



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ**

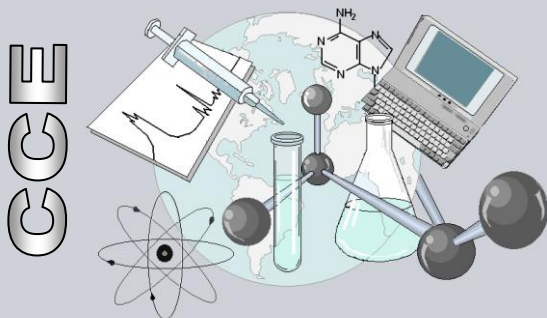
**CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS**

**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**“SÍNTESE E ATIVIDADE ANTIPROLIFERATIVA DE NOVOS  
BENZIMIDAZÓIS POLISSUBSTITUIDOS”**

Dissertação apresentada por  
**Diogo Dias de Almeida** ao Programa  
de Pós-Graduação em Química do  
Departamento de Química do Centro  
de Ciências Exatas da Universidade  
Estadual de Maringá como parte dos  
requisitos para a obtenção do título de  
Mestre em Química



**Centro de  
Ciências Exatas**

**MARINGÁ, FEVEREIRO/2015**



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ  
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**SÍNTESE E ATIVIDADE ANTIPROLIFERATIVA DE NOVOS  
BENZIMIDAZÓIS POLISSUBSTITUIDOS**

**Mestrando:** Diogo Dias de Almeida

**Orientador:** Prof. Dr. Emerson Meyer

Maringá, fevereiro de 2015.

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**  
**(Biblioteca Central - UEM, Maringá, PR, Brasil)**

A447s Almeida, Diogo Dias de  
Síntese e atividade antiproliferativa de novos benzimidazóis polissubstituídos / Diogo Dias de Almeida. - - Maringá, 2015.  
95 f. : il. : color., figs., tabs., grafs.

Orientador: Prof. Dr. Emerson Meyer.  
Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências Exatas, Departamento de Química, Programa de Pós-Graduação em Química, 2015.

1. Química farmacêutica. 2. Química medicinal. 3. Drogas sintéticas. 4. Atividade biológica - antitumoral. I. Meyer, Emerson, orient. II. Universidade Estadual de Maringá. Centro de Ciências Exatas. Departamento de Química. Programa de Pós-Graduação em Química. III. Título.

CDD 21.ed. 615.31  
MGC-001817



**Universidade Estadual de Maringá**

Centro de Ciências Exatas  
Departamento de Química  
Programa de Pós-Graduação em Química

Este é o exemplar definitivo da Dissertação apresentada por **Diogo Dias de Almeida**, perante a Comissão Julgadora do Programa de Pós-Graduação em Química em 27 de fevereiro de 2015.

**COMISSÃO JULGADORA:**

Prof. Dr. Emerson Meyer  
Presidente - DQI/UEM

Profa. Dra. Fernanda Andreia Rosa  
Membro - DQI/UEM

Prof. Dr. Fernando Molin  
Membro - UTFPR

Dedico esse trabalho de mestrado aos meus pais, que sempre me apoiaram e ajudaram nas minhas escolhas e sonhos, e aos meus irmãos pela amizade e força durante todos esses anos de estudos.

## Agradecimentos

- Agradeço ao professor Emerson (The Boss), pela paciência e dedicação durante esses dois anos de convivência. Sem a orientação da parte dele, nada teria se realizado durante o mestrado.
- Aos amigos de laboratório: Eduardo (“Japoneis”), Anatália (Ana), Sabrina (Dra. do café), Francieli (Fran 1), Françoase (Fran 2), Natália (Nati), Diego e Carol (os Oompa-Loompas) pelos momentos de risadas, conversas aleatórias e treinamentos no CG (que sufoco!!).
- Não poderia deixar de agradecer aos grandes amigos do Pipipitchu e Gordos&Lindos, porque sem eles não teria graça de ficar seis anos em Maringá.
- Quero agradecer também aos funcionários da UEM, em particular do DQI, que fazem o que podem para tornar essa instituição cada vez melhor. E todas as pessoas que contribuíram de uma forma ou outra ao meu mestrado.
- E por fim, devo agradecer a Deus pelas conquistas de cada dia.

## RESUMO

### SÍNTESE E ATIVIDADE ANTIPROLIFERATIVA DE NOVOS BENZIMIDAZÓIS POLISSUBSTITUIDOS.

**Palavras chave:** benzimidazol, peptóide, antiproliferativo.

Uma série de novos derivados peptóides benzimidazólicos foi sintetizada, caracterizada e sua atividade antiproliferativa avaliada frente a diversas linhagens de células tumorais. Em geral, todos os compostos apresentaram uma significativa atividade antitumoral. O derivado peptóide arilidênico (*E, Z*)-2-(1*H*-benzimidazo-2-il)-*N*-(2-(2-(2-cloro-benzilideno)idrazinil)2-oxoetil)benzamida (**10e**) foi o que demonstrou maior atividade para todos os tipos de células, merecendo destaque para as células tumorais de rim e próstata com valores de  $GI_{50} = 3,7 \mu\text{g/mL}$ , e para o tumor de ovário com valor de  $GI_{50} = 4,8 \mu\text{g/mL}$ . Para a série dos derivados peptóides amídicos (**24a-e**), o composto 2-(1,5-dimetil-benzimidazol-2-il)-*N*-(2-oxo-2-(pirrolidina-1-il)etil)benzamida (**24c**) foi o que apresentou melhor atividade antiproliferativa frente a células tumorais de ovário resistente com valor de  $GI_{50} = 5,8 \mu\text{g/mL}$ . Já os derivados 2-(1,5-dimetil-benzimidazol-2-il)-*N*-(2-(butilamino)-2-oxoetil)benzamida (**24a**) e 2-(1,5-dimetil-benzimidazol-2-il)-*N*-(2-(isopropilamino)-2-oxoetil)benzamida (**24e**) tiveram uma boa seletividade para o tumor de ovário com valores de  $GI_{50} = 9,2$  e  $7,1 \mu\text{g/mL}$  respectivamente.

## ABSTRACT

### SYNTHESIS AND ANTIPROLIFERATIVE ACTIVITY OF THE NEW BENZIMIDAZOLES POLYSUBSTITUTED.

**Keywords:** *benzimidazole, peptoid, antiproliferative.*

A series of new peptide-like benzimidazole derivatives was synthesized, characterized and their antiproliferative activity was evaluated against several cancer cell lines. In general, most of the compounds presented a significant antitumor activity. The arylidene derivative (*E, Z*)-2-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-*N*-(2-(2-(2-chlorobenzylidene)hydrazinyl)-2-oxoethyl)benzamide (**10e**) showed the highest activity against all cell lines, mainly on kidney, prostate ( $GI_{50} = 3,7 \mu\text{g/mL}$ ) and ovarian cells ( $GI_{50} = 4,8 \mu\text{g/mL}$ ). Regarding the amidic series (**24a-e**), the derivative 2-(1,5-dimethyl-benzimidazol-2-yl)-*N*-(2-oxo-2-(pyrrolidin-1-il)ethyl)benzamide (**24c**) showed a potent growth inhibition against the ovarian cancer cell line, with a  $GI_{50}$  value of  $5,8 \mu\text{g/mL}$ . A good selectivity and activity against the same cell line was showed by the derivatives *N*-(2-(butylamino)-2-oxoethyl)-2-(1,5-dimethyl-benzimidazol-2-yl)benzamide (**24a**) and 2-(1,5-dimethyl-benzimidazol-2-yl)-*N*-(2-(isopropylamino)-2-oxoethyl)benzamide (**24e**), with  $GI_{50}$  values of 9,2 e 7,1  $\mu\text{g/mL}$ , respectively.



# SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
1.1. Câncer.....	1
1.2. O núcleo benzimidazol.....	2
1.3. Fármacos contendo benzimidazol.....	2
1.4. Derivados benzimidazólicos com atividade antitumoral.....	4
1.5. Metodologias de síntese de benzimidazóis.....	6
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>10</b>
<b>3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>11</b>
3.1. Síntese e caracterização dos derivados peptóides arilidênicos .....	11
3.2. Síntese e caracterização dos derivados peptóides arilidênicos <i>N</i> -metilados.....	18
3.3. Síntese e caracterização dos derivados peptóides amídicos.....	27
3.4. Síntese e caracterização dos derivados peptóides amídicos <i>N</i> -metilados.....	30
3.5. Avaliação da atividade antiproliferativa contra células tumorais dos derivados sintetizados.....	35
<b>4. CONCLUSÕES.....</b>	<b>43</b>
<b>5. PARTE EXPERIMENTAL.....</b>	<b>44</b>
5.1. Instrumentação.....	44
5.2. Materiais.....	44
5.3. Derivados benzimidazólicos.....	45
5.3.1. Procedimento para a síntese do ácido 2'-(1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)benzóico ( <b>3</b> ).....	45
5.3.2. Procedimento para a síntese do benzo-4,5-imidazol[2,1- <i>a</i> ]isindol-11-ona ( <b>4</b> ).....	45
5.3.3. Procedimento para a síntese 2-(2'-(1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)benzamida)acetato de metila ( <b>6</b> ).....	46

5.3.4. Procedimento para a síntese do 2'-(1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)- <i>N</i> -(2-hidrazinil-2-oxoetil)benzamida ( <b>8</b> ).....	46
5.3.5. Procedimento para a síntese dos derivados peptóides arilidênicos ( <b>10a-f</b> ).....	47
5.3.6. Procedimento para síntese do ácido 2'-(1,5-dimetil-benzimidazol-2-il)benzóico ( <b>12</b> ) .....	48
5.3.7. Procedimento para síntese 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina ( <b>14</b> ).....	49
5.3.8. Procedimento para a síntese do cloreto de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina-2-il)-4-metilmorfolina ( <b>16</b> ).....	49
5.3.9. Procedimento para a síntese do 2-(2'-(1,5-dimetil-benzimidazol-2-il)benzamida)acetato de metila ( <b>17</b> ) e do 2-(2'-( <i>N</i> -dimetil-benzimidazol-2-il)benzamida)acetato de metila ( <b>18</b> ).....	50
5.3.10. Procedimento para a síntese 2'-(1,5-dimetil-benzimidazol-2-il)- <i>N</i> -(2-hidrazinil-2-oxoetil)benzamida ( <b>19</b> ) e 2'-( <i>N</i> -metil-benzimidazol-2-il)- <i>N</i> -(2-hidrazinil-2-oxoetil)benzamida ( <b>20</b> ).....	51
5.3.11. Procedimento para a síntese dos derivados peptóides arilidênicos <i>N</i> -metilados ( <b>21a-f</b> ) e ( <b>22a/f</b> ).....	52
5.3.12. Procedimento para síntese dos derivados peptóides amídicos <i>N</i> -metilados ( <b>24a-e</b> ) e ( <b>25a/c</b> ).....	52
5.4. Ensaios biológicos.....	53
5.4.1. Atividade antiproliferativa dos compostos.....	53
5.4.2. Linhagem de células utilizadas.....	53
5.4.3. Procedimento dos ensaios para a determinação da atividade antiproliferativa dos compostos.....	53
5.4.4. Diluição das amostras.....	54
5.4.5. Ensaio da Sulforrodamina B (SRB).....	54

5.4.6. Análise dos resultados.....	55
<b>6. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>56</b>

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> <i>Estrutura molecular do benzimidazol</i> .....	2
<b>Figura 2:</b> <i>Exemplos de fármacos com o núcleo benzimidazol</i> .....	3
<b>Figura 3:</b> <i>Estruturas moleculares dos pró-fármacos omeprazol e candesartana cilexetina e suas formas ativas sulfenamida e candesartana respectivamente</i> .....	3
<b>Figura 4:</b> a) carbendazin, b) moléculas de Abdel-Mohsen.....	4
<b>Figura 5:</b> <i>Derivados benzimidazólicos sintetizados por Saczewski e colaboradores</i> ..	5
<b>Figura 6:</b> <i>Derivados benzimidazólicos sintetizados por Shao e colaboradores</i> .....	5
<b>Figura 7:</b> <i>Derivados benzimidazólicos sintetizados pelo nosso grupo de pesquisa</i> ....	6
<b>Figura 8:</b> <i>Derivados peptóides arilidênicos (a) e amídicos (b)</i> .....	10
<b>Figura 9:</b> <i>Espectro de IV (pastilha de KBr) dos compostos 3 e 4</i> .....	13
<b>Figura 10:</b> <i>Espectro de RMN de <math>^1\text{H}</math> (a) e de <math>^{13}\text{C}</math> (b) do composto 10e (DMSO-<math>d_6</math>)</i> .....	17
<b>Figura 11:</b> <i>Estrutura molecular do derivado 18</i> .....	20
<b>Figura 12:</b> <i>Espectro de RMN de <math>^1\text{H}</math> (a) e de <math>^{13}\text{C}</math> (b) do composto 18 (DMSO-<math>d_6</math>)</i> ....	21
<b>Figura 13:</b> <i>Visão em perspectiva da estrutura molecular do derivado 18</i> .....	22
<b>Figura 14:</b> <i>Espectro de RMN de <math>^1\text{H}</math> (a) e de <math>^{13}\text{C}</math> (b) do composto 21a (DMSO-<math>d_6</math>)</i> ...26	

<b>Figura 15:</b> <i>Espectro de RMND <math>^1\text{H}</math> do composto 21a (DMSO-<math>d_6</math>) à 25°C (a), 45°C (b) e 60°C (c).....</i>	<i>27</i>
<b>Figura 16:</b> <i>Exemplos de derivados contendo o grupo benzamida já preparados pelo grupo de pesquisa GPSint.....</i>	<i>28</i>
<b>Figura 17:</b> <i>Espectro de RMN de <math>^1\text{H}</math> (a) e de <math>^{13}\text{C}</math> (b) do composto 24b (<math>\text{CDCl}_3</math>).....</i>	<i>32</i>
<b>Figura 18:</b> <i>Espectro de correlação C-H HSQC (a) e correlação H-H COSY (b) do composto 24b (300,0 MHz / 75,7 MHz <math>\text{CDCl}_3</math>).....</i>	<i>33</i>
<b>Figura 19:</b> <i>Porcentagem de crescimento de células de câncer humano após 48h na presença de diferentes concentrações dos derivados 10e (I), 21e (II) e 24c (III).....</i>	<i>36</i>
<b>Figura 20:</b> <i>Derivados sintetizados que apresentaram atividade antiproliferativa.....</i>	<i>38</i>

## LISTA DE TABELA

<b>Tabela 1:</b> <i>Comparação do tempo reacional e rendimento para os métodos de síntese</i> .....	9
<b>Tabela 2:</b> <i>Distâncias [Å] e ângulos [°] selecionados pra o derivado 18</i> .....	23
<b>Tabela 3:</b> <i>Metodologias testadas para a síntese da amida 23</i> .....	29
<b>Tabela 4:</b> <i>GI<sub>50</sub> (µg/mL) dos derivados peptóides preparados frente a células tumorais</i> .....	40
<b>Tabela 5:</b> <i>Tabela com valores de GI<sub>50</sub> (µg/mL) dos derivados peptóides e dos derivados bezimidazólicos<sup>[29]</sup> correspondentes</i> .....	41

## TABELA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

<b>Cat.</b>	<b>Catalisador</b>
<b>CCD</b>	<b>Cromatografia em camada delgada</b>
<b>COSY</b>	<b>Correlation Spectroscopy</b>
<b>d</b>	<b>Dupleto</b>
<b>DBU</b>	<b>1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno</b>
<b>DMSO-<i>d</i><sub>6</sub></b>	<b>Dimetil sulfóxido deuterado</b>
<b>DMTMM</b>	<b>Cloreto de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metil-morfolínio</b>
<b>ESI-MS</b>	<b>Electrospray ionization mass spectrometry</b>
<b>HSQC</b>	<b>Heteronuclear Single Quantum Correlation</b>
<b>GI<sub>50</sub></b>	<b>Concentração de fármaco para a inibição de 50% do crescimento celular</b>
<b>IV</b>	<b>Infravermelho</b>
<b>m</b>	<b>Multiplete</b>
<b>MW</b>	<b>Micro-ondas</b>
<b>OMS</b>	<b>Organização Mundial da Saúde</b>
<b>p.f.</b>	<b>Ponto de fusão</b>
<b>PPA</b>	<b>Ácido polifosfórico</b>
<b>RMN</b>	<b>Ressonância Magnética Nuclear</b>
<b>RMND</b>	<b>Ressonância Magnética Nuclear Dinâmica</b>
<b>RPMI</b>	<b>Meio de cultura de tecido animal desidratado desenvolvido pelo Instituto Roswell Park Memorial (RPMI)</b>
<b>s</b>	<b>Simpleto</b>
<b>SFP</b>	<b>Soro bovino fetal</b>

<b>SRB</b>	<b>Sulforrodamina B</b>
<b>t</b>	<b>Tripleto</b>
<b>t.a.</b>	<b>Temperatura ambiente</b>
<b>TBAB</b>	<b>Brometo de tetra-n-butilamônio</b>
<b>THF</b>	<b>Tetraidrofurano</b>
<b>Å</b>	<b>Ångström</b>
<b>W</b>	<b>Watts</b>
<b>δ</b>	<b>Deslocamento químico</b>



# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. Câncer

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), nas últimas décadas o câncer ganhou uma dimensão maior, convertendo-se em um evidente problema de saúde pública mundial. Estimativas apontam que no ano de 2030 pode-se esperar 27 milhões de casos incidentes de câncer, 17 milhões de mortes por câncer e 75 milhões de pessoas vivas, anualmente, com câncer. O maior efeito desse aumento irá incidir em países de baixa e média renda <sup>[1]</sup>.

Também denominado como tumor maligno ou neoplasia maligna, o câncer é definido como uma massa anormal de células que, apesar de ter cessado o estímulo que o iniciou, continua multiplicando-se e invadindo, minando o fornecimento de energia e substratos nutricionais e matando os tecidos normais <sup>[2,3]</sup>. Para atingir esse estágio, as células precisam adquirir, basicamente, seis alterações: ser autossuficiente na produção de sinais de proliferação, insensíveis aos sinais inibidores de proliferação, apresentar evasão da morte programada (apoptose), replicação sem limite, indução da angiogênese e invasão de tecidos (metástase) <sup>[4]</sup>.

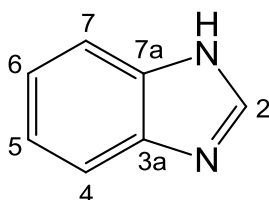
Atualmente existe apenas a cura de alguns tipos de cânceres, como o linfoma de Hodgkin, ou quando a doença está em seu estágio inicial de desenvolvimento. Na grande maioria dos casos, o tratamento é feito através do uso de medicamentos paliativos ou uso de radiação, os quais causam diversos efeitos colaterais trazendo sofrimento emocional e físico ao paciente e familiares <sup>[5,6]</sup>.

Visando a busca por medicamentos mais eficazes no tratamento do câncer e outras doenças, a Química Medicinal trabalha no planejamento, avaliação e na síntese de novas moléculas que possam ter alguma atividade farmacológica favorável e segura para o tratamento humano. Nesse contexto, a comunidade científica vem relatando diversos estudos na síntese de diferentes tipos de classe de moléculas com grande potencial farmacológico, como por exemplo, moléculas contendo o benzimidazol em suas estruturas.

## 1.2. O núcleo benzimidazol

O benzimidazol é um composto aromático bicíclico resultante da fusão do benzeno com o imidazol (Figura 1). É também considerado um isómero de nucleotídeo, devido aos dois anéis fundidos, facilitando assim, em princípio, a interação com biopolímeros, possuindo potencial atividade farmacológica [7]. Além disso, podemos encontrar o núcleo benzimidazol como uma das unidades complexadas ao cobalto da vitamina B<sub>12</sub>, que é essencial para a formação das hemácias e do sistema nervoso central.

**Figura 1:** Estrutura molecular do benzimidazol.

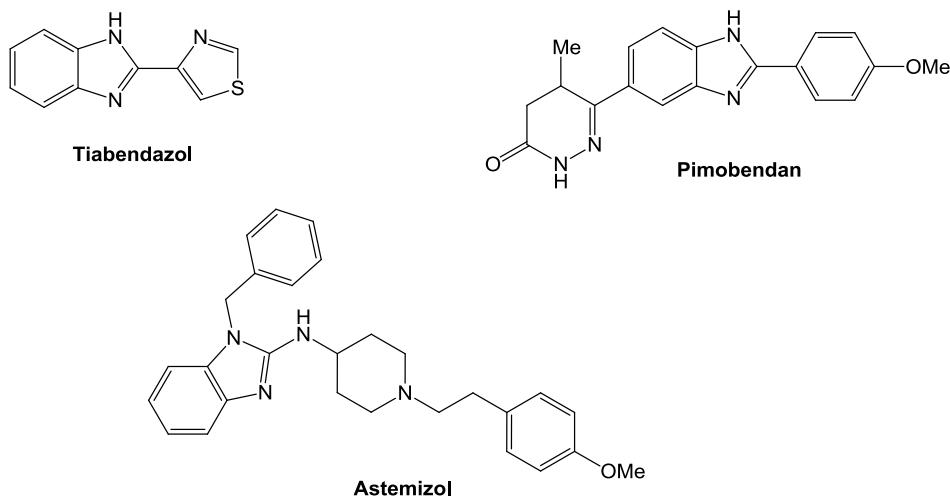


## 1.3. Fármacos contendo benzimidazol.

O núcleo benzimidazol é um excelente grupo farmacofórico o qual já gerou diversas patentes e publicações<sup>[8,9]</sup>. Moléculas derivadas do benzimidazol apresentam diversas atividades biológicas importantes como antifúngica<sup>[10]</sup>, antagonista serotoninérgico<sup>[11]</sup>, inibidor de secreção do ácido gástrico<sup>[12]</sup>, antiparasitário<sup>[13]</sup>, antimicrobiano<sup>[14]</sup>, cardiotônico<sup>[15]</sup>, antimalárico<sup>[16]</sup> e antitumoral<sup>[16,17,18]</sup>.

Uma série de fármacos conhecidos no mercado, tais como tiabendazol (anti-helmíntico), pimobendan (inodilatador), astemizol (anti-histamínico) entre outros, tem como princípio ativo o núcleo benzimidazol em suas estruturas (Figura 2).

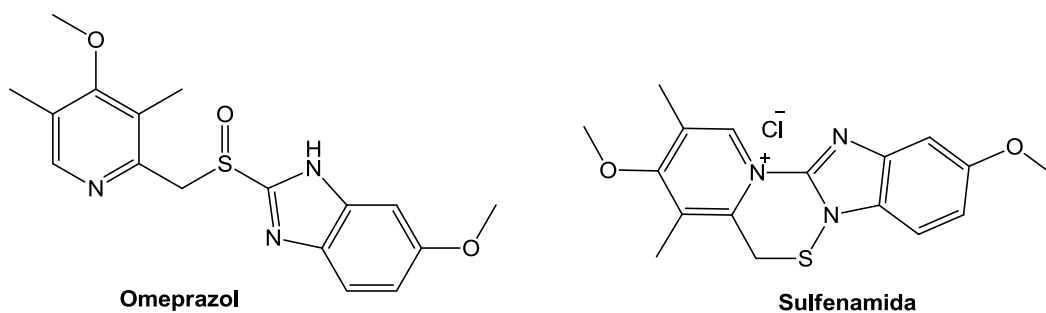
**Figura 2:** Exemplos de fármacos com o núcleo benzimidazol.

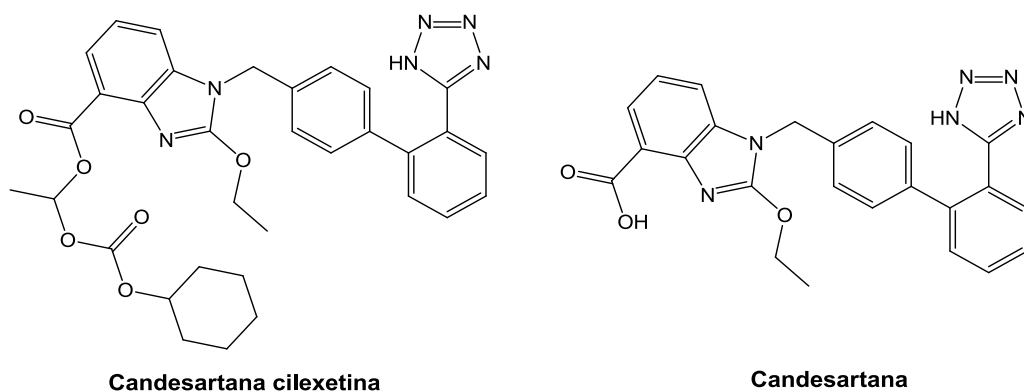


O Tiabendazol foi o primeiro fármaco, contendo o núcleo benzimidazol, a ser desenvolvido e licenciado para o tratamento humano, em 1962. Posteriormente surgiram no mercado outros análogos (mebendazol, albendazol, flubendazol) com a mesma propriedade antiparasitária<sup>[19-21]</sup>.

Através dos avanços nas pesquisas, novos fármacos contendo o benzimidazol foram sendo desenvolvidos. Dentre eles, podemos citar o pró-fármaco omeprazol que é convertido rapidamente em sua forma ativa sulfenamida quando o pH está em torno de 5. Esta por sua vez, inibe a bomba  $H^+/K^+$  ATPase diminuindo a acidez no lúmen do estômago auxiliando assim no tratamento da úlcera péptica e refluxo gastroesofágico. Outro pró-fármaco bastante conhecido é a candesartana cilexetina que é convertido em candesartana durante a absorção no trato gastrointestinal para o auxílio do tratamento da hipertensão arterial<sup>[22,23]</sup>.

**Figura 3:** Estruturas moleculares dos pró-fármacos omeprazol e candesartana cilexetina e suas formas ativas sulfenamida e candesartana respectivamente.

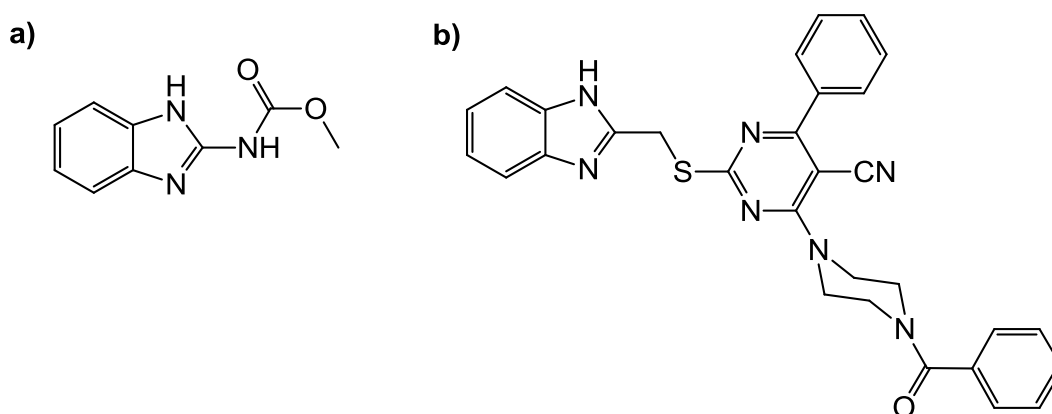




#### 1.4. Derivados benzimidazólicos com atividade antitumoral.

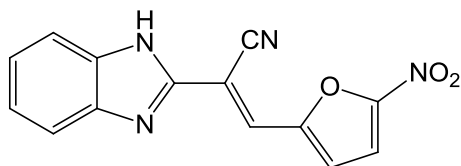
Há uma série de derivados benzimidazólicos relatados na literatura com atividade antitumoral. Desde moléculas simples como o carbendazim, que apesar de ser utilizado como antifúngico agrícola apresentou atividade frente a células tumorais de melanoma e carcinoma de cólon com valores de  $IC_{50}$  abaixo de  $10 \mu M$ <sup>[24]</sup>, ou moléculas mais complexas como as sintetizadas por Abdel-Mohsen e colaboradores<sup>[25]</sup> que apresentaram atividades, para os mesmo tipos de células, com valores menores que  $1 \mu M$ .

**Figura 4:** a) carbendazim, b) moléculas de Abdel-Mohasen.

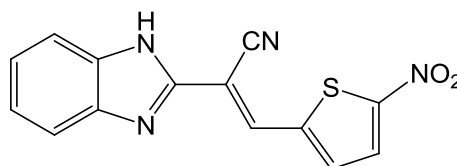


Saczewski e colaboradores<sup>[26,27]</sup>, prepararam diferentes hetero-acrilonitrilas ligados ao benzimidazol na posição-2, os quais apresentaram excelente atividade antiproliferativa e baixa toxicidade para todos os derivados (Figura 5).

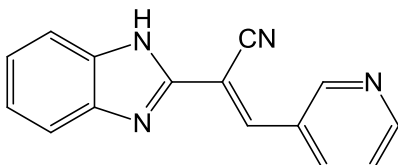
**Figura 5:** Derivados benzimidazólicos sintetizados por Saczewski e colaboradores.



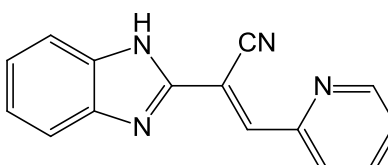
(Câncer servical, SISO,  $IC_{50}=0,33\mu M$ )  
(Câncer de mama, MCF-7,  $IC_{50}=0,65\mu M$ )  
(Câncer de pâncreas, DAN-G,  $IC_{50}=0,69\mu M$ )



(Câncer servical, SISO,  $IC_{50}=0,31\mu M$ )  
(Câncer de mama, MCF-7,  $IC_{50}=0,16\mu M$ )  
(Câncer de pâncreas, DAN-G,  $IC_{50}=0,32\mu M$ )



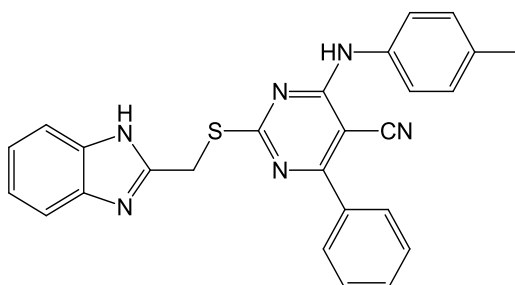
(Câncer servical, SISO,  $IC_{50}=3,02\mu M$ )  
(Câncer de mama, MCF-7,  $IC_{50}=3,15\mu M$ )  
(Câncer de pâncreas, DAN-G,  $IC_{50}=3,27\mu M$ )



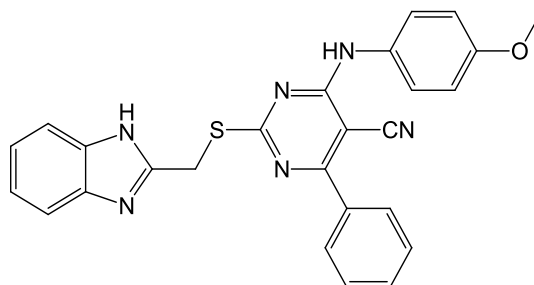
(Câncer servical, SISO,  $IC_{50}=1,91\mu M$ )  
(Câncer de mama, MCF-7,  $IC_{50}=8,14\mu M$ )  
(Câncer de pâncreas, DAN-G,  $IC_{50}=3,67\mu M$ )

Recentemente, Shao e colaboradores<sup>[28]</sup> conseguiram bons resultados de atividade para as linhagens de células MCF-7 (câncer de mama) e MGC-803 (câncer gástrico) ao acoplarem na posição-2 do benzimidazol derivados metiltiopirimidina (Figura 6).

**Figura 6:** Derivados benzimidazólicos sintetizados por Shao e colaboradores.



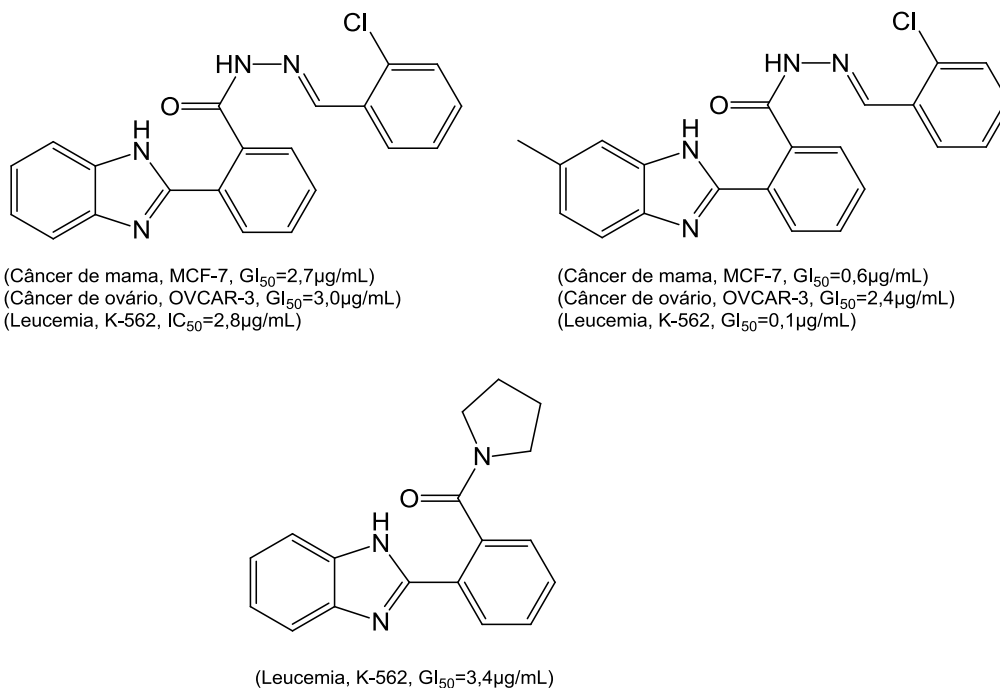
(Câncer de mama, MCF-7,  $IC_{50}=1,17\mu M$ )  
(Câncer gástrico, MGC-803,  $IC_{50}=1,14\mu M$ )



(Câncer de mama, MCF-7,  $IC_{50}=2,56\mu M$ )  
(Câncer gástrico, MGC-803,  $IC_{50}=1,17\mu M$ )

Derivados contendo benzamidas e *N'*-ilidenos-substituídos-benzimidazidas na posição-2 do benzimidazol foram sintetizados pelo nosso grupo de pesquisa. Esses derivados apresentaram significativa atividade antiproliferativa frente a diversas linhagens de células tumorais (Figura 7)<sup>[29]</sup>.

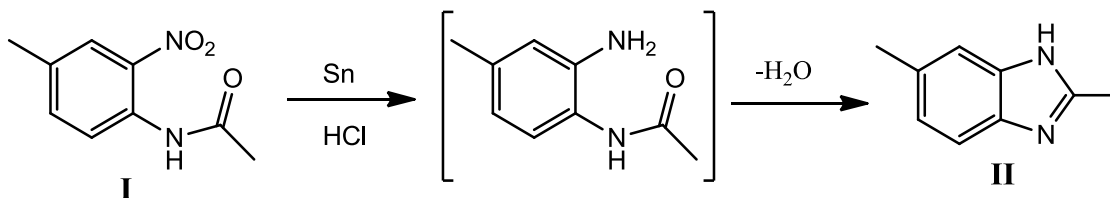
**Figura 7:** Derivados benzimidazólicos sintetizados pelo nosso grupo de pesquisa.



### 1.5. Metodologias de síntese de benzimidazóis.

Em 1872, Hoebrecker sintetizou o primeiro benzimidazol através da redução da 2-nitro-4-metilacetanilida (**I**) em meio ácido e utilizando o estanho como agente redutor para a formação do 2,6-dimetilbenzimidazol (**II**)<sup>[30]</sup>, conforme ilustrado no Esquema 1.

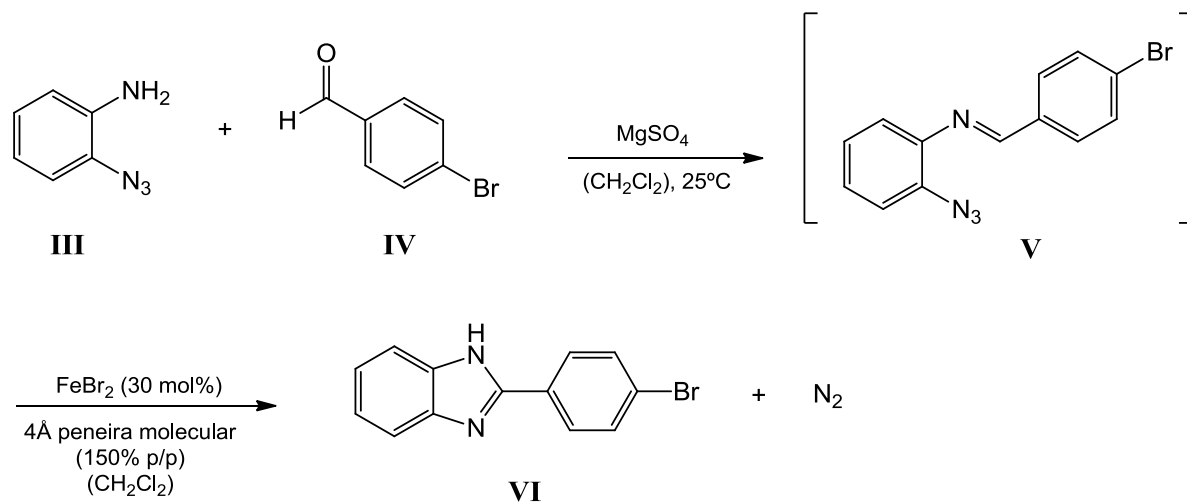
#### Esquema 1



Novas metodologias foram desenvolvidas para a síntese do núcleo benzimidazol com o passar do tempo<sup>[31]</sup>. Shen e Driver<sup>[32]</sup> sintetizaram o heterociclo benzimidazol em uma reação de duas etapas, partindo dos reagentes 2-azidoanilina, aldeído e sulfato de magnésio (Esquema 2). Na primeira etapa é formado um

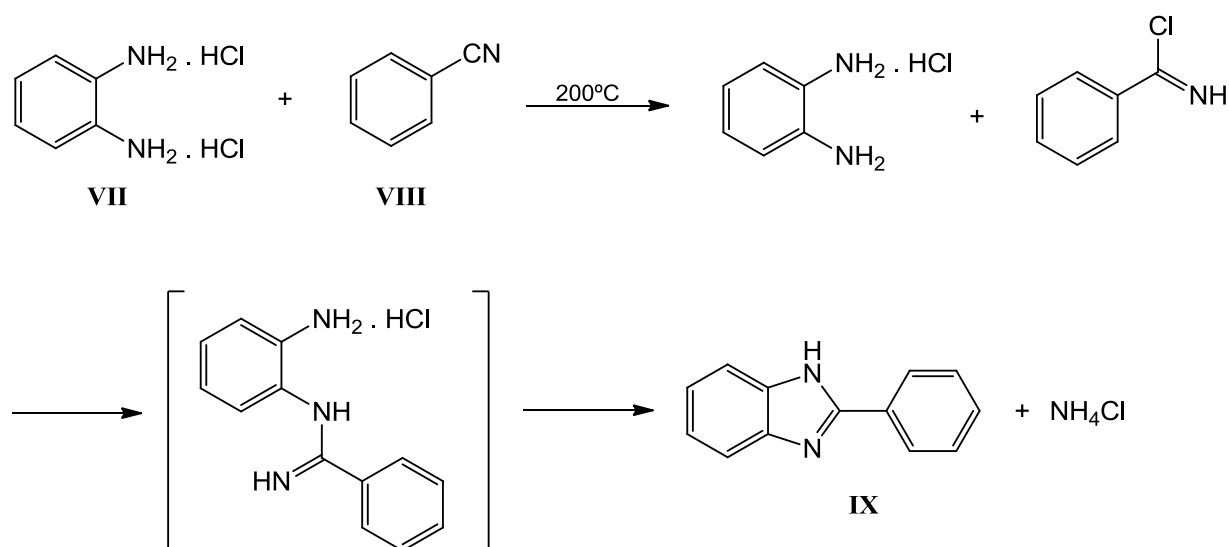
intermediário imínico (**V**), o qual é ciclizado, em uma segunda etapa, utilizando brometo ferroso como catalisador e peneira molecular, fornecendo o respectivo benzimidazol com 94% de rendimento.

### Esquema 2



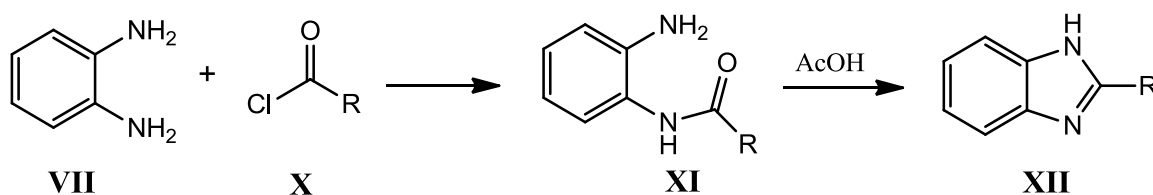
A síntese do núcleo benzimidazol relatada por Holljes e Wagner <sup>[33]</sup>, envolve o tratamento do cloridrato de *o*-fenilenodiamina (**VII**) com benzonitrila (**VIII**) em um tubo selado a  $200^\circ\text{C}$  por 2 horas, produzindo o respectivo 2-fenil-benzimidazol (**IX**) com 72% de rendimento (Esquema 3).

### Esquema 3



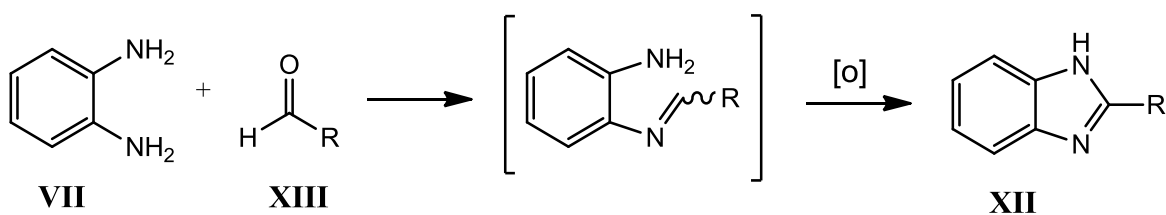
De modo geral, duas metodologias são mais comuns para a síntese deste heterociclo. A primeira consiste na reação de ciclocondensação de 1,2-diaminas aromáticas (**VII**) com ácidos carboxílicos e derivados (**X**) (haletos de acila e anidridos principalmente), ocorrendo em duas etapas: amidação (**XI**) seguida de uma ciclização (**XII**) sob catálise ácida, conforme demonstrado no Esquema 4 <sup>[34-37]</sup>.

**Esquema 4**



A segunda metodologia consiste em uma ciclodesidrogenação oxidativa envolvendo um aldeído (**XIII**) com uma diamina (**X**) através do auxílio de um agente oxidante (metabissulfito de sódio, benzoquinona, ar, nitrobenzeno, entre outros), conforme demonstrado no Esquema 5 <sup>[38-41]</sup>.

**Esquema 5**



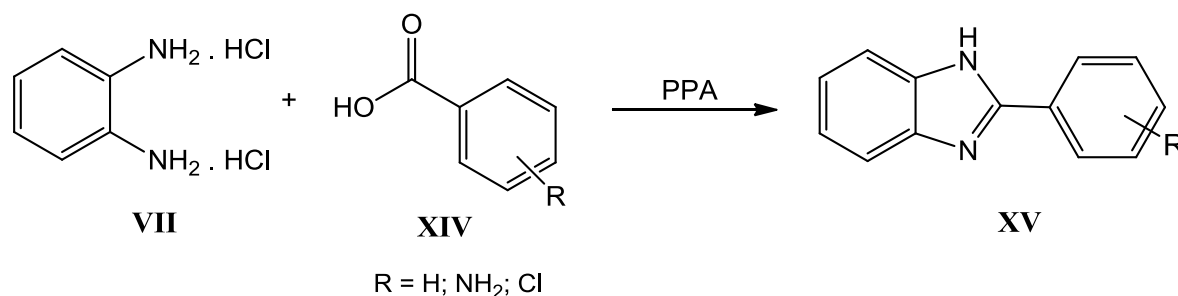
O uso de irradiação de micro-ondas (MW) em síntese orgânica vem sendo amplamente explorado como uma nova abordagem para a síntese e descoberta de novos fármacos. O sistema de MW, quando aplicável, proporciona a oportunidade de se efetuar reações em minutos, ou até mesmo em segundos, com elevados rendimentos quando comparado ao método convencional. A síntese em micro-ondas tem se popularizado cada vez mais por ser aplicável eficientemente em diversos



tipos de reações relatadas na literatura, envolvendo organometálicos, heterocíclis, oxidações e condensações [42,43].

Dubey e Moorthy [44] realizaram a síntese comparativa de derivados benzimidazólicos substituídos na posição 2 (XIV) na presença do ácido polifosfórico (Esquema 6) por meio de micro-ondas e aquecimento convencional. Os resultados obtidos (Tabela 1) demonstraram claramente que quando se utilizou irradiação de micro-ondas os rendimentos tiveram um aumento superior a 50% e o tempo reacional foi reduzido em média de 96 a 98% quando comparado ao método convencional.

**Esquema 6**



**Tabela 1:** Comparação do tempo reacional e rendimento para os métodos de síntese.

Derivado XV (R)	Convencional		Micro-ondas	
	T.R.	Rend(%)	T.R.	Rend(%)
H	4h	33,58	4min 30s	84,83
NH <sub>2</sub>	4h	56,55	5min	84,98
Cl	4h	43,37	4min 30s	88,63

*T.R. = tempo reacional*

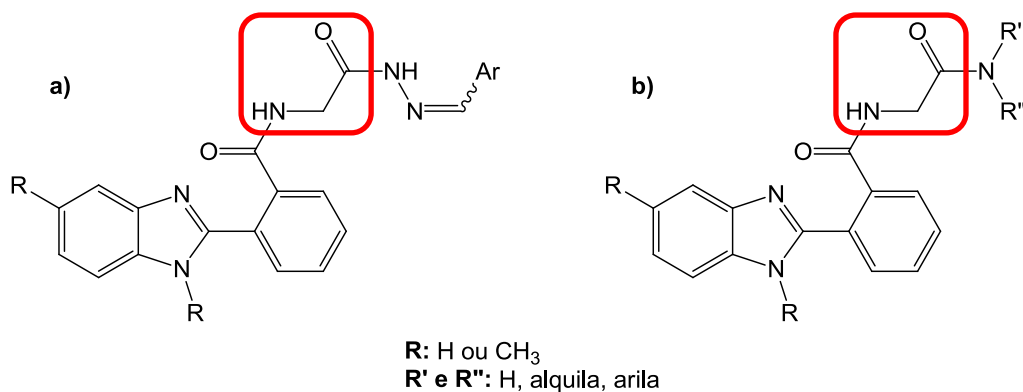
## 2. OBJETIVOS

Dando continuidade ao trabalho realizado pelo nosso grupo de pesquisa (GPSint) na síntese de derivados benzimidazólicos (Figuras 8c/d), o presente trabalho visou a preparação de novos derivados modificados na posição-2 do benzimidazol utilizando a glicina como espaçador. De acordo com estudos já realizados pelo grupo, variações na posição-2 apresentam significativa atividade biológica<sup>[29]</sup>.

Sendo assim, o trabalho foi conduzido com os objetivos de:

1. Sintetizar e caracterizar derivados peptídicos arilidênicos (Figura 8a);
2. Sintetizar e caracterizar derivados peptídicos amídicos (Figura 8b);
3. Avaliar a potencial atividade antiproliferativa *in vitro* de células tumorais humanas para todos os derivados preparados.

**Figura 8:** Derivados peptídicos arilidênicos (a), amídicos (b) e derivados benzimidazólicos já preparados pelo nosso grupo (c), (d).



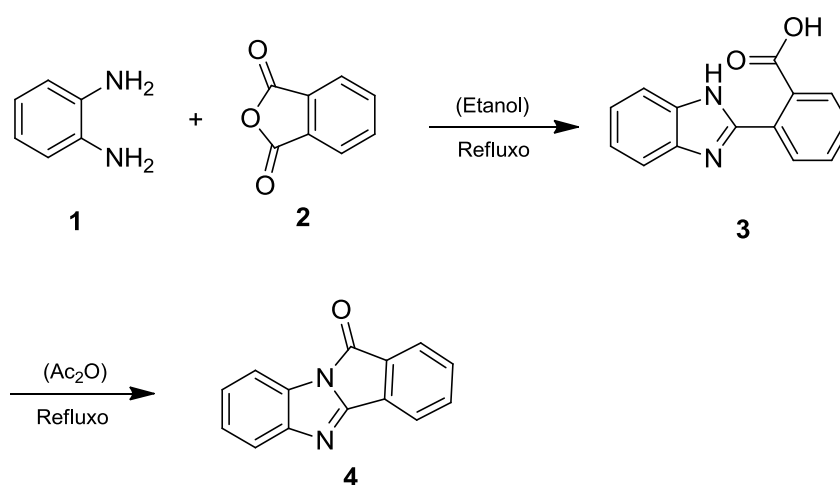
### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1. Síntese e caracterização dos derivados peptóides arilidênicos.

Baseando-se nos relatos da literatura e nos estudos já realizados pelo nosso grupo, preparamos diversos derivados peptóides benzimidazólicos com o intuito de avaliarmos sua potencial atividade farmacológica<sup>[16-18,24]</sup>.

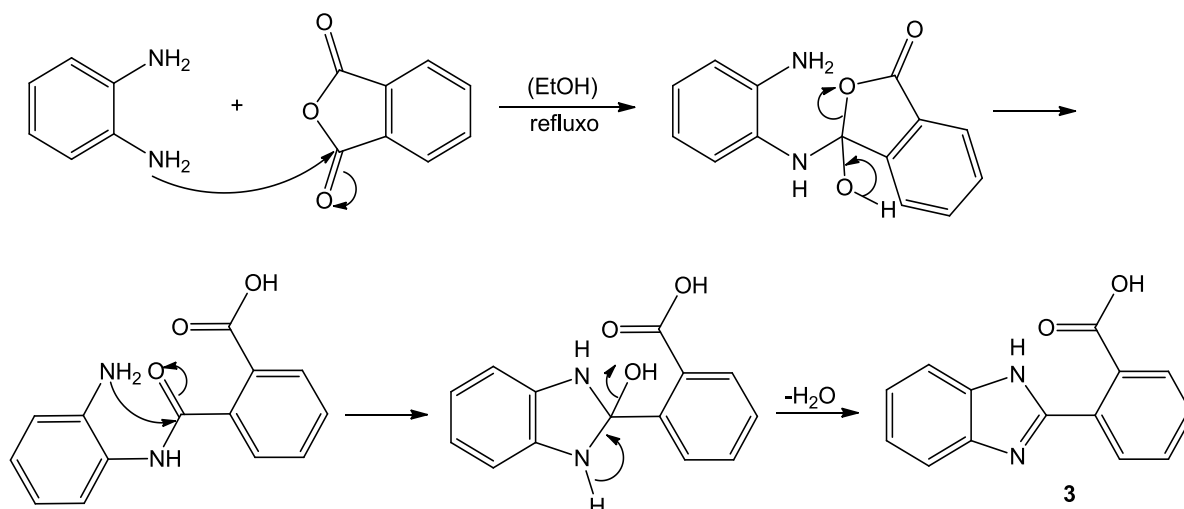
A rota sintética empregada encontra-se ilustrada no Esquema 7<sup>[35]</sup>.

Esquema 7



O tratamento da 1,2-fenilendiamina (**1**) com anidrido ftálico (**2**) em EtOH sob refluxo por 24 horas, forneceu o derivado benzimidazólico (**3**), através do mecanismo mostrado no esquema 8, com um rendimento de 56%. No espectro de RMN de <sup>1</sup>H do ácido **3** (Anexo: Figura A-2), os hidrogênios ligados aos carbonos aromáticos são observados entre  $\delta$  7,02 e 7,86 ppm. O espectro de RMN de <sup>13</sup>C apresentou um sinal em 151,2 ppm característico do carbono 2 do núcleo benzimidazol e um sinal em 168,7 ppm referente ao carbono da carbonila (Anexo: Figura A-3). No espectro de IV podemos observar uma banda larga em 2356 – 3006 cm<sup>-1</sup> referente ao estiramento do grupo OH, assim como uma banda em 1644 cm<sup>-1</sup> correspondente ao estiramento C=O da carbonila (Anexo: Figura A-1).

### Esquema 8



Para a síntese do peptídeo desejado, faz-se necessária a ativação da carbonila do ácido **3**. Além disso, caso a carbonila seja ativada, deve-se proteger o nitrogênio do núcleo benzimidazol, pois este atacaria intramolecularmente a carbonila ativada. Assim, utilizamos uma metodologia descrita por Meyer<sup>[45]</sup>, na qual é possível ativar a carbonila e proteger o nitrogênio do benzimidazol em uma única etapa, sem precisar desprotegê-lo posteriormente.

A partir do composto **3**, obtivemos o derivado **4** pelo tratamento com anidrido acético por 3 horas, via ciclodesidratação do tipo 5-exo-trig<sup>[45]</sup> (Esquema 9) com rendimento de 81%. Analisando o espectro de <sup>1</sup>H, observamos oito hidrogênios na região aromática com deslocamentos químicos entre  $\delta$  7,27 e 7,89 ppm (Anexo: Figura A-5). Através do espectro de IV podemos observar a banda da carbonila em  $1763\text{ cm}^{-1}$ , além do desaparecimento do estiramento da banda OH do ácido carboxílico (Figura 9).

### Esquema 9

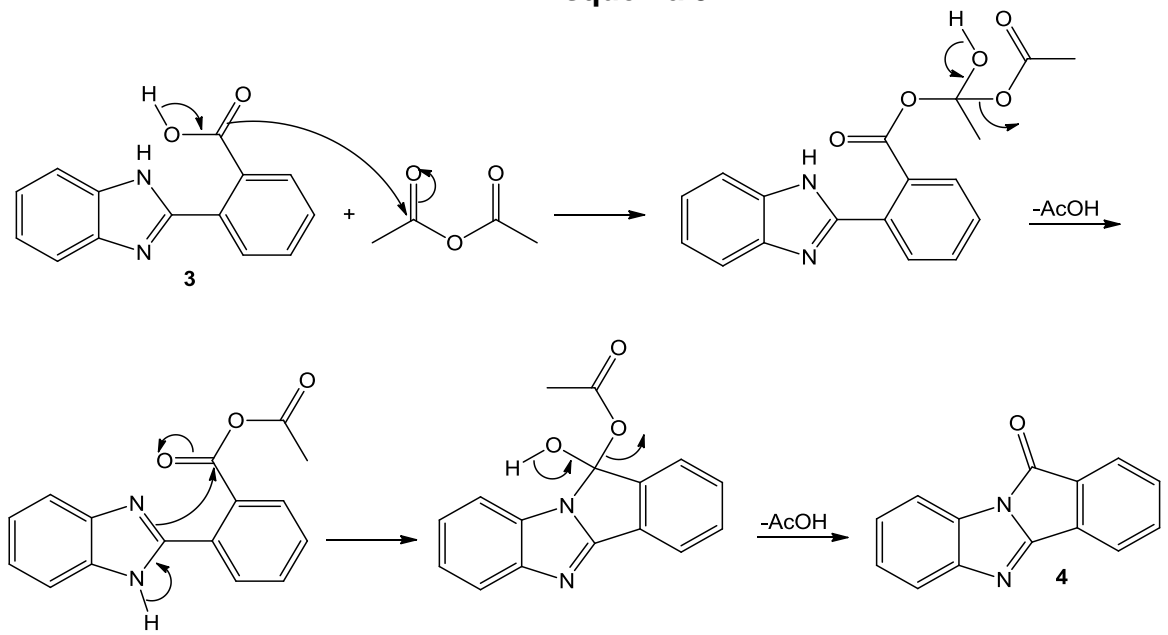
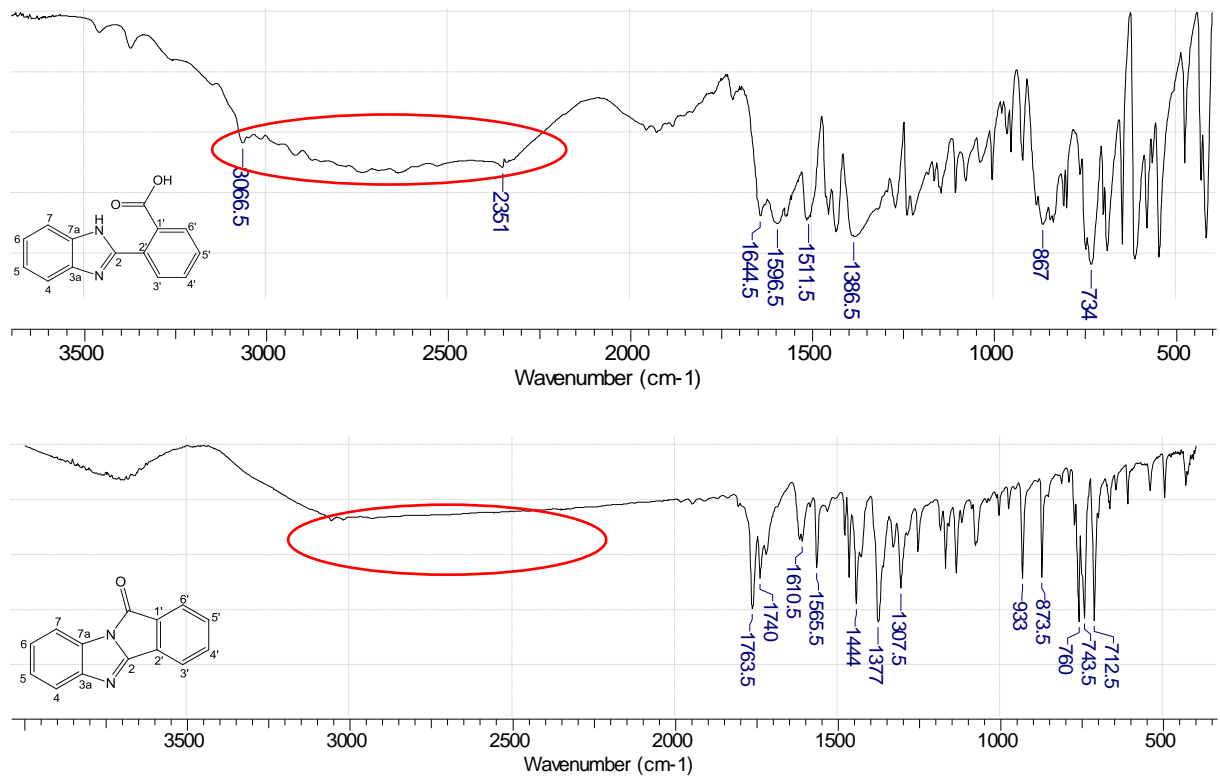
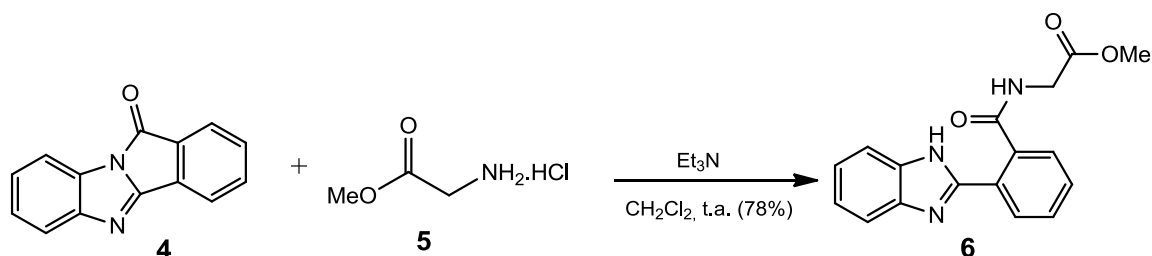


Figura 9: Espectro de IV (pastilha de KBr) dos compostos 3 e 4.



Devido ao fato da carbonila em **4** ser altamente reativa (um acil imidazol), reações de adição-eliminação ocorrem com certa facilidade. Para a construção do peptóide **6**, efetuamos a aminólise de **4** com glicinato de metila (**5**) (22 horas, à temperatura ambiente, monitorada via CCD). Durante a reação foi possível observar a mudança de cor da solução, que inicialmente era de um amarelo claro, característico do composto **4**, passando a ter uma coloração branca proveniente da formação do produto **6** (sólido branco, insolúvel no meio reacional) com rendimento de 78% (Esquema 10).

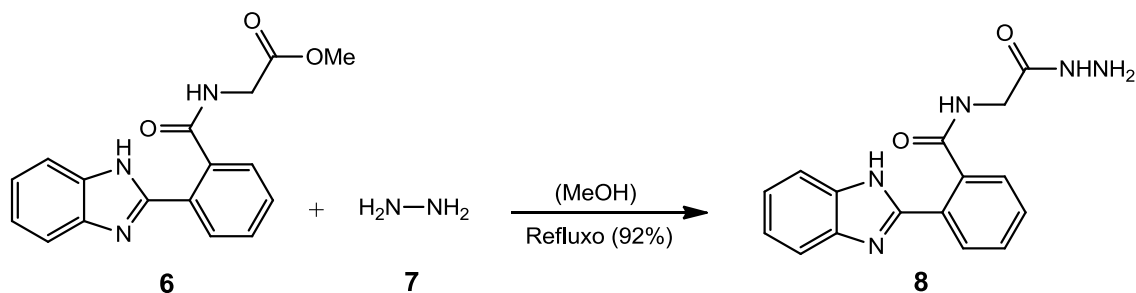
### Esquema 10



A estrutura do derivado peptóide **6** foi confirmada via análises espectroscópicas de RMN e IV (Anexo: Figura A-7 a 9). O espectro de  $^1\text{H}$  apresentou um simpleto referente aos hidrogênios  $\text{O}-\text{CH}_3$  com deslocamento químico de  $\delta$  3,65 ppm. Pode-se observar também um duplete referente aos hidrogênios do carbono metilênico  $\text{NH}-\text{CH}_2$  ( $\delta$  4,00 ppm) e um tripleto centrado em  $\delta$  9,07 ppm correspondente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio do  $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ . O espectro de  $^{13}\text{C}$  apresentou sinais em 168,4 e 170,7 ppm para as carbonilas da amida e éster respectivamente. Foi observado também o sinal em 41,3 ppm do carbono metilênico ( $-\text{CH}_2-$ ) e o sinal em 51,9 ppm para o carbono do éster ( $-\text{OCH}_3$ ). No espectro de IV foi observado o estiramento  $\text{C}=\text{O}$  da carbonila da amida em  $1646\text{ cm}^{-1}$  e do éster em  $1734\text{ cm}^{-1}$ , além do estiramento  $\text{N}-\text{H}$  em  $3264\text{ cm}^{-1}$ .

A etapa seguinte constituiu-se na obtenção da hidrazida (**8**) como precursor para a síntese dos peptóides arilidênicos (**10**). Para isto, tratamos o derivado **6** com hidrazina monohidratada (**7**), em metanol, sob refluxo por 4 horas (Esquema 11).

