

Descoberta das piranoantocianinas. Um português no olho do furacão. Artigo–entrevista a Paulo Cameira dos Santos

Fernando Pina

REQUIMTE – Laboratório Associado para a Química Verde, Departamento de Química, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa, 2829-516 Monte de Caparica, Portugal
fp@fct.unl.pt

Pyranoanthocyanins discovery. A portuguese in the eye of the hurricane. Article–interview to Paulo Cameira dos Santos – *In this article–interview an introduction regarding the kinetic and thermodynamic of anthocyanins was carried out to frame the importance of the pyranoanthocyanins discovery. It is followed by an interview to Paulo Cameira dos Santos, corresponding author of the first publication where these compounds are referred, which reveals interesting historical details.*

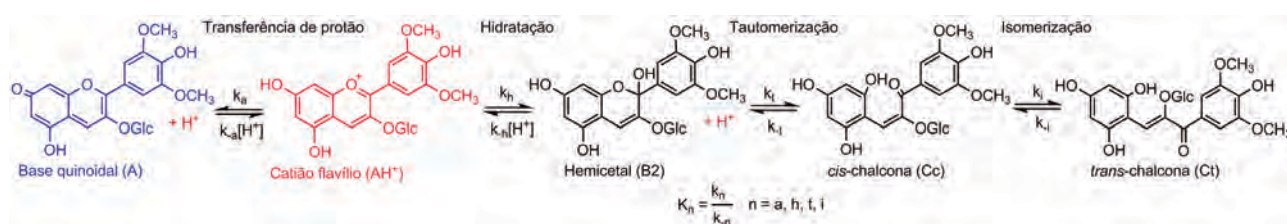
Neste artigo–entrevista é feita uma introdução à cinética e termodinâmica das antocianinas, a fim de enquadrar a importância da descoberta das piranoantocianinas. Segue-se uma entrevista a Paulo Cameira dos Santos, responsável científico pela primeira publicação onde se referem estes compostos, que revela interessantes pormenores históricos dessa descoberta.

1. Introdução

As antocianinas (que os colegas de agronomia designam por antocianinas) são os corantes base que dão as cores vermelhas e azuis a flores e frutos, dos quais se podem extrair. A cor vermelha é dada pelo catião flavílio que *in vitro* é estável somente a pH muito ácido. Se adicionarmos base a uma solução do catião flavílio de modo a obter um pH entre 4 e 5 vemos imediatamente aparecer uma bonita cor azul que é dada pela base quinoidal, obtida por desprotonação do catião flavílio, esquema 1. No entanto para desencanto nosso, a cor azul desaparece em poucos minutos. Nos parágrafos seguintes será dada uma explicação para este comportamento das antocianinas.

de energias como o que está representado no esquema 2, tendo simplesmente em conta que $\Delta G^0 = -RT \ln K_{eq}$ [1,2].

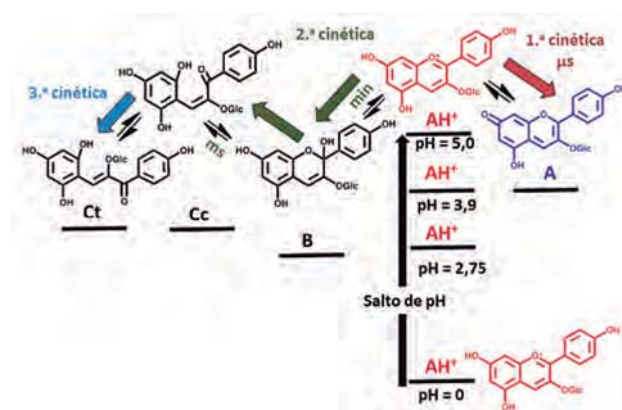
Considerando uma solução do catião flavílio a pH = 1,0, e adicionando base de modo a conseguir pH = 5, a primeira espécie a ser formada é a base quinoidal, ainda durante o tempo de mistura da base. A partir daqui o catião flavílio e a base quinoidal estão em equilíbrio, porque os passos seguintes são muito mais lentos. A segunda cinética corresponde à hidratação na posição 2 do catião flavílio, seguida da tautomerização (abertura e fecho do anel). A hidratação é muito mais lenta que a tautomerização e por isso o passo determinante da segunda cinética é a hidratação, esquema 2 [3]. O sistema atinge o equilíbrio na terceira cinética



Esquema 1 – Multiestados gerados pelas antocianinas. O sistema converge completamente para o catião flavílio para pH ≤ 1 .

Há uma tendência para identificar a antocianina pelo catião flavílio. Mas as antocianinas são muito mais que essa espécie: formam um sistema de multiestados dependente do pH que em meio ácido a moderadamente ácido envolve cinco espécies reversivelmente interconectadas através de quatro reações químicas, esquema 1.

