



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA
CURSO DE QUÍMICA BACHARELADO



LOICE LORENA MEIRA SANTOS

DERIVADOS BENZIMADAZÓLICOS, UMA REVISÃO: SÍNTESE, ATIVIDADE BIOLÓGICA E POTENCIAL APLICAÇÃO NO CONTROLE DO *Aedes aegypti*.

Maceió, AL

2021

LOICE LORENA MEIRA SANTOS

DERIVADOS BENZIMADAZÓLICOS, UMA REVISÃO: SÍNTESE, ATIVIDADE BIOLÓGICA E POTENCIAL APLICAÇÃO NO CONTROLE DO *Aedes aegypti*.

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado ao Instituto de Química e Biotecnologia da Universidade Federal de Alagoas, como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Química.

Orientadora: Prof.^a Dra. Maria Ester de Sá Barreto Barros.

Maceió, AL

2021

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecária Responsável: Cláudio César Temóteo Galvino – CRB4/1459

S237d Santos, Loice Lorena Meira.
Derivados benzimidazólicos, uma revisão: síntese, atividade biológica e
Potencial aplicação no controle do *Aedes Aegypti* / Loice Lorena Meira
Santos. – 2021.
48 f. : il.

Orientador: Maria Ester de Sá Barreto Barros.
Monografia (Trabalho de conclusão do Curso de Química :
Bacharelado) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Química e
Biotecnologia. Maceió, 2021.

Bibliografia: f. 44-48.

1. Benzimidazol – Atividade biológica – Síntese. 2. *Aedes Aegypti*.
I. Título.

CDU: 547.53:595.7



Universidade Federal de Alagoas (UFAL)
Instituto de Química e Biotecnologia (IQB)

Av. Lourival de Melo Mota, s/n, Campus A.C. Simões,
Maceió-AL, 57072-970, Brasil.

www.iqb.ufal.br // Tel: (82) 3214-1384/1189



ATA DE APRESENTAÇÃO E DEFESA DE TCC - IQB

1. Data da apresentação do TCC: 01/06/2021

2. Aluno / matrícula: Loice Lorena Meira Santos / 16111598

3. Orientador(es) / Unidade Acadêmica: Maria Ester de Sá Barreto Barros / IQB

4. Banca Examinadora (nome / Unidade Acadêmica):

<u>Maria Ester de Sá Barreto Barros / IQB</u>	(Presidente)	Nota: <u>10,00</u>
<u>Dimas José Paz Lima / IQB</u>	(1º avaliador)	Nota: <u>10,00</u>
<u>Saraliny Bezerra França</u>	(2º avaliador)	Nota: <u>10,00</u>
_____	(3º avaliador)	Nota: _____

5. Título do Trabalho:

Derivados benzimidazólicos, uma revisão: síntese, atividade biológica e potencial aplicação no controle do *Aedes aegypti*.

6. Local: Google Meet (<https://meet.google.com/wah-nhbe-ond>)

7. Apresentação: Horário início: 09:05h Horário final: 09:25h
Arguição: Horário início: 09:27h Horário final: 10:37h

8. Nota final: 10,00

9. Justificativa da nota. Em caso de APROVAÇÃO COM RESTRIÇÕES, indicar as principais alterações que devem ser efetuadas no trabalho para que o mesmo venha a ser aprovado.

Em sessão pública, após exposição do seu trabalho de TCC por cerca de 20 minutos, o candidato foi arguido oralmente pelos membros da banca por 1 hora e 10 minutos, tendo como resultado:

APROVADO

APROVADO COM RESTRIÇÕES – mediante modificações no trabalho que foram sugeridas pela banca como condicional para aprovação.

NÃO APROVADO.



Universidade Federal de Alagoas (UFAL)
Instituto de Química e Biotecnologia (IQB)

Av. Lourival de Melo Mota, s/n, Campus A.C. Simões,
Maceió-AL, 57072-970, Brasil.

www.iqb.ufal.br // Tel: (82) 3214-1384/1189



Na forma regulamentar foi lavrada a presente ata que é abaixo assinada pelos membros da banca, na ordem acima determinada, e pelo candidato:

Maceió, 01 de Junho de 20 21

Presidente:	Monia Estin de Sá Garruto Gomes
1º Avaliador:	Dimas José da Paz Lima
2º Avaliador:	Benalmy Regina França
3º Avaliador:	
Candidato:	Loice Lourenna Meira Santos

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ser sempre meu guia nos momentos bons e nos difíceis.

Agradecer a minha família, em especial aos meus pais Ivone e Florisvaldo por sempre me apoiarem e incentivarem nos meus estudos e objetivos, pela dedicação e esforço em toda minha vida. Amo vocês!

Aos meus irmãos, principalmente a Lucas por todo apoio e companheirismo a quem eu tenho como um exemplo de vida.

Aos meus sobrinhos João Lucas, Maria Luna e Antônio Neto, mesmo tão pequenos me fizeram uma pessoa melhor pelo simples fato de me permitirem ser sua tia.

A minha professora e orientadora Dra. Maria Ester de Sa Barreto Barros pela paciência, incentivo e por me apresentar a maravilha que é a Química Orgânica.

Aos meus colegas de laboratório que fizeram parte diariamente dos meus 2 anos de PIBIC, em especial a Saraliny por toda ajuda, risadas, incentivos e amizade.

Ao Anderson, Aline e Diogo por terem sido os primeiros amigos que conquistei assim que cheguei em Maceió e terem feito parte de minha vida nesses 4 anos, me apoiando, incentivando e aturando meus surtos. Não poderia esquecer das agregadas Mayla e Elaine, obrigada pelas conversas e amizade.

Aos meus colegas de UFAL que tornaram o dia a dia de estudos mais leve, em especial a Victória pela amizade, pelos surtos com as vagas remanescentes e pelo companheirismo nas aulas de laboratórios. A Marta, pelas risadas, ajuda durante os estudos e amizade.

Ao Felipe, uma grata amizade que se formou com os congressos da vida acadêmica.

Aos meus amigos de uma vida toda Abel, Dandara e Renan que sempre estiveram ao meu lado, me apoiando, incentivando minha vida toda.

A todos os professores que passaram por minha graduação, obrigada por cada um deixar uma contribuição para meu crescimento profissional.

E a UFAL pela bolsa de iniciação científica.

RESUMO

O benzimidazol é uma importante molécula da classe de heterocíclicos nitrogenados. Esta molécula e seus derivados apresentam importantes propriedades bioativas e, por isso, são amplamente estudados. Os benzimidazóis são encontrados em compostos com atividade biológicas, terapêuticas, em produtos naturais e como intermediários importantes em muitas reações orgânicas. A busca por rotas sintéticas eficiente, com tempo de reação curto, com reagentes baratos, que não agridem o meio ambiente, livre de solventes e com excelentes rendimentos vem chamando a atenção da química verde. Os derivados do benzimidazol, fornecem uma ampla visão da sua importância para a área farmacológica em que pode ser encontrado com atividades anticâncer, antibacteriano, fungicidas e entre outros. Assim, este trabalho se propõe realizar uma breve revisão bibliográfica acerca de metodologias sintéticas atuais para obtenção de derivados benzimidazólicos, ilustrar resultados que exemplificam a versatilidade das atividades biológicas desses derivados e apresentar eses compostos como potenciais agentes larvicidas para o controle do *Aedes aegypti*.

Palavras chave: Benzimidazol, Atividade biológica benzimidazol, *Aedes aegypti*, Síntese do benzimidazol.

ABSTRACT

Benzimidazole is an important molecule from nitrogen heterocycles classes. This molecule and its derivatives show important bioactive properties and are widely studied. Benzimidazoles are found in biological activities and therapeutic compounds, in natural products and as important intermediates in several organic reactions. Currently, the synthetic methods to form benzimidazole derivatives search for efficiency, good yields, short reaction time, use of low cost reagents that is environmental friendly, solvent free, etc. The biological activities from benzimidazole derivatives offer panoramic views about their importance to the pharmacological field, by presenting anticancer activity, as well as antibacterial, fungicide, and others. Therefore, this work proposes a brief review about the current synthetic methods for obtaining benzimidazole derivatives. As well as exemplify the versatility of biological activities from those derivatives and present these compounds as potent larvicidal agents for *Aedes aegypti* control.

Keywords: benzimidazole, synthesis, biological activities, *Aedes aegypti*.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estruturas moleculares do (a) Imidazol e (b) Benzimidazol.....	14
Figura 2. Estrutura molecular do 5,6-dimetilbenzimidazol.....	14
Figura 3. Estrutura molecular da vitamina B12 (cianocobalamina).....	15
Figura 4. Estrutura molecular do tiabendazol.....	16
Figura 5. Estruturas moleculares do (a) Omeprazol e (b) Mebendazol.....	16
Figura 6. Mecanismo proposto para a síntese eletroquímica de derivados benzimidazólicos.	20
Figura 7. Mecanismo proposto para a síntese de derivados benzimidazólicos sob irradiação de luz visível.....	25
Figura 8. Estrutura da fluoresceína.....	26
Figura 9. Estrutura do 4-metóxi-5-terc-butilo-quinona (o-Q1).....	27
Figura 10. Síntese organocatalítica de benzimidazol.	28
Figura 11. Derivado de benzimidazol como inibidor de COX-2.	37
Figura 12. Ciclo de desenvolvimento das larvas do <i>Aedes aegypti</i>	41
Figura 15. Derivado benzimidazólico como atividade larvicida contra mosquito <i>Aedes albopictus</i>	42

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Primeira síntese do benzimidazol realizada por Hoebbecker.	17
Esquema 2. Síntese do benzimidazol realizada por Landenberg e Wundt.	17
Esquema 3. Abordagem clássica para a síntese do benzimidazol.	17
Esquema 4. Síntese de benzimidazol utilizando sal de cobalto como catalisador.	19
Esquema 5. Síntese de benzimidazol utilizando sal de cobalto como catalisador e álcool primário derivado.	21
Esquema 6. Síntese de benzimidazol utilizando DES como solvente e 01 equivalentes de aldeído.	22
Esquema 7. Síntese de benzimidazol utilizando DES como solvente e 02 equivalentes de aldeído.	23
Esquema 8. Síntese de derivados do benzimidazol utilizando LED como fotocatalisador.	24
Esquema 9. Síntese de derivados do benzimidazol utilizando LED como fotocatalisador e derivados 1,2-diaminobenzeno.	25
Esquema 10. Síntese organocatalítica de benzimidazol.	27
Esquema 11. Síntese de benzimidazóis 1,2-substituídos com irradiação de micro-ondas usando derivados de ácido carboxílicos.	29
Esquema 12. Síntese de benzimidazóis 1,2-substituídos com irradiação de micro-ondas usando derivados de nitrila.	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Atividade antimicrobiana dos derivados pirimidina-benzimidazol em $\mu\text{g/mL}$ 32
Tabela 2. Atividade citotóxica dos derivados pirimidina-benzimidazol em $\mu\text{g/mL}$ 34
Tabela 3. Resultados da atividade anti-TB de bis-benzimidazol-piridinas. 35
Tabela 4. Atividade analgésica dos derivados dos benzimidazol..... 37
Tabela 5. Avaliação de inibição da eclosão dos ovos de <i>T. circumcincta</i> a $50\mu\text{M}$ 39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AChE	Acetilcolinesterase
AINEs	Anti-inflamatórios Não Esteroides
ChCl	Cloreto de Colina
CH₃CN	Acetonotripla
Co^{III}	Cobalto III
COX	Ciclooxigenase
DES	Deep Eutectic Solvents (Solventes Eutéticos Profundos)
EC-109	Células de Câncer de Esôfago
IC₅₀	Concentração inibitória a 50% da população
IC₉₀	Concentração Inibitória a 90% da População
MCF-7	Células de Câncer de Mama
MGC-803	Células de Câncer Gástrico
MIC	Minimum Inhibitory Concentration (Concentração Mínima Inibitória)
<i>Mtb</i> H37Rv	Cepa Bacteriana Causadora da Tuberculose
MTT	3-(4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil-2-H-brometo de tetrazolio
<i>o</i>-PDA	<i>o</i> -fenilenodiamina
PC-3	Células de Câncer de Próstata
ppm	partes por milhão
SAR	Structure-activity Relationship (Relação Estrutura-atividade)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. METODOLOGIA.....	13
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	14
3.1. Benzimidazol	14
3.2. Síntese do benzimidazol e seus derivados.	16
3.3. Atividade biológica do benzimidazol e seus derivados.	31
3.4. Derivados de benzimidazol como potenciais agentes larvicidas para larvas do <i>Aedes aegypti</i>	40
4. CONCLUSÃO.....	43
REFERÊNCIAS	44

1. INTRODUÇÃO

O benzimidazol é uma importante molécula da classe de heterocíclicos nitrogenados (VÁQUIRO-REYES et al., 2019). Esta molécula e seus derivados apresentam importantes propriedades bioativas que vêm sendo estudadas a mais de cem anos. Eles apresentam significativas atividades farmacológicas tais como: antimicrobiana (CHEN et al., 2014), anti-inflamatória (GABA et al., 2014), anticâncer (KUTLU et al., 2021), antibacteriana (ANTOCI et al., 2020), etc. Além disso, Bandyopadhyay et al. (2014) verificaram que alguns derivados fosforilados e tiofosforilados do benzimidazol apresentam atividade larvicida frente às larvas do mosquito *Aedes albopictus*.

O mosquito *Aedes albopictus* é um vetor que cada vez está mais propício a transmitir arboviroses, como os vírus da dengue e zika. Possui hábitos diurnos com capacidade de habitar áreas temperadas e tropicais, adaptando-se a mudanças climáticas e produção de ovos durante o inverno (MANCINI et al., 2020). Conhecido como o mosquito tigre asiático, o *Aedes albopictus* é nativo da Ásia, mas, atualmente, também é encontrado na América, Europa e África (SAUCEREAU et al., 2017). No entanto, verifica-se que no Brasil há maior incidência de outra espécie desta mesma família de mosquitos, o *Aedes aegypti*. Esse, é o vetor causador de doenças como dengue e zika. O Brasil vem enfrentando epidemias de dengue desde 1916 (TEIXEIRA; BARRETO, 2008). Ao longo dos anos foram desenvolvidos diversos métodos de controle profilático, por exemplo, métodos físicos, químicos (com aplicação de inseticidas) e biológicos. Contudo, observa-se que, em relação ao uso de inseticidas, esse mosquito desenvolve resistência, sendo necessário alternar periodicamente sua composição (DINIZ et al., 2014).