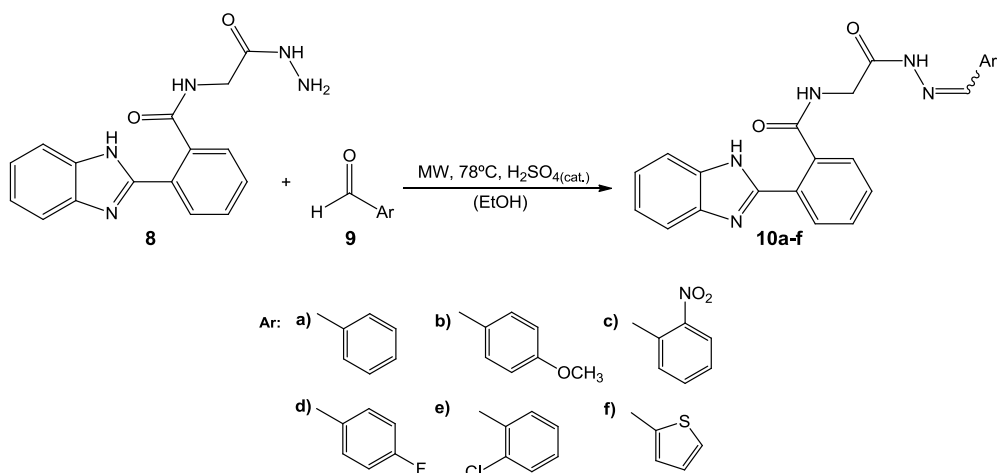
### Esquema 11



A formação da hidrazida (**8**) foi confirmada através do espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Anexo: Figura A-11), que mostrou o desaparecimento do sinal em  $\delta$  3,65 ppm referente aos hidrogênios da metila do grupo éster e o surgimento dos simpletos correspondentes aos hidrogênios da hidrazida ( $-\text{NH}-\text{NH}_2$ ) em  $\delta$  9,89 e 4,49 ppm, respectivamente. Para o espectro de IV observamos o estiramento de N-H na região de  $3223\text{-}3199\text{ cm}^{-1}$ . Através do espectro de  $^{13}\text{C}$  (Anexo: Figura A-10 e 12), observou-se os sinais em 169,0 e 169,4 ppm para as carbonilas, além do desaparecimento do sinal em 51,9 ppm do carbono metílico.

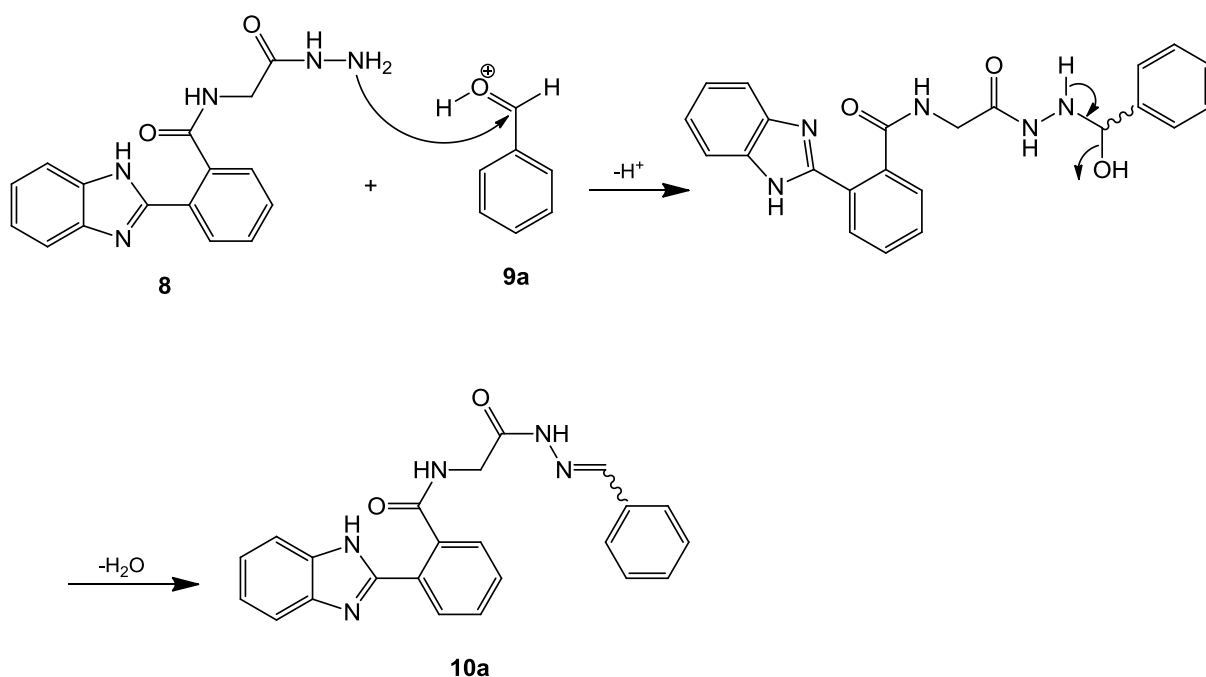
A partir da hidrazida **8**, foi possível a síntese de uma série de derivados peptóides arilidênicos (**10a-f**), obtidos via catálise ácida (Esquema 12) [29]. A reação foi efetuada em um reator de micro-ondas à  $78^\circ\text{C}$ , em EtOH. Observou-se a conversão total dos produtos (CCD) em um tempo médio de um minuto. A síntese dos arilídenos também foi testada no método convencional, porém o tempo reacional ( $\approx 1\text{h}30\text{min}$ ) foi muito superior quando comparado ao método em micro-ondas, já os rendimentos permaneceram na mesma faixa para ambos os métodos (63-87%).

### Esquema 12



A formação do produto de condensação se dá através de uma reação de adição à carbonila, conforme o esquema 13. Devido ao fato da carbonila do aldeído poder ser atacada pela hidrazida, tanto pela face *Re* quanto pela face *Si*, há a formação de isômeros no produto final. Durante o monitoramento, via CCD, da reação, observamos o surgimento de duas manchas com  $R_f$  muito próximos, correspondentes aos isômeros geométricos E e Z. A confirmação foi feita através dos espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  em função da duplicação de todos os sinais com uma proporção aproximada de 2:1 (*E:Z*). A formação de isômeros na síntese de arilidênos também foi observada em outras moléculas análogas já preparadas pelo nosso grupo de pesquisa [29].

**Esquema 13**

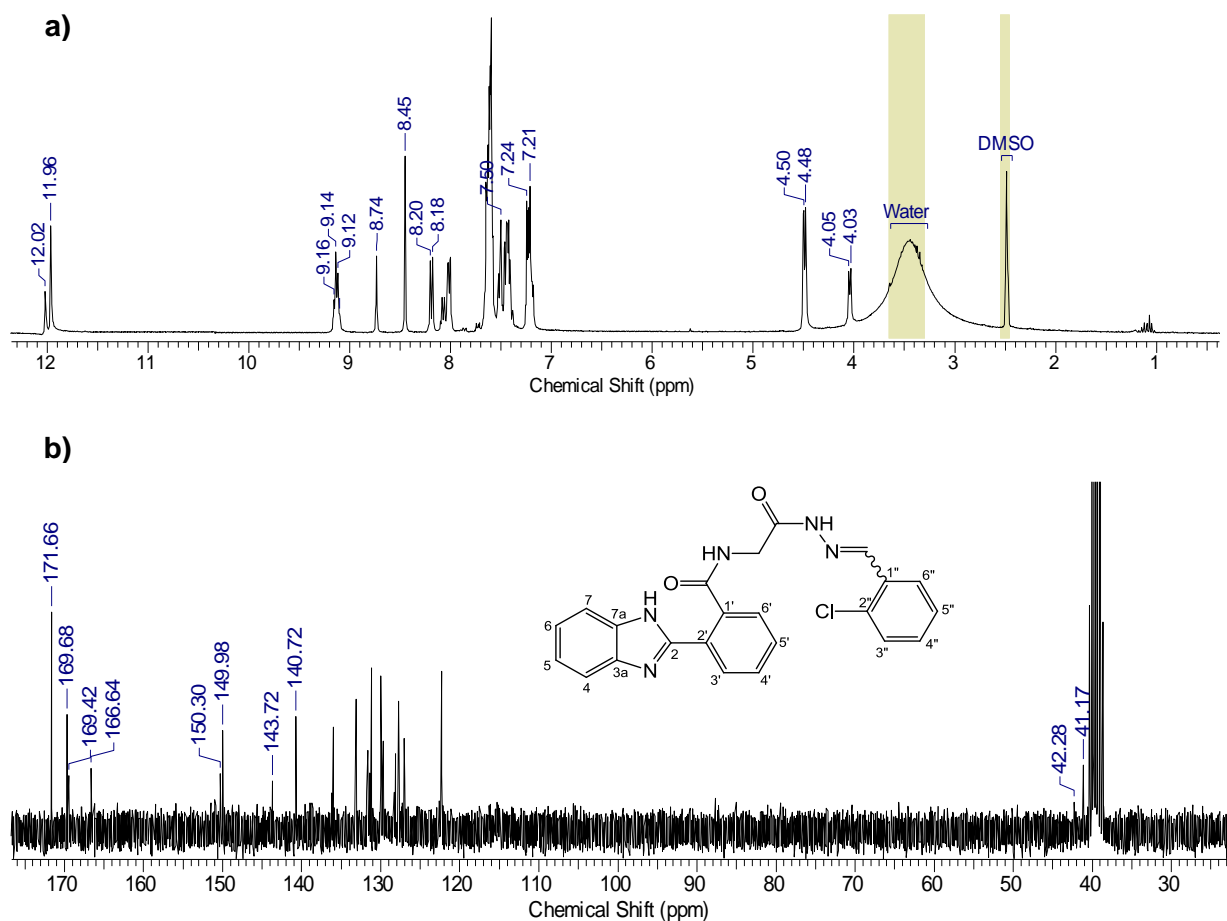


Os produtos (**10a-f**) foram confirmados e caracterizados através dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e IV. Como ilustração, utilizaremos os sinais referentes aos isômeros geométricos do derivado **10e** (Figura 10). No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Anexo: Figura A-26) podemos observar claramente a duplicidade dos sinais, como



o simpleto do hidrogênio da hidrazona (-NH-N=) com deslocamentos químicos de  $\delta$  11,96 e 12,02 ppm e o mesmo ocorrendo também para o hidrogênio (-N=CH-) da carboidrazona formada ( $\delta$  8,45 e 8,74 ppm). Para o espectro de  $^{13}\text{C}$  (Anexo: Figura A-27), temos os sinais em 140,7 e 143,7 ppm correspondentes ao carbono imínico (-N=CH-) formado, e os sinais da carbonila (166,6 e 169,7 ppm; 169,4 e 171,6 ppm) da amida e da hidrazida, respectivamente. Moléculas análogas aos compostos **10a-f**, sintetizadas pelo nosso grupo de pesquisa<sup>[29]</sup>, possuem os sinais do hidrogênio da carboidrazona e da hidrazona compatíveis com os resultados encontrados, assim como os sinais do carbono imínico.

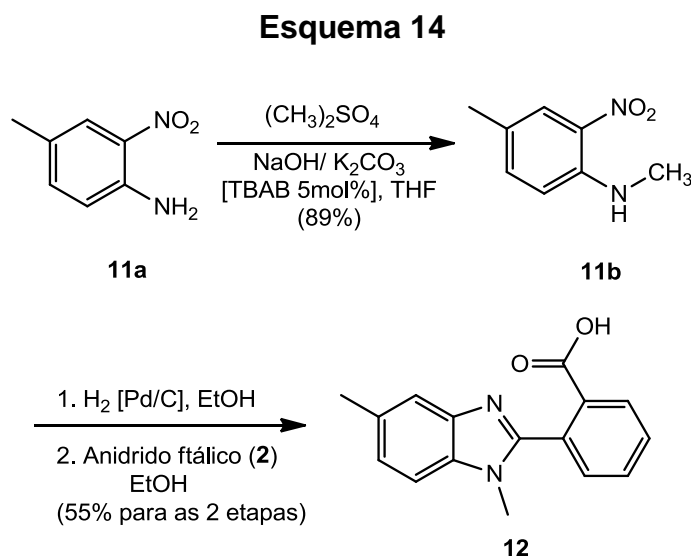
**Figura 10:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (a) e de  $^{13}\text{C}$  (b) do composto **10e** ( $\text{DMSO-d}_6$ ).



### 3.2. Síntese e caracterização dos derivados peptóides arilidênicos *N*-metilados.

A fim de avaliarmos o impacto que a ligação N-H do benzimidazol possa ter sobre a atividade biológica, decidimos sintetizar a série dos derivados peptóides arilidênicos *N*-metilados.

Para a síntese desses precursores foi utilizada a rota sintética ilustrada no Esquema 14 <sup>[45]</sup>.



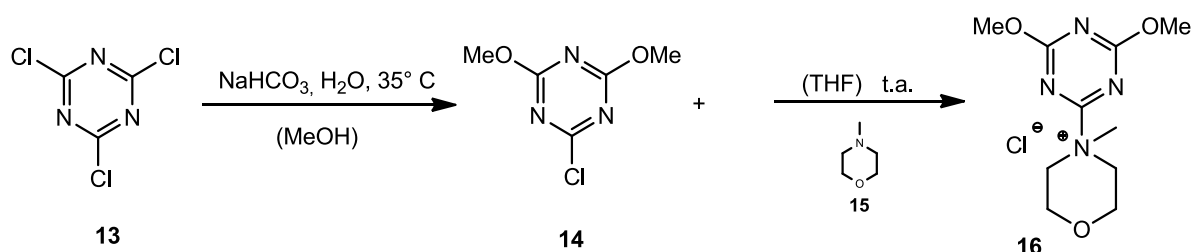
O tratamento da 4-metil-2-nitroanilina (**11a**) com (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> em THF na presença de TBAB como catalisador de transferência de fase (sólido-líquido) e das bases NaOH e K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> forneceu o respectivo produto monoalquilado (**11b**).

O composto **12** foi obtido pela redução do grupo nitro do composto **11b** seguido de condensação com anidrido ftálico (**2**) com rendimento total de 55%. A estrutura do derivado **12** pode ser confirmada através do espectro de RMN de <sup>1</sup>H, no qual observamos sinais na região aromática com deslocamentos químicos entre δ 7,11 e 8,13 ppm e dois simpletos integrando três hidrogênios cada, referentes aos hidrogênios metílicos em 2,44 ppm (posição 5) e 3,53 ppm (metila ligada ao nitrogênio) (Anexo: Figura A-32). Já para o espectro de <sup>13</sup>C, temos como principais

sinais a carbonila em 167,9 ppm, dos carbonos metilênicos em 21,7 e 30,9 ppm e o sinal em 153,1 ppm referente ao C-2 do núcleo benzimidazol (Anexo: Figura A-33).

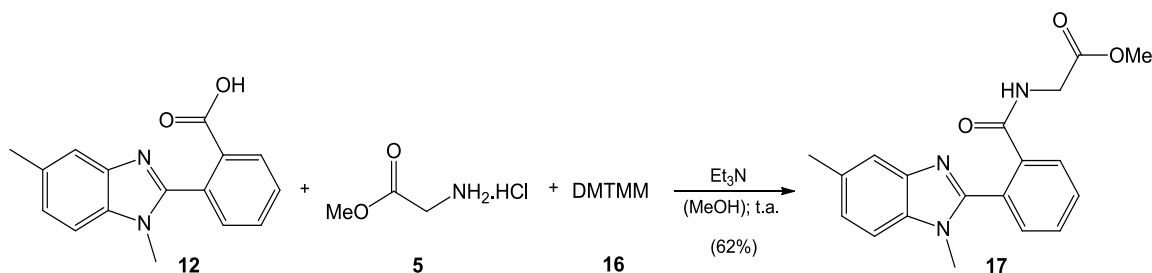
O próximo passo foi a síntese do peptóide (**17**) através de uma aminólise com glicinato de metila (**5**). Para isso, decidimos utilizar o ativante de carbonila DMTMM (**16**) devido a sua simplicidade de preparo, além de ser facilmente removido no tratamento da reação. A metodologia da síntese do ativante (Esquema 15) foi desenvolvida por Kunishima e colaboradores <sup>[46]</sup> a qual consiste em uma reação em duas etapas a partir do cloreto cianúrico (**13**), conforme demonstrado no esquema 15.

### Esquema 15



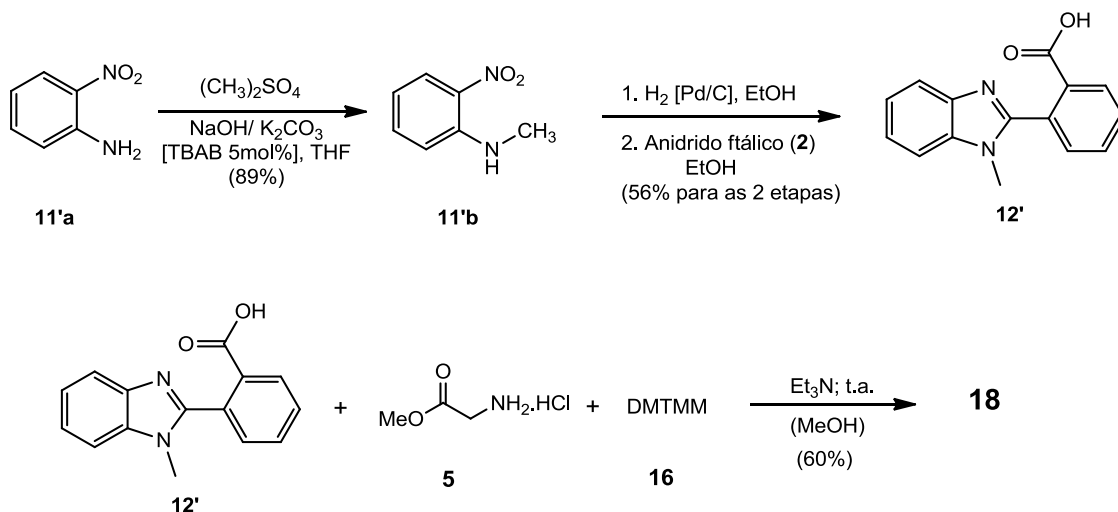
Nestas condições, a reação (Esquema 16) mostrou-se bastante eficiente na preparação do derivado peptóide **17**, cuja estrutura pode ser confirmada através do espectro de RMN <sup>1</sup>H (Anexo: Figura A-35) com o aparecimento do duplete em  $\delta$  3,87 ppm correspondente aos hidrogênios metilênicos (-NH-CH<sub>2</sub>-), e do simpleto em 3,57 ppm para os hidrogênios da metila do éster (-O-CH<sub>3</sub>). Pelo espectro de RMN de <sup>13</sup>C (Anexo: Figura A-36), foi possível observar o sinal do carbono metilênico em 41,1 ppm, além dos sinais em 51,7 e 170,1 ppm referentes a metila e a carbonila do grupo éster, respectivamente.

### Esquema 16.

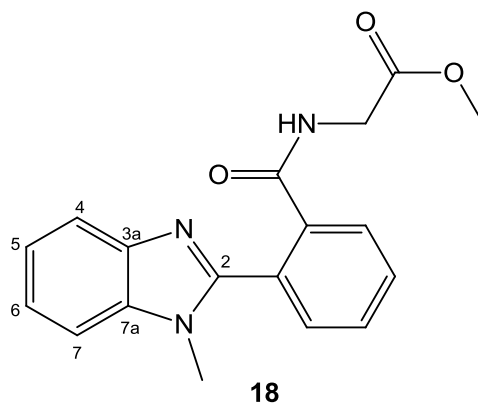


Com o intuito de avaliarmos melhor o efeito que a metila na posição 5 do anel aromático possa ter sobre a atividade biológica, utilizamos o mesmo protocolo de síntese (Esquema 17) para prepararmos o derivado **18**.

### Esquema 17

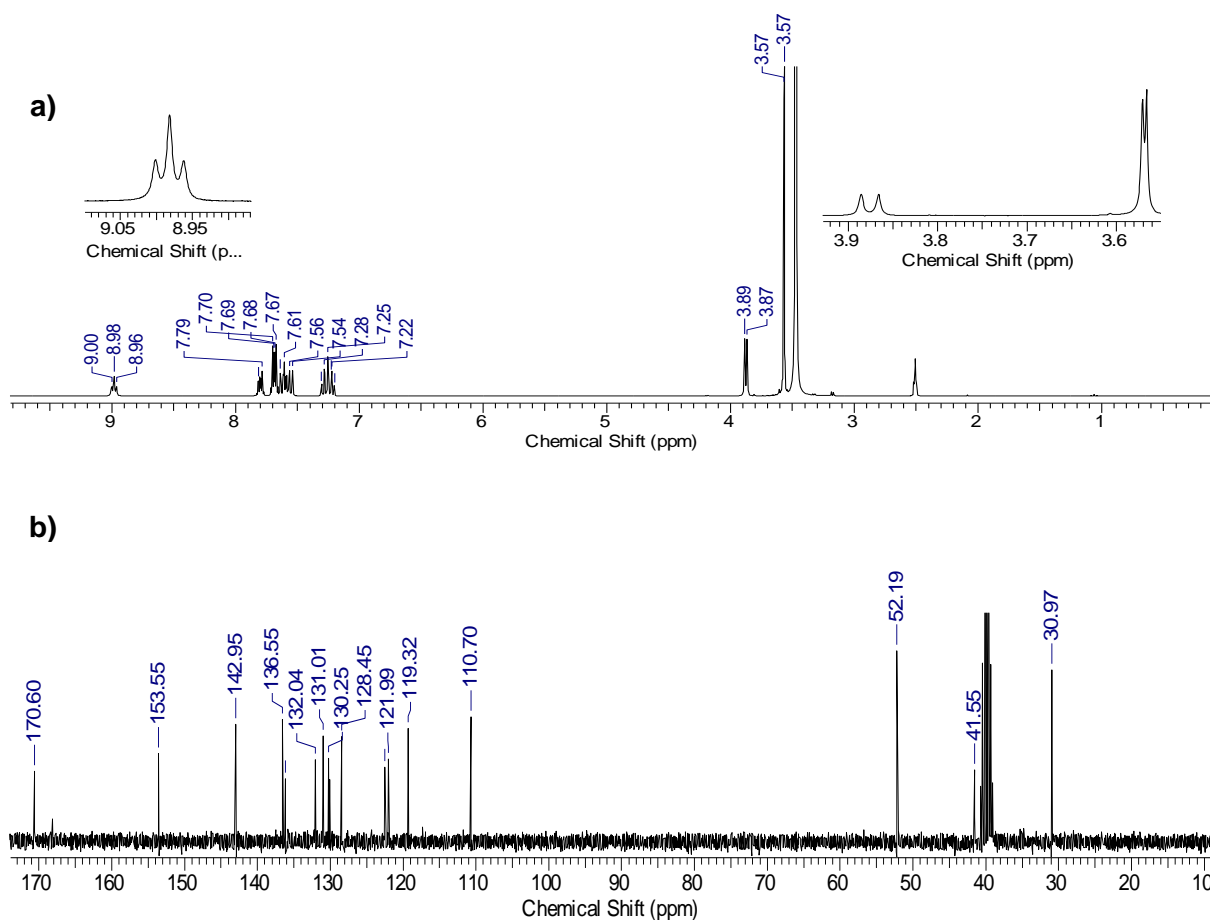


**Figura 11:** Estrutura molecular do derivado **18**.



Sua estrutura pode ser confirmada através dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (Figura 12), os quais apresentam o mesmo padrão de sinais do derivado **17**, diferenciando-se apenas pela ausência do sinal da metila na posição 5 do anel aromático.

**Figura 12:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (a) e de  $^{13}\text{C}$  (b) do composto **18** ( $\text{DMSO-d}_6$ ).

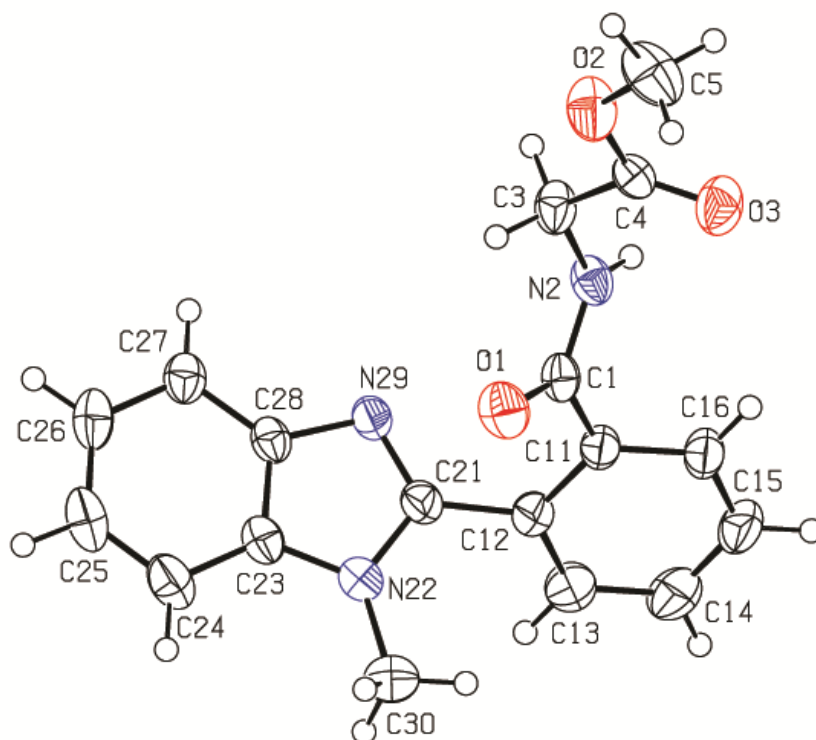


Ao efetuarmos a purificação do derivado **18**, através de uma simples recristalização em  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ , obtivemos monocristais que se apresentaram adequados para um análise de difração de raios-X. Através dos dados cristalográficos de **18**, que são apresentados à abaixo, foi possível confirmar a estrutura do composto assim como a distância das ligações e seus ângulos.

**Dados cristalográficos:**  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ ,  $M = 323,35$ , monoclinico,  $a = 22,5679(6)$ ,  $b = 9,1343(12)$ ,  $c = 17,6060(5)$  Å,  $U = 3324,98(15)$  Å<sup>3</sup>,  $T = 200(2)$  K, grupo espacial  $C 2/c$ ,  $Z = 8$ ,  $\mu = 0,090$  mm<sup>-1</sup>, 32786 reflexões medidas, 4870 únicas ( $R_{\text{int}} = 0,0174$ ) as quais foram utilizadas em todos os cálculos. O  $wR(F_2)$  final foi de 0,1180 (todos os dados)

O desenho ORTEP do derivado **18** é mostrado na figura 13 (a numeração dos átomos é arbitrária).

**Figura 13:** Visão em perspectiva da estrutura molecular do derivado **18**.

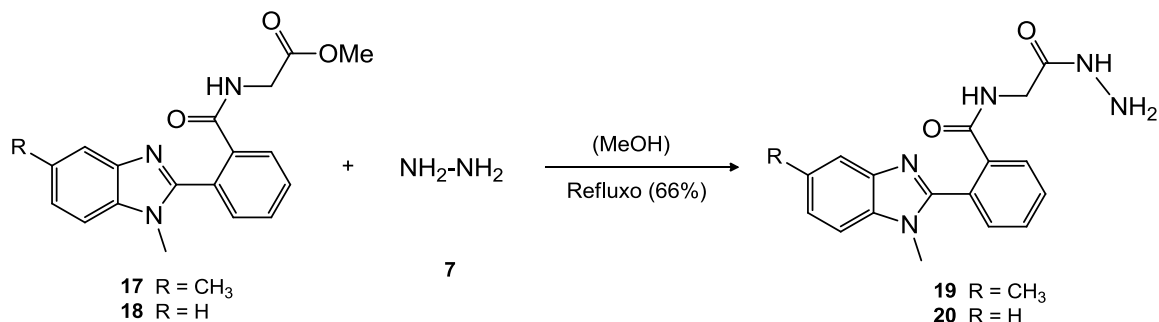


**Tabela 2:** Distâncias [Å] e ângulos [°] selecionados pra o derivado 18.

Ligação	Distância	Ligação	Ângulo
C(1)-O(1)	1,288(12)	O(1)-C(1)-N(2)	123,1(10)
C(1)-N(2)	1,340(14)	O(1)-C(1)-C(11)	120,1(10)
C(1)-C(11)	1,498(15)	N(2)-C(1)-C(11)	118,6(9)
C(3)-N(2)	1,440(14)	N(2)-C(3)-C(4)	113,9(9)
C(3)-C(4)	1,504(14)	O(3)-C(4)-O(2)	124,7(10)
C(4)-O(3)	1,190(13)	O(3)-C(4)-C(3)	126,9(10)
C(4)-O(2)	1,331(14)	O(2)-C(4)-C(3)	108,3(9)
C(5)-O(2)	1,440(15)	C(16)-C(11)-C(12)	119,5(10)
C(11)-C(16)	1,395(14)	C(16)-C(11)-C(1)	120,9(10)
C(11)-C(12)	1,399(15)	C(12)-C(11)-C(1)	119,2(9)
C(12)-C(13)	1,390(17)	C(13)-C(12)-C(11)	119,4(10)
C(12)-C(21)	1,478(14)	C(11)-C(12)-C(21)	120,1(10)
C(13)-C(14)	1,389(2)	C(14)-C(13)-C(12)	120,2(9)
C(14)-C(15)	1,380(2)	C(15)-C(14)-C(13)	120,3(13)
C(15)-C(16)	1,386(19)	C(14)-C(15)-C(16)	120,1(12)
C(21)-N(29)	1,317(14)	C(15)-C(16)-C(11)	120,1(11)
C(21)-N(22)	1,368(14)	N(29)-C(21)-N(22)	120,2(11)
C(23)-N(22)	1,381(15)	N(29)-C(12)-C(12)	113,5(9)
C(23)-C(24)	1,398(15)	N(22)-C(21)-C(12)	123,6(9)
C(23)-C(28)	1,399(15)	N(22)-C(23)-C(24)	122,8(10)
C(24)-C(25)	1,375(2)	N(22)-C(23)-C(28)	132,0(11)
C(25)-C(26)	1,399(2)	C(24)-C(23)-C(28)	105,6(9)
C(26)-C(27)	1,388(15)	C(25)-C(24)-C(23)	122,3(11)
C(27)-C(28)	1,393(15)	C(24)-C(25)-C(26)	116,7(12)
C(28)-N(29)	1,392(13)	C(27)-C(26)-C(25)	121,7(11)
C(30)-N(22)	1,456(16)	C(26)-C(27)-C(28)	121,4(11)
		N(29)-C(28)-C(27)	117,7(11)
		N(29)-C(28)-C(23)	129,9(10)
		C(27)-C(28)-C(23)	109,9(9)
		C(1)-N(2)-C(3)	120,0(10)
		C(21)-N(22)-C(23)	120,2(9)
		C(21)-N(22)-C(30)	106,3(9)
		C(23)-N(22)-C(30)	127,8(10)
		C(21)-N(29)-C(28)	125,5(10)
		C(4)-(2)-C(5)	117,4(11)

A etapa seguinte constituiu-se na preparação das hidrazidas (**19** e **20**), precursoras dos arilídenos *N*-metilados. Os derivados **17** e **18** foram tratados com hidrazina monohidratada (**7**) em metanol sob refluxo por 4 horas (Esquema 18).

### Esquema 18

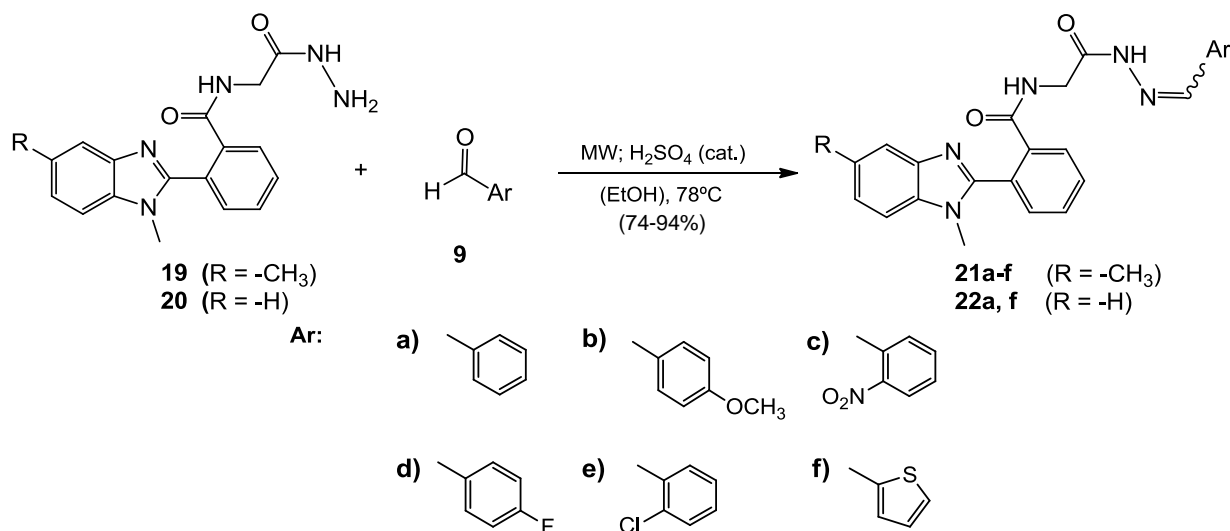


O espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Anexo: Figura A-38) para o composto **19** confirma o sucesso da síntese devido ao aparecimento do simpleto alargado com deslocamento químico em δ 4,30 ppm referente aos hidrogênios do grupo hidrazida (-NH-NH<sub>2</sub>). Outra evidência é o desaparecimento do sinal em δ 3,57 ppm que corresponde aos hidrogênios da metila da porção éster. No espectro de RMN de <sup>13</sup>C, observamos claramente o desaparecimento do sinal em 51,7 ppm referente ao carbono metílico do grupo éster. O derivado **20** possui o mesmo padrão de sinais apresentado por **19**, excetuando-se, obviamente, a ausência dos sinais em 3,67 ppm (<sup>1</sup>H) e 21,3 ppm (<sup>13</sup>C) correspondentes à metila na posição 5 do núcleo benzimidazol (Anexo: Figura A – 47).

Assim, os derivados peptídeos arilidênicos *N*-metilados (**21** e **22**) foram obtidos através do tratamento dos precursores **19** e **20** com os aldeídos apropriados (**9a-f**) em etanol sob catálise ácida (Esquema 19). A reação foi realizada em micro-ondas a 100W e 78°C com tempo médio de duração de um minuto (acompanhada via CCD).



### Esquema 19

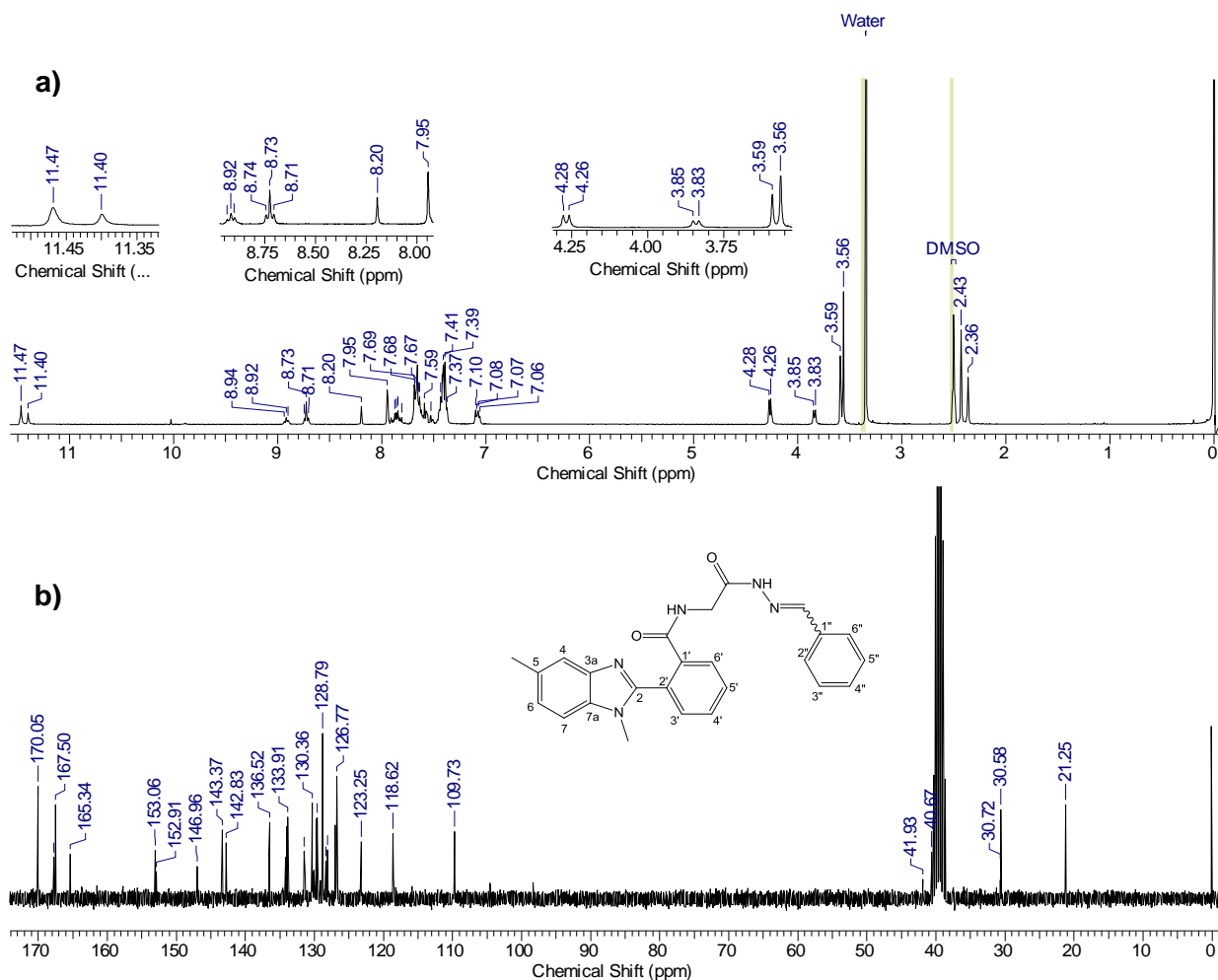


As estruturas propostas dos derivados **21a-f** e **22a, f** foram confirmadas pelos espectros de RMN de <sup>1</sup>H, que mostraram o desaparecimento do sinal referente aos hidrogênios (NH<sub>2</sub>) da hidrazida (δ 4,30 ppm) e o aparecimento dos simplesos próximos a 8,00 ppm correspondente ao hidrogênio da carbohidrazona formada (-NH=CH-).

Assim como os derivados peptídicos arilidênicos **10a-f**, podemos observar também a formação dos isômeros geométricos E e Z para todos os derivados *N*-metilados, devido a duplicação dos sinais nos espectros em uma proporção aproximada de 2:1.

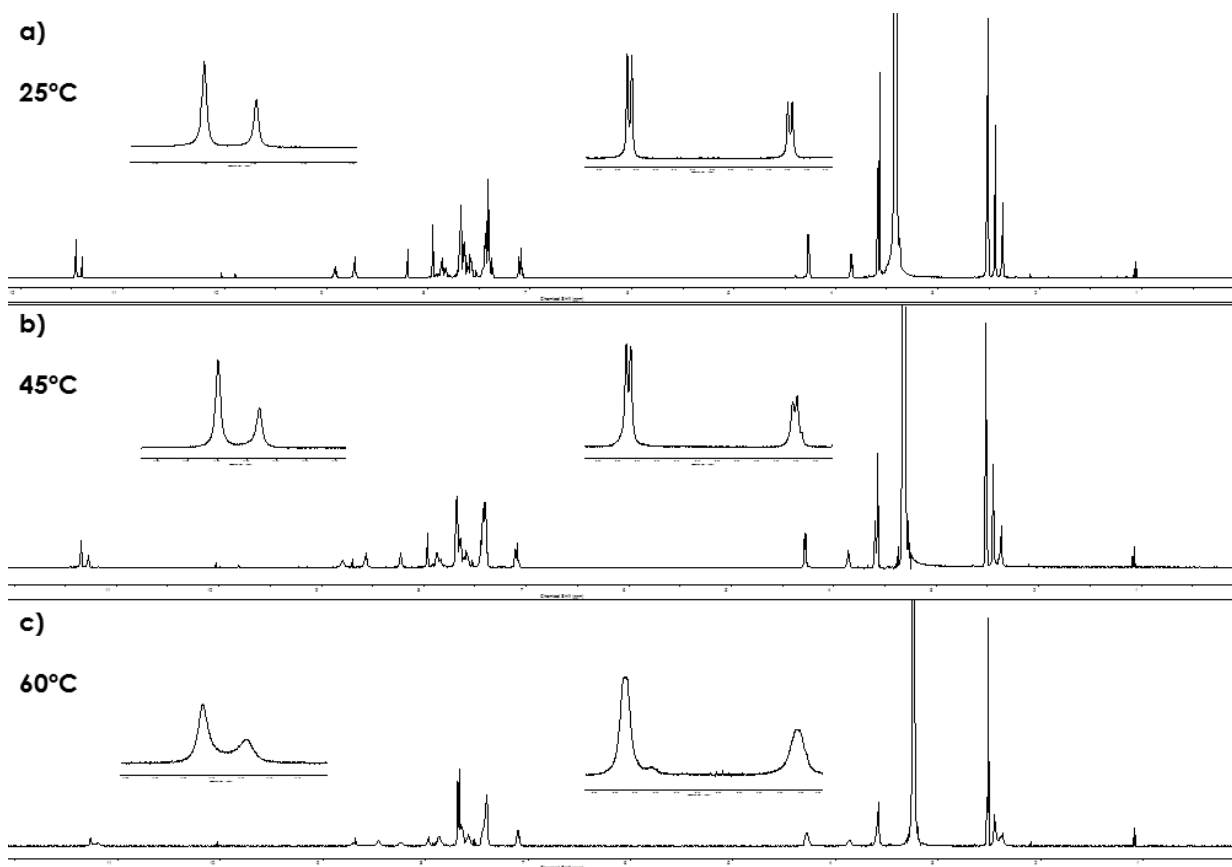
Utilizaremos o derivado **21a** (Figura 14) como exemplo, para analisarmos o padrão de sinais para esses derivados. No espectro de RMN de <sup>1</sup>H (a) observamos claramente a duplicidade dos sinais, como o simpleto alargado, do hidrogênio da hidrazona (-NH-N=) com deslocamentos químicos em δ 11,40 e 11,47 ppm, assim como o simpletos referentes ao hidrogênio (-N=CH-) da carbohidrazona formada (δ 7,95 e 8,20 ppm). Já para o espectro de <sup>13</sup>C (b), temos os principais sinais em 143,4 e 146,9 ppm correspondentes ao carbono imínico (-N=CH-) formado, além dos sinais das carbonilas (165,3 e 167,7 ppm; 167,5 e 170,0 ppm) da amida e da hidrazida, respectivamente.

Figura 14: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (a) e de  $^{13}\text{C}$  (b) do composto **21a** ( $\text{DMSO-d}_6$ ).



Com o intuito de avaliarmos melhor a formação dos isômeros geométrico *E* e *Z* para os derivados arilidênicos, realizamos um estudo através de RMND de  $^1\text{H}$  nas temperaturas de  $25^\circ\text{C}$  (a),  $45^\circ\text{C}$  (b) e  $60^\circ\text{C}$  (c) para o derivado **21a**. Através dos espectros obtidos (Figura 15) podemos observar a paulatina coalescência dos sinais.

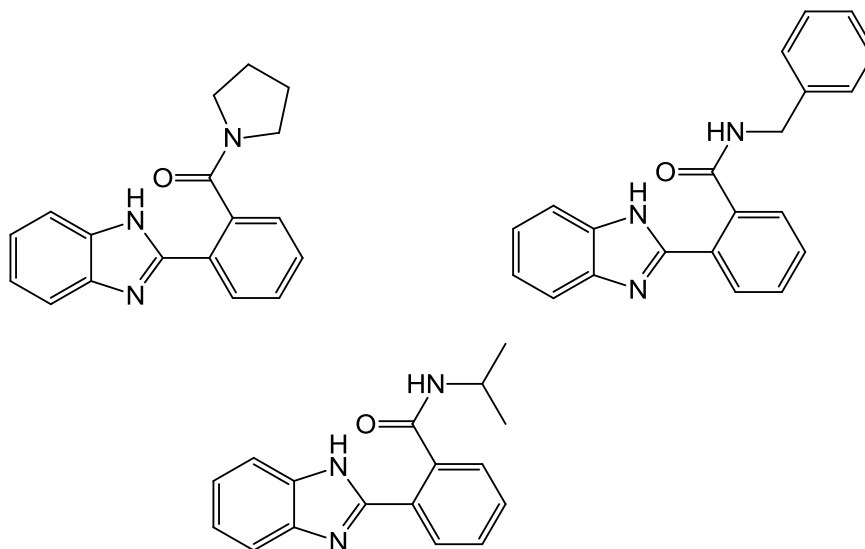
**Figura 15:** Espectro de RMND  $^1\text{H}$  do composto **21a** ( $\text{DMSO-d}_6$ ) à 25°C (a), 45°C (b) e 60°C (c).



### 3.3. Síntese e caracterização dos derivados peptóides amídicos.

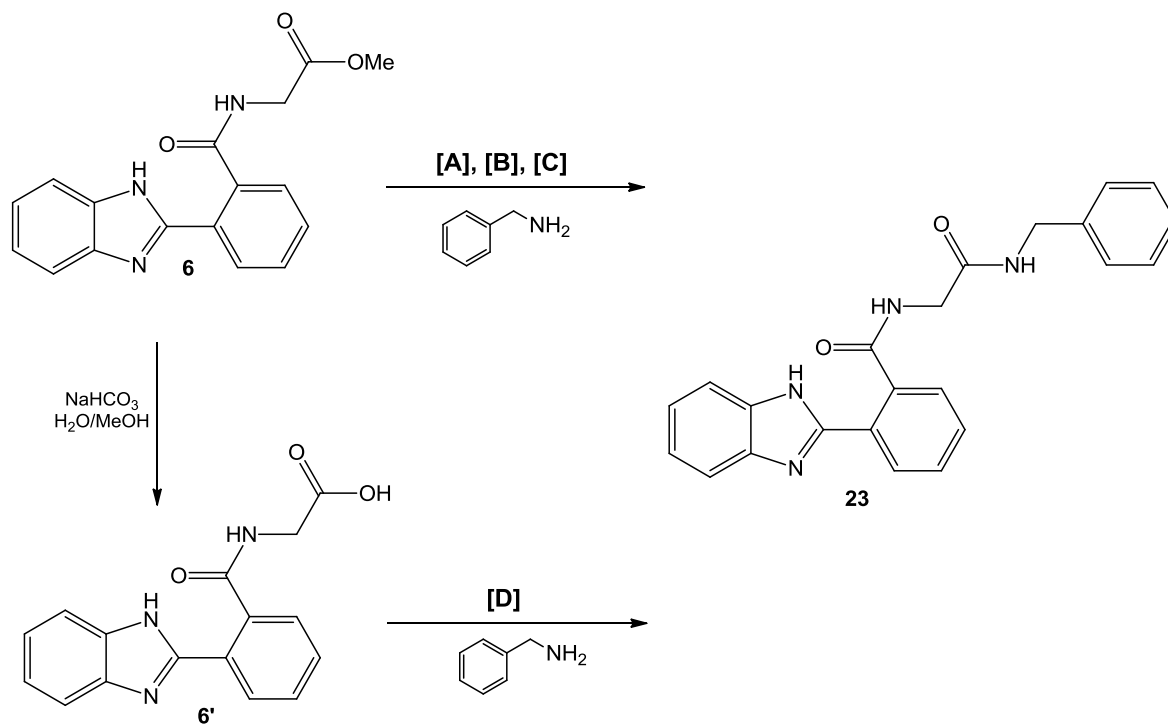
Com o intuito de realizarmos uma análise comparativa dos derivados contendo o grupo benzamida na posição-2 do benzimidazol<sup>[29]</sup>, os quais já foram sintetizados pelo nosso grupo de pesquisa (Figura 16), foi preparada uma série de derivados peptóides amídicos e avaliarmos a correlação de estrutura-atividade que ambos possam vir a ter.

**Figura 16:** Exemplos de derivados contendo o grupo benzamida já preparados pelo grupo de pesquisa GPSint.



Para a síntese dos derivados peptídicos amídicos foram testadas diversas metodologias partindo do composto **6**, conforme demonstrado no Esquema 20 e Tabela 3.

### Esquema 20



**Tabela 3:** Metodologias testadas para a obtenção da amida **23**.

Entrada	Condições
<b>A</b>	MW, 78°C (MeOH)
<b>B</b>	MW, 100°C (s/ solv.)
<b>C</b>	MW, 150°C DBU (20 mol%)
<b>D</b>	t.a., DMTMM (MeOH/ EtOH/ Acetonitrila)

As metodologias **A** e **B**, baseadas apenas no uso de micro-ondas não foi eficaz para a obtenção da amida **23**, uma vez que, não foi observado qualquer traço do produto mesmo após 12 minutos de reação. Também nos deparamos com a baixa solubilidade do composto **6** em MeOH.

Buscando uma nova alternativa para esta síntese, foi testado o protocolo descrito por Lima e colaboradores<sup>[47]</sup>, que consiste em uma aminólise catalisada por DBU em micro-ondas à 150°C. Porém, nenhuma conversão ao produto desejado foi observada.

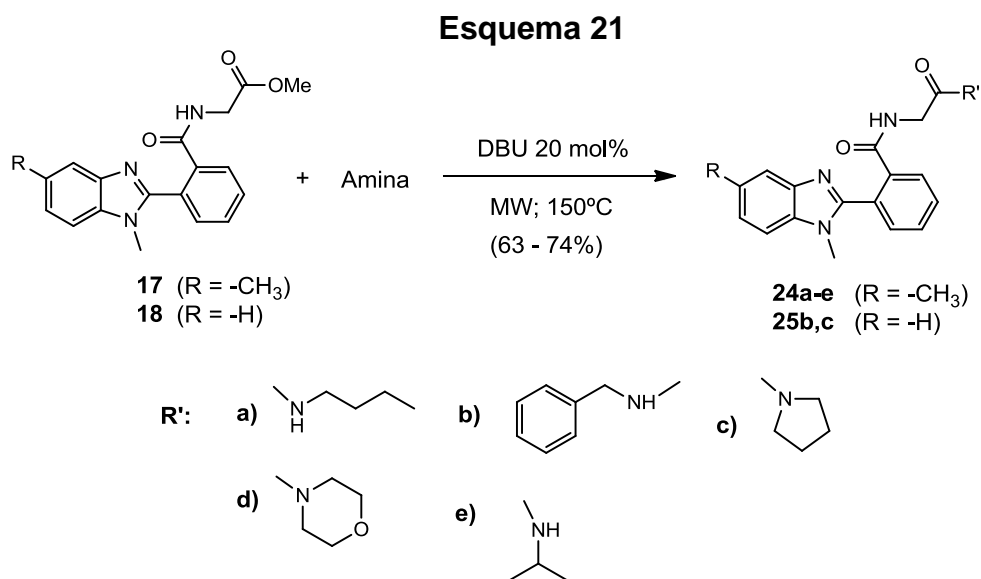
A fim de buscarmos uma solução para o problema de solubilidade do composto **6**, decidimos realizar a hidrólise do éster e utilizarmos seu respectivo ácido (**6'**) na presença do ativante de carbonila (DMTMM), como demonstrado na metodologia **D**. Para esta reação, foram testados diferentes solventes (MeOH, EtOH, acetonitrila). Mesmo assim, não foi possível a obtenção do produto amídico **23**, devido a baixa solubilidade do composto **6'** no meio reacional.

Em resumo, o grande impedimento que encontramos para a síntese dos derivados peptídicos amídicos, foi a baixa solubilidade dos reagentes (**6** e **6'**) nas diferentes condições testadas.

### 3.4. Síntese e caracterização dos derivados peptóides amídicos *N*-metilados.

Visando à preparação dos derivados amídicos, que não foi possível quando da presença do grupo N-H livre, utilizamos os compostos *N*-metilados (**17** e **18**), já que os mesmos possuem uma solubilidade totalmente diferente dos análogos não metilados.

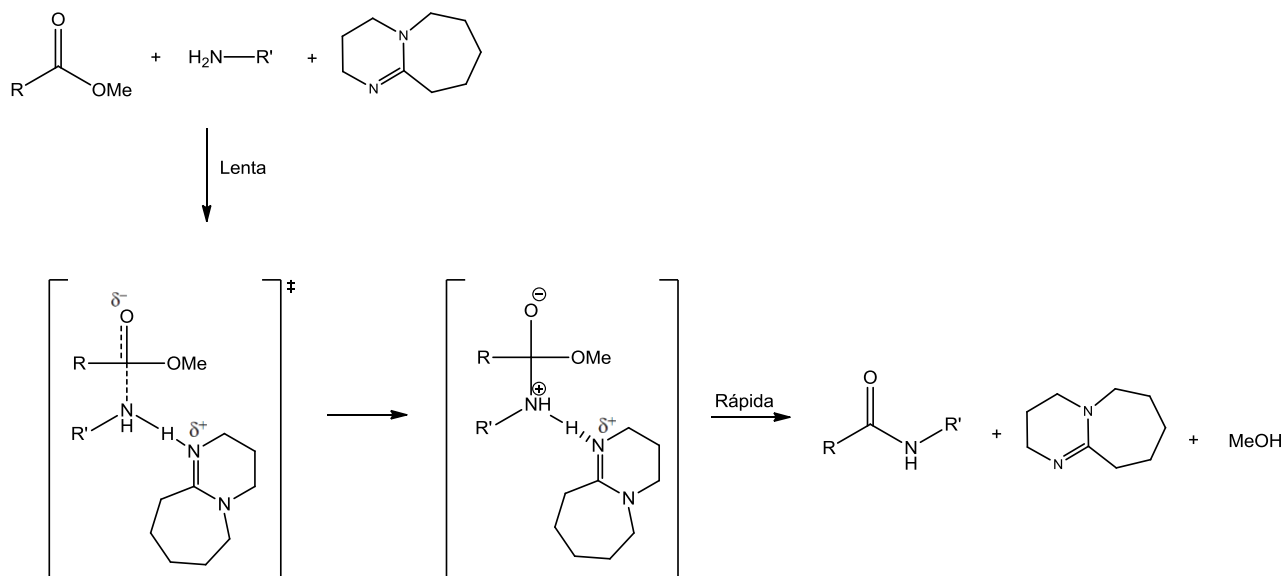
Assim, optamos por utilizar a metodologia descrita por Lima e colaboradores, que consiste na aminólise do éster (**17** e **18**), utilizando como catalisador o DBU em micro-ondas (150°C e 100W) com tempo médio de 7 minutos (CCD) para a total conversão aos derivados peptóides amídicos *N*-metilados (**24a-e** e **25b,c**), conforme demonstrado no Esquema 21.



Diferentemente das tentativas frustradas na síntese dos derivados peptóides amídicos não metilados, as amidas *N*-metiladas puderam ser sintetizadas com sucesso. A metodologia escolhida mostrou-se bastante eficiente e com bons rendimentos.

Uma proposta de mecanismo (Esquema 22) para a aminólise utilizando DBU como catalisador foi descrita por Lima e colaboradores com base em um estudo realizado com o auxílio de um ESI-MS<sup>[47]</sup>.

## Esquema 22



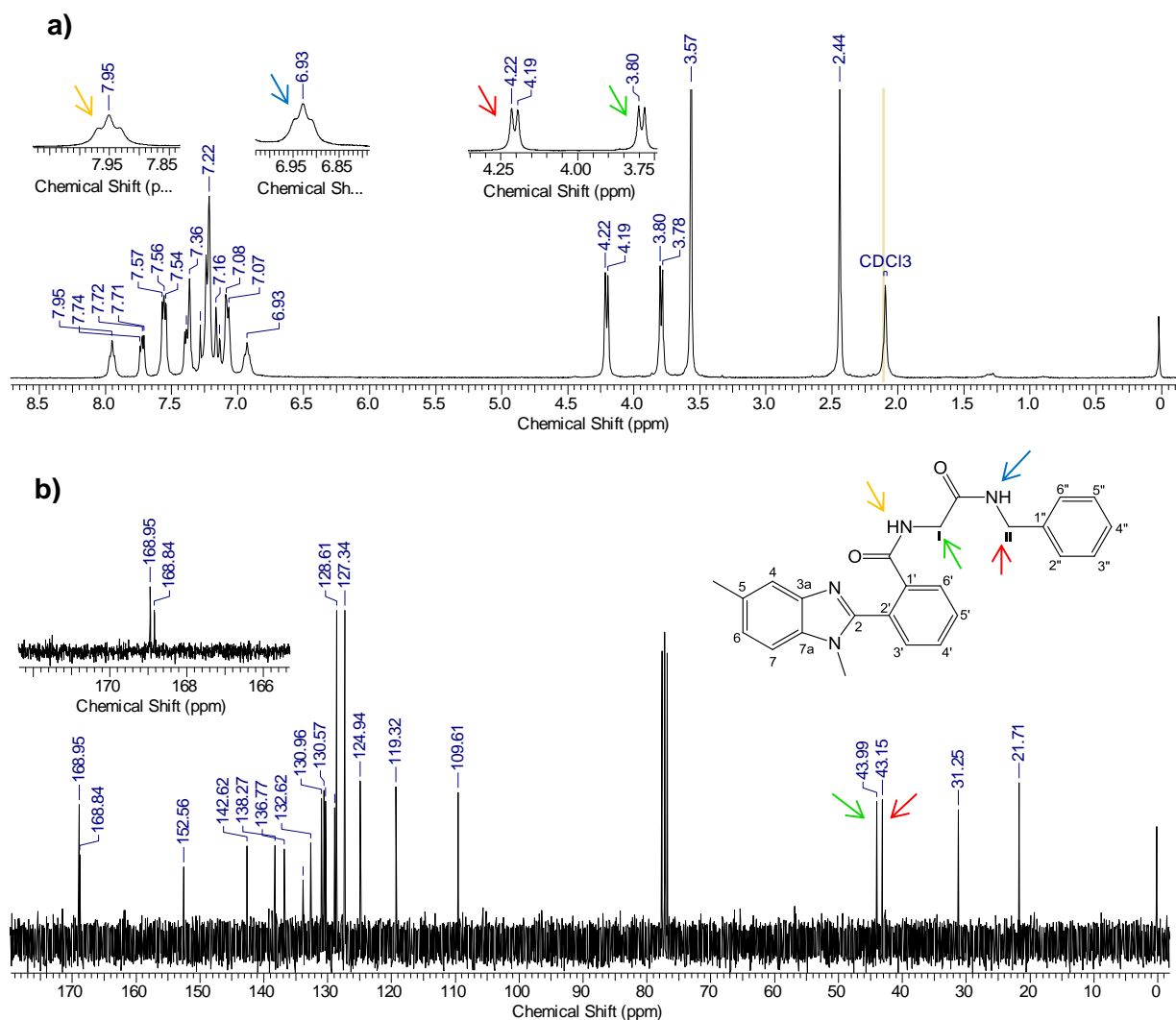
Segundo Lima, a presença do DBU atua na etapa determinante da velocidade, estabilizando a carga positiva gerada no átomo de nitrogênio no estado de transição durante a adição.

Por fim, a confirmação estrutural dos derivados peptídicos amídicos foi realizada através de técnicas espectroscópicas. Analisando os espectros de RMN de <sup>1</sup>H de todos os compostos, foi possível observar o desaparecimento do sinal referente aos hidrogênios da metila da porção éster em δ 3,57 ppm, indício de que houve o consumo total do reagente. Já no espectro de RMN de <sup>13</sup>C, observamos os sinais das duas carbonilas próximos a 168,0 ppm, assim como o desaparecimento do sinal próximo a 52,0 ppm referente ao carbono metílico do éster.

Para melhor ilustrar o padrão de sinais, foi utilizado o derivado **24b** como exemplo. No espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 17a), podemos observar dois tripletos centrados em 6,95 e 7,95 ppm referentes aos hidrogênios ligados aos nitrogênios das duas amidas, assim como é possível observar dois dupletos centrados em 3,75 e 4,18 ppm referentes aos hidrogênios dos dois carbonos metilênicos vizinhos aos nitrogênios das amidas. Já no espectro de RMN de <sup>13</sup>C (Figura 17b), temos como principais sinais os picos em 168,8 e 168,9 ppm para as carbonilas das amidas,

além dos sinais em 44,0 e 43,1 ppm correspondentes aos carbonos metilênicos (I) e (II) respectivamente.

**Figura 17:** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (a) e de  $^{13}\text{C}$  (b) do composto **24b** ( $\text{CDCl}_3$ ).

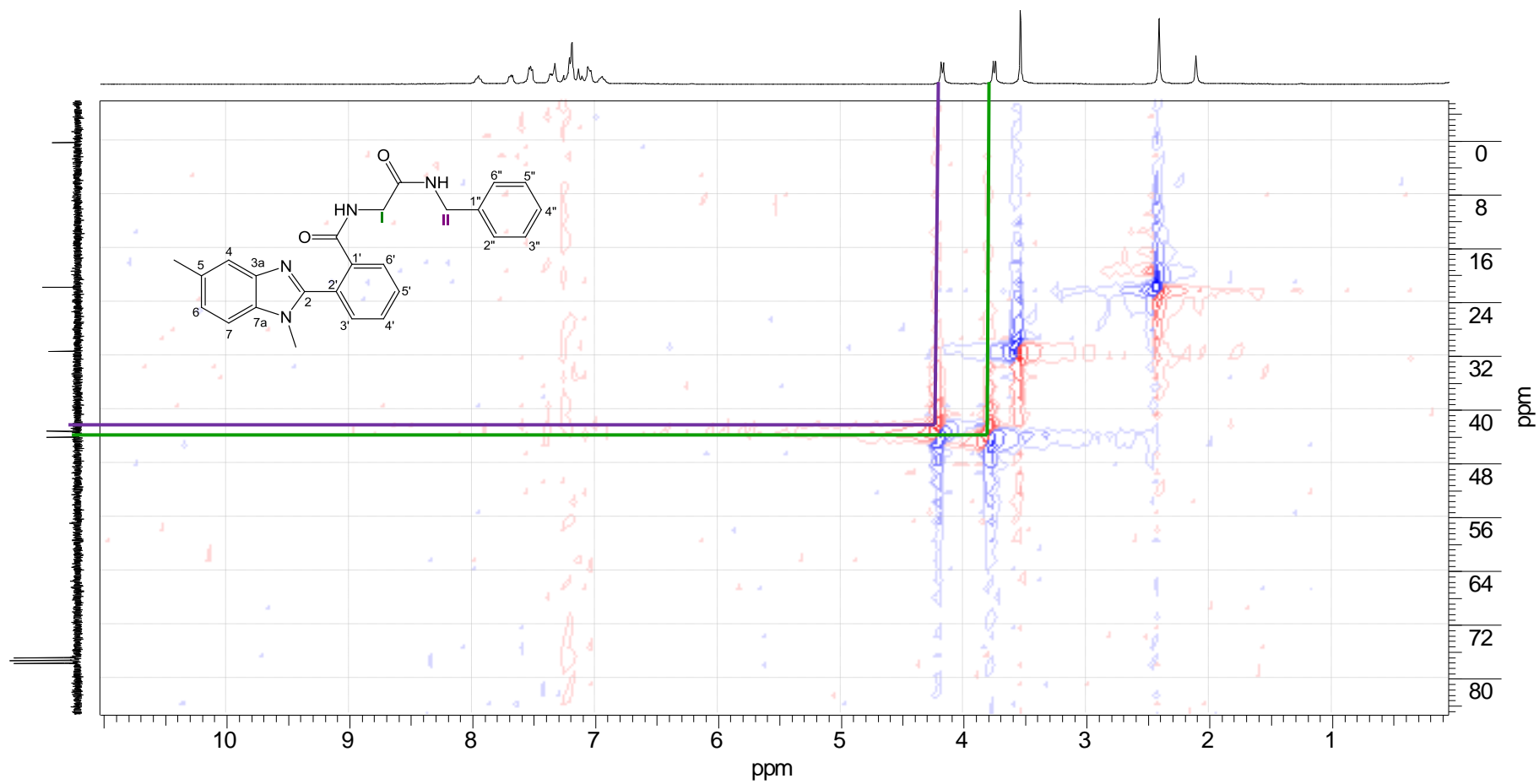


Além dos espectros de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , decidimos utilizar técnicas avançadas de RMN como HSQC e COSY (Figura 18), para uma melhor compreensão da estrutura do derivado **24b**. Para o espectro de HSQC observamos a correlação C-H para os carbonos metilênicos (I) representada pela linha verde, e (II) pela linha roxa com os seus respectivos hidrogênios. No espectro de COSY, foi possível observar a interação  $^3\text{J}$  (quadrado preto) entre os hidrogênios (I) com o da amida (seta amarela), e a dos hidrogênios (II) com a respectiva amida apontada pela seta azul (quadrado verde).

