

SÍNTESE FOTOINDUZIDA EM FLUXO CONTÍNUO DE 2-ARIL-(3-ORGANOSSELÂNIL)TENO[2,3-*b*]PIRIDINAS

ARLEM JOAQUIM DE PINHO OLIVEIRA¹; LUCAS EMANUEL BELUZZO IAROCZ²; EDUARDA SCHALLENBERGER³; MÁRCIO SANTOS DA SILVA⁴

¹Universidade Federal de Pelotas (UFPeI) – arlempinho@yahoo.com

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

³Universidade Federal de Pelotas (UFPeI) – edu.schal182@gmail.com

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

1. INTRODUÇÃO

Os compostos heterocíclicos são fundamentais na química orgânica, representando uma classe essencial de compostos naturais e sintéticos com ampla aplicação nas indústrias químicas, farmacêuticas e de materiais. Estudos recentes indicam que aproximadamente 82% dos medicamentos compostos de pequenas moléculas aprovados pelo FDA contém pelo menos um anel heterocíclico, evidenciando seu papel estratégico no design de novos fármacos (MARSHALL; FREDERICCE E, BELL, 2024). Dentro dessa classe, os derivados de tieno[2,3-*b*]piridina destacam-se pelo seu núcleo bicíclico, formado pela fusão de um anel tiofênico e um anel piridínico, conferindo propriedades eletrônicas e estéricas favoráveis à interação com alvos biológicos. Estudos recentes demonstram que compostos baseados nesse núcleo apresentam atividades farmacológicas significativas, incluindo ação anti-inflamatória, antimicrobiana e antiviral (BARTZ et al., 2022).

Os compostos organosselênio por sua vez, tem ganhado destaque na química medicinal devido às suas propriedades farmacológicas. O selênio, devido a sua alta polarizabilidade e capacidade redox, está associado a mecanismos de ação que envolvem modulação de espécies reativas de oxigênio (ROS), inibição de enzimas redox-sensíveis e interação com grupos tióis em proteínas. Estudos recentes indicam ainda que os compostos organosselênio, apresentam atividades antioxidantes, anti-inflamatórias, anticancerígenas e antivirais, com alguns derivados mostrando potência farmacológica superior à de fármacos estabelecidos (NOGUEIRA; BARBOSA E ROCHA, 2021).

A combinação estrutural de um núcleo tieno[2,3-*b*]piridina com porções organosselênio une as vantagens farmacológicas de ambos os sistemas: a diversidade de interações moleculares promovidas pelo núcleo heterocíclico e o potencial redox e seletividade biológica do selênio, sendo o resultado esperado a geração de compostos com elevada eficácia terapêutica, perfil farmacocinético favorável e possibilidade de atuação em diferentes vias bioquímicas (FERMIANO et al., 2024).

O reator de fluxo contínuo é uma tecnologia avançada na síntese de compostos bioativos, oferecendo vantagens significativas sobre os métodos tradicionais em batelada. Esse sistema permite o controle preciso de parâmetros críticos como tempo de residência, temperatura, irradiação luminosa. A operação em regime contínuo proporciona maior reprodutibilidade, segurança aprimorada e eficiência energética superior, ao minimizar perdas térmicas. Além disso, o reator de fluxo favorece a escalabilidade e a padronização dos processos, essenciais para aplicações industriais e desenvolvimento de fármacos (KOEBOERG et al., 2024).

Ao aplicar essa tecnologia à síntese de derivados tieno[2,3-*b*]piridina e organosselênio, o reator de fluxo permite explorar as propriedades singulares

desse núcleo de forma mais eficiente. O controle rigoroso sobre parâmetros de reação tende a maximizar o rendimento e a seletividade, preservando grupos funcionais sensíveis a luz e evitando subprodutos indesejados. Embora a fotoquímica em LEDs tenha se consolidado como uma estratégia eficiente e sustentável para a síntese de compostos heterocíclicos selenilados (RAFIQUE et al., 2022), limitações como baixa escalabilidade, heterogeneidade na irradiação e dificuldade do controle preciso de temperatura pode restringir sua aplicabilidade em processos contínuos (SANCINETO et al., 2023).

Para contornar as limitações dos métodos convencionais, o presente trabalho propôs a utilização de um reator de fluxo contínuo com foco na síntese da 2-aril-(3-organosselenil)tieno[2,3-*b*]piridinas, permitindo assim a condução da reação de maneira contínua, com maior controle reacional, eficiência energética superior e potencial para escalabilidade industrial.