O sistema representado no esquema 1 é estudado através dos chamados saltos de pH: i) diretos - quando se adiciona base a soluções equilibradas do catião flavílio; ii) reversos - quando se adiciona ácido a soluções equilibradas a pHs moderadamente ácidos (ou mesmo básicos). Procedendo deste modo consegue-se calcular todas as constantes cinéticas e de equilíbrio do esquema 1. Com base nessas constantes de equilíbrio podemos construir um diagrama



Esquema 2 – Diagrama das energias relativas das espécies químicas que constituem o multiestado das antocianinas.

através da isomerização para formar a *trans*-chalcona, que demora horas e que no caso das antocianinas corresponde a uma pequena variação espectral porque a fração molar desta espécie é cerca de 5% [4]. Além do esquema termodinâmico, é igualmente possível representar as frações molares das diversas espécies em função do pH. No esquema 3 representa-se o diagrama termodinâmico e a distribuição das frações molares da malvidina-3-*O*-(6-*p*-cumaroil)glucósido, uma das antocianinas mais abundantes no vinho tinto [5].

1.1. A questão da cor nas plantas

1.1.1. Copigmentação

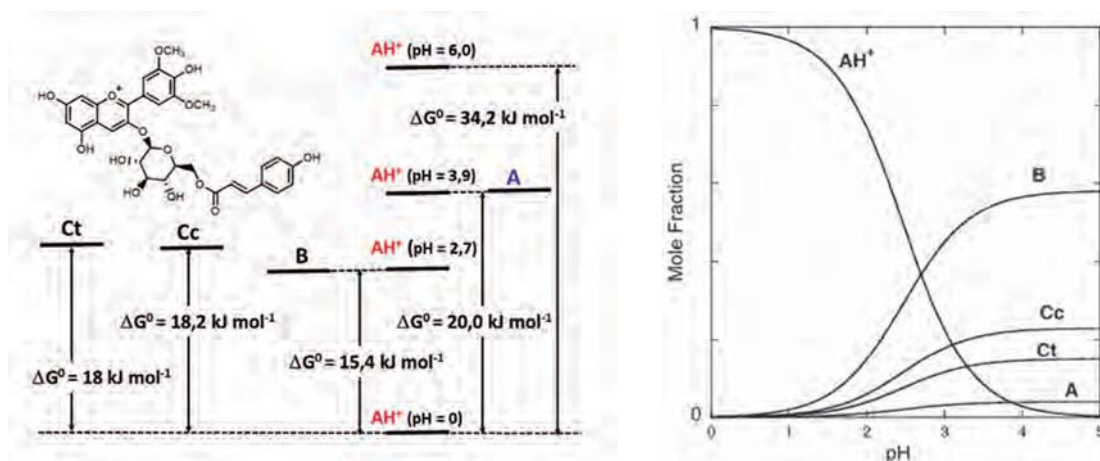
Tendo em conta que o catião flavílio é vermelho, a base quinoidal azul, o hemiacetal incolor e as chalconas amarelo muito pálido, podemos simular a cor das soluções em função do pH, como na Fig. 1(a) para a malvidina-3-*O*-(6-*p*-cumaroil)glucósido [6].

As antocianinas estão localizadas nos vacúolos das plantas. O pH dos vacúolos pode variar entre 2 para alguns citrinos [7] a 7 ou mais em algumas flores [8]. pHs à volta de 5 são os mais comuns [9]. Como se pode confirmar na Fig. 1(a) as antocianinas *de per se* não podem ser as únicas

responsáveis pela cor nas flores e frutos. Nestas circunstâncias procuraram-se outras explicações para a cor nas plantas, tendo sido a copigmentação a mais significativa. A copigmentação é definida como o aumento e modificação da tonalidade da cor devido à interação de compostos orgânicos incolores ou iões metálicos. A descrição histórica da copigmentação e da autoassociação das antocianinas foi elegantemente resumida por Yoshida [10]. A copigmentação tem sido atribuída à formação de complexos π - π que causam um efeito hiperacrômico (aumento da intensidade da cor) assim como um efeito batocrômico (desvio do máximo da absorção para o azul) [11]. Na Fig. 1(b) está representada uma simulação de uma interação (1:1) com o catião flavílio, de um copigmento de concentração 0,1 M e uma constante de associação 400 M⁻¹. Verifica-se a extensão da cor vermelha a pHs menos ácidos. Semelhante copigmentação com a base quinoidal, dá origem a um aumento da cor azul no patamar de pHs menos ácidos, Fig. 1(c).

1.1.2. Sobre a cor azul

As flores da planta *Ipomoea tricolor* são azuis mas os botões vermelhos. Verificou-se que a antocianina responsável pela cor em ambos os casos é a mesma. Por outro lado, o pH dos vacúolos das flores é 7,68 e o dos botões



Esquema 3 – Diagrama de energia e distribuição das frações molares da malvidina-3-*O*-(6-*p*-cumaroil)glucósido.

