Artigo

As Isatinas do Professor Angelo

Martinez, S. T.;* Ferreira, V. F.

Rev. Virtual Quim., 2017, 9 (3), 1154-1183. Data de publicação na Web: 20 de junho de 2017<http://rvq.sbq.org.br>

The Isatins of Professor Angelo

Abstract: The isatin is an attractive and versatile molecule. This should be the definition of isatin by Professor Angelo C. Pinto, a scientist with the soul of an artist who dedicated part of his career to the chemistry of isatin and used it as a starting material in several new reactions. This small molecule linked his ideas with many new methods in organic synthesis. The purpose of this paper is show how he developed his brilliant work on isatins and associated it with some of his passions.

Keywords: Isatin; Angelo C. Pinto; Angelo da Cunha Pinto; Synthetic methods.

Resumo

A isatina é uma molécula atraente e versátil. Esta deveria ser a definição de isatina pelo Professor Angelo C. Pinto, um cientista com a alma de um artista que dedicou parte de sua carreira à química das isatinas e usou-as como material de partida em diversas metodologias inovadoras. Esta pequena molécula ligou suas ideias a muitos métodos novos em síntese orgânica. O objetivo deste artigo é mostrar como ele desenvolveu seu brilhante trabalho sobre isatinas e associou-as com diversas de suas paixões.

Palavras-chave: Isatina; Angelo C. Pinto; Angelo da Cunha Pinto; Métodos sintéticos.

* Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, Campus do Valonguinho, CEP 24020-150, Niterói-RJ, Brasil.

✉ sabrinatmartinez@yahoo.com.br

DOI: [10.21577/1984-6835.20170069](https://doi.org/10.21577/1984-6835.20170069)

As Isatinas do Professor Angelo

Sabrina T. Martinez,* Vitor F. Ferreira

Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica,
Campus do Valonguinho, CEP 24020-150, Niterói-RJ, Brasil.

* sabrinatmartinez@yahoo.com.br

Recebido em 31 de dezembro de 2016. Aceito para publicação em 18 de junho de 2017

1. As isatinas e os rascunhos do bar
2. O primeiro encontro?
3. Isatinas como modelos
4. Da iodação ao Prêmio Capes
5. A ligação com Portugal via oxindóis, via bagaceira e mais prêmios
6. Isatinas e a paixão pela interpretação de espectros
7. Isatinas, plantas e um quebra-cabeça genial
8. Cetais de isatinas e suas reações
9. Fluoração de isatinas, RMN e ácidos antranílicos
10. Das convolutamidinas aos triptofóis
11. As isatinas do Professor Angelo e os números
12. Conclusão

1. As isatinas e os rascunhos do bar

Pequena, versátil e com duas carbonilas de naturezas distintas, como frequentemente

é definida, a isatina (**1**) (Figura 1) deve ser uma molécula muito atraente. Tal é a beleza da isatina que despertou o interesse de um dos maiores químicos brasileiros, Professor Angelo da Cunha Pinto.

Figura 1. Estrutura química da isatina (**1**)

O Professor Angelo dedicou grande parte da sua pesquisa para dominar a química das isatinas. Na sua extensa lista de publicações (que continua a aumentar) esta molécula de apenas oito carbonos, cinco hidrogênios, dois oxigênios e um nitrogênio, ganhou destaque ao lado dos diterpenos, classe de produto natural muito estudada por ele a partir de extratos de espécies de Velózias. No laboratório 621 do Instituto de Química da

Universidade Federal do Rio de Janeiro, a síntese de isatinas era uma espécie de ritual de boas-vindas aos alunos que trabalhariam com síntese e mesmo aqueles que seguiam a linha de produtos naturais, em um dado momento, sintetizavam a isatina e alguns de seus derivados. O laboratório do Professor Angelo parecia uma fábrica de isatinas (Figura 2).

Figura 2. Algumas das isatinas sintetizadas no laboratório 621 do IQ-UFRJ (Foto: Sabrina Martinez)

Mas não era apenas no laboratório que o Professor Angelo pensava em isatinas. Até mesmo no bar, entre uma cerveja e outra, era só surgir uma ideia que ele rascunhava

em um guardanapo de papel uma reação (Figura 3). Certamente, muitos projetos tiveram sua origem no bar.

Figura 3. Guardanapo do bar com rascunhos de reações (Foto: Sabrina Martinez)

Assim, ele explorou a reatividade das isatinas das mais diversas maneiras, como em reações de substituição eletrofílica aromática, condensação à carbonila, acoplamento oxidativo, clivagem oxidativa, redução e etc. Muitos produtos destas reações foram ensaiados por seus colaboradores para diversas atividades biológicas.¹⁻⁴ Com as isatinas, o professor Angelo ganhou prêmios, alcançou certa liderança nacional e internacional, e ocupou as principais posições em *rankings* de publicações no Brasil.

Sempre muito preocupado com a formação dos estudantes, investigou mecanismos de reações, analisou e caracterizou suas isatinas das mais diversas formas (por exemplo, cromatografia líquida de alta eficiência, cromatografia contra-corrente, cromatografia em fase gasosa acoplada a espectrometria de massas e ressonância magnética nuclear), procurando sempre proporcionar aos seus orientados uma base sólida de conhecimento.

O objetivo deste artigo é mostrar como

ele desenvolveu seu brilhante trabalho sobre isatinas e associou-a com algumas de suas paixões. Cada metodologia estabelecida ou molécula produzida serviu para vencer alguma dificuldade surgida em trabalhos anteriores ou para sintetizar intermediários que teriam suas reatividades estudadas. Neste trabalho não serão citadas todas as publicações do Professor Angelo em isatinas, um revisão sobre a química das isatinas no Brasil, onde se encontram detalhes de um grande número de publicações do Professor Angelo, foi realizada por Bárbara Vasconcellos da Silva na publicação intitulada "*Isatin, a versatile molecule: Studies in Brazil*".⁵

2. O primeiro encontro?

Na primeira publicação do professor Angelo em periódico científico (Figura 4), em 1977, realizada com o seu orientador de mestrado Richard A. Hollins, a isatina está presente.⁶

Figura 4. Parte da primeira página do artigo publicado em 1977 pelo professor Angelo (adaptado de ref. 6)

Os autores exploraram a reatividade química da fenotiazina **2**, na qual é possível observar a presença no núcleo isatínico, destacado em azul na Figura 5. Esta similaridade estrutural motivou os autores a iniciar as reações com a isatina (**1**).

