

TECNOLOGIA FACILITADORA DE REATORES DE FLUXO NA SÍNTESE DE 2-ARIL-3-(ARILTIO)-4H-TIOCROMEN-4-ONAS: UMA ABORDAGEM MODERNA PARA A CONSTRUÇÃO DE HETEROCICLOS CONTENDO ENXOFRE

**LUCAS EMANUEL BELUZZO IAROCZ¹; EDUARDA SCHALLENBERGER²;
PATRICK CARVALHO NOBRE³; RICARDO HELLWIG BARTZ⁴; GELSON PERIN⁵; MÁRCIO SANTOS DA SILVA⁶**

¹Universidade Federal de Pelotas (UFPel) – lucasiarocz@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas (UFPel) – edu.schal182@gmail.com

³Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) – patrick.nobre@uerj.br

⁴ Universidade Federal de Pelotas (UFPel) – quimricardo20@gmail.com

⁵ Universidade Federal de Pelotas (UFPel) – gelsonperin@yahoo.com.br

⁶ Universidade Federal de Pelotas (UFPel) – silva.ms@ufpel.edu.br

1. INTRODUÇÃO

Na química dos heterociclos contendo enxofre, as tiocromenonas – também denominadas tiocromonas – são análogos sulfenilados das cromonas pertencentes à família das flavonas. Estruturalmente, são definidas como tiopiranonas fundidas a um anel benzênico. Esse núcleo heterocíclico é encontrado no esqueleto de diversas substâncias bioativas, tanto naturais quanto sintéticas (ZHENG et al. 2020; BARTZ et al. 2023). Entre esses exemplos se destaca a lucantona, um pró-fármaco antiparasitário que após administração oral é convertido no metabólito ativo hicantona. Outros derivados bioativos incluem a tiocromenona A, inibidora da monoamina oxidase B humana (hMAO-B); a tiocromenona B, com atividade antitumoral; a tiocromenona C, com atividade antimicrobiana; e o composto imínico D, notável por sua ação antimalária (Figura 1).

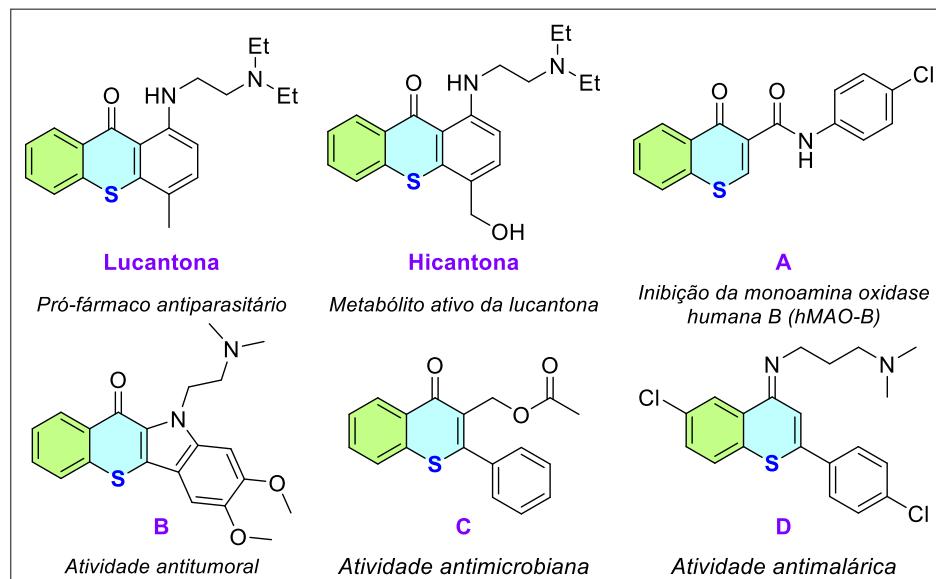


Figura 1. Exemplos de tiocromenonas farmacologicamente relevantes

Nesse sentido, abordagens sintéticas mais eficientes para a obtenção de compostos bioativos contendo essa unidade heterocíclica são de suma importância no que tange ao desenvolvimento de processos industriais mais sustentáveis e economicamente viáveis (ANASTAS; EGHBALI, 2010; ESSEL et al., 2024). Sob esse prisma, os reatores de fluxo contínuo, um exemplo proeminente no âmbito das tecnologias facilitadoras, não apenas elevaram o grau de sofisticação de inúmeros

