

SÍNTSE FOTOINDUZIDA SOB CONDIÇÕES DE FLUXO CONTÍNUO DE 3-SULFENILTIOCROMONAS

EDUARDA SCHALLENBERGER¹; LUCAS EMANUEL BELUZZO IAROCZ²;
PATRICK CARVALHO NOBRE³; MÁRCIO SANTOS DA SILVA⁴

¹Universidade Federal de Pelotas (UFPel) – edu.schal182@gmail.com

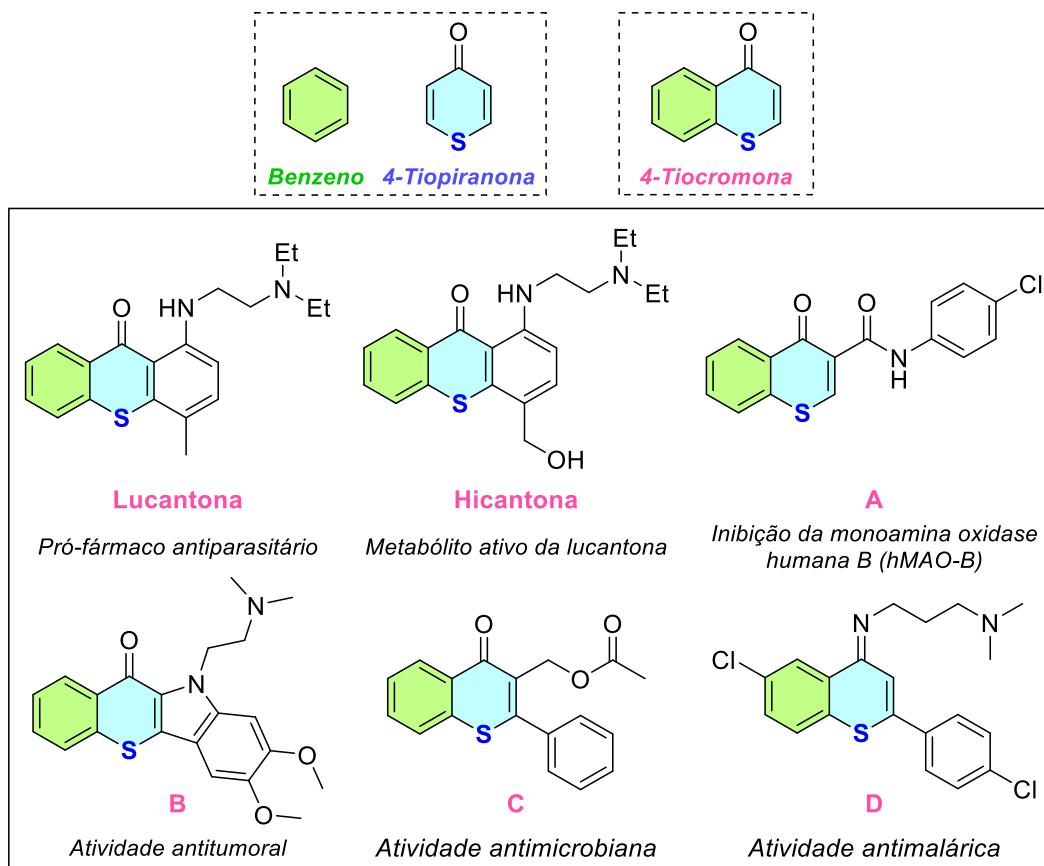
²Universidade Federal de Pelotas (UFPel) – lucasiarocz@gmail.com

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

⁴Universidade Federal de Pelotas (UFPel) – silva.ms@ufpel.edu.br

1. INTRODUÇÃO

As tiocromonas são análogos sulfenilados das cromonas pertencentes à família das flavonas. Estruturalmente, são definidas como tiopiranonas fundidas a um anel benzênico (Esquema 1). Esse núcleo heterocíclico é encontrado na estrutura molecular de inúmeras substâncias bioativas naturais ou sintéticas, que se destacam pela sua ação antiparasitária e antitumoral, bem como pelo seu potencial antimicrobiano e antimalárico (ZHENG et al., 2020; BARTZ et al., 2023).