A publicação de 1977 foi, talvez, o

prelúdio para a relação entre o Professor Angelo e as isatinas. A partir deste ponto, ele modificou metodologias de síntese, obteve maiores rendimentos e passou a usar as isatinas como modelo para diversas reações e estudos de elucidação estrutural.

Figura 5. Estrutura química da fenotianzina (**2**)

3. Isatinas como modelos

Para uma molécula ser um bom modelo em reações químicas é importante que, além de versátil, seja obtida em grande quantidade e com baixo custo. Se este modelo possuir substituintes retiradores e/ou doadores de

elétrons, se torna ainda mais interessante. Neste contexto, dominar a síntese de isatinas e de seus derivados e entender seu mecanismo de formação, se tornou um dos objetivos do professor Angelo. A Figura 6 exemplifica a versatilidade da isatina, o que a torna um excelente modelo químico.

Figura 6. Exemplos de reações que podem ser realizadas na molécula da isatina

Sandmeyer desenvolveu a metodologia geralmente usada para a síntese de isatinas, a qual consiste na ciclização de isonitrosoacetanilidas em meio ácido (Esquema 1).⁷ Com o objetivo de aumentar o rendimento da etapa de formação das isonitrosoacetanilidas a partir de anilinas, o

grupo do Professor Angelo introduziu uma modificação nesta etapa com a adição de etanol como co-solvente da reação. Esta modificação resultou em um processo mais limpo, devido à redução de resíduos, e no aumento da solubilidade das anilinas no meio de reação.⁸

Esquema 1. Formação de isonitrosoacetanilidas, com adição de etanol ao meio de reação, e ciclização em meio ácido

A metodologia de ciclização desenvolvida por Sandmeyer, além de apresentar problemas, pois não permite a ciclização de isonitrosoacetanilidas que contêm grupos doadores de elétrons no anel aromático, não tinha o seu mecanismo esclarecido, gerando dúvida sobre os intermediários e os possíveis caminhos. Esses pontos foram vistos pelo Professor Angelo, certamente, como desafios a serem vencidos.

Para contornar os problemas da ciclização de intermediários contendo grupos doadores de elétrons para a formação de isatinas, o

Professor Angelo e seus colaboradores desenvolveram uma metodologia de ciclização utilizando líquidos iônicos. A ciclização com o líquido iônico bis(trifluorometanosulfonil)imidato de 1-*n*-butil-3-metilimidazólio (BMI.NTf₂) em ácido fluorobórico (HBF₄) forneceu isatina 3-oxima (**4**) em rendimentos variados, conforme apresentado no Esquema 2.⁹ Este foi o primeiro trabalho a relatar a síntese de **5** e **6** em uma única etapa a partir das isonitrosoacetanilidas correspondentes (**3**).

Esquema 2. Ciclização de isonitrosoacetanilidas em líquido iônico

Com relação à falta de esclarecimento sobre o mecanismo da ciclização de Sandmeyer, o Professor Angelo e seus colaboradores realizaram o estudo através de “*electrospray ionization tandem mass spectrometry*” para monitorar os intermediários da reação.¹⁰ Na literatura encontram-se duas propostas de mecanismos: a proposta de Sandmeyer, na

qual ocorre a formação do intermediário **7** (caminhos **a** e **b**), e a proposta de Piozzi e Favini, com a formação dos intermediários **8**, **9** e **10** (caminhos **c**, **d** e **e**). Segundo estes autores, o intermediário **9** encontra-se em equilíbrio, via tautomerismo, com o intermediário **10** (caminho **f**) e produz a imina **7** (caminho **e**), como ilustrado no Esquema 3.

Esquema 3. Intermediários propostos para a ciclização da isonitrosoacetanilida

No estudo com espectrometria de massas realizado pelo professor Angelo e seus colaboradores, quando o composto **3** foi colocado na mistura $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (1:1) o principal íon detectado possui m/z 165, ou seja, corresponde ao reagente protonado ($[\mathbf{3} + \text{H}]^+$). Enquanto que **3** em H_2SO_4 aquoso resultou em um espectro de massas com três principais cátions no tempo de 0,7 segundos de reação: $[\mathbf{7} + \text{H}]^+$ (m/z 147,0550; m/z 147,0558 calculado); $[\mathbf{13}]^+$ (m/z 166,0502; m/z 166,0504 calculado) e o íon que corresponde ao composto **3** protonado (m/z 165).¹⁰

No tempo de 0,7 - 1,4 segundos de reação o íon de m/z 166,0663, referente ao intermediário **13**, prevaleceu no espectro. Além disso, após 1,4 segundos de reação um íon de m/z 165 com um novo padrão de fragmentação tornou-se a espécie dominante no espectro, íon referente ao intermediário **12**. Essas mudanças confirmam uma progressão da reação.¹⁰

O Esquema 4 apresenta uma proposta mecanística de ciclização com base nos espectros de massas obtidos. O íon de m/z 165 é formado pela *N*-protonação em ácido sulfúrico ($[\mathbf{3} + \text{H}]^+$). Em seguida, os elétrons π do anel aromático atacam o carbono eletrofílico ligado ao nitrogênio protonado formando o íon m/z 165 (**11**), que sofre rearranjo e libera água para formar o íon m/z 147. Este ao ser atacado por uma molécula de água produz um novo intermediário de m/z 165 (**12**), que através do ataque de uma nova molécula de água e liberação de NH_3 forma m/z 166 (**13**). Finalmente, a isatina protonada (m/z 148) é formada em alto rendimento após 1 minuto de reação. A detecção dos íons **12** e **13**, conforme o Esquema 4, apoia plenamente o mecanismo proposto por Sandmeyer para a ciclização (caminhos **a** e **b**). Além disso, a nitrila (**8**) foi sintetizada e submetida às condições de ciclização de Sandmeyer, mas não produziu a isatina (**1**).¹⁰

Esquema 4. Proposta de ciclização com base nos intermediários detectados por espectrometria de massas

4. Da iodação ao Prêmio Capes

Moléculas contendo halogênios, como cloro, bromo e iodo, são de extrema importância não apenas pela atividade biológica que muitas vezes desempenham, mas também porque abrem um leque de possibilidades para outras reações, como reações de acoplamento cruzado carbono-carbono.