Segundo o boletim epidemiológico número 03, de janeiro de 2021, que relata o monitoramento dos casos de arboviroses urbanas causados por vírus transmitidos pelo *Aedes aegypti* (dengue, chikungunya e zika), relativo às semanas epidemiológicas de 01 a 53 de 2020 (29/12/2019 até 02/01/2021), foram registrados no Brasil um total de 1.076.979 casos prováveis de dengue, chikungunya e zika. Dentre este total de casos, 531 resultaram em óbito (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA DE SAÚDE 2021).

Considerando-se todos os fatos apresentados, que colocam o controle da proliferação do *Aedes aegypti* como um importante fator no contexto da saúde pública brasileira, torna-se fundamental o desenvolvimento de estudos científicos que promovam a elaboração de novas moléculas com potencial inseticida para o controle desse mosquito. Neste contexto, observamos o benzimidazol e seus derivados como moléculas promissoras, tendo em vista que alguns desses

derivados se mostraram eficientes frente às larvas do *Aedes albopictus*, espécie da mesma família do *Aedes aegypti*.

Contudo, na literatura ainda não existem estudos que avaliem a atividade do benzimidazol e seus derivados frente às larvas do *Aedes aegypti*. Por esse motivo, esta classe de compostos foi escolhida como objeto de pesquisa para a iniciação científica desta autora sendo desenvolvida durante os ciclos 2018-2019 e 2019-2020 do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC) da Universidade Federal de Alagoas (UFAL), com o título “Avaliação da atividade larvicida de benzimidazóis no controle do *Aedes aegypti*”. Este trabalho foi desenvolvido no Laboratório de Pesquisa em Química de Produtos Naturais e Síntese Orgânica (LPqPNSO), tendo como orientadora a professora Dra. Maria Ester de Sá Barreto Barros.

Neste período foram realizados estudos para a síntese do benzimidazol e alguns derivados a partir do *o*-diaminobenzeno e aldeídos aromáticos substituídos. Porém, devido a problemas com as rotas sintéticas estudadas, à pureza dos materiais de partida disponíveis no laboratório e à suspensão das atividades de pesquisa em março de 2020 devido à pandemia de Covid-19, obtivemos poucos resultados. O montante de dados referentes à síntese e atividade biológica não são suficientes para serem apresentados como um trabalho de conclusão de curso. Dessa forma, tendo em vista a familiaridade da autora com esta temática, optou-se por realizar um trabalho teórico em que serão apresentadas metodologias atuais para a síntese dos derivados de benzimidazóis, assim como algumas atividades biológicas que estes compostos apresentam.

2. METODOLOGIA

O levantamento do referencial bibliográfico para o desenvolvimento deste trabalho foi realizado nas bases de dados Scielo (scielo.org), PubMed (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov), Portal Periódicos da CAPES (http://www-periodicos-capes-gov-br.ez1.periodicos.capes.gov.br/index.php?option=com_pmetabusca), Google Acadêmico (<https://scholar.google.com.br/?hl=pt>) e SciFinder (<https://scifinder-n.cas.org/>). Para as pesquisas utilizaram-se os seguintes parâmetros:

- Período de publicação: entre 2005 e 2021;
- Idiomas: todos;
- Palavras-chaves: “benzimidazole”, “*Aedes aegypti*”, “biological activity benzimidazole” e “benzimidazole syntheses”.

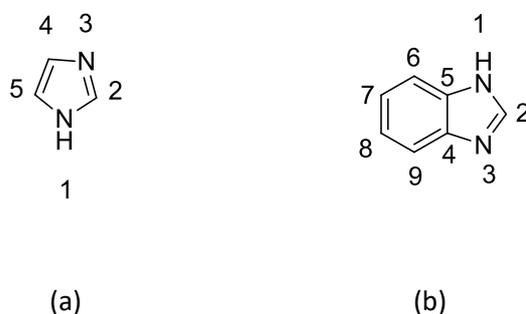
Somando os resultados de todas as bases de dados, foram encontrados 35.162 artigos. Estes foram classificados de acordo com as informações disponíveis em seus títulos e resumos como: artigos com foco em atividades biológicas; artigos com foco em metodologias de síntese; artigos de revisão. Aqueles que não correspondem com os objetivos deste trabalho foram descartados.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. Benzimidazol

O imidazol ou imidazolina, um anel heterocíclico de 5 membros, é um azapirrol que contém um grupo imino e um nitrogênio separados por um átomo de carbono (Figura 1a) (SALAHUDDIN et al., 2017 e KERI et al., 2015). O benzimidazol é uma molécula em que o anel benzeno é fundido ao anel imidazol nas posições 4 e 5 (Figura 1b). Compostos heterocíclicos em geral apresentam papel vital no sistema biológico, e são objeto de pesquisas nas áreas farmacológica, agroquímica, industrial, etc. (SHARMA et al., 2018).

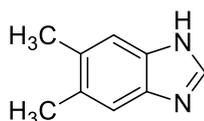
Figura 1. Estruturas moleculares do (a) Imidazol e (b) Benzimidazol.



Fonte: Imagens elaboradas pela autora no programa ChemDrawPro12.

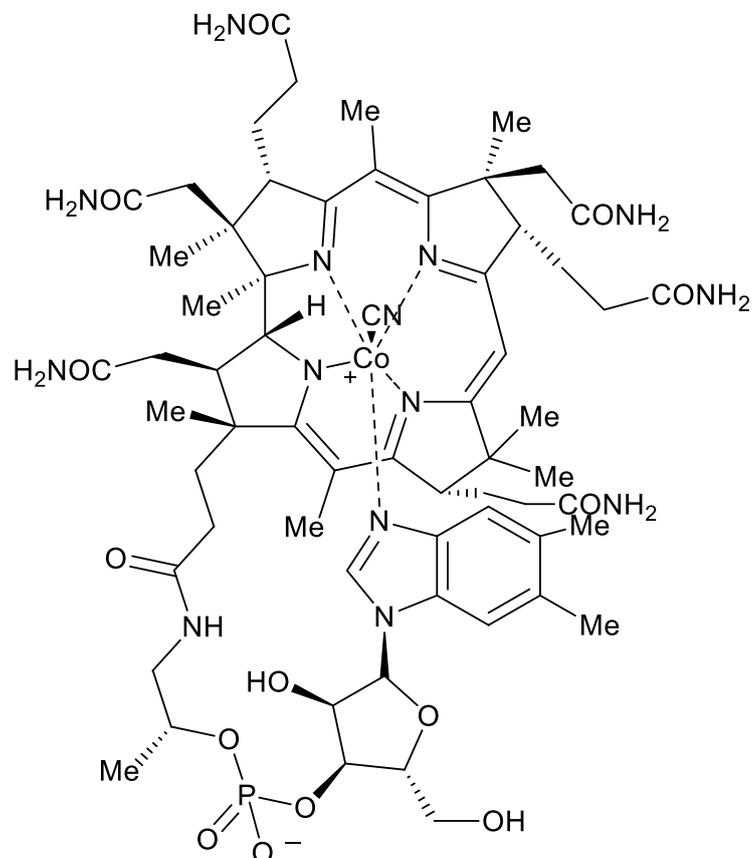
Os benzimidazóis são importantes moléculas encontradas em compostos com atividade biológica, terapêutica e em produtos naturais (LEE et al., 2015). Em 1944, Woolley propôs pela primeira vez que fosse estudado o potencial terapêutico do núcleo benzimidazol, pois essa molécula atuava de maneira semelhante às purinas (bases nitrogenadas heterocíclica, encontradas nas bases nitrogenadas do DNA e RNA) (e, dessa forma, poderia explicar algumas respostas biológicas (SKOLIA et al., 2021). Posteriormente, Brink identifica o 5,6-dimetilbenzimidazol (Figura 2) como produto da degradação da vitamina B12 (Figura 3), e que seus derivados também possuem atividade semelhante a esta vitamina (BANSAL; SILAKARI, 2012).

Figura 2. Estrutura molecular do 5,6-dimetilbenzimidazol.



Fonte: Imagens elaboradas pela autora no programa ChemDrawPro12.

Figura 3. Estrutura molecular da vitamina B12 (cianocobalamina).



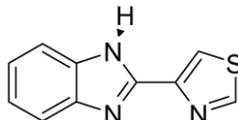
Fonte: Imagens elaboradas pela autora no programa ChemDrawPro12.

Por possuírem núcleos semelhantes às purinas e em geral serem de ocorrência natural, os benzimidazóis e seus derivados são de grande relevância para a função de muitas moléculas biologicamente ativas, devido às suas interações com o DNA, RNA ou proteínas (PERIN et al., 2021). Todas as 7 posições do benzimidazol podem ser substituídas, porém a classe de compostos que carrega os grupos funcionais na posição 2 do núcleo benzimidazol geralmente apresenta atividade biológica mais interessante (SKOLIA et al., 2021)

Várias propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas estão associadas aos derivados de benzimidazóis (SALAHUDDIN et al., 2017). Em 1962, o tiabendazol, utilizado para tratamento de escabiose e outros tipos de micose de pele (Figura 4), foi o primeiro benzimidazol a ser produzido e licenciado para uso humano (YADAV; GANGULY, 2015). A otimização das posições dos substituintes em torno do núcleo do benzimidazol resultou em diversas drogas como: omeprazol, (medicamento utilizado para tratamento de estômago, reduzindo a secreção de ácido gástrico) (Figura 5a) e mebendazol (um anti-helmíntico utilizado, especificamente para tratamento das infecções isoladas ou mistas, causadas por *Enterobius*

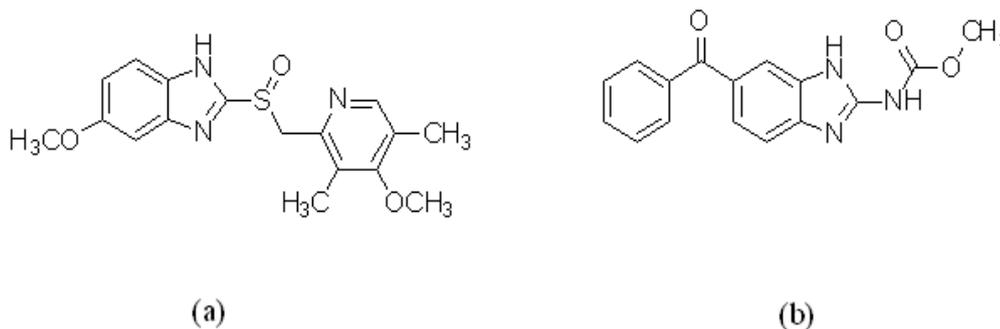
vermicularis, *Trichuris trichiura*, *Ascaris lumbricoides*, *Ancylostoma duodenale* e *Necator americanus* (Figura 5b).

Figura 4. Estrutura molecular do tiabendazol.



Fonte: Imagens elaboradas pela autora no programa ChemDrawPro12.

Figura 5. Estruturas moleculares do (a) Omeprazol e (b) Mebendazol.



Fonte: Imagens elaboradas pela autora no programa ChemDrawPro12.

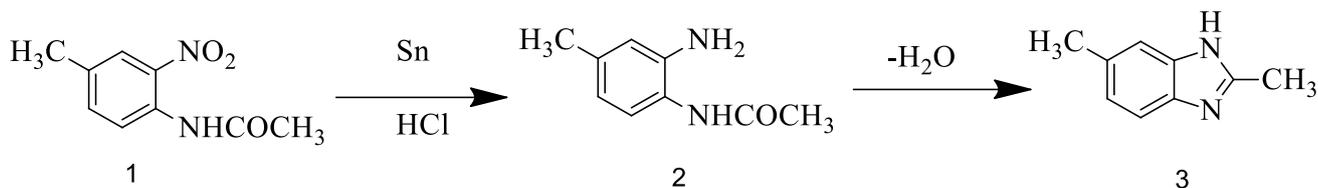
Além de vários usos terapêuticos, os benzimidazóis e seus derivados são encontrados como intermediários importantes em muitas reações orgânicas (BANSAL; SILAKARI, 2012). Devido às suas propriedades e funções, há um crescente interesse e dedicação na produção e descoberta de novos fármacos que contenham o núcleo benzimidazol (GIOIA, DI et al., 2018).

3.2. Síntese do benzimidazol e seus derivados.

A busca por novos compostos biologicamente ativos que contenham o núcleo benzimidazol se inicia no desenvolvimento de metodologias de síntese que levem a produção de derivados benzimidazólicos versáteis.

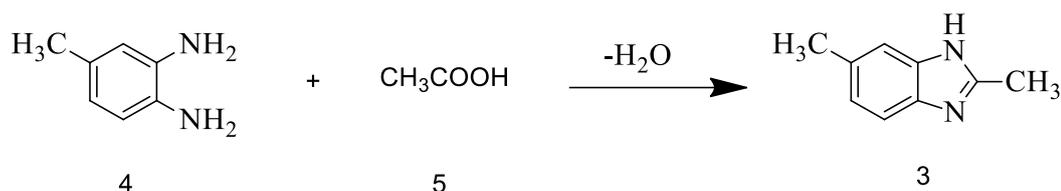
A primeira síntese (Esquema 1) de um derivado do benzimidazol foi realizada em 1872 por Hoebecker (SHARMA et al., 2018). Em que o 2,5-dimetilbenzimidazol (3) foi obtido pela redução do 2-nitro-4-metilacetanilida (1) e posterior desidratação do intermediário reacional, 2-amino-4-metilcetanilida (2) (IBRAHIM; REFAAT, 2020). Após alguns anos, Ladenberg e Wundt, durante 1875-1878, sintetizaram o mesmo composto (3) (Esquema 2) por refluxo de 3,4-diaminotolueno (4) com ácido acético (5) (BANSAL; SILAKARI, 2012).

Esquema 1. Primeira síntese do benzimidazol realizada por Hoebbecker.



Fonte: Imagens elaboradas pela autora no programa ChemDrawPro12.