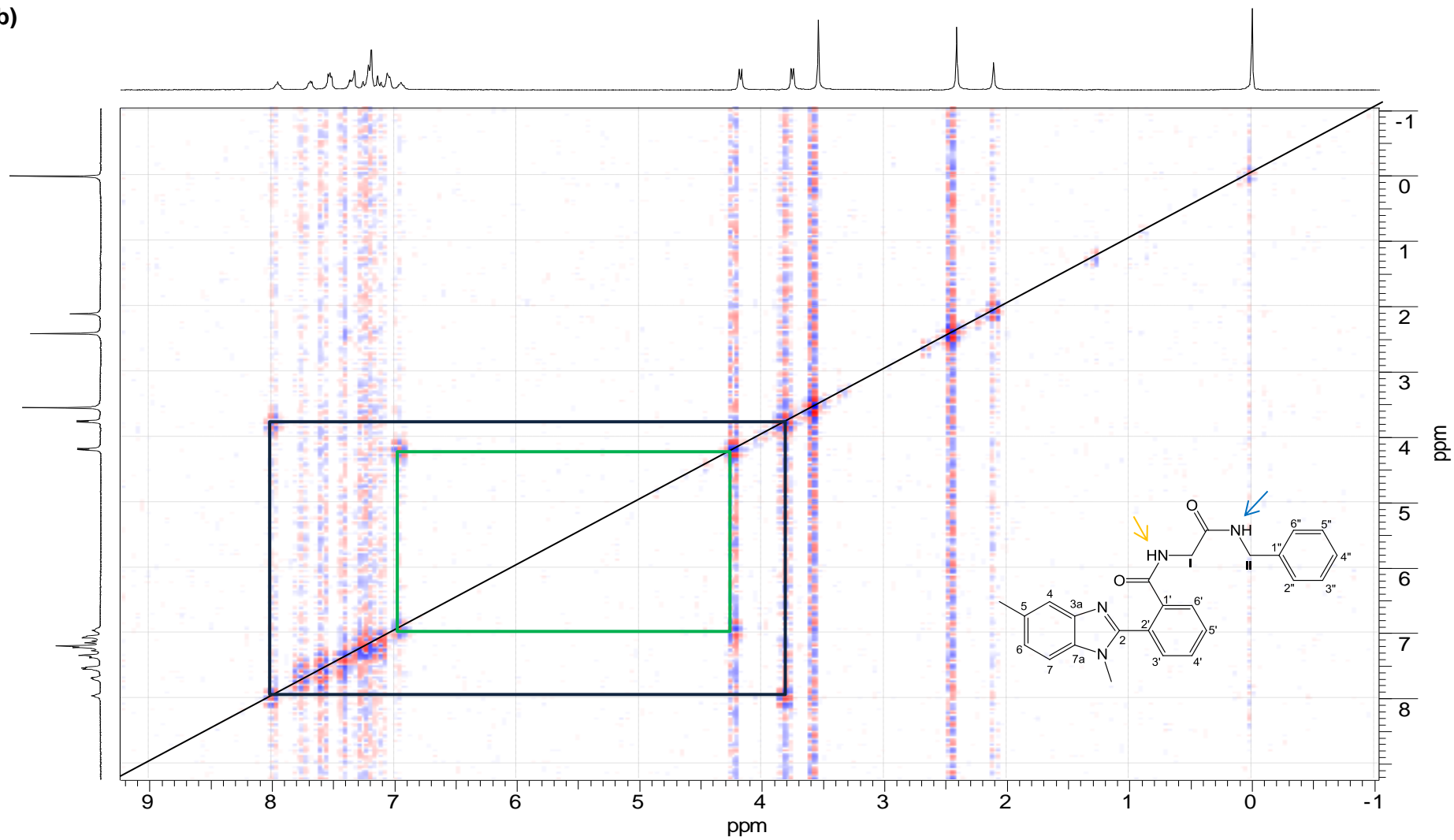


Figura 18: Espectro de correlação C-H HSQC (a) e correlação H-H COSY (b) do composto **24b** (300,0 MHz / 75,7 MHz CDCl<sub>3</sub>).

a)



b)



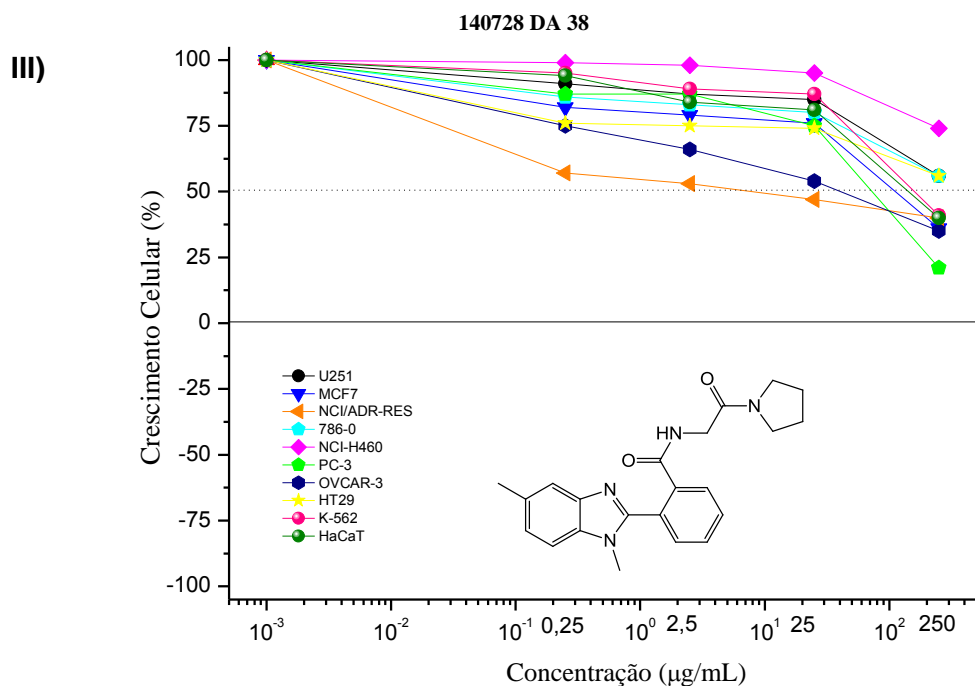
### 3.5. Avaliação da atividade antiproliferativa contra células tumorais dos derivados sintetizados.

Os derivados peptóides arilidênicos (**10a-f** e **21a-f**) e amídicos (**24a-e**) foram submetidos a testes *in vitro* visando avaliar a atividade citotóxica para as seguintes linhagens de células tumorais humanas: glioma (U251), carcinoma mamário (MCF-7), ovário com fenótipo resistente a múltiplos fármacos (NCI-ADR/RES), renal (786-0), pulmão (NCI-H460), próstata (PC-3), cólon (HT-29) e leucemia (K562). Queratinócitos humanos (HaCaT) foram utilizados para avaliação de citotoxicidade em células normais. A proliferação celular foi determinada utilizando-se o ensaio colorimétrico com sulforrodamina B. A doxorubicina foi utilizada como controle positivo. As concentrações empregadas variaram entre 0,250-250 µg/mL e a porcentagem de crescimento foi determinada após 48h do tratamento das células. Esses ensaios foram realizados em colaboração com as professoras Dra. Mary Ann Foglio e Dra. Ana Lúcia Tasca Gois Ruiz do Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas (CPQBA) da Unicamp.

Para a série dos derivados peptóides arilidênicos (**22a/f**) e amídicos (**25b/c**) os testes ainda estão sendo realizados pelo CPQBA.

Os gráficos representados na Figura 18 ilustram a curva concentração-resposta dos compostos que apresentaram maior atividade, dentro das três séries testadas, frente a varias linhagens de células tumorais humanas. Os valores positivos de crescimento celular entre 0 a 100%, em relação ao eixo y, correspondem à atividade citostática (inibição da proliferação), enquanto os valores negativos à atividade citocida (morte celular).





Através dos gráficos obtidos, foi possível calcular o valor de  $GI_{50}$  (*Growth Inhibition 50*) para cada derivado. O valor de  $GI_{50}$  expressa a concentração necessária para inibir em 50% do crescimento (proliferação) celular. O Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos (NCI) em seu programa de triagem de drogas anticâncer considera um composto com forte atividade antitumoral se o mesmo apresentar valores de  $GI_{50} \leq 4,0 \mu\text{g/mL}$ . Já moléculas que apresentam valores de  $GI_{50} \geq 250 \mu\text{g/mL}$  são consideradas inativas<sup>[48]</sup>.

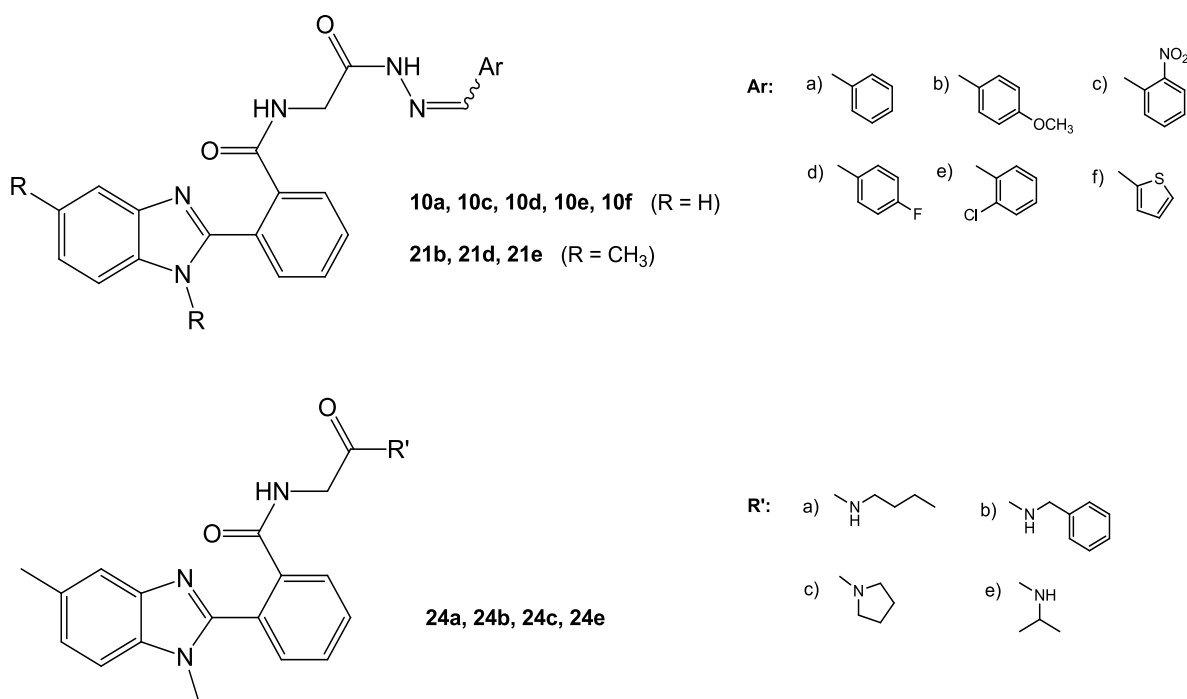
Avaliando os resultados (Tabela 4), observamos que a maioria dos derivados apresentaram uma significativa atividade antiproliferativa. A exceção fica para os cinco derivados **10b**, **21a**, **21c**, **21f** e **24d**, que se apresentaram inativos frente a todas as linhagens de células tumorais testadas. O derivado peptídeo arilidênico **10e** foi o que demonstrou maior atividade para todos os tipos de células, merecendo destaque para as células tumorais de rim e próstata com  $GI_{50} = 3,7 \mu\text{g/mL}$ , e para o tumor de ovário com  $GI_{50} = 4,8 \mu\text{g/mL}$ .

No geral, os derivados peptídeos arilidênicos (**10a-f** e **21a-f**) demonstraram boa atividade para a maioria das células tumorais. Dentre eles, devemos destacar os

compostos que foram seletivos para algumas linhagens de células, como o derivado **10a**, seletivo para tumor de próstata ( $GI_{50} = 7,2 \mu\text{g/mL}$ ), o **21e** seletivo para rim ( $GI_{50} = 6,7 \mu\text{g/mL}$ ), além dos derivados **10f** e **21b** que foram seletivos para tumor de ovário com valores de  $GI_{50} = 11,4$  e  $10,5 \mu\text{g/mL}$  respectivamente.

Para a série dos derivados peptóides amídicos (**24a-e**), o composto **24c** foi o que apresentou melhor atividade antiproliferativa frente a células tumorais de ovário resistente com  $GI_{50} = 5,8 \mu\text{g/mL}$ . Já os derivados **24a** e **24e** tiveram uma boa seletividade para o tumor de ovário com  $GI_{50} = 9,2$  e  $7,1 \mu\text{g/mL}$  respectivamente.

**Figura 20:** Derivados sintetizados que apresentaram atividade antiproliferativa.



Dentre os derivados peptóides arilidênicos, podemos observar que os compostos não metilados (**10a-f**) tiveram uma melhor atividade antiproliferativa do que seus análogos *N*-metilados (**21a-f**).

Ao analisarmos os substituintes entre as séries, observamos que os derivados **10d**, **10e**, **21d** e **21e**, que contem grupos retiradores de densidade eletrônica por efeito indutivo (-Cl, -F), foram os que apresentaram melhor atividade. Dentre eles,

destaca-se o derivado não metilado **10e**, substituído com cloro na posição orto, sendo o único que apresentou valores de  $GI_{50} \leq 25 \mu\text{g/mL}$  frente a todas as linhagens de células. Já os derivados contendo o grupo nitro na posição orto, mostraram-se bem menos ativos quando comparados aos outros grupos.

Para os derivados contendo o grupo metóxi na posição para, o único que se destacou foi o **21b**, com valor de  $GI_{50} = 10,5 \mu\text{g/mL}$  para a linhagem tumoral de ovário resistente. Seu análogo não metilado (**10b**) se mostrou inativo para todas as linhagens de células. Quando comparados aos padrões (**10a** e **21a**), observamos que com a inserção do grupo métoxi, houve uma melhora no valor de atividade para o derivado *N*-metilado, já para o análogo não metilado o resultado foi o oposto.

Para os compostos contendo o anel tiofeno, o derivado **10f** foi o único que se mostrou ativo, frente a todas as linhagens de células testadas. O correspondente na série dos *N*-metilados, se mostrou totalmente inativo.

Já para os derivados peptóide amídicos, podemos observar uma boa seletividade dos derivados **24a**, **24c** e **24e** frente a células tumorais de ovário resistente (NCI-ADR/RES).

No geral, os derivados testados não se mostraram tóxicos frente as célula normais (HaCat), com exceção para os derivados **10a** e **10d** que apresentaram valores de  $GI_{50} = 11,4$  e  $13,9 \mu\text{g/mL}$  respectivamente. Valores esses, muito próximos aos valores das demais linhagens de células testadas.

**Tabela 4:**  $GI_{50}$  ( $\mu\text{g/mL}$ ) dos derivados peptóides preparados frente a células tumorais.

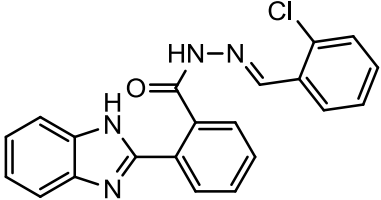
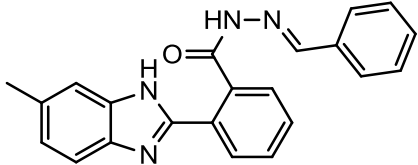
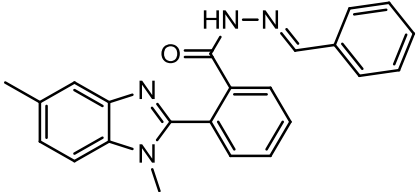
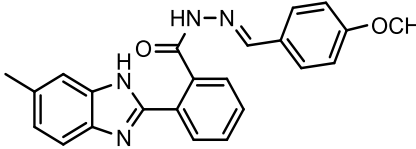
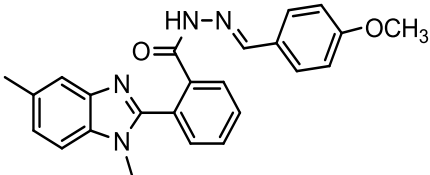
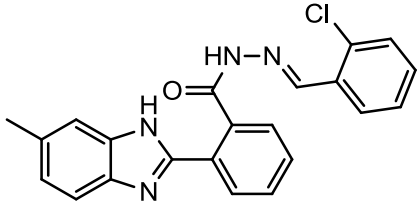
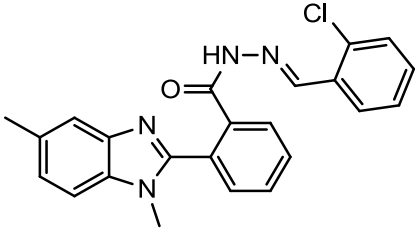
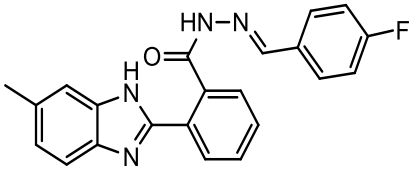
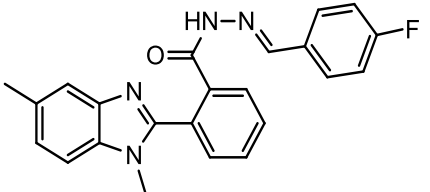
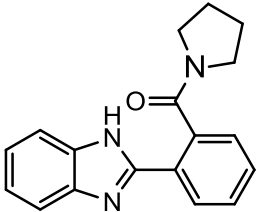
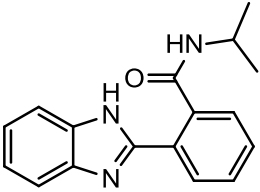
<b>Células</b> <b>Compostos</b>	<b>GLIOMA</b> <b>(U251)</b>	<b>MAMA</b> <b>(MCF-7)</b>	<b>OVÁRIOS RES.</b> <b>(NCI-ADR/RES)</b>	<b>RIM</b> <b>(786-0)</b>	<b>PULMÃO</b> <b>(NCI-H460)</b>	<b>PRÓSTATA</b> <b>(PC-3)</b>	<b>CÓLON</b> <b>(HT-29)</b>	<b>LEUCEMIA</b> <b>(K-562)</b>	<b>CÉLULAS</b> <b>NORMAIS</b> <b>(HaCaT)</b>
<b>10a</b>	26,5	24,3	25,9	27,1	65,3	<b>7,2</b>	49,7	23,7	11,4
<b>10b</b>	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
<b>10c</b>	43,67	68,12	25,97	66,18	63,21	27,63	>100	79,43	51,20
<b>10d</b>	36,7	24,5	18,1	26,3	46,8	13,2	34,6	45,6	13,9
<b>10e</b>	7,0	13,0	<b>4,8</b>	<b>3,7</b>	25,0	<b>3,7</b>	13,5	9,4	20,4
<b>10f</b>	19,3	30,1	<b>11,4</b>	29,2	27,9	12,2	35,1	67,9	22,6
<b>21a</b>	238,5	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
<b>21b</b>	27,8	24,7	<b>10,5</b>	38,6	27,0	21,7	26,3	40,1	25,7
<b>21c</b>	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
<b>21d</b>	25,8	23,9	14,5	26,8	26,0	25,0	32,9	19,7	23,7
<b>21e</b>	17,5	12,7	21,2	<b>6,7</b>	15,9	>250	>250	>250	43,6
<b>21f</b>	250	>250	>250	250	>250	>250	>250	>250	>250
<b>24a</b>	36,7	32,4	<b>9,2</b>	68,6	74,1	26,7	27,3	>250	61,9
<b>24b</b>	28,1	19,1	117,1	75,8	48,7	31,6	113,7	>250	40,9
<b>24c</b>	>250	118,4	<b>5,8</b>	>250	>250	66,4	30,7	>250	170,7
<b>24d</b>	>250	250	>250	>250	>250	250	>250	>250	250
<b>24e</b>	64,0	43,0	<b>7,1</b>	>250	157,6	64,0	26,3	>250	110,0
<b>Doxorrubicina</b>	0,18	<0,025	3,21	0,073	<0,025	0,10	0,18	0,10	0,048



**Tabela 5:** Tabela com valores de  $GI_{50}$  ( $\mu\text{g/mL}$ ) dos derivados peptídicos e dos derivados bezimidazólicos<sup>[29]</sup> correspondentes.

Compostos \ Células	GLIOMA (U251)	MAMA (MCF-7)	OVÁRIOS RES. (NCI-ADR/RES)	RIM (786-0)	PULMÃO (NCI-H460)	PRÓSTATA (PC-3)	CÓLON (HT-29)	LEUCEMIA (K-562)	CÉLULAS NORMAIS (HaCaT)
<b>10e</b>	7,0	13,0	<b>4,8</b>	<b>3,7</b>	25,1	<b>3,7</b>	13,5	9,4	20,4
<b>C1</b>	<b>3,2</b>	<b>2,7</b>	<b>3,0</b>	<b>2,6</b>	<b>4,0</b>	<b>2,9</b>	<b>3,2</b>	<b>2,8</b>	4,6
<b>21a</b>	238,5	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
<b>C2</b>	27,8	31,2	26,5	>250	>250	10,7	>250	<b>0,2</b>	>250
<b>C3</b>	114,2	250	250	198,5	78,8	28,0	39,8	26,6	38,0
<b>21b</b>	27,8	24,7	<b>10,5</b>	38,6	27,0	21,7	26,3	40,1	25,7
<b>C4</b>	17,6	28,5	24,7	>250	>250	9,7	>250	<b>0,3</b>	>250
<b>C5</b>	>250	223,0	24,8	190,7	67,5	62,6	249,1	18,5	25,7
<b>21e</b>	17,5	12,7	21,2	<b>6,7</b>	15,9	>250	>250	>250	43,6
<b>C6</b>	<b>2,7</b>	<b>0,6</b>	<b>2,4</b>	5,0	<b>3,1</b>	<b>2,5</b>	<b>2,7</b>	<b>0,1</b>	<b>2,9</b>
<b>C7</b>	14,8	58,2	22,0	4,7	14,6	22,0	240,5	34,2	22,1
<b>21d</b>	25,8	23,9	14,5	26,8	26,0	25,0	32,9	19,7	23,7
<b>C8</b>	7,4	26,2	6,0	>250	>250	<b>3,1</b>	26,9	<b>2,4</b>	34,3
<b>C9</b>	>250	190,7	>250	32,9	26,3	8,0	35,7	21,3	26,7
<b>24c</b>	>250	118,4	<b>5,8</b>	>250	>250	66,4	30,7	>250	170,7
<b>C10</b>	71,9	108,1	107,7	53,3	66,8	18,4	250	<b>3,4</b>	109,6
<b>24e</b>	64,0	43,0	<b>7,1</b>	>250	157,6	64,0	26,3	>250	110,0
<b>C11</b>	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250

**Quadro A-1:** Derivados benzimidazólicos utilizados para comparação dos resultados  $GI_{50}$  da Tabela 5.

C1) 	C2) 	C3) 	C4) 
C5) 	C6) 	C7) 	C8) 
C9) 	C10) 	C11) 	

## 4. CONCLUSÕES

A realização deste trabalho permitiu avanços na síntese de uma nova série de derivados peptóides benzimidazólicos, dando assim continuidade à pesquisa já realizada pelo nosso grupo. Ao total foram sintetizados 26 compostos inéditos contendo o núcleo benzimidazol.

A metodologia empregada na síntese dos derivados peptóides arilidênicos, tanto *N*-metilados quanto não metilados, se mostrou simples e bastante eficiente, fornecendo produtos com bons rendimentos (63-94%). No caso dos derivados amídicos, não obtivemos sucesso na síntese dos compostos não metilados devido à baixa solubilidade do precursor no meio reacional. Já os derivados *N*-metilados puderam ser facilmente preparados através de uma metodologia livre de solventes e com rendimentos satisfatórios (63-74%).

Dentre os compostos que apresentaram uma boa atividade antiproliferativa, podemos destacar o derivado peptóide arilidênico **10e**, o qual apresentou atividade frente a todas as linhagens de células testadas, principalmente para células tumorais de rim (786-0) e próstata (PC-3) com  $GI_{50} = 3,7 \mu\text{g/mL}$ . Já para os derivados peptóide amídicos, vale destacar o composto **24c**, que apresentou um valor de  $GI_{50} = 5,8 \mu\text{g/mL}$  para o tumor de ovário (NCI-ADR/RES). Os demais compostos tiveram uma atividade moderada, porém foram seletivos para varias linhagens de células. Os derivados peptóides não metilados apresentaram, em geral, melhor atividade do que os *N*-metilados.

Ao compararmos os derivados peptóides sintetizados e os análogos derivados benzimidazólicos preparados anteriormente pelo nosso grupo de pesquisa, observamos que os últimos apresentaram uma maior atividade antiproliferativa. A inserção da glicina à molécula não resultou em uma expressiva melhora das atividades. Porém, moléculas contendo o núcleo benzimidazol apresentam um grande potencial na busca de novos fármacos, podendo ser amplamente explorado pela comunidade científica.

## **5. PARTE EXPERIMENTAL**

### **5.1. Instrumentação**

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em um espectrômetro VARIAN modelo Mercury Plus 300, operando a 300,0 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,5 MHz para  $^{13}\text{C}$  tendo como referência interna o tetrametilsilano (TMS). Os deslocamentos químicos são indicados em ppm e o solventes utilizados foram DMSO- $d_6$  e  $\text{CDCl}_3$ .

Os espectros na região do IV foram registrados em um espectrofotômetro PerkinElmer, modelo Spectrum Two, em pastilhas de KBr, na região de 400 a 4000  $\text{cm}^{-1}$ . Utilizou-se a absorção em 1601  $\text{cm}^{-1}$  de um filme de poliestireno como referência.

Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho da Büchi modelo M-560 e não estão corrigidos.

As reações sob micro-ondas foram realizadas em um micro-ondas laboratorial da marca CEM modelo Discovery-SP W/Activent.

### **5.2. Materiais**

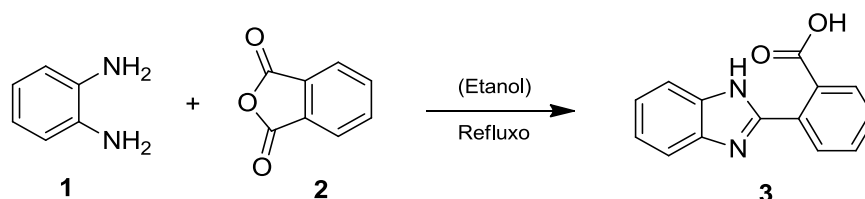
As cromatografias em camada delgada foram realizadas com placas de sílica gel (Kieselgel 60F 254-Merck), com observação feita sob luz ultravioleta (254 nm).

Na síntese dos compostos foram utilizados os seguintes reagentes: hidrazina hidratada (Aldrich, 51%), hidrocloreto de glicinato de metila (Aldrich, 99%), benzaldeído (Aldrich, 98%), p-anisalaldeído (Aldrich, 98%), o-clorobenzaldeído (Aldrich, 98%), o-nitrobenzaldeído (Aldrich 98%), p-flúorobenzaldeído (Aldrich 98%), 2-tiofeno carboxaldeído (Aldrich 98%), benzilamina (Aldrich, 99%), n-butilamina (Aldrich, 99%), pirrolidina (Aldrich, 99%), morfolina (Aldrich, 99%), isopropilamina (Aldrich, 99%), DBU (Aldrich), 4-metil-2-nitroanilina (Aldrich), 2-nitroanilina (Aldrich, 99%), brometo de tetrabutilamônio (Aldrich, 99%) e ácido sulfúrico concentrado (Panreac, 96%).

### 5.3. Derivados benzimidazólicos.

#### 5.3.1. Procedimento para a síntese do ácido 2-(1*H*-benzimidazol-2-il)benzóico (3).

Reação:

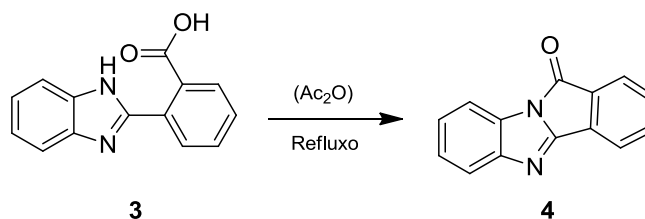


A uma solução de 1,2-fenilenodiamina (**1**) (5,00 g; 46,30 mmol) em etanol (50 mL) adicionou-se anidrido ftálico (**2**) (6,80 g; 46,30 mmol). A mistura foi aquecida sob refluxo por 24 horas, depois foi resfriada, e o precipitado formado foi filtrado, lavado com etanol gelado e seco, apresentando-se como um sólido branco (**3**) (homogêneo em análise de CCD).

**Rendimento:** 53%. **pf:** >250°C.

#### 5.3.2. Procedimento para a síntese do benzo-4,5-imidazo[2,1-*a*]isoindol-11-ona (4).

Reação:

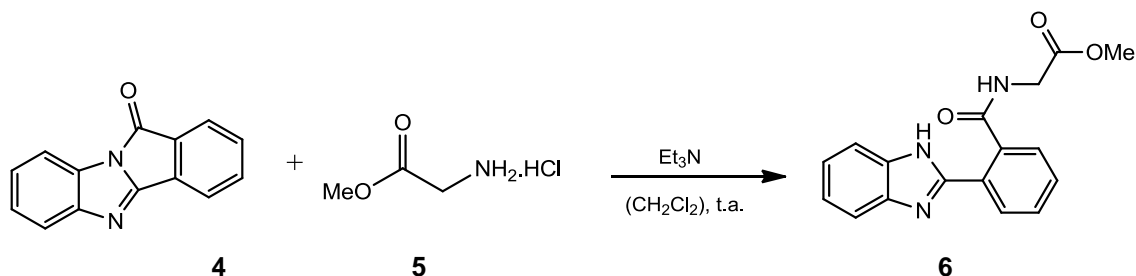


Uma suspensão de ácido 2-(1*H*-benzimidazol-2-il)benzóico (**3**) (2,50 g; 10,50 mmol) em anidrido acético (25 mL) foi aquecida à 110 °C por 3 horas (o material solubiliza à 110 °C). A solução foi resfriada e vertida em água gelada (300 mL). O precipitado formado foi filtrado, lavado com água gelada (40 mL) e seco, fornecendo um sólido amarelo, o qual se apresentou homogêneo em análise de CCD.

**Rendimento:** 83%. **pf:** 205,0-207,5°C

### 5.3.3. Procedimento para a síntese do 2-(2-(1*H*-benzimidazol-2-il)benzamida)acetato de metila (6).

Reação:

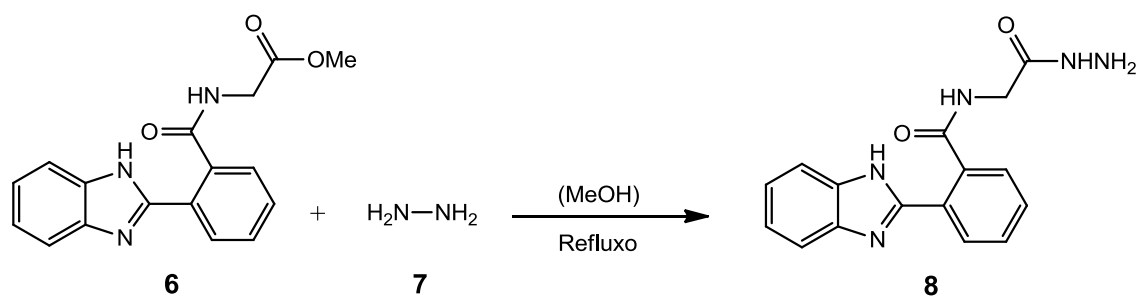


A uma solução da benzo-4,5-imidazo[2,1-a]isoindol-11-ona (4) (7,00 g; 31,8 mmol) em diclorometano (80 mL) adicionou-se hidrocloreto de glicinato de metila (5) (7,98 g; 63,6 mmol) e trietilamina (8,85 mL; 63,6 mmol). A mistura foi deixada sob agitação a temperatura ambiente por 22 horas (acompanhada via CCD). O precipitado formado foi filtrado, lavado com diclorometano (30 mL) e água gelada (50 mL). Após seco, o produto (6) apresentou-se como um sólido branco e homogêneo em análise de CCD (Acet/Hex 60:40).

**Rendimento:** 74%. **pf:** 225,0-225,7°C.

### 5.3.4. Procedimento para a síntese do 2'-(1*H*-benzimidazol-2-il)-*N*-(2-hidrazinil-2-oxoetil)benzamida (8).

Reação:



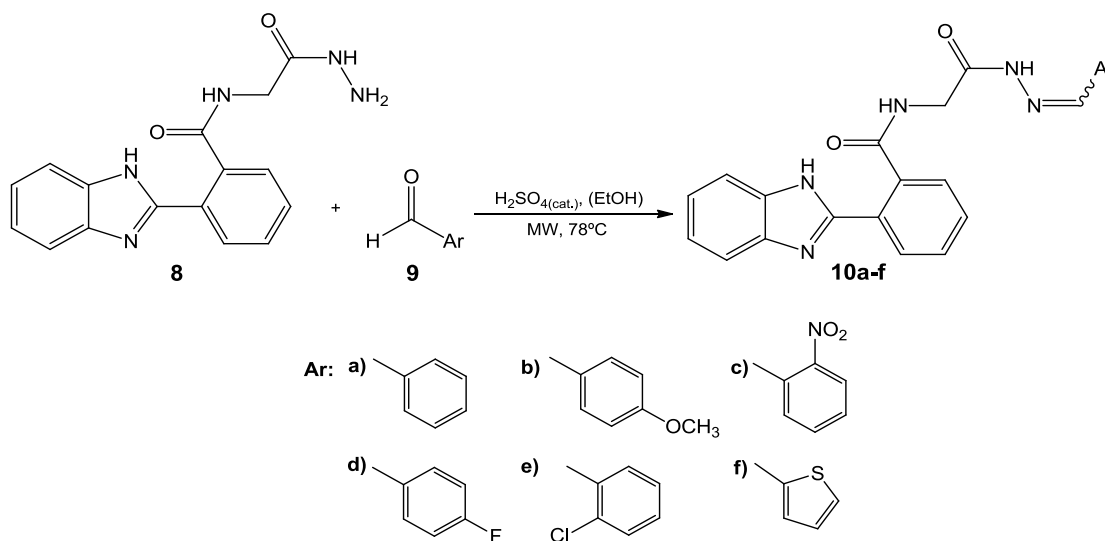
A uma suspensão de 2-(2-(1*H*-benzimidazol-2-il)benzamida)acetato de metila (6) (5,00 g; 16,2 mmol) em metanol (40mL) adicionou-se hidrazina monohidratada (7) (1,59 mL; 32,4 mmol). A mistura foi deixada sob agitação e refluxo por 4 horas;

após resfriar o produto foi filtrado e lavado com água gelada (40 mL) e seco, fornecendo um sólido branco, o qual se apresentou homogêneo em análise de CCD (AcOEt. 100%).

**Rendimento: 92%. pf: >250°C.**

### 5.3.5. Procedimento para a síntese dos derivados peptóides arilidênicos (10a-f).

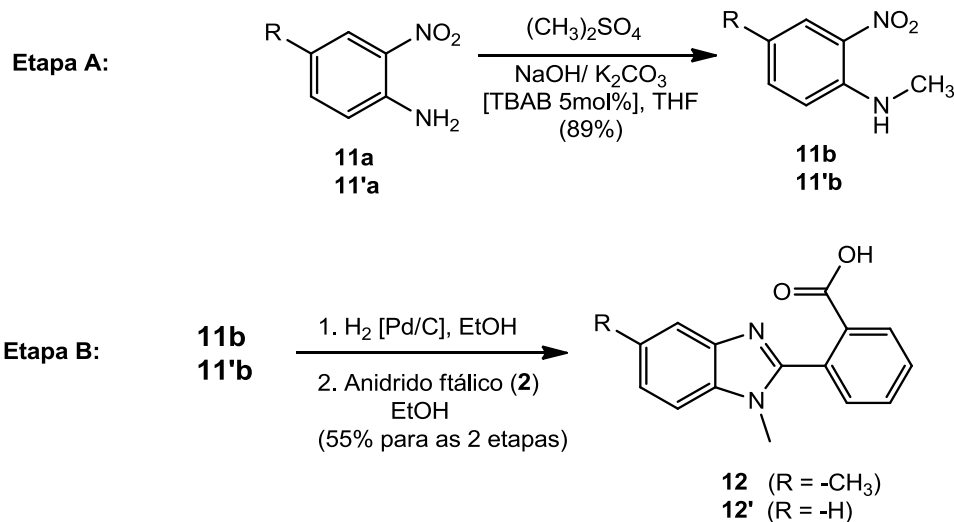
Reação:



A uma solução de 2'-((1H-benzimidazol-2-il)-N-(2-hidrazinil-2-oxoetil)benzamida (**8**) (200 mg; 0,647 mmol) e o aldeído apropriado (**9a-f**) (1,1 equivalentes) em EtOH (4 mL) adicionou-se uma gota de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado. A mistura foi colocada em micro-ondas (100W a 78°C) com tempo médio de 1 minuto de duração. Após observar-se o consumo total da hidrazida via CCD (fase móvel AcOEt), a solução foi vertida em água gelada (30 mL), basificada com um solução de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  10% até pH 10 e deixada em repouso por uma noite na geladeira. O precipitado foi filtrado, lavado com água gelada, seco e posteriormente lavado com éter etílico para a remoção do excesso de aldeído, apresentando-se homogêneo em análise de CCD (AcOEt. 100%). Os rendimentos variaram entre 70-87%.

### 5.3.6. Procedimento para síntese do ácido 2-(1,5-dimetil-benzimidazol-2-il)benzóico (**12**)<sup>[45]</sup>.

Reação:



*Etapa A:* a uma solução de THF (100 mL) e 4-metil-2-nitroanilina (**11a**) (5,00 g, 36,2 mmol) foi adicionando NaOH (5,8 g, 144,9 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,54 g, 36,2 mmol) e TBAB (583 mg, 1,6 mmol), deixando sob agitação durante 1h. Em seguida foram adicionado gota a gota 3,26 mL (36,2 mmol) de (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. A solução foi deixada sob forte agitação por uma noite. Os sólidos inorgânicos foram filtrados e o solvente foi evaporado sob vácuo. O produto (**11b**) foi recristalizado em H<sub>2</sub>O/MeOH, resultando na formação de cristais, tipo agulha, de coloração vermelha (*p.f.* = 84,2-85,0°C – *Lit.*<sup>[50]</sup>: 84-85°C).

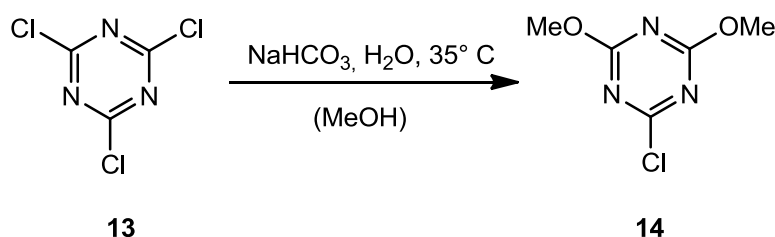
*Etapa B:* uma mistura de 4,*N*-dimetil-2-nitroanilina (**11b**) (4,00 g; 24,07 mmol), 10% Pd/C (200 mg) em EtOH (50 mL) foi colocada sob uma atmosfera de H<sub>2</sub> (40 psi) por 2 h (a mistura inicialmente vermelha tornou-se incolor). O catalisador foi filtrado em uma cama de celite e o solvente removido sob vácuo. O óleo resultante inicialmente incolor tornou-se, em contato com o ar, rapidamente escuro. O material foi redissolvido em EtOH (40 mL), e à solução adicionou-se anidrido ftálico (**2**) (3,56 g; 24,07 mmol). A mistura foi, então, refluxada por 24 horas. O sólido formado foi filtrado, lavado com EtOH gelado e seco ao ar, para fornecer o produto (**12**) como um sólido branco.

Através da mesma rota sintética, foi preparado o ácido 2'-(*N*-dimetil-benzimidazol-2-il)benzóico (**12'**). **Rendimento total: 55% p.f.: >240°C**



### 5.3.7. Procedimento para síntese 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (14)<sup>[46]</sup>.

Reação:

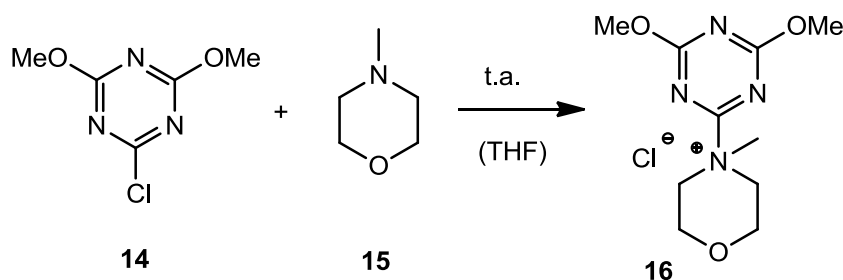


A uma mistura de MeOH (13,5 mL), água (1,32 mL) e NaHCO<sub>3</sub> (81,34 mmol; 6,83g) mantida a 10°C, foi adicionado cloreto cianúrico (**13**) (5,0 g; 27,11 mmol). A reação foi deixada sob agitação por 12 horas a temperatura ambiente. Água (75 mL) foi adicionada e a reação foi agitada por mais 30 minutos. O produto foi filtrado, lavado com água e seco, fornecendo um sólido branco.

**Rendimento:** 56%. **pf:** 75-76°C. (Lit.<sup>[46]</sup>: 75-76°C)

### 5.3.8. Procedimento para síntese do cloreto de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina-2-il)-4-metilmorfolina (16).

Reação:

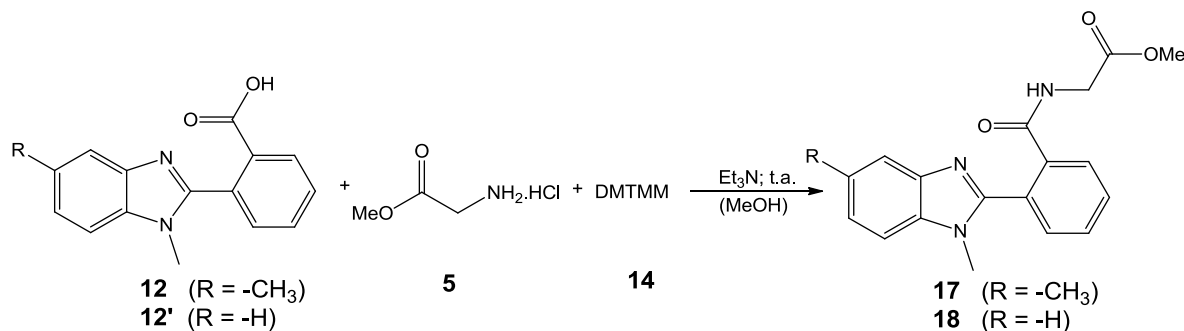


A uma solução de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (**14**) (2,5 g; 14,24 mmol) em tetrahidrofurano seco (40 mL) adicionou-se *N*-metilmorfolina (**15**) (1,42 mL; 14,24 mmol), resultando na formação de um precipitado branco. A reação foi deixada sob agitação a temperatura ambiente por 30 minutos, o precipitado foi filtrado fornecendo o produto como um sólido branco.

**Rendimento:** 85%. **pf:** 116-117°C. (Lit.<sup>[46]</sup>: 116-117°C)

### 5.3.9. Procedimento para a síntese do 2-(2-(1,5-dimetil-benzimidazol-2-il)benzamida)acetato de metila (17) e do 2-(2-(*N*-dimetil-benzimidazol-2-il)benzamida)acetato de metila (18).

Reação:



A uma solução de ácido 2'-(1,5-dimetil-benzimidazol-2-il)benzóico (**16**) (200 mg, 0,746 mmol) em MeOH (5 ml) foram adicionados hidrocloreto de glicinato de metila (**5**) (103,1 mg; 0,821 mmol), trietilamina (114,3  $\mu$ L, 0,821 mmol) e finalmente o cloreto de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina-2-il)-4-metilmorfolina (**14**) (227,1 mg, 0,746 mmol). A mistura foi deixada sob agitação à temperatura ambiente por 30 minutos; o solvente foi removido sob vácuo e o óleo de coloração avermelhada foi dissolvido em clorofórmio e lavado com uma solução de NaHCO<sub>3</sub> 10% (4 x 200 ml). O solvente foi seco sob vácuo e o produto foi purificado por recristalização em água fervente com gotas de metanol.

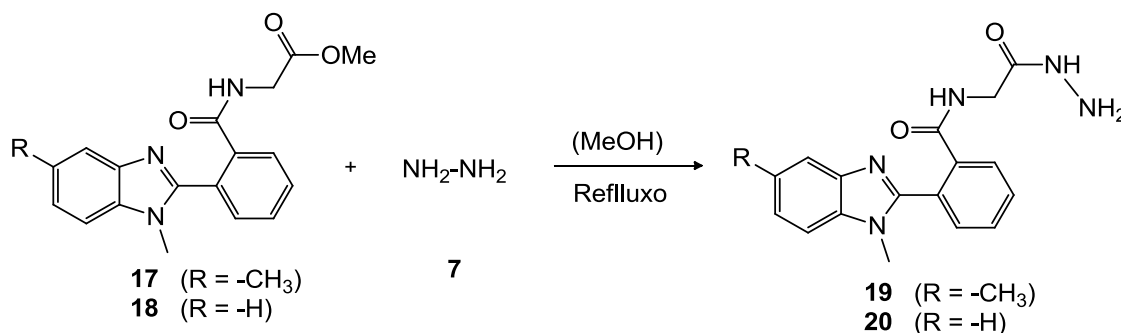
Para a síntese do composto **18**, foi utilizado a mesma metodologia partindo do ácido 2'-(*N*-metil-benzimidazol-2-il)benzóico (**12'**).

**Rendimento:** 62% (**17**) e 60% (**18**).

**pf:** 163,3-163,6°C (**17**) e 165,0-166,0°C (**18**).

**5.3.10. Procedimento para a síntese 2-(1,5-dimetil-benzimidazol-2-il)-N-(2-hidrazinil-2-oxoetil)benzamida (19) e 2-(N-metil-benzimidazol-2-il)-N-(2-hidrazinil-2-oxoetil)benzamida (20).**

Reação:



A uma suspensão de 2-(2'-(1,5-dimetil-benzimidazol-2-il)benzamida)acetato de metila (**17**) (100 mg; 0,296 mmol) em MeOH ( 3 mL) foi adicionado hidrazina hidratada (**7**) (29,1  $\mu$ L; 0,593 mmol). A mistura foi deixada sob refluxo por 4 horas; o solvente foi evaporado sob vácuo e o produto foi lavado com água gelada e seco, apresentando-se homogêneo em análise de CCD (AcOEt 100%).

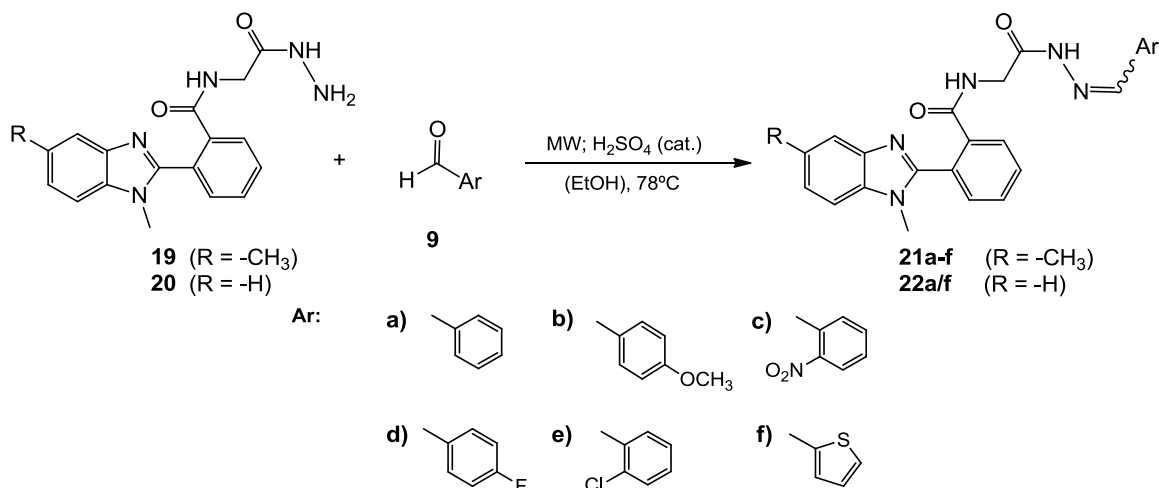
Para a síntese do composto **20**, foi utilizado a mesma metodologia partindo do 2-(2-(N-metil-benzimidazol-2-il)benzamida)acetato de metila (**18**).

**Rendimento:** 66% (**19**) e 42% (**20**).

**pf:** >220°C (**19**) e 174,8-175,9°C (**20**)

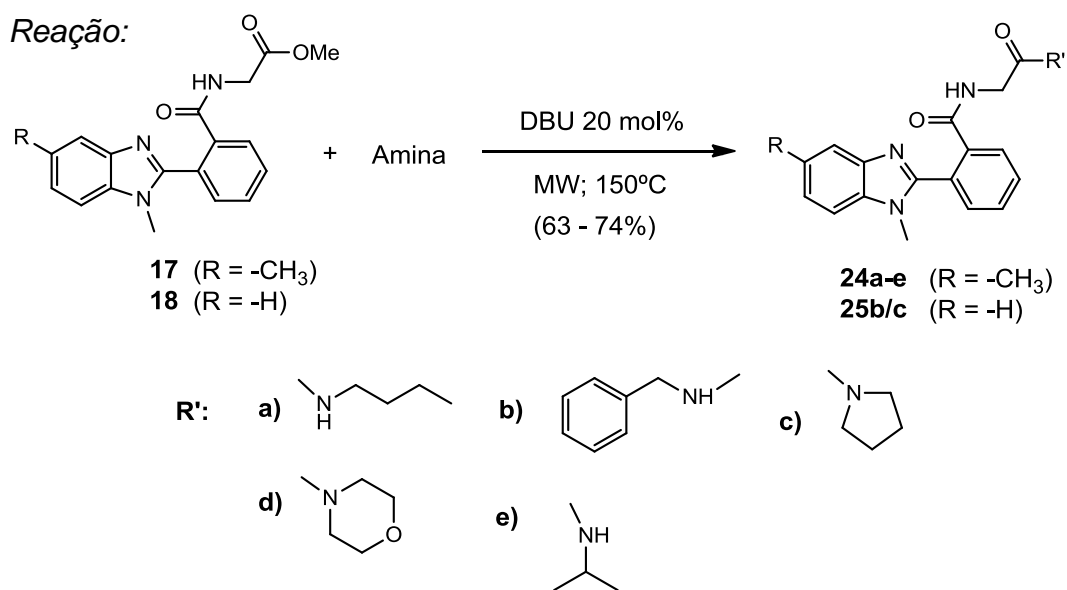
**5.3.11. Procedimento para a síntese dos derivados peptóides arilidênicos N-metilados (21a-f) e (22a/f).**

Reação:



A uma solução do composto **19** / **20** (200 mg) e o aldeído apropriado (**9a-f**) (1,1 equivalentes) em EtOH (4 mL) adicionou-se uma gota de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado. A mistura foi colocada em micro-ondas (100W a 78°C) com tempo médio de 1 minuto. Após observar o consumo total da hidrazida via CCD (fase móvel AcOEt), a solução foi vertida em água gelada (30 mL), basificada com uma solução de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 10% até pH 10 e deixada em repouso por uma noite na geladeira. O precipitado foi filtrado, lavado com água gelada, seco e posteriormente lavado com éter etílico para a remoção do excesso de aldeído, o qual se apresentou homogêneo em análise de CCD. Os rendimentos variaram entre 75 – 94% (Anexo: Tabela A – 1) .

### 5.3.12. Procedimento para síntese dos derivados peptóides amídicos *N*-metilados (**24a-e**) e (**25b/c**) .



Para a síntese dos derivados **24a-d** e **25b/c**, foram misturados 5,0 equivalentes da respectiva amina com o precursor **17** / **18** (200 mg) e 0,2 equivalentes de DBU. A mistura foi colocada em micro-ondas (100W a 150°C) em um tempo médio de 7 minutos. Após observar o consumo total do éster via CCD (fase móvel AcOEt/MeOH 90:10), o produto foi purificado por uma filtração em uma cama de sílica (fase móvel AcOEt/MeOH 90:10). Para a síntese do derivado **20e**, foi utilizado um grande excesso (38 equivalentes) da respectiva amina juntamente com

o éster (17) e 0,2 equivalentes de DBU. A mistura foi deixada sob agitação por 24 horas à temperatura ambiente, pois quando efetuada em micro-ondas, houve a solidificação do produto impedindo o término da reação. Os rendimentos variaram entre 63-76%.

## **5.4. Ensaio biológico**

### **5.4.1. Atividade antiproliferativa dos compostos.**

A avaliação da atividade anticâncer foi realizada no Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas (CPQBA) da UNICAMP sob responsabilidade das professoras Dra. Mary Ann Foglio e Dra. Ana Lucia Tasca Gois Ruiz.

### **5.4.2. Linhagens de células utilizadas.**

As linhagens de células utilizadas na avaliação da atividade anticâncer foram cedidas pelo National Cancer Institute (NCI) dos Estados Unidos da América (EUA). Todos os procedimentos foram realizados segundo metodologia descrita por Monks e col. <sup>[49]</sup>. As culturas de células tumorais humanas utilizadas foram: Glioma (U251), Ovário resistente (NCI-ADR/RES) (linhagem com fenótipo de resistência a múltiplas drogas), Mama (MCF-7), Pulmão (NCI-H460), Rim (786-0), Leucemia (K-562), Ovário (OVCAR-03), Cólon (HT29), sendo que todos os tipos de culturas são aderidas.

As células são mantidas em meio de cultura RPMI-1640 suplementado com 5% de soro fetal bovino inativo (SFB) e penicilina: estreptomicina (meio PMI/SFB/pen:strep).

### **5.4.3. Procedimento dos ensaios para a determinação da atividade antiproliferativa dos compostos.**

Foram plaqueados 100 µL das células tumorais, nas suas respectivas densidades de inoculação, nos compartimento das placas de 96 compartimentos. Estas placas foram incubadas por 24 horas, a 37°C em atmosfera de 5% de CO<sub>2</sub> e 100% de umidade. Para cada linhagem foi utilizado um número estipulado de

placas, além da placa T<sub>0</sub> (placa controle), dependendo da quantidade de células obtidas na contagem.

#### **5.4.4. Diluição das amostras**

As amostras foram diluídas em dimetilsulfóxido (DMSO) na concentração de 0,1 g/mL resultando em soluções estoques. Estas soluções foram diluídas 40 vezes em RPMI/SFB/pen:strep. Foram adicionadas 100 µL da solução dos compostos nos compartimento das placas de 96 compartimentos, exceto na T<sub>0</sub>, nas doses de 0,25; 2,5; 25; 250 mg/mL. Neste mesmo momento foi realizada a fixação da placa T<sub>0</sub>, determinando-se assim a quantidade de células presentes no momento em que os compostos foram colocados. As demais placas foram incubadas por 48 horas. Após este período, foram realizadas as leituras pelo ensaio do SRB.

#### **5.4.5. Ensaio da Sulforrodamina B (SRB)**

As placas de 96 compartimentos foram fixadas com 50 µL de ácido tricloroacético a 50% (TCA) em cada compartimento. Para completar a fixação celular, as placas foram incubadas por 1 hora a 4°C. Após esse tempo, foram submetidas a quatro lavagens consecutivas com água destilada para a remoção dos resíduos de TCA, meio, SFB e metabólitos secundários. Estas placas foram mantidas a temperatura ambiente até a completa secagem. Em seguida, as placas foram coradas pela adição de 50µL/compartimento de SRB a 0,4% (peso/volume), dissolvido em ácido acético a 1%. Estas foram incubadas a 4°C, durante 30 minutos. Após esse período, as placas foram lavadas por 4 vezes consecutivas com uma solução de ácido acético 1%. O resíduo da solução de lavagem foi removido e as placas foram novamente secas à temperatura ambiente. O corante ligado às proteínas celulares foi solubilizado com uma solução de Trizma Base, na concentração de 10 µL e pH 10,5, por 5 minutos em ultrassom. A leitura espectrofotométrica da absorbância foi realizada em 560 nm em um leitor de microplacas.

#### 5.4.6. Análise dos resultados.

Foram calculadas as médias das absorvâncias descontadas de seus respectivos brancos e através das seguintes fórmulas foi determinado o crescimento celular.

Se  $T > C$  a substância estimulou o crescimento.

Se  $C > T \geq T_0$ , a substância foi citostática,  $\text{Cresc.(\%)} = 100 * [(T - T_0) / (C - T_0)]$ .

Se  $T < T_0$  a substância foi citocida,  $\text{Cresc.(\%)} = 100 * [(T - T_0) / (T_0)]$ ;

Onde: T é a média da absorvância da célula tratada;

C é o controle de célula;

$T_0$  é o controle das células no dia da adição das substâncias.

Foram gerados gráficos de crescimento (em porcentagem) em função da concentração da amostra testada, para cada uma das linhagens testadas. Uma concentração efetiva denominada  $GI_{50}$  (do inglês *growth inhibition*, concentração necessária para inibir 50% do crescimento celular) foi calculada por regressão não linear, tipo sigmoidal, utilizando-se software Origin, versão 8.0.

## 7. REFERÊNCIAS

1. INCA lança estimativas de câncer 2012 com sete novas localizações de tumores. **Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**, 2011. Disponível em: <[http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/agencianoticias/site/home/noticias/2011/inca\\_lanca\\_estimativas\\_de\\_cancer\\_2012\\_com\\_sete\\_novas\\_localizacoes\\_de\\_tumores](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/agencianoticias/site/home/noticias/2011/inca_lanca_estimativas_de_cancer_2012_com_sete_novas_localizacoes_de_tumores)>. Acesso em: 12/07/2013.
2. COTRAN, R. S. et al. **Patologia Estrutural e Funcional**. 5ª. Ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.A., 1996.
3. EVAN, G. I.; VOUSDEN, K. H. Proliferation, Cell Cycle and Apoptosis in Cancer. **Nature**, v. 411, p. 342-348, 2001.
4. HANAHAN, D.; WEINGERG, R. A.; The Hallmarks of Cancer. **Cell**, v. 100, p. 57-70, 2002.
5. SILVA, P. **Farmacologia**. 8ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan Ltda, 2010.
6. BRASILEIRO, G. F. **Bogliolo Patologia**. 7ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan Ltda, 2006
7. OREN, I. et al. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Novel 2,5- and /or 6-Substituted Benzoxazole and Benzimidazole Derivatives. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 7, p. 153-160, 1998.
8. GIBSON, H. W.; JOIS, Y. H. R. **Formation of poly(benzimidazole)**. United States Patent 5066773, 10 jun. 1989.



9. LESHNER, G. N. **5-(Pyridinyl)-1H-benzimidazoles and 1-hydroxy-6-(pyridinyl)-1H-benzimidazoles and their cardiotoxic use.** United States Patent 4331671, 09 jan. 1981.
10. BARTLLET, M. S. et al. Antimicrotubule Benzimidazoles Inhibit In Vitro Growth of *Pneumocystis carinii*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 36, p. 779-782, 1992.
11. FUENTE, T. et al. Benzimidazole Derivatives as New Serotonin 5-HT<sub>6</sub> Receptor Antagonists. Molecular Mechanisms of Receptor Inactivation. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 53, p. 1357–136, 2010.
12. SIH, J. C. et al. Studies on (H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>)-ATPase Inhibitors of Gastric Acid Secretion. Prodrugs of 2-[ (2-Pyridinylmethyl)sulfinyl]benzimidazole Proton-Pump Inhibitors. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 34, p. 1049-1062, 1990.
13. HAUGWITZ, R. D. et al. Antiparasitic Agents 5. Synthesis and Anthelmintic Activities of Novel 2-Heteroaromatic-Substituted Isothiocyanatobenzoxazoles and Benzothiazoles. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 25, p. 969-974, 1982.
14. SKEDELJ, V. et al. ATP-Binding Site of Bacterial Enzymes as a Target for Antibacterial Drug Design. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 54, p. 915-929, 2011.
15. GUNGOR, T. et al. Cardiotoxic Agents. Synthesis and Cardiovascular Properties of Novel 2-Arylbenzimidazoles and Azabenzimidazoles. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 35, p. 4455-4463, 1992.
16. CAMACHO, J. et al. Synthesis and Biological Evaluation of Benzimidazole-5-Carbohydrazide Derivatives as Antimalarial, Cytotoxic and Antitubercular Agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 19, p. 2023-2029, 2011.

17. TONG, Y. et al. Synthesis and Evaluation of a New Generation of Orally Efficacious Benzimidazole-Based. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 52, p. 6803-6813, 2009.
18. WHITE, A. W. et al. Potentiation of Cytotoxic Drug Activity in Human Tumour Cell Lines, by Amine-Substituted 2-Arylbenzimidazole-4-Carboxamide PARP-1 Inhibitors. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 14, p. 2433-2437, 2004.
19. HORTON, J. Albendazole: a Review of Anthelmintic Efficacy and Safety in Humans. **Parasitology**, v. 121, p. 113-132, 2000.
20. TOCCO, D. J. et al. The Metabolic Fate of Thiabendazole in Sheep. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 7, p. 399–405, 1964.
21. KROMER, W. et al. Differences in pH-dependent Activation Rates of Substituted Benzimidazoles and Biological in vitro Correlates. **Pharmacology**, v. 56, p. 57-70, 1998.
22. THOMSON, A. B. R. Are the Orally Administered Proton Pump Inhibitors Equivalent? A Comparison of Lansoprazole, Omeprazole, Pantoprazole, and Rabeprazole. **Current Gastroenterology Reports**, v. 2, p. 482–49, 2000.
23. TAKEDA, P. C. L. Core Products. **Takeda Pharmaceutical Company Limited, 2012**. Disponível em: <[http://www.takeda.com/about-takeda/product-portfolio/article\\_73.html](http://www.takeda.com/about-takeda/product-portfolio/article_73.html)>. Acesso em: 05 jun. 2013.
24. HAO, D. et al. Preclinical antitumor activity and pharmacokinetics of methyl-2-benzimidazolecarbamate (FB642). **Investigational New Drugs**, 261–270, 2002.