As reações de acoplamento cruzado constituem uma classe de reações de grande interesse em síntese orgânica, pois possibilitam construções de novas ligações, em especial as do tipo carbono-carbono, difíceis de serem obtidas por outros meios.¹¹

A importância é tal que em 2010 os pesquisadores Richard Heck, Ei-Ichi Negishi e Akira Suzuki foram laureados pela Academia Real de Ciências da Suécia com o Prêmio Nobel de Química, por suas contribuições à química de acoplamento cruzado em reações catalisadas por paládio para a formação de ligações carbono-carbono.¹¹

Neste contexto, reações de iodação de isatinas foram estudadas pelo grupo do Professor Angelo com a utilização de solução aquosa de dicloriodato de potássio (KICl₂). As isatinas contendo o átomo de iodo, 5-iodo-isatina (**14**) e 5-metil-7-iodo-isatina (**16**), foram obtidas em excelentes rendimentos (97 e 95%, respectivamente), porém requeriam longos tempos reacionais (Esquema 5).¹²

Esquema 5. Método para iodação de isatinas com solução aquosa de KICl_2

Não há relatos na literatura da síntese da 5-metil-7-iodo isatina (**16**) anterior a esta publicação. Ao explorar este ótimo modelo, no ano seguinte, o Professor Angelo e seus colaboradores publicaram o acoplamento cruzado via reação de Sonogashira-Heck-Cassar do derivado iodado da isatina ao

ferroceno (bis (η^5 -ciclopentadienil)ferro(II)).¹³ Ao reagir o cetal da 5-metil-7-iodo isatina (**17**) com o ferrocenilacetileno (**18**) na presença de catalisador de paládio, o produto de acoplamento **19** foi obtido em 94% rendimento (Esquema 6).¹³

Esquema 6. Acoplamento via reação de Sonogashira-Heck-Cassar

A carbonila cetônica da isatina pode ser reduzida para a obtenção de oxindóis (**20**) por diversos métodos, por exemplo, a redução em meio ácido, empregando Zn e HCl (redução de Clemmensen) ou hidrogenação catalítica (H_2 , Pd/C, HCl/HOAc); em meio básico, com hidrazina, etilenoglicol e uma base inorgânica, como NaOH ou KOH (redução de Wolff-Kishner); em meio neutro,

transformando a carbonila em um tiocetal, utilizando um ditiol e ácido de Lewis como catalisador, e em seguida, removendo o tiocetal por redução com níquel de Raney.¹⁴ No laboratório do professor Angelo a metodologia clássica adotada para a formação de oxindóis era a redução de Wolff-Kishner (Esquema 7).

Esquema 7. Redução de Wolf-Kishner da isatina para obtenção do oxindol (**20**)

A síntese de ferroceniloxindóis (**22-30**) com potencial atividade anticâncer foi realizada reagindo oxindóis (**20**) com carboxaldeído ferroceno (**21**) em presença de

KOH como catalisador. Os produtos majoritários foram aqueles que apresentaram a configuração *E* (Esquema 8).¹⁵

Esquema 8. Síntese de ferroceniloxindóis (**23-31**) a partir de oxindóis com diferentes substituintes no anel aromático

A geometria dos isômeros **22a** e **22b** foi determinada por experimentos de nOe e NOESY. O experimento de NOESY do composto **22a** mostrou uma correlação entre o H-1 e o H-2' do anel ciclopentadienil, revelando a configuração *E* do isômero.

Enquanto que no experimento com o isômero **22b** foi observado um aumento de 2,15% do pico correspondente ao H-1 ao irradiar o H-8, o que confirma a configuração do isômero *Z* (Figura 7).¹⁵

Figura 7. Interações NOESY e nOe para **22a** e **22b** (adaptado de ref. 15)

Determinada a geometria dos isômeros, foram realizados estudos eletroquímicos. O comportamento redox dos isômeros *E* e *Z* dos ferroceniloxindóis foi determinado por voltametria cíclica a temperatura ambiente em acetonitrila-TBAPF₆. Estes estudos

mostraram que os isômeros *Z* são mais facilmente oxidados do que os correspondentes *E*.¹⁶

Também foram avaliados os efeitos dos compostos na migração de células de câncer de mama humano utilizando ensaios do

modelo de cicatrização *in vitro* (*wound healing*) e da Câmara de Boyden.¹⁶ Os isômeros de configuração Z foram mais ativos na inibição da migração celular. Os resultados indicam que o isomerismo Z/E pode, em princípio, ter um importante papel não apenas no potencial redox, mas também nas propriedades biológicas.¹⁶

Os estudos sobre ferroceniloxindóis

citados fazem parte da tese intitulada “Síntese de ferroceniloxindóis e o estudo da cloração de derivados de isatina com ácido tricloroisocianúrico”, que concedeu ao Professor Angelo e a Bárbara Vasconcellos da Silva o Prêmio Capes de Tese do ano de 2011. A referida tese foi defendida em 2010 no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro (Figura 8).

Figura 8. Prêmio Capes de Tese 2011 (Foto: Arquivo pessoal Bárbara V. Silva)

5. A ligação com Portugal via oxindóis, via bagaceira e mais prêmios

O Professor Angelo nasceu na cidade de Marco de Canaveses, em Portugal. Além da ligação de sangue e afetiva que possuía com muitos portugueses e do orgulho pela bagaceira produzida por sua mãe, estabeleceu colaborações científicas com pesquisadores portugueses através de derivados de isatinas. Em 2012, publicou em colaboração com pesquisadores da Universidade de Aveiro resultados da

aminação de Buckwald-Hartwig realizada entre derivados metilados de oxindóis (**32**) e porfirinas contendo o grupo amino (**31**) (Esquema 9).¹⁷

Membro titular da Academia Brasileira de Ciências desde 1997, o Professor Angelo tem uma invejável lista de prêmios, dentre eles a Grã-Cruz da Ordem Nacional do Mérito Científico. Prêmio recebido ao lado do presidente da república em 2004, Luís Inácio Lula da Silva, e do ministro de ciência, tecnologia e inovação, Eduardo Campos (Figura 9).

