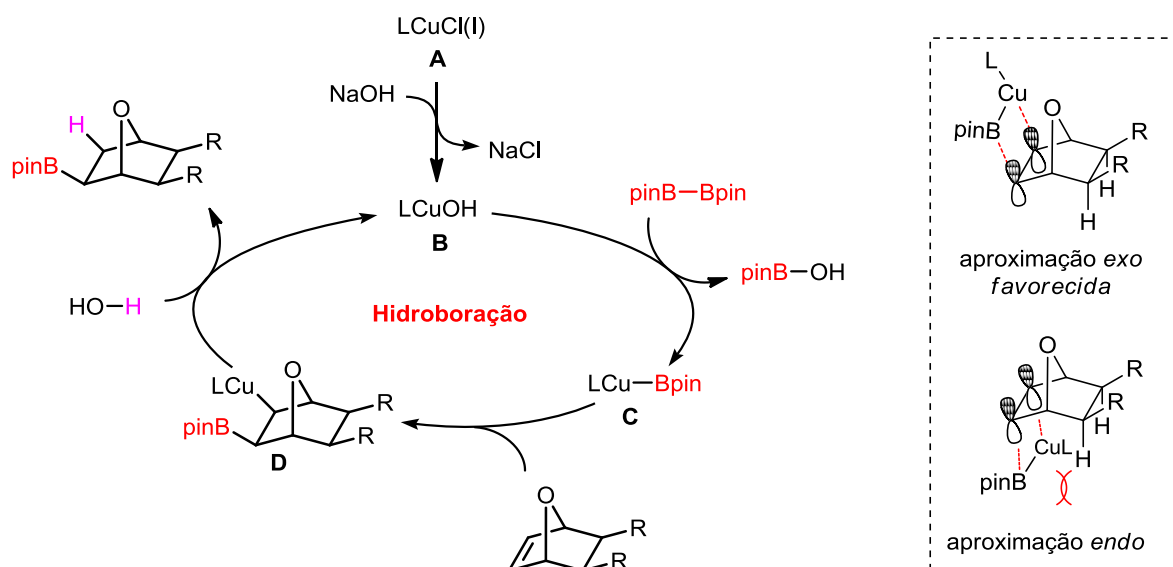
O espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  do composto **15** é apresentado na Figura 6. Os 6 sinais entre 146,9 ppm e 118,0 ppm correspondem aos carbonos do sistema aromático. Os 8 sinais restantes entre 83,6 ppm e 24,7 ppm correspondem aos carbonos alifáticos. As moléculas também foram analisadas por Espectrometria de Massas de Alta Resolução (EMAR), confirmando a formação dos produtos. No caso do composto **15** a massa calculada para  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  foi de 295,1484 e a encontrada foi de 295,1483, confirmando a obtenção do produto.



**Figura 6.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  (100 MHz) do composto **15**.

O ciclo catalítico proposto para a hidroboração de alcenos bicíclicos catalisadas por cobre, em meio aquoso micelar está apresentado no Esquema 21. Inicialmente, a base reage com o catalisador **A** formando a espécie **B**, que troca de ligante com o bis-pinacolato de diboro, formando a espécie de boro **C**. O intermediário de cobre **D** é formado pela boro-cupração do alceno bicíclico pela sua face menos impedida, ou seja, pela face *exo*, evitando interações repulsivas com os hidrogênios na posição *endo* do biciclo. Na última etapa ocorre a formação da ligação C-H, pela captura do próton da água pelo intermediário vinílico **D**, que resulta na liberação do produto e na restituição da espécie cataliticamente ativa de cobre **B**.





**Esquema 18.** Ciclo catalítico proposto para a reação de hidroboração de alcenos bicíclicos em meio aquoso micelar.

## 5 CONCLUSÕES

Neste trabalho foi possível estudar as condições reacionais para a reação de hidroboração de alcenos presentes em sistemas bicíclicos. Inicialmente avaliou-se diferentes parâmetros reacionais como catalisador, solvente, quantidade de agente borilante, quantidade de base, temperatura e tempo reacional. Os compostos organoborados foram obtidos em altos rendimento quando foi empregado 1 mol% de [Cu(Cl)(IMes)] como catalisador, SPGS-550M como surfactante, 1,2 equivalentes de B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> como agente de borilação, 5 mol% de NaOH como base, em 20 horas à 40 °C. Até o momento, foram obtidos compostos contendo o átomo de oxigênio na ponte do sistema bicíclico. A reação suportou grupos funcionais como álcool, éster, éter e éter de silício como substituintes do sistema bicíclico.