25. ABDEL-MOHSEN, H. T. et al. Novel Benzimidazole–Pyrimidine Conjugates as Potent Antitumor Agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, p. 2336–2344, 2010.
26. SACZEWSKI, F. et al. Structure-Activity Relationships of Novel Heteroaryl-Acrylonitriles as Cytotoxic and Antibacterial Agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 43, p. 1847-1857, 2008.
27. SACZEWSKI, F. et al. Synthesis, X-ray Crystal Structures, Stabilities, and in vitro Cytotoxic Activities of New Heteroarylacrylonitriles. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 47, p. 3438-3449, 2004.
28. SHAO, K.-P. et al. Synthesis and biological evolution of novel pyrimidine-benzimidazol hybrids as potential anticancer agentes. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 24, p. 3877-388, 2014.
29. TANABE, E.; Síntese de derivados benzimidazólicos contendo grupos benzamidas e N'-ilidenos-substituidos-benzoidrazidas ligados na posição-2' do benzimidazol como novos potenciais agentes antitumorais; **Dissertação de Mestrado em Química Orgânica – Universidade Estadual de Maringá**, Paraná, 2012.
30. WRIGHT, J. B. The Chemistry of the Benzimidazoles. **Chemical Reviews**, v. 48, p. 397–541, 1951.
31. PRESTON, P. N. Synthesis, Reactions, and Spectroscopic Properties of Benzimidazoles. **Chemical Reviews**, v. 74, p. 274-314, 1974.
32. SHEN, M.; DRIVER T. G. Iron(II) Bromide-Catalyzed Synthesis of Benzimidazoles from Aryl Azide. **Organica Letters**, v. 10, p. 3367-3370, 2008.

33. HOLLJES, E. L.; WAGNER, E. C. Some Reactions of Nitriles as Acid Anammonides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 9, p. 31-49, 1944.
34. WATSON, C. et al. Optimisation of a novel series of selective CNS penetrant CB2 agonists. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 21, p. 4284–4287, 2011.
35. KEURULAINEN, L. et al. Design and Synthesis of 2-Arylbenzimidazoles and Evaluation of Their Inhibitory Effect against Chlamydia pneumoniae. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 53, p. 7664–7674, 2010.
36. HUANG, S. T.; HSEIB, I. J.; CHENA, C. Synthesis and anticancer evaluation of bis(benzimidazoles), bis(benzoxazoles), and benzothiazoles. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 6106–6119, 2006.
37. CHARRIER, J. D. et al. Discovery of Potent and Selective Inhibitors of Ataxia Telangiectasia Mutated and Rad3 Related (ATR) Protein Kinase as Potential Anticancer Agents. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 54, p. 2320–2330, 2011.
38. WANG, H. et al. Discovery of (2E)-3-(2-Butyl-1-[2-(diethylamino)ethyl]-1H-benzimidazol-5-yl)-N-hydroxyacrylamide (SB939), an Orally Active Histone Deacetylase Inhibitor with a Superior Preclinical Profile. **Journal of Medicinal Chemistry**, 54, 4694–4720, 2011.
39. ABONIA, R. et al. Synthesis of novel 1,2,5-trisubstituted benzimidazoles as potential antitumor agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 46, 4062 e 4070, 2011.
40. SMITH, M. B.; MARCH, J. **March's Advanced Organic Chemistry: Reaction, Mechanisms and Structure**. 6<sup>a</sup>. ed. Nova Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2007.

41. CAPPELLI, A. et al. Structure-Activity Relationships in Carboxamide Derivatives Based on the Targeted Delivery of Radionuclides and Boron Atoms by Means of Peripheral Benzodiazepine Receptor Ligands. **Journal of Medicinal Chemistry**, 46, 3568-3571, 2003.
42. BRITTANY, L. H. Microwave Synthesis: Chemistry at the Speed of Light. **CEM Publishing**, p. 95, 2002.
43. LIDSTRÖM, P.; et. al. Microwave Assisted Organic Synthesis – A Review. **Tetrahedron**, v. 57. p. 9225-9283, 2001.
44. DUBEY, R.; MOORTHY, N. S. Comparative Studies on Conventional and Microwave Assisted Synthesis of Benzimidazoles and Their 2-Substituted Derivative with the Effect of Salt Form of Reactant. **Chem. Pharm. Bull.**, v. 55, p. 115-117, 2007.
45. MEYER, E. Síntese de Novos Potenciais Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II Contendo Unidades Heterocíclicas. **Tese de Doutorado em Química Orgânica - Universidade Federal de Santa Catarina, Santa Catarina**, p. 302, 2003.
46. KUNISHIMA, M. et. al. 4-(4,6-Dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-morpholinium Chloride: An Efficient Condensing Agent Leading to the Formation of Amides and Esters. **Tetrahedron**, 55, 13159-13170, 1990.
47. LIMA et al.; DBU as a Catalyst for the Synthesis of Amides via Aminolysis of Methyl Esters.; **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 22, n. 11, p. 2186-2190, 2011.
48. SUFFNESS, S. M.; PEZZUTO, J. M.; Assays for Cytotoxicity and Antitumor Activity. **Methods of Plant Biochemistry**, v. 9, p. 71-133, 1991.

49. MONKS, A. et al. Feasibility of a High-Flux Anticancer Drug Screen Using a Diverse Panel of Cultured Human Tumor Cell Lines. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 83, p. 757-766, 1991.
  
50. CARTA, A. et al. Synthesis of variously substituted 3-phenoxyethyl quinoxalin-2-ones and quinoxalines capable to potentiate in vitro the antiproliferative activity of anticancer drugs in multi-drug resistant cell lines. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 2, p. 113-122, 2006.

# **ANEXO**

## LISTA DE TABELA E ESQUEMA DO ANEXO

Tabela A – 1: <i>Rendimento e ponto de fusão dos compostos sintetizados</i> .....	1
Esquema A – 1: <i>Esquema geral de sinais de RMN (<math>^1\text{H}</math> e <math>^{13}\text{C}</math>) para os compostos sintetizados</i> .....	2
Esquema A – 2: <i>Esquema geral para nomenclatura dos compostos</i> .....	3



## LISTA DE FIGURAS DO ANEXO

Figura A – 1: Espectro de IV (pastilha KBr) do composto 3.....	4
Figura A – 2: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto 3.....	5
Figura A – 3: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75,46 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto 3.....	6
Figura A – 4: Espectro de IV (pastilha KBr) do composto 4.....	7
Figura A – 5: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300,06 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 4.....	8
Figura A – 6: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75,46 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 4.....	9
Figura A – 7: Espectro de IV (pastilha KBr) do composto 6.....	10
Figura A – 8: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto 6.....	11
Figura A – 9: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75,46 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto 6.....	12
Figura A – 10: Espectro de IV (pastilha KBr) do composto 8.....	13
Figura A – 11: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto 8.....	14
Figura A – 12: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75,46 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto 8.....	15
Figura A – 13: Espectro de IV (pastilha KBr) do composto 10a.....	16
Figura A – 14: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto 10a.....	17
Figura A – 15: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75,46 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto 10a.....	18
Figura A – 16: Espectro de IV (pastilha KBr) do composto 10b.....	19
Figura A – 17: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto 10b.....	20
Figura A – 18: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75,46 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto 10b.....	21
Figura A – 19: Espectro de IV (pastilha KBr) do composto 10c.....	22
Figura A – 20: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto 10c.....	23
Figura A – 21: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75,46 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto 10c.....	24
Figura A – 22: Espectro de IV (pastilha KBr) do composto 10d.....	25
Figura A – 23: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto 10d.....	26
Figura A – 24: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75,46 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto 10d.....	27
Figura A – 25: Espectro de IV (pastilha KBr) do composto 10e.....	28
Figura A – 26: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto 10e.....	29
Figura A – 27: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75,46 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto 10e.....	30
Figura A – 28: Espectro de IV (pastilha KBr) do composto 10f.....	31
Figura A – 29: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto 10f.....	32
Figura A – 30: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75,46 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto 10f.....	33
Figura A – 31: Espectro de IV (pastilha KBr) do composto 12.....	34

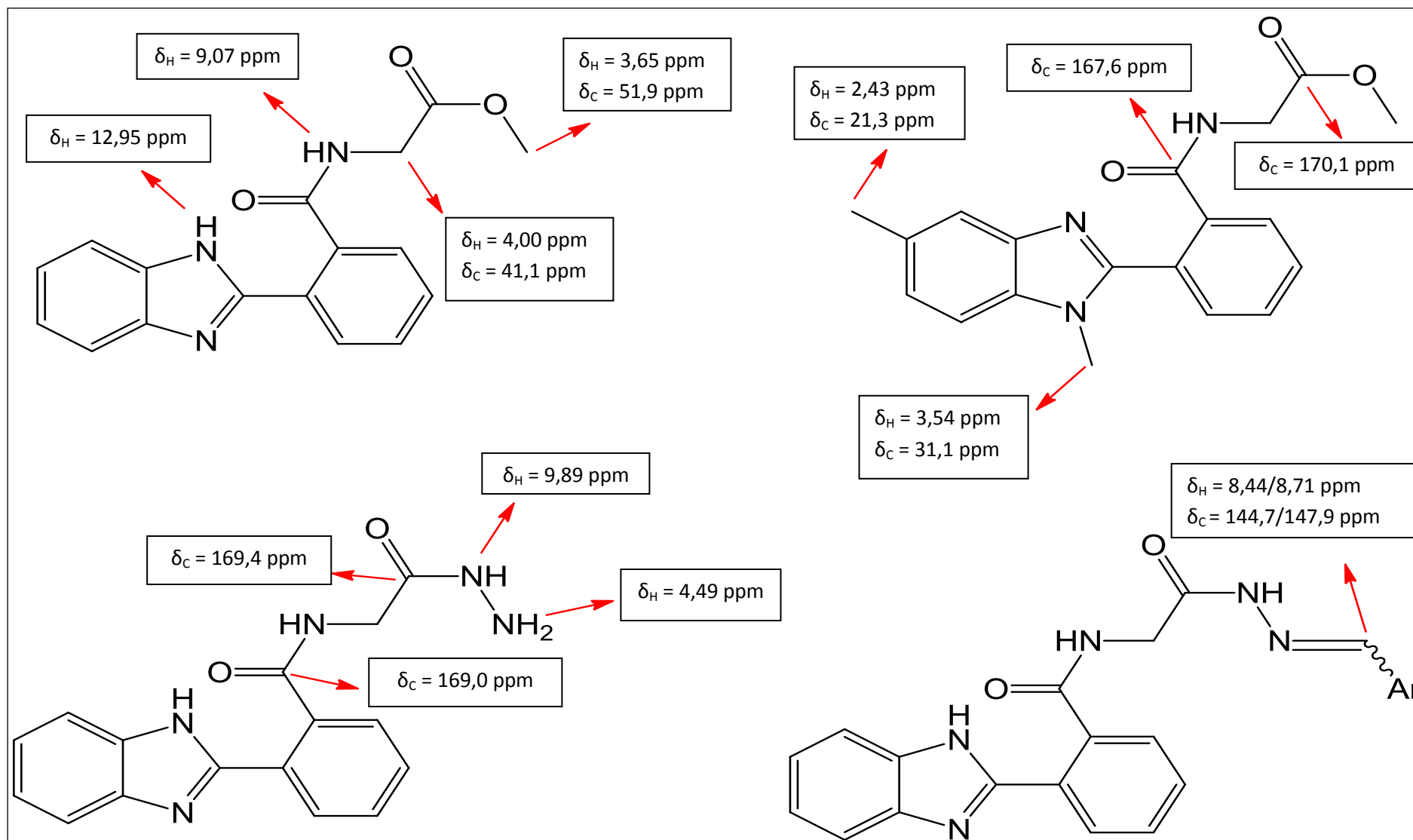
Figura A – 32: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto 12.....	35
Figura A – 33: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75,46 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto 12.....	36
Figura A – 34: Espectro de IV (pastilha KBr) do composto 12'.....	37
Figura A – 35: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto 12'.....	38
Figura A – 36: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75,46 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto 12'.....	39
Figura A – 37: Espectro de IV (pastilha KBr) do composto 17.....	40
Figura A – 38: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto 17.....	41
Figura A – 39: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75,46 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto 17.....	42
Figura A – 40: Espectro de IV (pastilha KBr) do composto 18.....	43
Figura A – 41: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto 18.....	44
Figura A – 42: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75,46 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto 18.....	45
Figura A – 43: Espectro de IV (pastilha KBr) do composto 19.....	46
Figura A – 44: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto 19.....	47
Figura A – 45: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75,46 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto 19.....	48
Figura A – 46: Espectro de IV (pastilha KBr) do composto 20.....	49
Figura A – 47: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto 20.....	50
Figura A – 48: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75,46 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto 20.....	51
Figura A – 49: Espectro de IV (pastilha KBr) do composto 21a.....	52
Figura A – 50: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto 21a.....	53
Figura A – 51: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75,46 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto 21a.....	54
Figura A – 52: Espectro de IV (pastilha KBr) do composto 21b.....	55
Figura A – 53: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto 21b.....	56
Figura A – 54: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75,46 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto 21b.....	57
Figura A – 55: Espectro de IV (pastilha KBr) do composto 21c.....	58
Figura A – 56: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300,06 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto 21c.....	59
Figura A – 57: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75,46 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto 21c.....	60
Figura A – 58: Espectro de IV (pastilha KBr) do composto 21d.....	61
Figura A – 59: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300,06 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 21d.....	62
Figura A – 60: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75,46 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 21d.....	63
Figura A – 61: Espectro de IV (pastilha KBr) do composto 21e.....	64
Figura A – 62: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300,06 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 21e.....	65
Figura A – 63: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75,46 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 21e.....	66
Figura A – 64: Espectro de IV (pastilha KBr) do composto 21f.....	67

Figura A – 65: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300,06 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 21f.....	68
Figura A – 66: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75,46 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 21f.....	69
Figura A – 67: Espectro de IV (pastilha KBr) do composto 22a.....	70
Figura A – 68: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300,06 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 22a.....	71
Figura A – 69: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75,46 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 22a.....	72
Figura A – 70: Espectro de IV (pastilha KBr) do composto 22f.....	73
Figura A – 71: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300,06 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 22f.....	74
Figura A – 72: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75,46 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 22f.....	75
Figura A – 73: Espectro de IV (pastilha KBr) do composto 24a.....	76
Figura A – 74: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300,06 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 24a.....	77
Figura A – 76: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75,46 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 24a.....	78
Figura A – 77: Espectro de IV (pastilha KBr) do composto 24b.....	79
Figura A – 78: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300,06 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 24b.....	80
Figura A – 79: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75,46 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 24b.....	81
Figura A – 80: Espectro de IV (pastilha KBr) do composto 24c.....	82
Figura A – 81: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300,06 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 24c.....	83
Figura A – 82: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75,46 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 24c.....	84
Figura A – 83: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300,06 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 24d.....	85
Figura A – 84: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75,46 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 24d.....	86
Figura A – 85: Espectro de IV (pastilha KBr) do composto 24e.....	87
Figura A – 86: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300,06 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 24e.....	88
Figura A – 87: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75,46 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 24e.....	89
Figura A – 88: Espectro de IV (pastilha KBr) do composto 25b.....	90
Figura A – 89: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300,06 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 25b.....	91
Figura A – 90: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75,46 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 25b.....	92
Figura A – 91: Espectro de IV (pastilha KBr) do composto 25c.....	93
Figura A – 92: Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300,06 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 25c.....	94
Figura A – 93: Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75,46 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto 25c.....	95

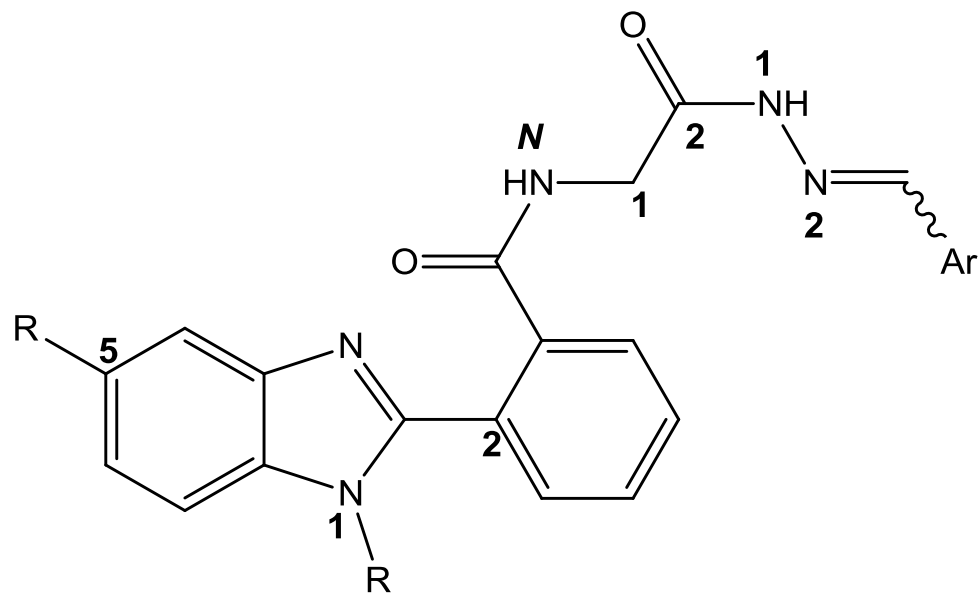
**Tabela A – 1:** *Rendimento e ponto de fusão dos compostos sintetizados.*

<b>Composto</b>	<b>Rendimento (%)</b>	<b>Ponto de Fusão (°C)</b>
3	53	>250
4	83	205,0 – 207,5
6	74	225,0 – 225,7
8	92	>250
10a	63	238,0 – 239,1
10b	73	230,0 – 231,7
10c	56	185,2 – 186,0
10d	82	220,3 – 221,9
10e	83	221,0 – 222,3
10f	87	>240,0
12	55	>240,0
12'	56	>240,0
17	62	163,3 – 163,6
18	60	165,0 – 166,0
19	66	221,2 – 221,9
20	42	174,8 – 175,9
21a	92	220,0 – 222,4
21b	76	221,2 – 222,3
21c	94	221,0 – 221,8
21d	75	199,0 – 201,0
21e	80	222,2 – 223,6
21f	85	220,3 – 222,1
22a	88	>240,0
22f	82	228,5 – 230,6
24a	63	116,1 – 118,2
24b	76	119,0 – 119,2
24c	70	144,1 – 144,4
24d	65	(Foan)
24e	74	184,4 – 186,0
25b	71	171,4 – 171,8
25c	65	185,3 – 186,8

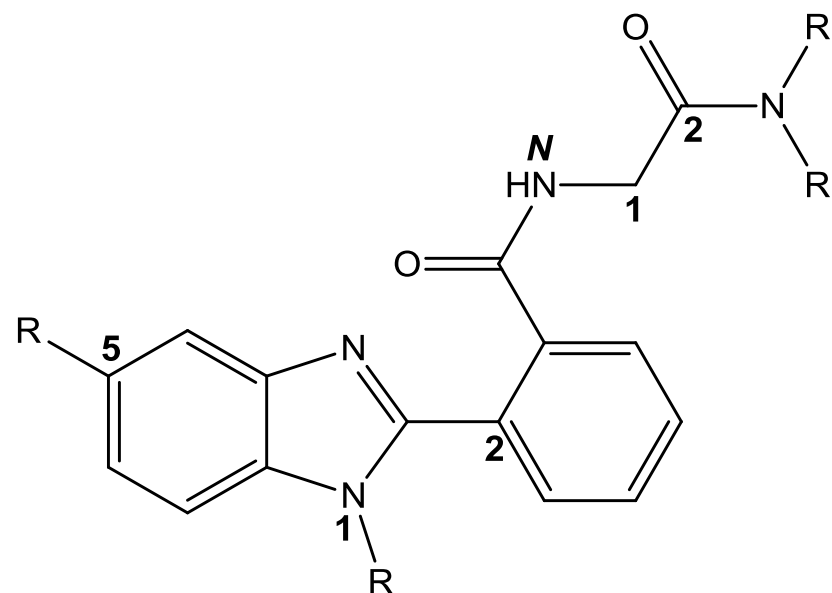
**Esquema A – 1:** Esquema geral de sinais de RMN ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ) para os compostos sintetizados.



Esquema A – 2: Esquema geral para nomenclatura dos compostos.



**Peptóides Arilidênicos**

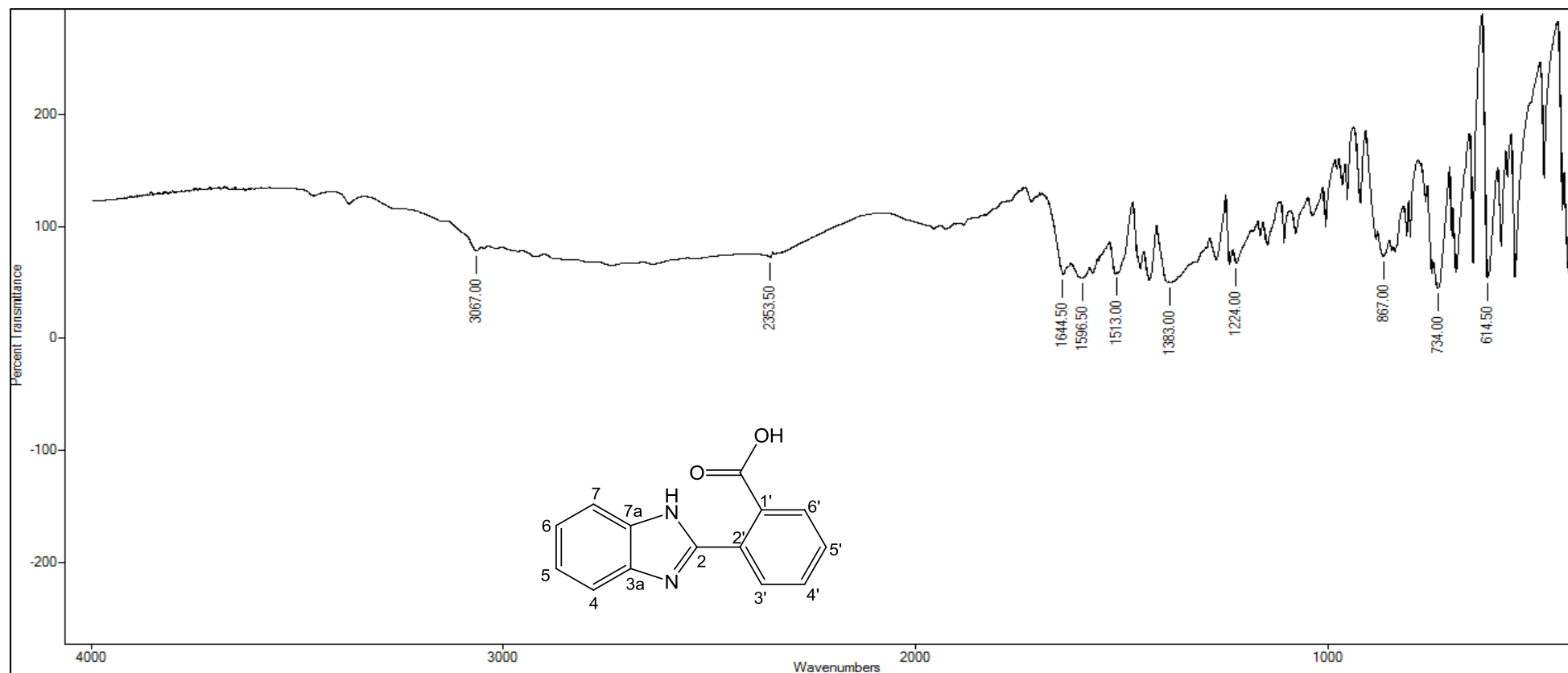


**Peptóides Amídicos**

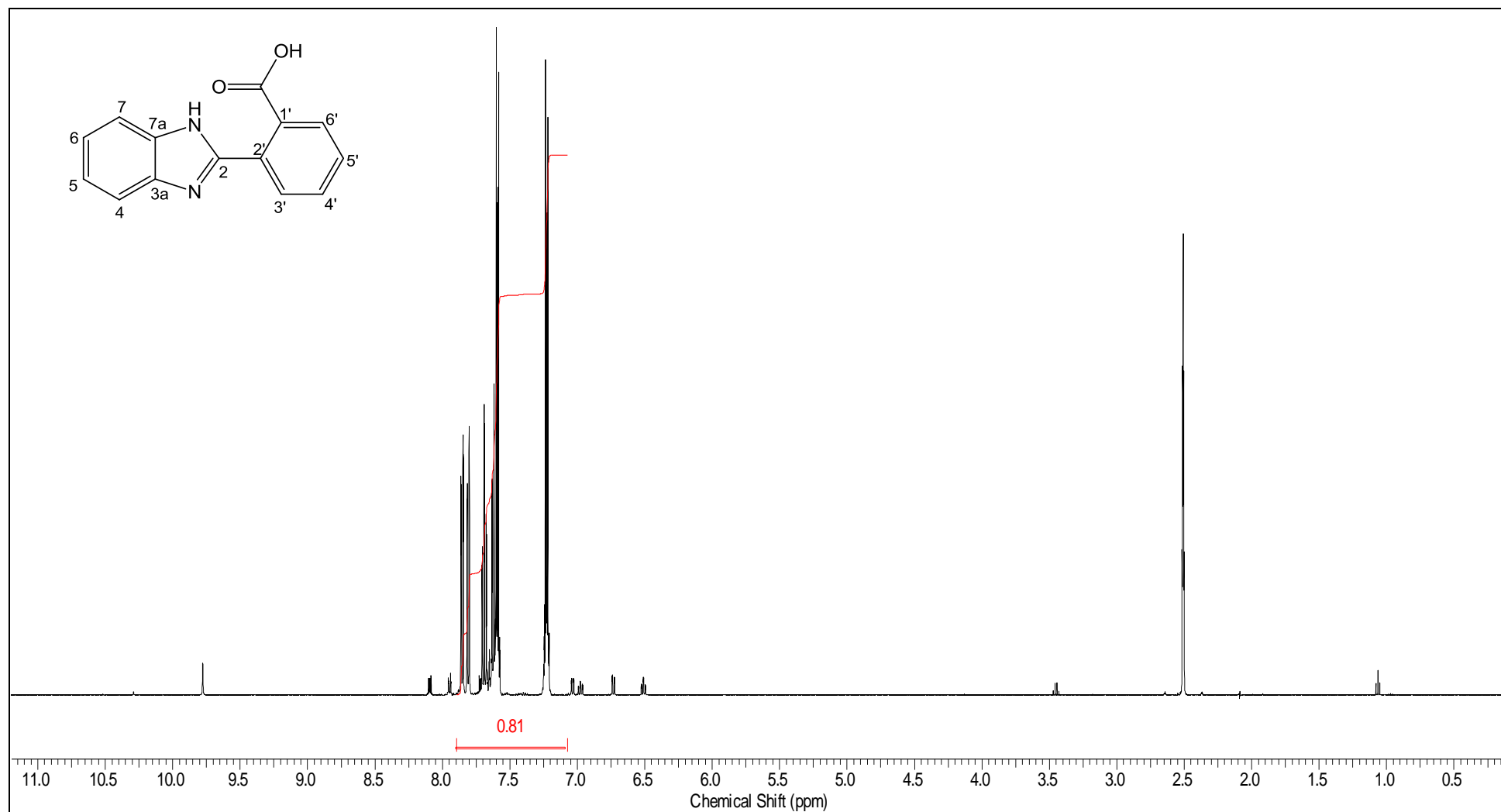
### Ácido 2-(1H-benzimidazol-2-il)benzóico (3)

IV (filme de KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 3066-2356; 1644; 733.  $^1\text{H-RMN}$  (300,06 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 7,21-7,24 (m, 2H); 7,71-7,57 (m, 4H); 7,24-7,21 (m, 2H).  $^{13}\text{C-RMN}$  (75,46 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 115,10; 121,99; 129,57; 130,05; 130,11; 130,88; 133,26; 138,94; 151,23; 168,74.

Figura A – 1: Espectro de IV (pastilha KBr) do composto 3.

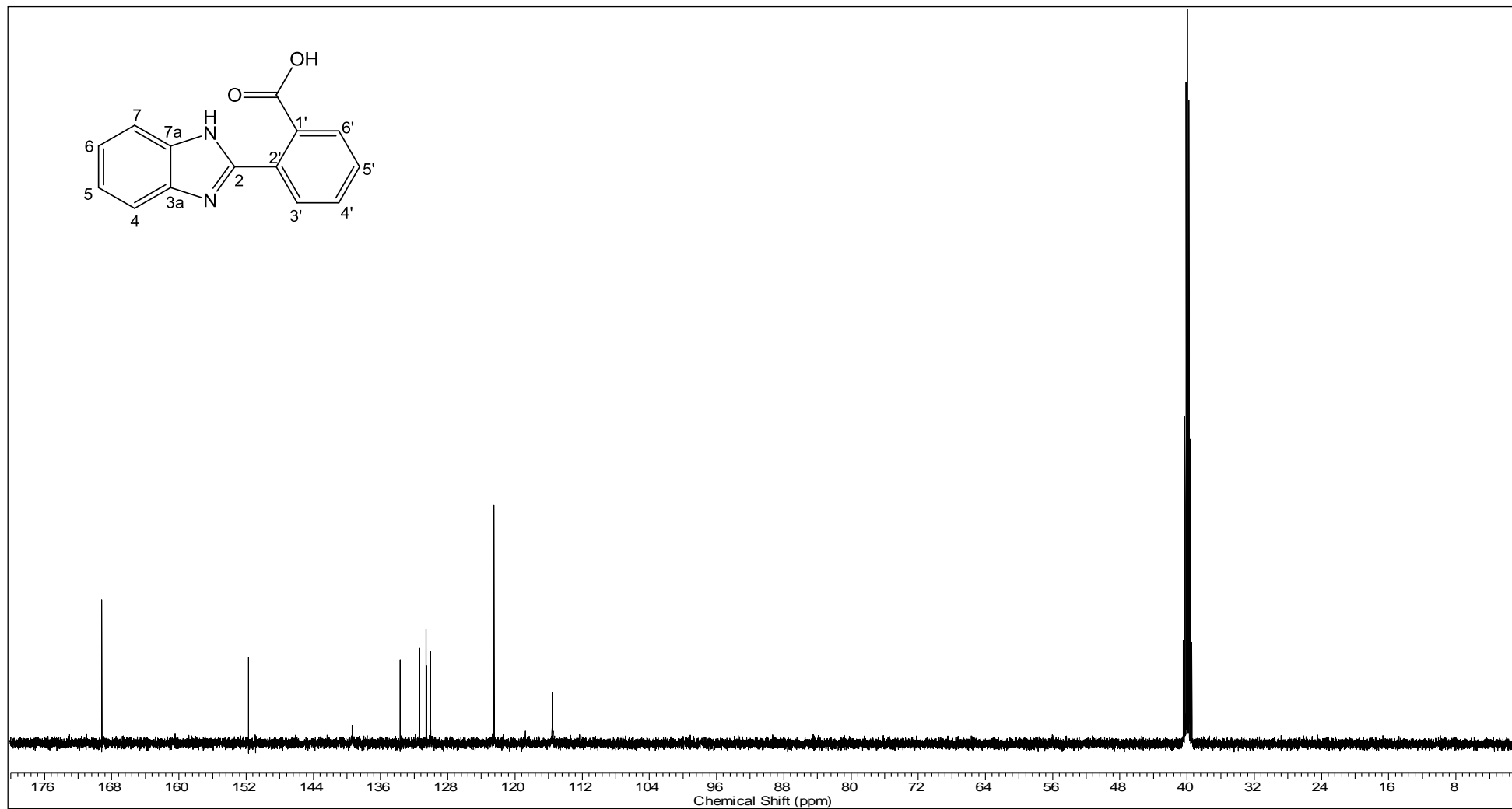


**Figura A – 2:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **3**.





**Figura A – 3:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **3**.



### Benzo-4-5-imidazol[2,1-a]isoindol-11-ona (4)

**IV** (filme de KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 1763; 1740; 734.  $^1\text{H-RMN}$  (300,06 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 7,28 (td,  $J = 7,5$  e  $1,5$  Hz, 1H); 7,35 (td,  $J = 7,5$  e  $1,5$  Hz); 7,35 (td,  $J = 7,5$  e  $1,2$  Hz, 1H); 7,65 (td,  $J = 7,5$  e  $1,2$  Hz, 1H); 7,70 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H); 7,79 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H); 7,84 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H); 7,86 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C-RMN}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 112,91; 121,48; 122,52; 125,29; 126,07; 126,64; 130,01; 131,82; 132,55; 134,94; 135,26; 149,37.

**Figura A – 4:** Espectro de IV (pastilha KBr) do composto 4.

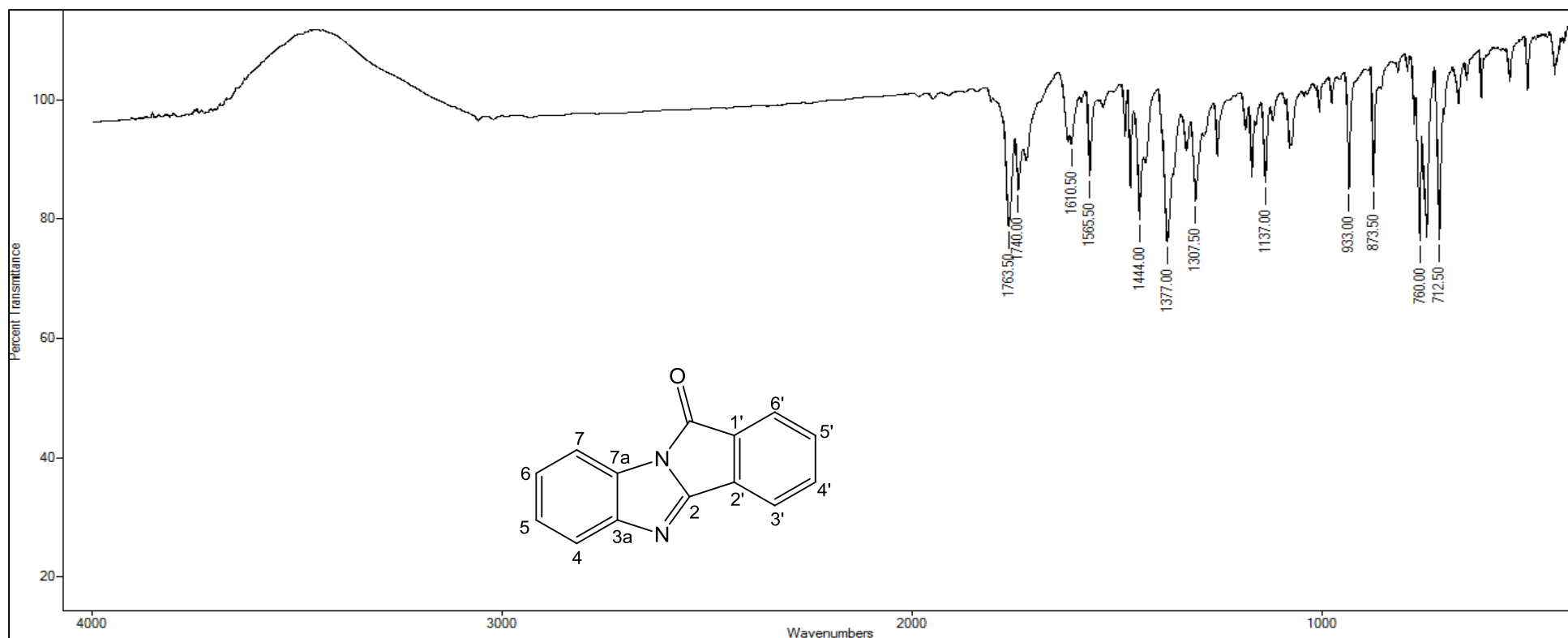


Figura A – 5: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300,06 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 4.

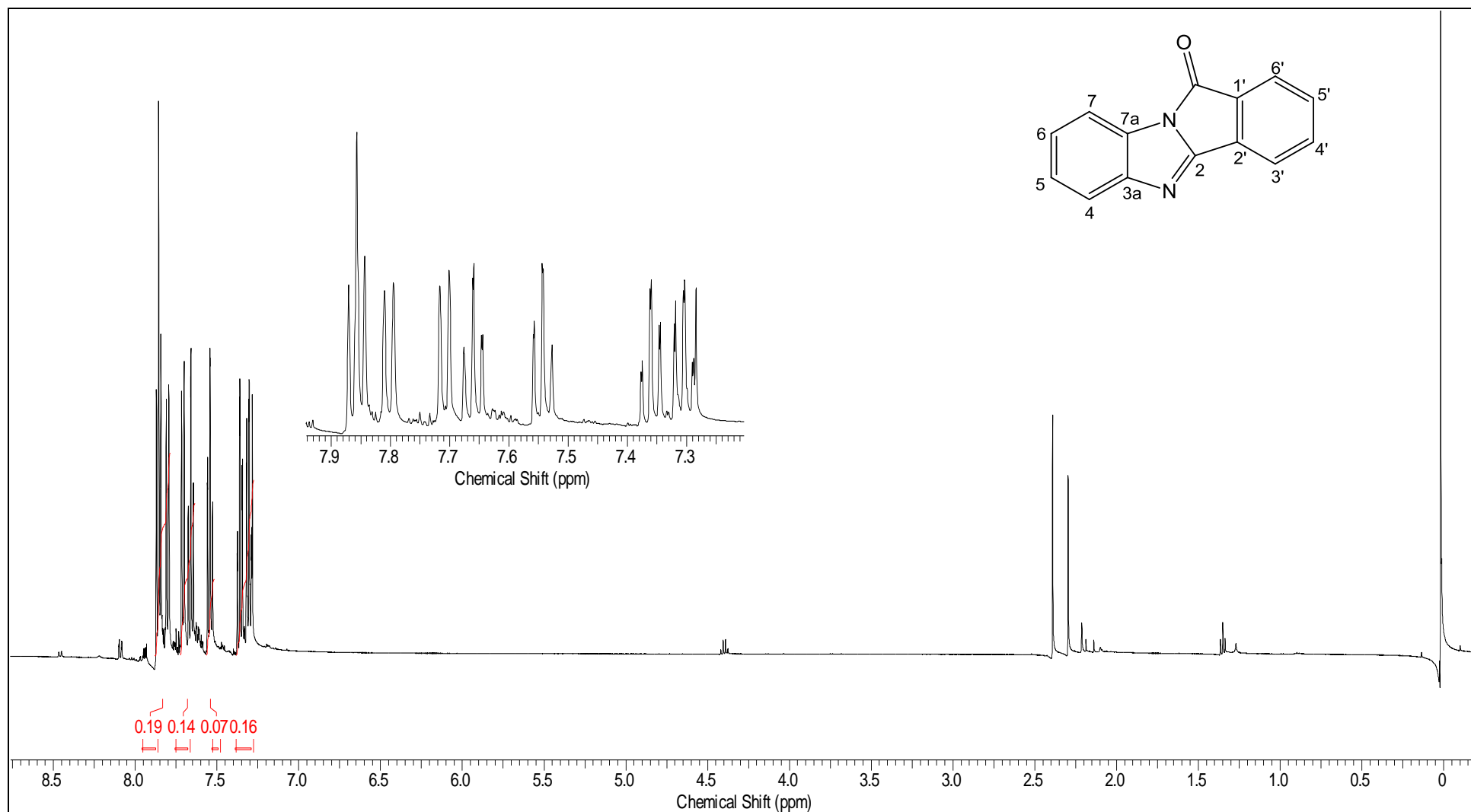
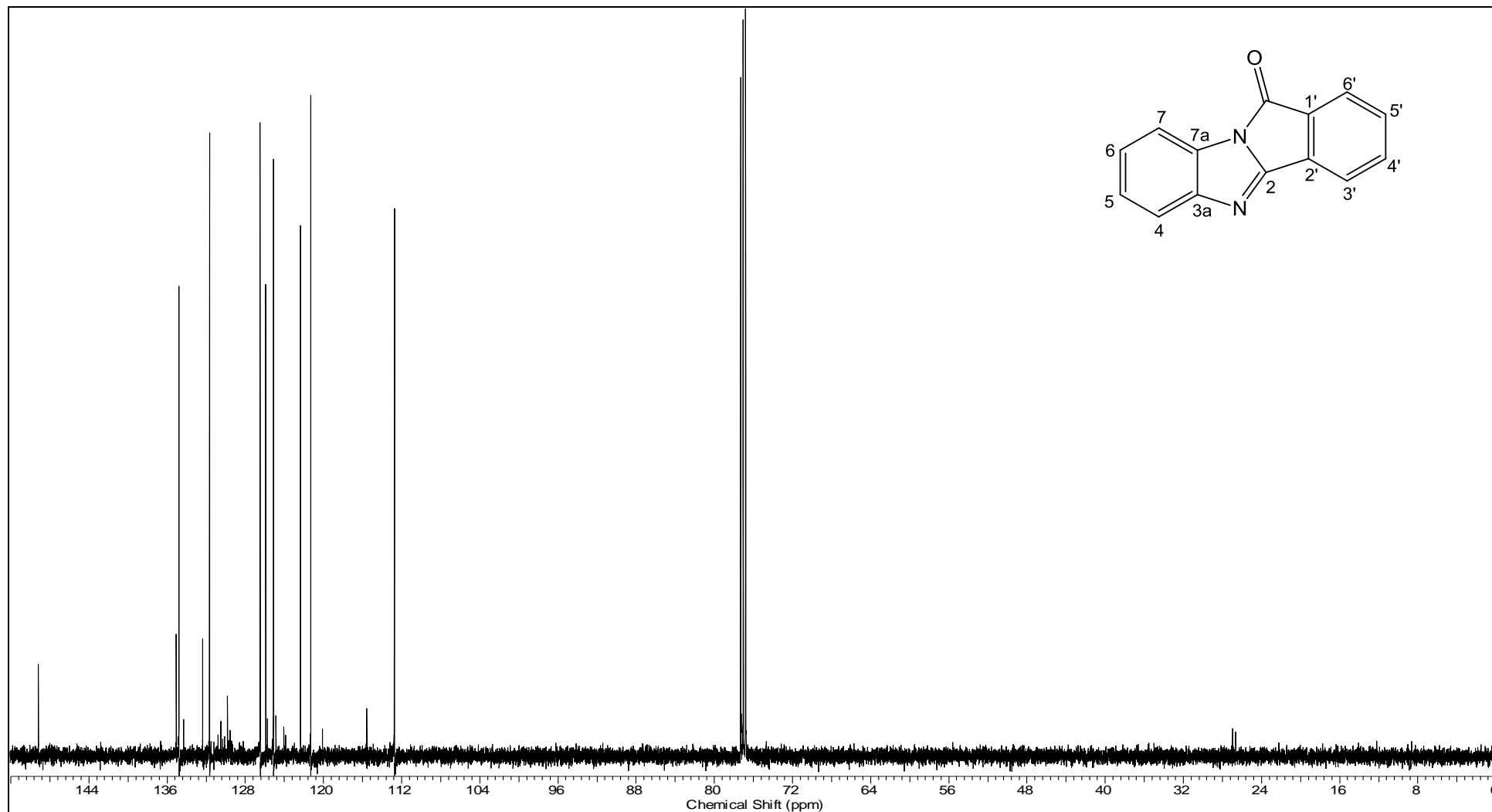


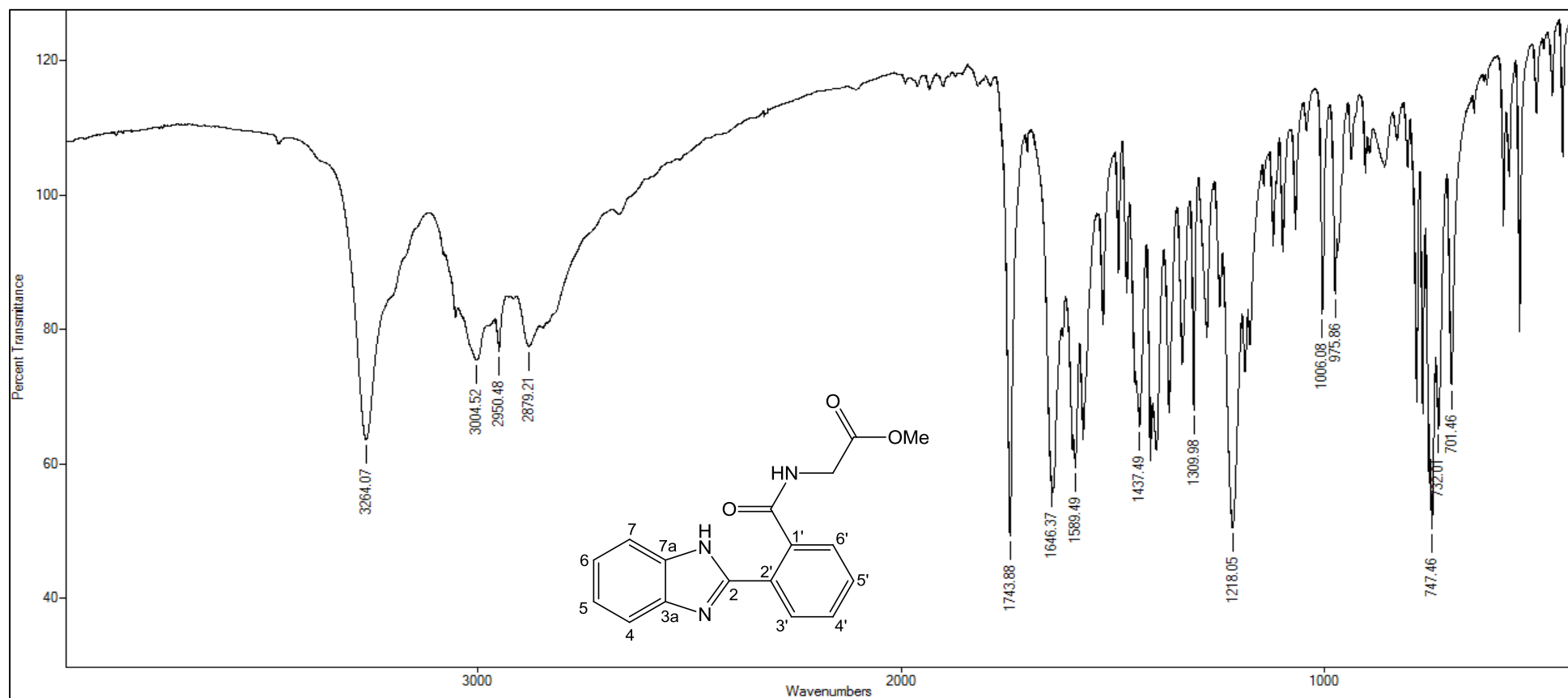
Figura A – 6: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 4.



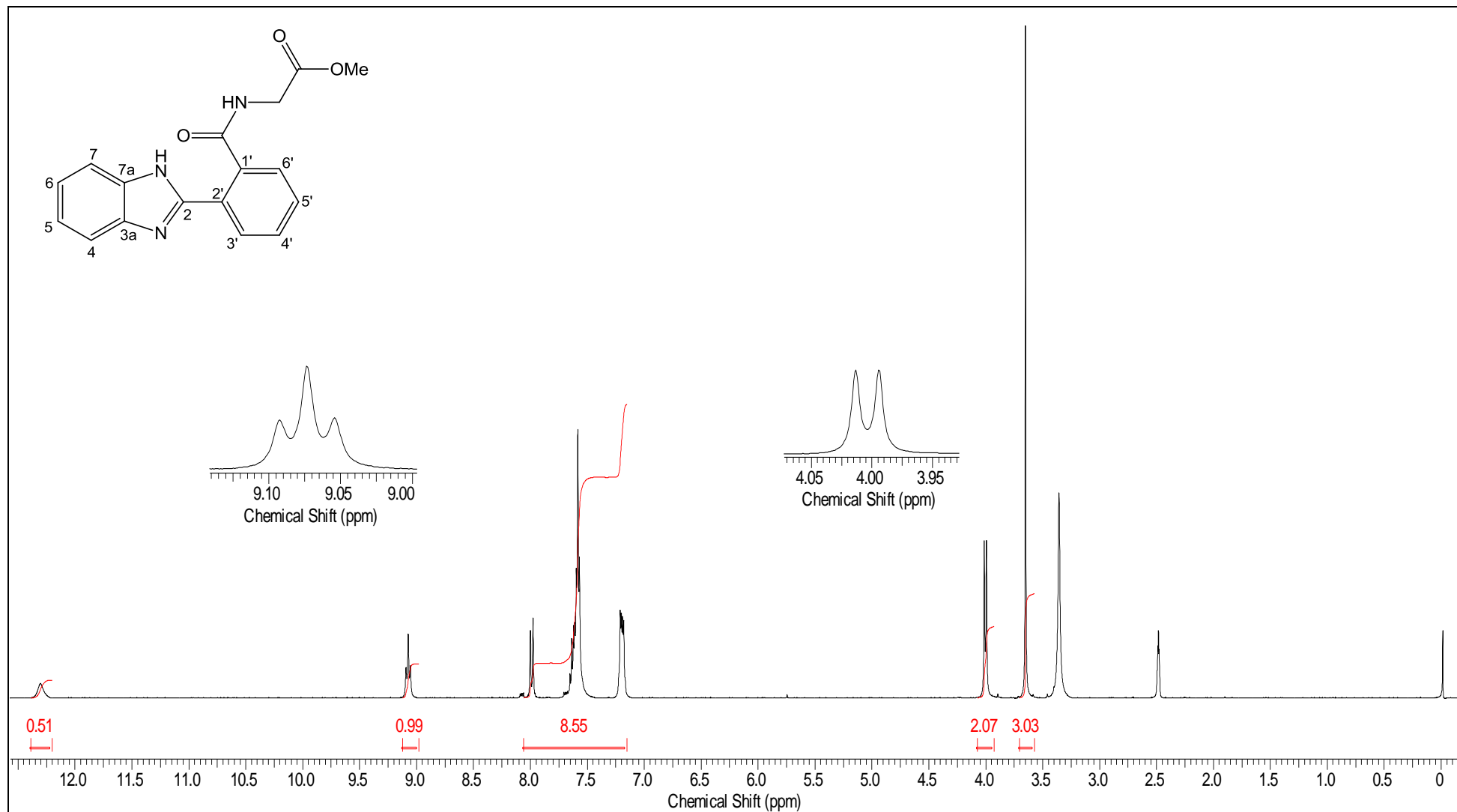
**2-(2-(1H-benzimidazo-2-il)benzamida)acetato de metila (6).**

IV (filme de KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 3264; 3004-2879; 1734; 1646; 1218; 747.  $^1\text{H-RMN}$  (300,06 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 3,65 (s, 3H); 4,00 (d,  $J = 5,6$  Hz, 2H); 7,18-8,00 (m, 8H); 9,07 (t,  $J = 5,7$  Hz, 1H); 12,31 (s, 1H).  $^{13}\text{C-RMN}$  (75,46 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 41,30; 51,90; 128,35; 128,53; 128,55; 129,39; 129,60; 129,84; 131,40; 136,03; 136,05; 150,37; 169,38; 170,69.

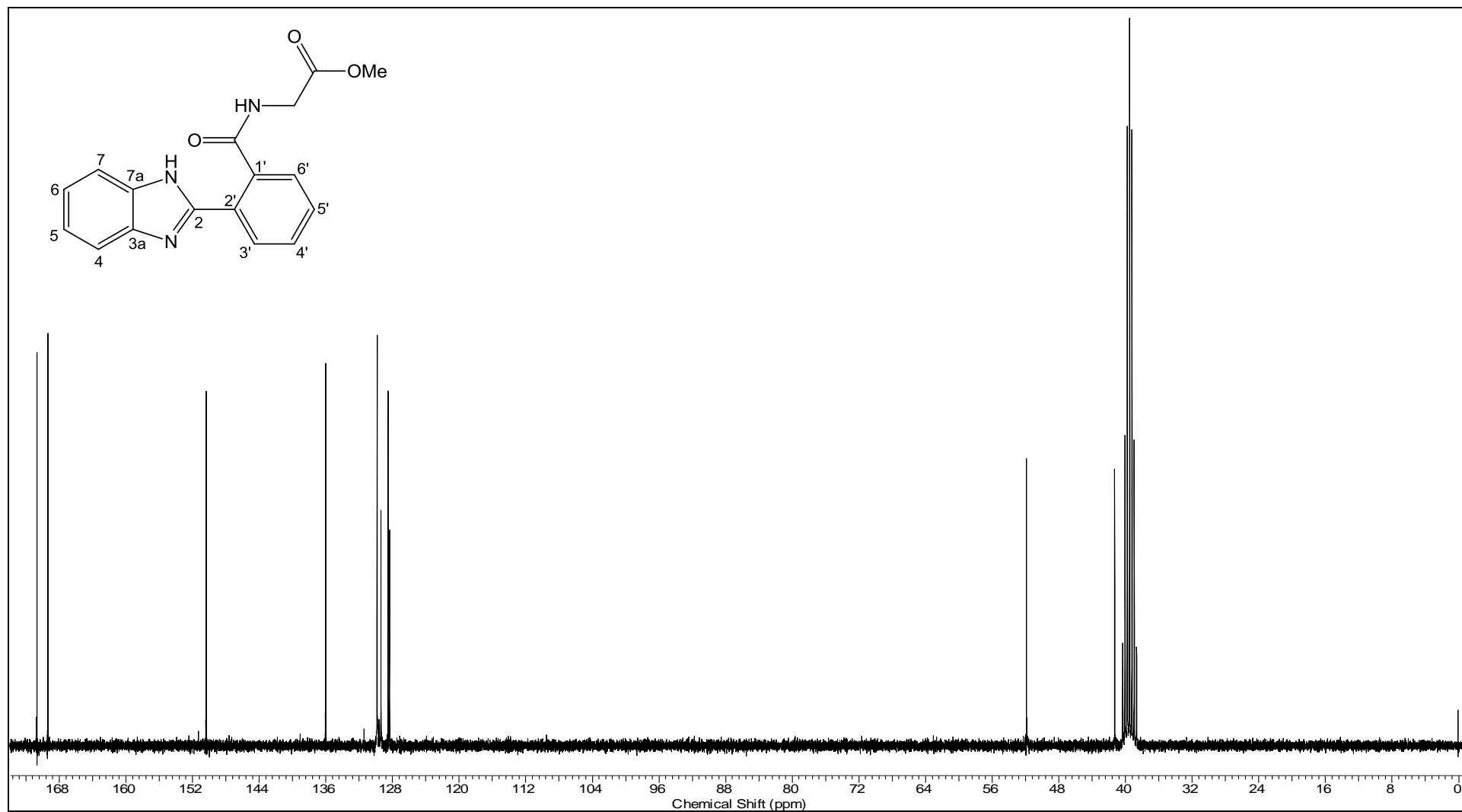
**Figura A – 7:** Espectro de IV (pastilha KBr) do composto 6.



**Figura A – 8:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300,06 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **6**.



**Figura A – 9:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **6**



**2-(1H-benzimidazo-2-il)-N-(2-hidrazinil-2-oxoetil)benzamida (8)**

IV (filme de KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 3223; 3199; 1653; 747.  $^1\text{H-RMN}$  (300,06 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 3,91 (d,  $J = 5,9$  Hz, 2H); 4,49 (s, 2H); 7,21-8,32 (m, 8H); 9,02 (t,  $J = 5,7$  Hz, 1H); 9,89 (s, 1H); 12,95 (s, 1H).  $^{13}\text{C-RMN}$  (75,46 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 41,82; 127,28; 128,13; 129,02; 129,54; 129,57; 136,76; 150,10; 169,05; 169,41.

**Figura A – 10:** Espectro de IV (pastilha KBr) do composto 8.

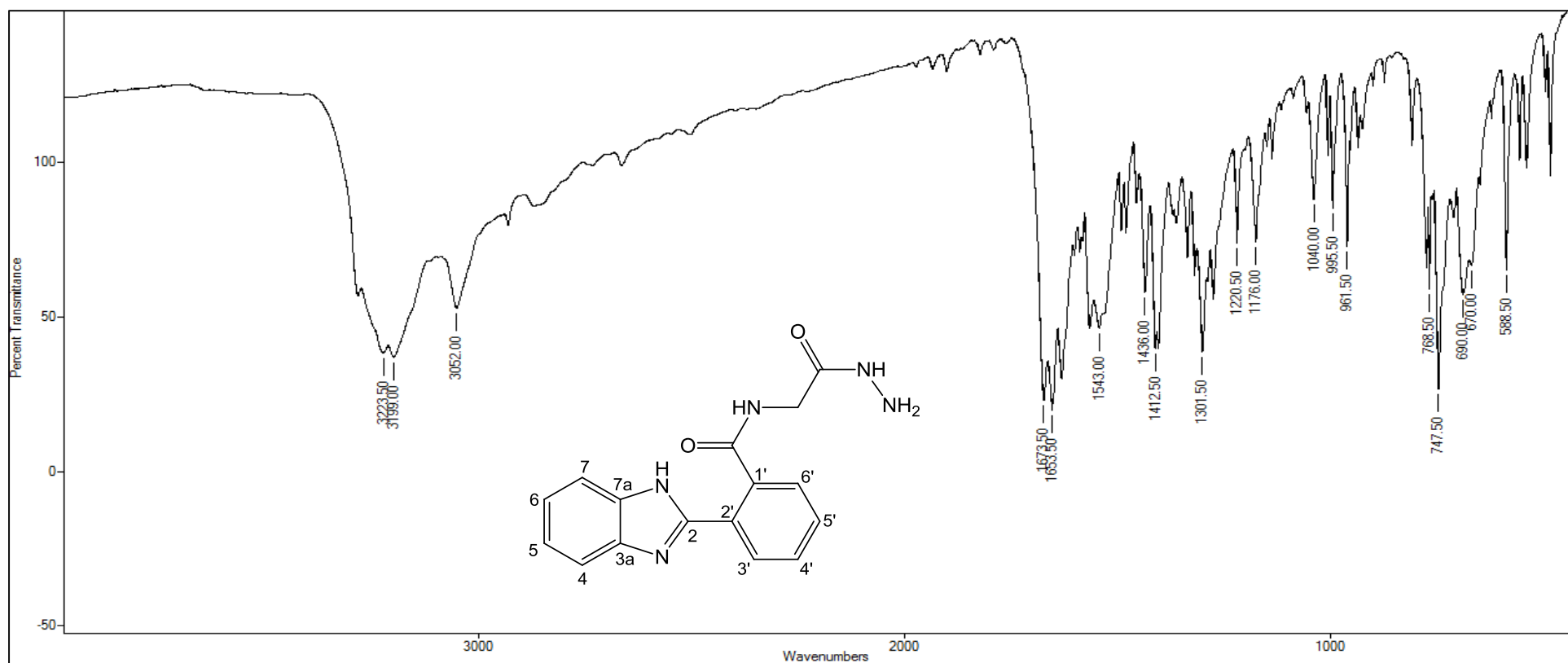




Figura A – 11: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300,06 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **8**.

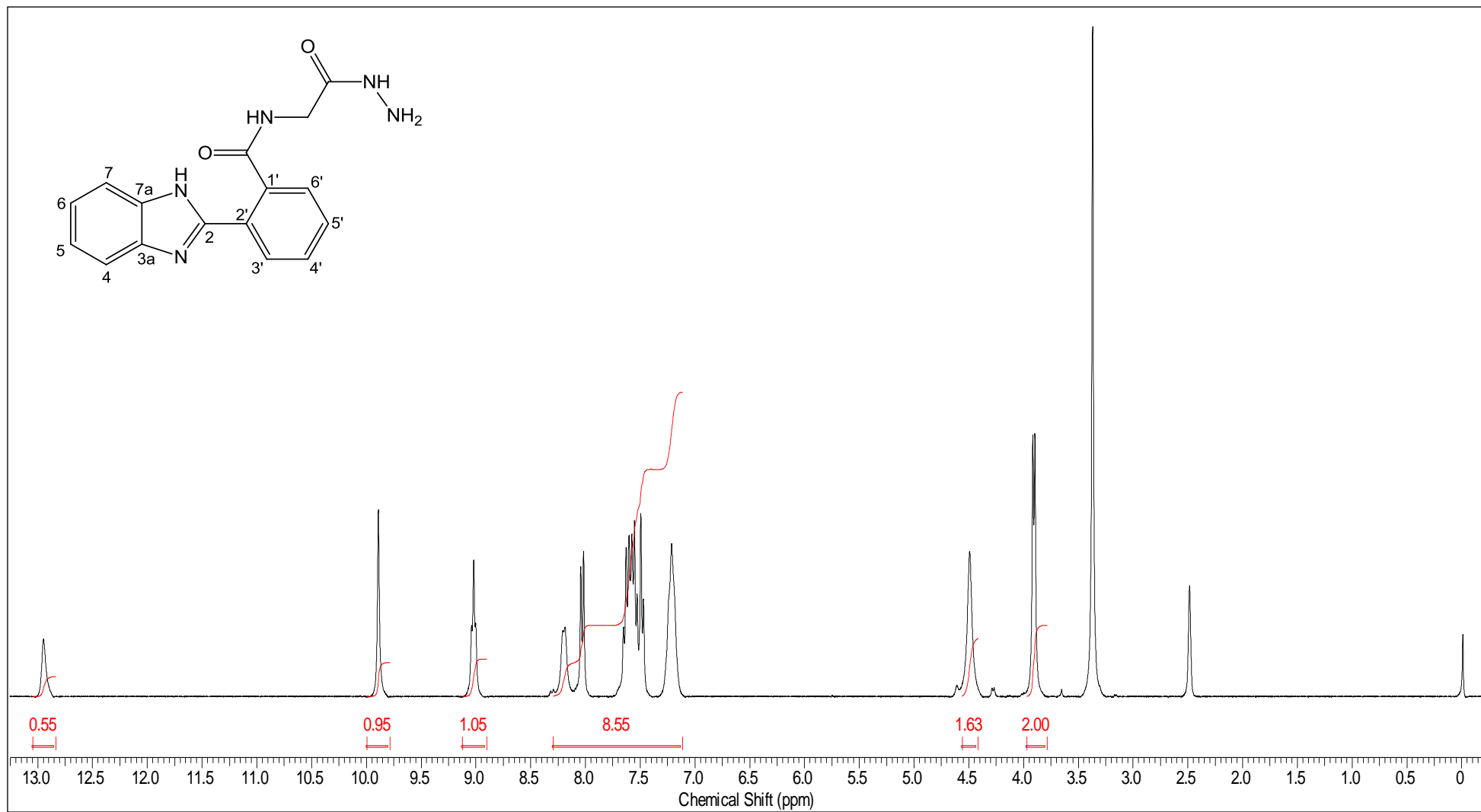
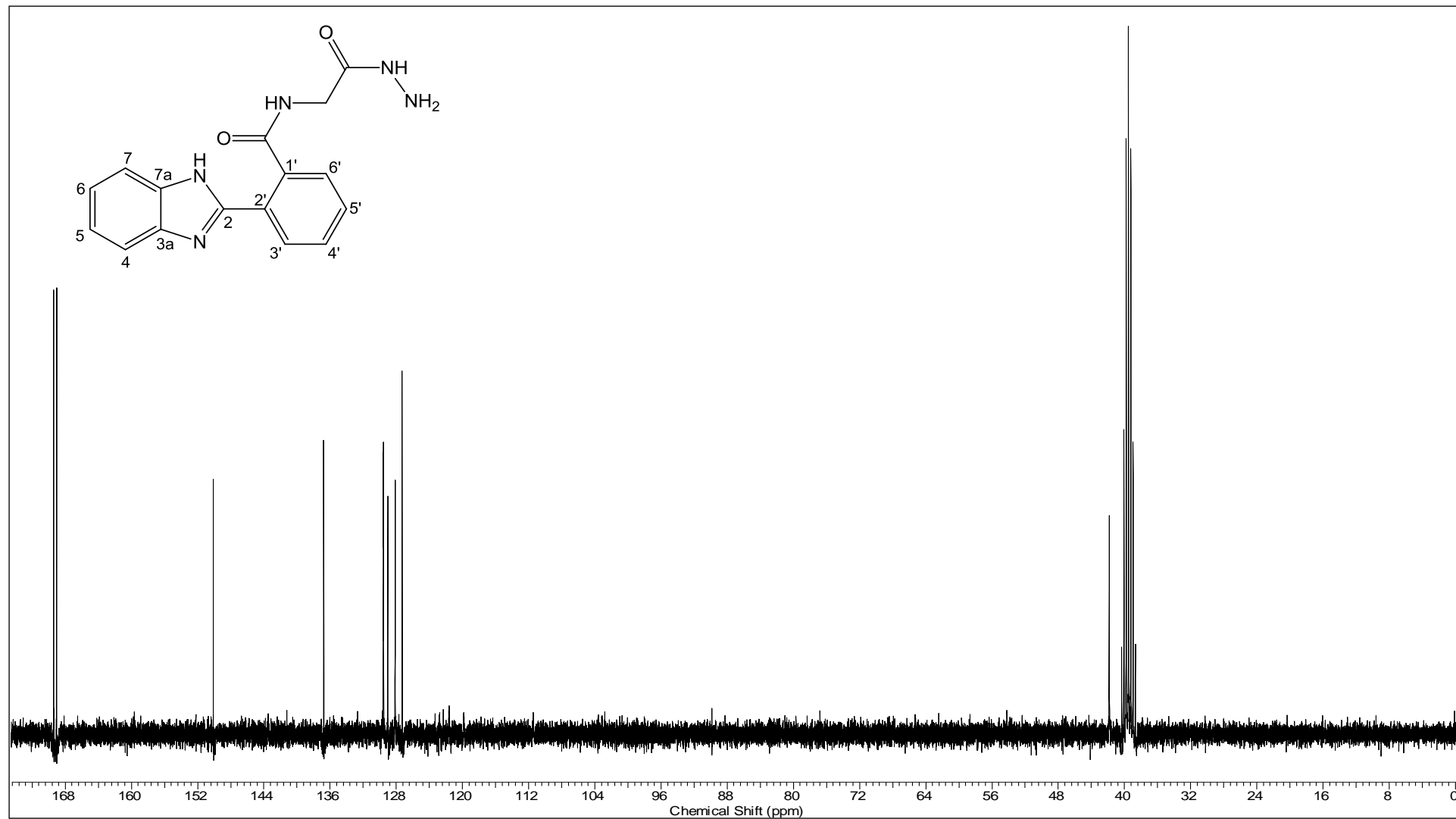


Figura A – 12: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **8**.