Esquema 1. Exemplos de tiocromonas biologicamente importantes

Nesse sentido, abordagens sintéticas mais eficientes para a obtenção de derivados de tiocromonas são de fundamental 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 não apenas elevaram o grau de sofisticação de diversos 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) melhoria da escalabilidade de sínteses de bancada para a produção em larga escala; e (iv) redução do consumo de solventes e da geração de resíduos (PLUTSCHACK et al. 2017; CAPALDO et al. 2023; FENG et al. 2025). Portanto, ao considerar os fatores supracitados, esse trabalho objetiva desenvolver uma abordagem fotoinduzida sob condições de fluxo contínuo para sintetizar 2-aryl-3-(ariltio)-4*H*-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 do 2-(propiotio)benzaldeído **6**

Inicialmente, uma solução aquosa de hidróxido de sódio (NaOH) na concentração de 2,5 M foi preparada em um balão de fundo redondo de duas bocas de 100 mL, a partir da diluição de 75 mmol (1,5 equiv.) de NaOH em 30 mL de água destilada. Na etapa seguinte, ocorreu a adição de 75 mmol (1,5 equiv.) de propanotiol **4** a essa solução, e a mistura reacional permaneceu sob agitação magnética, sem aquecimento (t.a.), por um período de 40 minutos. A etapa subsequente se caracterizou pela adição de 50 mmol do 2-clorobenzaldeído **5** e de 1,5 mmol (3 mol%) do brometo de tetrabutilâmônio (TBAB), seguida pelo aumento da temperatura da reação para 80 °C, utilizando um banho de óleo, e pela manutenção do meio reacional sob aquecimento por um período de 24 h. Posteriormente, a reação foi extraída com acetato de etila (3x de 25 mL), a fase orgânica foi separada, seca com sulfato de magnésio anidro ($MgSO_4$) 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 (97:3) como fase móvel.

2.2. Síntese do 3-fenil-1-[2-(propiltio)fenil]prop-2-in-1-ol **8a**

A síntese inicia com a adição, sob atmosfera inerte de nitrogênio (N_2), de 18 mmol do etinilbenzeno **7a** e de 20 mL de tetrahidrofurano (THF) seco em um balão de duas bocas de 100 mL. A solução foi resfriada à 0 °C, utilizando um banho de gelo, e 18 mmol de uma solução 2,5 M de n-BuLi em hexano foi gotejada no meio reacional. A mistura reacional foi agitada à 0°C por 1 h, e uma solução de 15 mmol do 2-(propiotio)benzaldeído **6** em 10 mL de THF foi gotejada no meio reacional, que permaneceu sob agitação magnética na temperatura do ambiente (t.a.) por 1 h. Por fim, a extinção da reação se deu pela adição de 10 mL de uma solução saturada de cloreto de amônio (NH_4Cl). A reação foi extraída com acetato de etila (3x de 15 mL), a fase orgânica foi separada, seca com sulfato de magnésio anidro ($MgSO_4$) 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 (90:10) como fase móvel.

2.3. Síntese da 3-fenil-1-[2-(propiltio)fenil]prop-2-in-1-ona **1a**

A última etapa para a síntese do material de partida **1a** se caracteriza pela adição de 10 mmol do 3-fenil-1-[2-(propiltio)fenil]prop-2-in-1-ol **8a**, 20 mL de diclorometano (CH_2Cl_2) ou clorofórmio ($CHCl_3$) e 50 mmol (5,0 equiv.) de óxido de manganês(IV) em um balão de uma boca de 100 mL. A mistura reacional permaneceu sob agitação magnética na temperatura do ambiente (t.a.) por 72 h. Posteriormente, a mistura reacional foi filtrada com papel de filtração pregueado,

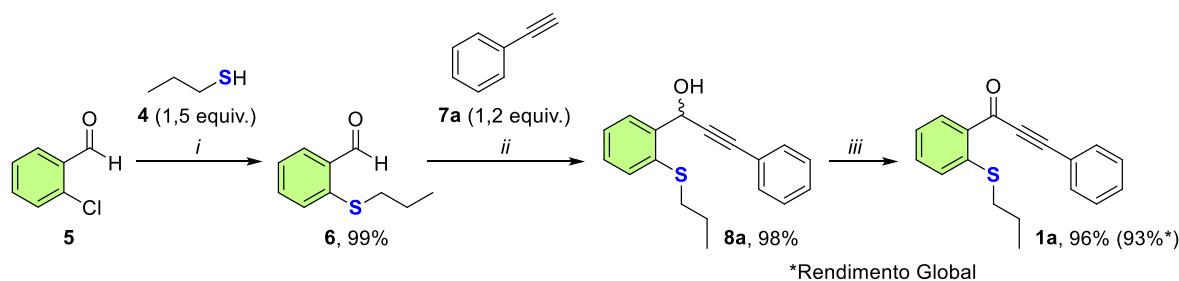
o solvente foi removido em uma evaporação sob pressão reduzida e o bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna, com sílica em gel como fase estacionária e um eluente de hexano/acetato de etila (85:15) como fase móvel.