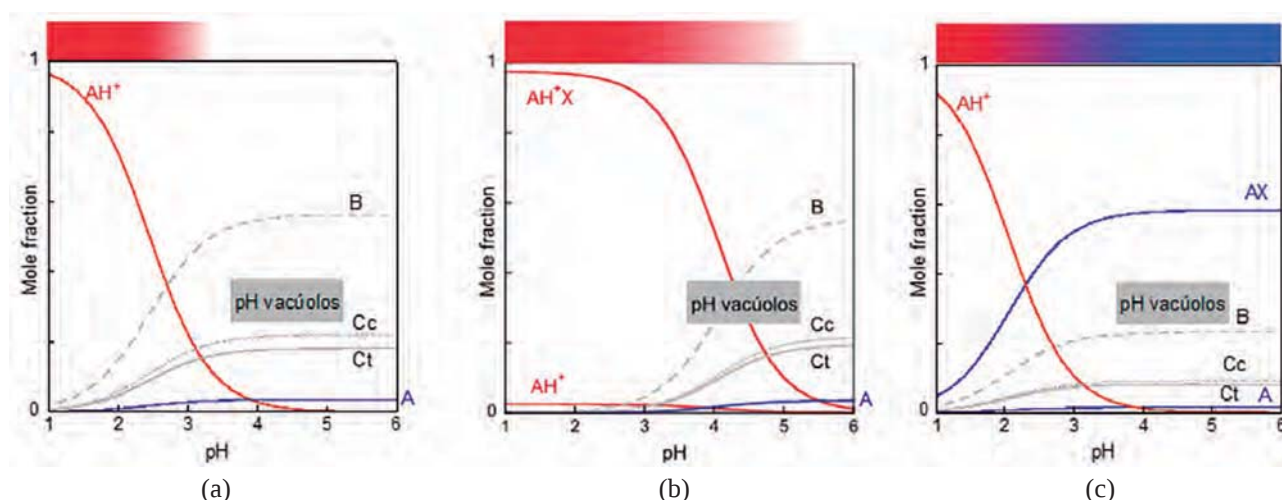


Figura 1 – (a) Distribuição das frações molares da malvidina-3-*O*-(6-*p*-cumaroil)glucósido; (b) o mesmo na presença de uma copigmentação com o catião flavílio com um copigmento de concentração 0,1 M e constante de associação 400 M⁻¹; (c) o mesmo para uma copigmentação com a base quinoidal. Para mais detalhes consultar referência [6].

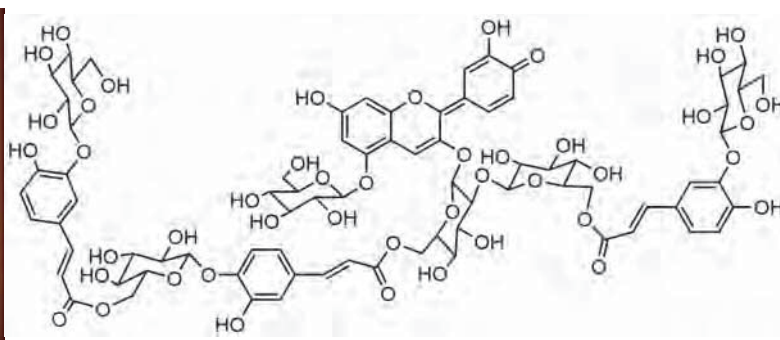


Figura 2 – *Ipomoea tricolor*. As flores são azuis e os botões vermelhos. A antocianina responsável pela cor em ambos os casos é a mesma. Na figura representa-se a base quinoidal [12].

6,37 [12]. Numa experiência muito interessante a flor foi introduzida numa atmosfera de CO_2 e ficou vermelha. Remetida ao ar voltou à cor azul. Neste caso o pK_a da reação $\text{AH}^+ \rightleftharpoons \text{A} + \text{H}^+$ varia no intervalo 6,4–7,7 (previavelmente por volta de 7). Quando se compara o pH da cianidina 3,5-diglucósido ($\text{pK}_a = 3,4$ [13]) com o presente composto verifica-se que a base quinoidal responsável pela cor azul é muito estabilizada, tendo este efeito sido atribuído a uma copigmentação intramolecular.

Uma outra forma das flores obterem a cor azul são as metaloantocianinas. Trata-se de estruturas supramoleculares pela associação de antocianinas, flavonas e metais na proporção 6:6:2 [14–16]. A estrutura desenvolve-se em dois planos sobrepostos cada um com um metal e alternadamente três antocianinas e três flavonas (Fig. 3). Neste caso a antocianina, na sua forma de base quinoidal ionizada, é a que se liga ao metal através dos grupos OH do anel B.

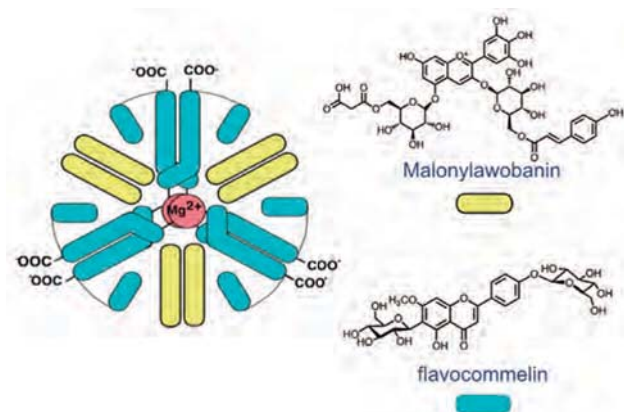


Figura 3 – Estrutura supramolecular que confere a cor azul às flores da *Commelina communis*. Por cortesia da Professora Kumi Yoshida.

1.2. O uso das antocianinas como corantes naturais

Como foi acima demonstrado, as antocianinas isoladas têm uma aplicação limitada como corantes alimentares, porque têm tendência a perderem a cor. Inúmeros investigadores procuraram meios para estabilizar as cores vermelhas e azuis das antocianinas incluindo o uso de misturas de copigmentos com antocianinas. Sendo a copigmentação uma interação não covalente, estas estruturas são muito lábeis e de difícil implementação.