**(E, Z)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-N-(2-(2-benzilidenoidrazinil)-2-oxoetil)benzamida (10a)**

IV (filme de KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 3129; 1696; 1649; 749.  $^1\text{H-RMN}$  (300,06 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 4,06 e 4,51 (d,  $J = 5,9$  Hz, 2H); 7,20-8,26 (m, 13H); 8,10 e 8,35 (s, 1H); 9,14-9,21 (m, 1H); 11,85 (s, 1H)  $^{13}\text{C-RMN}$  (75,46 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 41,14; 42,20; 122,24; 127,02; 127,17; 127,69; 127,87; 128,10; 128,25; 128,91; 129,61; 129,83; 129,91; 130,03; 130,17; 130,27; 131,38; 133,91; 134,16; 135,97; 136,23; 144,74; 147,98; 149,90; 150,27; 166,42; 169,44; 169,74; 171,55.

**Figura A – 13:** Espectro de IV (pastilha KBr) do composto 10a.

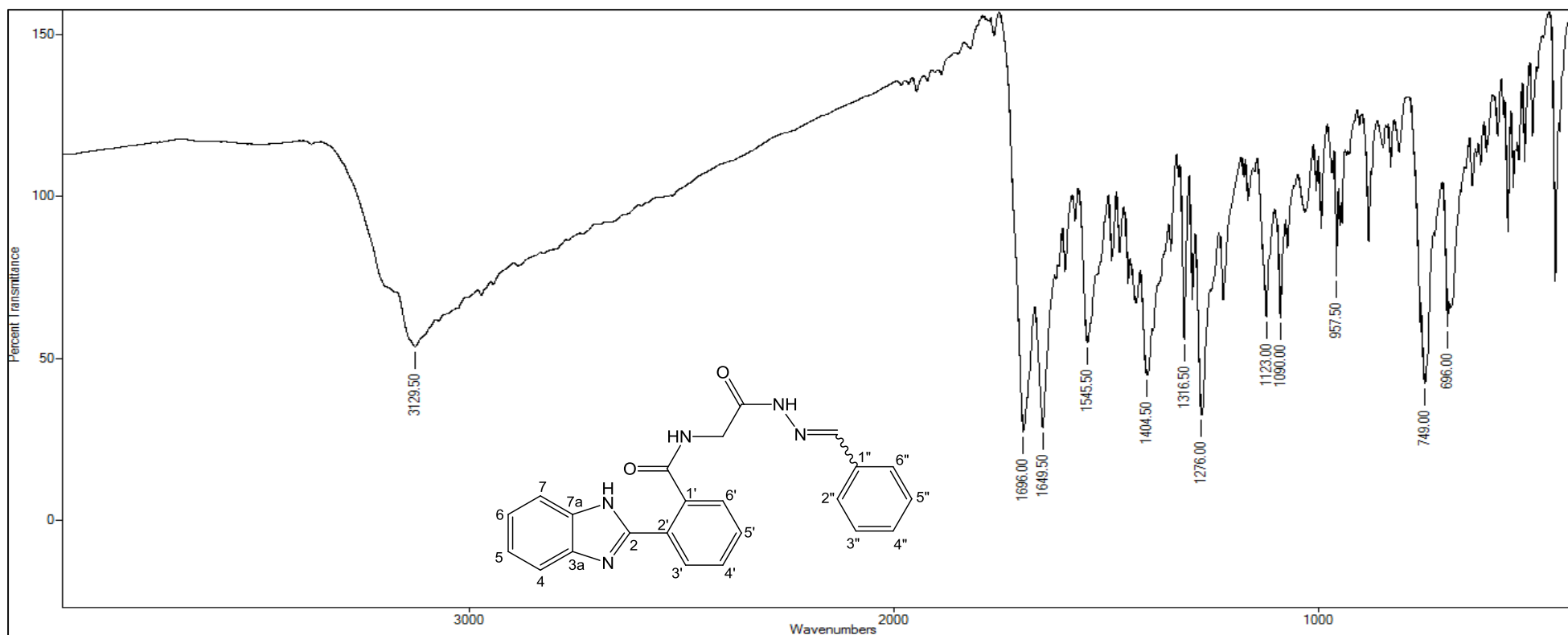


Figura A – 14: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300,06 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **10a**.

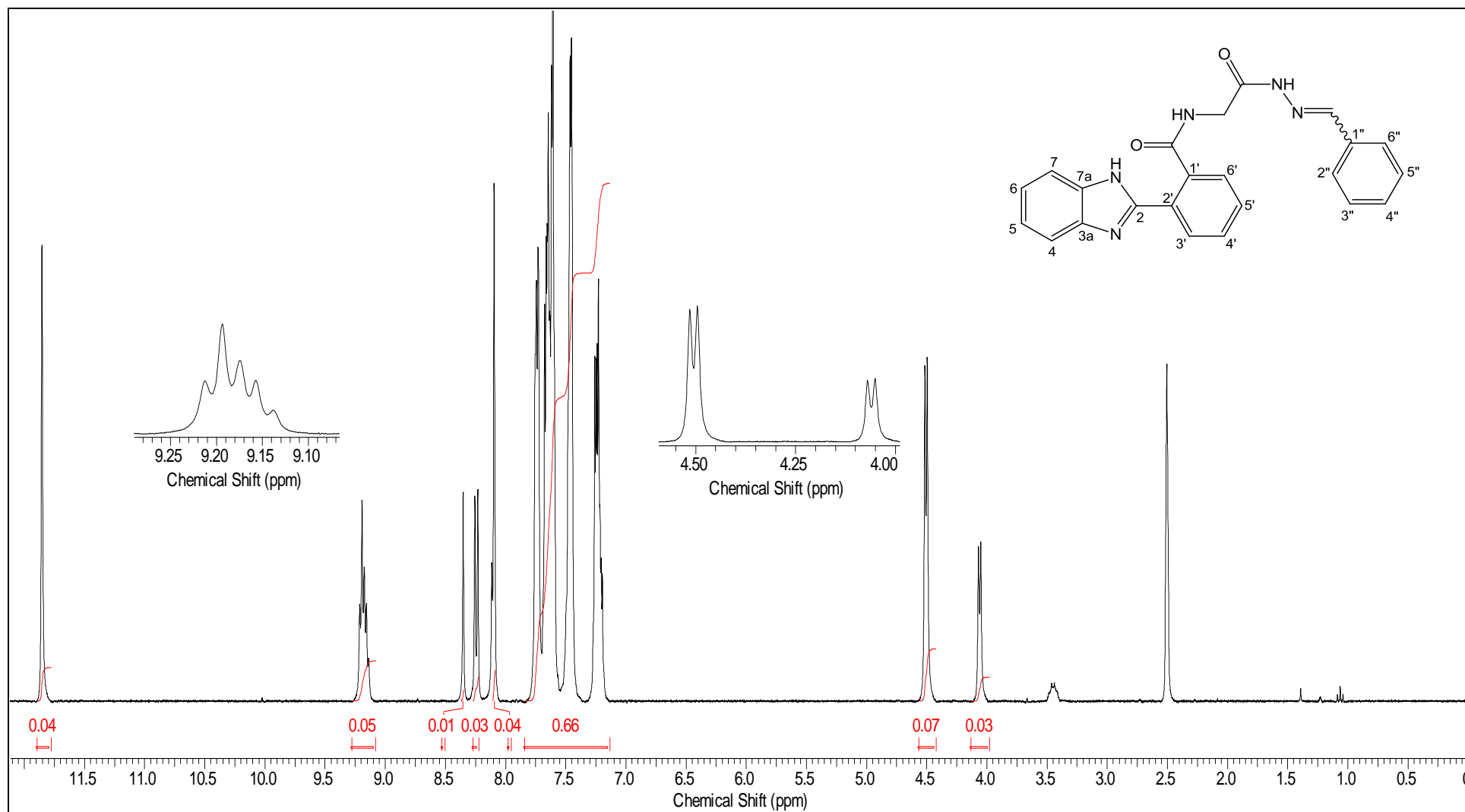
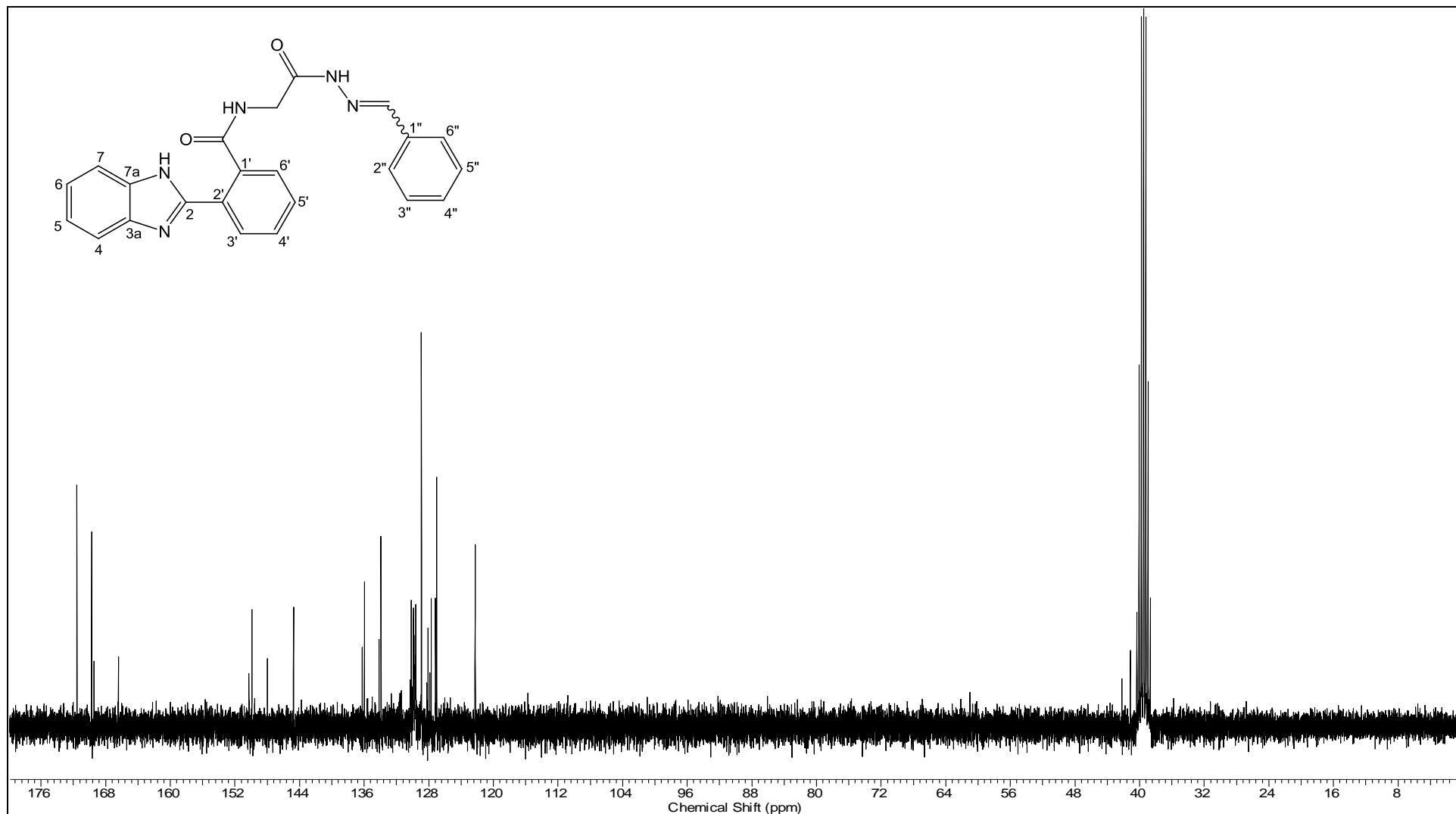


Figura A – 15: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 10a.



**(E, Z)-2-(1H-benzimidazo-2-il)-N-(2-(2-(4-metóxi-benzilideno)idrazinil)oxoetil)benzamida (10b)**

IV (filme de KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 1689; 1644; 1316; 745.  $^1\text{H-RMN}$  (300,06 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 3,67 e ,381 (2s, 3H); 4,03 e 4,07 (2d, J = 5,8 Hz, 1H); 7,01-8,26 (m, 12H); 8,03 e 8,28 (2s, 1H); 9,12 e 9,16 (2t, J = 5,8 Hz, 1H); 11,70 e 11,71 (2s, 1H).  $^{13}\text{C-RMN}$  (75,46 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 41,54; 42,57; 55,80; 114,83; 126,94; 127,12; 128,19; 128,47; 128,64; 129,09; 129,23; 129,98; 130,29; 131,88; 136,40; 145,13; 150,29; 151,73; 170,24; 171,78.

**Figura A – 16:** Espectro de IV (pastilha KBr) do composto **10b**.

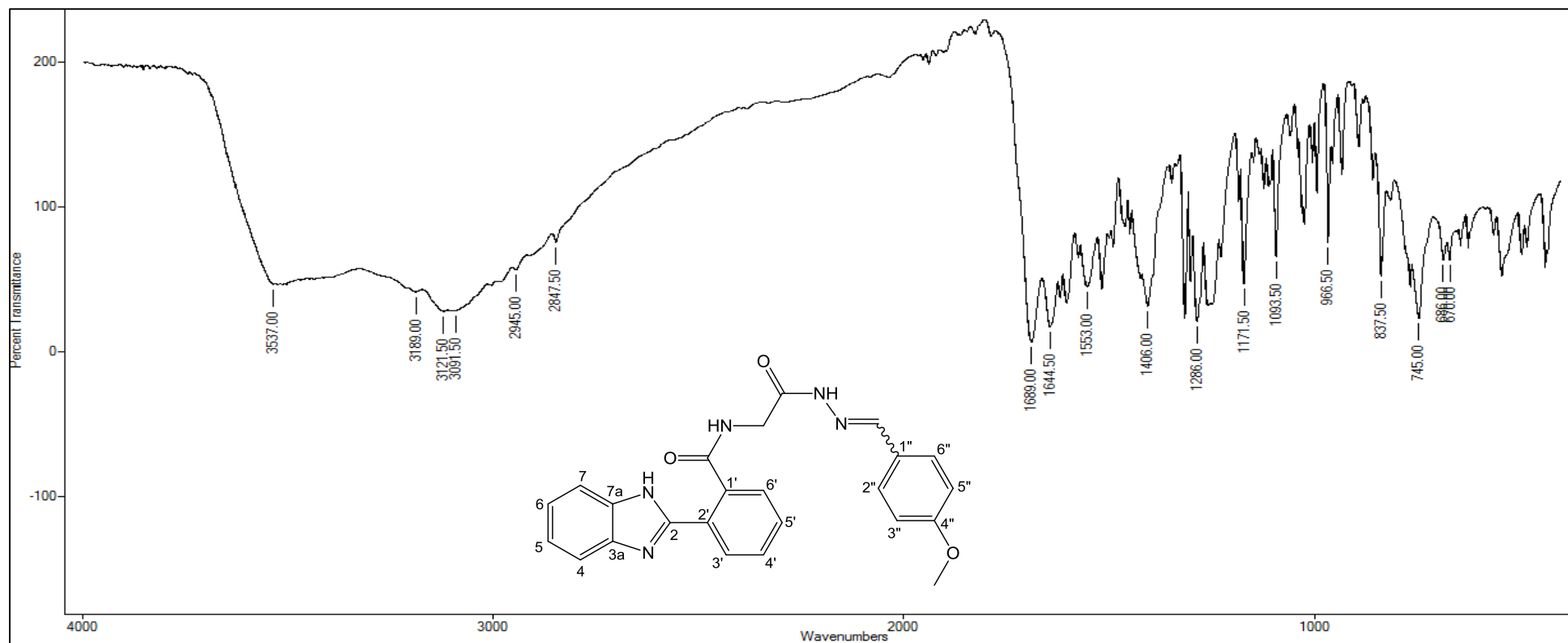


Figura A – 17: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300,06 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **10b**.

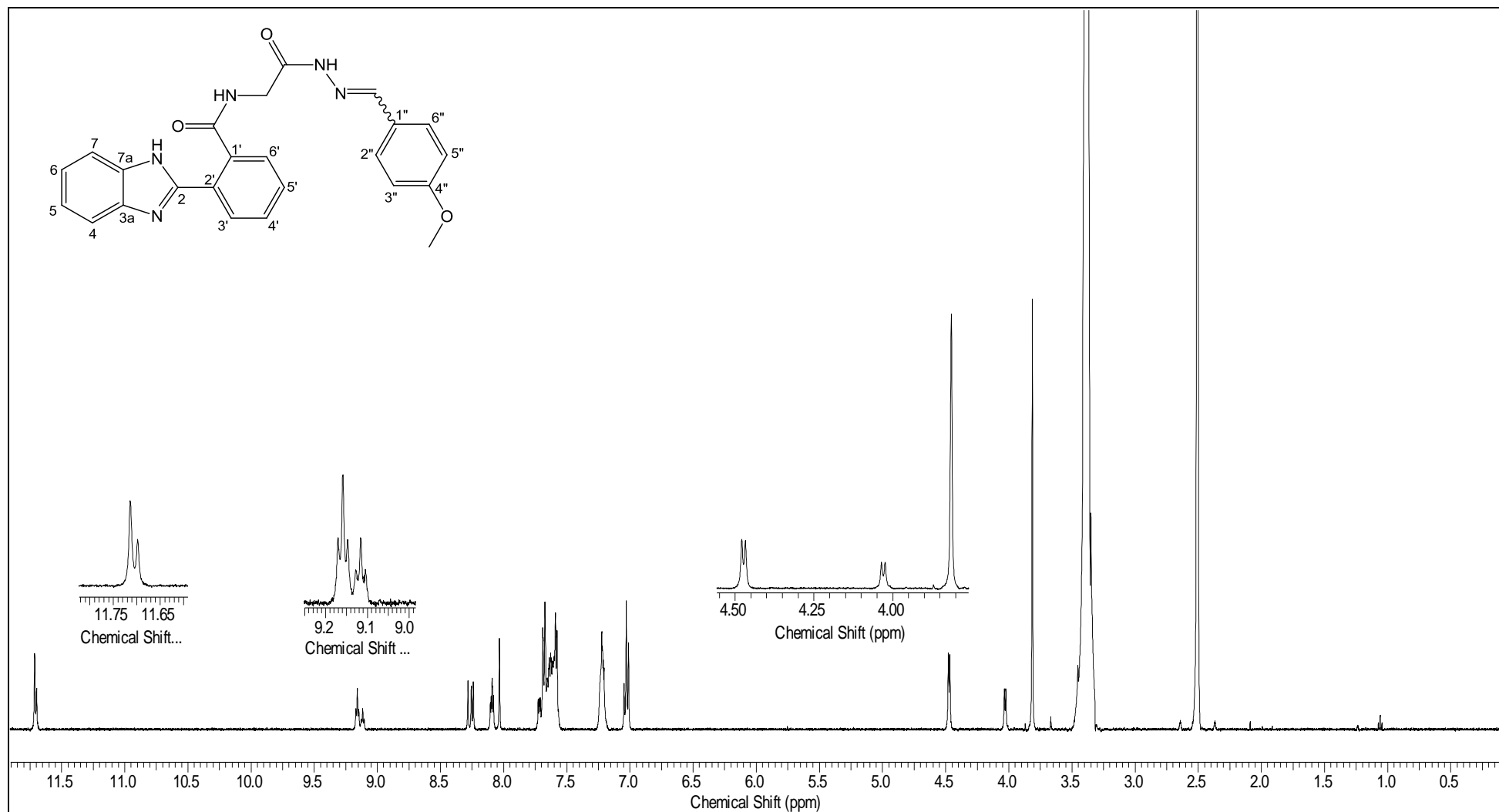
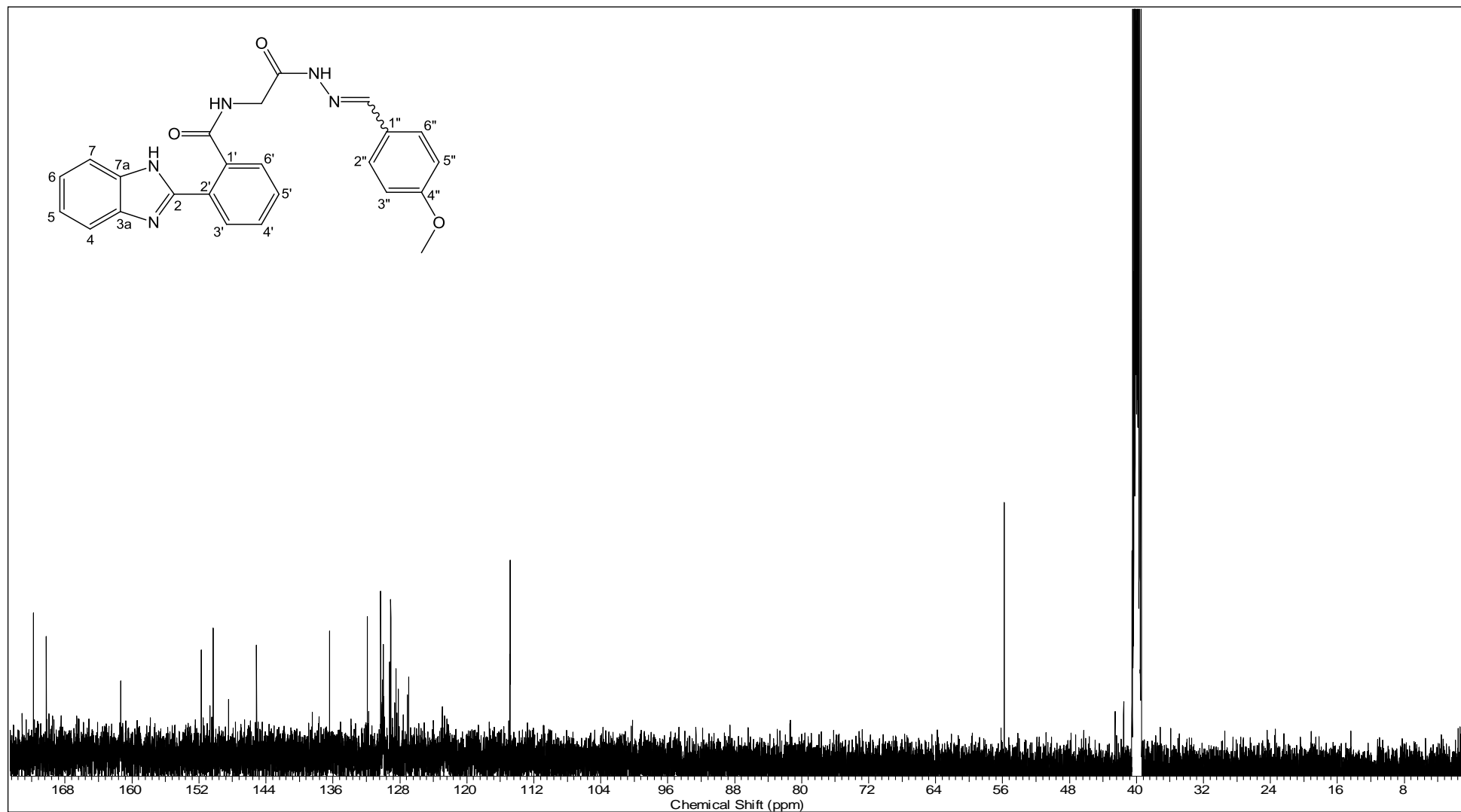


Figura A – 18: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **10b**.





**(E, Z)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-N-(2-(2-(2-nitro-benzilideno)idrazinil)oxoetil)benzamida (10c)**

**IV** (filme de KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 1690; 1647; 1560; 1344; 747.  $^1\text{H-RMN}$  (300,06 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 4,06 e 4,47 (2d,  $J = 5,6$  Hz, 2H); 7,21-8,22 (m, 12H); 8,44 e 8,71 (2s, 1H); 9,12-9,18 (m, 1H); 12,10 e 12,12 (2s, 1H).  $^{13}\text{C-RMN}$  (75,46 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 41,17; 42,28; 122,33; 127,03; 127,74; 128,16; 129,69; 129,91; 130,02; 131,20; 131,39; 131,61; 133,12; 135,99; 136,19; 140,72; 143,72; 149,98; 150,30; 166,64; 169,42; 169,68; 171,66.

**Figura A – 19:** Espectro de IV (pastilha KBr) do composto 10c.

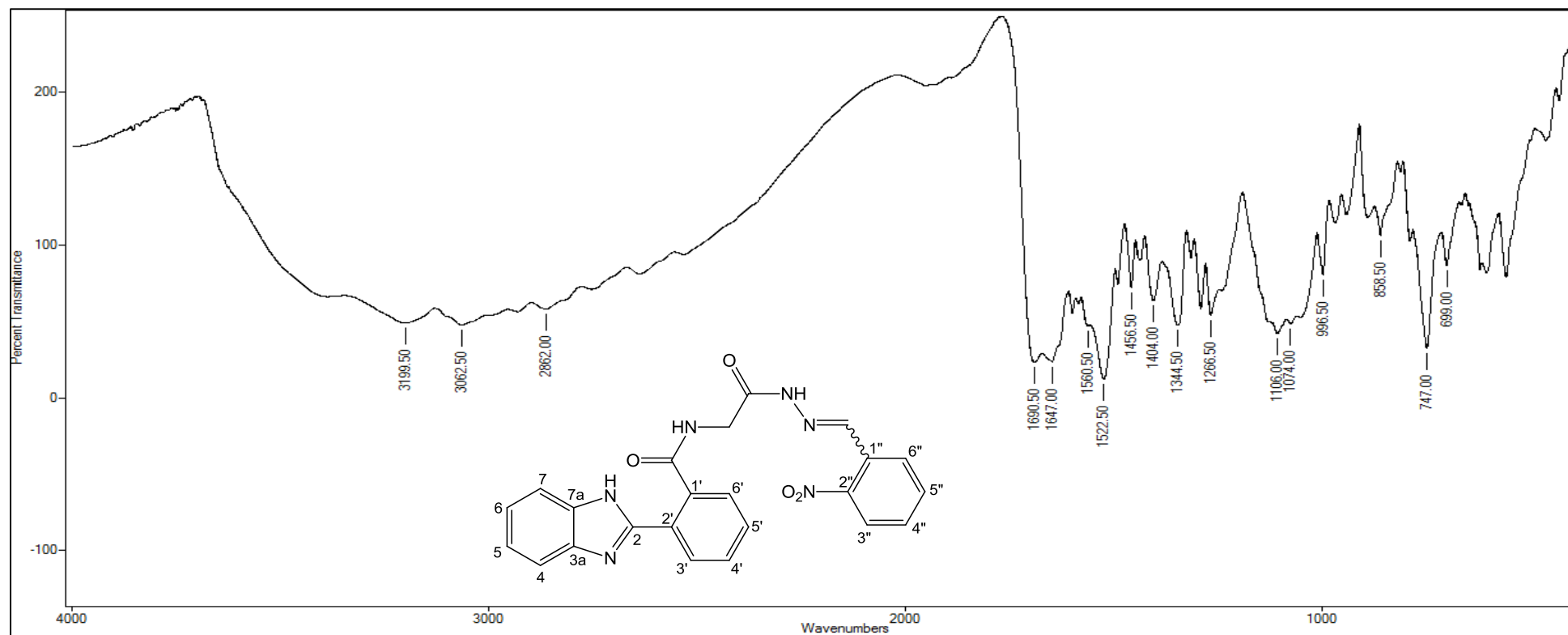


Figura A – 20: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300,06 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **10c**.

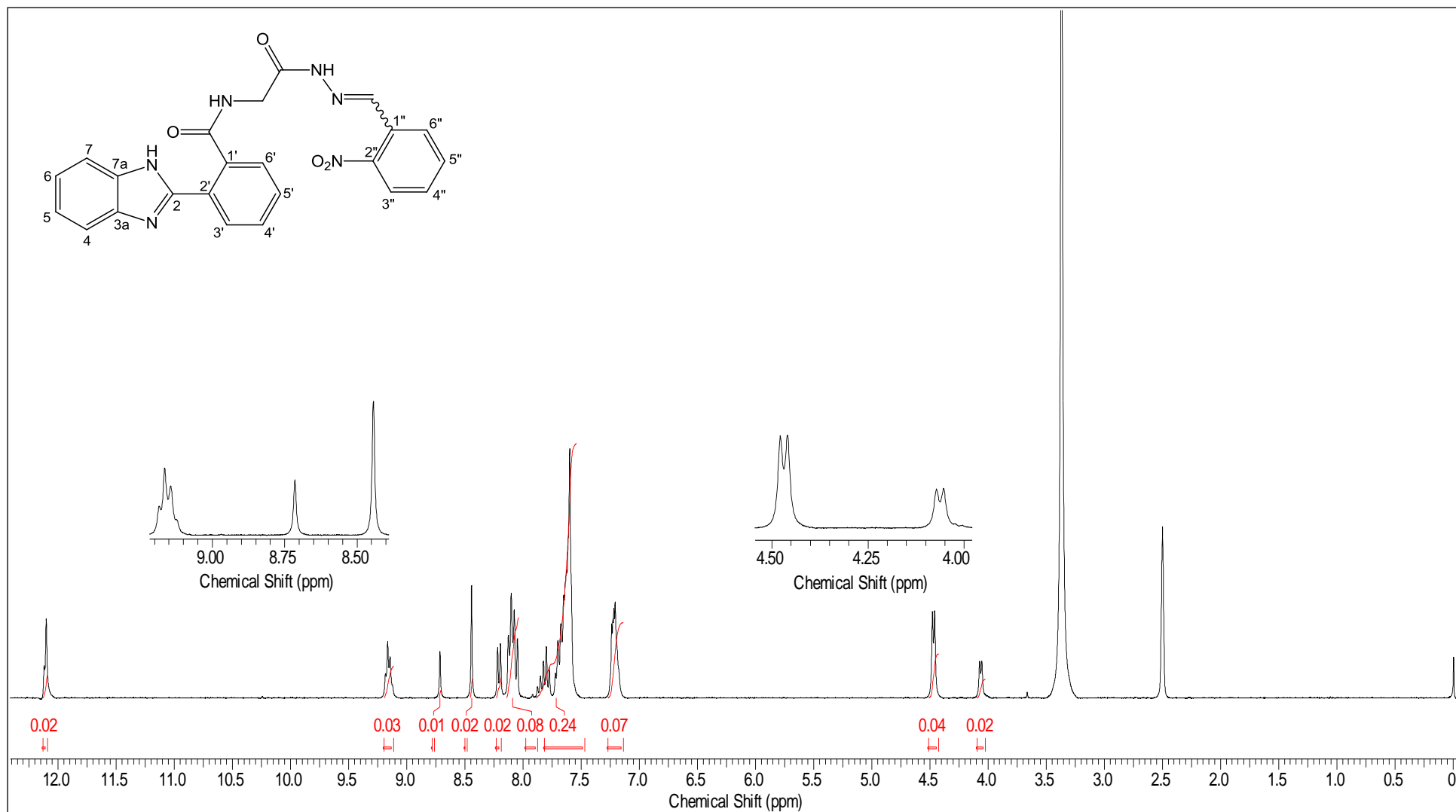
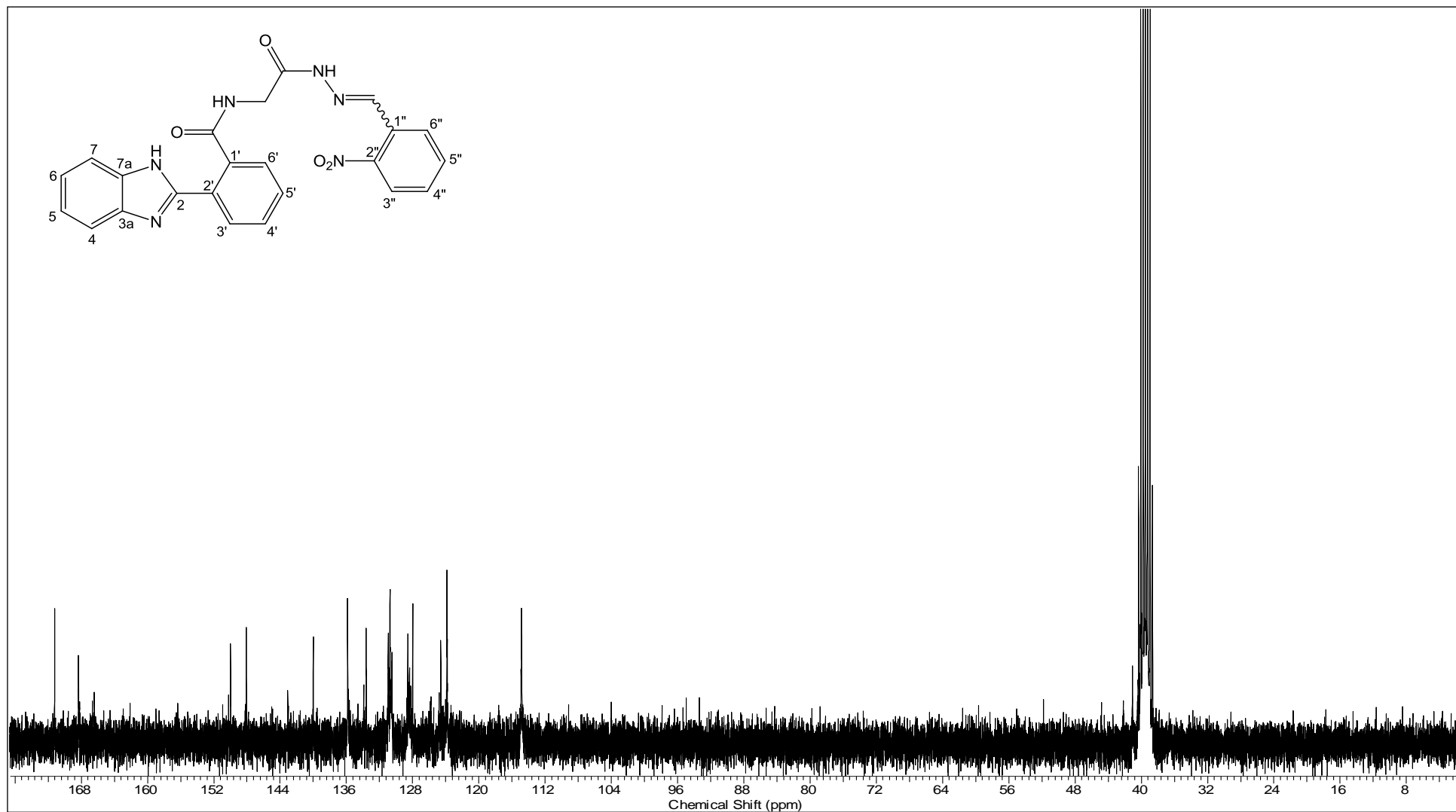


Figura A – 21: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 10c.



**(E, Z)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-N-(2-(2-(4-fluor-benzilideno)idrazinil)oxoetil)benzamida (10d)**

**IV** (filme de KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 1691; 1648; 1400; 1301; 754.  $^1\text{H-RMN}$  (300,06 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 4,03 e 4,47 (2d,  $J = 5,9$  Hz, 2H); 7,24-8,20 (m, 12H); 8,06 e 8,31 (2s, 1H); 9,16-9,19 (m, 1H); 11,81 (s, 1H).  $^{13}\text{C-RMN}$  (75,46 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 41,13; 42,17; 115,83; 116,12; 123,15; 126,54; 128,23; 129,17; 129,28; 130,18; 130,34; 130,56; 131,14; 131,34; 132,08; 135,93; 143,47; 146,70; 148,91; 161,50; 164,78; 166,24; 168,81; 168,95; 170,31; 171,26; 172,84.

**Figura A – 22:** Espectro de IV (pastilha KBr) do composto 10d.

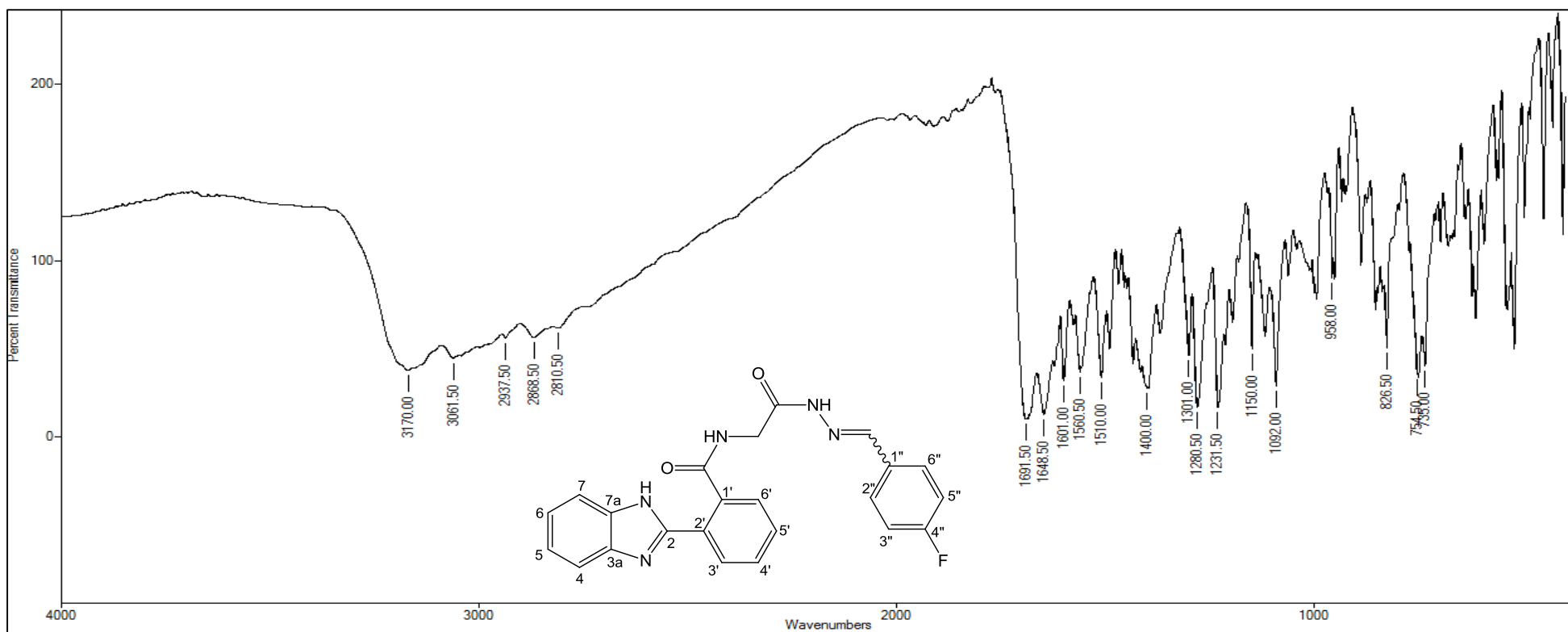


Figura A – 23: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300,06 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **10d**.

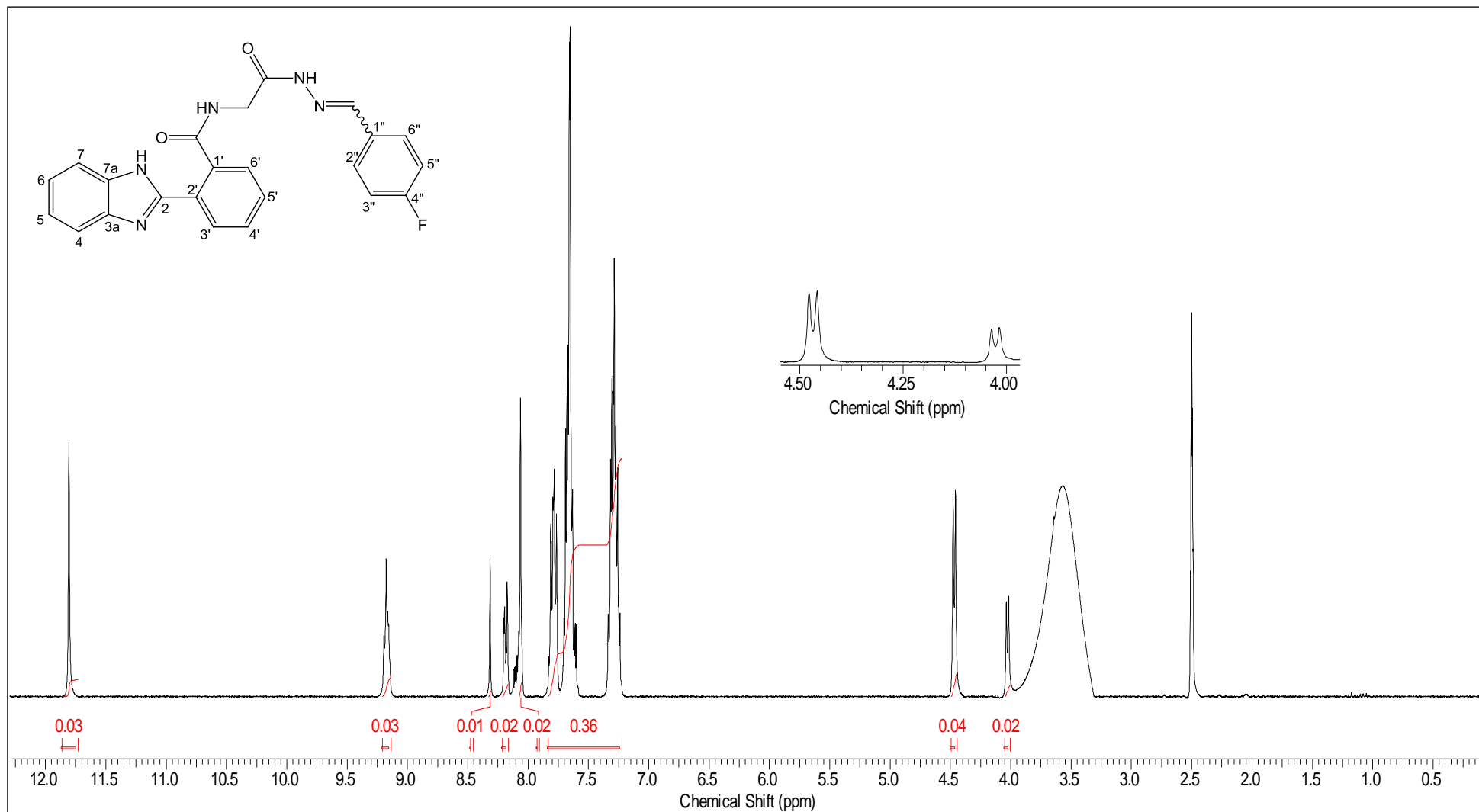
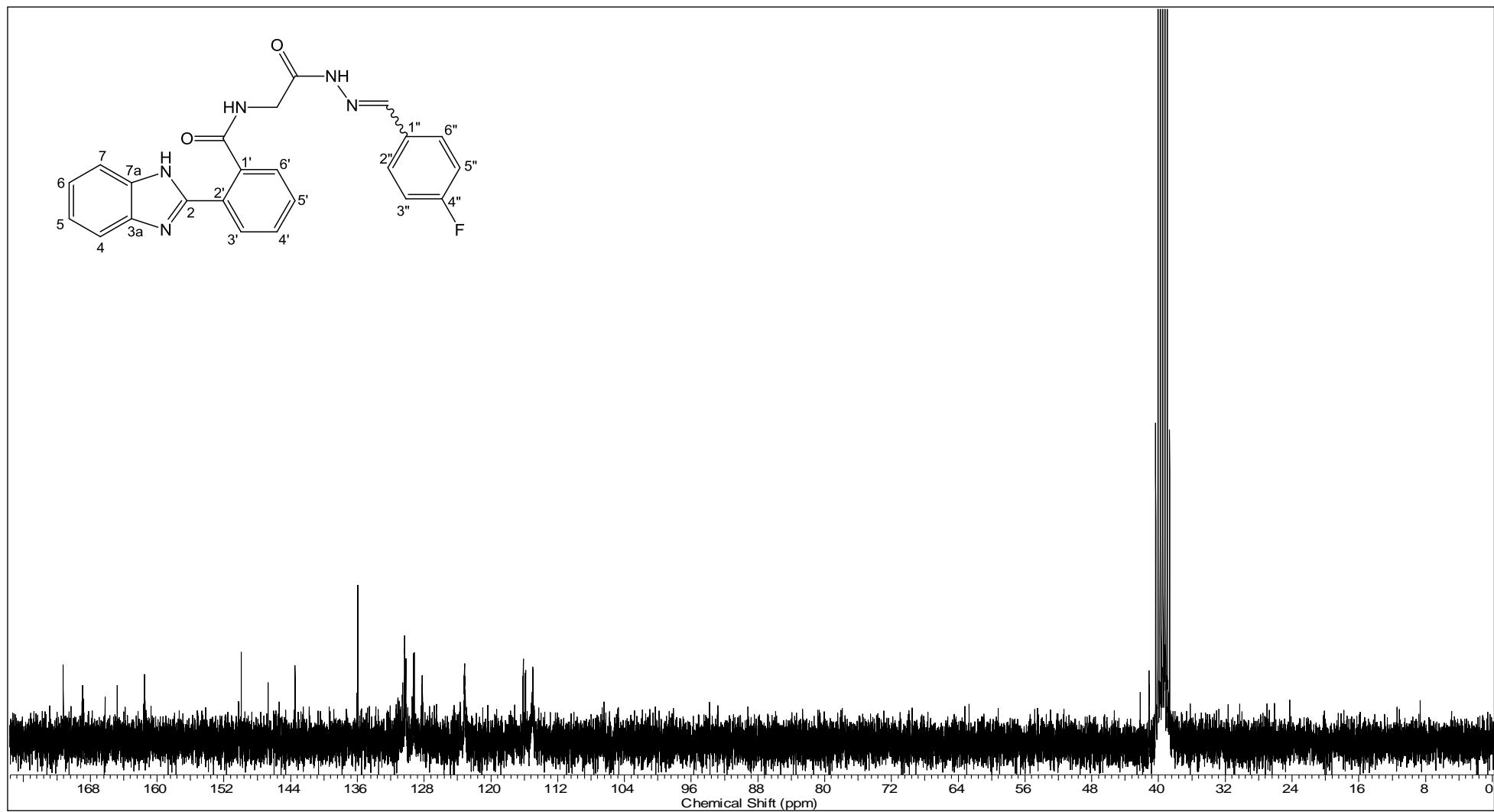


Figura A – 24: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 10d.



**(E, Z)-2-(1H-benzimidazo-2-il)-N-(2-(2-(2-cloro-benzilideno)idrazinil)2-oxoetil)benzamida (10e)**

IV (filme de KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 1700; 1647; 743.  $^1\text{H-RMN}$  (300,06 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 4,04 e 4,49 (2d,  $J = 5,9$  Hz, 2H); 7,18-8,20 (m, 12H); 8,45 e 8,74 (2s, 1H); 9,10-9,16 (m, 1H); 11,96 e 12,02 (2s, 1H).  $^{13}\text{C-RMN}$  (75,46 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 41,17; 42,28; 122,33; 127,03; 127,74; 128,16; 129,69; 129,91; 130,01; 131,20; 131,39; 131,61; 131,75; 133,12; 135,99; 136,19; 140,72; 143,72; 149,98; 150,30; 166,64; 169,42; 169,68; 171,66.

**Figura A – 25:** Espectro de IV (pastilha KBr) do composto 10e.

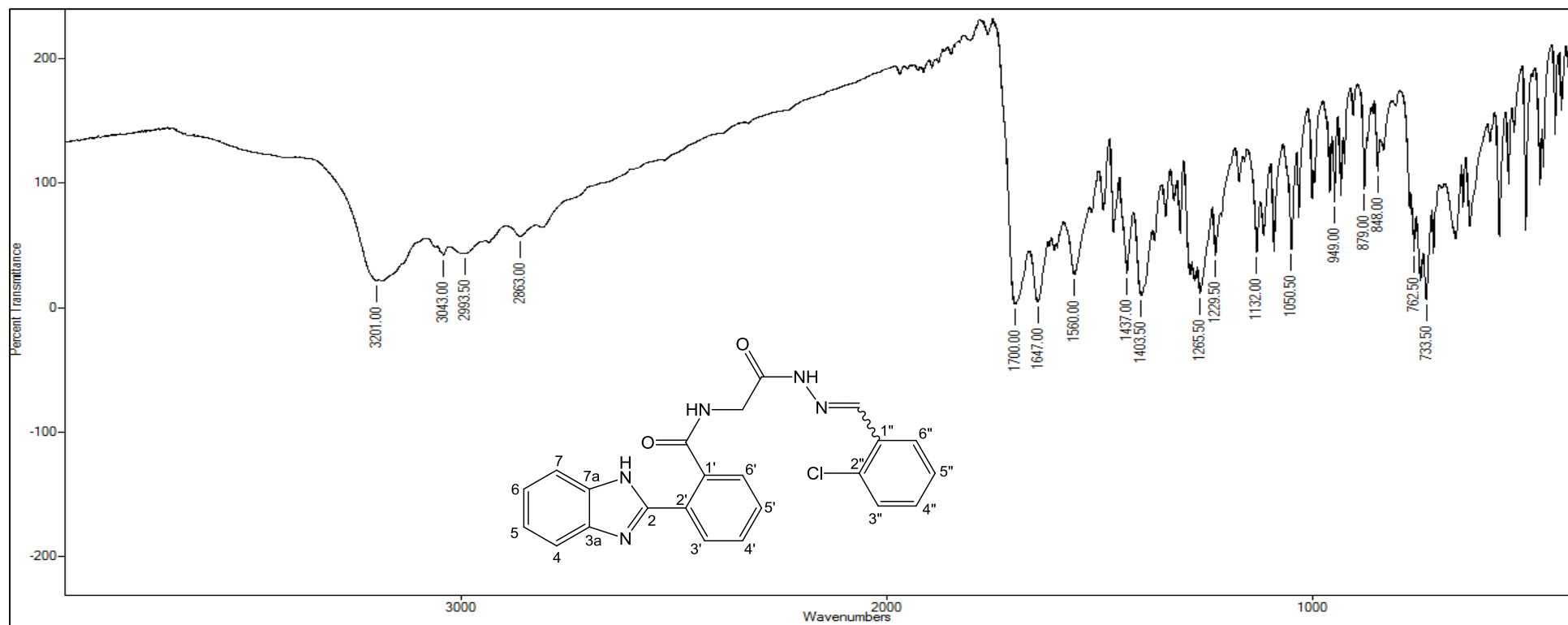


Figura A – 26: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300,06 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **10e**.

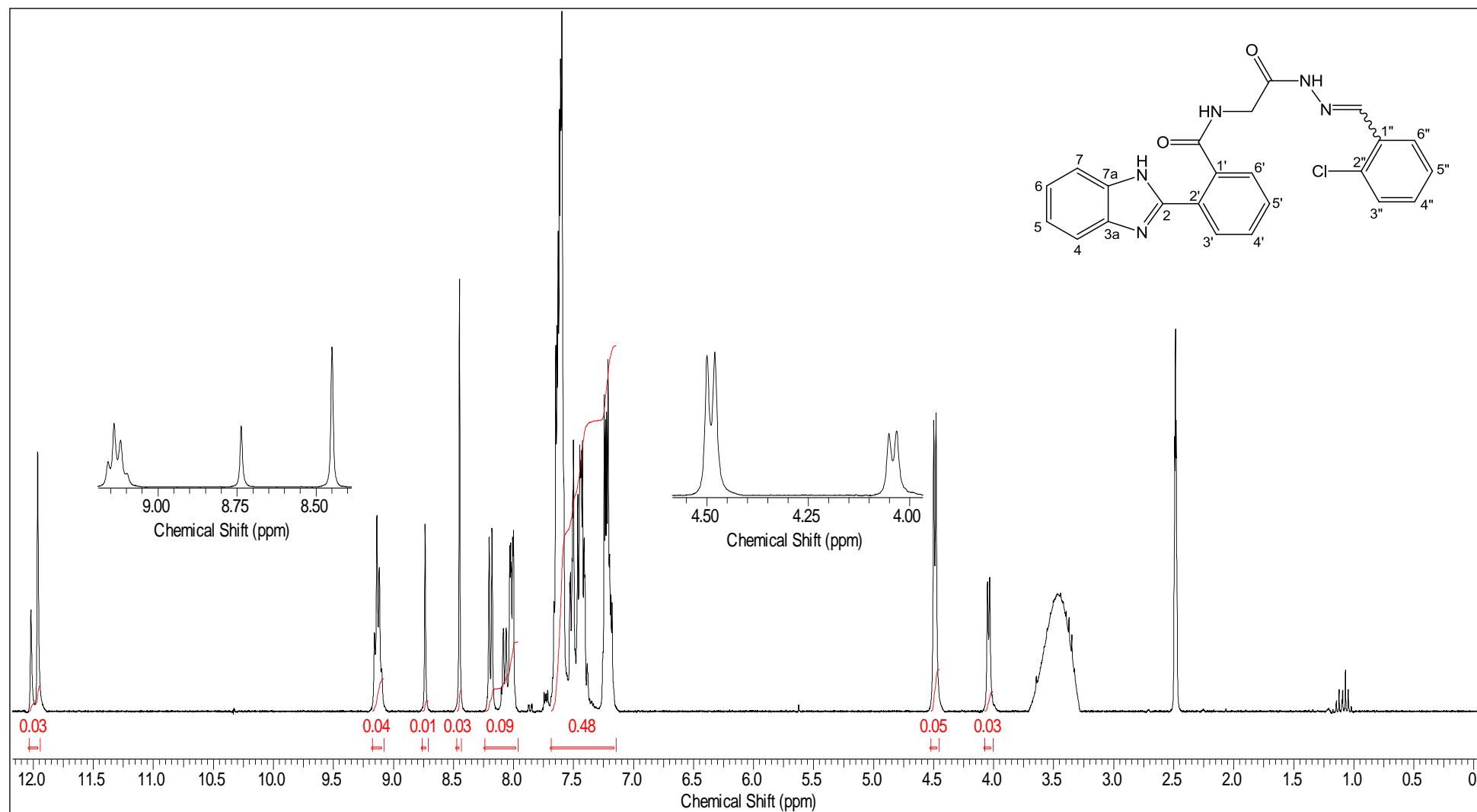
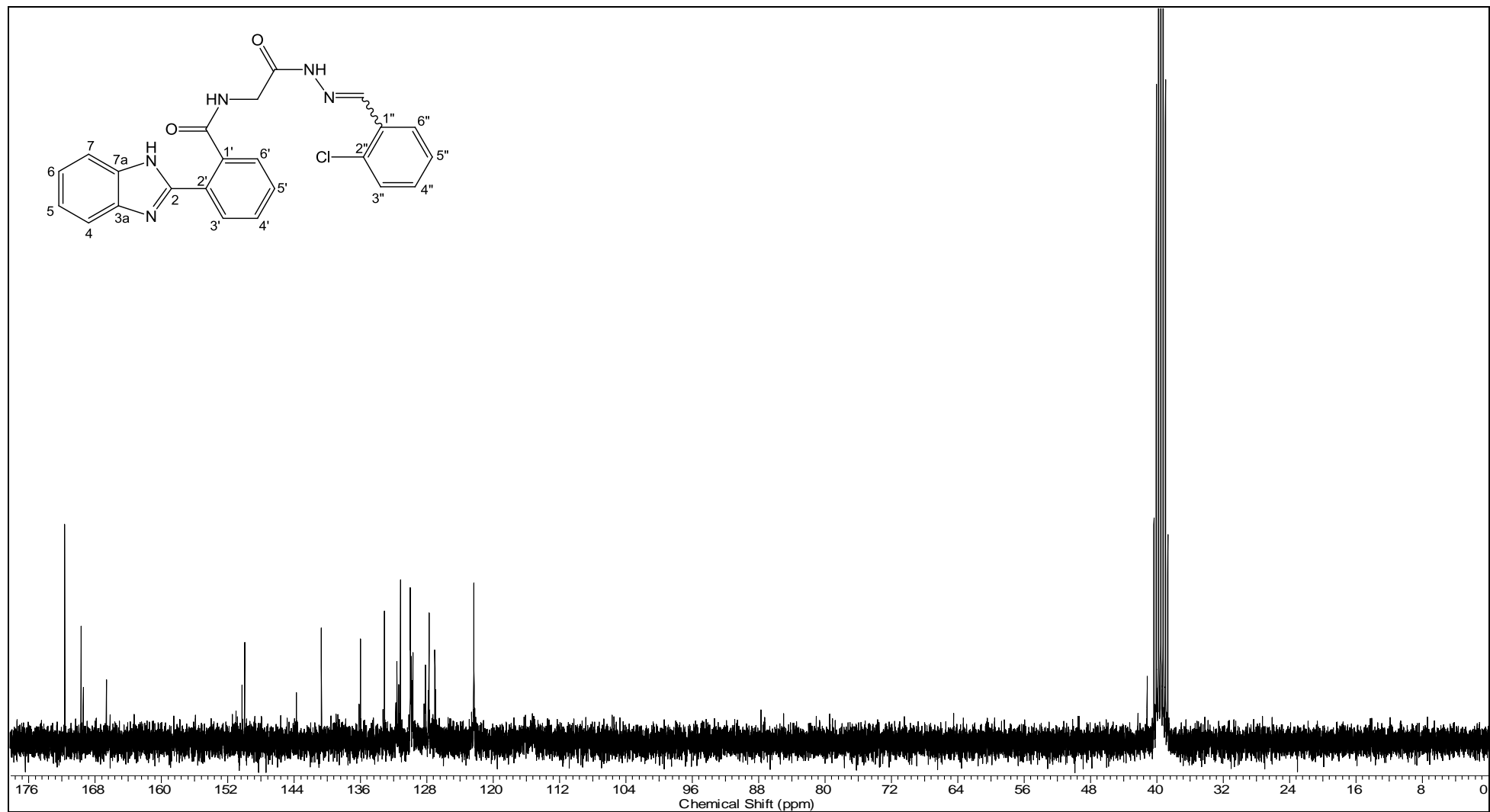




Figura A – 27: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 10e.



**(E, Z)-2-(1H-benzimidazol-2-il)-N-(2-oxo-2-(2-(tiofeno-2-ilmetileno)idrazinil)etil)benzamida (10f)**

IV (filme de KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 1660; 1300; 753.  $^1\text{H-RMN}$  (300,06 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 3,99 e 4,35 (2s,  $J = 5,6$  Hz, 2H); 7,11-8,13 (m, 11H); 8,22 e 8,55 (2s, 1H); 9,16 e 9,22 (2t,  $J = 5,6$  Hz, 1H); 11,68 e 11,71 (2s, 1H).  $^{13}\text{C-RMN}$  (75,46 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  = 40,89; 42,20; 114,83; 123,78; 123,91; 125,91; 125,53; 127,95; 128,02; 128,33; 128,73; 129,73; 129,11; 130,43; 130,66; 130,85; 130,97; 131,21; 135,61; 135,86; 135,92; 138,61; 138,97; 139,55. 142,92; 149,83; 150,17; 165,93; 168,24; 170,50.

**Figura A – 28:** Espectro de IV (pastilha KBr) do composto 10f.

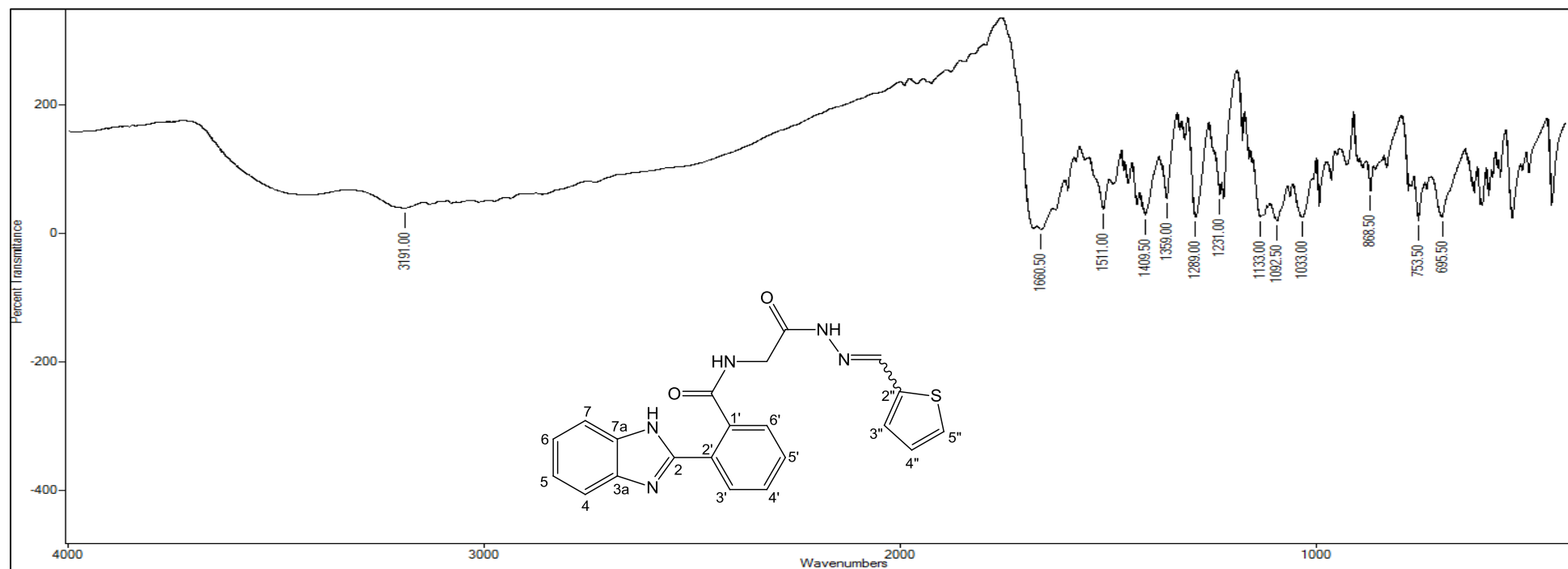


Figura A – 29: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300,06 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 10f.