Esquema 9. Reação de Buckwald-Hartwig entre oxindóis e isatinas

Figura 9. Professor Angelo recebe a Grã-Grúz da Ordem Nacional do Mérito Científico

Em 2013, o Prêmio de Primeiro Lugar de Reconhecimento Técnico no Encontro Nacional de Inovação em Fármacos e Medicamentos (Enifarmed) integrou a lista, obtido com a Professora Bárbara Vasconcellos da Silva, pela síntese do fármaco sunitinibe (**34**) (Figura 10) a partir do

5-fluoroxindol. Este fármaco foi aprovado em 2006 pelo FDA (*Food and Drugs Administration*) para o tratamento de carcinoma de células renais e de tumores do estroma gastrointestinal.¹⁸ Em 2011, também foi aprovado para o tratamento de câncer pancreático raro.¹⁹

Síntese do sunitinibe

Autores: Ângelo C. Pinto e Bárbara V. Silva

O sunitinibe pertence à classe dos oxindóis e atua inibindo as proteínas tirosina quinase. Em janeiro de 2006, o FDA aprovou o malato de sunitinibe (Sutent®) da Pfizer para o tratamento de carcinoma de células renais e de tumores do estroma gastrointestinal. Em 2011, também foi aprovado para o tratamento de câncer pancreático raro. O sunitinibe é um medicamento de alto custo. Uma caixa com 28 comprimidos, contendo 50 mg do princípio ativo, pode custar até R\$ 18 mil. Embora esteja registrado perante a Anvisa, não está padronizado em nenhum protocolo do SUS. Por este motivo, é alvo constante de ações judiciais.

Este trabalho teve como objetivo a preparação do sunitinibe, empregando rota sintética eficiente e de baixo custo. O primeiro passo foi a preparação do núcleo pirrol do sunitinibe, ou seja, o 2-terc-butil-4-etil-3,5-dimetil-1H-pirrol-2,4-dicarboxilato, reagindo o acetatoacetato de terc-butila com nitrito de sódio em ácido acético, e em seguida, com hidrogênio 50 psi, Pd/C 10 % e acetoacetato de etila, formando o produto em 79 % de rendimento.

O 2-terc-butil-4-etil-3,5-dimetil-1H-pirrol-2,4-dicarboxilato foi o material de partida para a preparação do etil-5-formil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato em 82 % de rendimento, empregando TFA e TOF. A hidrólise do grupo éster do etil-5-formil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxilato foi efetuada na presença de LiOH ou de KOH, levando ao ácido 5-formil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico em 87 % ou 92 % de rendimento, respectivamente.

O passo seguinte foi a obtenção da N-(2-(dietilamino)etil)-5-formil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida a partir do ácido 5-formil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico em 92 % de rendimento. Para a ativação da carbonila foi usado o sistema HOBt/EDC e, após a ativação, foi feito o acoplamento com o N, N-dietiletano-1,2-diamino. Em paralelo com a obtenção da N-(2-(dietilamino)etil)-5-formil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida, foi realizada a preparação do 5-fluoro-2-oxindol, utilizando o método de Wolff-Kishner, que consistiu no tratamento da 5-fluoro-isatina com hidrazina hidratada, gerando a respectiva hidrazona, que por sua vez reagiu com KOH em etilenoglicol fornecendo o oxindol em 67 % de rendimento.

A última etapa foi a condensação do 5-fluoro-2-oxindol e a N-(2-(dietilamino)etil)-5-formil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida para a obtenção do sunitinibe. A reação passou-se na presença das bases pirrolidina ou KOH, gerando o sunitinibe em 93 % de rendimento.

Nesta rota sintética, foram feitas substituições de reagentes e modificações das condições de algumas reações, de modo que os intermediários e produto final foram obtidos em rendimentos iguais ou superiores ao descrito na patente e na literatura científica. O rendimento global da reação descrito na patente, considerando apenas as etapas de preparação do 2-terc-butil-4-etil-3,5-dimetil-1H-pirrol-2,4-dicarboxilato até o sunitinibe, foi de 49,3 %, enquanto, neste trabalho, o rendimento global foi de 51,6 %.

Bárbara Vasconcellos

Figura 10. Estrutura química do sunitinibe e resumo da rota sintética (adaptado de ref. 18)

6. Isatinas e a paixão pela interpretação de espectros

Um apaixonado por mecanismos de fragmentação por espectrometria de massas,

o Professor Angelo publicou diversos trabalhos sobre terpenos nesta área. Ele não podia ver um aluno com um espectro de massas que saia rabiscando em qualquer pedaço de papel (Figura 11). Não se dava por satisfeito até encontrar os íons e, se isso não acontecia enquanto estivesse no laboratório,

ao ir embora memorizava os picos que faltavam para rabiscar durante o seu trajeto no ônibus. Aliás, andar de ônibus e não ter celular eram marcas do Professor Angelo.

No trabalho sobre cloração de isatinas com ácido tricloroisocianúrico (ATCI), com os seus colaboradores, propôs os mecanismos de fragmentação de massas como no Esquema 10.²⁰

Figura 11. Rascunhos de fragmentação de massas do Professor Angelo (Foto: Sabrina Martinez)

Esquema 10. Espectro de massas e mecanismo proposto para a fragmentação do íon de m/z 195 (Adaptado de ref. 20)

Sua paixão por interpretar os espectros de ressonância magnética nuclear também era evidente. A pergunta “Saiu o espectro?” era frequentemente feita por ele, mesmo enquanto realizava o seu ritual de dar voltas nas bancadas do laboratório e de bater a mão na porta e na cabeça quando entrava ou saía do laboratório 621. Nos programas de computador, era incapaz de abrir um espectro ou de desenhar uma estrutura

química, mas sua disposição e talento para interpretar espectros eram invejáveis.