1.2.1. Piranoantocianinas. O novo paradigma

Em 1996 Cameira dos Santos [17], um português que efetuava o seu doutoramento em Montpellier, reportou um

composto vermelho–alaranjado extraído do vinho onde caracterizou a existência de glucósido e *p*-coumaroilglucósido e determinou a massa molecular. A estrutura química desse composto foi posteriormente caracterizada pelo mesmo grupo de investigação [18].

O que caracteriza estes compostos é não hidratarem, o que permite obter uma paleta de cores que é função do pH. Além do mais, a maior parte dos compostos deste tipo foi descoberta nos vinhos tinto e do Porto e por tal são grandes candidatos a serem usados como corantes alimentares. As piranoantocianinas (esquema 4), denominadas vitisinas (de origem na *vitis*) por Bakker, foram o início de um percurso e de uma investigação que tem outros importantes atores portugueses na Universidade do Porto, Victor de Freitas e Nuno Mateus e seus colaboradores, assim como Artur Silva na Universidade de Aveiro [19]. Na figura 3 estão representadas algumas das piranoantocianinas isoladas e posteriormente sintetizadas e caracterizadas por este grupo, assim como a respetiva paleta de cores [20].

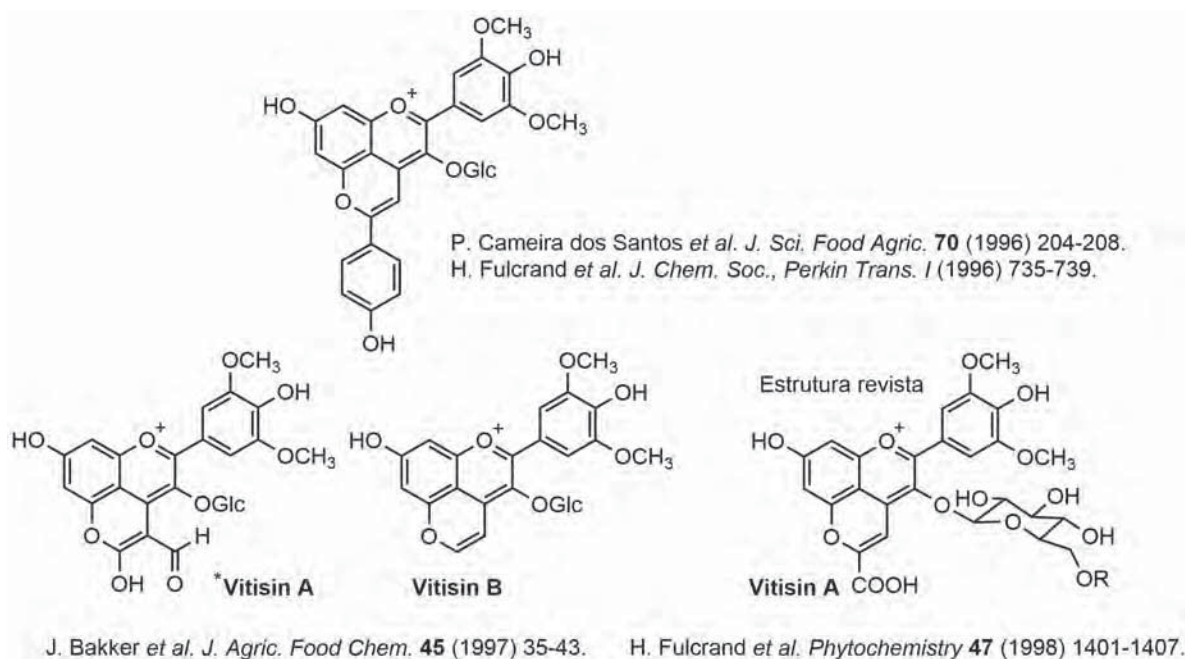
Entrevista a Paulo Cameira dos Santos



1994, com o grupo do “Laboratoire des Polymères”, numa descida do rio Gard em canoa. Na foto, Paulo Cameira dos Santos, Hélène Fulcrand (à direita) e uma outra aluna de doutoramento (à esquerda).

FP: O Paulo esteve na origem da descoberta das piranoantocianinas e é o responsável científico pelo primeiro artigo de 1996. Foi uma descoberta de feliz acaso “serendipity” ou já procurava algo semelhante?

Aquilo a que normalmente se designa “acaso”, dá sempre muito trabalho. Também fizeram essa pergunta ao Alexander Fleming, quando descobriu a penicilina. Quando cheguei a Montpellier, em janeiro de 1992, já tinha combinado com o Michel Moutounet (nessa altura, o Diretor do “Laboratoire des Polymères”) que o tema da minha tese era microfiltração tangencial de vinhos. O Michel propôs-me:



Esquema 4 – As primeiras piranoantocianinas.