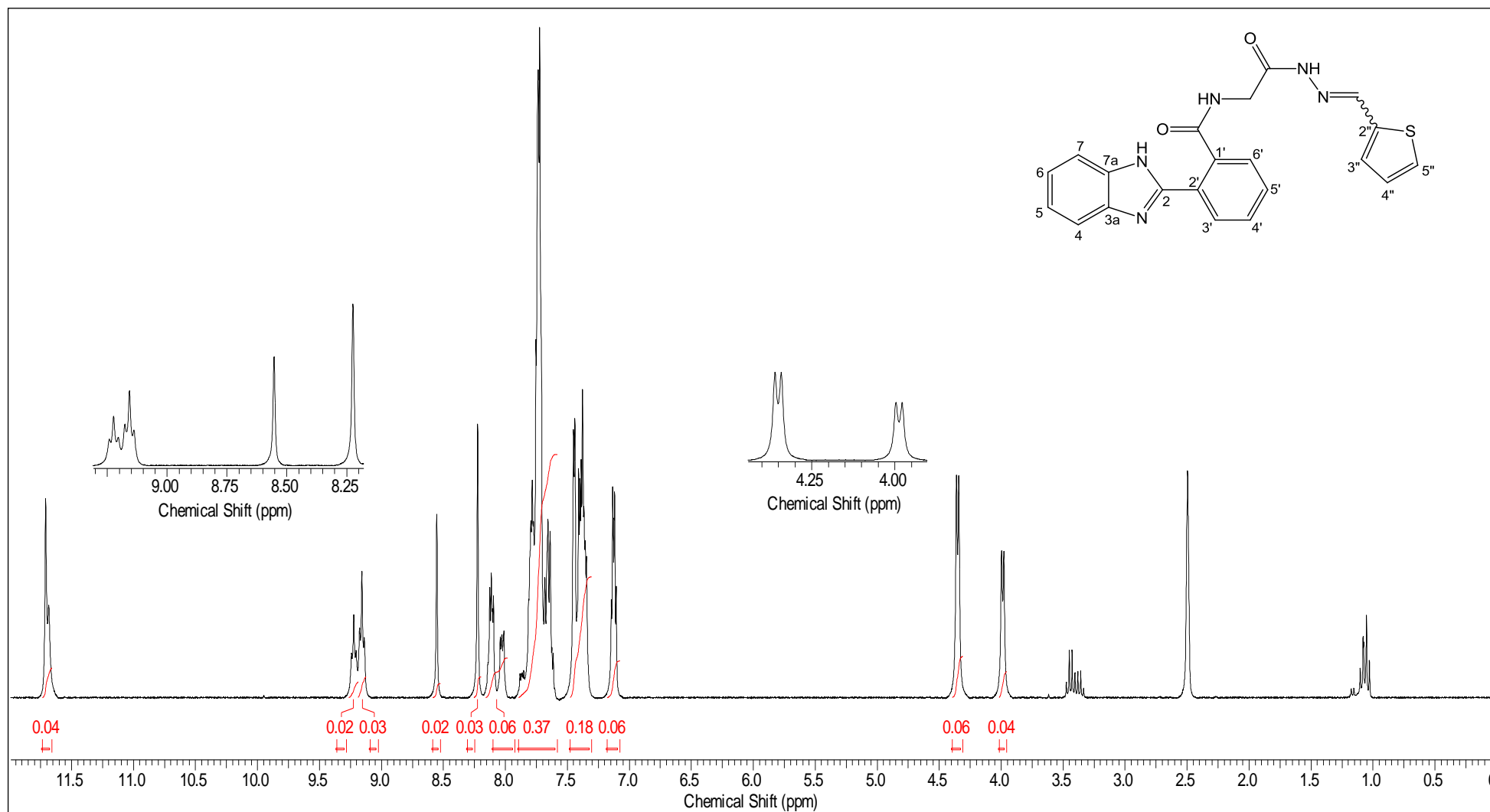
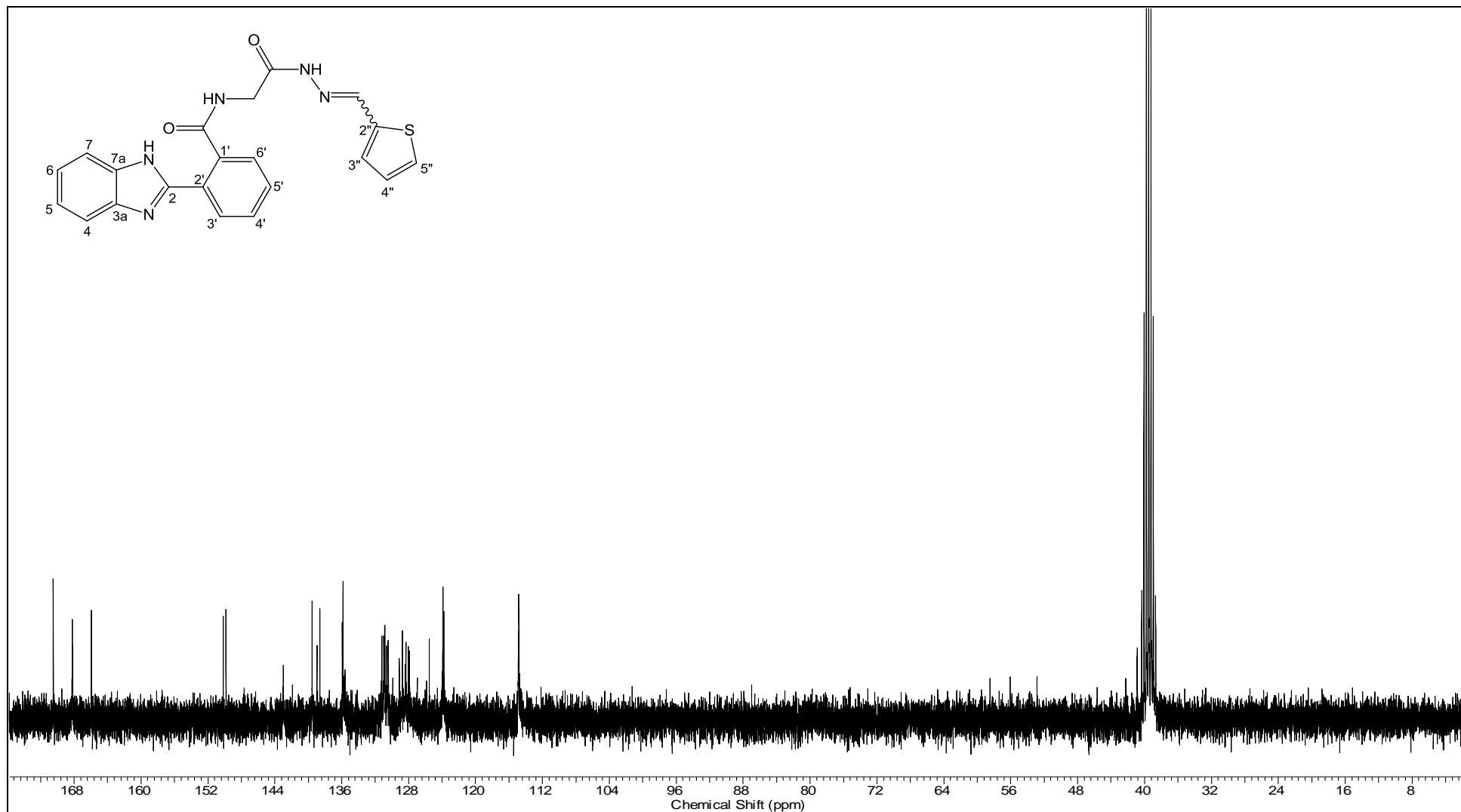


Figura A – 30: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 10f.



### Ácido 2-(1,5-dimetil-benzimidazol-2-il)benzóico (12)

IV (filme de KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 3069; 2426; 1695; 1314.  $^1\text{H-RMN}$  (300,06 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 2,44 (s, 3H); 3,53 (s, 3H); 7,11-8,03 (m, 7H).  $^{13}\text{C-RMN}$  (75,46 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 21,68; 30,91; 110,24; 119,08; 123,89; 130,39; 131,90; 132,23; 132,89; 134,22; 167,93.

Figura A – 31: Espectro de IV (pastilha KBr) do composto 12.

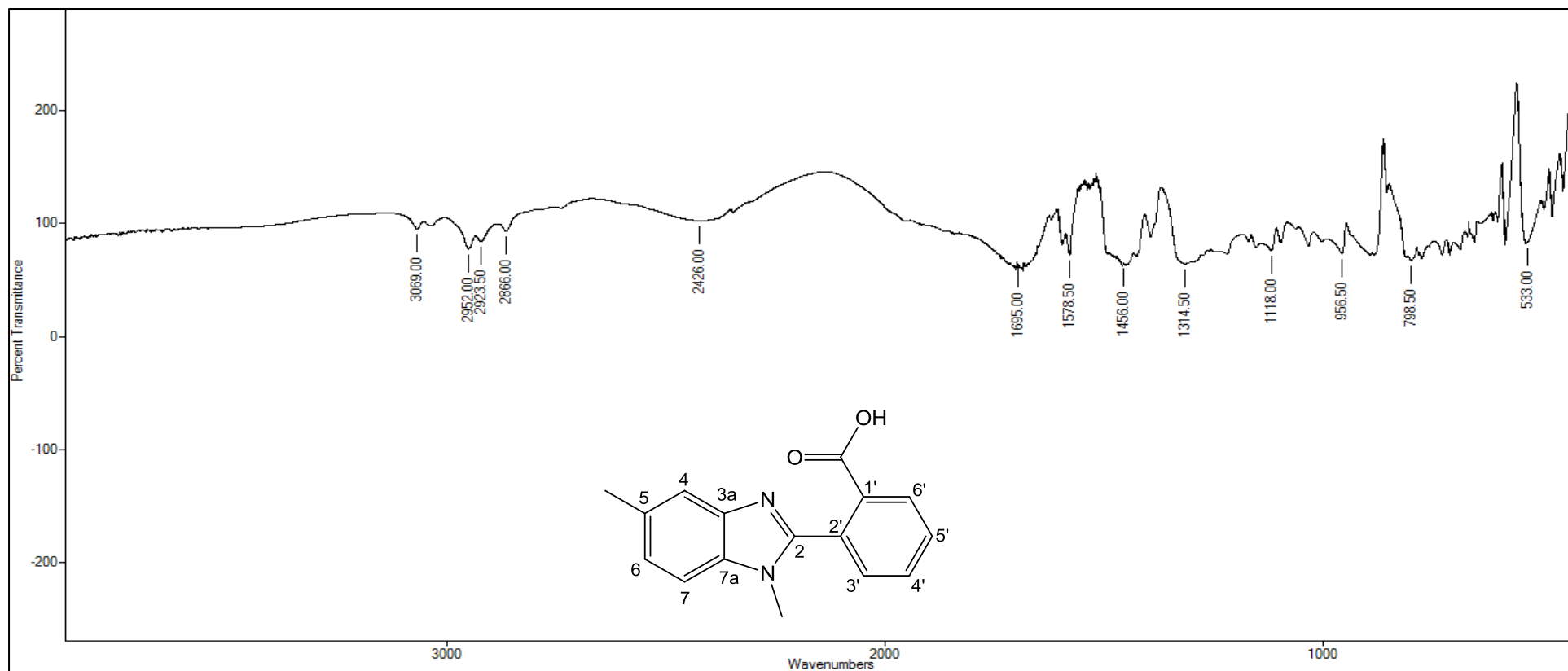


Figura A – 32: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300,06 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 12.

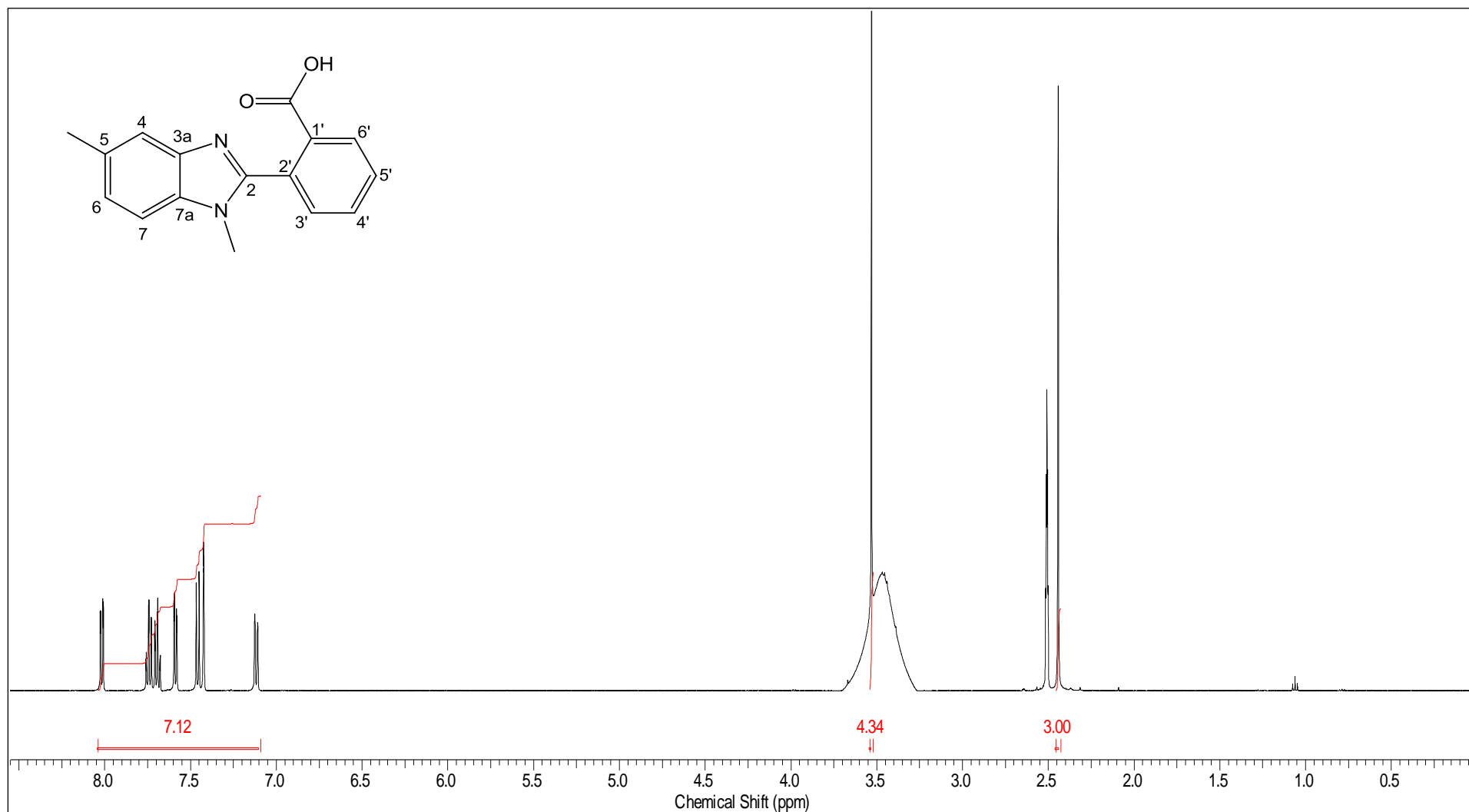
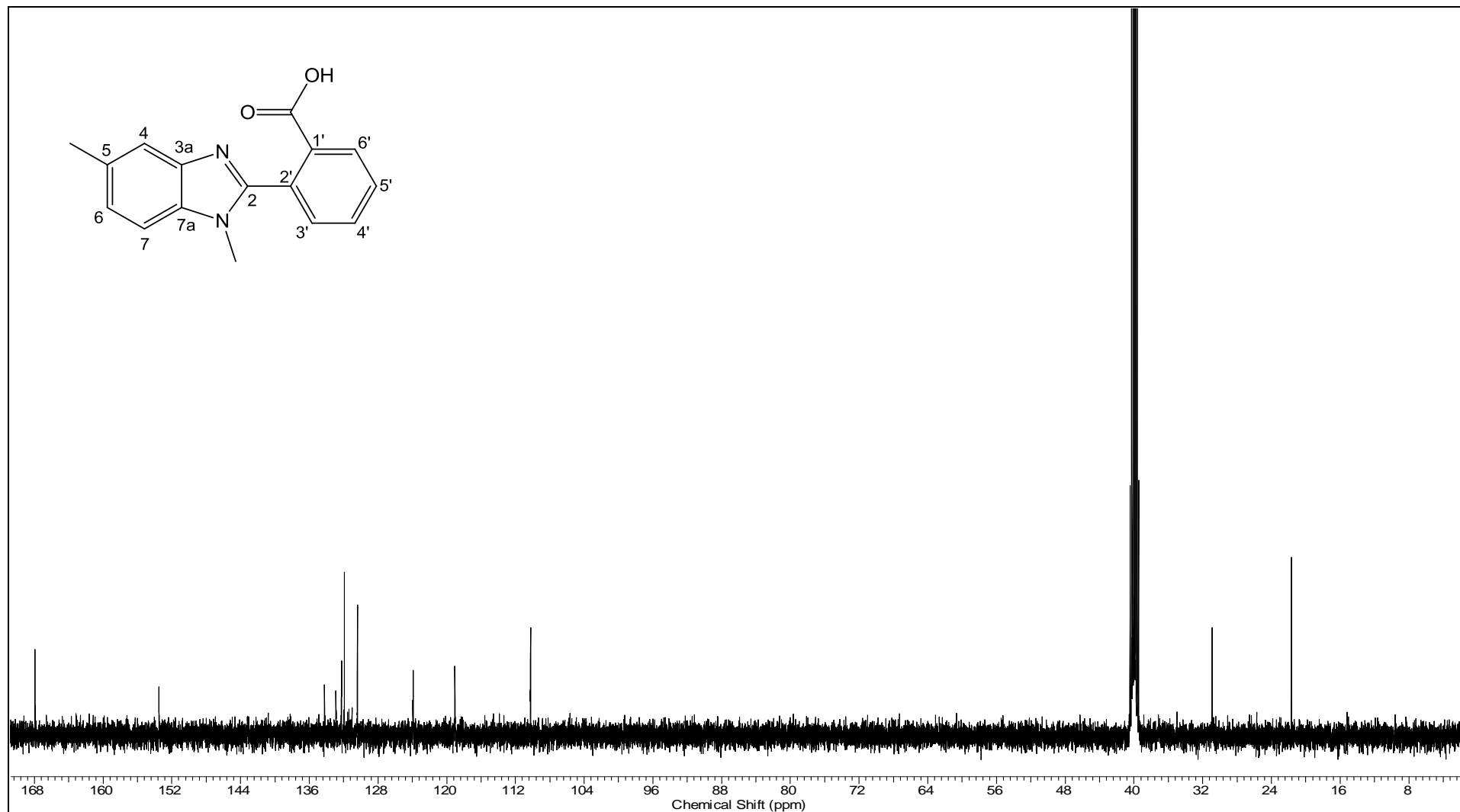


Figura A – 33: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 12.



**Ácido 2-(1-metil-benzimidazol-2-il)benzóico (12')**

IV (filme de KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 3079; 2423; 1695.  $^1\text{H-RMN}$  (300,06 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 3,56 (s, 3H); 7,23-8,04 (m, 8H).  $^{13}\text{C-RMN}$  (75,46 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 30,90; 110,70; 119,29; 122,05; 122,58 130,43; 130,49; 131,31; 131,94; 132,32; 132,84; 136,01; 142,86; 153,67; 167,89.

**Figura A – 34:** Espectro de IV (pastilha KBr) do composto 12'

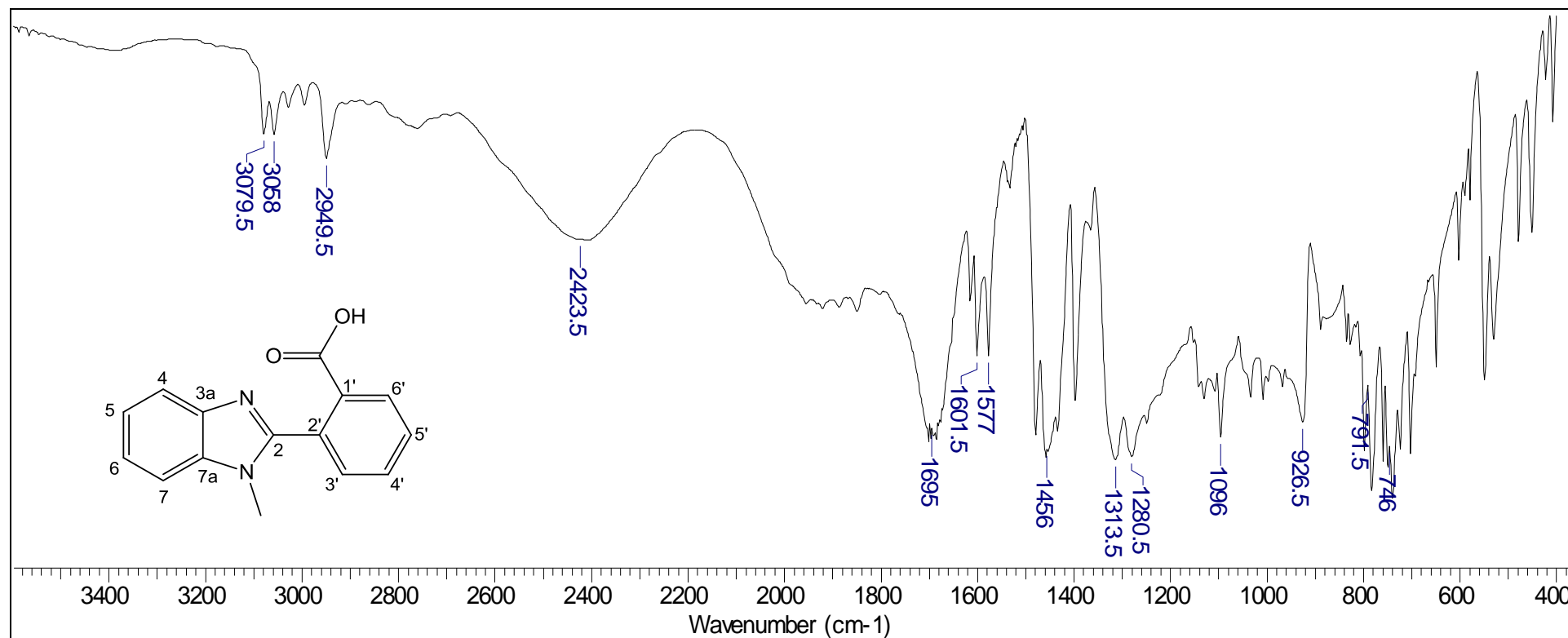
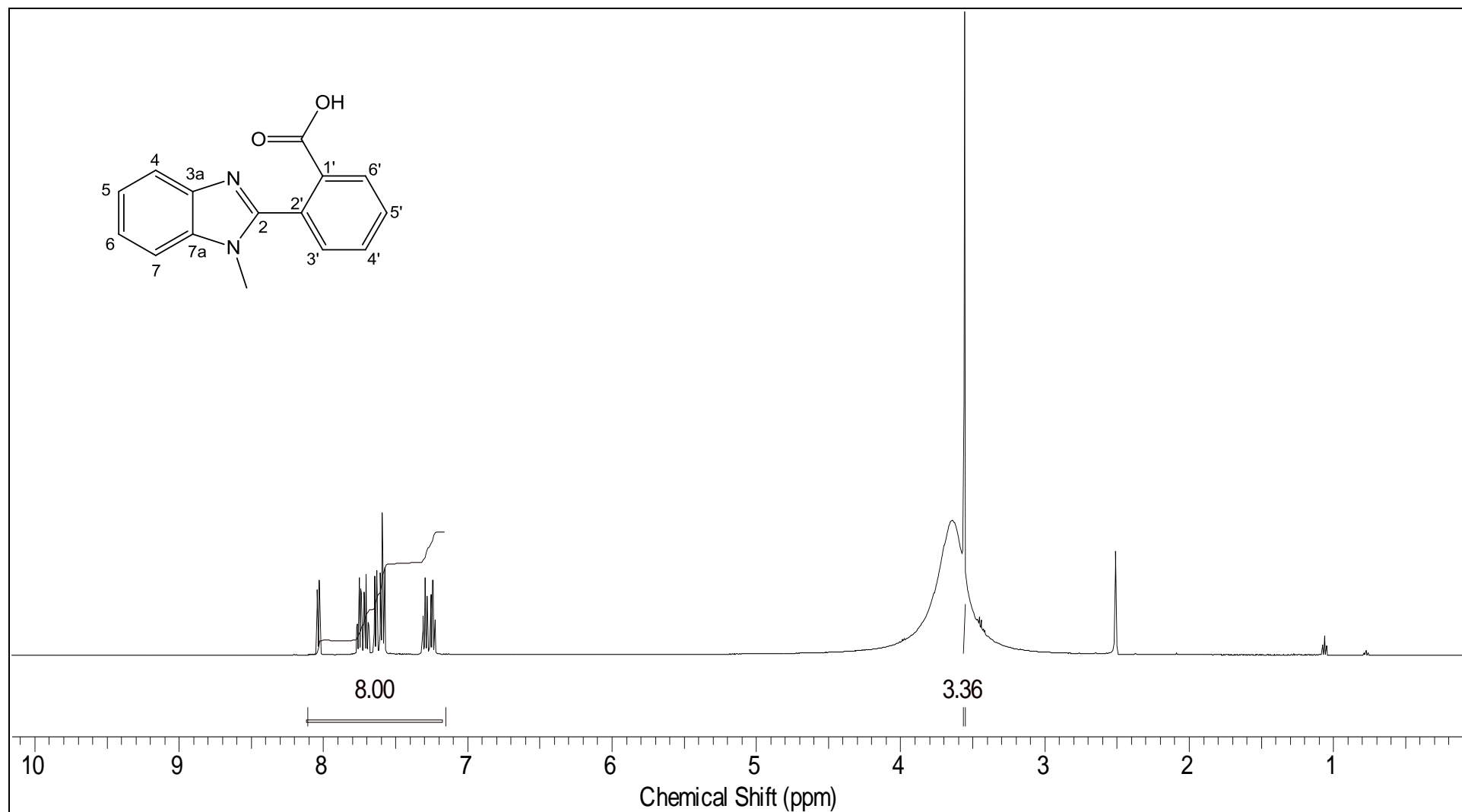
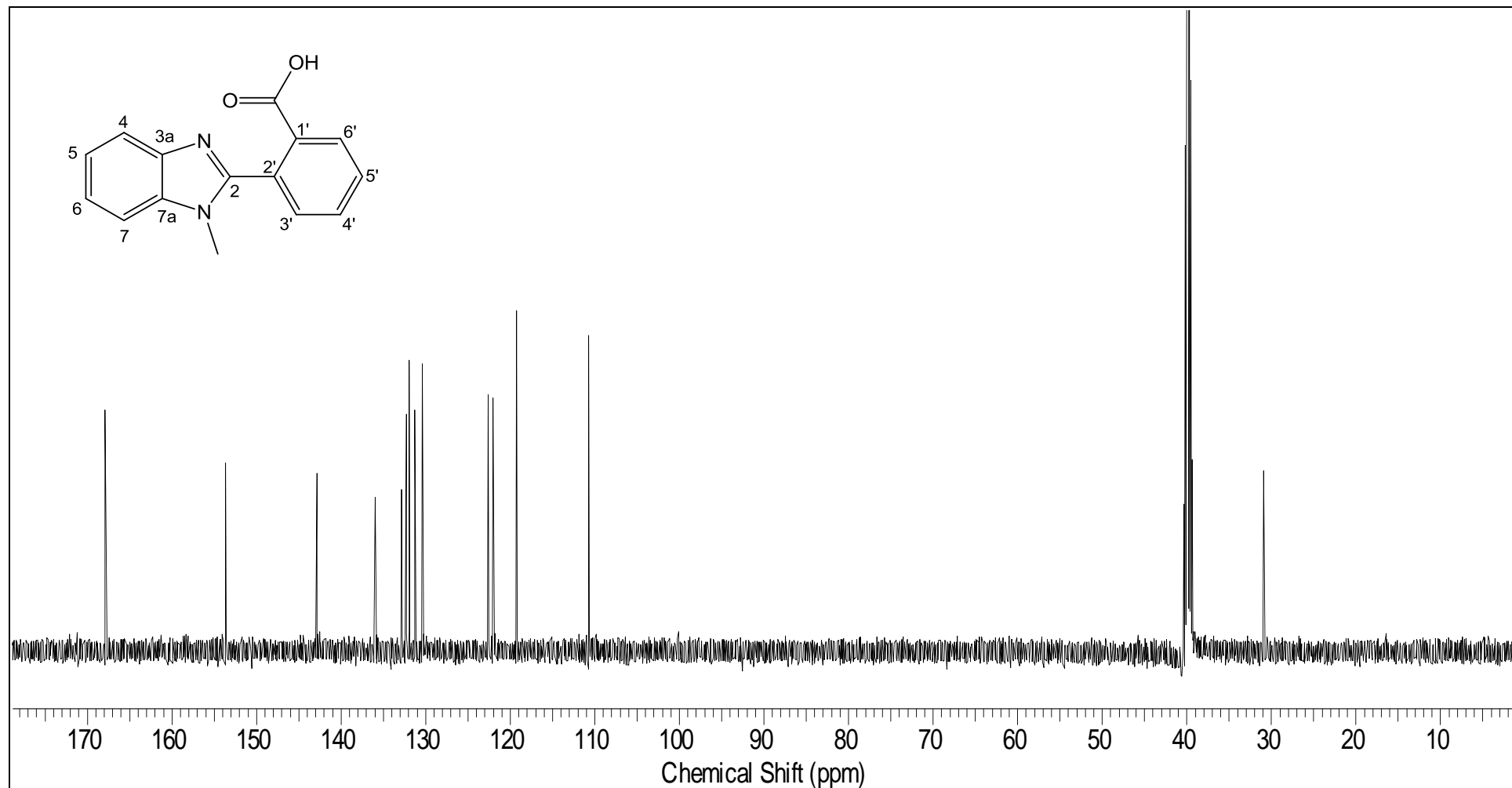




Figura A – 35: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300,06 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **12'**.



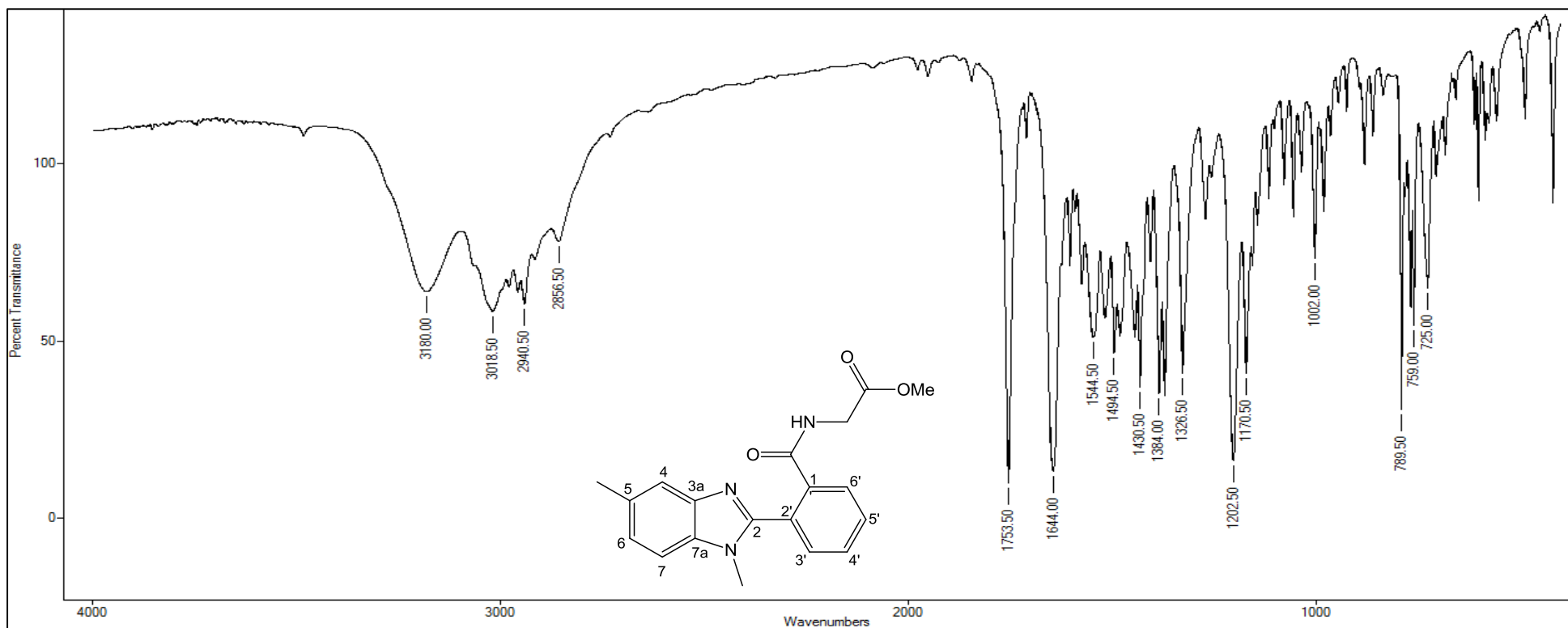
**Figura A – 36:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **12'**.



**2-(2'-(1,5-dimetil-benzimidazol-2-il)benzamida)acetato de metila(17)**

**IV** (filme de KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 3180; 3018-2940; 1753; 1644; 1202; 789.  $^1\text{H-RMN}$  (300,06 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 2,43 (s, 3H); 3,54 (s, 3H); 3,57 (s, 3H); 3,87 (d,  $J = 5,9$  Hz, 2H); 7,08-7,79 (m, 7H); 8,96 (t,  $J = 5,7$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C-RMN}$  (75,46 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 21,13; 30,52; 41,07; 51,71; 109,74; 118,63; 123,30; 128,00; 129,62; 129,75; 130,40; 131,51; 133,92; 136,19; 142,88; 152,90; 167,63; 170,12.

**Figura A – 37:** Espectro de IV (pastilha KBr) do composto 17.



**Figura A – 38:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300,06 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **17**.

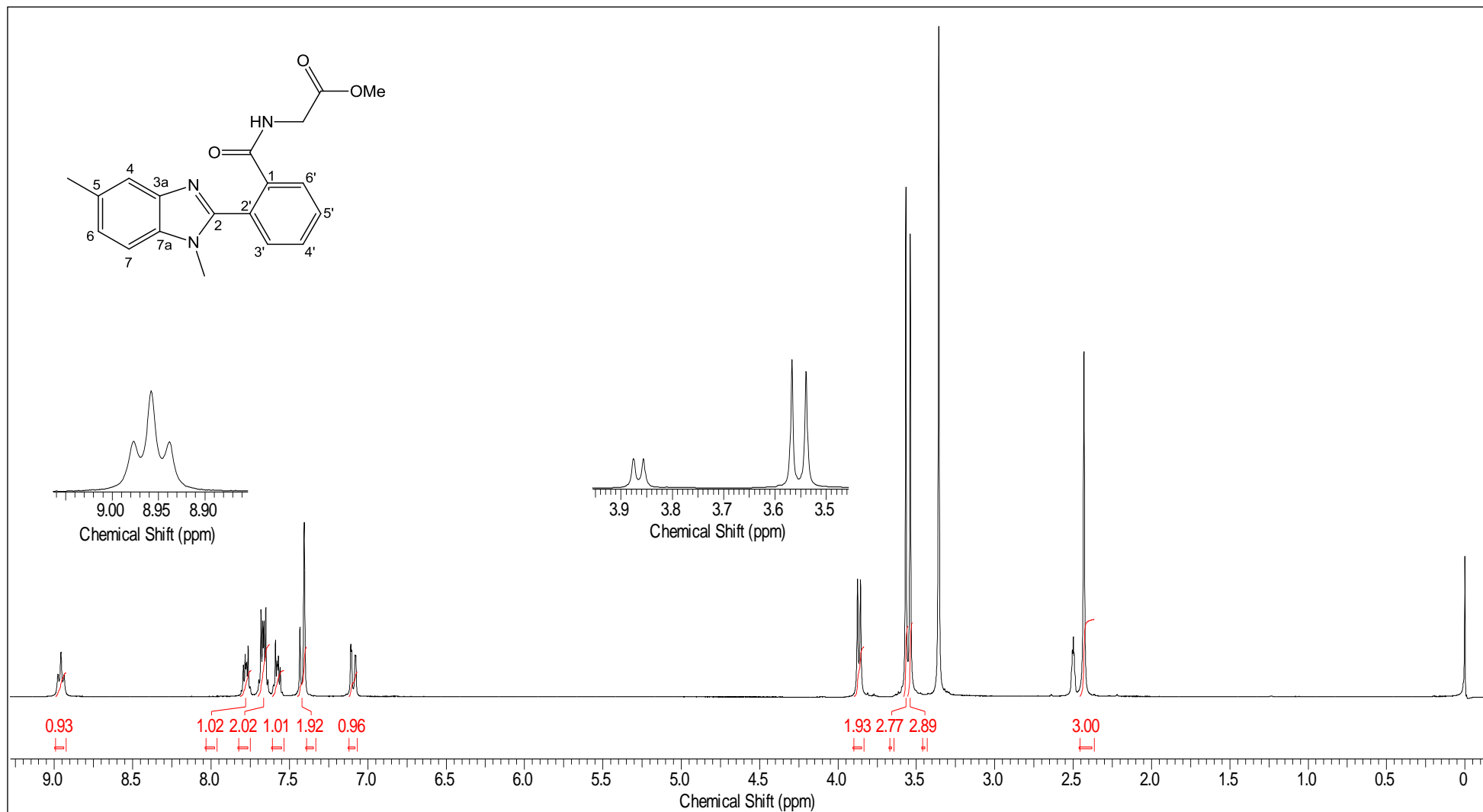
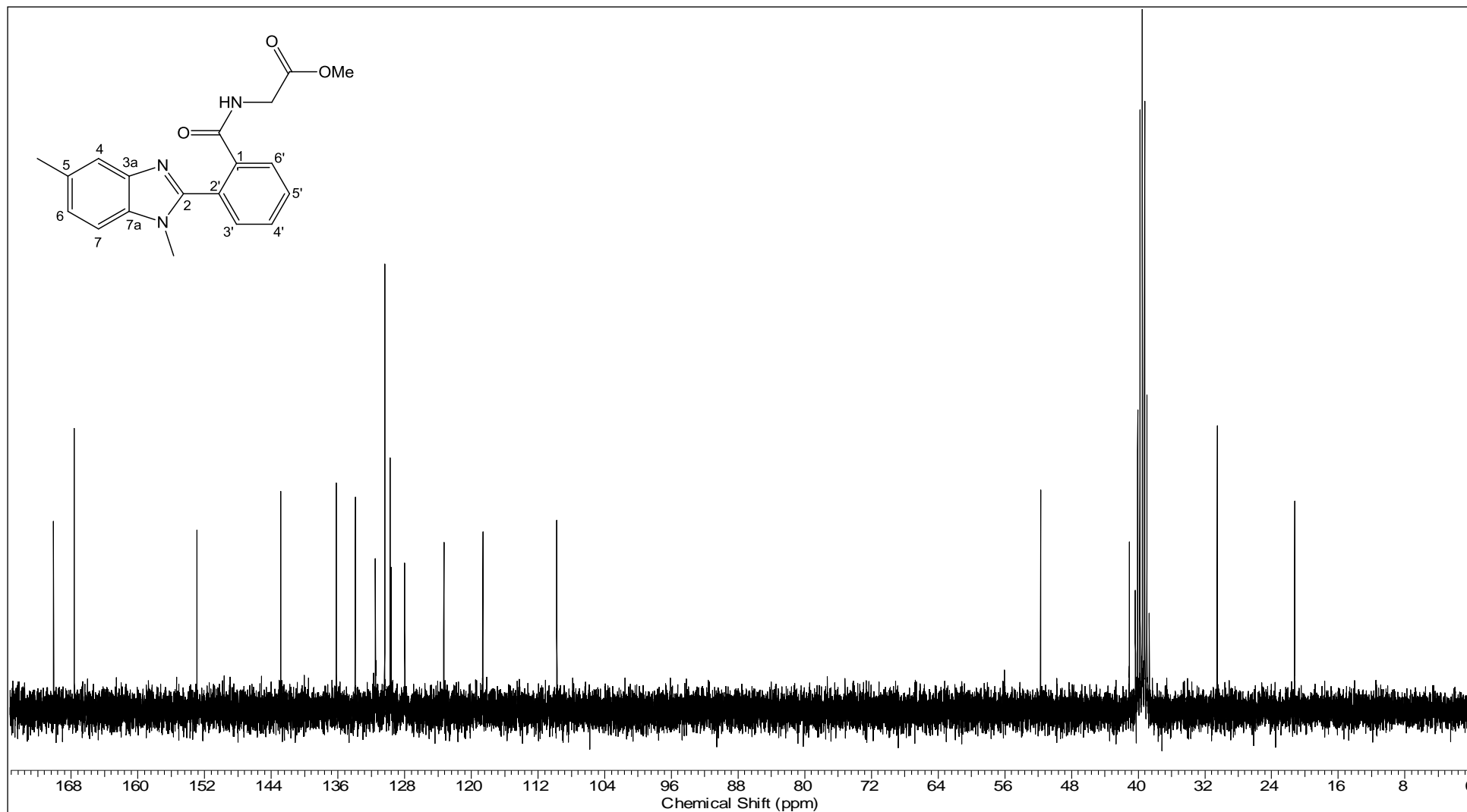


Figura A – 39: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 17.



**2-(2-(1-metil-benzimidazol-2-il)benzamida)acetato de metila(18)**

**IV** (filme de KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 3246, 2945, 1752, 1653, 762.  $^1\text{H-RMN}$  (300,06 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 3,56 (s, 3H); 3,57 (s, 3H); 3,88 (d,  $J = 5,9$  Hz, 2H); 7,20-7,82 (m, 8H); 8,98 (t,  $J = 5,7$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C-RMN}$  (75,46 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 30,97; 41,55; 52,19; 110,70; 121,99; 122,49; 128,45; 130,12; 130,25; 131,01; 132,04; 136,71; 136,55; 142,95; 153,55; 168,05, 170,60.

**Figura A – 40:** Espectro de IV (pastilha KBr) do composto **18**.

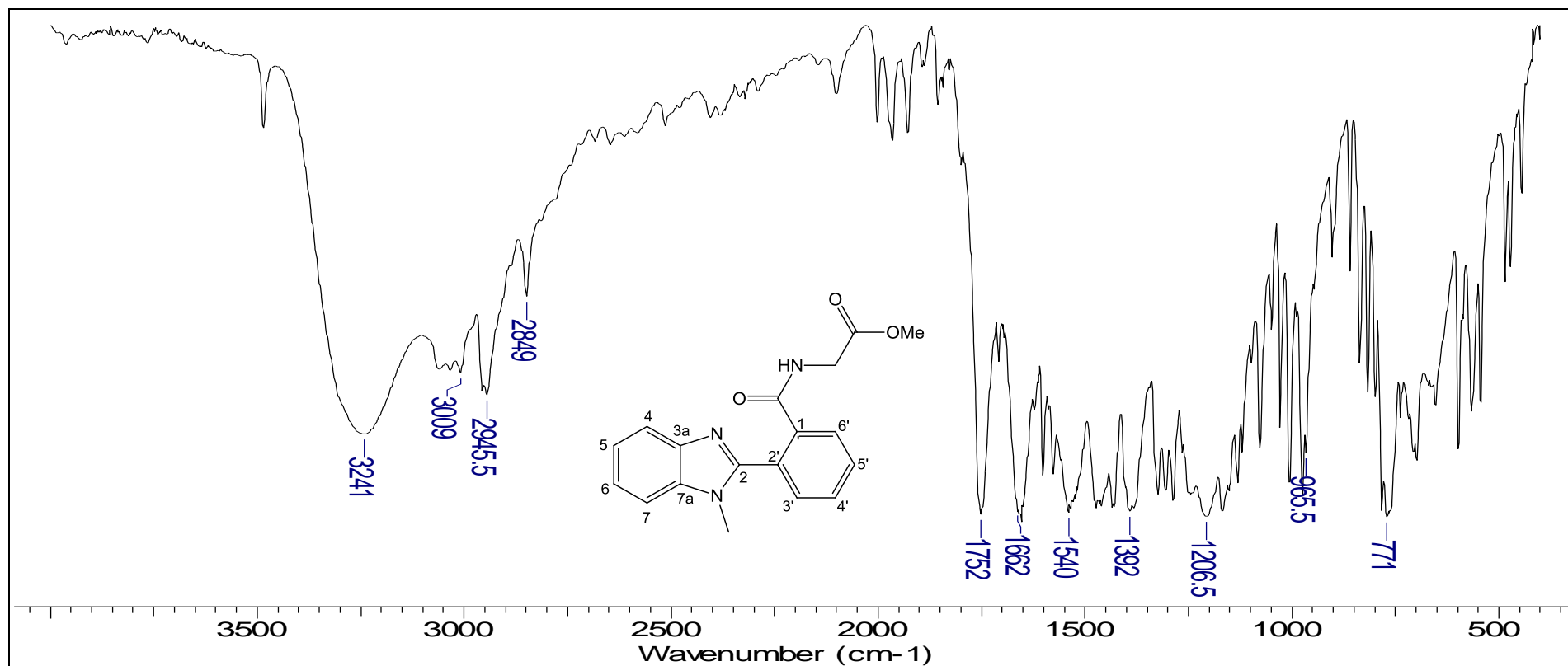


Figura A – 41: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300,06 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **18**.

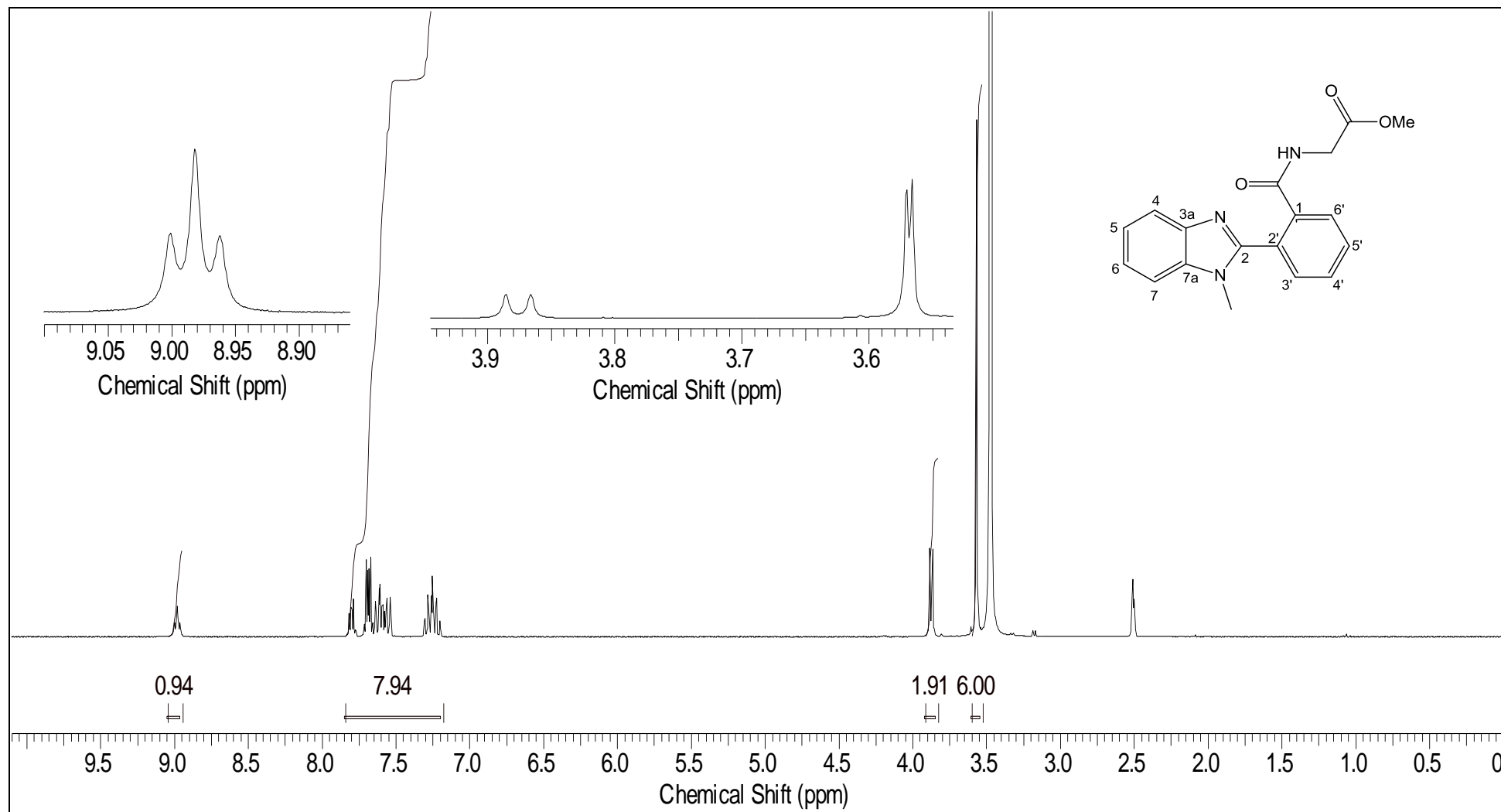
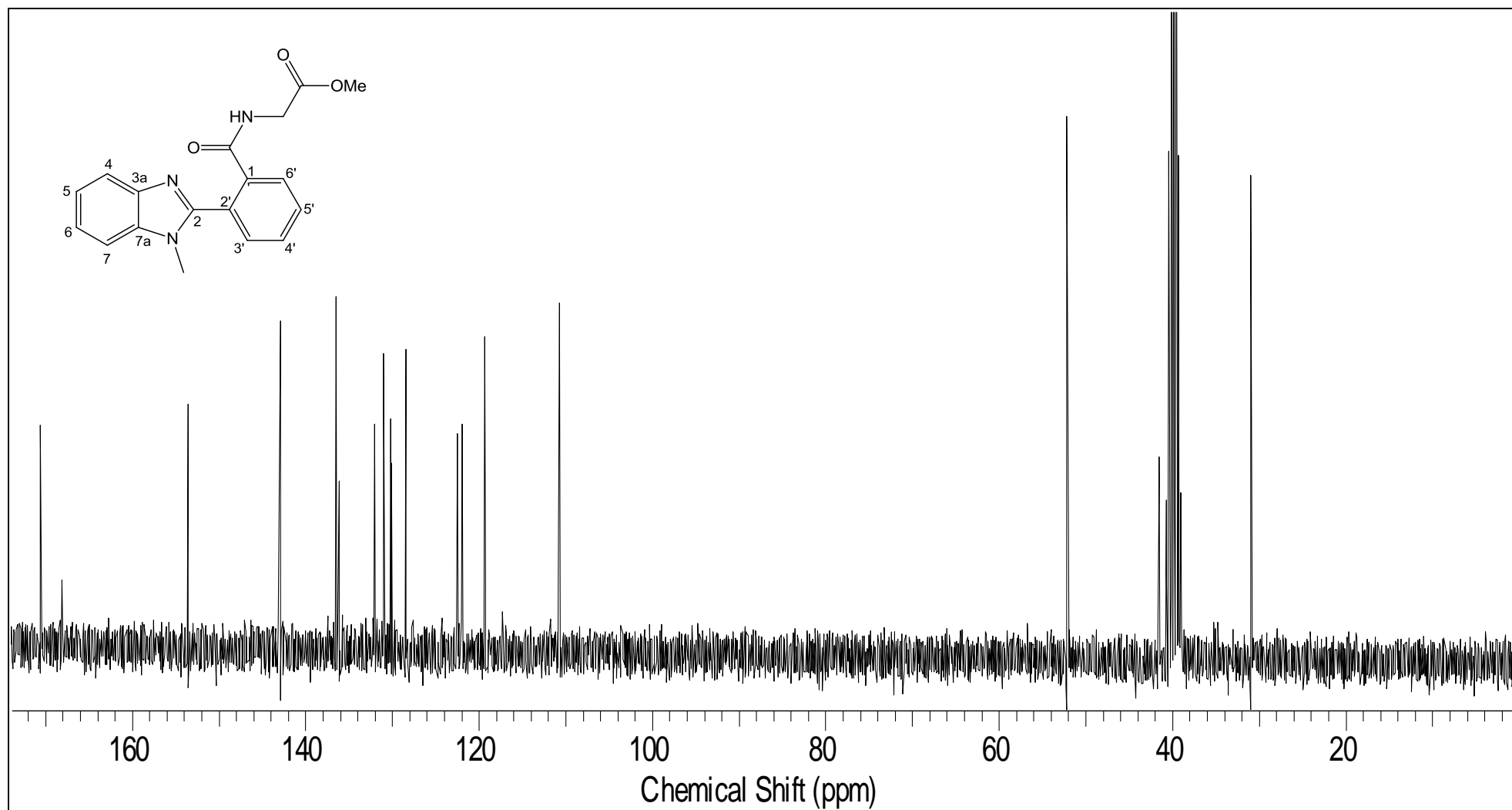


Figura A – 42: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 18.





**2-(1,5-dimetil-1H-benzimidazol-2-il)-N-(2-hidrazinil-2-oxoetil)benzamida (19)**

**IV** (filme de KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 3301; 3275; 1668; 792.  $^1\text{H-RMN}$  (300,06 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 2,43 (1s 3H); 3,67 (1s, 3H); 3,75 (d,  $J$  = 5,9 Hz, 2H); 4,30 (1s largo, 2H); 7,10-7,73 (m, 7H); 8,85 (t,  $J$  = 6,0 Hz, 1H); 9,25 (1s, 1H).  $^{13}\text{C-RMN}$  (75,46 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 21,34; 31,15; 41,59; 109,88; 119,21; 123,72; 128,00; 128,61; 129,61; 129,91; 130,74; 130,94; 134,01; 137,01; 137,54; 142,74; 152,49; 168,11; 168,46.

**Figura A – 43:** Espectro de IV (pastilha KBr) do composto 19.

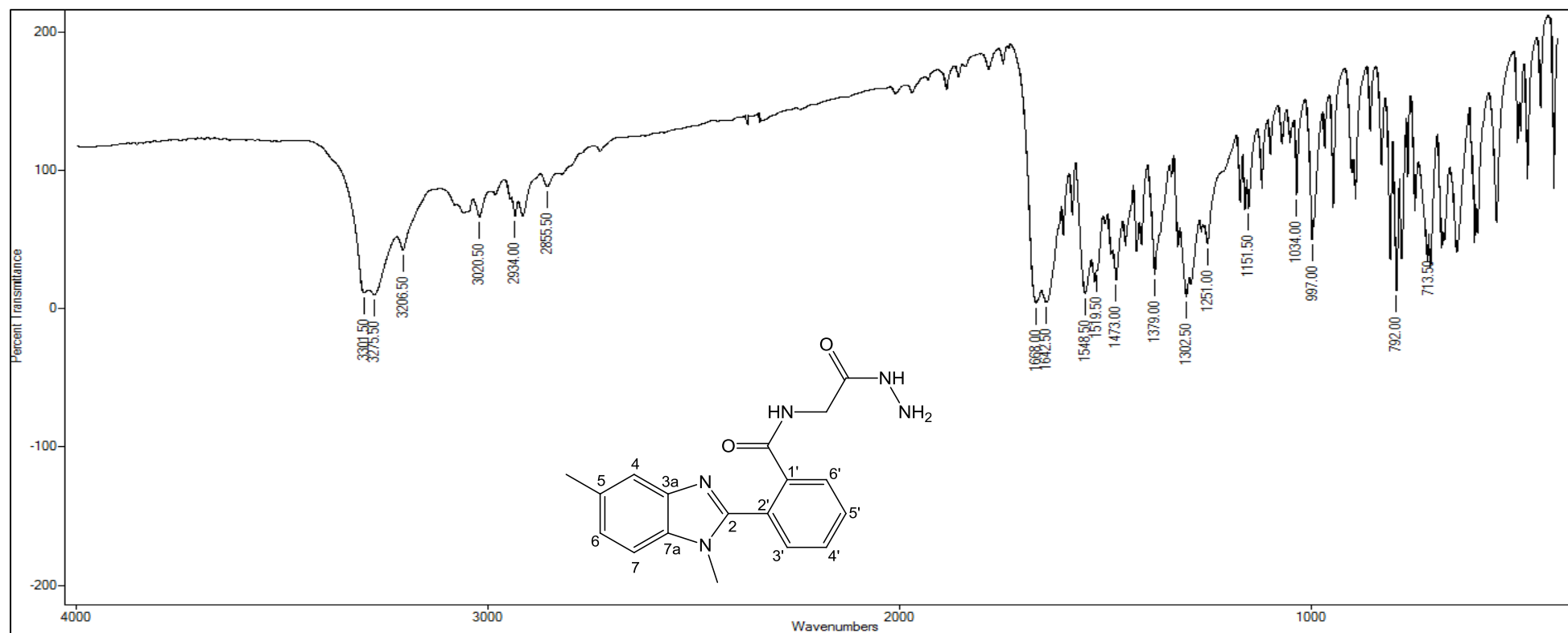


Figura A – 44: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300,06 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **19**.

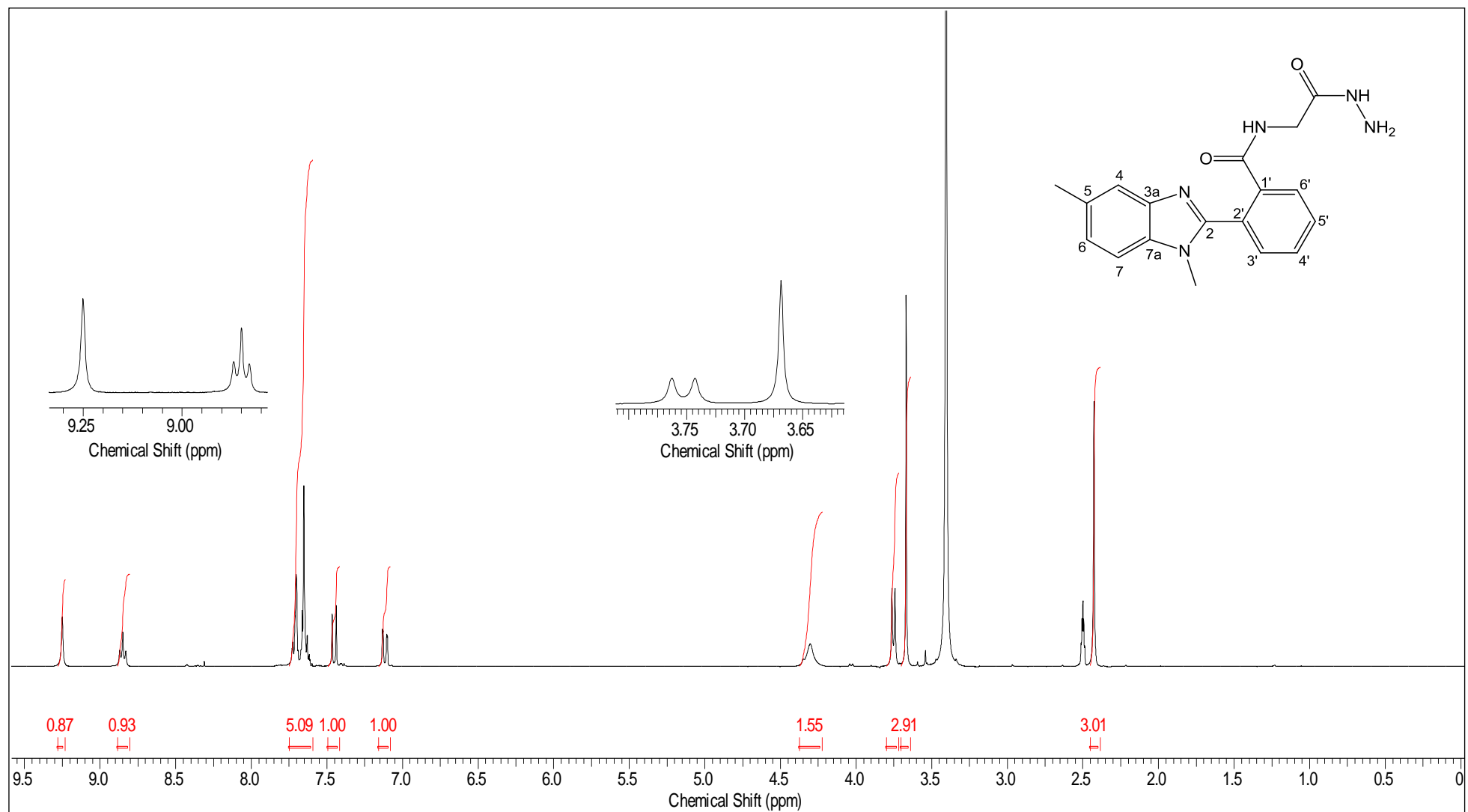
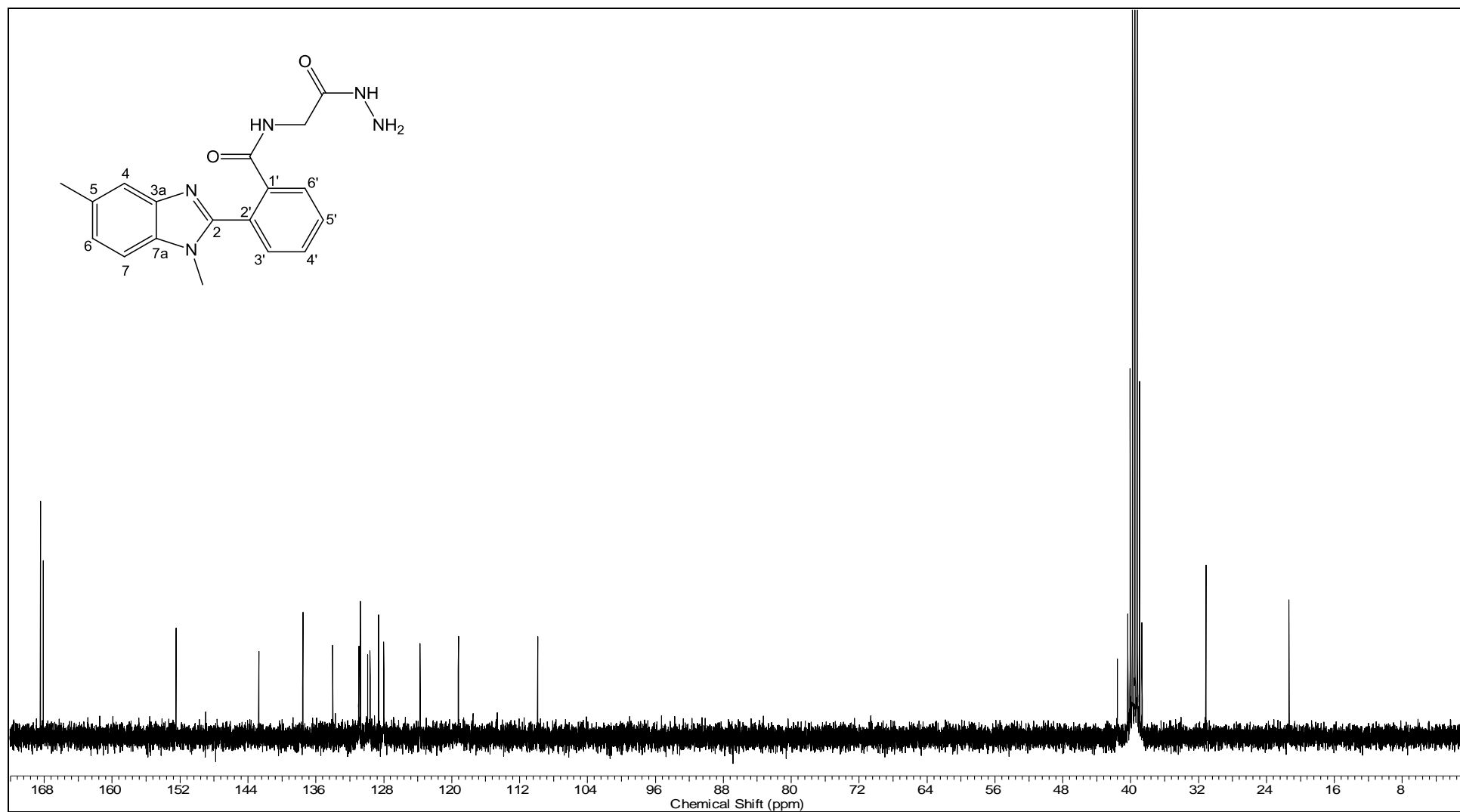


Figura A – 45: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 19.