2. METODOLOGIA

2.1 Síntese da 2-(butiltio)-6-bromopiridina

Em um balão de 250 mL foram adicionados 8,4 mmol (0,336 g) de hidróxido de sódio (NaOH), previamente dissolvidos em 6 mL de água destilada. Em seguida, adicionou-se 8,4 mmol (762 μ L) de propanotiol, mantendo a mistura sob agitação magnética por 30 minutos. Posteriormente, foram adicionados 6 mmol (1,15 g) de 2-cloro-6-bromopiridina e brometo de tetrabutilamônio (TBAB; 0,06 g), empregado como catalisador de transferência de fase. A reação foi mantida sob aquecimento a 80 °C, em balão fechado, durante 24 h, visando a completa conversão do reagente de partida. Ao término do processo, o produto foi isolado por extração líquido-líquido com mistura de acetato de etila/água, seguido da separação da fase orgânica. Após evaporação do solvente, obteve-se o composto 2-(butiltio)-6-bromopiridina, o qual foi caracterizado por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (GC-MS).

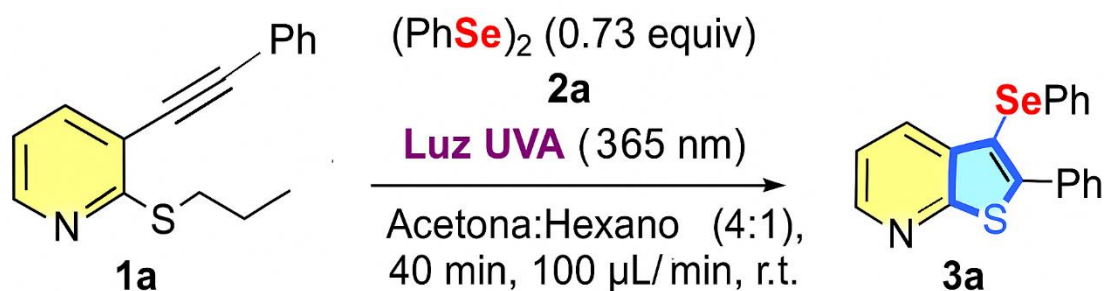
2.2 Síntese da 2-(butiltio)-6-feniletinilpiridina

Em um balão previamente inertizado com nitrogênio, foram adicionados 4,5 mmol (1,03 g) do derivado 2-(butiltio)-6-bromopiridina, 5,0 mmol de fenilacetileno (0,55 mL; 0,51 g), PdCl₂(PPh₃)₂ (5 mol%; 0,160 g), CuI (2 mol%; 0,017 g) e trietilamina (10 mL) como solvente e base. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética a 65 °C, em atmosfera inerte de N₂, durante 24 h, até o consumo total do reagente de partida. Ao término da reação, o produto foi isolado por extração líquido-líquido com mistura de acetato de etila/água, em seguida a fase orgânica concentrada foi evaporada. O resíduo obtido foi submetido à purificação por cromatografia em coluna, utilizando hexano como fase móvel. Ao final, obteve-se o composto de interesse (butiltio)-6-feniletinilpiridina, cuja estrutura foi confirmada por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (GC-MS).

2.3 Síntese da 2-aril-(3-organocalcogenil)tieno[2,3-*b*]piridina

Na etapa subsequente, realizou-se a reação de ciclofuncionalização fotoinduzida entre o composto **1a** (1,0 equiv.) e o disseleneto de difenila (2a, 0,73 equiv.). Para isso, preparou-se uma solução dos reagentes em mistura de solventes acetona:hexano (4:1), que foi submetida a um reator de fluxo contínuo

equipado com lâmpadas UVA ($\lambda = 365$ nm), operando a uma vazão de 100 $\mu\text{L}/\text{min}$. O tempo de residência da reação foi de 40 minutos, à temperatura ambiente. Após o término do processo, o produto **3a** foi separado via funil de extração utilizando uma mistura de acetato de etila e água. Posteriormente, o composto foi isolado por cromatografia em coluna, por fim foi caracterizado por GC-MS e RMN de ^1H , ^{13}C e ^{77}Se , confirmando a estrutura obtida (Esquema 1).