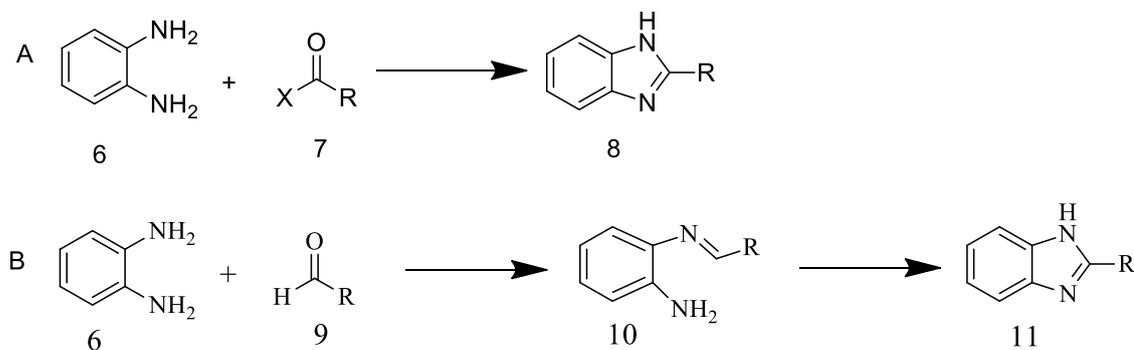
Esquema 2. Síntese do benzimidazol realizada por Landenberg e Wundt.



Fonte: Imagens elaboradas pela autora no programa ChemDrawPro12.

Os dois métodos clássicos mais comuns para a síntese do benzimidazol e seus derivados consistem no acoplamento de 1,2-diaminobenzeno (6) com um ácido carboxílico (7) (Esquema 3A) ou na condensação de (6) com um aldeído (9), envolvendo duas etapas com a utilização da base de Schiff (10) (Esquema 3B). Dentre os métodos citados, a condensação é o mais utilizado, pois há uma maior variedade de aldeídos (SKOLIA et al., 2021).

Esquema 3. Abordagem clássica para a síntese do benzimidazol.



Fonte: Imagens elaboradas pela autora no programa ChemDrawPro12.

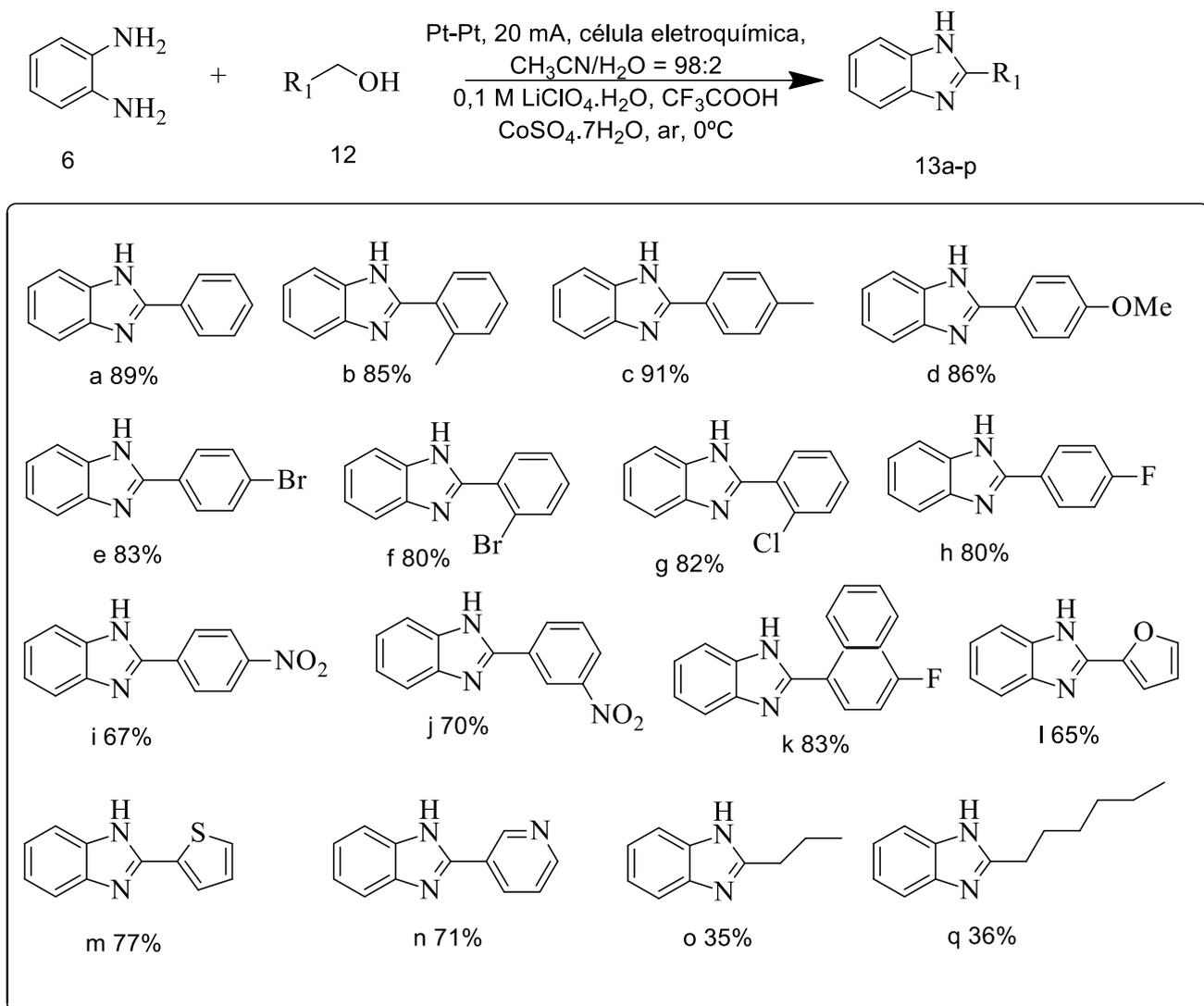
Pesquisas na literatura revelaram que o 1,2-diaminobenzeno (6) reage com a maioria dos ácidos carboxílicos (7). Geralmente as reações são realizadas aquecendo os reagentes juntos em um banho de vapor, sob refluxo em uma temperatura elevada, ou por aquecimento em um tubo selado. O rendimento varia de 83-85%, em reações utilizando 90% de ácido fórmico, e em ácido acético o rendimento é de 68%. O método de Phillip é o mais utilizado e envolve a condensação do 1,2-diaminobenzeno (6) com ácidos carboxílicos em aquecimento na presença de ácido clorídrico concentrado. (KERI et al., 2015; ALAQEEL, 2017).

Sob as condições corretas, os aldeídos (9) podem reagir com o 1,2-diaminobenzeno (6) para produzirem derivados benzimidazólicos em condições oxidativas. Esta oxidação pode ser provocada pelo ar ou, mais convenientemente, pelo uso de substâncias oxidantes como acetato de cobre II ($\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$) (ALAQEEL, 2017).

Contudo, algumas desvantagens envolvem a aplicação das metodologias descritas no Esquema 3 para a síntese do benzimidazol e seus derivados. Por exemplo: aplicação de ácidos fortes como ácido clorídrico (HCl), ácido fosfórico (H_3PO_4) e ácido bórico (H_3BO_3); altas temperaturas reacionais; longos tempos de reação; baixos rendimentos; aplicação de reagentes tóxicos; não recuperação dos catalisadores utilizados (TRIVEDI et al., 2006; SABERI, 2015; SHAJARI et al., 2018; GIOIA et al., 2019; SKOLIA et al., 2021). Tais desvantagens dos métodos clássicos levam os químicos orgânicos a procurarem novas metodologias de síntese que sejam ecologicamente viáveis (com a aplicação de catalisadores simples e recicláveis) e que gerem bons rendimentos (SHARMA et al., 2018).

Nesse sentido, Lai et al. (2016) apresentaram um método eletroquímico (Esquema 4) para síntese de derivados de benzimidazol a partir de álcoois primários (12) e o 1,2-diaminobenzeno (6) utilizando um sal do cobalto como catalisador. Os pesquisadores sintetizaram uma série de 16 derivados benzimidazólicos (13a-p) em rendimentos que variaram entre 35-91%.

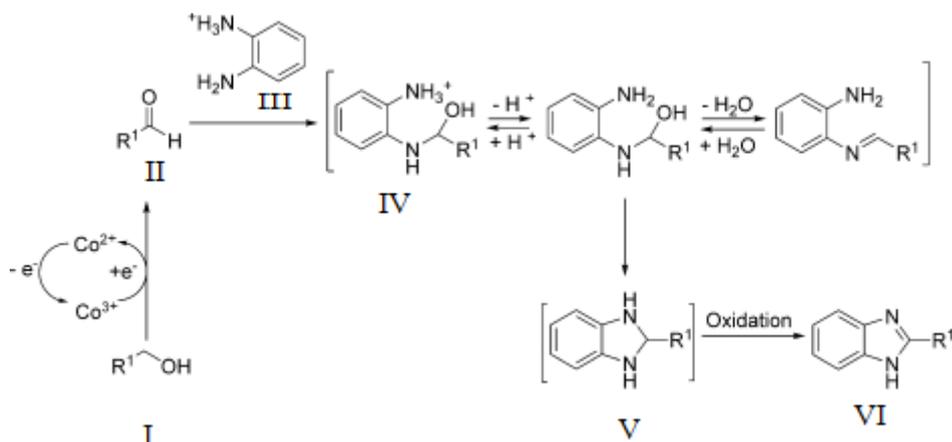
Esquema 4. Síntese de benzimidazol utilizando sal de cobalto como catalisador.



Fonte: Imagens elaboradas pela autora no programa ChemDrawPro12.

Foi proposto um possível mecanismo para essa reação (Figura 6). Nele, um álcool primário (I) é oxidado ao seu aldeído correspondente (II) pelo Co^{III} gerado no ânodo. Em seguida, este aldeído condensa rapidamente com a diamina (III) para formar o intermediário (V) por meio da ciclização do intermediário (IV). Por fim, a desidrogenação oxidativa rápida da benzazolina (V) gera o derivado benzimidazólico (VI) (LAI et al., 2016).

Figura 6. Mecanismo proposto para a síntese eletroquímica de derivados benzimidazólicos.

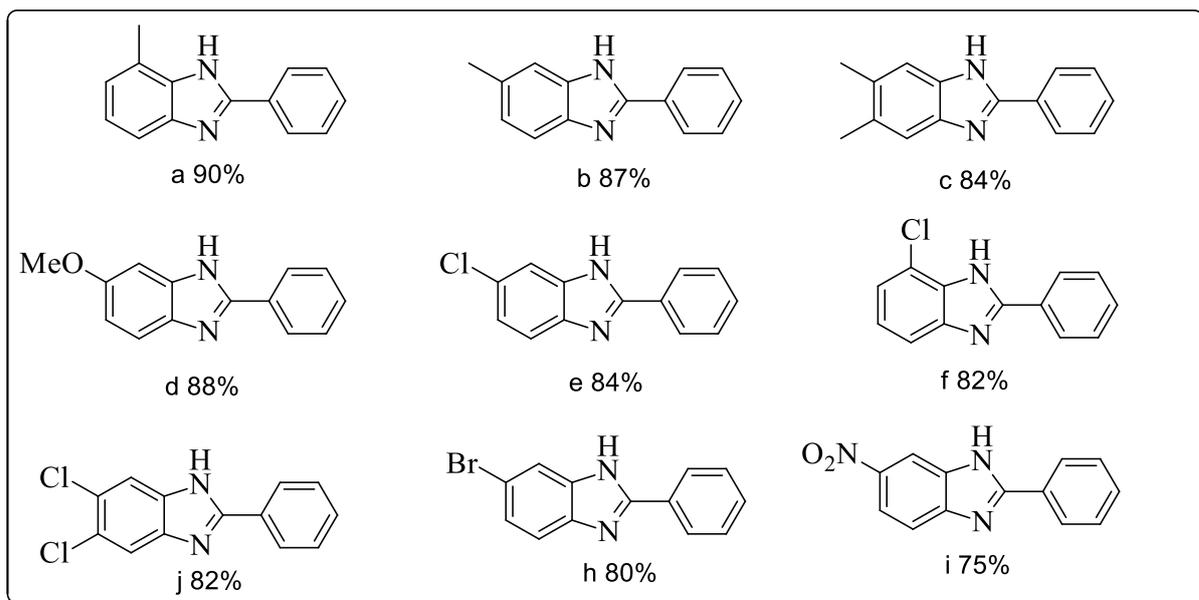
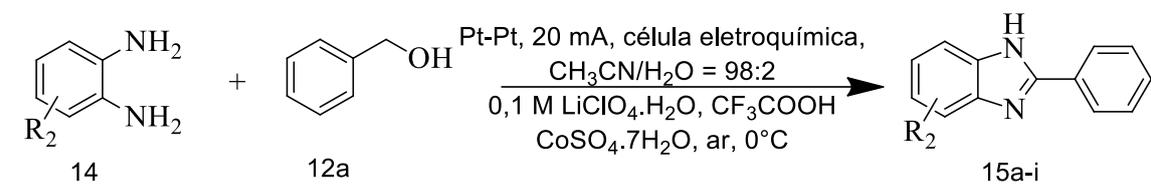


Fonte: LAI, YE e HUANG (2016).

Uma outra série de 09 derivados benzimidazólicos (15a-i, 75-90% de rendimento) foi sintetizada por (LAI et al., 2016). A mesma rota sintética foi aplicada, porém, manteve-se o álcool primário, álcool benzílico (12a), e utilizou-se derivados do 1,2-diaminobenzeno (14a-i) (Esquema 5).

As sínteses dos derivados benzimidazólicos (13a-e 14a-i) apresentam algumas vantagens em relação aos métodos clássicos, por exemplo: são realizadas em uma célula eletroquímica à temperatura ambiente, com tempo reacional máximo de 150 minutos e utilizam o sal de cobalto hidratado ($CoSO_4 \cdot 7H_2O$) como catalisador.