A metodologia desenvolvida se mostrou eficiente para a síntese de organoborados em sistemas bicíclicos, e seu escopo pode ser aumentado com o emprego de outros sistemas contendo diferente átomos na ponte como nitrogênio, carbono e enxofre. Além disso, trata-se de uma metodologia ambientalmente amigável, visto que a reação é feita em meio aquoso micelar e a utilização de solventes orgânicos se dá basicamente no processo de extração.

## 6 SEÇÃO EXPERIMENTAL

### 6.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

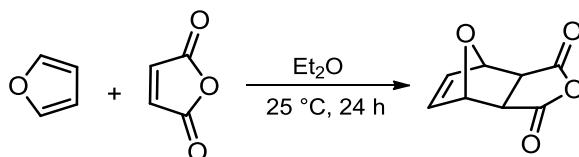
Os espectros de RMN foram realizados em  $\text{CDCl}_3$  em um espectrômetro Varian VNMRJ 400 MHz ou em um Varian VNMRJ 500 MHz a temperatura ambiente. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram dados em parte por milhão em relação ao pico de tetrametilsilano ( $\delta = 0.00$  ppm) como padrão interno em RMN  $^1\text{H}$  ou do pico referente ao  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta = 77,00$  ppm) em RMN  $^{13}\text{C}$ . Os espectros de massas de alta resolução (EMAR) foram adquiridos a partir de um aparelho Waters Synapt (HDMS Micro-QTOF) operando em modo ESI (*Electrospray Ionization*). A cromatografia em coluna foi realizada utilizando sílica gel (230-400 mesh). A cromatografia em camada fina (TLC) foi feita utilizando sílica gel suportada GF254 com 0,25 mm de espessura. Para a visualização, as placas de TLC foram reveladas em solução ácida de vanilina (48% EtOH, 48%  $\text{H}_2\text{O}$ , 4%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado) ou permanecendo sob vapor de iodo.

Bis(pinacolato)diboro, solução de SPGS-550M (2% m/m em  $\text{H}_2\text{O}$ ) e TPGS-750M (2% m/m em  $\text{H}_2\text{O}$ ) foram comprados da Aldrich e usados conforme foram recebidos.

O  $[\text{Cu}(\text{Cl})(\text{IMes})]$ ,  $[\text{Cu}(\text{Cl})(\text{IPr})]$  foram preparados de acordo com os procedimentos descritos na literatura.<sup>21</sup>

### 6.2 PROCEDIMENTOS PARA SÍNTESE DOS MATERIAIS DE PARTIDA

#### 3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-epoxi-isobenzofurano-1,3-diona (1)<sup>22</sup>

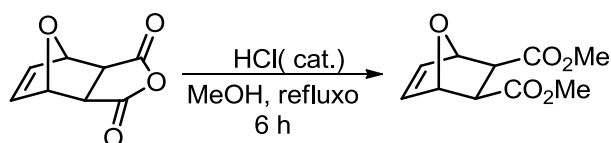


A uma solução de anidrido maleico (25 mmol, 2,4515 g) em éter etílico (10 mL) adicionou-se o furano (130 mmol, 5,2 equiv.). A mistura reacional permaneceu sob agitação a temperatura ambiente por aproximadamente 24 h e pode-se observar a cristalização do produto no meio. O sólido foi filtrado e lavado com  $\text{Et}_2\text{O}$  gelado em funil de Büchner, fornecendo o produto puro com 80 % de rendimento, como um sólido branco.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,58 (s, 2H); 5,46 (s, 2H); 3,18 (s, 2H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169,9; 137,0; 82,2; 48,7.