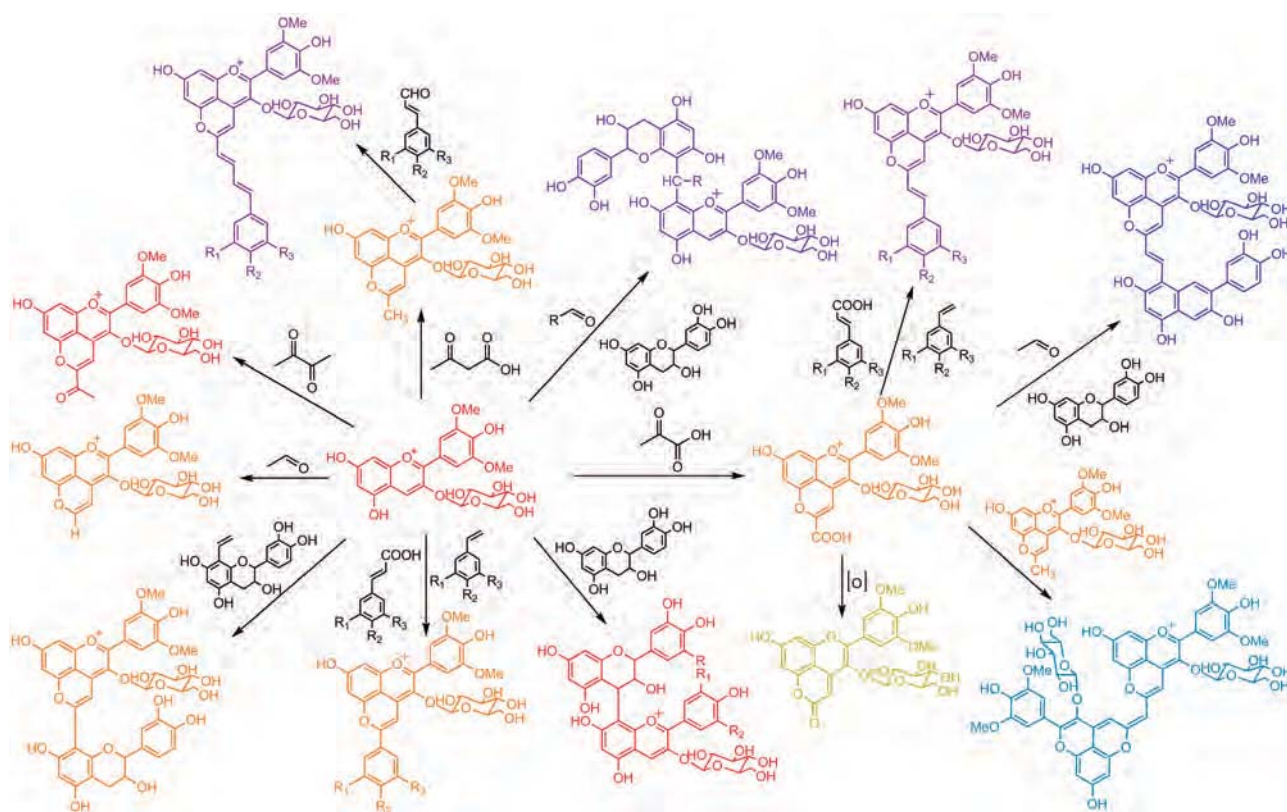


Figura 4 – Derivados de piranoantocianinas obtidos na Universidade do Porto [20]. Por cortesia do Prof. Victor de Freitas.

preferes trabalhar com vinhos brancos? São mais fáceis de filtrar, e assim conseguirás garantir mais resultados em pouco tempo. Eu respondi: não, prefiro os tintos! Têm mais complexidade, é certo, mas eu gosto de enfrentar os touros pelos cornos. Sabia que ele ia entender a expressão, porque a região de Montpellier tem muitas tradições tauromáquicas. Os franceses também gostam mais de ir às corridas quando há forcados portugueses. Claro que eu sabia, das minhas aulas do curso de Engenharia Agro-Industrial, que havia um tema que preocupava os investigadores, que era

encontrar um corante vermelho natural, que fosse estável, resistente às temperaturas de processamento dos alimentos (p. ex. pasteurização), e cuja cor não fosse tão dependente do pH como acontece com as antocianinas. Mas, para ser franco, estava longe de supor que me ia calhar a mim tropeçar com essa molécula. E logo no vinho!

FP: Em 1996 as técnicas analíticas não se encontravam tão desenvolvidas como agora. Conte-nos das dificuldades que passou para chegarem a uma estrutura.

É verdade, mas já naquela altura o laboratório onde eu estava era um bom exemplo em termos de equipamento. Eu dispunha de um equipamento de cromatografia líquida HPLC com um detetor de *Diode Array*, marca Waters. Nessa altura estava também no laboratório uma investigadora australiana, a Elisabeth Waters, que de vez em quando murmurava em tom de brincadeira: “It’s my equipment!”. Mas foi no momento em que surgiu a necessidade de isolar 5 mg da nova piranoantocianina, para fazer RMN de prótão, que as coisas se complicaram em termos de equipamento. Sabíamos que se fosse possível fazer RMN de carbono, as quantidades necessárias seriam bem menores. Mas era muito difícil aceder a uma máquina dessas.

A hipótese mais viável era recorrer ao CNRS de Vernaison (França), onde estava o Prof. Jean Favre-Bonvin. Depois de alguns telefonemas, ele aceitou a fazer RMN de prótão, mas exigiu 5 mg do produto desconhecido, sob a forma liofilizada.