2.4. Síntese da 2-fenil-3-(feniltio)-4*H*-tiocromen-4-ona 3a

A síntese em fluxo contínuo das 2-fenil-3-(feniltio)-4*H*-tiocromen-4-ona **3a** 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 benzenotiol **2a** (0,50 mmol) 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

Primeiramente, houve a preparação da 3-fenil-1-[2-(propiltio)fenil]prop-2-in-1-ona **1a** de acordo com os procedimentos descritos na metodologia. A rota sintética se mostrou eficiente, uma vez que o material de partida de interesse foi obtido com um rendimento global de 93% (Esquema 1).



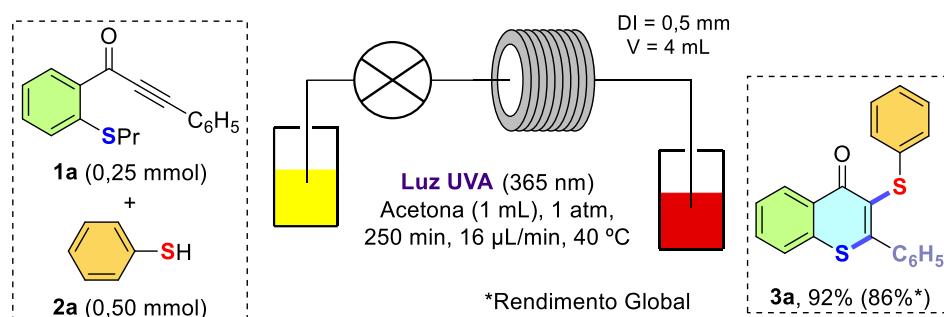
Reagentes e condições: i) NaOH (1,5 equiv.), H₂O, TBAB (3 mol%), 80 °C, 24 h; ii) n-BuLi (1,2 equiv.), THF, N₂, 0 °C a t.a., 2 h. iii) MnO₂ (5,0 equiv.), DCM ou CHCl₃, t.a., 72 h.

Esquema 1. Síntese da 3-fenil-1-[2-(propiltio)fenil]prop-2-in-1-ona **1a**

A etapa subsequente tratou de um estudo de otimização para a síntese em fluxo da 2-fenil-3-(feniltio)-4*H*-tiocromeno-4-ona **3a**, com base em trabalhos anteriores do nosso grupo (BARTZ et al. 2023). As condições iniciais empregaram acetona (1 mL) como solvente, luz azul (450 nm), 0,250 mmol de 3-fenil-1-[2-(propiltio)fenil]prop-2-in-1-ona **1a** e 0,375 mmol do tiofenol **2a** como substratos. A solução permaneceu no reator por um tempo de residência de 8 minutos (500 $\mu\text{L}/\text{min}$). Nessas condições, o composto **3a** foi obtido apenas com 23% de rendimento. O perfil do solvente (acetona ou acetonitrila) foi avaliado, e a acetona (1 mL) manteve-se mais favorável para promover a reação.

No entanto, a transposição da rota sintética em batelada para o fotorreator de fluxo contínuo levou a uma alteração no comprimento de onda da luz, que passou de 450 nm (luz azul) para 365 nm (luz UVA). A avaliação do tempo de residência mostrou que um período de 250 minutos (16 $\mu\text{L}/\text{min}$) permitiu uma melhor conversão dos substratos **1a** e **2a** para o composto de interesse **3a**. Além do mais,

a estequiometria otimizada revelou um melhor desempenho da reação ao se utilizar 0,50 mmol (2 equiv.) do tiofenol **2a**. A duplicação da concentração molar dos reagentes **1a** e **2a** não levou a um aumento significativo no rendimento. Assim, a melhor condição reacional utiliza 0,25 mmol da 3-fenil-1-[2-(propiltio)fenil]prop-2-in-1-ona **1a** e 0,50 mmol do tiofenol **2a** em acetona (1 mL) como solvente, sob irradiação de luz UVA (365 nm), com um tempo de residência de 250 minutos e uma velocidade de fluxo de 16 µL/min. Nessa condição, a 2-fenil-3-(feniltio)-4H-tiocromeno-4-ona **3a** foi obtida com um rendimento de 92% e um rendimento global de 86% (Esquema 2).



Esquema 2. Condição reacional otimizada neste trabalho

4. CONCLUSÕES

De modo geral, é válido ressaltar que houve a otimização bem-sucedida de um método para sintetizar 2-aryl-3-(arilstio)-4H-tiocromen-4-onas **3**, em que a 3-(feniltio)-4H-tiocromeno-4-ona **3a** foi obtida com um rendimento de 92% e uma produtividade de 220,8 µmol/h. Sob essa perspectiva, a próxima etapa do trabalho visa estender o protocolo otimizado para diferentes substratos **1** e **2** substituídos, com o intuito de avaliar a versatilidade do método.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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-Sulfenylthiocromones. **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.
- PLUTSCHACK, M. B.; PIEBER, B.; GILMORE, K.; SEEGER, 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-Alkylthiocromones. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2020, n. 29, p. 4534-4541, 2020.