**2-(1-metil-1H-benzimidazol-2-il)-N-(2-hidrazinil-2-oxoetil)benzamida (20)**

IV (filme de KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 3265; 1669; 792.  $^1\text{H-RMN}$  (300,06 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 3,70 (s, 3H); 3,76 (d,  $J = 5,9$  Hz, 2H); 4,29 (s largo, 2H); 7,22-7,91 (m, 8H); 8,87 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H); 9,24 (1s, 1H).  $^{13}\text{C-RMN}$  (75,46 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 31,52; 42,00; 119,85; 122,16; 122,78; 128,42; 129,00; 130,14; 130,42; 131,43; 136,22; 137,84; 142,83; 152,10; 168,52; 168,87.

**Figura A – 46:** Espectro de IV (pastilha KBr) do composto 20.

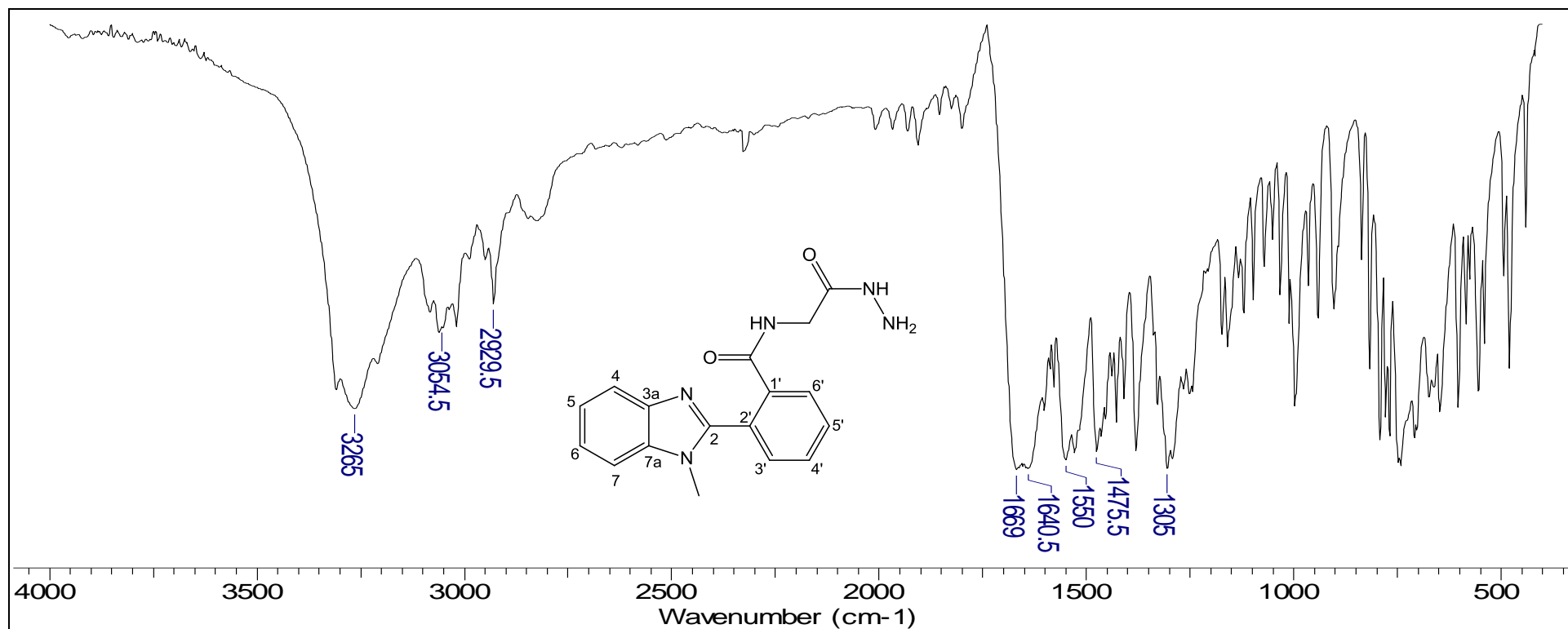
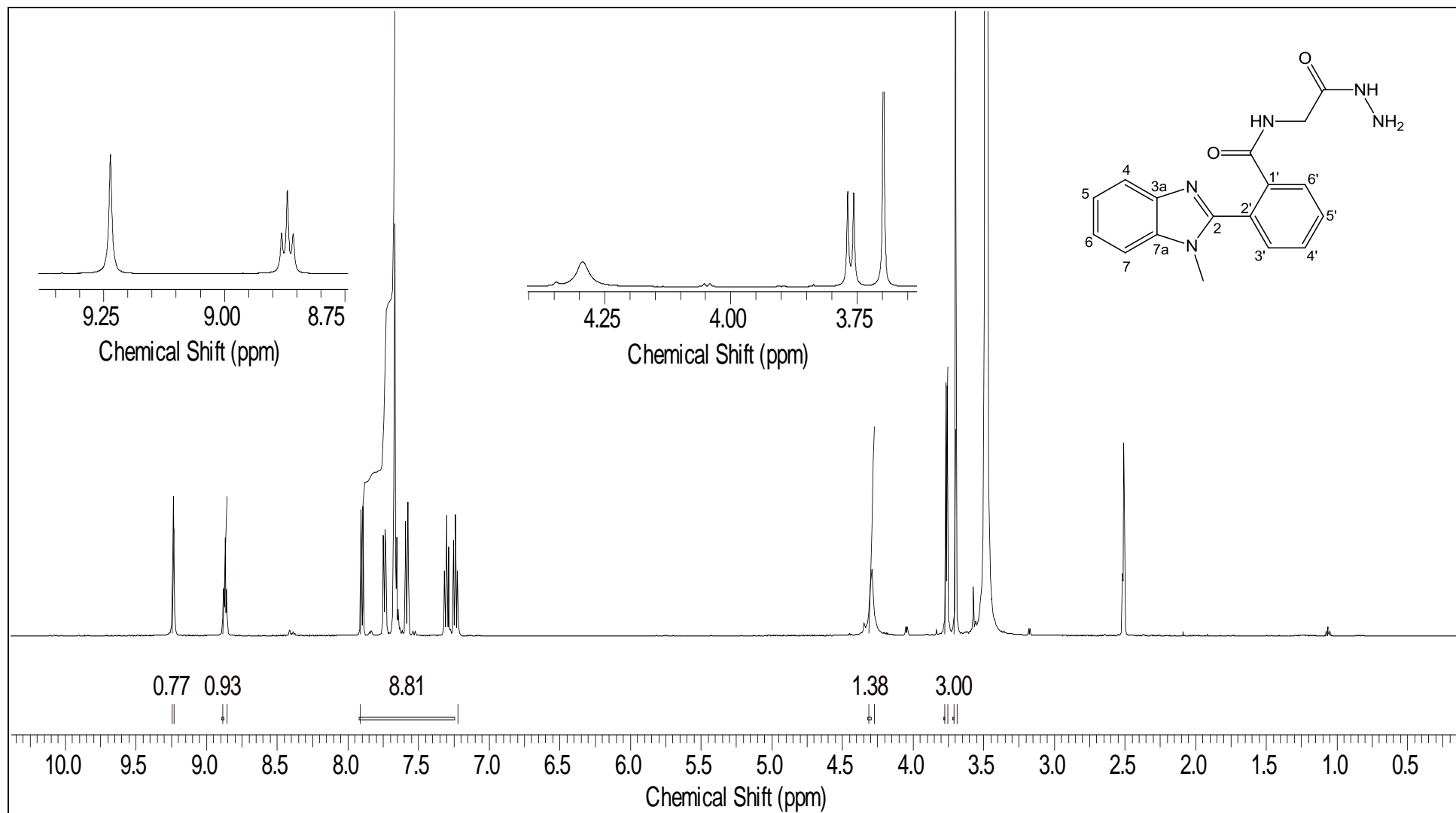
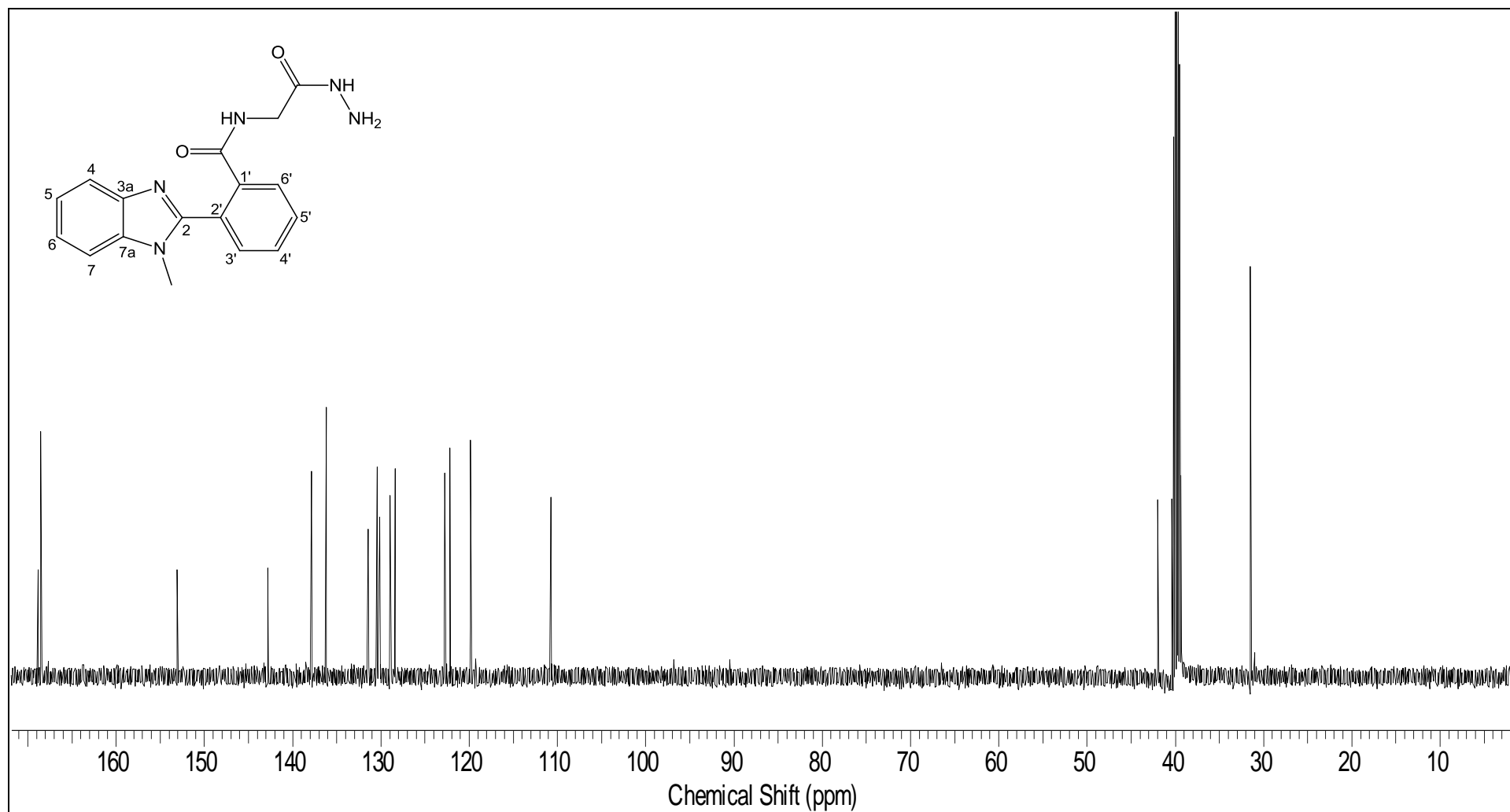


Figura A – 47: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300,06 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **20**.



**Figura A – 48:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **20**.



**(E, Z)-2-(1,5-dimetil-benzimidazol-2-il)-N-(2-(2-benzilidenoidrazinil)-2-oxoetil)-benzamida (21a)**

**IV** (filme de KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 3216; 1702; 1642; 766.  **$^1\text{H-RMN}$**  (300,06 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 2,36 e 2,43 (2s, 3H); 3,56 e 3,59 (2s, 3H); 3,84 e 4,25 (2d,  $J = 5,6$  Hz, 2H); 7,06-7,91 (m, 12H); 7,95 e 8,20 (2s, 1H); 8,73 e 8,92 (2t,  $J = 5,7$  Hz, 1H); 11,40 e 11,47 (2s, 1H).  **$^{13}\text{C-RMN}$**  (75,46 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 21,18; 21,25; 30,58; 30,72; 40,67; 41,93; 109,73; 109,81; 118,62; 123,25; 123,34; 126,77; 127,04; 128,13; 128,38; 128,79; 128,94; 129,50; 129,58; 129,73; 129,83; 130,05; 130,28; 130,36; 130,43; 131,33; 131,50; 133,91; 134,01; 134,18; 136,60; 142,83; 143,37; 146,96; 152,91; 153,06; 165,34; 167,50; 167,76; 170,05.

**Figura A – 49:** Espectro de IV (pastilha KBr) do composto **21a**.

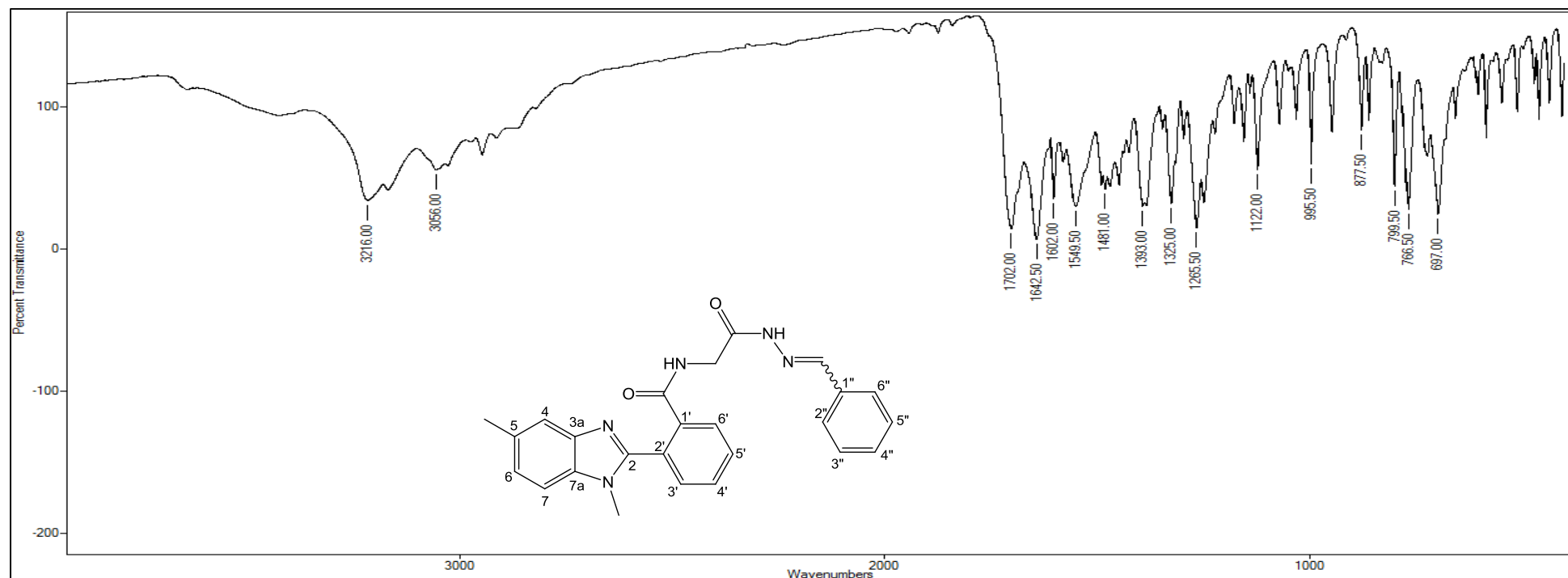


Figura A – 50: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300,06 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **21a**.

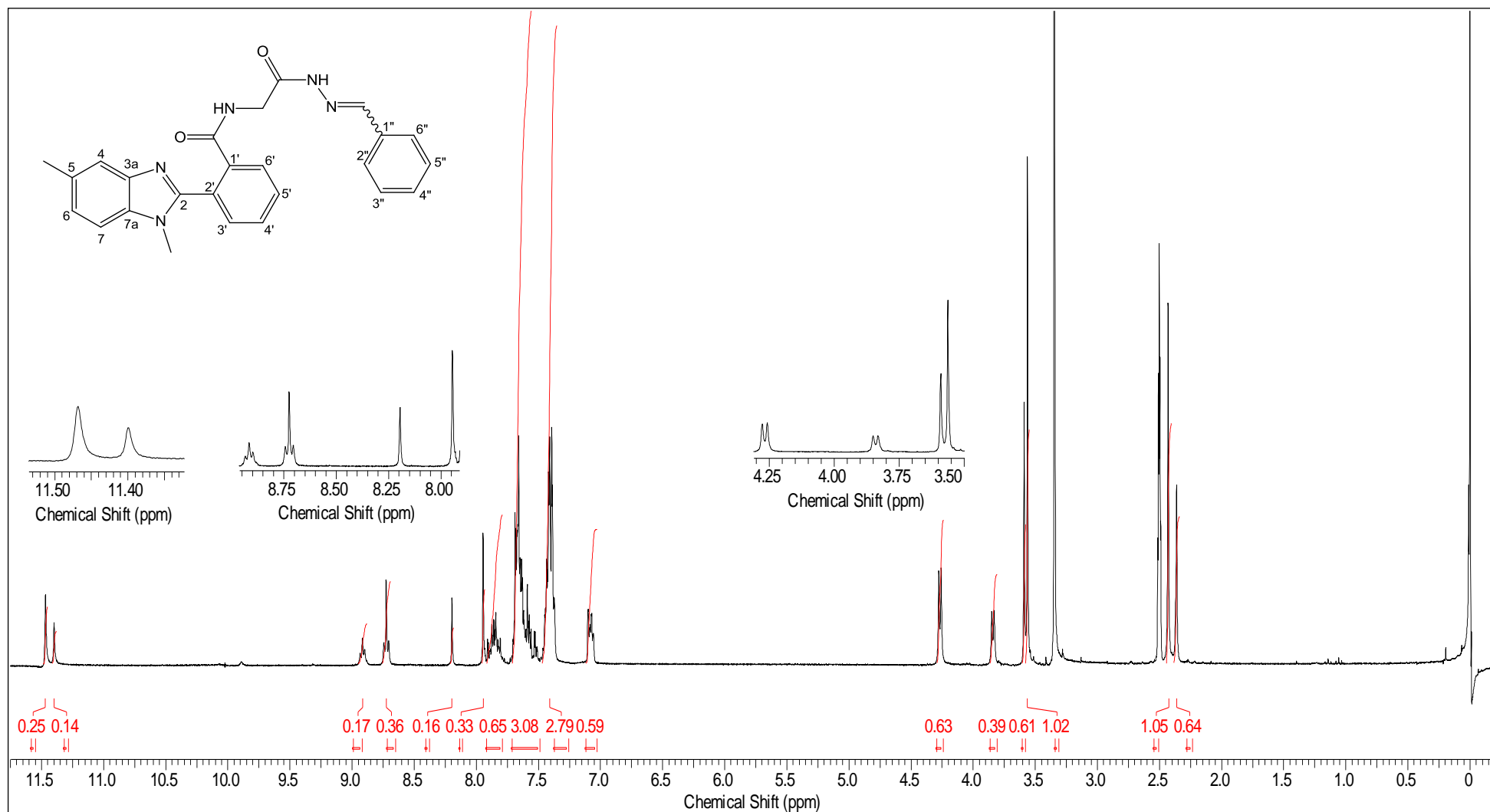
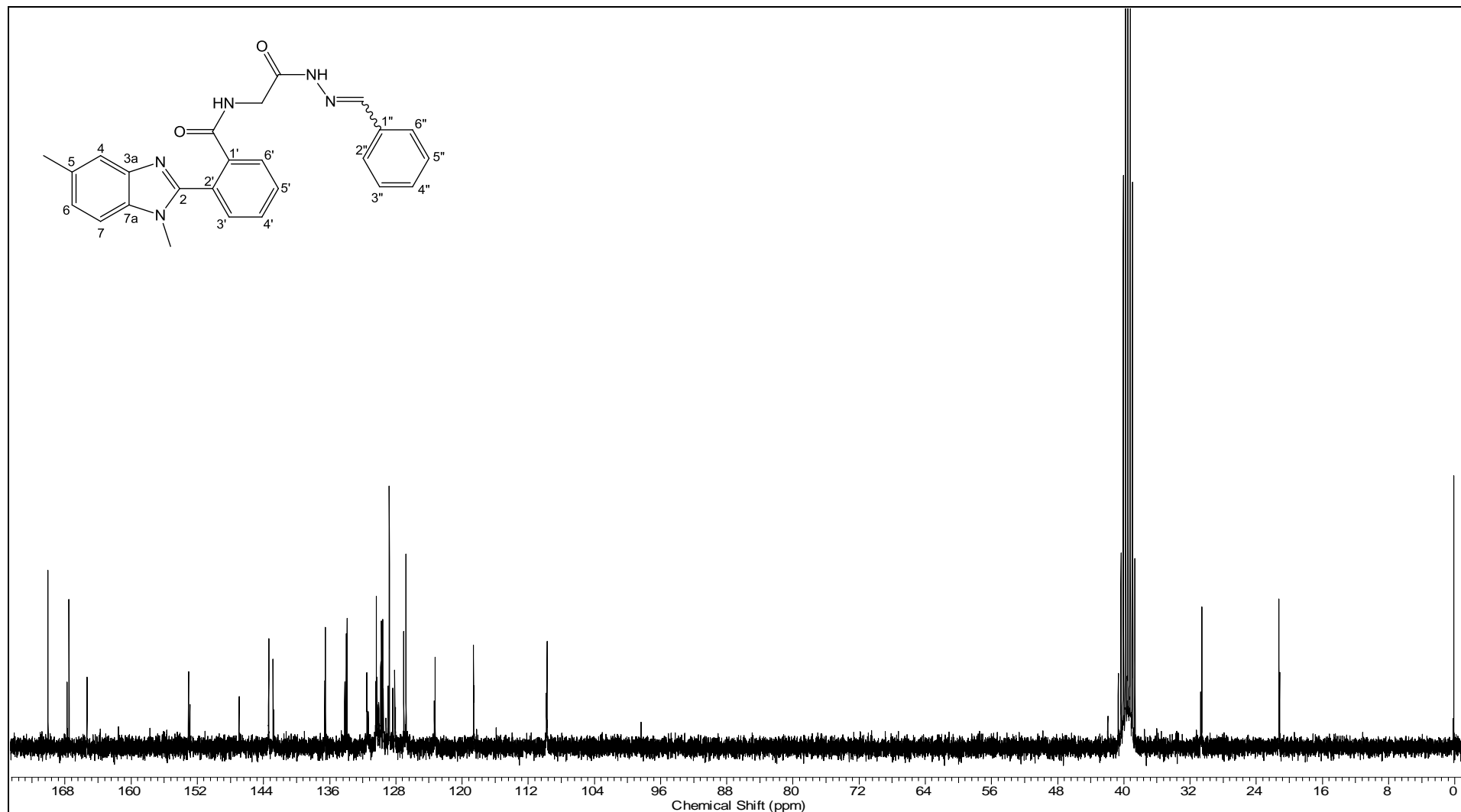




Figura A – 51: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto 21a.



**(E, Z)-2-(1,5-dimetil-benzimidazol-2-il)-N-(2-(2-(4-metóxi-benzilideno)idrazinil)2-oxotetil)benzamida (21b)**

**IV** (filme de KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 3216; 1702; 1642; 1265; 766.  $^1\text{H-RMN}$  (300,06 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 2,35 e 2,41 (2s, 3H); 3,55 e 33,76 (2s, 3H); 3,57 e 3,78 (2s, 3H); 3,81 e 4,23 (2d,  $J = 5,6$  Hz, 2H) 6,92-7,86 (m, 11H); 7,86 e 8,12 (2s, 1H); 8,69 e 8,89 (2t,  $J = 5,7$  Hz, 1H); 11,25 e 1,33 (2s, 1H).  $^{13}\text{C-RMN}$  (75,46 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 21,19; 21,25; 30,58; 30,72; 40,65; 55,26; 55,30; 109,71; 109,80; 114,26; 118,63; 123,24; 123,34; 126,62; 126,71; 128,13; 128,35; 128,64; 128,50; 129,58; 128,75; 130,27; 130,34; 130,42; 131,50; 133,92; 136,55; 136,66; 142,80; 142,88; 143,25; 146,91; 152,91; 153,08; 160,59; 160,80; 165,07; 167,48; 167,75; 169,80.

**Figura A – 52:** Espectro de IV (pastilha KBr) do composto **21b**.

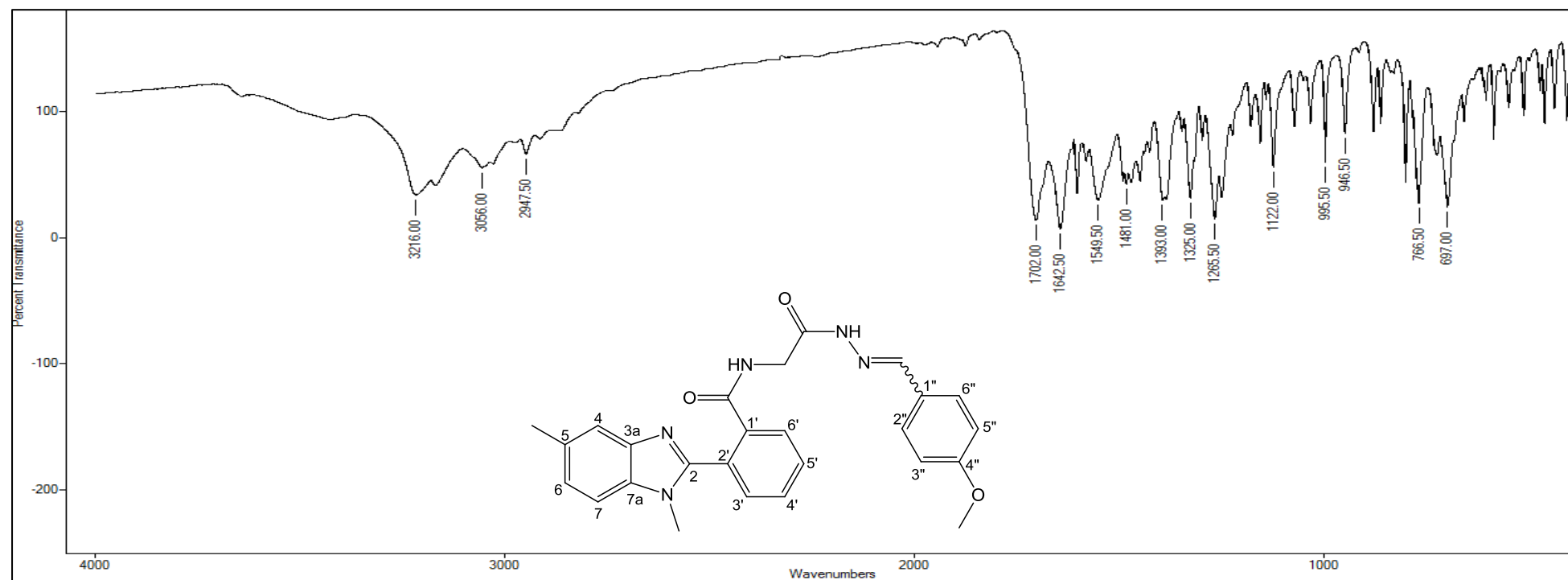


Figura A – 53: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300,06 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **21b**.

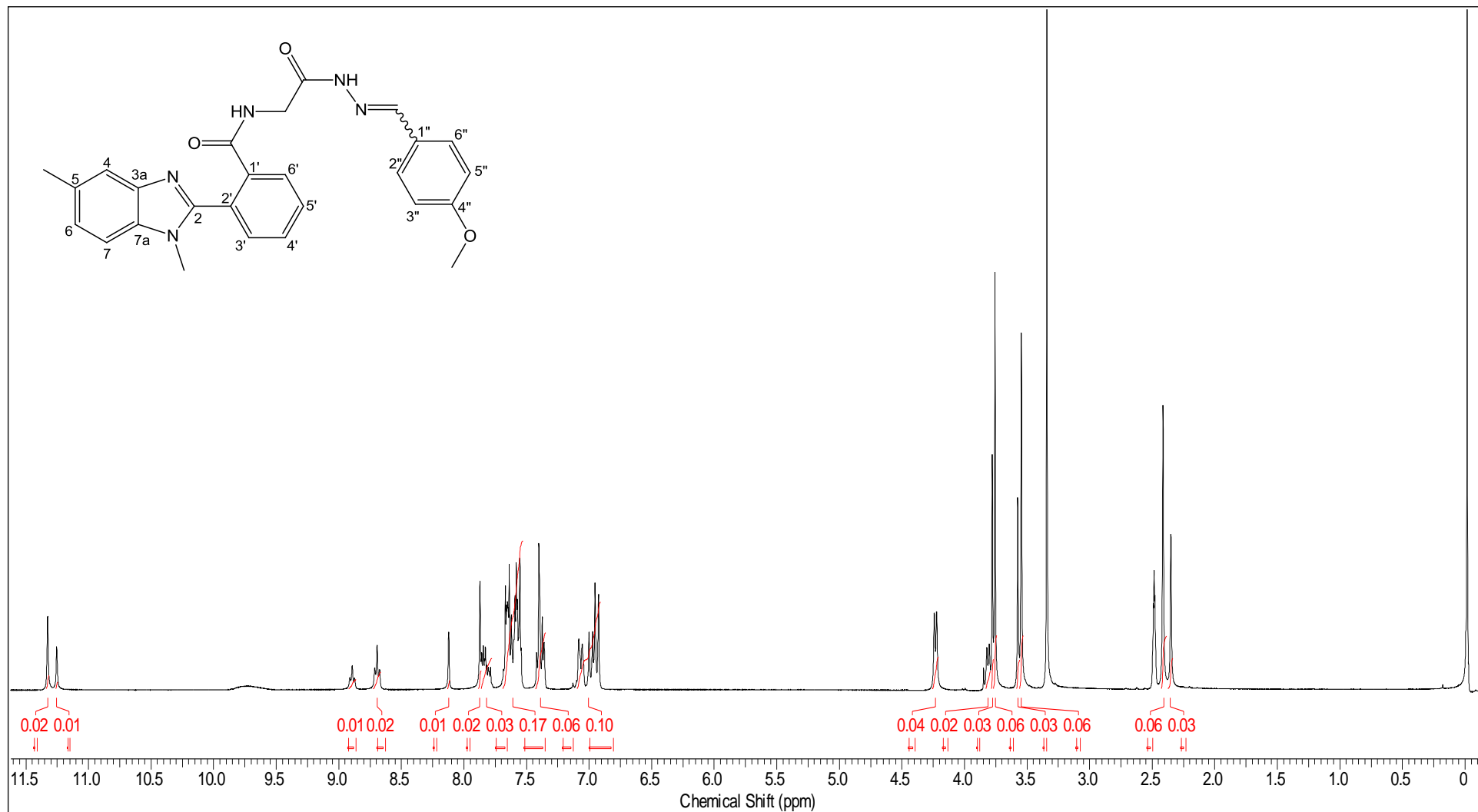
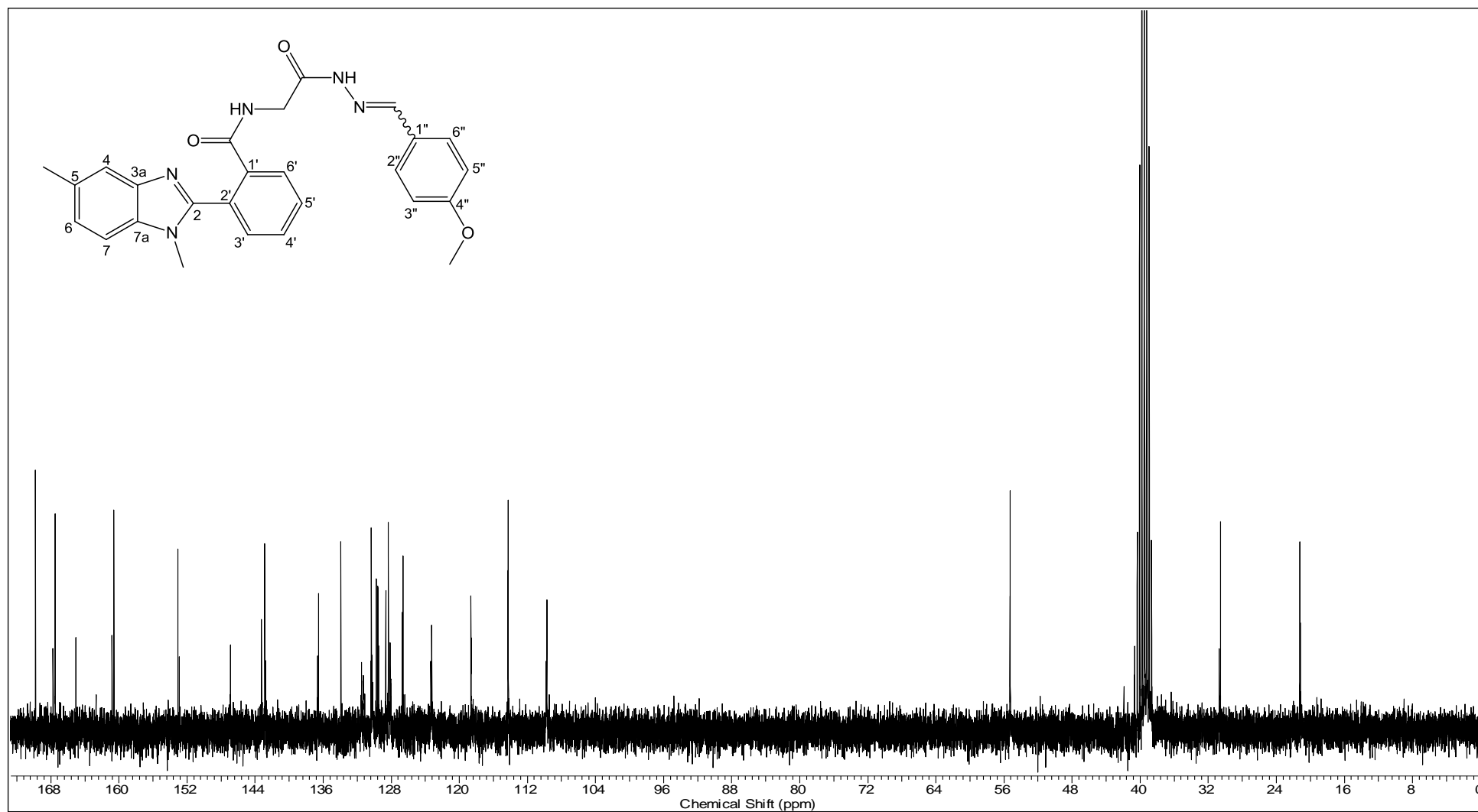


Figura A – 54: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **21b**.



**(E, Z)-2-(1,5-dimetil-benzimidazol-2-il)-N-(2-(2-(2-nitro-benzilideno)idrazinil)2-oxotetil)benzamida (21c)**

**IV** (filme de KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 3161; 1717; 1640; 1520; 771.  $^1\text{H-RMN}$  (300,06 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 2,36 e 2,41 (2s, 3H); 3,55 e 3,56 (2s, 3H); 3,85 e 4,24 (2d,  $J = 5,9$  Hz, 2H); 7,04-8,07 (m, 11H); 8,30 e 8,56 (2s, 1H); 8,75 e 8,92 (2t,  $J = 5,7$  Hz, 1H); 11,74 e 11,76 (2s, 1H).  $^{13}\text{C-RMN}$  (75,46 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 21,20; 21,23; 30,57; 30,67; 40,64; 41,91; 109,71; 118,63; 123,23; 124,49; 124,71; 128,10; 128,24; 128,73; 129,58; 129,77; 130,29; 130,34; 130,41; 131,50; 133,53; 133,78; 133,91; 136,49; 138,82; 142,27; 142,87; 147,93; 148,09; 153,06; 166,75; 167,55; 167,73; 170,26; 170,37.

**Figura A – 55:** Espectro de IV (pastilha KBr) do composto **21c**.

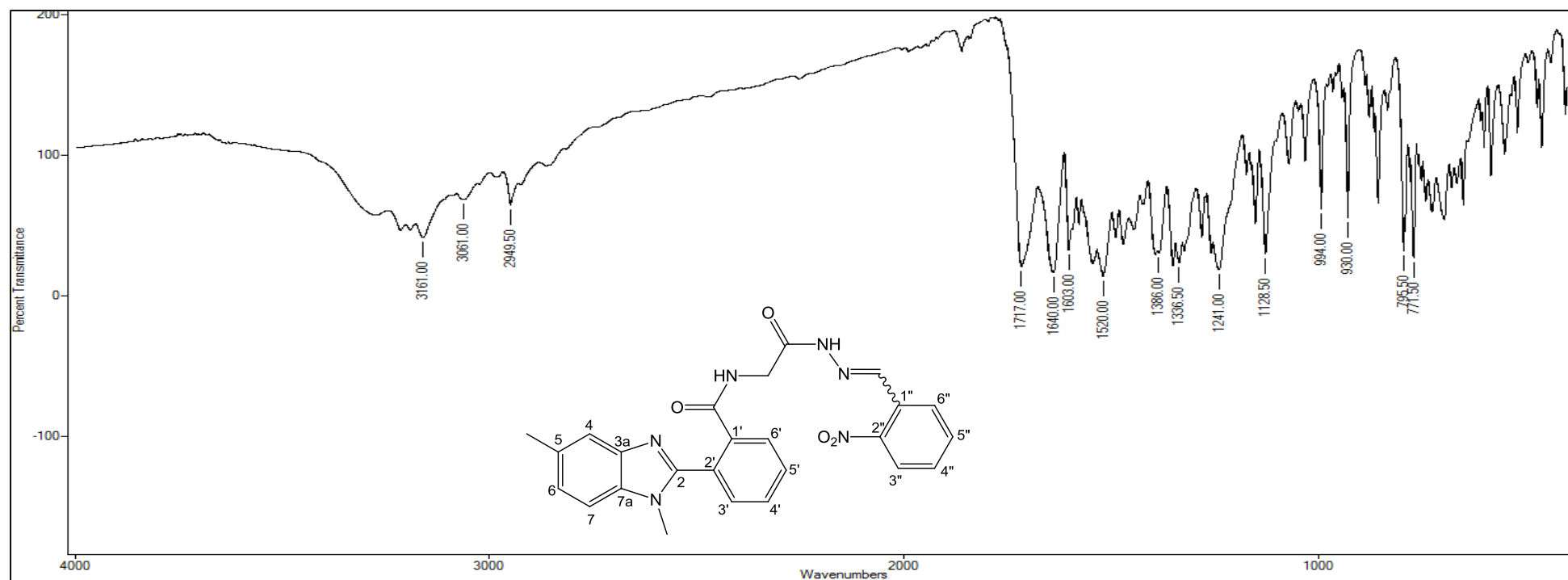


Figura A – 56: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300,06 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **21c**.

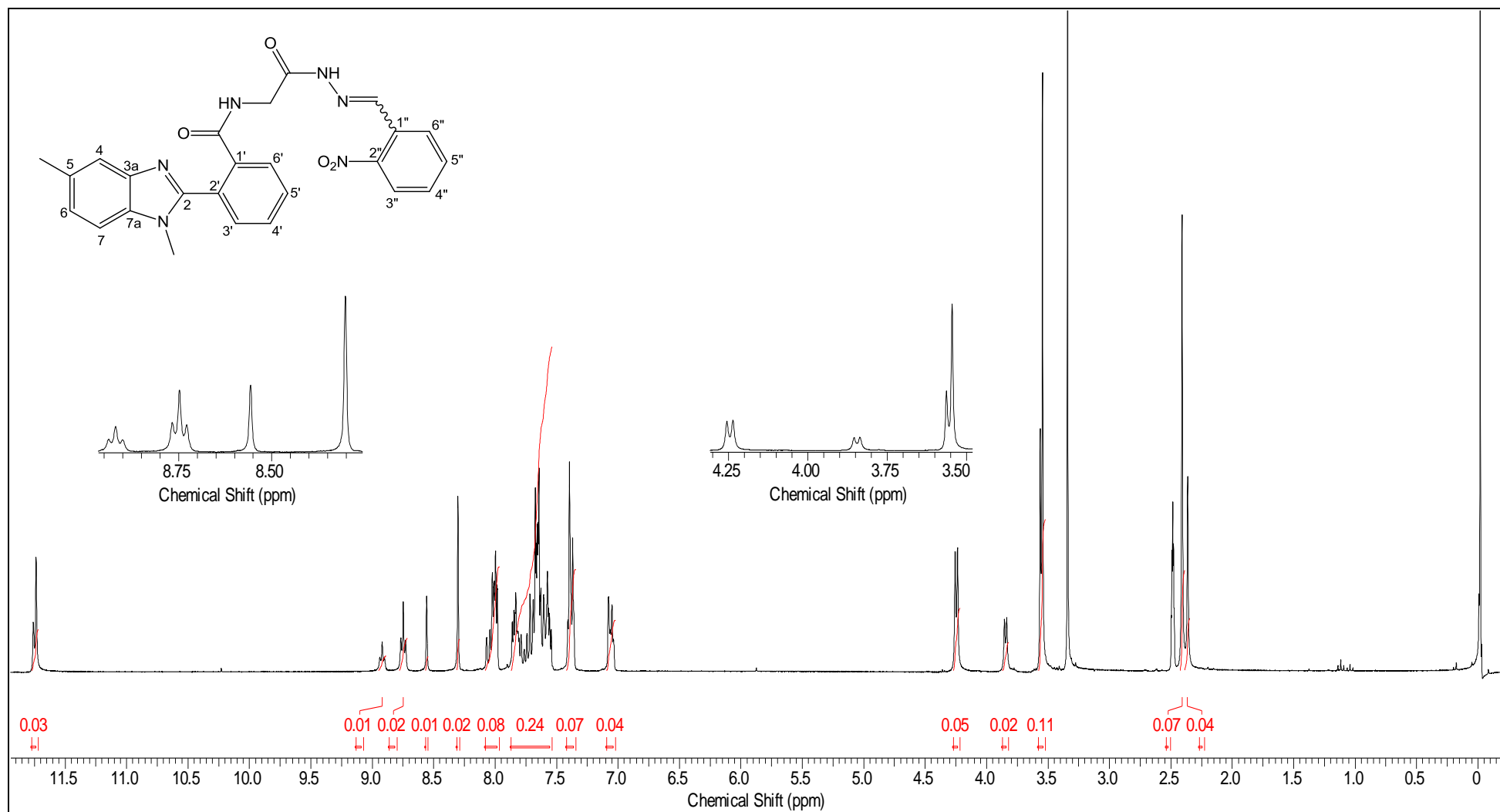
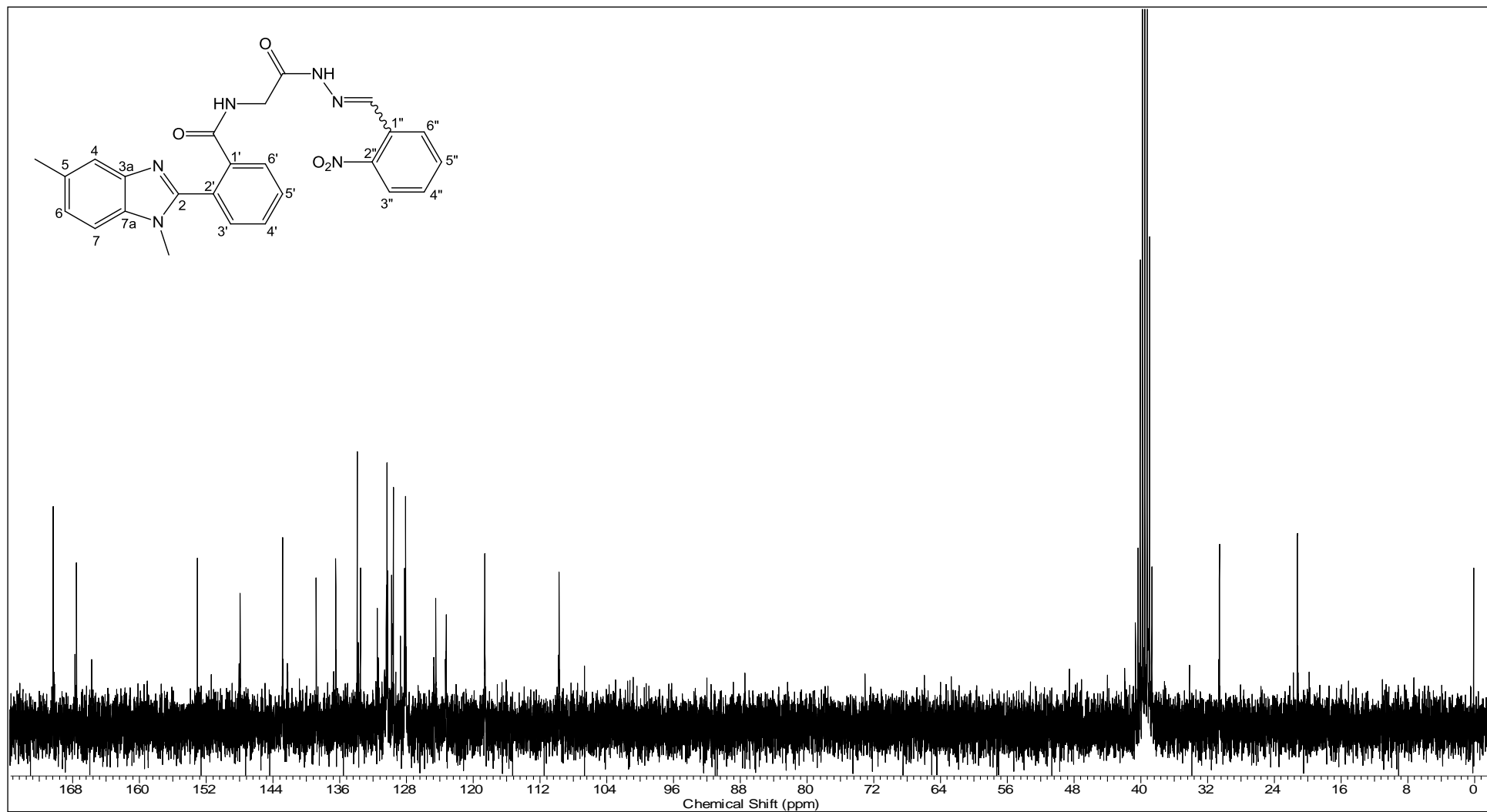


Figura A – 57: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **21c**.



**(E, Z)-2-(1,5-dimetil-benzimidazol-2-il)-N-(2-(2-(4-fluor-benzilideno)idrazinil)2-oxotetil)benzamida (21d)**

**IV** (filme de KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 3218; 1713; 1653; 1516; 1393; 772.  $^1\text{H-RMN}$  (300,06 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 2,35 e 2,42 (2s, 3H); 3,56 e 3,58 (2s, 3H); 3,83 e 4,25 (2d,  $J = 5,6$  Hz, 2H); 7,07-7,88 (m, 11H); 7,92 e 8,17 (2s, 1H); 8,76 e 8,93 (2t,  $J = 5,7$  Hz, 1H); 11,41 e 11,45 (2s, 1H).  $^{13}\text{C-RMN}$  (75,46 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 21,23; 21,29; 30,70; 30,80; 40,75; 41,98; 109,99; 115,76; 116,04; 116,10; 118,35; 123,61; 128,19; 128,97; 129,08; 129,24; 129,29; 129,36; 129,89; 130,48; 130,68; 130,72; 130,84; 130,87; 131,43; 131,59; 133,74; 133,80; 136,48; 136,55; 142,36; 145,93; 152,99; 161,35; 164,63; 165,44; 167,49; 167,77.

**Figura A – 58:** Espectro de IV (pastilha KBr) do composto **21d**.

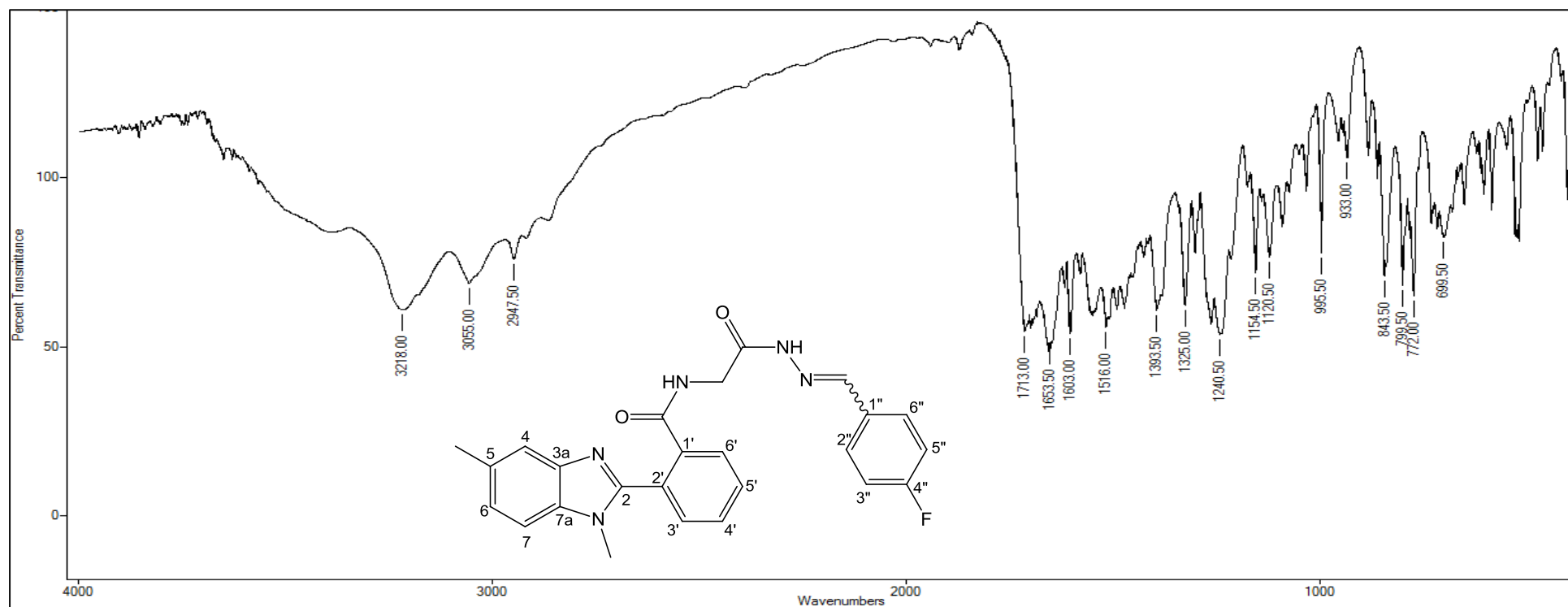




Figura A – 59: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300,06 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **21d**.

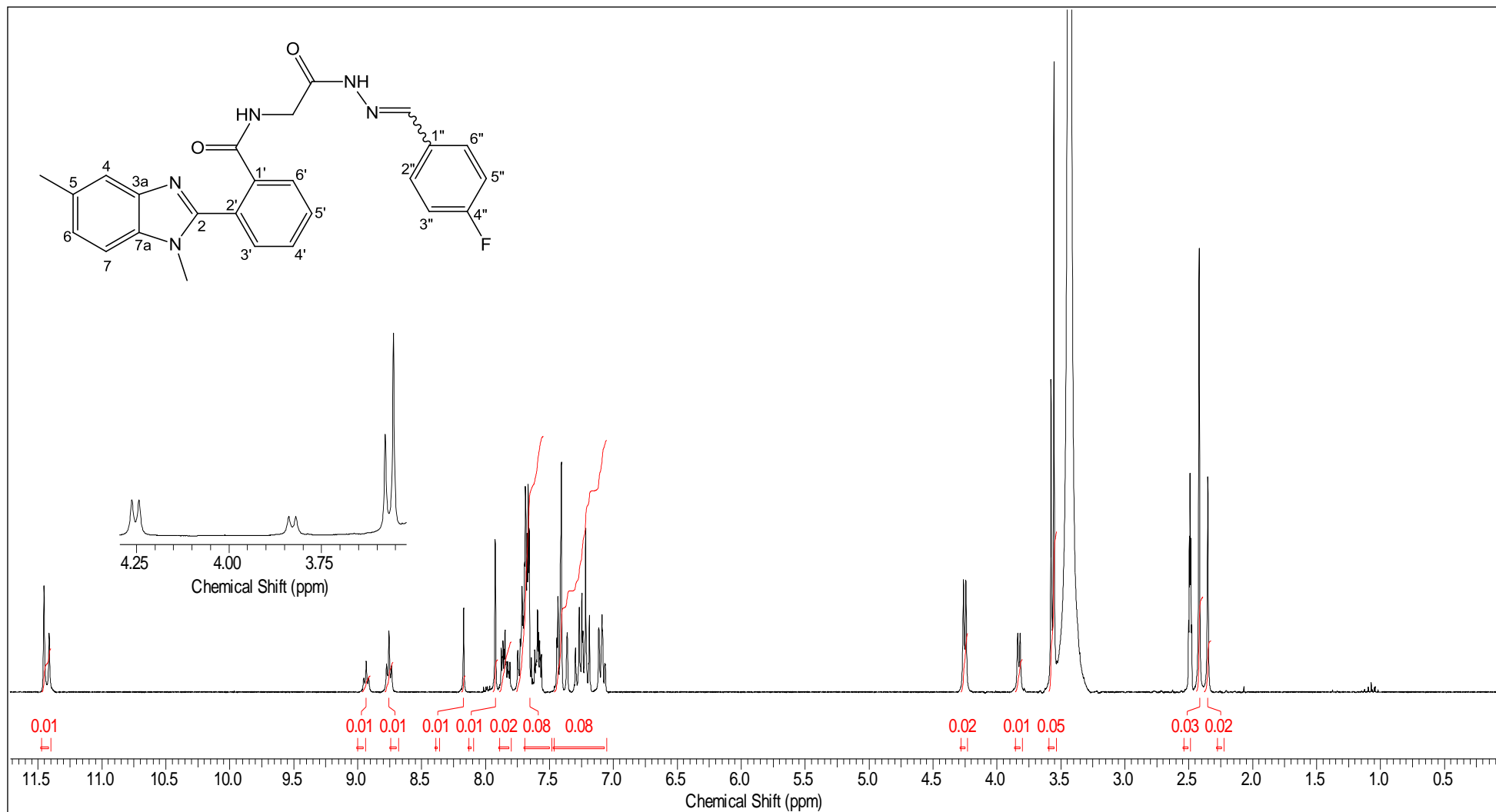
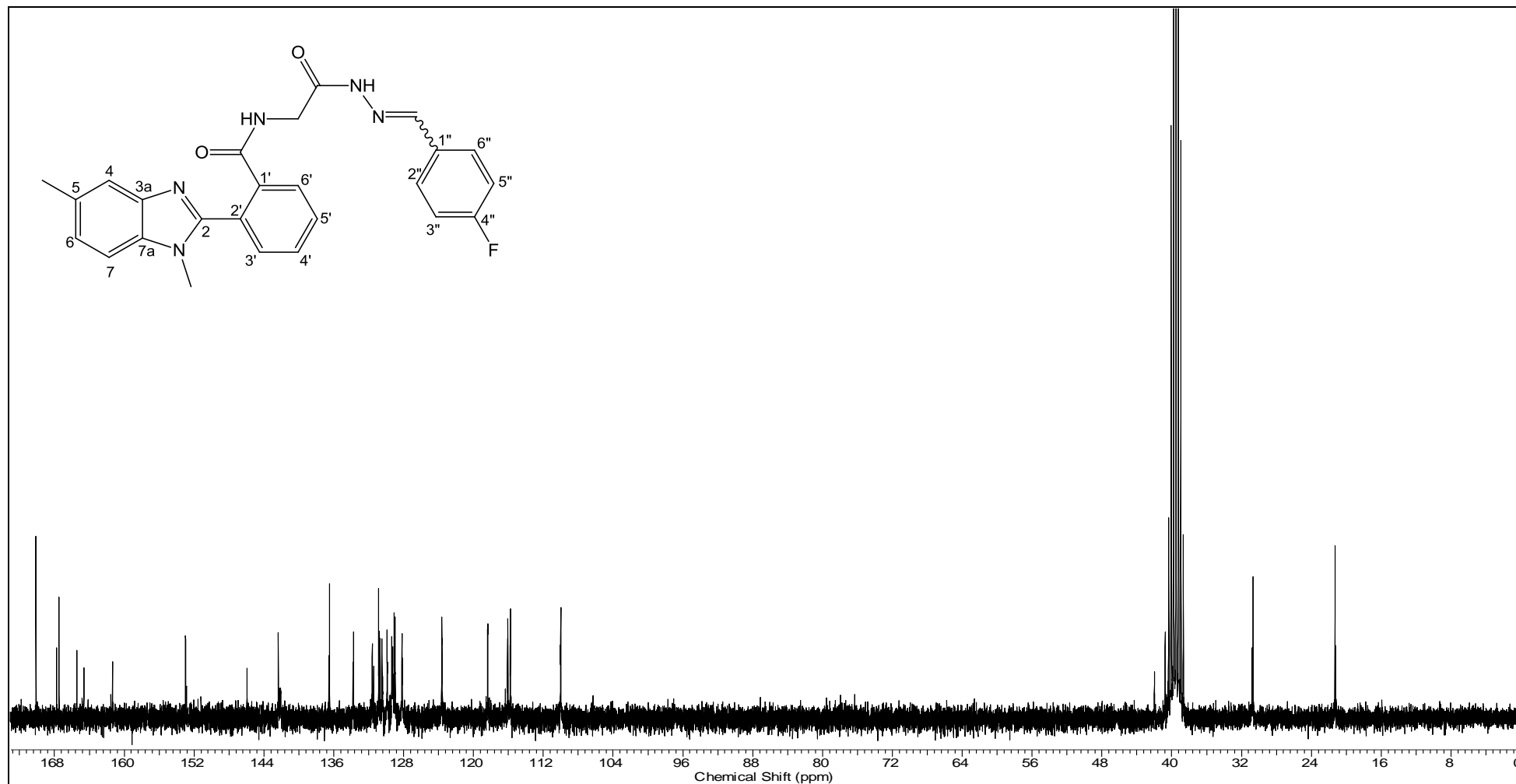


Figura A – 60: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **21d**.



**(E, Z)-2-(1,5-dimetil-benzimidazol-2-il)-N-(2-(2-(2-cloro-benzilideno)idrazinil)2-oxotetil)benzamida (21e)**

**IV** (filme de KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 3222; 1696; 1645; 793.  $^1\text{H-RMN}$  (300,06 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 2,36 e ,242 (2s, 3H); 3,56 e 3,58 (2s, 3H); 3,85 e 4,28 (2d,  $J = 5,9$  Hz, 2H); 7,06-7,96 (m, 1H); 8,33 e 8,59 (2s, 1H); 8,75 e 8,93 (2t,  $J = 5,9$  Hz, 1H); 11,65 e 11,66 (2s, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$  (75,46 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 21,21; 21,29; 30,64; 30,74; 40,74; 42,03; 109,81; 118,63; 119,30; 123,35; 126,65; 127,68; 128,16; 129,69; 129,91; 129,96; 130,38; 130,48; 131,28; 131,33; 131,55; 132,90; 133,93; 136,52; 139,48; 142,84; 167,59; 170,29.

**Figura A – 61:** Espectro de IV (pastilha KBr) do composto **21e**.

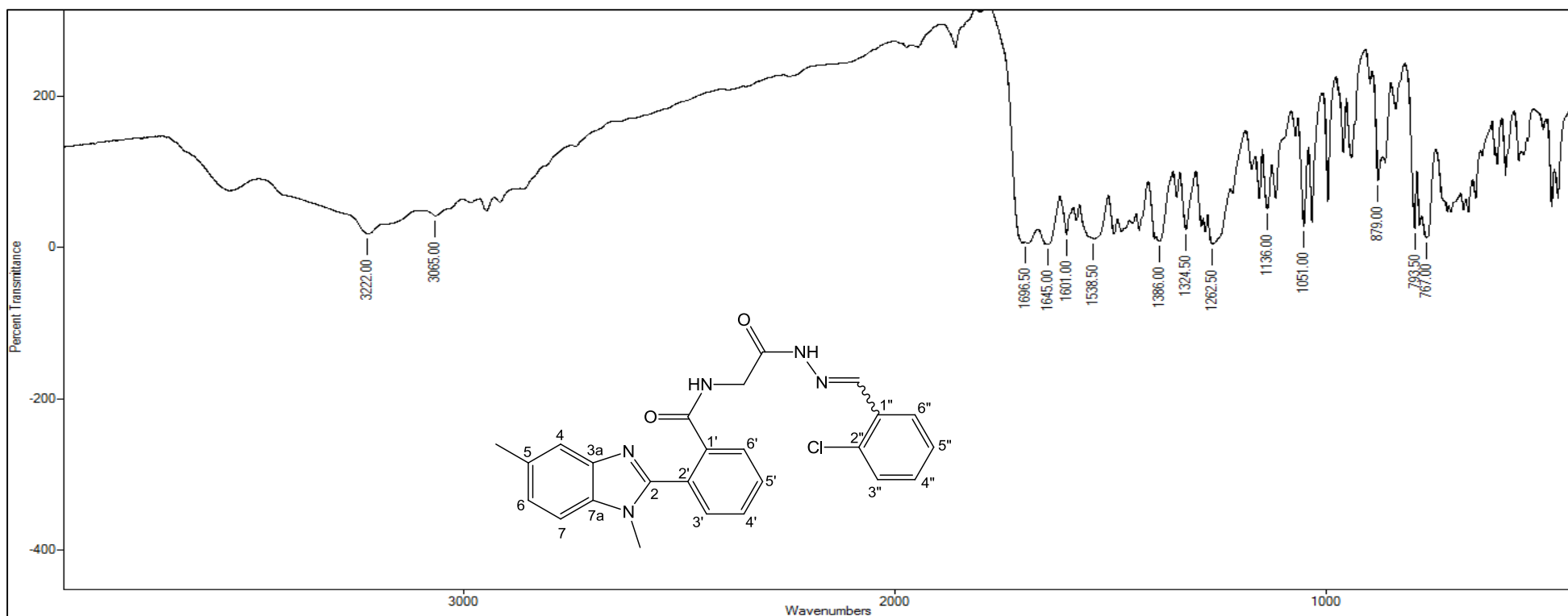


Figura A – 62: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300,06 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **21e**.