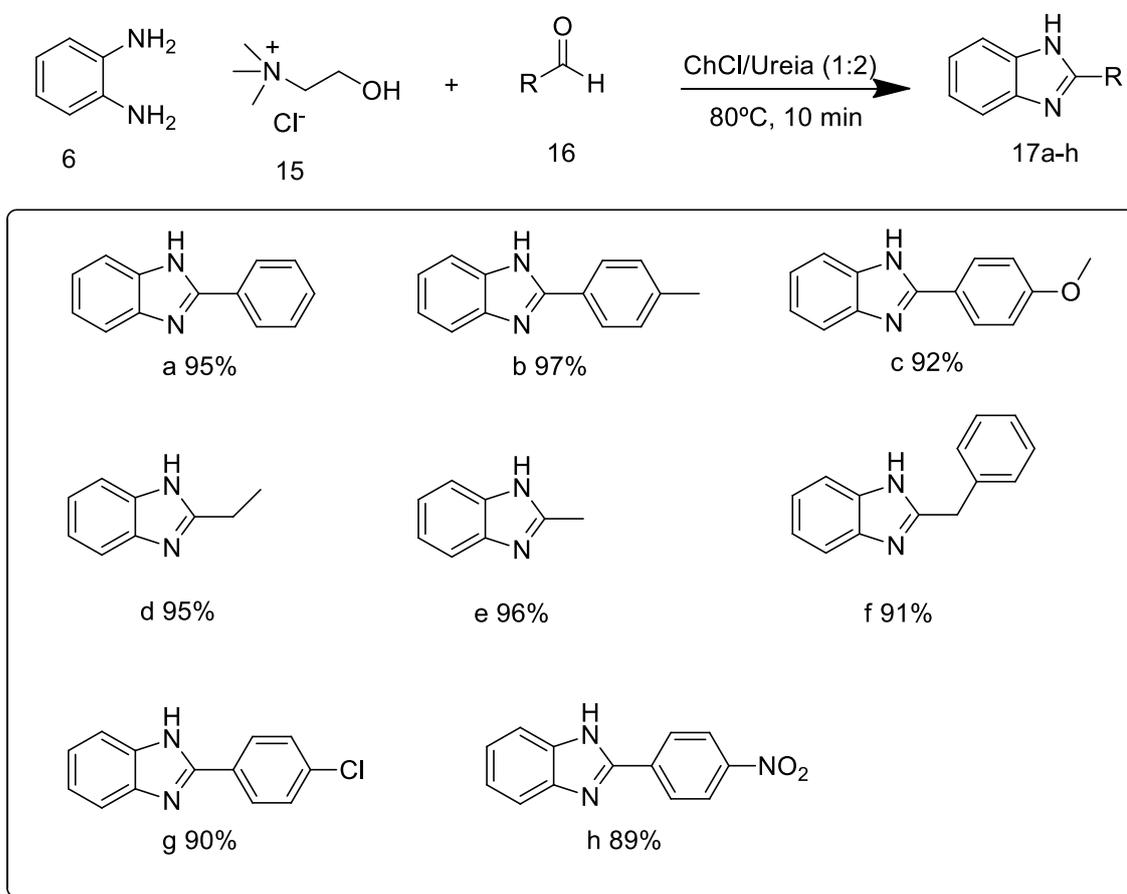
Esquema 5. Síntese de benzimidazol utilizando sal de cobalto como catalisador e álcool primário derivado.



Fonte: Imagens elaboradas pela autora no programa ChemDrawPro12.

GIOIA, DI et al. 2018, sugeriram a utilização de solventes eutéticos profundos (DES - *Deep Eutectic Solvent*) para a síntese de derivados benzimidazólicos (Esquema 6). Os DES são constituídos de misturas de dois ou mais compostos que, a certas razões molares, tornam-se líquidos à temperatura ambiente (MAUGERI; DOMÍNGUEZ DE MARÍA, 2012; GIOIA et al., 2019).

Esquema 6. Síntese de benzimidazol utilizando DES como solvente e 01 equivalentes de aldeído.

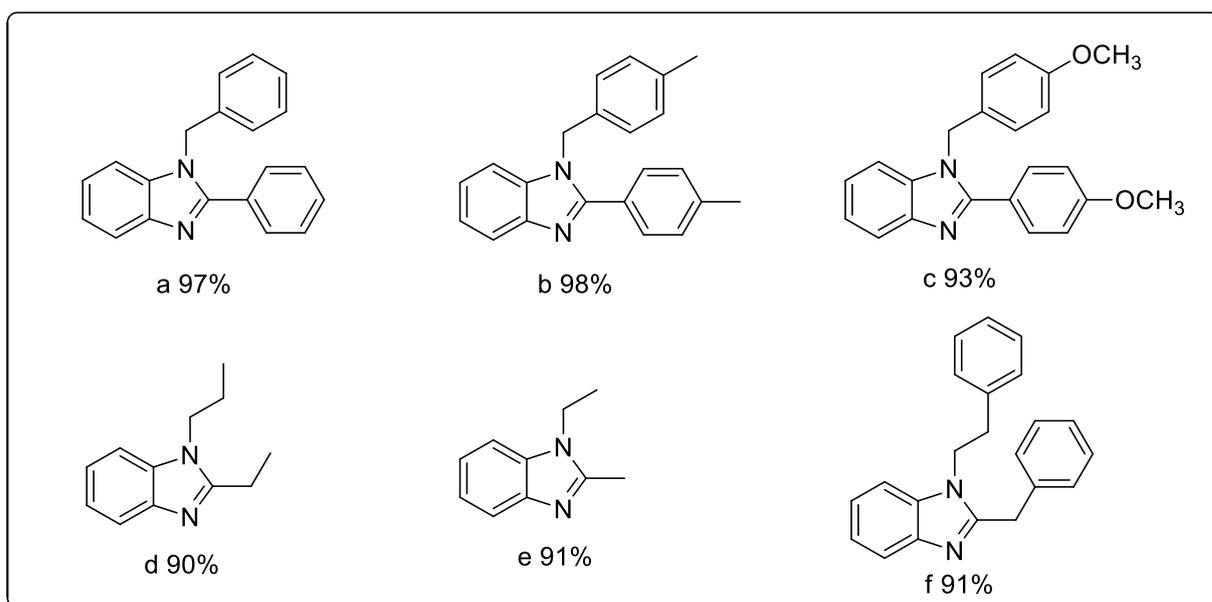
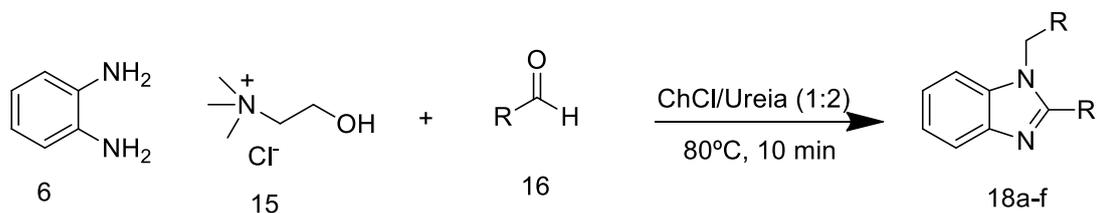


Fonte: Imagens elaboradas pela autora no programa ChemDrawPro12.

A novidade dessa reação é que o DES é formado pela integração da *o*-fenilenodiamina (*o*-PDA) (6) com o cloreto de colina (15, ChCl), tornando-o simultaneamente reagente e solvente. Em seguida, adiciona-se 01 equivalentes de aldeído (16a-h) para levar à formação dos derivados benzimidazólicos (17a-h) em rendimentos que variaram entre 89-97% (GIOIA et al., 2019).

Quando as mesmas condições reacionais são aplicadas e utiliza-se 02 equivalentes do aldeído, os autores observaram a formação de benzimidazóis 1,2-dissubstituídos (18a-f) em rendimentos que variaram entre 90-98% (Esquema 7).

Esquema 7. Síntese de benzimidazol utilizando DES como solvente e 02 equivalentes de aldeído.

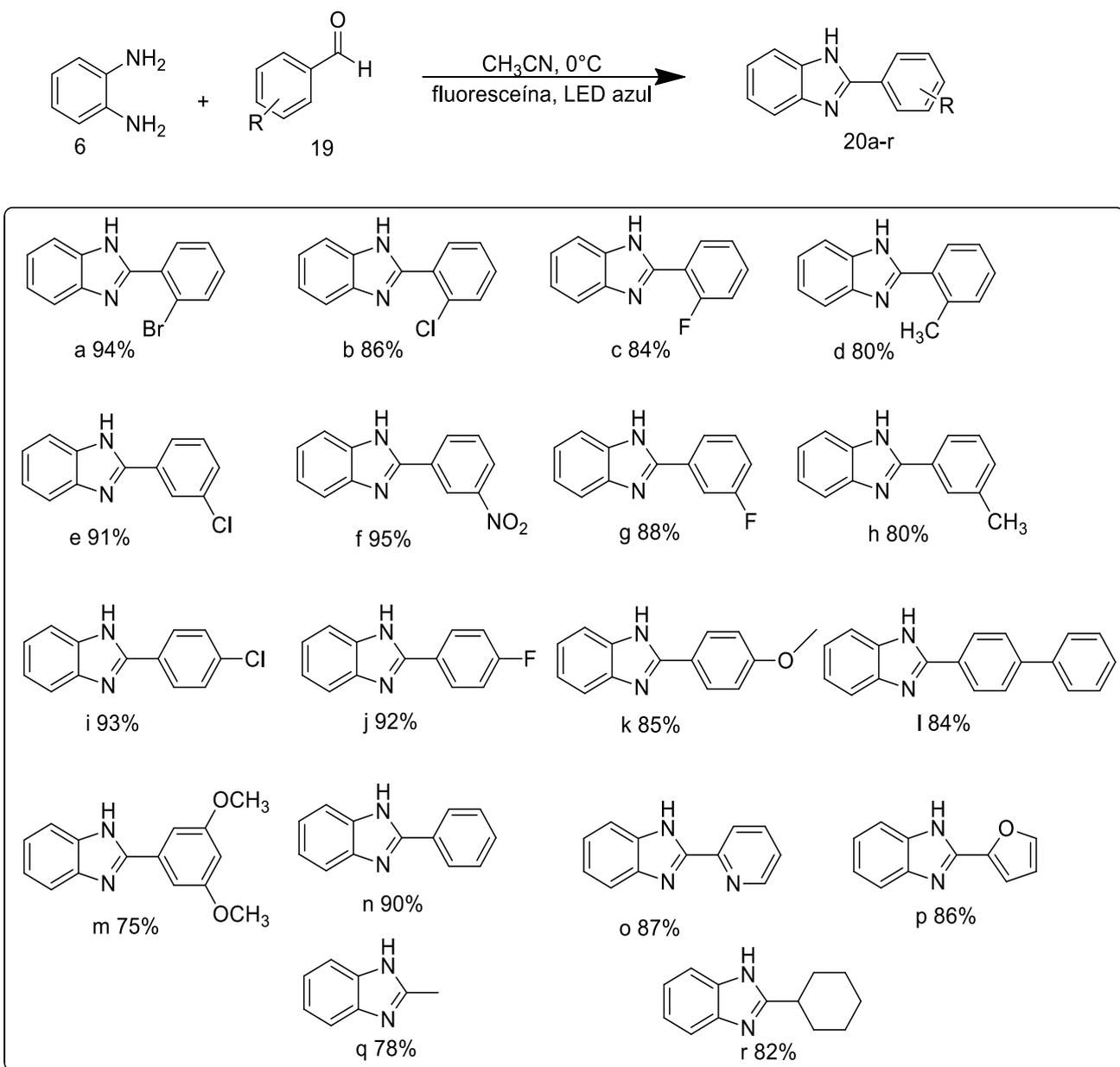


Fonte: Imagens elaboradas pela autora no programa ChemDrawPro12.

A metodologia aplicada se mostrou bastante vantajosa visto que os reagentes utilizados são de baixo custo, baixa toxicidade e os produtos (17a-h e 18 a-f) foram obtidos com rendimentos de bom a excelente em um tempo de reação de apenas 10 minutos.

Uma série de derivados do benzimidazol foram sintetizados por Li et al., (2019) através de uma metodologia de condensação utilizando luz visível (Esquema 8). O 1,2-diaminobenzeno (6) e os aldeídos aromáticos substituídos (19a-r) foram irradiados por um LED de luz azul (10W), tendo como fotocatalisador um corante orgânico barato, a fluoresceína, obtendo assim o produto desejado (20a-r) com um rendimento entre 75-95%.

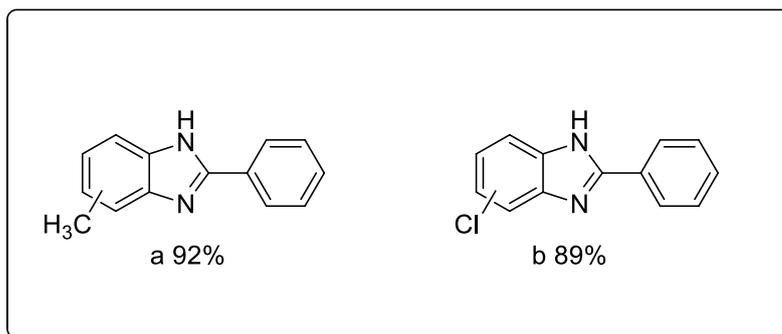
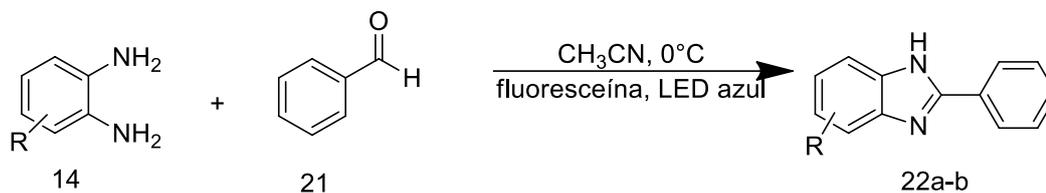
Esquema 8. Síntese de derivados do benzimidazol utilizando LED como fotocatalisador.



Fonte: Imagens elaboradas pela autora no programa ChemDrawPro12.