### dimetil 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2,3-dicarboxilato (2)<sup>22</sup>

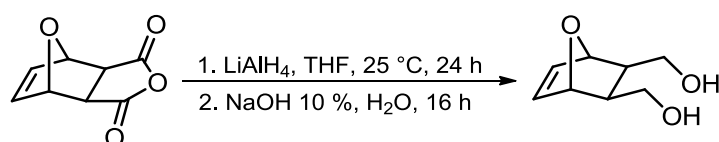


Em um balão de uma boca adicionou-se o anidrido exo-cis-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2,3-ácidodicarboxílico (1,5 mmol, 250 mg) e metanol (5 mL). Após foi adicionado quantidades catalíticas de HCl concentrado (5 gotas). A solução ácida ficou sob agitação em refluxo à 65 °C por 5 horas. A mistura reacional foi resfriada a 0 °C e fundo do balão foi friccionado utilizando um bastão de vidro, levando a precipitação de um sólido branco. O precipitado foi filtrado à vácuo utilizando um funil de Büchner, e finalmente os voláteis foram removidos sob vácuo fornecendo o produto de interesse em 44% de rendimento como um sólido branco.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,67-6,36 (m, 2H); 5,37-5,13 (m, 2H); 3,71 (s, 6H); 2,83 (s, 2H)

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171,9; 136,6; 80,3; 52,2; 46,9.

### 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2,3-diildimetanol (3)<sup>23</sup>

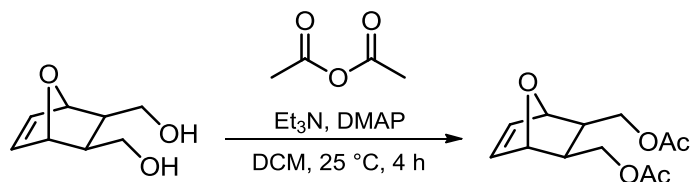


Em um balão de duas bocas, previamente seco e purgado sob argônio, adicionou-se LiAlH<sub>4</sub> (20 mmol) e THF anidro (20 mL). A suspensão de hidreto em THF foi levada a – 10 °C para a adição lenta de uma solução de anidrido maléico (10 mmol) em THF (30 mL). Após a adição completa, a mistura foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 24 h. Após este período, a reação foi resfriada a 0 °C para a adição de H<sub>2</sub>O (5 mL) gota-a-gota, seguido da adição de uma solução aquosa de NaOH 10 % (5 mL) e mais H<sub>2</sub>O (5 mL). A mistura reacional permaneceu sob agitação a temperatura ambiente por mais 16 h e após, foi filtrada sob celite e lavada com AcOEt. Os voláteis foram removidos sob vácuo fornecendo o produto desejado como um óleo amarelo claro com 75 % de rendimento.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,41 (t,  $J = 0,9$  Hz, 2H), 4,70 (t,  $J = 0,9$  Hz, 2H), 3,90- 3,80 (m, 4H), 2,00-1,95 (m, 2H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  135,4; 80,8; 61,9; 42,0.

#### 7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2,3-diilbis(metileno) diacetato (4)<sup>24</sup>

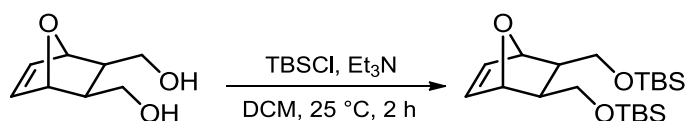


Em um balão de duas bocas, seco e purgado sob argônio, adicionou-se o diol (1,5 mmol, 0,2344 g) e diclorometano anidro (6 mL). A esta solução, foram adicionados  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,1 equiv., 1,65 mmol, 0,23 mL), anidrido acético (2,67 equiv., 4 mmol, 0,38 mL) e DMAP (10 mol %, 0,15 mmol, 0,0183 g). A mistura reacional foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 4 h. Após, adicionou-se  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL) e a mistura foi extraída com diclorometano (3 x 15 mL) e seca com  $\text{MgSO}_4$  anidro. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna “flash” (Hexano:AcOEt, 80:20). Após remoção dos voláteis em rota-evaporador e bomba de alto vácuo, o produto puro foi obtido na forma de um sólido branco com 76 % de rendimento.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,40 (s, 2H); 4,82 (s, 2H); 4,27 (dd,  $J = 5,2$  e 10,8 Hz, 2H); 4,05- 3,98 (m, 2H); 2,09 (s, 6H); 2,03-1,98 (m, 2H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,6; 135,4; 80,3; 63,7; 39,0; 20,8.