Pelo tamanho dos picos que apareciam em HPLC, calculámos que seriam necessários 600 litros de vinho tinto para se obterem cerca de 8 a 10 mg do produto desconhecido.

Tive uma reunião em Pech-Rouge com o Jean-Louis Escudier (nessa altura, era o Diretor do Centro Experimental de Pech-Rouge), em que esteve também presente o Michel Moutounet, para debatermos que hipóteses havia de conseguir o vinho. Com muita relutância, o Jean-Louis aceitou, e concedeu-nos o vinho. Concentrámos o vinho por osmose inversa e diafiltração, e chegámos a um volume de 20 litros de vinho concentrado. Esse vinho foi depois passado numa coluna de cerca de 6 cm x 80 cm, com enchimento de sílica e recolha automática de frações. Passei uma noite inteira da primavera de 1994 a recolher as frações. Essas frações foram depois concentradas num evaporador rotativo, liofilizadas, e entregues ao Professor Favre-Bonvin, e assim conseguimos chegar à estrutura.

FP: Bakker e Timberlake publicaram uma estrutura da vitisina A que foi posteriormente revista pela sua supervisora Hélène Fulcrand. Seguiu esse processo?

Pouco depois de acabar o curso em 1986, fui trabalhar para o então designado INIA – Estação Vitivinícola Nacional, em Dois Portos, onde já havia bons desenvolvimentos científicos sobre antocianinas com o cunho português, pelos trabalhos da Eng.^a Maria Isabel Spranger. A Eng.^a Isabel viria a ser a minha supervisora de doutoramento (do lado português, porque a minha tese era “mista”). A supervisora francesa foi a Hélène Fulcrand.

Desde finais dos anos 1980, que saíam artigos da Professora Johanna Bakker, identificando “novas” antocianinas em vinhos do Porto (mas todas elas possuíam a estrutura clássica do catião flavílio). A partir de 1997, eu estava em Dois Portos e comentava a esse propósito com a Eng.^a Isabel Spranger, que eram os estrangeiros que faziam os melhores estudos científicos sobre os nossos vinhos. Quando fui para Montpellier, o ritmo de trabalho no Laboratório era intenso, mas os alunos que nunca se divertiam também não eram bem vistos, e a mim também me apetecia ter o “meu” tempo livre. Por isso, nunca cheguei a ter muito tempo para acompanhar essa saga da abordagem ao tema, que estava a ser levada a cabo pela Prof. Johanna Bakker e seus colaboradores da Universidade de Bristol. Apenas



Paulo Cameira dos Santos no verão de 1993, na adega experimental de Pech-Rouge (Narbonne), junto ao filtro tangencial que ficava colmatado com as piranoantocianinas. (INRA, Pech-Rouge - Narbonne)

ouvia comentários de “café”, sobre a descoberta iminente das vitisinas, que supostamente eram o elo perdido para a compreensão da evolução da cor dos vinhos tintos, e que poderiam levar ao Santo Graal da antocianina estável ao pH e à temperatura.

FP: A sua supervisora francesa a Hélène Fulcrand tinha feito o doutoramento com o Prof. Brouillard que por sua vez estava muito empenhado nos estudos de copigmentação. Fale-nos um pouco das histórias que estão na base das descobertas, mas que não são publicáveis.

Desde o tempo do curso de Eng.^a Agro-Industrial que os trabalhos do Prof. Brouillard eram citados, sendo considerado uma referência científica importantíssima por vários Professores. Isto aconteceu nas disciplinas de Fisiologia Vegetal (2.º ano), Bioquímica (3.º ano) e Enologia (5.º ano). Por outro lado, quando cheguei à Estação Vitivinícola Nacional, a Eng.^a Isabel Spranger era Investigadora permanente do quadro. Nessa altura, a Eng.^a Isabel era sócia do “Groupe Polyphénols”, uma sociedade científica muito prestigiada, e até tinha tido um importante cargo na direção do “Groupe” alguns anos antes (não sei exatamente qual). Sendo assim, eu sabia que a Eng.^a Isabel conhecia o Prof. Brouillard, pelo menos enquanto conferencista em certos congressos que o “Groupe” organizava. Mas eu penso até que o conhecia pessoalmente.

Por todas essas razões, quando soube que a Hélène Fulcrand tinha feito o doutoramento com ele, fiquei impressionado e até um pouco atemorizado! Por vezes ouvia-a falar com o Prof. Brouillard ao telefone, mas nunca o cheguei a conhecer pessoalmente. Nessa altura não havia telemóveis, e a Hélène falava entre Montpellier e Estrasburgo pelo telefone fixo, a horas marcadas. Soube que ele ficou bastante cético quando a Hélène lhe deu a notícia da descoberta das novas piranoantocianinas (porque na verdade, nós descobrimos duas sendo uma delas o derivado *p*-coumarilado da outra), e não queria acreditar que tinha sido “ultrapassado”. Essa atitude, creio eu, também era devida ao seu espírito

científico, que exigia provas formais e demonstrações sólidas. Posteriormente reconheceu que seria muito difícil chegar à estabilização do catião flavílio pelo caminho que ele tinha empreendido (que creio que era o da adição de mais resíduos de açúcar à estrutura das antocianinas), e acabou por nos dar os parabéns. Mas os trabalhos do Prof. Brouillard, no campo da copigmentação, serão sempre reconhecidos.