Utilizando as mesmas condições reacionais e rota sintética, (MANCINI et al., 2020), também sintetizaram 02 derivados do benzimidazol (22a-b) utilizando um derivado 1-2-diaminobenzeno (14) e o benzaldeído (21). Os produtos foram obtidos com rendimento de 92% (22a) e 89% (22b) (Esquema 9).

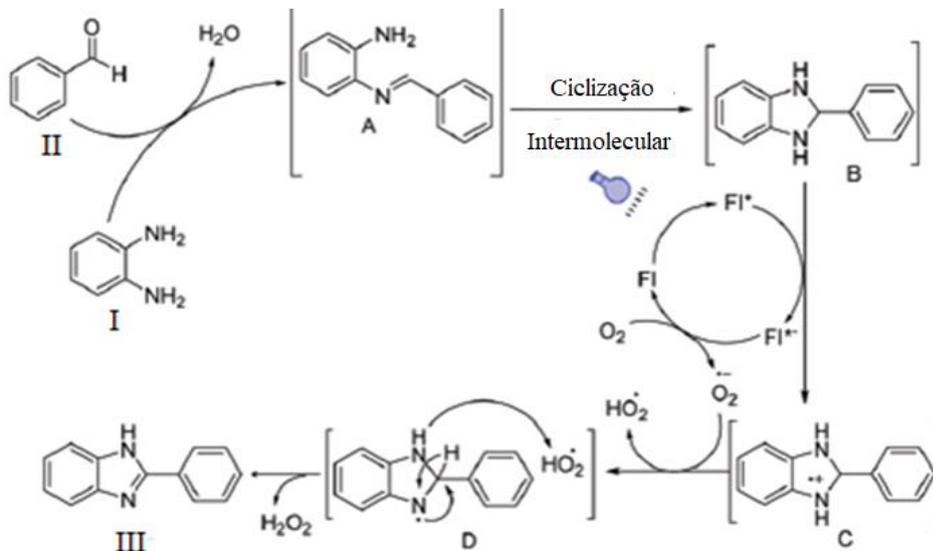
Esquema 9. Síntese de derivados do benzimidazol utilizando LED como fotocatalisador e derivados 1,2-diaminobenzeno.



Fonte: Imagens elaboradas pela autora no programa ChemDrawPro12.

Na Figura 7 a seguir está descrito um possível mecanismo que ilustra a formação dos produtos mostrados nos esquemas 8 e 9.

Figura 7. Mecanismo proposto para a síntese de derivados benzimidazólicos sob irradiação de luz visível.

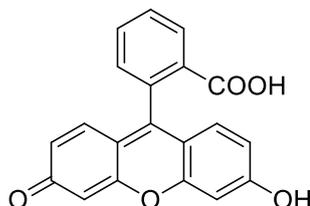


Fonte: LI et al., 2019.

Podemos destacar como vantagens para a metodologia: a não utilização de oxidantes metálico, um curto tempo de reação de 2 horas e os produtos (20a-r e 22a-b) foram obtidos com rendimento de bom a excelente.

O mecanismo inicia com a desidratação e condensação do 1,2-diaminobenzeno (I) e do aldeído (II) para formar o intermediário A (imina). Em seguida, ocorre a ciclização intramolecular da imina, gerando o intermediário B (benzazolina). Sob a irradiação do LED azul, a fluoresceína (Fl, Figura 8) gera espécies de fluoresceína excitada (Fl*) e oxida o intermediário B ao intermediário C. O ânion radical da fluoresceína (Fl^{-•}) é oxidado ao estado fundamental pelo oxigênio (O₂). Por fim, o produto (III) é formado pela desprotonação do intermediário C por um superóxido seguido da abstração de hidrogênio por radicais hidroperoxila (LI et al., 2019).

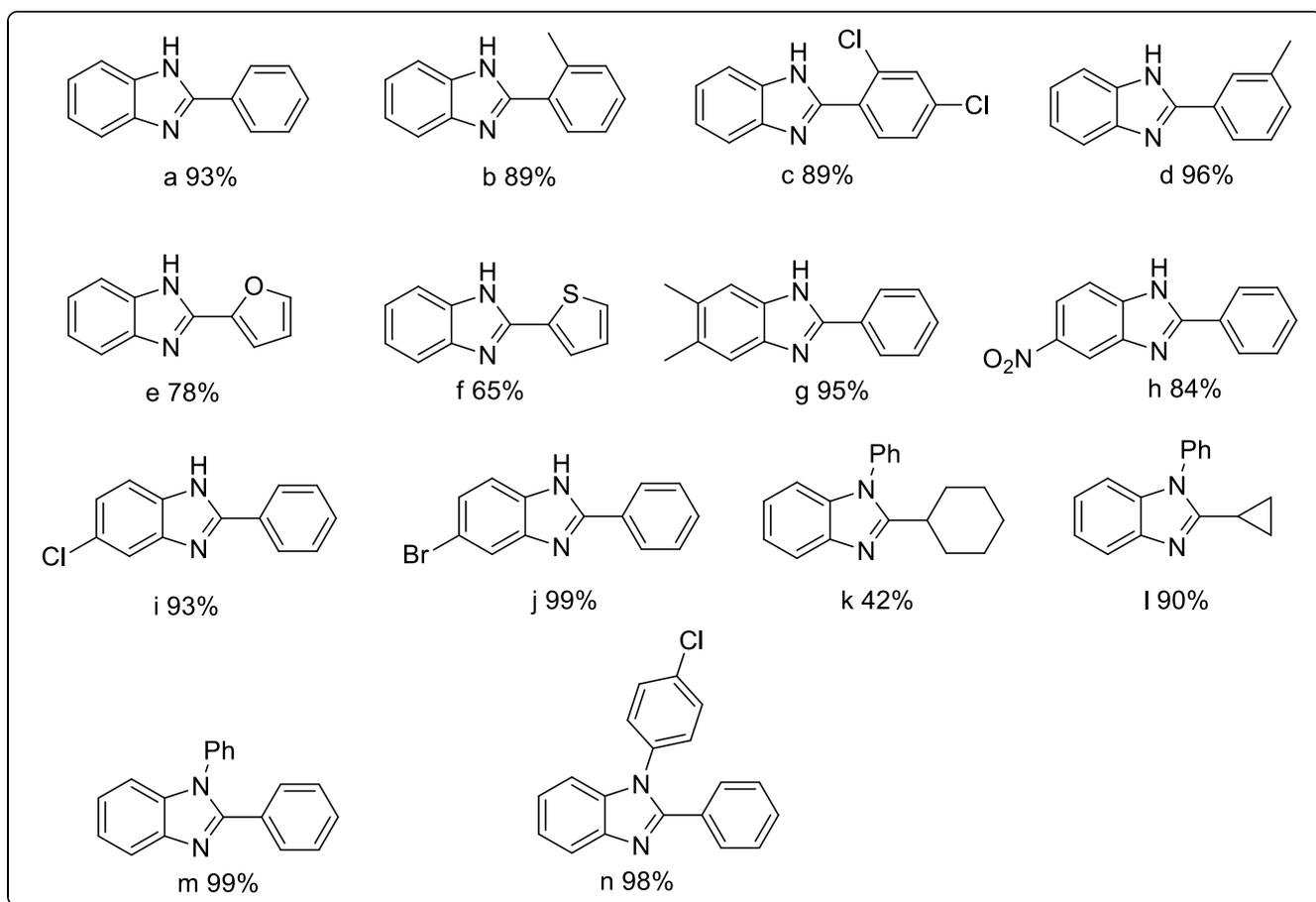
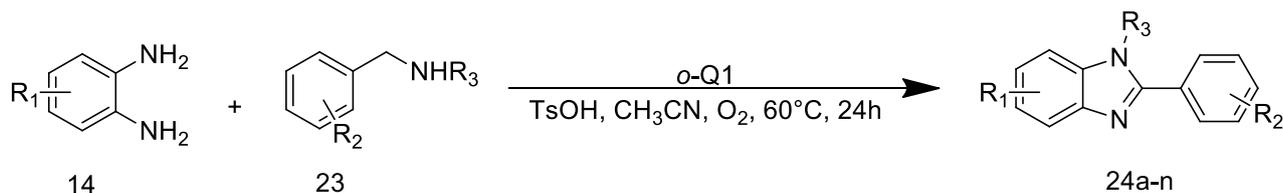
Figura 8. Estrutura da fluoresceína.



Fonte: Imagens elaboradas pela autora no programa ChemDrawPro12.

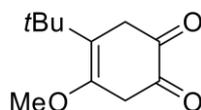
Uma síntese organocatalítica, sob condições anaeróbicas, foi proposta por Zhang et al., (2017) (Esquema 10). Os derivados de 1,2-diaminobenzeno (14a-n) e fenil-aminas primárias (23a-n) foram utilizados como reagentes na síntese. Como catalisador, foi adicionado o 4-metóxi-5-*terc*-butilo-quinona (*o*-Q1) (Figura 9) em acetonitrila (CH₃CN), obtendo assim os benzimidazóis 1,2-dissubstituídos (24a-n) com rendimentos de 42% a 99%.

Esquema 10. Síntese organocatalítica de benzimidazol.



Fonte: Imagens elaboradas pela autora no programa ChemDrawPro12.

Figura 9. Estrutura do 4-metóxi-5-terc-butilo-quinona (*o*-Q1).

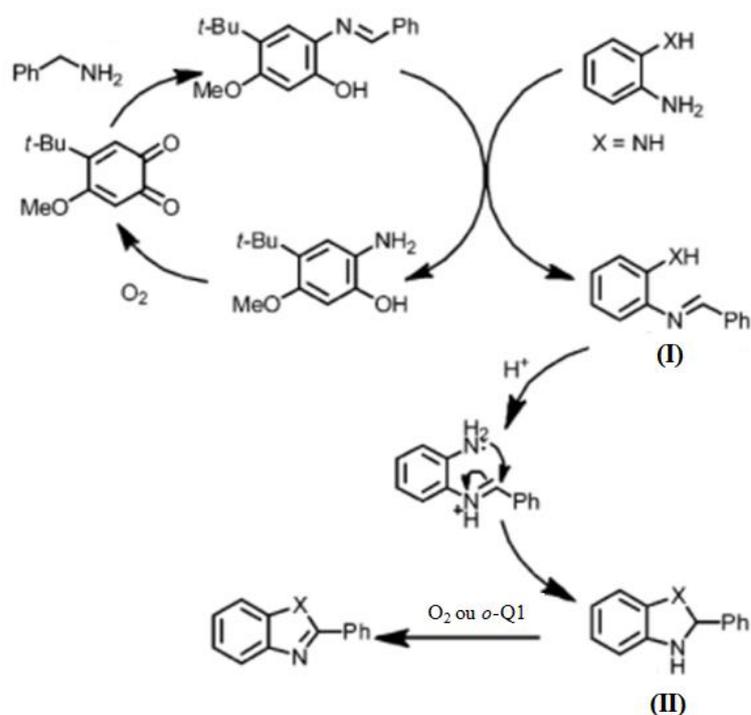


Fonte: Imagens elaboradas pela autora no programa ChemDrawPro12.

O mecanismo proposto para essa síntese está ilustrado na Figura 10 a seguir. A primeira etapa do mecanismo consiste no acoplamento cruzado entre o derivado 1,2-diaminobenzene e a fenil-amina primária mediado pelo catalisador (*o*-Q1), levando à formação do intermediário (I). O grupo *o*-amino se adiciona à imina em uma reação intramolecular levando ao intermediário cíclico saturado (II). Nesta etapa, o uso de um ácido como co-catalisador facilita

a etapa de ciclização ativando o íon imínio. Este intermediário é posteriormente oxidado ao produto (heterocíclico insaturado) na presença de oxigênio e do catalisador.

Figura 10. Síntese organocatalítica de benzimidazol.

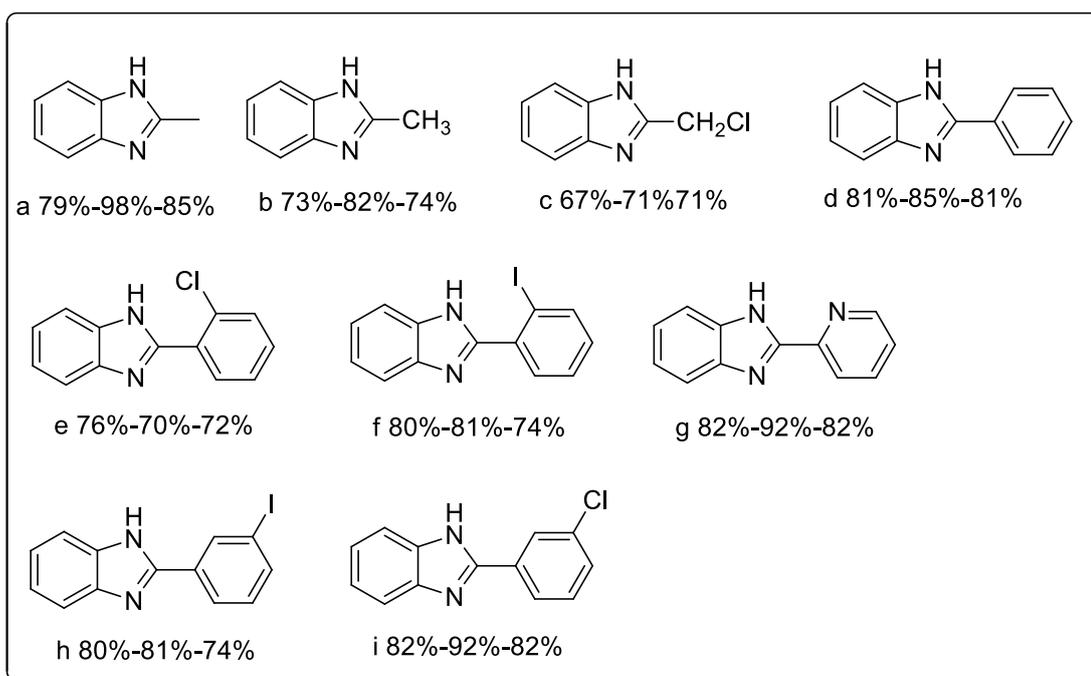
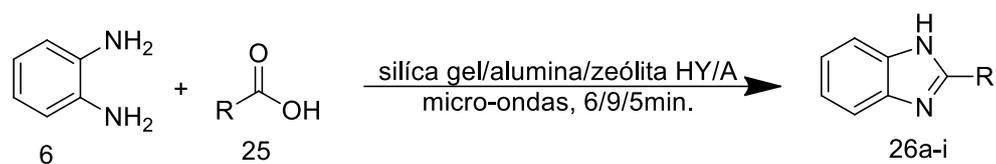


Fonte: ZHANG et al., 2017.