#### 2,3-bis(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-eno (5)<sup>23</sup>



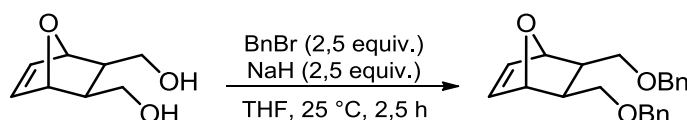
Em um balão de duas bocas, seco e purgado sob argônio, adicionou-se o diol (1,5 mmol, 0,2344 g),  $\text{Et}_3\text{N}$  (2,5 equiv., 3,75 mmol, 0,52 mL) e diclorometano anidro (10 mL). Em seguida, uma solução de cloreto de *t*-butil-di-metilsilila (3 equiv., 4,5 mmol, 0,6782 g) em diclorometano anidro (5 mL) foi adicionada gota-a-gota, a temperatura ambiente, ao meio reacional. A mistura reacional permaneceu sob agitação a temperatura ambiente por 2 h. Após, adicionou-se solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (5 mL), o produto foi extraído com DCM (3x 5 mL), lavado com solução aquosa de  $\text{NaCl}$  (3x 5 mL) e seco com  $\text{MgSO}_4$  anidro e os voláteis removidos sob vácuo. O bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna

“flash” utilizando Hexano:AcOEt (97:3) como eluentes, fornecendo o produto puro como um óleo translúcido em 63 % de rendimento.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,25 (t,  $J = 0,9$  Hz, 2H); 4,71 (t,  $J = 0,9$  Hz, 2H); 3,66 (dd,  $J = 9,7$  e  $5,7$  Hz, 2H); 3,43 (t,  $J = 9,7$  Hz, 2H); 1,70-1,66 (m, 2H); 0,80 (s, 18H); -0,04 (s, 6H); -0,03 (s, 6H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  135,5; 80,3; 62,3; 42,4; 25,9; 18,2; -5,3; -5,4.

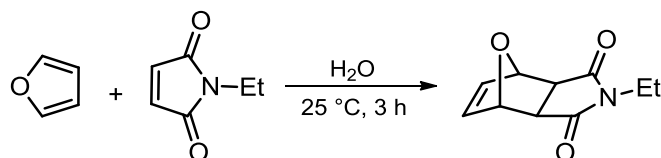
### 2,3-bis((benziloxi)metil)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-eno (6)<sup>23</sup>



Em um balão de duas bocas, seco e purgado sob argônio, adicionou-se o hidreto de sódio (2,5 equiv., 3,75 mmol) e o THF anidro (6 mL). A suspensão foi levada a 0 °C e o diol (1,5 mmol, 0,2344 g) solubilizado em THF (4 mL), foi adicionado lentamente. A mistura permaneceu sob agitação a 0 °C por 30 minutos e na sequência, brometo de benzila (2,5 equiv., 3,75 mmol) foi adicionado. A mistura reacional permaneceu sob agitação a temperatura ambiente por 2 h. Após, adicionou-se uma solução de NaCl (5 mL) e o produto foi extraído com  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x 5 mL), seco com  $\text{MgSO}_4$  anidro e os voláteis removidos sob vácuo. O bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna “flash” utilizando éter de petróleo:AcOEt (1:1) como eluentes, fornecendo o produto puro como um óleo amarelo claro em 15% de rendimento.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,39-7,26 (m, 10H); 6,34 (s, 2H); 4,87 (s, 2H); 4,59-4,35 (m, 4H); 3,59 (dt,  $J = 11,9$ , 6,0 Hz, 2H); 3,47-3,29 (m, 2H); 2,02-1,85 (m, 2H).