Ao publicar na área da educação o artigo intitulado “Síntese de 5-nitro-isatina e 5-cloro-isatina a partir da isonitrosoacetanilida” foram comparados e discutidos, de forma didática, os espectros das isonitrosoacetanilidas e das isatinas correspondentes, conforme Figura 12.²¹

Figura 12. (A) Espectro de RMN ¹H da isonitrosoacetanilida. (B) Espectro de RMN ¹H da isatina. (Adaptado de ref. 21)

7. Isatinas, plantas e um quebra-cabeça genial

Um admirador das plantas e dos pássaros, quem teve a oportunidade de fazer uma coleta ou simplesmente caminhar pelo campus da cidade universitária da UFRJ com o Professor Angelo jamais esquecerá: parava, olhava, pegava folhas, colocava sementes no bolso e contextualizava acerca de metabólitos secundários. Em 2006, foi um dos responsáveis pela organização da agenda do Instituto de Química da UFRJ cujo tema foi “Árvores Brasileiras do Campus do Fundão”

(Figura 13, esquerda). Na sua sala era frequente encontrar partes de vegetais que havia coletado (Figura 13, direita).

Como relacionar as isatinas com sua paixão pelas plantas não apenas pelo fato de a isatina ser um produto natural? Montou um verdadeiro quebra-cabeça com a síntese de alcaloides isoquinolínicos (**35** e **36**, Figura 14) pertencentes a espécies da família Amaryllidaceae a partir de isatinas. Neste trabalho, as isatinas ofereceram a oportunidade de investigar requisitos estruturais e efeitos dos substituintes em reações de acoplamento.²²

Figura 13. Esquerda: Capa da agenda do IQ-UFRJ 2006 (Foto: Bárbara V. Silva). Direita: Partes de vegetais que o Professor Angelo guardava em sua sala (Foto: Sabrina Martinez)

Figura 14. Alcaloides isoquinolínicos sintetizados pelo grupo do Professor Angelo. O alcaloide **35b** é desconhecido como produto natural

Conforme a retroanálise realizada pelos autores (Esquema 11), a primeira etapa da síntese consiste na reação de *N*-benzilação da isatina para a formação do intermediário

sintético **40**. A ciclização de **40** fornece o intermediário **39**. Este por sua vez, através de reações de redução e oxidação gera os alcaloides **35** a **38**.

Esquema 11. Retroanálise para a formação dos alcaloides isoquinolínicos

As reações de *N*-alquilação foram estudadas pelo grupo do Professor Angelo em 1998, usando hidreto de cálcio em DMF (Esquema 12).²³ A metodologia desenvolvida é eficiente para a preparação de *N*-alquilisatinas substituídas na posição 7 por grupos retiradores de elétrons (**44a-d**). Estes resultados e a experiência adquirida pelo

grupo serviram como alicerce para a síntese do intermediário **40**.

A próxima etapa de síntese para a obtenção do intermediário **39** consistiu na ciclização dos derivados halogenados **40**, através de reações do tipo Heck (Esquema 13).

Esquema 12. Reação de *N*-benzilação da isatina utilizando CaH_2

Esquema 13. Ciclização do tipo Heck dos derivados *N*-benzil isatinas (**40**)

O estudo deste tipo de reação pelo grupo do Professor Angelo foi publicado no ano 2000, quando realizou reações análogas de ciclização catalisadas por paládio na ausência de ligantes de fosfinas para a síntese de derivados de oxopirrol[3,2,1-*de*]fenantridinas **46a-e** (Esquema 14), verificando que a metodologia tolera grupos

aromáticos tanto com substituintes doadores de elétrons quanto com retiradores de elétrons.²⁴ Este estudo revelou a necessidade de transformar a carbonila cetônica do intermediário **40** em cetais de espirodioxolano **45** para facilitar a formação da ligação biaril catalisada por paládio.²⁴

Esquema 14. Formação do cetal e ciclização catalisada por paládio

Um detalhe deste trabalho é que as condições de reação foram realizadas conforme o Professor Angelo gostava, de maneira simples, “sem frescura” como costumava classificar as reações que não necessitavam de maiores cuidados, como o uso de solvente anidro ou atmosfera inerte.

A rota sintética estabelecida no ano 2000 foi, sem dúvida, a base para sintetizar o intermediário **39**, conjunto de análogos de alcaloides da família Amaryllidaceae, obtido a partir da hidrólise em meio ácido do cetal dioxolano **46** (Esquema 15).²²

Esquema 15. Hidrólise do cetal dioxolano **46** para gerar os derivados **39a-c**

Com o composto **39** em mãos, a atenção foi voltada para a redução das carbonilas presentes no anel indólico para a obtenção de **35** (Esquema 16).

A redução de núcleos análogos foi

realizada em *N*-acil isatinas **47** com o complexo $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ a temperatura ambiente para a obtenção de *N*-alquil indóis **48** (Esquema 17). Os produtos foram obtidos em altos rendimentos.²⁵

Esquema 16. Redução do anel indólico para obtenção dos alcaloides **35**

Esquema 17. Redução das carbonilas presentes no anel indólico com o complexo $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$

Ao reduzir o intermediário **39** com o complexo $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$, obteve-se a mistura dos compostos **35** e **36** (Esquema 18). Ao oxidar os alcaloides **35** e **36** obtêm-se os alcaloides

37 e **38**, respectivamente. Além disso, a partir da oxidação de **38**, foi possível obter o alcaloide **37**.²²

Esquema 18. Obtenção dos alcaloides isoquinolínicos **35-38** a partir do intermediário **37** (adaptado de ref. 22)

8. Cetais de isatinas e suas reações

Como pôde ser visto nos trabalhos realizados sobre o acoplamento via reação de Sonogashira-Hack-Cassar e nas extensões de reações do tipo Heck, apesar de as moléculas que contêm carbonilas cetônicas possuírem um leque de possibilidades para a realização de reações, (tais como reações de condensação, redução, adição, entre outras),

a carbonila cetônica da isatina deve estar protegida para permitir que as reações sejam realizadas em outra parte da molécula.