Esquema 1. Condição reacional utilizada para a síntese da Síntese da 2-aryl-(3-organocalcogenil)thieno[2,3-b]piridina

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A metodologia empregada mostrou-se adequada para a síntese 2-fenil-(3-fenilselanyl)thieno[2,3-*b*]piridina (**3a**), evidenciando a viabilidade do uso do reator de fluxo contínuo sob irradiação UVA. A reação entre o material de partida **1a** e o disseleneto de difenila (**2a**) resultou na formação do produto desejado em tempo de residência de 40 minutos, com isolamento eficiente por cromatografia em coluna. A caracterização por GC-MS e RMN confirmou a estrutura proposta, corroborando a seletividade do processo fotoinduzido.

A utilização do reator de fluxo permitiu observar vantagens significativas em comparação a reações convencionais em batelada, especialmente no controle da temperatura e na uniformidade da irradiação. Esse controle reacional minimizou a formação de subprodutos e favoreceu a preservação de grupos funcionais sensíveis, aspecto relevante para a síntese de compostos heterocíclicos selenilados.

Do ponto de vista metodológico, os resultados obtidos reforçam a aplicabilidade do reator de fluxo na síntese de moléculas bioativas, alinhando-se aos princípios da Química Verde ao oferecer maior eficiência energética e menor geração de resíduos, de forma geral, pode-se afirmar ainda que os resultados, apesar de iniciais confirmam que a abordagem proposta é promissora para a obtenção de derivados thieno[2,3-*b*]piridina funcionalizados com selênio, abrindo perspectivas para estudos posteriores que explorem diferentes substratos e condições reacionais, ampliando o escopo sintético da metodologia.

4. CONCLUSÕES

O presente estudo demonstrou a viabilidade da síntese de derivados 2-aryl-(3-organocalcogenil)thieno[2,3-*b*]piridínicos em reator de fluxo contínuo sob irradiação UVA, evidenciando vantagens em termos de controle reacional, seletividade e reprodutibilidade quando comparado aos métodos convencionais em batelada. A caracterização estrutural confirmou a eficiência do processo, que se

mostra compatível com os princípios da Química Verde ao oferecer maior segurança operacional, eficiência energética e potencial de escalabilidade.

Apesar dos resultados promissores, é necessária a ampliação do estudo, com o aumento do escopo reacional para incluir uma maior diversidade de substratos e condições experimentais, bem como a realização de testes adicionais para avaliar a robustez, rendimento e aplicabilidade da metodologia em diferentes contextos. Assim, a metodologia proposta representa uma alternativa promissora para a obtenção de compostos heterocíclicos funcionalizados com selênio, constituindo um avanço metodológico relevante para o desenvolvimento de novas moléculas bioativas com potencial aplicação farmacológica, embora estudos complementares sejam essenciais para consolidar e expandir seu uso.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bartz, RH, Peglow, TJ, Penteado, F., Jacob, RG, Lenardão, EJ, & Perin, G. Síntese promovida por luz visível de 2-aryl-(3-organoselanyl)thieno[2,3-b]pyridinas. **Green Chemistry Letters and Reviews**, v. 15, p. 373–382, 2022.

Bryce L. Koeberg, Mellisa B. Sagandira, Cloudius R. Sagandira, Paul Watts, Paradigm shift in medicinal products synthesis: Continuous flow technology, **Tetrahedron**, v. 168, 2024.

Fermiano MH, das Neves AR, da Silva F, Barros MSA, Vieira CB, Stein AL, Frizon TEA, Braga AL, de Arruda CCP, Parisotto EB, Saba S, Rafique J, Riul TB. Selenium-Containing (Hetero)Aryl Hybrids as Potential Antileishmanial Drug Candidates: In Vitro Screening against *L. amazonensis*. **Biomedicines**. 2024.

Jamal Rafique, Juliano B. Azeredo, Sumbal Saba, Paulo H. Schneider, Antonio L. Braga, Chapter 4 - Advances in photochemical seleno-functionalization of (hetero)arenes, **Organochalcogen Compounds**, p. 123-145, 2022,

Luca Sancineto, Cecilia Scimmi, Ornelio Rosati, Claudio Santi, Flow chemistry: A green opportunity for organochalcogen chemistry, **Green and Sustainable Chemistry**, v. 39, 2023.

Nogueira, C.W., Barbosa, N.V. & Rocha, J.B.T. Toxicology and pharmacology of synthetic organoselenium compounds: an update. **Archives of Toxicology**, p. 1179–1226, 2021.

Marshall CM, Federice JG, Bell CN, Cox PB, Njardarson JT. An Update on the Nitrogen Heterocycle Compositions and Properties of U.S. FDA-Approved Pharmaceuticals (2013-2023). **J Med Chem**. p. 25-67, 2024.