### 2-etil-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-epoxiisoindol-1,3(2H)-diona (7)<sup>23</sup>



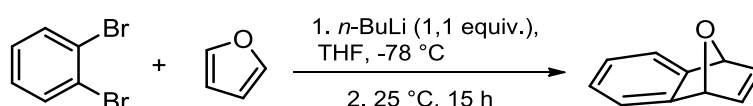
Em um balão foi preparado uma solução de etil maleimida (0,85 mmol, 105 mg) em acetonitrila (1,5 mL). Após, adiciona-se, lentamente, o furano (2,35 equiv., 2,00 mmol, 0,15 mL). Essa mistura permaneceu sob agitação vigorosa em refluxo à 72 °C por 5 horas. Então, a mistura reacional foi extraída com AcOEt (3 x 2 mL), seca com  $\text{MgSO}_4$  anidro e os

voláteis removidos sob vácuo. O bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna “Flash”, empregando Hexano e acetato de etila como eluentes (70:30), levando a obtenção do produto puro com 43 % de rendimento como um sólido branco.

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,52 (s, 2H); 5,26 (s, 2H); 3,52 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H); 2,84 (s, 2H); 1,15 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175,9; 136,4; 80,7; 47,3; 33,7; 12,8.

### 1,4-Dihidro-1,4-epoxinaftaleno (8)<sup>25</sup>

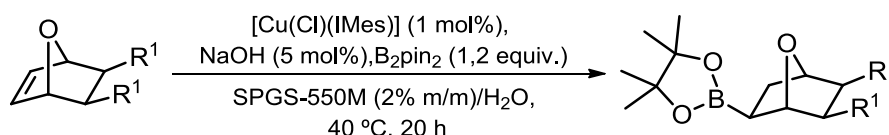


Em um balão previamente seco e sob atmosfera de argônio, adicionou-se uma solução de 1,2-dibromobenzeno (10 mmol) em THF anidro (18 mL) e furano destilado (21 mL). A mistura foi levada a  $-78$  °C e n-BuLi (1,1 equiv., 11 mmol, 2.5 M em hexano) foi adicionado gota-a-gota. A solução foi mantida sob agitação magnética a  $-78$  °C por 1,5 h. Após, adicionou-se 20 mL de água e a mistura reacional foi deixada sob agitação até que atingisse a temperatura ambiente. Na sequência, éter etílico foi adicionado ao sistema e as fases orgânicas foram separadas. A fase aquosa foi extraída com éter etílico (3 x 20 mL) e as fases orgânicas combinadas foram secas com  $\text{MgSO}_4$  e os voláteis removidos em rota-evaporador e bomba de alto vácuo. O concentrado foi purificado por cromatografia “flash”, utilizando uma mistura de Hexano e Acetato de etila como eluentes fornecendo o produto desejado em 70 % de rendimento. Sólido branco.

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,23 (dd,  $J = 5,1, 3,0$  Hz, 2H); 7,00 (t,  $J = 1,0$  Hz, 2H); 6,95 (dd,  $J = 5,1, 3,0$  Hz, 2H); 5,70- 5,69 (m, 2H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148,9; 142,9; 124,9; 120,2; 82,2.

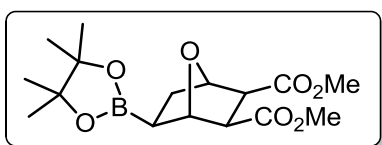
## 6.2 PROCEDIMENTO GERAL PARA HIDROBORAÇÃO DE SISTEMAS BICÍCLICOS



Em um vial de 3 mL foram adicionados o alceno bicíclico (0,3 mmol),  $\text{B}_2\text{pin}_2$  (1,2 equiv., 0,36 mmol, 0,0914 g),  $[\text{Cu}(\text{Cl})\text{IMes}]$  (1 mol %, 0,003 mmol, 0,0012 g), SPGS-550 M

(0,4 mL) e NaOH 1M (5 mol %, 0,015 mmol, 15  $\mu$ L) sucessivamente. A mistura reacional foi mantida sob agitação vigorosa a 40 °C por 20 horas. Após, adicionou-se AcOEt (1,5 mL) e MgSO<sub>4</sub> no vial de reação e a mistura foi diretamente filtrada para um balão de 1 boca (50 mL), o vial contendo o bruto reacional foi lavado com AcOEt (3x 2 mL) e a mistura foi concentrada em pressão reduzida. O bruto reacional, contendo apenas o produto e pinacol residual foi submetido a destilações azeotrópicas com AcOEt:H<sub>2</sub>O (1:1, 3 x 6 mL) em rota- evaporador. O produto foi concentrado em bomba de alto vácuo e obtido em sua forma pura, sem necessidade de purificação adicional.