A metodologia proposta por Zhang et al. (2017), tem como vantagens a utilização de um catalisador não metálico, de baixa toxicidade e os produtos finais (24a-n) foram obtidos com rendimentos de bons a excelentes.

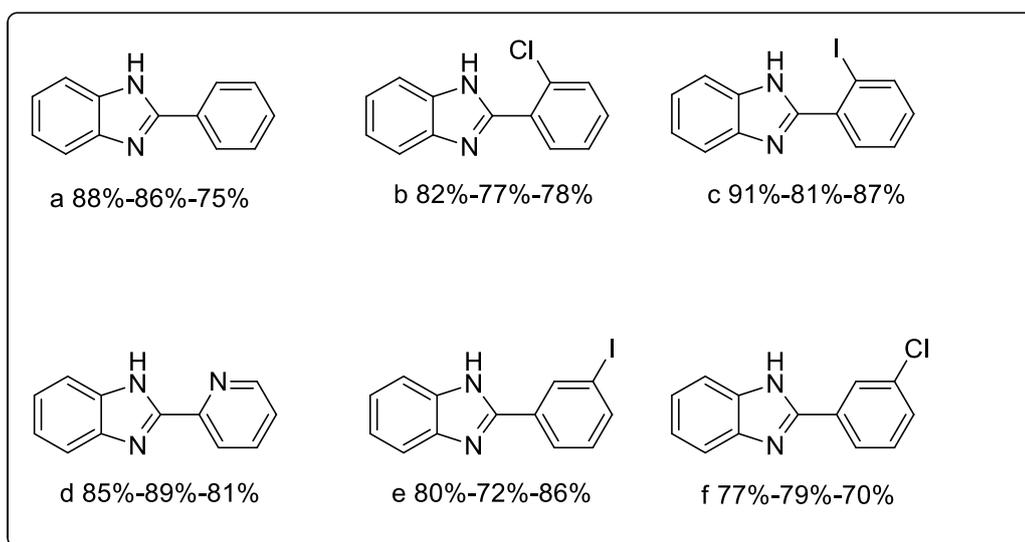
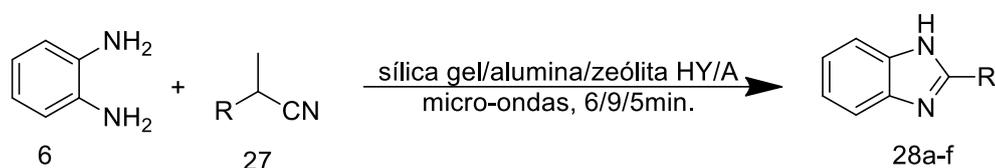
Saberi (2015) fez um estudo comparativo com 03 catalisadores (sílica gel, alumina e zeólita HY) para a síntese de benzimidazóis 2-substituídos (26a-i) em micro-ondas a partir do 1,2-diaminobenzeno (6) e ácidos carboxílicos (25a-i). Os produtos foram obtidos com os seguintes rendimentos: 67-82% com sílica gel, 71-98% com alumina e 71-85% com zeólita HY (Esquema 11). Utilizando as mesmas condições reacionais, também sintetizou os benzimidazóis 2-substituídos (28a-f) reagindo agora o 1,2-diaminobenzeno (6) com nitrilas (27a-f). Nesta última metodologia, os produtos foram obtidos com os seguintes rendimentos: 77-91% sílica gel, 72-89% alumina e 70-87% zeólita HY (Esquema 12).

Esquema 11. Síntese de benzimidazois 1,2-substituídos com irradiação de micro-ondas usando derivados de ácido carboxílicos.



Fonte: Imagens elaboradas pela autora no programa ChemDrawPro12.

Esquema 12. Síntese de benzimidazois 1,2-substituídos com irradiação de micro-ondas usando derivados de nitrila.



Fonte: Imagens elaboradas pela autora no programa ChemDrawPro12.

Comparando os resultados obtidos para os três catalisadores aplicados, observa-se menor tempo de reação quando se utiliza zeólita HY (5 minutos) quando comparado à sílica gel (6 minutos) e à alumina (9 minutos). Contudo, a utilização da zeólita HY leva aos produtos em menor faixa de rendimento (70-87%) quando comparado à sílica gel (73-91%) e à alumina (70-98%).

Dentre as vantagens desta metodologia podemos citar que a utilização do micro-ondas reduziu o tempo de reação de 10 a 36 vezes e aumentou o rendimento cerca de 10 a 50% em relação ao método normal. Além disso, os catalisadores aplicados podem ser lavados e reutilizados algumas vezes sem perder sua reatividade (SABERI, 2015).

As metodologias citadas mostraram que é possível realizar a síntese de derivados do benzimidazol de forma eficiente, limpa, com baixo tempo de reação, economicamente viável e que gere excelentes rendimentos para os produtos desejados.

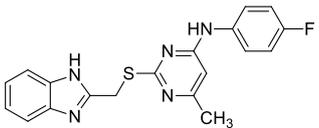
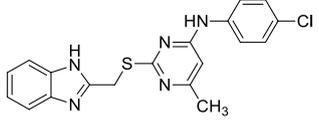
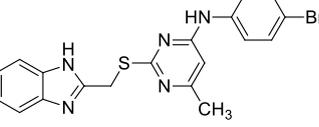
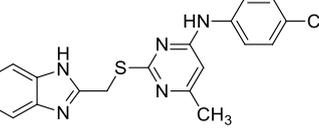
3.3. Atividade biológica do benzimidazol e seus derivados.

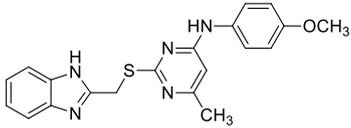
Mesmo depois de décadas da descoberta do benzimidazol e de seu potencial terapêutico, continuamos observando o interesse e desenvolvimento de novas metodologias sintéticas versáteis e inovadoras para a produção de derivados benzimidazólicos. Isto está diretamente relacionado ao fato de que os benzimidazóis e seus derivados são de grande relevância para a função de muitas moléculas biologicamente ativas. Além disso, estão presentes em uma série de drogas usadas clinicamente. Na literatura há relatos de que os benzimidazóis apresentam diversas atividades, dentre elas: a) antimicrobiana; b) anti-inflamatória e analgésica; c) anticâncer; d) anti-hipertensivo, entre outros (KERI et al., 2015).

Os agentes antimicrobianos constituem um diverso grupo de compostos químicos que atuam contra vários tipos de micróbios, incluindo bactérias e fungos (BANSAL; SILAKARI, 2012). De acordo com relatórios da Organização Mundial da Saúde (OMS), a resistência antimicrobiana está apresentando um aumento alarmante em todo o mundo (DOKLA et al., 2020).

Chen et al., (2014), sintetizaram uma série de derivados pirimidina-benzimidazol para testagem de bactérias gram-positivas (*Staphylococcus aureus* (*S.a.*) e *Bacillus subtilis* (*B.s.*), bactérias gram-negativas (*Escherichia coli* (*E.c.*) e *Stenotrophomonas maltophilia* (*S.m.*) e fungo (*Cândida albicans* (*C.a.*). Dos 15 compostos sintetizados, 05 possuíram atividades antimicrobianas comprovada (Tabela 1). A concentração inibitória mínima (MIC) foi determinada pelo método de microdiluição e comparado a dois antibióticos comerciais (LEV e FCZ).

Tabela 1. Atividade antimicrobiana dos derivados pirimidina-benzimidazol em $\mu\text{g/mL}$.

	Composto	Bactéria			Fungo	
		<i>S.a</i>	<i>B.s</i>	<i>E.c</i>	<i>S.m</i>	<i>C.a</i>
1		32	64	64	32	8
2		8	128	128	2	64
3		16	128	128	4	8
4		32	64	32	8	64

Composto	Bactéria			Fungo	
	<i>S.a</i>	<i>B.s</i>	<i>E.c</i>	<i>S.m</i>	<i>C.a</i>
5 	64	32	126	16	64
LEV*	0,5	0,25	0,125	0,25	-
FCZ**	-	-	-	-	2

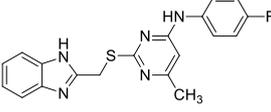
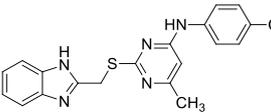
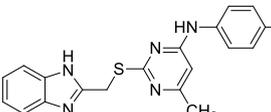
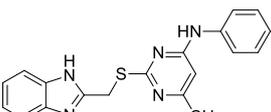
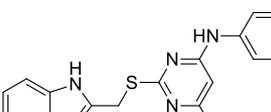
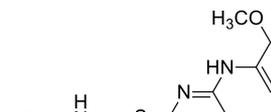
*LEV – levofloxacin, fármaco de controle positivo *B.s* - *Bacillus subtilis*
 **FCZ – fluconazol, fármaco de controle positivo *S.m* - *Stenotrophomonas maltophilia*
S.a - *Staphylococcus aureus* *E.c* - *Escherichia coli*
C.a - *Cândida albicans*

Fonte: CHEN et al., 2014.

Estudos de estrutura-atividade mostram que a introdução de uma amina aromática ao anel pirimidina e a inclusão de um substituinte *para* nesta amina aromática beneficia a bioatividade das moléculas, principalmente quando o substituinte *para* é o átomo de cloro ou bromo. Esta característica pode ser observada para a atividade dos compostos (b) e (c) frente às bactérias *Staphylococcus aureus* (*S.a.*) e *Stenotrophomonas maltophilia* (*S.m.*).

Chen et al. (2014) também testaram as moléculas sintetizadas para atividade citotóxica em quatro linhagens de células de câncer humano (Tabela 2): MCF-7 (células de câncer de mama), MGC-803 (células de câncer gástrico), EC-109 (células de câncer de esôfago) e PC-3 (células de câncer de próstata). Os ensaios foram realizados utilizando o método MTT (análise colorimétrica baseada na conversão do sal MTT [3-(4,5-dimetil-2-tiazol) -2,5-difenil-2-H-brometo de tetrazólio] em azul de formazan, a partir de enzimas mitocondriais presentes somente em células metabolicamente ativas) (BARROS, 2015). Dentre os 15 compostos sintetizados, apenas 06 foram ativos, e os resultados demonstram uma relação estrutura-atividade similar à atividade antimicrobiana.

Tabela 2. Atividade citotóxica dos derivados pirimidina-benzimidazol em µg/mL.

Composto	IC ₅₀ (µM)			
	MGC-803	MCF-7	EC-109	PC-3
1 	5,77	42,19	69,46	56,17
2 	28,24	33,63	20,43	35,98
3 	26,82	38,04	42,94	37,09
4 	7,39	56,49	57,29	55,98
5 	51,08	61,11	69,79	67,39
6 	56,24	>100	34,37	70,82
5-Fu*	8,13	7,76	24,14	4,68

*5-Fu - 5-fluorouracil, fármaco de controle positivo

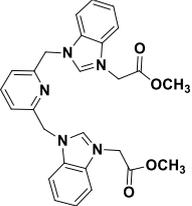
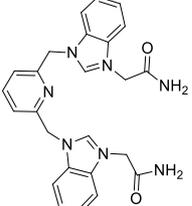
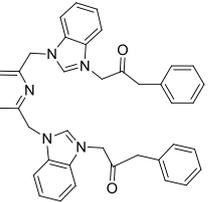
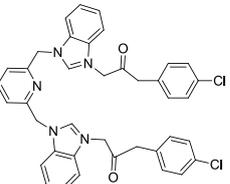
Fonte: CHEN et al., 2014.

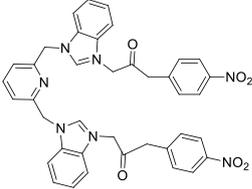
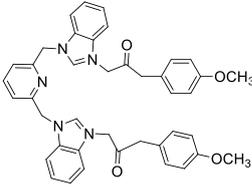
A tuberculose (TB) é a doença infecciosa líder em todo mundo. Segundo a OMS, cerca de um quarto da população está infectada pela bactéria *Mtb* (*Mycobacterium tuberculosis*) causadora da tuberculose (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

Antoci et al. (2020), sintetizaram 6 compostos derivados de bis-benzimidazol-piridina para testagem das bactérias *Mtb* H37Rv frente à atividade anti-TB, sendo o antibiótico Rifampicina o controle positivo.

Foram realizados ensaios de triagem *in vitro* para determinar MIC, IC₅₀ (máxima concentração inibitória a 50% da população) e IC₉₀ (máxima concentração inibitória a 90% da população). Como pode ser observado na tabela 3, dos 6 compostos sintetizados 4 apresentaram atividade contra a bactéria *Mtb* H37Rv em condições aeróbicas.

Tabela 3. Resultados da atividade anti-TB de bis-benzimidazol-piridinas.

Composto	MIC (μM)	IC ₅₀ (μM)	IC ₉₀ (μM)
1 	>200	>200	>200
2 	>200	180	>200
3 	56	25	60
4 	17	7,9	18

Composto	MIC (μM)	IC ₅₀ (μM)	IC ₉₀ (μM)
5 	24	14	21
6 	58	28	6
Rifampicina*	0,0060	0,0036	0,070

*Rifampicina = fármaco, controle positivo.

Fonte: ANTOCI et al., 2020.