FP: Como era o ambiente científico no final dos anos 90 em Montpellier?

Fiquei muito bem impressionado e surpreendido, em geral, com a sociedade francesa do final dos anos 90, face a alguns preconceitos que eu levava. Os valores civilizacionais eram elevados, preconizava-se a harmonização do trabalho com a vida familiar. As raparigas costumavam ir grávidas para a defesa das teses de doutoramento. Até parecia que isso impressionava positivamente o júri!

Por isso, no *Laboratoire des Polymères*, o ambiente também era ótimo, quer do ponto de vista humano quer científico. A própria arquitetura do edifício facilitava o contacto entre investigadores, e havia muitas zonas de convívio entre investigadores, técnicos e estudantes de doutoramento (“thesards”). Todas as teses eram seguidas de um lanche (era considerado “politicamente incorreto” não o fazer), e todos os Laboratórios eram convidados. Por essa razão, a troca de ideias científicas era enorme.

FP: Havia no laboratório de Montpellier a consciência que tinham aberto um caminho novo que era muito promissor?

Sim, claro! Aproveito para contar outro pequeno episódio. Dado que estavam sempre a chegar novos alunos ao Laboratório, quando eu estava a escrever a tese (finais de 1994), pediram-me para libertar o gabinete inicial e ir para o gabinete de um investigador sénior, o Patrice Pellerin, que estava casado com uma espanhola da Andaluzia. Ele conhecia bem Portugal e dávamo-nos muito bem. O Patrice foi uma das pessoas que viu imediatamente a importância da descoberta. Incentivava-me e ajudava-me com o francês na redação da tese, e chamava à nova molécula “bijou” (que em português quer dizer joia). A alcunha pegou, e de vez em quando as pessoas perguntavam-me pelos corredores: “Paulo, ça va avec le bijou?”



Fotografia do IPV de Montpellier, onde se vê o R/C e os dois andares com vários Laboratórios, e o pátio central ajardinado para convívio entre investigadores e estudantes.

FP: A sua investigação atual no Instituto Nacional de Investigação Agrária e Veterinária derivou para outras áreas. Opção ou circunstâncias da vida?

Sim derivou para outras áreas e, com a perspectiva dos anos, posso dizer: ainda bem!

Claro que ao princípio foi difícil, todos nós temos um pouco de avarentos, como o Gollum do Senhor dos Anéis.

Custava separar-me do meu “bijou”. Mas eu não era químico, mas sim Eng.º Agro-Industrial, e estava a trabalhar na área científica de Viticultura e Enologia, num Instituto público que me pedia para responder às necessidades de investigação da altura, que não eram essas. Mas aprendi muito de química em Montpellier, e tentei sempre seguir os desenvolvimentos subsequentes do tema das piranoantocianinas, o que me deu sempre muita alegria.

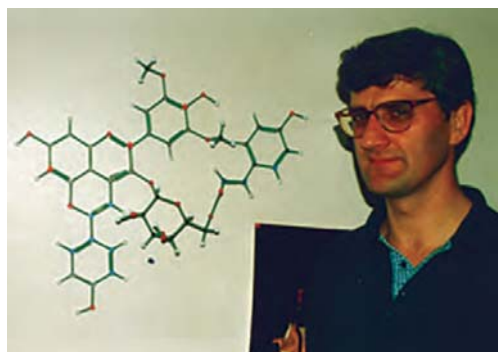


Foto tirada em junho de 1994, quando Cameira do Santos já estava no gabinete de Patrice Pellerin. Vê-se o modelo na nova piranoantocianina, os três anéis e também a glucose esterificada com o grupo *p*-cumaróilo.

Referências

- [1] F. Pina, M.J. Melo, M. Maestri, R. Ballardini, V. Balzani, *J. Am. Chem. Soc.* **119** (1997) 5556–5561.
- [2] N. Basílio, F. Pina, *Molecules* **21** (2016) 1502; F. Pina, Recent Advanced in Polyphenols Research, Vol. 4, A. Romani, V. Lattanzio, S. Quideau (editores), Wiley-Blackwell, 2014.
- [3] Nos saltos de pH reversos a hidratação pode ser mais rápida que a tautomerização porque a respetiva constante de velocidade é proporcional à concentração de protão. Tal não acontece nos saltos de pH diretos.
- [4] Esta fração depende da concentração da antocianina devido a auto-agregação que favorece a formação de Ct; Y. Leydet, R. Gavara, V. Petrov, A. M. Diniz, A. J. Parola, J. C. Lima, F. Pina, *Phytochemistry* **83** (2012) 125–135.
- [5] N. Basílio, V. de Freitas, F. Pina, *et al.* Trabalho em desenvolvimento.
- [6] M.J. Melo, M. Moncada, F. Pina, *Tetrahedron Lett.* **41** (2000) 1987–1991.
- [7] E. Echeverria, J. Burns, H. Felle, *Phytochemistry* **31** (1992) 4091–4095.
- [8] K. Yoshida, T. Kondo, Y. Okazaki, K. Katou, *Nature* **373** (1995) 291.
- [9] H. H. Felle, *Annals of Botany* **96** (2005) 519–532.
- [10] K. Yoshida, M. Mori, T. Kondo, *Nat. Prod. Rep.* **26** (2009) 884–915.
- [11] O. Dangles, R. Brouillard, *Can. J. Chem.* **70** (1992) 2174–2189.