### Composto 10



Rendimento: 93%. Óleo incolor.

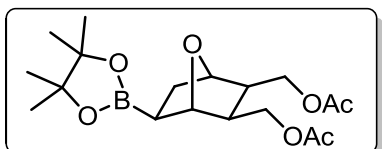
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4,97 (s, 1H); 4,91 (d,  $J$  = 5,1 Hz, 1H); 3,64 (2s, 6H); 3,03 (d,  $J$  = 9,6 Hz, 1H); 2,97 (d,  $J$  = 9,6

Hz, 1H); 1,92-1,84 (m, 1H); 1,65 (dd,  $J$  = 12,0, 9,9 Hz, 1H); 1,25 (s, 13H).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171,5; 171,4; 83,7; 80,2; 78,6; 70,4; 54,1; 52,0; 51,9; 31,6; 24,7; 24,6.

EMAR calculado para C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>BO<sub>7</sub>Na<sup>+</sup>: [M + Na]<sup>+</sup>: 363,1591; encontrado: 363,1594.

### Composto 12



Rendimento: 93%. Óleo incolor.

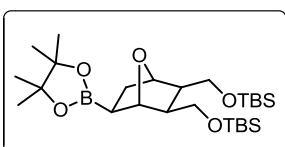
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4,46 (s, 1H); 4,42 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H); 4,14-4,03 (m, 2H); 3,97 (ddd,  $J$  = 10,9, 8,7, 5,8 Hz, 2H); 2,32-2,17 (m, 2H); 2,06 (d,  $J$  = 4,0 Hz, 6H); 1,82 (dt,  $J$  = 11,3,

5,5 Hz, 1H); 1,68 (dd,  $J$  = 11,7, 10,0 Hz, 1H); 1,27-1,23 (m, 13H).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  170,85; 170,81; 83,5; 80,5; 79,2; 70,4; 63,0; 62,9; 47,1; 44,9; 32,0; 24,7; 24,6; 21,0; 20,9.

EMAR calculado para C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>BO<sub>7</sub>Na<sup>+</sup>: [M + Na]<sup>+</sup>: 391,1907; encontrado: 391,1904.

### Composto 13



Rendimento: 95%. Óleo incolor.

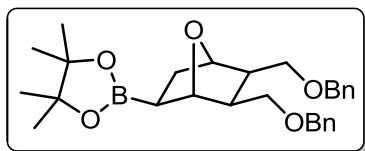
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4,46 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H); 4,40 (s, 1H); 3,68 (dd,  $J$  = 9,8, 5,4 Hz, 1H); 3,56-3,50 (m, 2H); 3,49-3,43 (m, 1H);

2,10-1,98 (m, 2H); 1,78 (dt,  $J$  = 11,1, 5,4 Hz, 1H); 1,64 (dd,  $J$  = 11,5, 10,0 Hz, 1H); 1,23 (s, 12H); 1,22-1,18 (m, 1H); 0,89 (s, 9H); 0,88 (s, 9H); 0,04 (s, 6H); 0,03 (s, 3H); 0,02 (s, 3H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  83,17; 80,5; 79,24; 70,50; 61,73; 61,38; 50,92; 48,69; 32,04; 25,88; 25,86; 24,68; 24,60; 18,19; 18,16; -5,37; -5,39; -5,42.

EMAR calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{53}\text{BO}_5\text{Si}_2\text{Na}^+$ :  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 535,3428; encontrado: 535,3428.

### Composto 14



Rendimento: 76%. Óleo incolor.