protocolos sintéticos tradicionalmente realizados em batelada, como também introduziram vantagens significativas, como: (i) maior controle sobre parâmetros reacionais como estequiometria, pressão, temperatura e tempo de residência (ii) aprimoramento da segurança operacional em reações que envolvem intermediários/reagentes instáveis e/ou perigosos; (iii) simplificação da escalabilidade para possibilitar a transição direta do laboratório para a produção em larga escala; e (iv) redução do consumo de solventes e da geração de resíduos (PLUTSCHACK et al., 2017; HUGHES, 2020; CAPALDO et al., 2023; FENG et al., 2025). Portanto, ao considerar os fatores supracitados, esse trabalho objetiva o desenvolvimento de uma abordagem fotoinduzida, sob condições de fluxo contínuo, para sintetizar 2-aryl-3-(ariltilio)-4H-tiocromen-4-onas **3**, a partir de reações de ciclização radicalar entre as 2-tioarilinonas **1** na presença dos tióis **2** como agentes sulfenilantes.

2. METODOLOGIA

2.1. Síntese em fluxo contínuo, purificação e caracterização das 2-aryl-3-(ariltilio)-4H-tiocromen-4-onas **3a-i**

A síntese em fluxo contínuo das 2-aryl-3-(ariltilio)-4H-tiocromen-4-onas **3a-i** foi realizada em um microrreator tubular de fluxo contínuo da linha Asia produzido pela empresa multinacional britânica Syrris. Inicialmente, em um microtubo de Eppendorf (2 mL) de fundo redondo, foi preparada uma solução da 3-fenil-1-[2-(propiltio)fenil]prop-2-in-1-ona **1a** (0,25 mmol) e do tiol **2a-i** (0,50 mmol) apropriado em 1 mL de acetona. Na etapa subsequente, a solução foi mantida no interior do sistema de fluxo contínuo sob irradiação de luz UVA (365 nm), por um tempo de residência de 250 minutos, com uma velocidade de fluxo de 16 $\mu\text{L}/\text{min}$, uma pressão de 1 atm (14,696 psi) e uma temperatura interna de 40 °C. Posteriormente, ao término da reação, o bruto reacional foi coletado em um frasco de vidro, o sistema foi lavado com 4 mL de acetona para remover o material residual e o solvente foi removido em uma evaporação sob pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna com sílica em gel como fase estacionária e um eluente de hexano/acetato de etila (95:5) como fase móvel.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, um estudo de otimização forneceu os parâmetros quantitativos e qualitativos adequados para a síntese da 2-fenil-3-(feniltio)-4H-tiocromen-4-ona **3a** com um rendimento de 92% e uma produtividade de 220,8 $\mu\text{mol}/\text{h}$ (Figura 2) em uma reação que empregou a 3-fenil-1-[2-(propiltio)fenil]prop-2-in-1-ona **1a** e o benzenotiol **2a** como substratos e o procedimento descrito na metodologia.