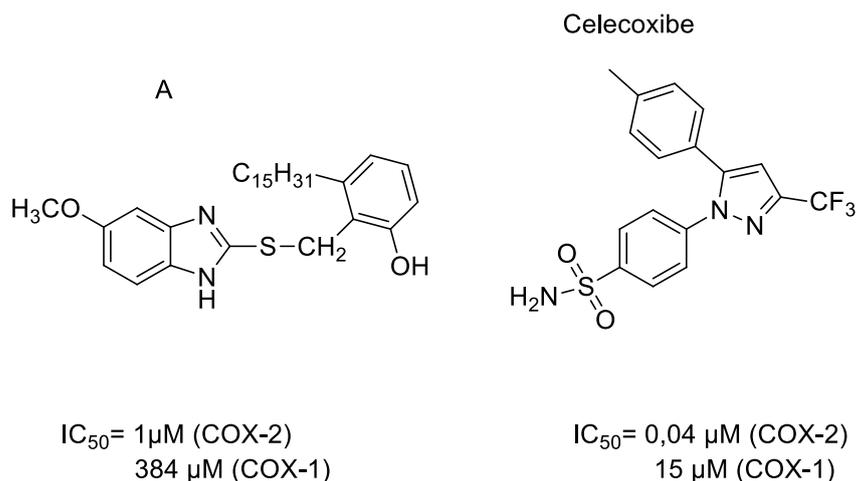
Dentre os 6 compostos testados, 4 foram ativos. Observa-se que os compostos que tem na porção benzoíla o grupo cloreto ou o grupo nitro apresentaram maior atividade antimicrobiana em relação aos demais. O composto com o *p*-clorobenzila foi o que teve um melhor resultado na atividade anti-TB.

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são os medicamentos mais escolhidos para o tratamento de dores bem como várias doenças inflamatórias. Contudo, os AINEs estão associados a efeitos colaterais, tais como: toxicidade cardiovascular, úlceras gastrointestinais, entre outros (MEEK et al., 2010)

Gaba et al. (2014), discutiram sobre os derivados de benzimidazol como analgésicos e anti-inflamatórios que atuam em diversos alvos como a enzima ciclooxigenase (COX). A COX é uma enzima chave que catalisa a conversão de ácido araquidônico em prostaglandinas e tromboxanos. A COX-1 é uma enzima produzida em muitos tecidos e a COX-2 é expressa durante a inflamação no local. Uma série de derivados de benzimidazol foram investigados quanto à sua capacidade de inibir a COX-1 e a COX-2.

O grupo observou que o derivado benzimidazólico A (Figura 11, Composto A) se apresenta como uma molécula promissora para a inibição da COX-2 quando comparado ao medicamento de referência utilizado comercialmente (celecoxibe - Figura 11). Além disso, o composto A mostrou ser 384 vezes mais seletivo para a inibição de COX-2 em relação à inibição de COX-1.

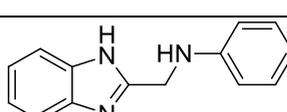
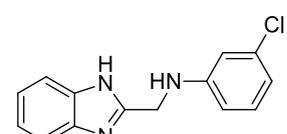
Figura 11. Derivado de benzimidazol como inibidor de COX-2.

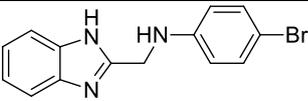
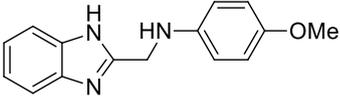
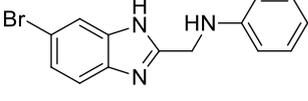
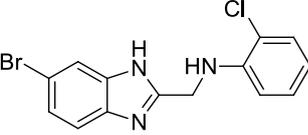
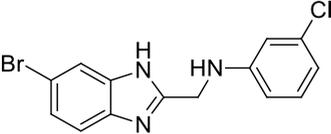
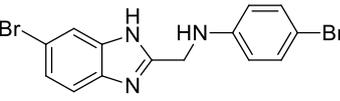
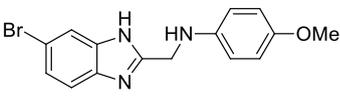
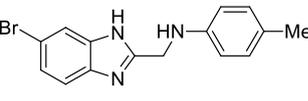
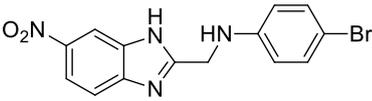


Fonte: Imagens elaboradas pela autora no programa ChemDraw Pro 12

Achar et al. (2010) sintetizaram 11 derivados de 2-metil-amino benzimidazol. Os compostos foram testados para atividades analgésicas *in vivo*, em que se usou o método das contorções induzidas por ácido acético, e atividades anti-inflamatórias em que os resultados foram comparados com a nimesulida 50 mg/kg (fármaco comercial). Dentre todos os compostos estudados, de acordo com estudos de relação estrutura-atividade (SAR), o composto 7 foi o que apresentou a atividade analgésica mais pronunciada (89%, 100 mg/kg) (Tabela 4).

Tabela 4. Atividade analgésica dos derivados dos benzimidazol.

	COMPOSTO	Contorções médias (X SE)	(%) Proteção
1		8,3±3,33	72,33
2		5,6±1,85	81,33

	COMPOSTO	Contorções médias (X SE)	(%) Proteção
3		8,3±1,45	70,00
4		5,0±2,51	83,33
5		6,0±2,00	80,00
6		6,0±0,57	80,00
7		3,3±1,66	89,00
8		4,3±2,02	85,66
9		5,0±2,08	83,33
10		3,6±2,33	88,00
11		6,3±1,45	79,00
	Nimesulida*	-	100

*Nimesulida - droga padrão

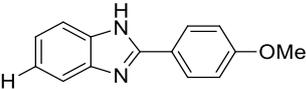
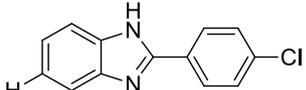
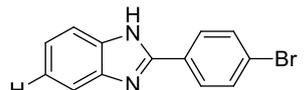
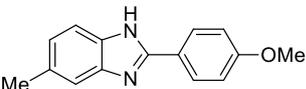
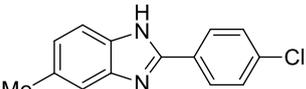
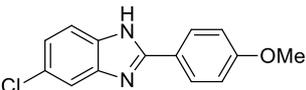
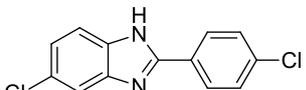
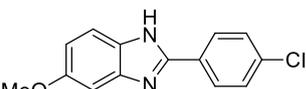
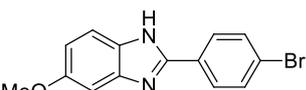
Fonte: ACHAR et al., 2010.

Já para a atividade anti-inflamatória, a maioria apresentou bons resultados comparados com a droga padrão, porém os compostos 1 e 2 mostraram maior atividade inibitória com o IC₅₀ de 40µM e 45µM, respectivamente.

Os nematoides são lombrigas pertencentes ao grupo dos helmintos. A administração incorreta de medicamentos anti-helmínticos levou ao desenvolvimento de helmintos resistentes e, conseqüentemente, resistência aos medicamentos anti-helmínticos. Escala et al., (2020) sintetizaram uma série de derivados de benzimidazol que foram testados contra cepas de

Teladorsagia circumcincta, responsáveis por infecções gastrointestinais, bem como as cepas resistentes e seus efeitos ovicidas (inibição da eclosão dos ovos) avaliados (Tabela 5).

Tabela 5. Avaliação de inibição da eclosão dos ovos de *T. circumcincta* a 50µM.

	COMPOSTO	Cepa de <i>T. circumcincta</i>		Cepa resistente de <i>T. circumcincta</i>	
		% Inibição a 50µM	Ovicida EC ₅₀ µM	% Inibição a 50µM	Ovicida EC ₅₀ µM
1		100	15,78± 0,12	18,2	>50
2		99,5	9,04± 0,23	86,4	14,47± 1,05
3		99,8	6,03± 0,23	65,8	< 50
4		100	12,21±0,29	81,1	24,80± 0,99
5		99,5	15,23± 0,78	71,8	< 50
6		100	13,74± 0,46	89,6	25,76± 3,48
7		99,6	6,54± 0,40 ^a	94,0	20,90± 0,50
8		98,2	25,60± 1,25	70,6	< 50
9		99,9	15,34± 0,55	98,9	15,99± 0,42
	TBZ*	100	0,43± 0,25	100	1,53± 0,06

*TBZ - Tiabendazol, medicamento de referência

Fonte: (ESCALA et al., 2020).

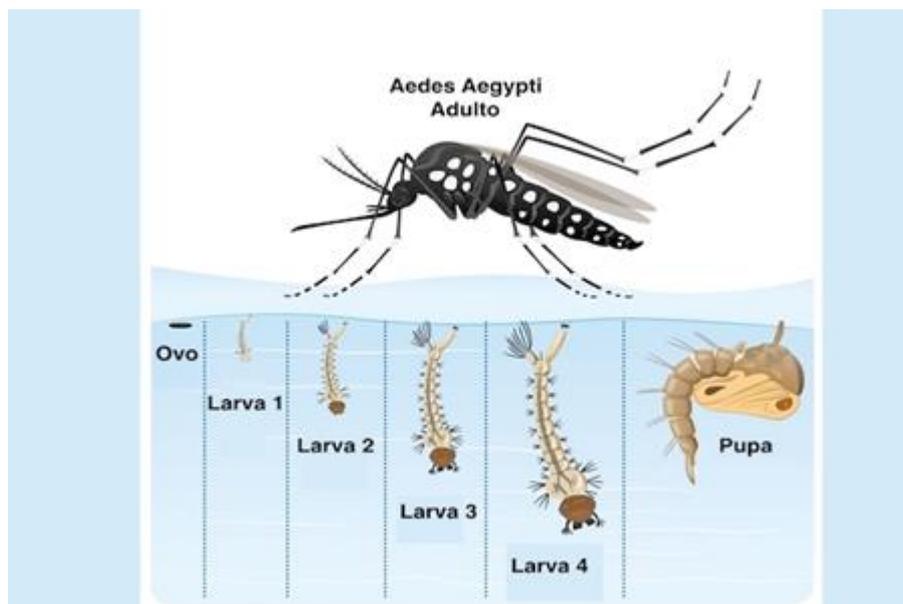
Os dados em negrito na Tabela 5 mostram que nove compostos apresentaram ótimo efeito anti-eclosão para as cepas normais e apenas cinco deles apresentaram esse resultado nas cepas resistentes (entre 81,1 e 98,9%).

Os artigos apresentados acima demonstram brevemente a versatilidade de atividades biológicas que os derivados benzimidazólicos apresentam e como estas moléculas são promissoras. Com base nessas características e na área de estudo desenvolvida no Laboratório de Pesquisa em Química de Produtos Naturais e Síntese Orgânica (LPqPNSO), foi proposto o projeto PIBIC intitulado “Avaliação da atividade larvicida de benzimidazóis no controle do *Aedes aegypti*” em 2018. Inicialmente sob a supervisão e orientação da professora doutora Lucia Maria Conserva, iniciou-se no LPqPNSO a realização de testes de atividade larvicida em larvas de *Aedes aegypti* com produtos naturais. Posteriormente, com a chegada do professor doutor Dimas José da Paz Lima, o grupo passou a realizar sínteses e testar o potencial larvicida desses compostos sintéticos. Já tendo trabalhado nessa área de estudo, com sua chegada à UFAL a professora doutora Maria Ester de Sá Barreto Barros se juntou ao grupo para contribuir nessa área de pesquisa propondo então o trabalho PIBIC supracitado.

3.4. Derivados de benzimidazol como potenciais agentes larvicidas para larvas do *Aedes aegypti*.

O mosquito do *Aedes aegypti* é um artrópode hematófago responsável pela transmissão de uma série de arboviroses tais como dengue, febre amarela e chikungunya. O ciclo de vida do mosquito (Figura 12) está dividido em quatro etapas, sendo ela: ovo, larva (compreendida em 4 estágios, sendo a quarta (L4) a mais resistente), pupa e adulto (FRANÇA, 2018). A partir da oviposição, o ciclo de vida até alcançar a fase adulta é de aproximadamente 10 dias.

Figura 12. Ciclo de desenvolvimento das larvas do *Aedes aegypti*.



Fonte: https://static.tuasaude.com/media/article/ca/aa/ciclo-de-vida-do-aedes-aegypti_20145_1.jpg

Os métodos utilizados no controle do *Aedes aegypti* estão associados a eliminação de seus locais de proliferação, através de controles ambientais, biológicos e químicos.

- **Controles ambientais:** estão compreendidos em eliminar os locais de proliferação do *Aedes aegypti*, visando reduzir os locais de deposição dos ovos evitando assim o desenvolvimento dos mosquitos (BRAGA; VALLE, 2007).
- **Controle biológico:** uso de peixes larvófagos, tais como o *Betta splendens* e *Gambusia sp* que são onívoros alimentando-se de insetos, crustáceos e larvas, e bactérias patogênicas como a *Bacillus thuringiensis var israelenses* (Bti) que produzem endotoxinas protéticas, a qual quando ingeridas pelas larvas provoca a sua morte (FRANÇA, 2018).
- **Controle Químico:** é feito pelo uso de inseticidas bioativos utilizados no combate, prevenção e/ou eliminação de pragas e vetores responsáveis por patologias (ESMERALDO, 2016).

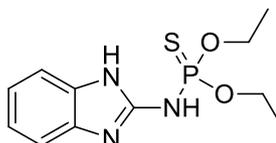
No Brasil, os programas de controle do *Aedes aegypti* utilizam principalmente inseticidas químicos, com destaque aos organofosforados e piretróides. Dentre os inseticidas sintéticos que foram amplamente utilizados no Brasil se destaca o temefós, que age no intestino das larvas como inibidor da enzima acetilcolinesterase (AChE), provocando sua morte (MOREIRA et al., 2012). No entanto, este composto é anti-seletivo, tóxico, carcinogênico, não persiste por longos períodos de tempo no ambiente e, devido à sua ampla utilização, o mosquito desenvolveu resistência a estes inseticidas (DINIZ et al., 2014). Dessa forma, o

desenvolvimento de pesquisas que busquem novas estratégias de controle deste vetor é de fundamental importância.

Existem duas vertentes principais de pesquisas que visam o controle do *Aedes aegypti*, o desenvolvimento de inseticidas adulticidas, que combatem o inseto em sua fase adulta, e larvicidas que combatem as fases imaturas do mosquito (OLIVEIRA; GIACOPPO, 2017).