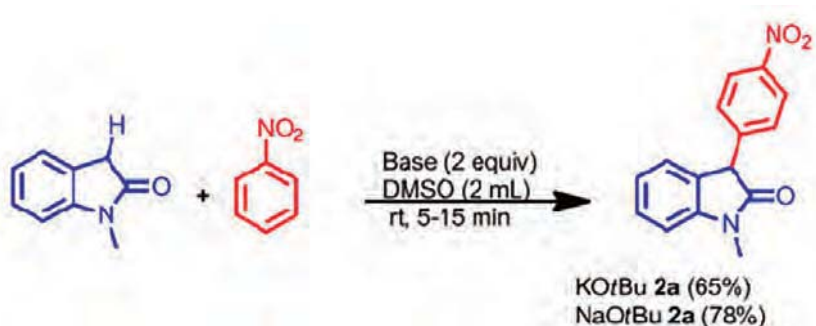
- [12] K. Yoshida, T. Kondo, Y. Okazaki, K. Katou, *Nature* **373** (1995) 291.
- [13] G. Mazza, R. Brouillard, *J. Agric. Food Chem.* **35** (1978) 422–426.
- [14] T. Goto, T. Kondo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **30** (1991) 17–33.
- [15] T. Kondo, K. Yoshida, A. Nakagaya, T. Kawai, H. Tamura, T. Goto, *Nature* **358** (1992) 515–518.
- [16] T. Kondo, K. Oyama, K. Yoshida, *Angew. Chem. Int. Ed.* **40** (2001) 894–897.
- [17] P.-J. C. Santos, J.-M. Brillouet, V. Cheynier, M. Moutouret, *J. Sci. Food Agric.* **70** (1996) 204–208.
- [18] H. Fulcrand, P.-J. C. Santos, P. Sarni-Manchado, V. Cheynier, J. Favre-Bonvin, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, (1996) 735–739.
- [19] J. Oliveira, N. Mateus, A. Silva, V. de Freitas *J. Phys. Chem. B* **113** (2009) 11352–11358.
- [20] J. Oliveira, N. Mateus, V. de Freitas, *Dyes Pigments* **100** (2014) 190–200.

ATUALIDADES CIENTÍFICAS

Reações de acoplamento cruzado sem recurso a metais de transição

O acoplamento cruzado oxidativo de ligações C–H sem recurso a metais de transição tem sido alvo de interesse considerável por parte da comunidade científica na última década para a formação de ligações C–C. Esta abordagem evita o uso de catalisadores metálicos, necessariamente caros, ligandos, substratos pré-funcionalizados, passos adicionais, formação de resíduos tóxicos, e gera água apenas como subproduto das reações. Além disso, as condições de reação suaves toleram grupos funcionais sensíveis, como halogênios, NH e CN, que, numa fase posterior, são cruciais para a síntese de moléculas mais complexas. Os oxindoles 3-substituídos e 3,3-dissubstituídos são unidades estruturais presentes em muitos produtos naturais biologicamente ativos e compostos farmacêuticos. Por exemplo, vários oxindoles 3-substituídos contendo ligações N–H desprotegidas exibem atividade biológica contra uma variedade de distúrbios neurodegenerativos, tumores, HIV e cancro. A síntese destas moléculas geralmente requer dois substratos pré-funcionalizados passíveis de acoplamento e catalisadores de metais de transição, além de temperaturas relativamente elevadas. A síntese de 3-aryl-oxindoles sem recurso a metais de transição tem sido explorada mas os resultados ainda não permitem afirmar que o processo seja competitivo relativamente ao das reações catalisadas.

Recentemente, investigadores do Indian Institute of Science Education and Research, Bhopal, Índia, desenvolveram um protocolo para acoplamento cruzado oxidativo seletivo entre oxindoles e nitroarenos, mediado por NaOtBu, na ausência de catalisadores de metais de transição e sem necessidade de utilização de substratos halogenados, para obtenção de oxindoles 3-substituídos e 3,3-dissubstituídos à temperatura ambiente. O método tolera uma ampla gama de grupos funcionais no nitroareno. Os 3-(nitroaryl)oxindoles obtidos podem ser posteriormente transformados em compostos heterocíclicos mais complexos.



Fontes:

Metal-Free Cross Coupling, http://www.chemistryviews.org/details/ezine/10468412/Metal-Free_Cross_Coupling.html?elq_mid=16997&elq_cid=3941189 (Acedido em 17/05/2017)

Sangit Kumar, Moh. Sattar, Vandana Rathore, Ch. Durga Prasad. **Transition-metal-free chemoselective oxidative C–C coupling of sp^3 C–H bond of oxindoles with arenes and addition to alkene: synthesis of 3-aryl oxindoles, benzofuro- and indoloindoles.** *Chem. Asian J.* **12** (2017) 734–743.

Paulo Mendes
(pjgm@uevora.pt)