Metodologias de cetalização da isatina foram estabelecidas pelo grupo do Professor Angelo ao utilizar energia de micro-ondas (MO) e argilas, principalmente a montmorilonita (Esquema 19).²⁶ Em seguida, verificou o efeito de micro-ondas na estrutura cristalina e na atividade catalítica de argilas.²⁷

Esquema 19. Proteção da carbonila cetônica da isatina, empregando etilenoglicol para obtenção dos cetais dioxolano (**50**), e 1,3-propanodiol para obtenção do cetal dioxano (**51**)

Obter estes derivados de maneira simples, rápida e em alto rendimento é importante não apenas do ponto de vista sintético, mas também do ponto de vista farmacológico, uma vez que os cetais dioxolanos **50** apresentaram atividade hipnótica e sedativa.²⁸

Cetais de isatinas serviram como modelo para explorar a redução seletiva com borohidreto de sódio (NaBH_4). A carbonila endocíclica de etil espiro-3,3-(etilenodioxi)-2-oxindóis **52** foi reduzida seletivamente com

NaBH_4 em metanol para produzir derivados de α -hidroxiacetofenonas **53**.²⁹ A abertura do anel heterocíclico, por sua vez, com NaBH_4 em tetrahidrofurano produziu derivados de espiro-3,3-(etilenodioxo)-2-hidróxi-indolinas etil éster **54** (Esquema 20).²⁹

Cetais de isatinas contendo o grupo azida **58** foram submetidos à reação de cicloadição 1,3 dipolar para a síntese de triazóis **59**, através da reação do tipo click (Esquema 21).³⁰

Esquema 20. Reatividade do cetalo de isatina **52** frente aos sistemas $\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$ e NaBH_4/THF

Esquema 21. Formação de triazóis conjugado com o núcleo isatinico

9. Fluoração de isatinas, RMN e ácidos antranílicos

A *gem*-difluoração de *N*-acil isatinas **60** com dietilaminotrifluoreto de enxofre (DAST) em diclorometano transformou isatinas nos correspondentes *N*-acil-3,3-difluór-2-oxoindóis **61** (Esquema 22).³¹

Esquema 22. Fluoração de isatinas com DAST

Com a metodologia de fluoração estabelecida, esta consistiu na primeira etapa do estudo que descreve a versatilidade sintética dos derivados de *N*-acil-3,3-difluor-2-oxoindóis (**66-71**).³² Através da reação destes com diferentes nucleófilos promoveu-se a abertura do anel heterocíclico, levando à formação de vários produtos (Esquema 23).

Foram obtidos os ácidos 2-(2-*N*-acilfenil)-2,2-difluoracéticos (**72-75**) e os ésteres (**76-**

81), as amidas 2-(2-*N*-acilfenil)-2,2-difluoracetamidas (**80-99**) e difluortiossemicarbazidas (**100-104**), a partir da reação com água e álcoois, aminas e glicina e tiossemicarbazidas correspondentes.³² A ciclização catalisada por ácido das difluortiossemicarbazidas forneceu as correspondentes *N*-(2-((5-aminoaril-1,3,4-tiadiazol-2-il)difluormetil)-4-(*R*)-fenil)acetamidas (**105-109**).

Esquema 23. Reação de *N*-acil-3,3-difluor-2-oxoindóis (**66-71**) com diferentes nucleófilos

Recentemente, o Professor Angelo e seus colaboradores publicaram na área de educação a respeito de ressonância magnética nuclear de substâncias organofluoradas. Neste artigo foram discutidos os padrões clássicos de

acoplamento de primeira ordem nos espectros de RMN de ¹H e de ¹³C e os efeitos do núcleo de flúor em diferentes ambientes químicos e magnéticos, quase todas as substâncias apresentadas são precursoras ou derivadas de isatinas (Figura 15).³³

Figura 15. Compostos fluorados, derivados ou precursores da isatina, presentes na publicação

Os ácidos antranílicos **117** e **118** foram sintetizados através da oxidação da isatina em presença de peróxido de hidrogênio e hidróxido de sódio.³⁴ Os rendimentos variaram entre 51 e 97%, e o tempo de

reação de 15 a 45 minutos. No total, foram obtidos 16 ácidos antranílicos (Esquema 24).

Alguns derivados do ácido antranílico (**124**) são biologicamente ativos, como é o caso do ácido mefenâmico (**125**) e da furosemida (**126**) (Figura 16).

Esquema 24. Síntese de ácidos antranílicos em presença de peróxido de hidrogênio e hidróxido de sódio

Figura 16. Ácido antranílico e derivados farmacologicamente ativos

10. Das convolutamidinas aos triptofóis

A primeira síntese da convolutamidina A (**131**) foi realizada pelo grupo do Professor Angelo a partir da *p*-nitro anilina (**127**).

Através de reações de bromação, desaminação reductiva e ciclização da correspondente isonitrosoacetanilida (**129**), chegou-se ao precursor óbvio da convolutamidina A, a 4,6-dibromo-isatina (**130**). Este precursor foi condensado à acetona para a formação da convolutamidina A na sua forma racêmica (Esquema 25).⁸

Esquema 25. Síntese da convolutamidina A a partir da *p*-nitro anilina

Na mesma publicação, o isômero de posição **133** da convolutamidina A foi sintetizado através da bromação da isatina

(**1**), para a formação da 5,7-dibromo-isatina (**132**), seguida da condensação aldólica com a acetona (Esquema 26).⁸

Esquema 26. Síntese do isômero de posição da convolutamidina A

Estabelecida a metodologia de síntese da mistura racêmica da convolutamidina A e do seu isômero de posição, foi realizada a síntese quiral. A primeira síntese total da (*R*)-convolutamidina A (**131**) foi realizada pelo Professor Angelo e seus colaboradores com 99% de excesso enantiomérico (Esquema 27).³⁵

Derivados da convolutamidina A foram substratos para a síntese de triptofóis **135**,

estes possuem um esqueleto indólico e uma cadeia lateral hidroxietila ligada ao carbono 3 que pode apresentar α - e/ou β - substituintes. A síntese dos triptofóis foi realizada a partir da redução com solução de BH₃.THF (Esquema 28).³⁶

Um mecanismo simplificado de reação para a obtenção de triptofóis pela redução de adutos aldólicos de isatinas com BH₃.THF pode ser visto no Esquema 29.³⁶

Esquema 27. Síntese da *(R)*-convolutamidina A Esquema 28. Síntese de triptofóis a partir da redução com $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$

Esquema 29. Proposta de intermediários de reação para a formação de triptofóis

11. As isatinas do Professor Angelo e os números

Com as isatinas o professor Angelo formou dezenas de mestres e doutores. Dentre seus mais de 300 artigos publicados em periódicos científicos, mais de 50 são sobre isatinas. A revisão *"The chemistry of isatins: a review from 1975 to 1999"*³⁷ publicada pelo Professor Angelo e seus colaboradores no ano de 2001 é um dos artigos mais citados dos últimos 20 anos do periódico *Journal of the Brazilian Chemical Society*³⁸ e o artigo sobre isatinas com o maior número de citações na base de dados *"Web of Science"*.

que poderíamos esperar? Talvez um dia a isatina aparecesse em uma pintura Naïf, vestida de vascaína ou em companhia de Dom Quixote.