Consta descrito na literatura que alguns derivados fosforilados e tiofosforilados de benzimidazóis apresentam atividade larvicida frente larvas do mosquito *Aedes albopictus*, outro vetor das mesmas doenças transmitidas pelo *Aedes aegypti* (BANDYOPADHYAY et al., 2014). Os derivados foram testados em concentrações de 5,0 a 40 ppm, tendo o temefós como controle positivo. O composto da figura 13 foi o derivado que exibiu melhor atividade larvicida, apresentando taxa de mortalidade das larvas superior a 80% nas concentrações de 10, 20 e 40 ppm em 24 e 48h. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), são considerados promissores agentes larvicidas os compostos que apresentem taxa de mortalidade superior a 75%. Logo, o composto da figura 13 é considerado um agente larvicida promissor. Os resultados dos ensaios larvicidas para determinação da CL₅₀ do composto da figura 13 foram de 6,42 e 5,25 ppm em 24 e 48h, respectivamente.

Figura 13. Derivado benzimidazólico como atividade larvicida contra mosquito *Aedes albopictus*.



Fonte: Imagens elaboradas pela autora no programa ChemDraw Pro 12.

Apesar do resultado promissor publicado por Bandyopadhyay em 2014, desde então não existem mais registros na literatura que descrevam a aplicação dos derivados benzimidazólicos como agentes larvicidas dos mosquitos da espécie *Aedes*. Assim, considerando que o controle do *Aedes aegypti* é uma questão de saúde pública no Brasil e que a constante busca por novos compostos inseticidas é muito importante devido à característica das larvas desse mosquito adquirem resistência à medida que são expostas aos inseticidas, temos então aqui um potencial campo de pesquisa.

4. CONCLUSÃO

Em virtude do que foi mencionado, é claramente mostrado que a estrutura do anel de benzimidazol desempenha um papel importante na química medicinal. O benzimidazol e seus derivados são conhecidos a muito tempo e seu efeito bioativo os torna candidatos potenciais para a síntese de várias moléculas potentes e eficazes. As sínteses para a obtenção do benzimidazol e seus derivados discutidas no texto apresentaram resultados eficientes. Pode-se observar diferentes metodologias citadas: utilizando catalisadores reutilizáveis, mistura de solventes ecologicamente viáveis, irradiados com LED, método eletroquímico, reagentes que não agridem o meio ambiente, baixas temperaturas, menos tempo de reação e excelentes rendimentos. Assim, as metodologias referidas mostraram que pode obter os derivados do benzimidazol de forma limpa e economicamente acessível.

Com relação as atividades biológicas dos derivados de benzimidazol, podemos constatar a diversidade que esses compostos podem atuar na prevenção e tratamento de várias doenças. Uma série de drogas que contém o benzimidazol já estão bem estabelecidos no mercado como: albendazol e mebendazol como anti-helmíntico, omeprazol e pantoprazol como inibidores da bomba de próton, astemizole como anti-histamínico e entre outros. Todos esses sugerem fortemente a infinita potencialidade dos derivados do benzimidazol no campo medicinal.

Por fim, na literatura mostra que estes derivados são potenciais larvicidas. Como mencionado anteriormente, existe uma semelhança entre os mosquitos do *Aedes albopictus* e *Aedes aegypti* e a ausência de estudos publicados com os derivados de benzimidazol aplicados a ensaios larvicidas com o *Aedes aegypti*, nos leva a considerar que a realização de testes com esses compostos com larvas do *Aedes aegypti* possa ser promissora. Contudo, devido aos problemas relatados no início do trabalho, esta pesquisa foi interrompida em meados de 2020.

REFERÊNCIAS

ACHAR, K. C. S.; HOSAMANI, K. M.; SEETHARAMAREDDY, H. R. In-vivo analgesic and anti-inflammatory activities of newly synthesized benzimidazole derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 5, p. 2048–2054, 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.01.029>>.

ALAQEEL, S. I. Synthetic approaches to benzimidazoles from o-phenylenediamine: A literature review. **Journal of Saudi Chemical Society**, v. 21, n. 2, p. 229–237, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jscs.2016.08.001>>.

ANTOCI, V.; CUCU, D.; ZBANCIOC, G.; et al. Bis-(imidazole/benzimidazole)-pyridine derivatives: Synthesis, structure and antimycobacterial activity. **Future Medicinal Chemistry**, v. 12, n. 3, p. 207–222, 2020.

BANDYOPADHYAY, P.; SATHE, M.; TIKAR, S. N.; et al. Synthesis of some novel phosphorylated and thiophosphorylated benzimidazoles and benzothiazoles and their evaluation for larvicidal potential to *Aedes albopictus* and *Culex quinquefasciatus*. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 24, n. 13, p. 2934–2939, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.04.082>>.

BANSAL, Y.; SILAKARI, O. The therapeutic journey of benzimidazoles: A review. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 21, p. 6208–6236, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2012.09.013>>.

BARROS, M. E. DE S. B. Estudo de Docking Molecular, Síntese e Atividade Biológica de Análogos da (-)-Massoialactona e da Combretastatina A-4. **Tese de Doutorado, Universidade Federal de Pernambuco**, p. 129, 2015. Disponível em: <<https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/186602/PPAU0156-D.pdf?sequence=-1&isAllowed=y%0Ahttp://journal.stainkudus.ac.id/index.php/equilibrium/article/view/1268/1127%0Ahttp://www.scielo.br/pdf/rae/v45n1/v45n1a08%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j>>.

BRAGA, I. A.; VALLE, D. *Aedes aegypti*: inseticidas, mecanismos de ação e resistência. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 16, n. 4, p. 279–293, 2007.

CHEN, P. J.; YANG, A.; GU, Y. F.; et al. Synthesis, in vitro antimicrobial and cytotoxic activities of novel pyrimidine-benzimidazol combinations. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 24, n. 12, p. 2741–2743, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.04.037>>.

DINIZ, M. M. C. DE S. L.; HENRIQUES, A. D. DA S.; LEANDRO, R. DA S.; AGUIAR, D. L.; BESERRA, E. B. Resistance of *Aedes aegypti* to temephos and adaptive disadvantages. **Revista de Saude Publica**, v. 48, n. 5, p. 775–782, 2014.

DOKLA, E. M. E.; ABUTALEB, N. S.; MILIK, S. N.; et al. Development of benzimidazole-based derivatives as antimicrobial agents and their synergistic effect with colistin against gram-negative bacteria. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 186, p. 111850, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111850>>.

ESCALA, N.; VALDERAS-GARCÍA, E.; BARDÓN, M. Á.; et al. Synthesis, bioevaluation and docking studies of some 2-phenyl-1H-benzimidazole derivatives as anthelmintic agents against the nematode *Teladorsagia circumcincta*. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 208, p. 112554, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112554>>.

ESMERALDO, M. A. BIOPRODUTOS DERIVADOS DE BIOMASSA VEGETAL NO COMBATE AO MOSQUITO TRANSMISSOR DA DENGUE - *Aedes aegypti*. **Journal of Environmental Sciences**, p. 2772, 2016.

FRANÇA, S. B. **Síntese e Avaliação da Atividade Lavircida dos Derivados do Ácido Cinâmico no Combate ao Aedes aegypti.**, 2018.

GABA, M.; SINGH, S.; MOHAN, C. Benzimidazole: An emerging scaffold for analgesic and anti-inflammatory agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 76, p. 494–505, 2014.

GIOIA, M. L. DI; CASSANO, R.; COSTANZO, P.; et al. Green synthesis of privileged benzimidazole scaffolds using active deep eutectic solvent. **Molecules**, v. 24, n. 16, 2019.

GIOIA, M. L. DI; NARDI, M.; COSTANZO, P.; et al. Biorenewable deep eutectic solvent for selective and scalable conversion of furfural into cyclopentenone derivatives. **Molecules**, v. 23, n. 8, 2018.

IBRAHIM, H. A.; REFAAT, H. M. Versatile mechanisms of 2-substituted benzimidazoles in targeted cancer therapy. **Future Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 6, n. 1, 2020. Future Journal of Pharmaceutical Sciences.

KERI, R. S.; HIREMATHAD, A.; BUDAGUMPI, S.; NAGARAJA, B. M. Comprehensive review in current developments of benzimidazole-based medicinal chemistry. **Chemical Biology and Drug Design**, v. 86, n. 1, p. 799–845, 2015.

KUTLU, T.; YILDIRIM, I.; KARABIYIK, H.; et al. Cytotoxic activity and apoptosis induction by a series Ag(I)-NHC complexes on human breast cancer cells and non-tumorigenic epithelial cell line. **Journal of Molecular Structure**, v. 1228, 2021.

LAI, Y. L.; YE, J. S.; HUANG, J. M. Electrochemical Synthesis of Benzazoles from Alcohols and o-Substituted Anilines with a Catalytic Amount of CoII Salt. **Chemistry - A European Journal**, v. 22, n. 15, p. 5425–5429, 2016.

LEE, Y. S.; CHO, Y. H.; LEE, S.; et al. Significant facilitation of metal-free aerobic oxidative cyclization of imines with water in synthesis of benzimidazoles. **Tetrahedron**, v. 71, n. 4, p. 532–538, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2014.12.043>>.

LI, Z.; SONG, H.; GUO, R.; et al. Visible-light-induced condensation cyclization to synthesize benzimidazoles using fluorescein as a photocatalyst. **Green Chemistry**, v. 21, n. 13, p. 3602–3605, 2019. Royal Society of Chemistry.

MANCINI, M. V.; HERD, C. S.; ANT, T. H.; MURDOCHY, S. M.; SINKINS, S. P. Wolbachia strain wAu efficiently blocks arbovirus transmission in *Aedes albopictus*. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 14, n. 3, p. 1–15, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0007926>>.

MAUGERI, Z.; DOMÍNGUEZ DE MARÍA, P. Novel choline-chloride-based deep-eutectic-solvents with renewable hydrogen bond donors: Levulinic acid and sugar-based polyols. **RSC Advances**, v. 2, n. 2, p. 421–425, 2012.

MEEK, I. L.; LAAR, M. A. F. J. VAN DE; VONKEMAN, H. E. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: An overview of cardiovascular risks. **Pharmaceuticals**, v. 3, n. 7, p. 2146–2162, 2010.

MOREIRA, M. F.; MANSUR, J. F.; FIGUEIRA-MANSUR, J. Resistência e Inseticidas: Estratégias , Desafios e Perspectivas no Controle de Insetos . **Tópicos Avançados em Entomologia Molecular**, p. 1–23, 2012.

OLIVEIRA, J. D. E.; GIACOPPO, S. Modelagem de tetraidroquinolinas: efeito larvicida e adulticida em *Aedes aegypti*. , p. 135, 2017.

PANIZ, C.; GROTO, D.; SCHMITT, G. C.; et al. Fisiopatologia da deficiência de vitamina B12 e seu diagnóstico laboratorial. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 41, n. 5, p. 323–334, 2005.

PERIN, N.; HOK, L.; BEČ, A.; et al. N-substituted benzimidazole acrylonitriles as in vitro tubulin polymerization inhibitors: Synthesis, biological activity and computational analysis. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 211, 2021.

SABERI, A. Efficient synthesis of Benzimidazoles using zeolite, alumina and silica gel under microwave irradiation. **Iranian Journal of Science & Technology**, v. 39, n. 1, p. 7–10, 2015.

SALAHUDDIN; SHAHARYAR, M.; MAZUMDER, A. Benzimidazoles: A biologically active compounds. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 10, p. S157–S173, 2017. University. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2012.07.017>>.

SAUCEREAU, Y.; VALIENTE MORO, C.; DIERYCKX, C.; et al. Comprehensive proteome profiling in *Aedes albopictus* to decipher Wolbachia-arbovirus interference phenomenon. **BMC Genomics**, v. 18, n. 1, p. 1–14, 2017. BMC Genomics.

SAÚDE., B. M. DA S. S. DE V. EM. Monitoramento dos casos de arboviroses urbanas causados por vírus transmitidos por *Aedes* (dengue, chikungunya e zika), semanas epidemiológicas 1 a 53, 2020. **Boletim Epidemiológico**, v. 52, n. 03, p. 1–31, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/fevereiro/01/boletim_epidemiologico_svs_3.pdf>.

SHAJARI, N.; GHIASI, R.; RAMAZANI, A. One-pot synthesis of 2-acylaminobenzimidazoles from the reaction between trichloroacetyl isocyanate and 1,2-phenylenediamine derivatives and theoretical study of structure and properties of synthesized 2-acylaminobenzimidazoles. **Journal of the Chilean Chemical Society**, v. 63, n. 2, p. 3968–3973, 2018.

SHARMA, J.; SONI, P. K.; BANSAL, R.; HALVE, A. K. Synthetic Approaches Towards Benzimidazoles by the Reaction of o-Phenylenediamine with Aldehydes Using a Variety of Catalysts: A Review. **Current Organic Chemistry**, v. 22, n. 23, p. 2280–2299, 2018.

SKOLIA, E.; APOSTOLOPOULOU, M. K.; NIKITAS, N. F.; KOKOTOS, C. G. Photochemical Synthesis of Benzimidazoles from Diamines and Aldehydes. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2021, n. 3, p. 422–428, 2021.

TEIXEIRA, M. G.; BARRETO, M. Dengue in Brazil: Epidemiological situation and contribution to a research agenda. **Estudos Avançados**, v. 22, n. 64, p. 53–72, 2008.

TRIVEDI, R.; DE, S. K.; GIBBS, R. A. A convenient one-pot synthesis of 2-substituted benzimidazoles. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 245, n. 1–2, p. 8–11, 2006.

VÁQUIRO-REYES, I. Y.; ARAGÓN-MURIEL, A.; POLO-CERÓN, D. Síntesis, caracterización y evaluación farmacológica de nuevos complejos metálicos derivados de híbridos heteroaromáticos (benzimidazol/oxadiazol). **Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas**, v. 48, n. 3, p. 557–588, 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Tuberculosis Global Report 2020. , 2020.

YADAV, G.; GANGULY, S. Structure activity relationship (SAR) study of benzimidazole scaffold for different biological activities: A mini-review. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 97, n. 1, p. 419–443, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.11.053>>.

ZHANG, R.; QIN, Y.; ZHANG, L.; LUO, S. Oxidative Synthesis of Benzimidazoles, Quinoxalines, and Benzoxazoles from Primary Amines by ortho-Quinone Catalysis. **Organic Letters**, v. 19, n. 20, p. 5629–5632, 2017.