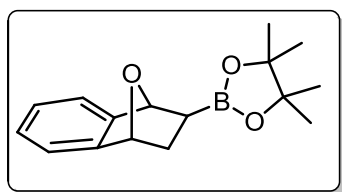
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,36-7,26 (m, 10H); 4,51-4,39 (m, 6H); 3,46 (dd,  $J = 8,8, 5,2$  Hz, 1H); 3,38-3,30 (m, 3H); 2,27-

2,14 (m, 2H); 1,80-1,73 (m, 1H); 1,71-1,64 (m, 1H); 1,26-1,24 (m, 1H); 1,23 (s, 12H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138,27; 138,27; 128,32; 128,30; 127,71; 127,66; 127,52; 127,50; 83,24; 80,74; 79,51; 73,17; 73,12; 69,11; 68,98; 48,22; 46,08; 32,11; 24,68; 24,64.

EMAR calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{BO}_5\text{Na}^+$ :  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 487,2637; encontrado: 487,2634.

### Composto 15



Rendimento: 95%.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,23-7,18 (m, 2H); 7,13-7,09 (m, 2H); 5,44 (s, 1H); 5,41 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H); 2,15 (dt,  $J = 11,2, 5,0$  Hz, 1H); 1,50 (dd,  $J = 11,2, 9,6$  Hz, 1H); 1,23 (s, 12H), 1,07 (dd,

$J = 9,6, 5,0$  Hz, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  146,9; 145,0; 126,2; 126,0; 118,7; 118,0; 83,6; 80,5; 79,1; 70,5; 29,4; 24,8; 24,7.

EMAR calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{BO}_3\text{Na}^+$ :  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 295,1484; encontrado: 295,1483.



## 7 REFERÊNCIAS

- <sup>1</sup> YUN, J. et al. Copper(I)-Taniaphos Catalyzed Enantiodivergent Hydroboration of Bicyclic Alkenes. **Organic Letters**, v. 17, p. 764, 2015.
- <sup>2</sup> BROWN, H. C. Hydroboration - a powerful synthetic tool. **Tetrahedron**, v. 12, p. 117, 1961.
- <sup>3</sup> CHONG, C. C.; KINJO, R. Catalytic Hydroboration of Carbonyl Derivatives, Imines, and Carbon Dioxide. **ACS Catalysis**, v. 5, p. 3238, 2015.
- <sup>4</sup> KONO, H.; ITO, K. Oxidative addition Of 4,4,6-trimethyl-1,3,2-dioxaborinane and benzo[1,3,2]dioxaborole to tris (triphenylphosphine)halogenorhodium. **Chemistry Letters**, v. 4, p. 1095, 1975.
- <sup>5</sup> (a) ALONSO, F. et al. Solvent- and ligand-free diboration of alkynes and alkenes catalyzed by platinum nanoparticles on titania. **ChemCatChem**, v. 6, p. 857, 2014; (b) PARDO-RODRIGUEZ, V. et al. Pd-catalyzed borylative cyclisation of 1,7-enynes. **Chemical Communications**, v. 48, p. 10517, 2012; (c) GRIRRANE, A.; CORMA, A.; GARCIA, H. Stereoselective single (copper) or double (platinum) boronation of alkynes catalyzed by magnesia-supported copper oxide or platinum nanoparticles. **Chemistry a European Journal**, v. 17, p. 2467, 2011.
- <sup>6</sup> CHEN, Q. et al. Remarkable catalytic property of nanoporous gold on activation of diborons for direct diboration of alkynes. **Organic Letters**, v. 15, p. 5766, 2015.
- <sup>7</sup> YOSHIDA, H. et al. Silver-catalyzed highly regioselective formal hydroboration of alkynes. **Organic Letters**, v. 16, p. 3512, 2014.
- <sup>8</sup> IWADATE, N.; SUGINOME, M. Differentially protected diboron for regioselective diboration of alkynes: Internal-selective cross-coupling of 1-alkene-1,2-diboronic acid derivatives. **Journal of the American Chemical Society**, v. 132, p. 2548, 2010.
- <sup>9</sup> HIRANO, K. et al. Nickel-catalyzed  $\beta$ -boration of  $\alpha,\beta$ -unsaturated esters and amides with bis(pinacolato)diboron. **Organic Letters**, v. 2007, p. 5031, 2007.
- <sup>10</sup> a) NOH, D. et al. Highly regio- and enantioselective copper-catalyzed hydroboration of styrenes. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 48, p. 6062, 2009. b) LEE, S. et al. Copper-catalyzed synthesis of 1,1-diborylalkanes through regioselective dihydroboration of terminal alkynes. **Chemistry an Asian Journal**, v. 9, p. 2440, 2014.
- <sup>11</sup> McQUADE, T. et al. Structure and Reactivity of a Copper(I)-Fused N-Heterocyclic Carbene Complex: Reactivity toward Styrenic and Strained Alkenes. **Synlett**, v. 24, p. 1211, 2013