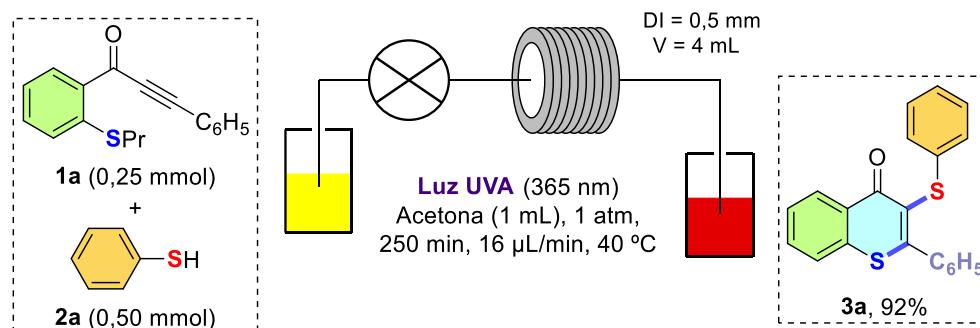
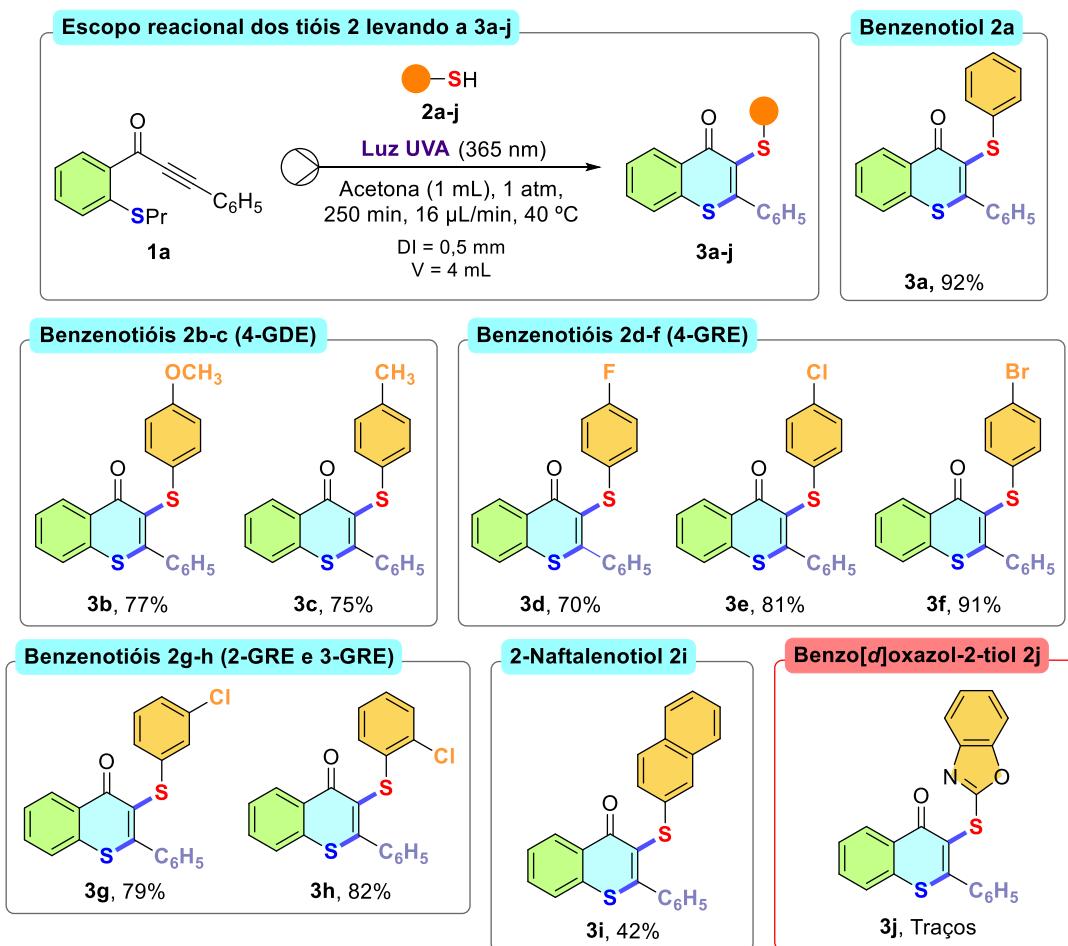


Figura 2. Representação da condição reacional otimizada neste trabalho

Na etapa subsequente, ocorreu uma ampliação do escopo reacional na condição otimizada, com o intuito de avaliar a versatilidade do método, ou seja, a tolerância diante de substratos contendo substituintes com naturezas eletrônicas distintas na sua estrutura molecular (Esquema 1). Sob essa perspectiva, a avaliação partiu do uso de tiofenóis substituídos com grupos doadores de elétrons (GDE) na posição 4 do anel benzênico. A reação da 3-fenil-1-[2-(propiltio)fenil]prop-2-in-1-ona **1a** com o 4-metoxibenzenotiol **2b** que possui um substituinte retirador de elétrons por efeito induutivo (-I) e doador de elétrons por efeito de ressonância (^+R), permitiu obter o composto **3b** com 77% de rendimento, enquanto o uso do 4-metilbenzenotiol **2c** que se caracteriza pelo substituinte doador de elétrons por efeito induutivo (^+I), levou à formação do produto de interesse **3c** com 75% de rendimento (Esquema 1).

O estudo prosseguiu com o uso dos tióis halogenados na posição 4 do anel benzênico **2d-f**, com o propósito de investigar a influência de grupos retiradores de elétrons (GRE) na reatividade. As 3-sulfeniltiocromenonas **3d-f** foram sintetizadas com rendimentos de 70 a 91%, evidenciando que o predomínio do efeito induutivo retirador de elétrons (-I) exerceu influência direta no aumento da reatividade dos tióis **2** (Esquema 1).