Dedicatória:

Ao meu melhor amigo, Angelo da Cunha Pinto (*in memoriam*).

Agradecimentos

À Faperj pelo apoio financeiro, à Barbara Vasconcellos da Silva pelas fotos gentilmente concedidas e ao Professor Vitor F. Ferreira pelo apoio e incentivo.

12. Conclusão

Com a química das isatinas, o Professor Angelo fez escola e divertiu-se. A isatina serviu como modelo para diversas reações químicas, proporcionou prêmios e dividiu, por exemplo, a admiração pelas plantas e o prazer de estar no bar, um espaço na vida do brilhante químico e totalmente verde-amarelo, apesar da origem portuguesa, Professor Angelo da Cunha Pinto.

Da relação Professor Angelo/isatina, além de uma química de excelente qualidade, o

Referências Bibliográficas

- ¹ Oliveira, M. R. P.; Torres, J. C.; Garden, S. J.; Santos, C. V. B.; Alves, T. R.; Pinto, A. C.; Pereira, H. S.; Ferreira, L. R. L.; Moussatché, N.; Frugulhetti, I. C. P. P.; Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B. V. Synthesis and antiviral evaluation of isatin ribonucleosides. *Nucleosides, nucleotides & nucleic acids* **2002**, *21*, 825. [CrossRef] [PubMed]
- ² Matheus, M. E.; Violante, F. A.; Garden, S. J.; Pinto, A. C.; Fernandes, P. F. Isatins inhibit cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide

- synthase in a mouse macrophage cell line. *European Journal of Pharmacology* **2007**, *556*, 200. [CrossRef] [PubMed]
- ³ Maronas, P. A.; Sudo, R. T.; Corrêa, M. B.; Pinto, A. C.; Garden, S. J.; Trachez, M. M.; Zapata-Sudo, G. Vasodilatory activity of novel carbamate derivatives of isatin. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* **2008**, *35*, 1091. [CrossRef] [PubMed]
- ⁴ Gabriel, D.; Pontes, L. B.; Silva, J. S.; Sudo, R. T.; Corrêa, M. B.; Pinto, A. C.; Garden, S. J.; Zapata-Sudo, G. Pharmacological activity of novel 2-hydroxyacetophenone isatin derivatives on cardiac and vascular smooth muscles in rats. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* **2011**, *57*, 20-27. [CrossRef] [PubMed]
- ⁵ Silva, B. V. Isatin, a versatile molecule: Studies in Brazil. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2013**, *24*, 707. [CrossRef]
- ⁶ Pinto, A. C.; Hollins, R. A. The reaction of 1,2-dioxo-1,2-dihydropyrrolo[3,2,1-kl]phenothiazine with amines. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1977**, *14*, 677. [CrossRef]
- ⁷ Sandmeyer, T. Über Isonitrosoacetanilide und Deren Kondensation zu Isatinen. *Helvetica Chimica Acta* **1919**, *2*, 234. [CrossRef]
- ⁸ Garden, S. J.; Torres, J. C.; Ferreira, A. A.; Silva, R. B.; Pinto, A. C. A modified Sandmeyer methodology and the synthesis of (±)-convolutamyndine A. *Tetrahedron Letters* **1997**, *38*, 1501. [CrossRef]
- ⁹ Pinto, A. C.; Lapis, A. A.; Silva, B. V.; Bastos, R. S.; Dupont, J.; Neto, B. A. D. Pronounced ionic liquid effect in the synthesis of biologically active isatin-3-oxime derivatives under acid catalysis. *Tetrahedron Letters* **2008**, *49*, 5639. [CrossRef]
- ¹⁰ Silva, B. V.; Violante, F. A.; Pinto, A. C.; Santos, L. S. The mechanism of Sandmeyer's cyclization reaction by electrospray ionization mass spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry* **2011**, *25*, 423. [PubMed]
- ¹¹ Batalha, P. N.; Sagrillo, F. S.; Gama, I. L. Acoplamento cruzado C-C: novas metodologias, aplicações e descobertas ao longo dos últimos anos. *Revista Virtual de Química* **2014**, *6*, 494. [CrossRef]
- ¹² Garden, S. J.; Torres, J. C.; Melo, S. C. S.; Pinto, A. C.; Lima, A. S.; Lima, E. L. S. Aromatic iodination in aqueous solution. A new lease of life for aqueous potassium dichloriodate. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42*, 2089. [CrossRef]
- ¹³ Torres, J. C.; Pilli, R. A.; Vargas, M. D.; Violante, F. A.; Garden, S. J.; Pinto, A. C. Synthesis of 1-ferrocenyl-2-aryl(heteroaryl)acetylenes and 2-ferrocenylindole derivatives via the Sonogashira-Heck-Cassar reaction. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4487. [CrossRef]
- ¹⁴ Silva, B. V.; Tese de Doutorado, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2011.
- ¹⁵ Silva, B. V.; Ribeiro, N. M.; Pinto, A. C.; Vargas, M. D.; Dias, L. C. Synthesis of ferrocenyl oxindole compounds with potential anticancer activity. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2008**, *19*, 1244. [CrossRef]
- ¹⁶ Silva, B. V.; Ribeiro, N. M.; Vargas, M. D.; Lanznaster, M.; Carneiro, J. W. M.; Krogh, R.; Andricopulo, A. D.; Dias, L. C.; Pinto, A. C. Synthesis, electrochemical studies and anticancer activity of ferrocenyl oxindoles. *Dalton Transactions* **2010**, *39*, 7338. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁷ Menezes, J. C. J. M. D. S.; Pereira, A. M. V. M.; Neves, M. G. P. M. S.; Silva, A. M. S.; Santos, S. M.; Martinez, S. T.; Silva, B. V.; Pinto, A. C.; Cavaleiro, J. A. S. Synthesis of porphyrin indolin-2-one conjugates via palladium-catalyzed amination reactions. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 8330. [CrossRef]
- ¹⁸ Revista ipd-Farma (Edição 9/2013). Disponível em <<http://www.ipd-farma.org.br/uploads/paginas/file/Revista%20OIPD%20Farma%20-%20Edi%C3%A7%C3%A3o%209.pdf>>acesso em 28 dezembro 2016.
- ¹⁹ Vinik, A. I.; Raymond, E. Pancreatic neuroendocrine tumors: approach to treatment with focus on sunitinib. *Therapeutic Advances in Gastroenterology* **2013**, *6*, 396. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁰ Silva, V. B.; Esteves, P. M.; Pinto, A. C. Chlorination of isatins with trichloroisocyanuric acid. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2011**, *22*, 257. [CrossRef]