- <sup>12</sup> KLUMPHU, P.; LIPSHUTZ, B. H. "Nok": A phytosterol-based amphiphile enabling transition-metal-catalyzed couplings in water at room temperature. **Journal of Organic Chemistry**, v. 79, p. 888, 2014.
- <sup>13</sup> LIPSHUTZ, B. H.; GHORAI, S. Transitioning organic synthesis from organic solvents to water. What's your E factor? **Green Chemistry**, v.16, p. 3660, 2014.
- <sup>14</sup> GASTON, R. D.; GADWOOD, R. C. TPGS-750-M: A second-generation amphiphile for metal-catalyzed cross-couplings in water at room temperature. **Journal of Organic Chemistry**, v. 76, p. 4379, 2011.
- <sup>15</sup> VAN OS, N. M. et al. *Physico-Chemical Properties of Selected Anionic, Cationic, and Nonionic Surfactants*, Elsevier, Amsterdam, 1993.
- <sup>16</sup> MENGER, F. M. The structure of micelles. **Accounts of Chemical Research**, v. 12, p. 111, 1979.
- <sup>17</sup> LI, T. S. C; BEVERIDGE, T. H. J. Phytosterol content of sea buckthorn (*Hippophaerhamnoides* L.) seed oil: Extraction and identification. **Food Chemistry**, v. 101, p. 1633, 2007.
- <sup>18</sup> (a) FRIEDRICH, H.; FREDERIK, P. M.; DE WITH, G.; SOMMERDIJK, N. A. J. M. Advances in cryogenic transmission electron microscopy for the characterization of dynamic self-assembling nanostructures. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 49, p. 7850, 2010. (b) KALER, E. W.; GONZALEZ, Y. I. Cryo-TEM studies of worm-like micellar solutions. **Current Opinion in Colloid and Interface Science**, v. 10, p. 256, 2005.
- <sup>19</sup> MORO, A. V. et al. Copper-catalyzed hydroboration of propargyl-functionalized alkynes in water. **RSC Advances**, v. 6, p. 59935, 2016.
- <sup>20</sup> MORO, A. V. et al. Combining Copper-catalyzed Hydroboration with Palladium-Catalyzed Suzuki Coupling for the One-pot Synthesis of Arylallylamines under Micellar Conditions. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 359, p. 2322, 2017.
- <sup>21</sup> CITADELLE, C. A.; NOUY, L. E.; BISARO, F.; SLAWIN, A. M. Z.; CAZIN, C. S. J. Simple and versatile synthesis of copper and silver N-heterocyclic carbene complexes in water or organic solvents. **Dalton Transactions**, v. 39, p. 4489, 2010.
- <sup>22</sup> ENGEL, R. G.; KRIZ, G. S.; LAMPMAN, G. M.; PAVIA, D. L. *Química Orgânica Experimental: Técnicas de escala pequena*, 3ª Ed. Cengage Learning, São Paulo, Brasil, 2013.
- <sup>23</sup> Clavier, H.; BUONO, G.; TENAGLIA, A.; GIORDANO, L.; ACHARD, T.; LEPRONIER, A. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 358, p. 631, 2016.

- <sup>24</sup> STEFANI, H. A.; GUADAGNIN, R. C.; FIORANTE, P. F.; FERREIRA, F. P.; VIEIRA, A. S. **Tetrahedron**, v. 64, p. 3306, 2008.
- <sup>25</sup> CHENG, C. H.; RAJAMALLI, P.; GANDEEPAN, P. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 55, p. 4308, 2016.