Esquema 1. Escopo reacional das 3-sulfeniltiocromenonas **3a-j**

Outrossim, as reações com o 3-clorobenzentiol **2g** e o 2-clorobenzentiol **2h** possibilitaram a síntese dos produtos correspondentes **3g** e **3h** com rendimentos de 79 e 82%, demonstrando que a maior proximidade do átomo de cloro em relação ao centro nucleofílico não exerce influência significativa na reatividade, seja em função da natureza eletrônica do substituinte, seja pelo aumento do impedimento

estérico (Esquema 1). Por outro lado, o uso do 2-naftalenotiol **2i** resultou em um decréscimo expressivo na reatividade, conduzindo à formação da 3-sulfeniltiocromenona **3i** com 42% de rendimento. Nessa etapa de avaliação do escopo reacional, é importante destacar que a limitação observada para a síntese em fluxo das 3-sulfeniltiocromenonas **3** foi na reação do substrato **1a** com o tiol heteroaromático **2j**, uma vez que o produto **3j** foi observado apenas em quantidade de traço (Esquema 1).

4. CONCLUSÕES

De modo geral, é válido ressaltar que foram sintetizadas nove 2-aryl-3-(arilthio)-4H-tiocromen-4-onas **3a-i**, com rendimentos que variaram de 42 a 92%, por intermédio de uma reação fotoinduzida em fluxo contínuo. Sob essa perspectiva, a próxima etapa do trabalho visa estender o protocolo otimizado para diferentes 3-aryl/alquil-1-[2-(propiltio)fenil]prop-2-in-1-onas **1**, com o intuito de avaliar a versatilidade do método diante de substratos **1** substituídos com grupos doadores de elétrons (GDE) ou grupos retiradores de elétrons (GRE), bem como compreender o efeito na reatividade provocado pelo uso de um substrato que contenha uma porção alquílica na sua estrutura molecular.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANASTAS, P.; EGHBALI, N. Green Chemistry: Principles and Practice. **Chemical Society Reviews**, v. 39, n. 1, p. 301-312, 2010.
- BARTZ, R. H.; SILVA, K. B.; SANTOS, R. R. S. A.; PEGLOW, T. J.; LENARDÃO, E. J.; IGLESIAS, B. A.; PENTEADO, F.; PERIN, G.; JACOB, R. G. Visible Light-Triggered Radical Annulation of ortho-Thioaryl Ynones: A General Approach to Prepare 3-Sulfenylthiochromones. **ChemCatChem**, v. 15, n. 7, p. e202201557, 2023.
- CAPALDO, L.; WEN, Z.; NOËL, T. A field guide to flow chemistry for synthetic organic chemists. **Chemical Science**, v. 14, n. 16, p. 4230-4247, 2023.
- FENG, K.-B.; ZHU, Y.-Y.; LONG, J.; WANG, H.-F. Typical Cases of Continuous Flow Chemistry in Pharmaceutical Synthesis in 2023 and 2024. **Asian Journal of Organic Chemistry**, v. 14, n. 5, p. e202500132, 2025.
- ESSEL, V.; MUKHERJEE, S.; MITRA, S.; GOSWAMI, A.; TRAN, N. N.; FERLIN, F.; VACCARO, L.; MALEKPOUR GALOGAHI, F.; NGUYEN, N.-T.; ESCRIBÀ-GELONCH, M. Sustainability of flow chemistry and microreaction technology. **Green Chemistry**, v. 26, n. 18, p. 9503-9528, 2024.
- HUGHES, D. L. Applications of Flow Chemistry in the Pharmaceutical Industry - Highlights of the Recent Patent Literature. **Organic Process Research & Development**, v. 24, n. 10, p. 1850-1860, 2020.
- PLUTSCHACK, M. B.; PIEBER, B.; GILMORE, K.; SEEBERGER, P. H. The Hitchhiker's Guide to Flow Chemistry. **Chemical Reviews**, v. 117, n. 18, 11796-11893, 2017.
- ZHENG, X.; ZHONG, T.; ZHANG, L.; CHEN, J.; CHEN, Z.; JIANG, X.; YU, C. Radical-Triggered Cyclization of Methylthio-Substituted Alkynes: Synthesis of Diverse 3-Alkylthiochromones. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2020, n. 29, p. 4534-4541, 2020.