- ²¹ Silva, B. N. M.; Bastos, R. S.; Silva, B. V.; Pinto, A. C. Síntese de 5-nitro-isatina e 5-cloro-isatina a partir da isonitrosoacetanilida. *Química Nova* **2010**, *33*, 2279. [CrossRef]
- ²² Torres, J. C.; Pinto, A. C.; Garden, S. J. Application of a catalytic palladium biaryl synthesis reaction, via C-H functionalization, to the total synthesis of Amaryllidaceae alkaloids. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9889. [CrossRef]
- ²³ Garden, S. J.; Torres, J. C.; Silva, L. E.; Pinto, A. C. A convenient methodology for the *N*-alkylation of isatin compounds. *Synthetic Communications* **1998**, *28*, 1679. [CrossRef]
- ²⁴ Garden, S. J.; Torres, J. C.; Pinto, A. C. An investigation of a palladium catalysed biaryl synthesis of pyrrolophenanthridine derivatives. Extension of the Heck reaction. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2000**, *11*, 441. [CrossRef]
- ²⁵ Pinto, A. C.; Silva, F. S. Q.; Silva, R. B. Reduction of *N*-acylisatins with [BH₃.THF] complex. *Tetrahedron Letters* **1994**, *35*, 8923. [CrossRef]
- ²⁶ Ribeiro, N. M.; Pinto, A. C.; Silva, B. V.; Violante, F. A.; Dias, M. O. A fast, efficient and eco-friendly procedure to prepare isatin ketals. *Catalysis Communications* **2007**, *8*, 2130. [CrossRef]
- ²⁷ Pinto, A. C.; Oliveira, C. H.; Ribeiro, N. M. Efeito de microondas na estrutura cristalina e na atividade catalítica de argilas. *Química Nova* **2008**, *31*, 562. [CrossRef]
- ²⁸ Zapata-Sudo, G.; Pontes, L. B.; Gabriel, D.; Mendes, T. C. F.; Ribeiro, N. M.; Pinto, A. C.; Trachez, M. M.; Sudo, R. T. Sedative-hypnotic profile of novel isatin ketals. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* **2007**, *86*, 678. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁹ Garden, S. J.; Côrrea, M. B.; Pinto, A. C. Investigation of the selective reduction of isatin derivatives. Synthesis of α -hydroxyacetophenone derivatives and ethyl spiro-3,3-(ethylenedioxy)-2-hydroxyindoline carboxylates. *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 7617. [CrossRef]
- ³⁰ Silva, B. N. M.; Silva, B. V.; Silva, F. C.; Gonzaga, D. T. G.; Ferreira, V. F.; Pinto, A. C. Synthesis of Novel Isatin-Type 5'-(4-Alkyl/Aryl-1*H*-1,2,3-triazoles) via 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2013**, *24*, 179. [CrossRef]
- ³¹ Torres, J. C.; Garden, S. J.; Pinto, A. C.; Silva, F. S. Q.; Boechat, N. A synthesis of 3-fluoroindoles and 3,3-difluoroindolines by reduction of 3,3-difluoro-2-oxindoles using a borane tetrahydrofuran complex. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1881. [CrossRef]
- ³² Boechat, N.; Kover, W. B.; Bastos, M. M.; Pinto, A. C.; Maciel, L. C.; Mayer, L. M. U.; Silva, F. S. Q.; Sá, P. M.; Mendonça, J. S.; Wardell, S. M. S. V.; Arruda, M. S. L. *N*-Acyl-3,3-difluoro-2-oxindoles as versatile intermediates for the preparation of different 2,2-difluorophenylacetic derivatives. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2008**, *19*, 445. [CrossRef]
- ³³ Branco, F. S. C.; Silva, B. V.; Rio, G. F.; Santana, M. J.; Queiroz-Júnior, L. H. K.; Pinto, A. C.; Boechat, N.; Lião, L. M. Ressonância magnética nuclear de substâncias organofluoradas: um desafio no ensino de espectroscopia. *Química Nova* **2015**, *38*, 1237. [CrossRef]
- ³⁴ Rio, G. F.; Silva, B. V.; Martinez, S. T.; Pinto, A. C. Anthranilic acids from isatin: an efficient, versatile and environmentally friendly method. *Anais da Academia Brasileira de Ciências* **2015**, *87*, 1525. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁵ Luppi, G.; Monari, M.; Corrêa, R. J.; Violante, F. A.; Pinto, A. C.; Kaptein, B.; Broxterman, Q. B.; Garden, S. J.; Tomasini, C. The first total synthesis of (*R*)-convolutamydine A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 12017. [CrossRef] [PubMed]
- ³⁶ Garden, S. J.; Silva, R. B.; Pinto, A. C. A versatile synthetic methodology for the synthesis of tryptophols. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8399. [CrossRef]
- ³⁷ Silva, J. F. M. da; Garden, S. J.; Pinto, A. C. The chemistry of isatins: a review from 1975 to 1999. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2001**, *12*, 273. [CrossRef]
- ³⁸ Sítio da revista *Journal of the Brazilian Chemical Society*. Disponível em <<http://www.jbcs.sbq.org.br/conteudo.asp?page=29>> Acesso em: 28 dezembro 2016.