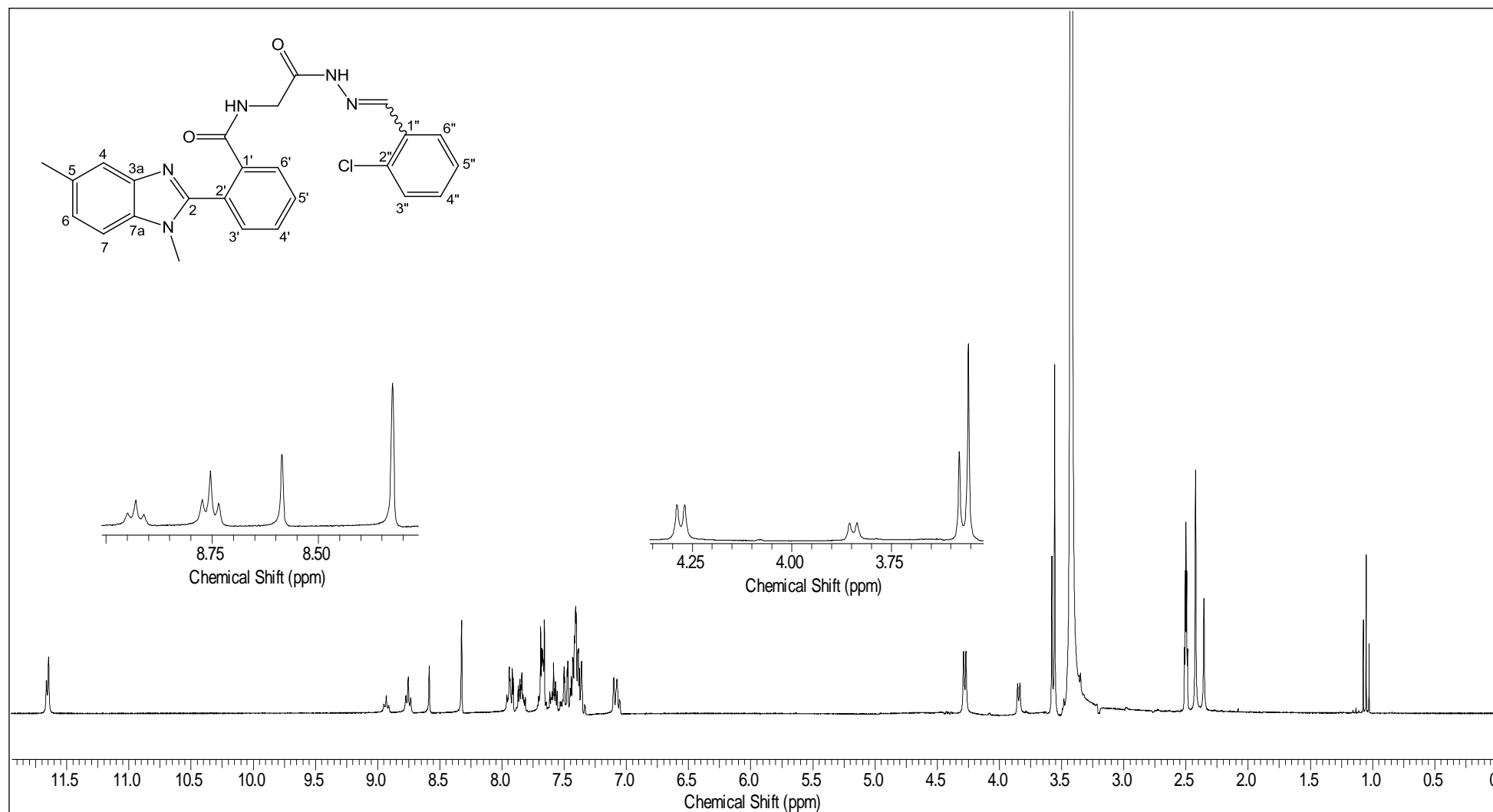
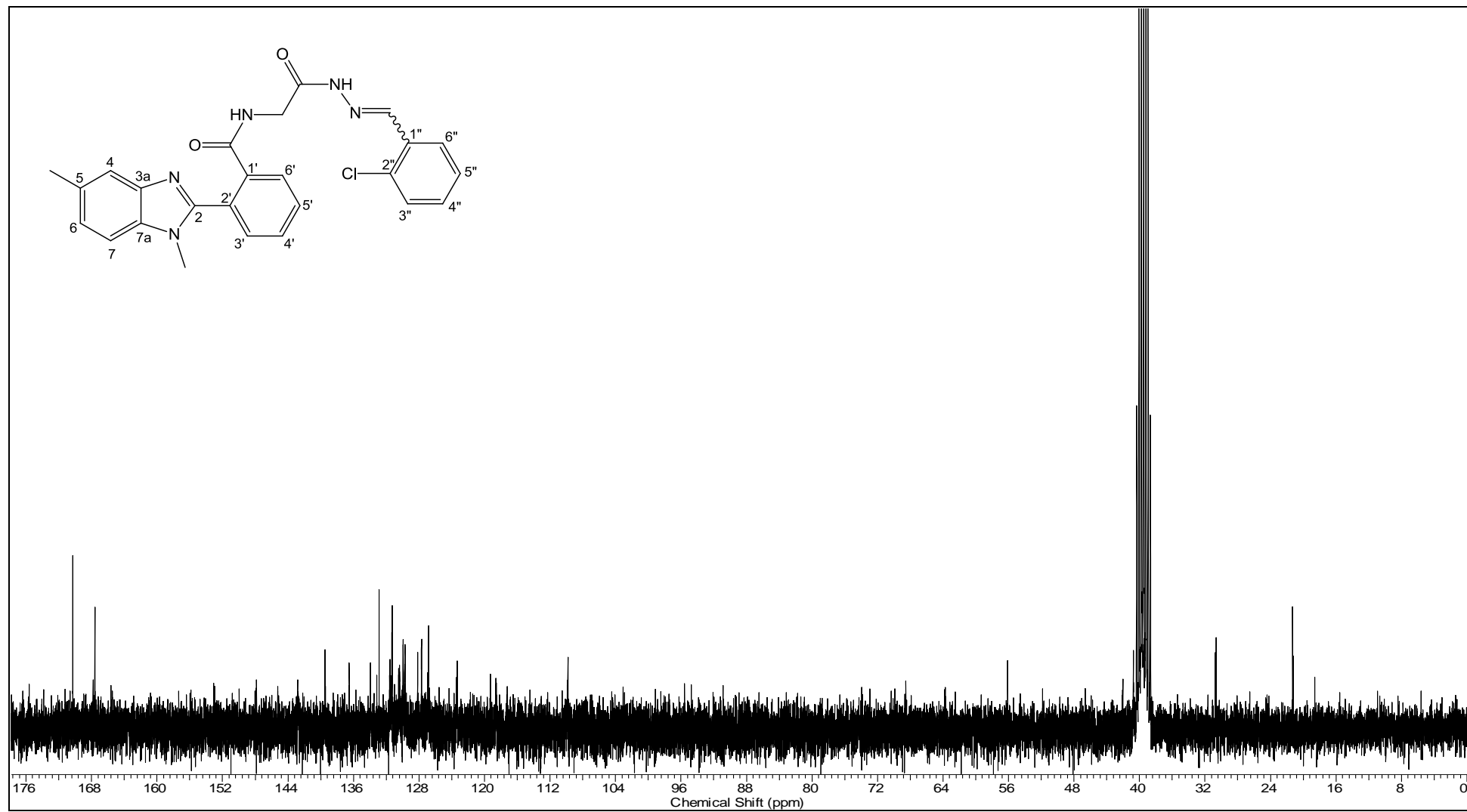


Figura A – 63: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **21e**.



**(E, Z)-2-(1,5-dimetil-benzimidazol-2-il)-N-(2-oxo-2-(2-(tiofeno-2-ilmetileno)idrazinil)etil)benzamida (21f)**

**IV** (filme de KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 1696; 1643; 1395; 1325; 729.  $^1\text{H-RMN}$  (300,06 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 2,36 e 2,41 (2s,3H); 3,54 e 3,57 (2s, 3H); 3,81 e 4,16 (2d,  $J = 5,6$  Hz, 2H); 7,06-7,85 (m, 10H); 8,11 e 8,42 (2s, 1H); 8,69 e 8,90 (2t,  $J = 5,7$  Hz, 1H); 11,35 e 11,43 (2s, 1H).  $^{13}\text{C-RMN}$  (75,46 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 21,24; 21,31; 30,65; 30,80; 40,52; 41,98; 109,82; 109,90; 118,63; 123,39; 127,97; 128,19; 128,46; 128,97; 128,47; 129,69; 130,45; 131,06; 131,37; 131,56; 133,95; 136,51; 136,66; 138,66; 138,78; 138,96; 142,39; 135,09; 165,31; 167,60; 167,86; 169,72.

**Figura A – 64:** Espectro de IV (pastilha KBr) do composto **21f**.

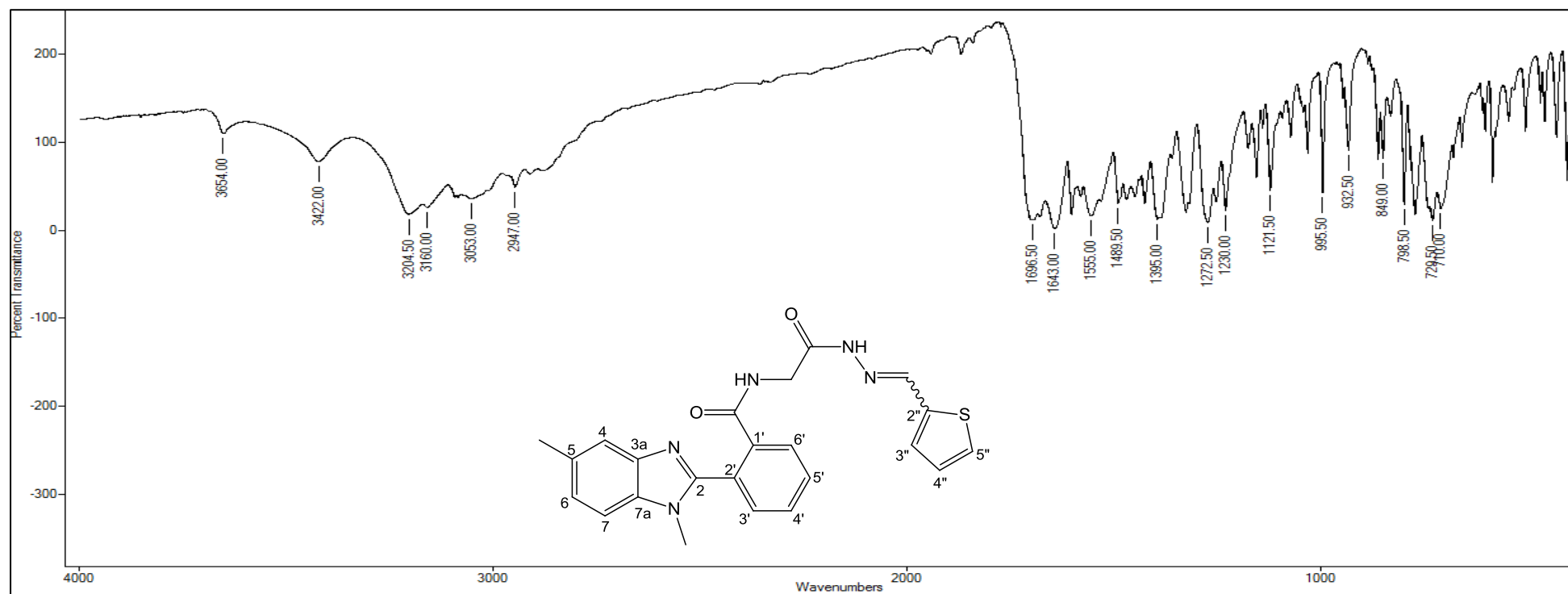


Figura A – 65: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300,06 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **21f**.

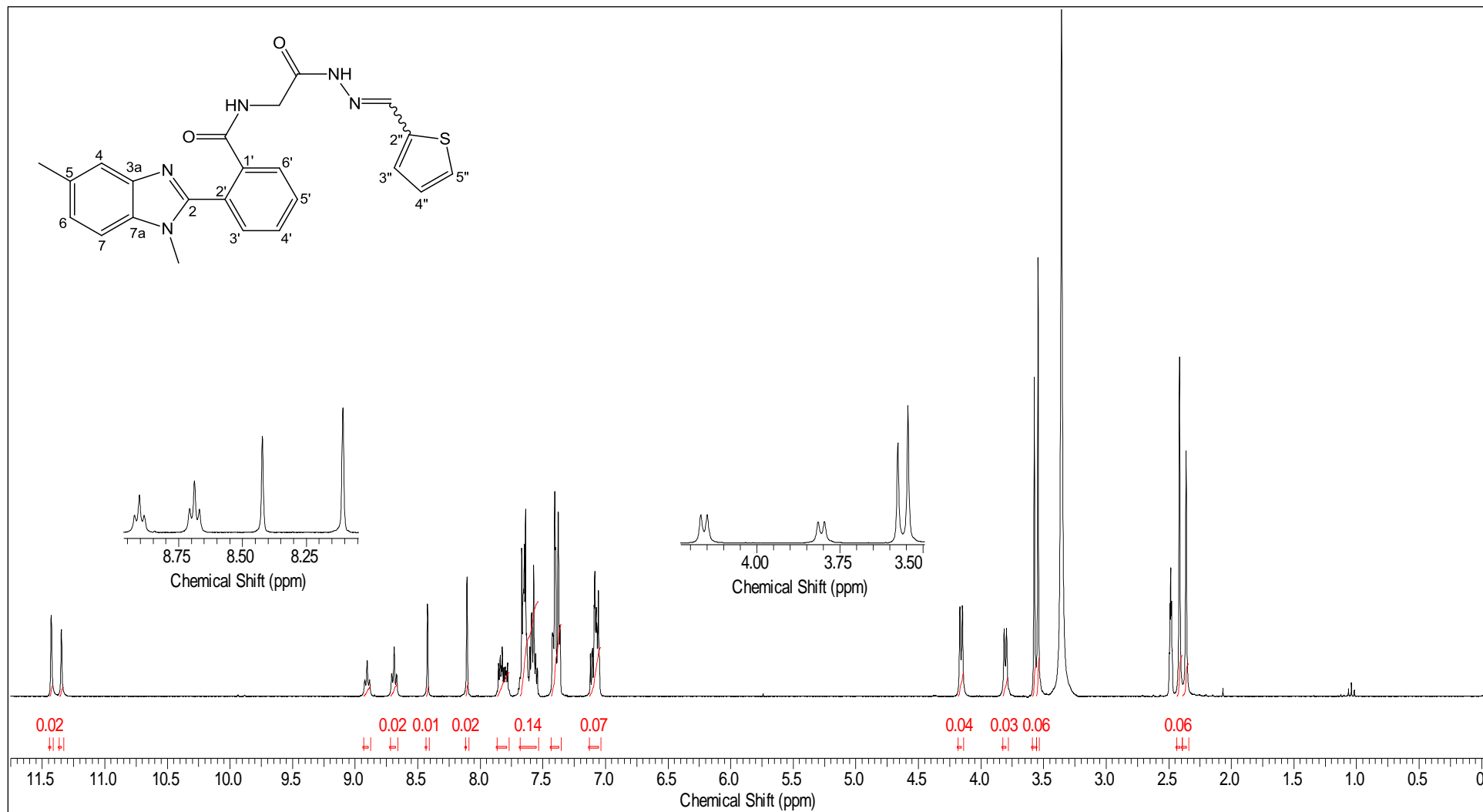
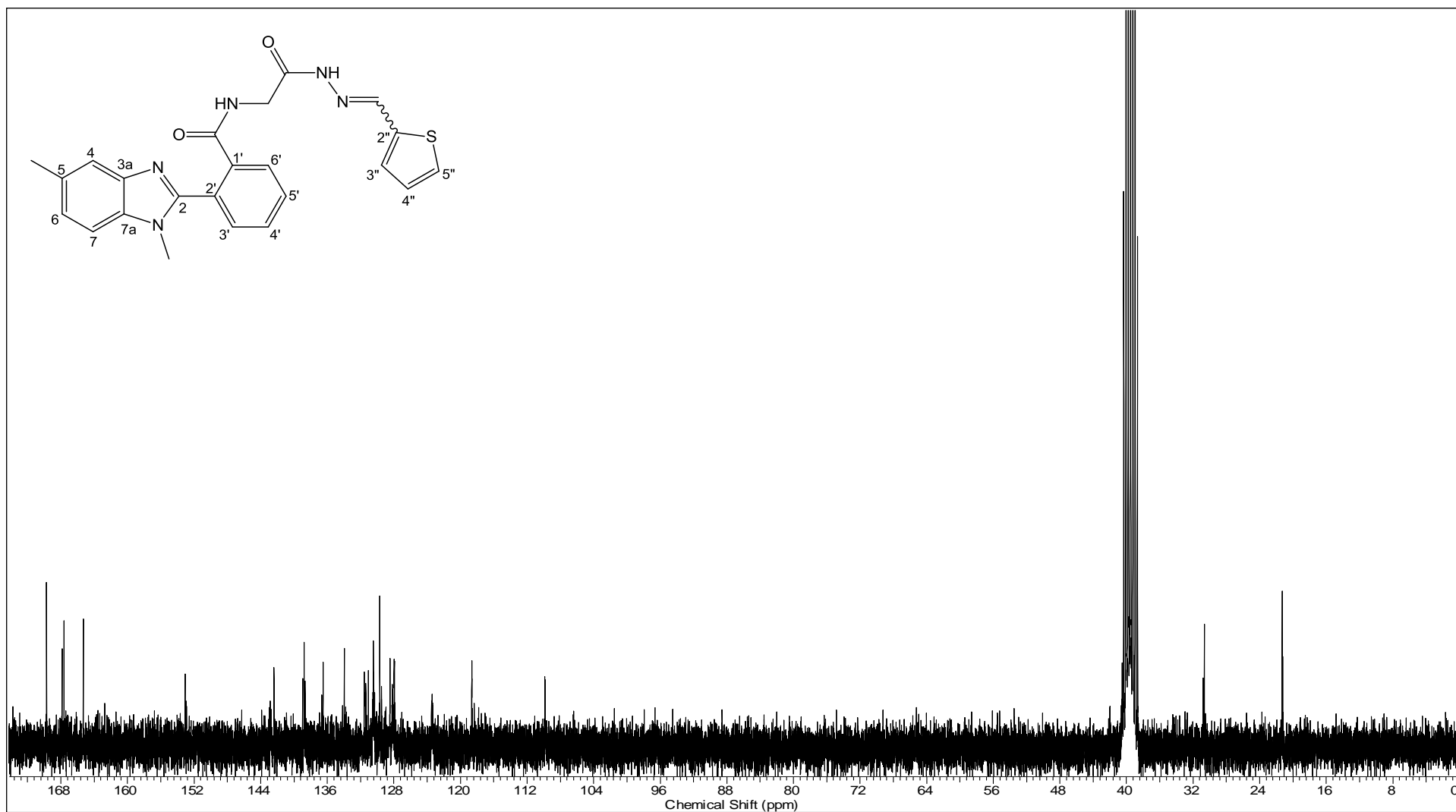


Figura A – 66: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **21f**.





**(E, Z)-2-(1-metil-benzimidazol-2-il)-N-(2-(2-benzilidenoidrazinil)-2-oxoetil)-benzamida (22a)**

IV (filme de KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 3210; 1702; 1639; 768.  $^1\text{H-RMN}$  (300,06 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 3,60 e 3,62 (2s, 3H); 3,85 e 4,28 (2d, J = 5,6 Hz, 2H); 7,17-7,90 (m, 14H); 7,95 e 8,19 (2s, 1H); 8,76 e 8,94 (2t, J = 5,7 Hz, 1H); 11,44 e 11,47 (2s, 1H).  $^{13}\text{C-RMN}$  (75,46 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 31,06; 31,15; 41,17; 42,34; 109,70; 109,61; 118,72; 123,25; 123,34; 126,77; 127,04; 128,13; 128,38; 128,79; 128,94; 129,50; 129,58; 129,73; 129,83; 130,05; 130,28; 130,36; 130,43; 131,33; 131,50; 133,91; 134,01; 134,18; 136,60, 142,83; 142,90; 143,90; 147,28; 153,93; 165,90; 167,95, 168,18; 170,54.

**Figura A – 67:** Espectro de IV (pastilha KBr) do composto **22a**.

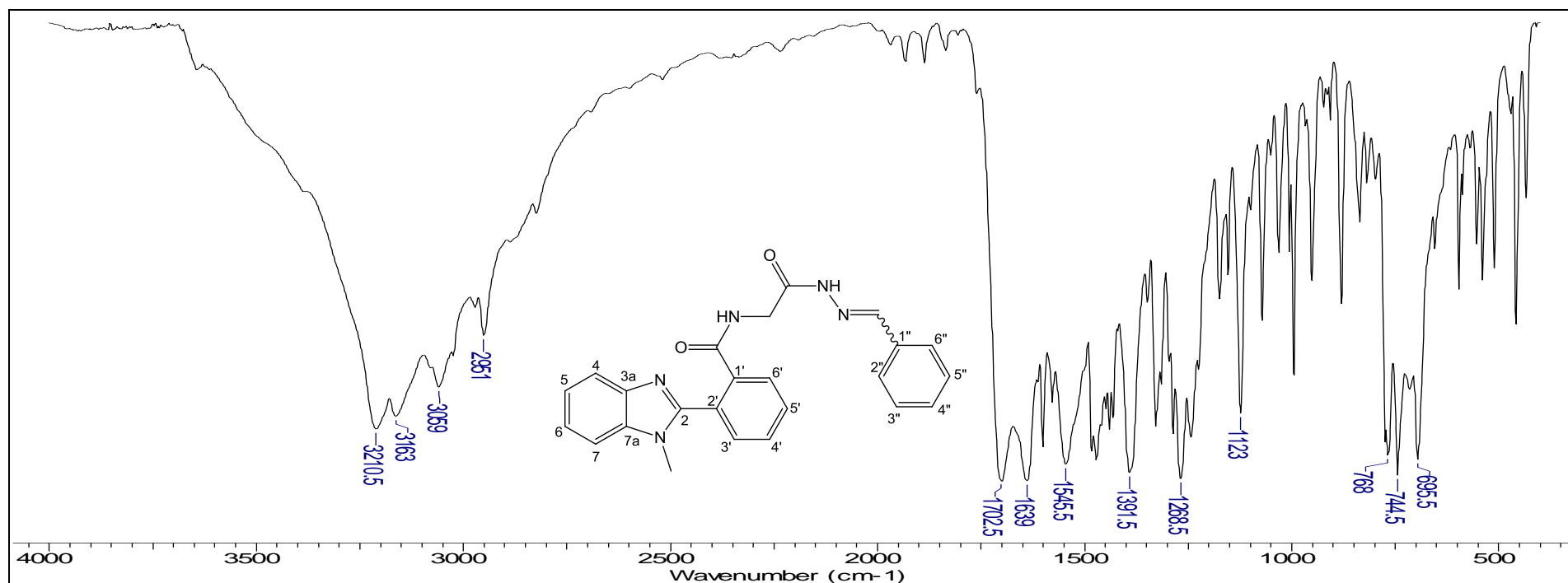


Figura A – 68: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300,06 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **22a**

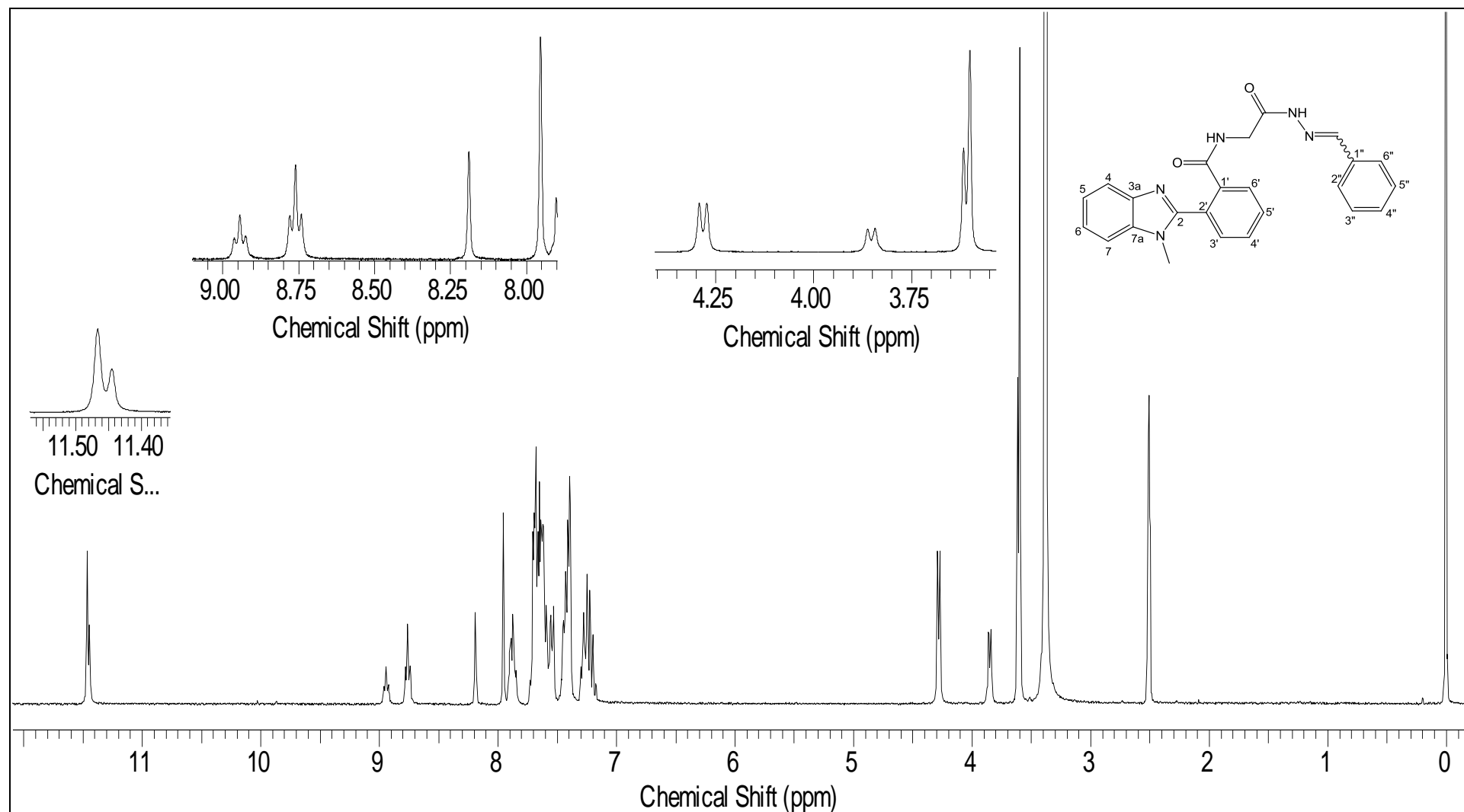
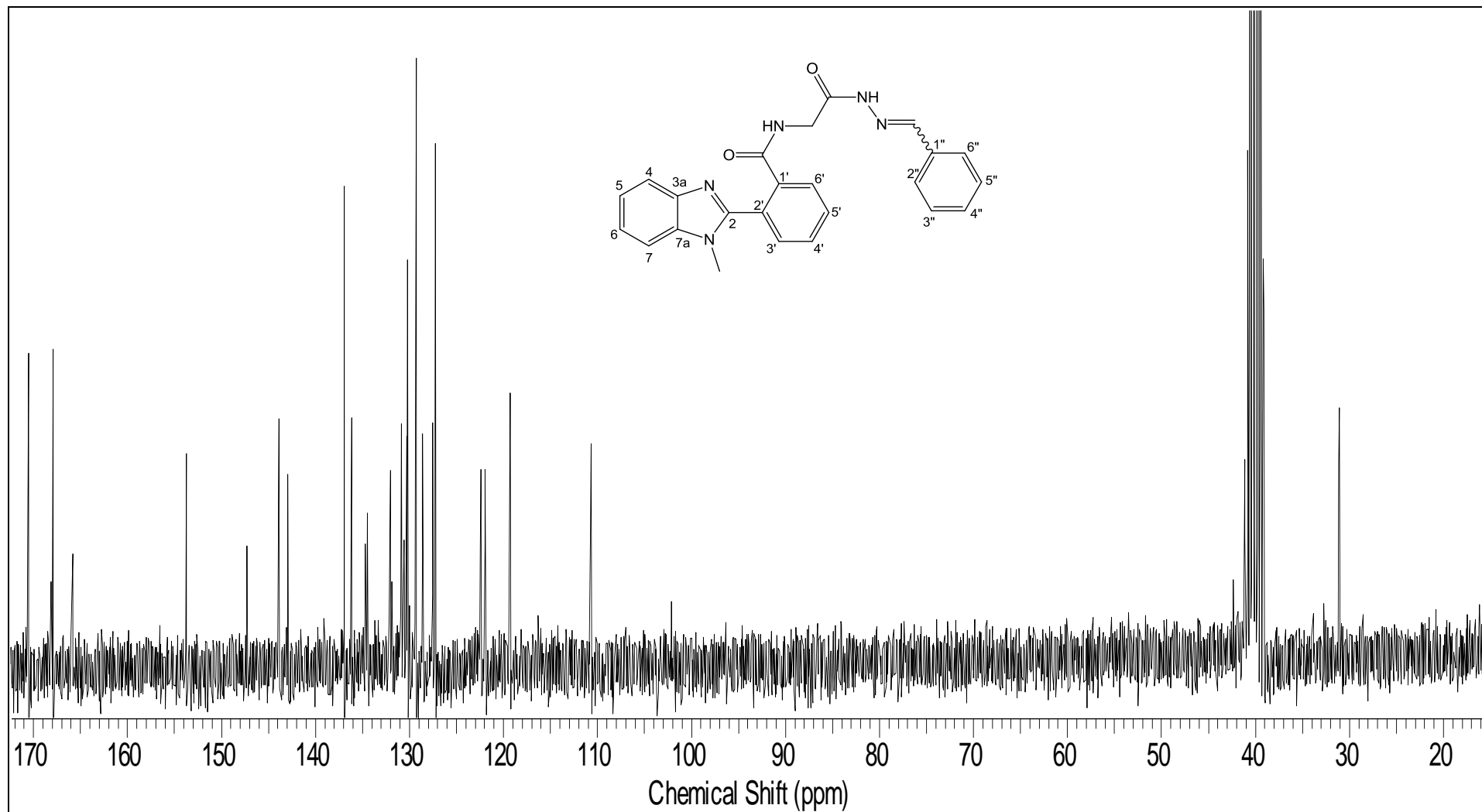


Figura A – 69: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **22a**.



**(E, Z)-2-(1-metil-benzimidazol-2-il)-N-(2-oxo-2-(2-(tiofeno-2-ilmetileno)idrazinil)etil)benzamida (22f)**

**IV** (filme de KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 1702; 1635; 1390;  $^1\text{H-RMN}$  (300,06 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 3,54 e 3,57 (2s, 3H); 3,81 e 4,16 (2d, J = 5,6 Hz, 2H); 7,06-7,85 (m, 10H); 8,11 e 8,42 (2s, 1H); 8,69 e 8,90 (2t, J = 5,7 Hz, 1H); 11,35 e 11,43 (2s, 1H).  $^{13}\text{C-RMN}$  (75,46 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm) = 21,24; 21,31; 30,65; 30,80; 40,52; 41,98; 109,82; 109,90; 118,63; 123,39; 127,97; 128,19; 128,46; 128,97; 128,47; 129,69; 130,45; 131,06; 131,37; 131,56; 133,95; 136,51; 136,66; 138,66; 138,78; 138,96; 142,39; 135,09; 165,31; 167,60; 167,86; 169,72.

**Figura A – 70:** Espectro de IV (pastilha KBr) do composto **22f**.

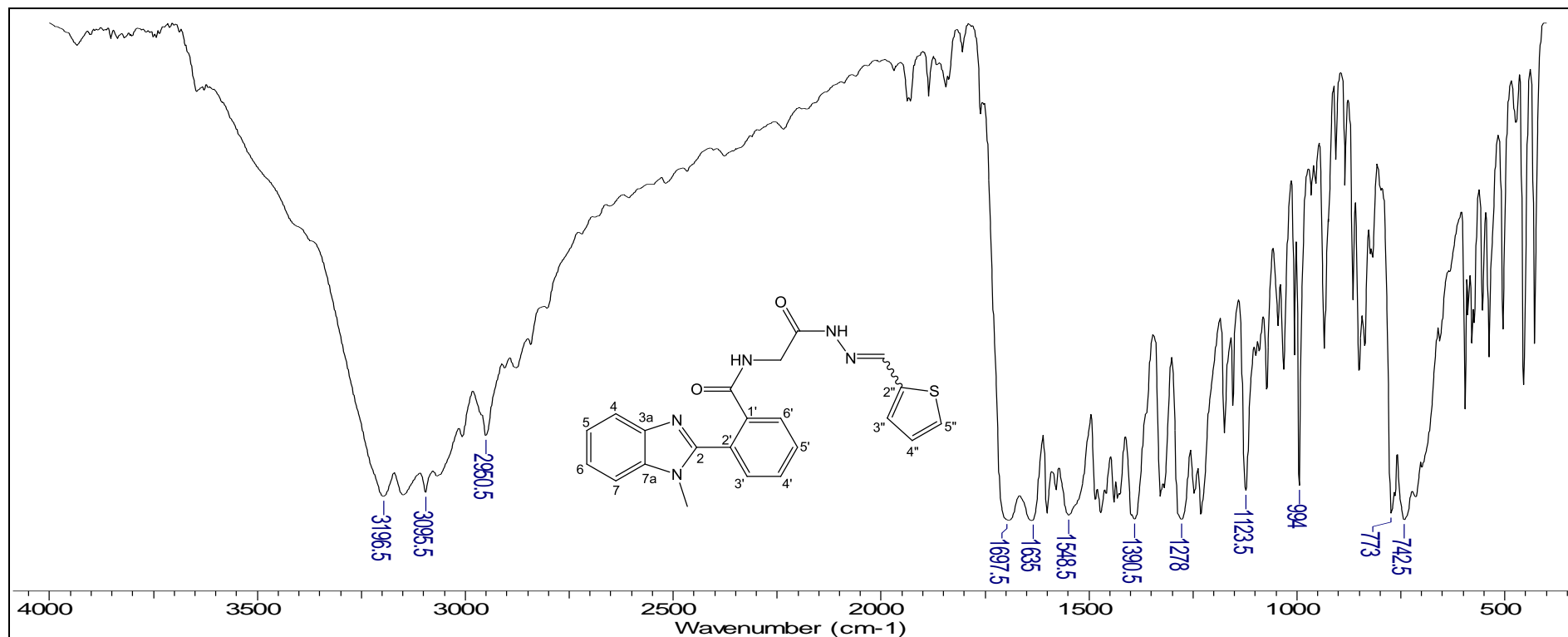


Figura A -71: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300,06 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **22f**

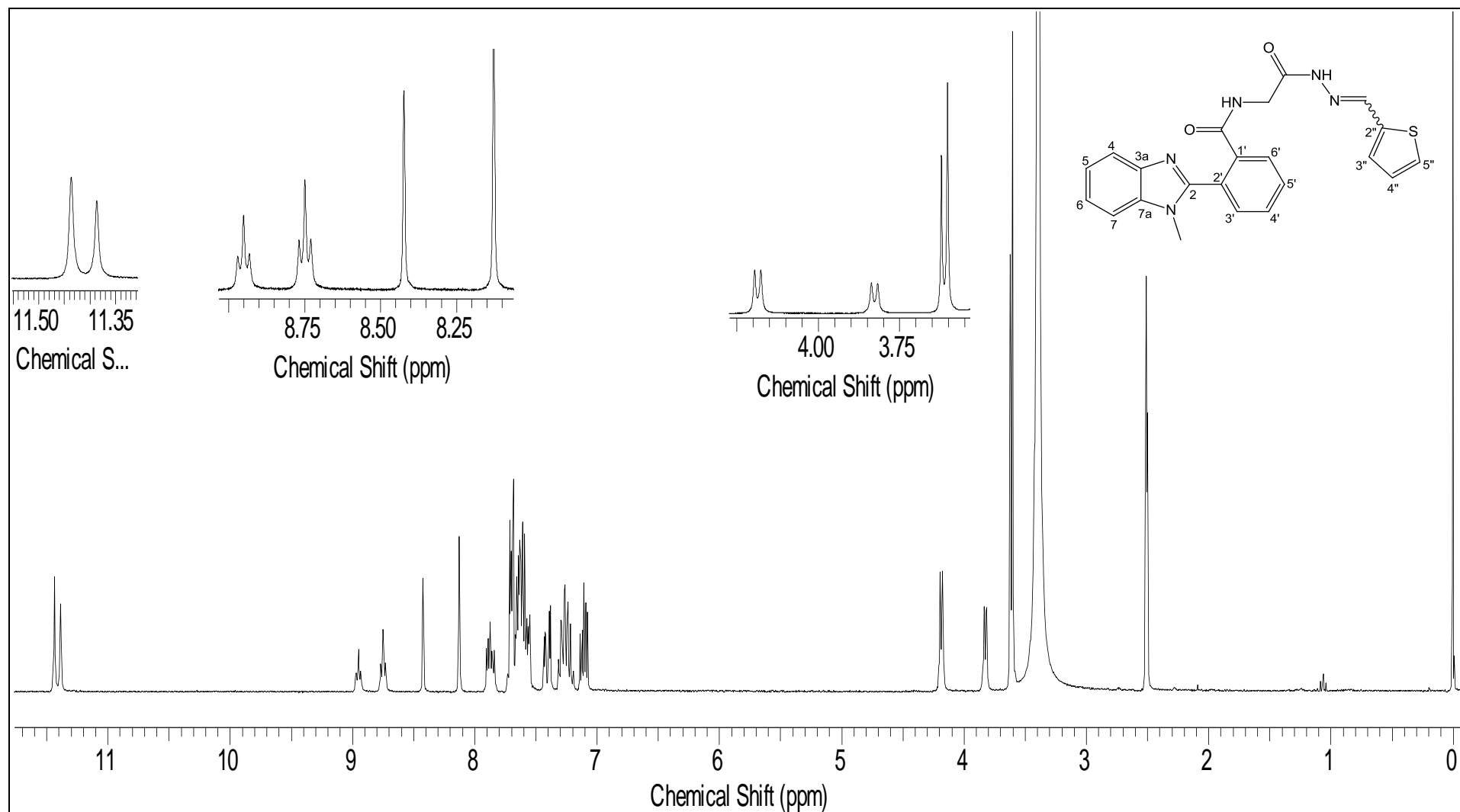
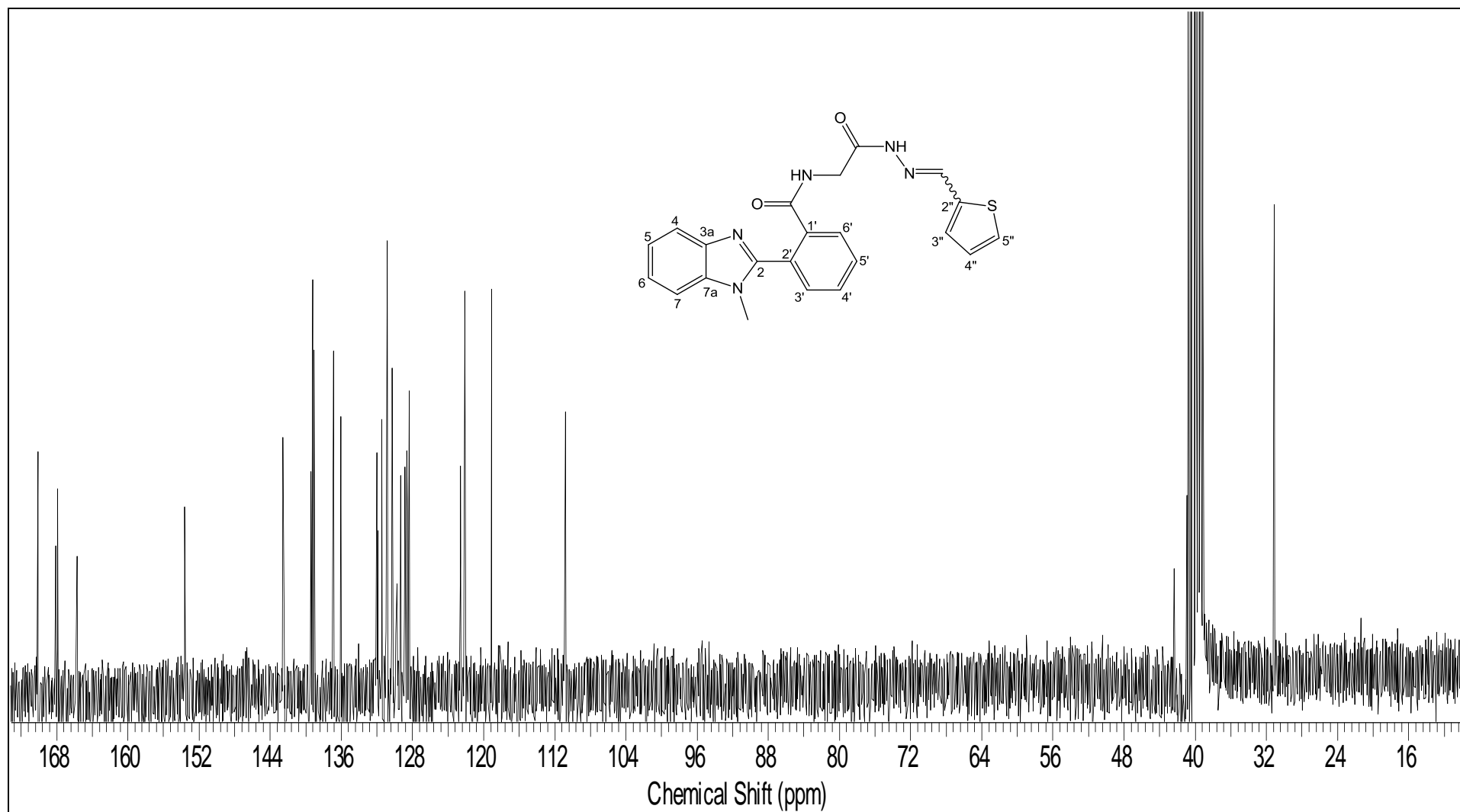


Figura A – 62: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) do composto **22f**.



**2-(1,5-dimetil-benzimidazol-2-il)-N-(2-(butilamino)-2-oxoetil)-benzamida (24a)**

**IV** (filme de KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 3364; 3227; 3047-2870; 1663; 1531; 1467; 769.  $^1\text{H-RMN}$  (300,06 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 0,84 (t, 3H); 1,15-1,24 (m, 4H); 2,49 (s, 3H); 3,00 (q,  $J = 6,1$  Hz, 2H); 3,64 (s, 3H); 3,78 (d,  $J = 5,9$  Hz, 2H); 6,40 (t, 1H); 7,17-7,77 (m, 7H); 7,85 (t,  $J = 5,7$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C-RMN}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 13,92; 20,17; 21,76; 31,35; 31,72; 39,48; 44,71; 109,65; 119,37; 125,01; 128,51; 128,95; 130,37; 130,64; 131,03; 132,68; 133,92; 136,91; 142,70; 152,58; 168,80; 168,88.

**Figura A – 73:** Espectro de IV (pastilha KBr) do composto **24a**.

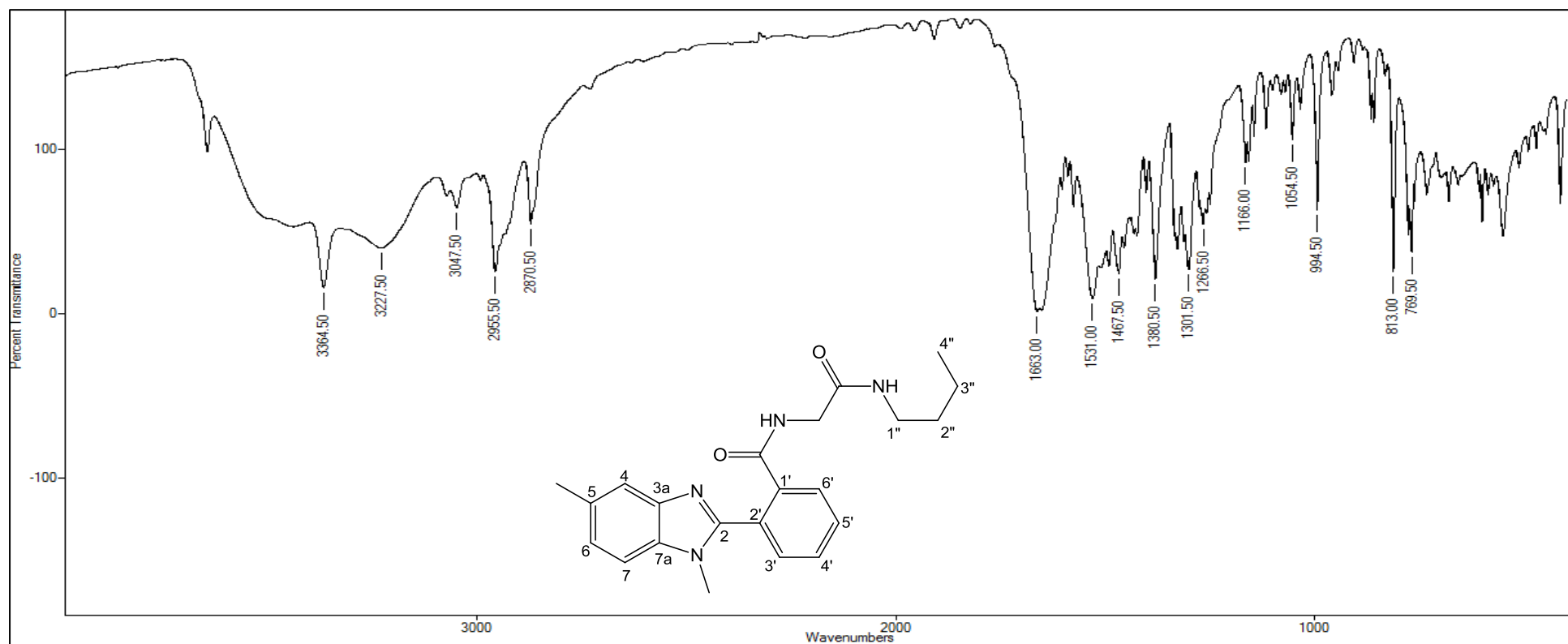


Figura A – 74: Espectro de RMN  $^1H$  (300,06 MHz,  $CDCl_3$ ) do composto **24a**.

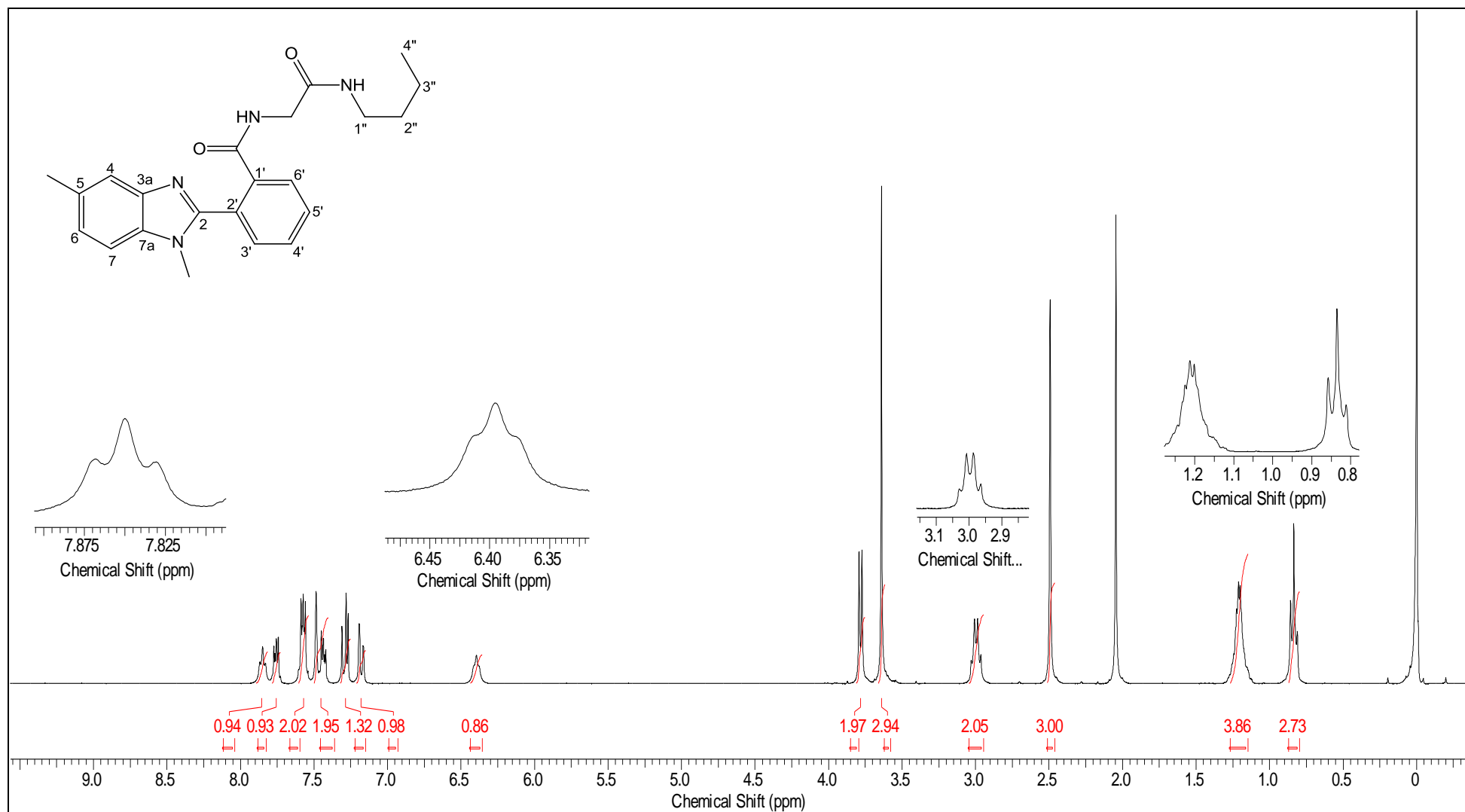
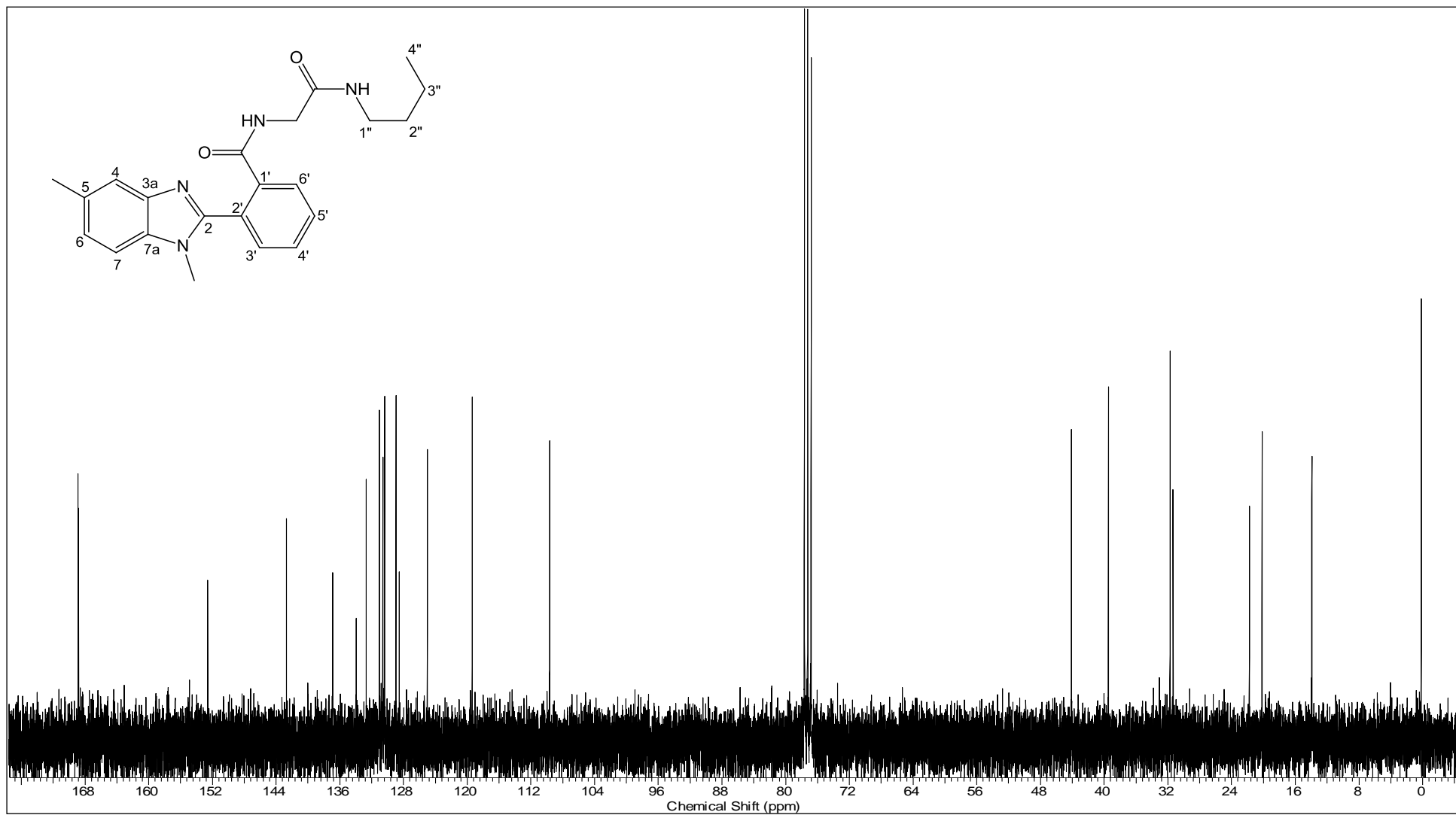




Figura A – 75: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **24a**.



**2-(1,5-dimetil-benzimidazol-2-il)-N-(2-(benzilamino)-2-oxoetil)benzamida (24b)**

IV (filme de KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 3282; 3026; 1637; 1554; 795; 728.  $^1\text{H-RMN}$  (300,06 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 2,41 (s, 3H); 3,54 (s, 3H); 3,76 (d,  $J = 5,6$  Hz, 2H); 4,18 (d,  $J = 5,9$  Hz, 2H); 6,95 (t,  $J = 6,1$  Hz, 1H); 7,04-7,70 (m, 12H); 7,95 (t,  $J = 5,2$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C-RMN}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 21,71; 31,25; 43,15; 43,99; 109,61; 119,32; 124,94; 127,27; 127,34; 128,54; 128,61; 128,91; 130,34; 130,57; 130,96; 132,62; 133,82; 136,77; 138,27; 142,63; 152,56; 168,84; 168,95.

**Figura A – 76:** Espectro de IV (pastilha KBr) do composto **24b**.

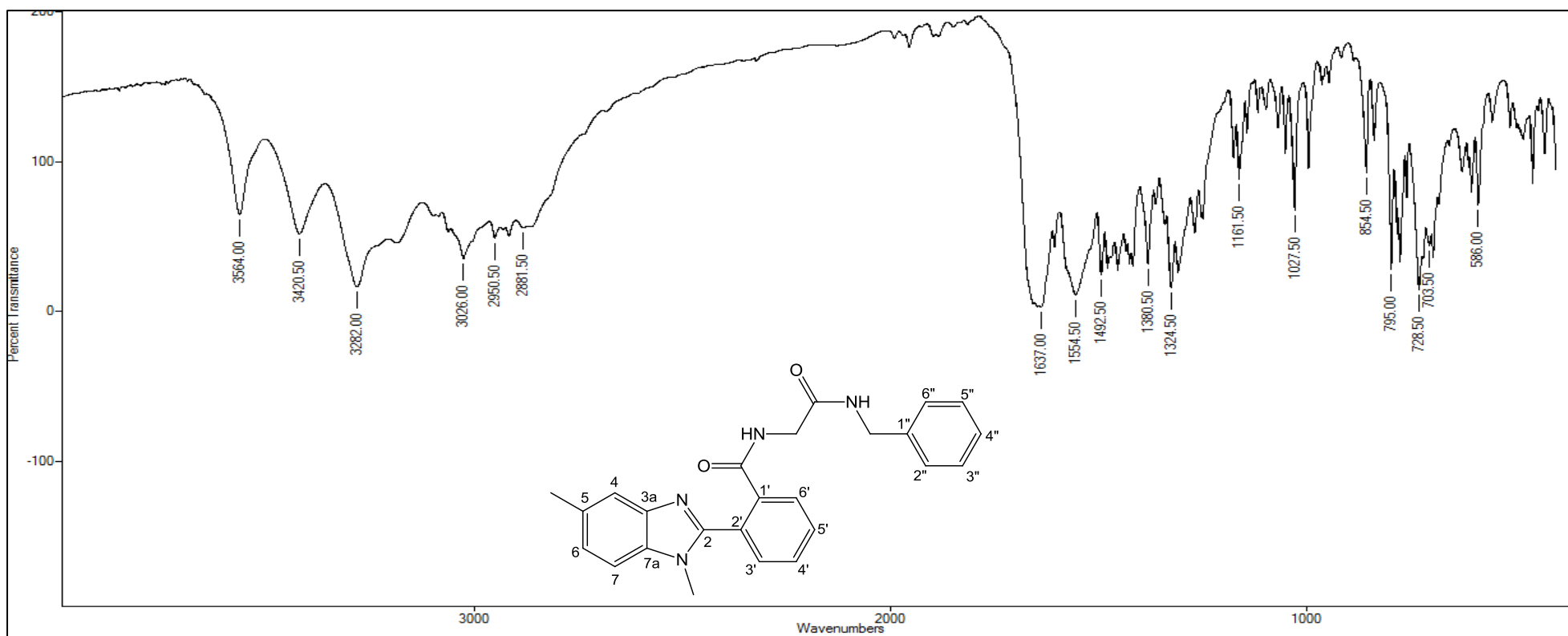


Figura A – 77: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300,06 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **24b**.

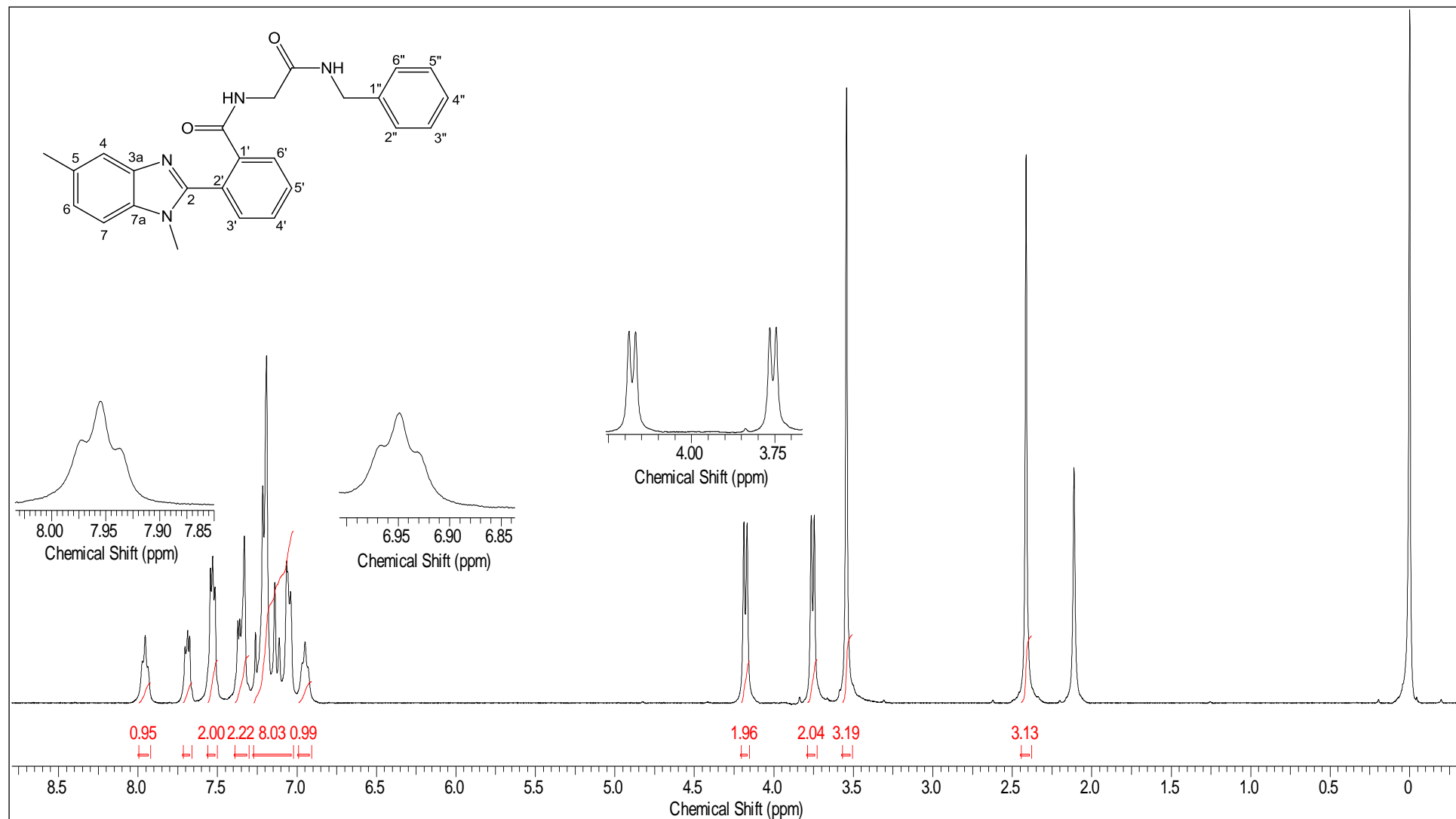
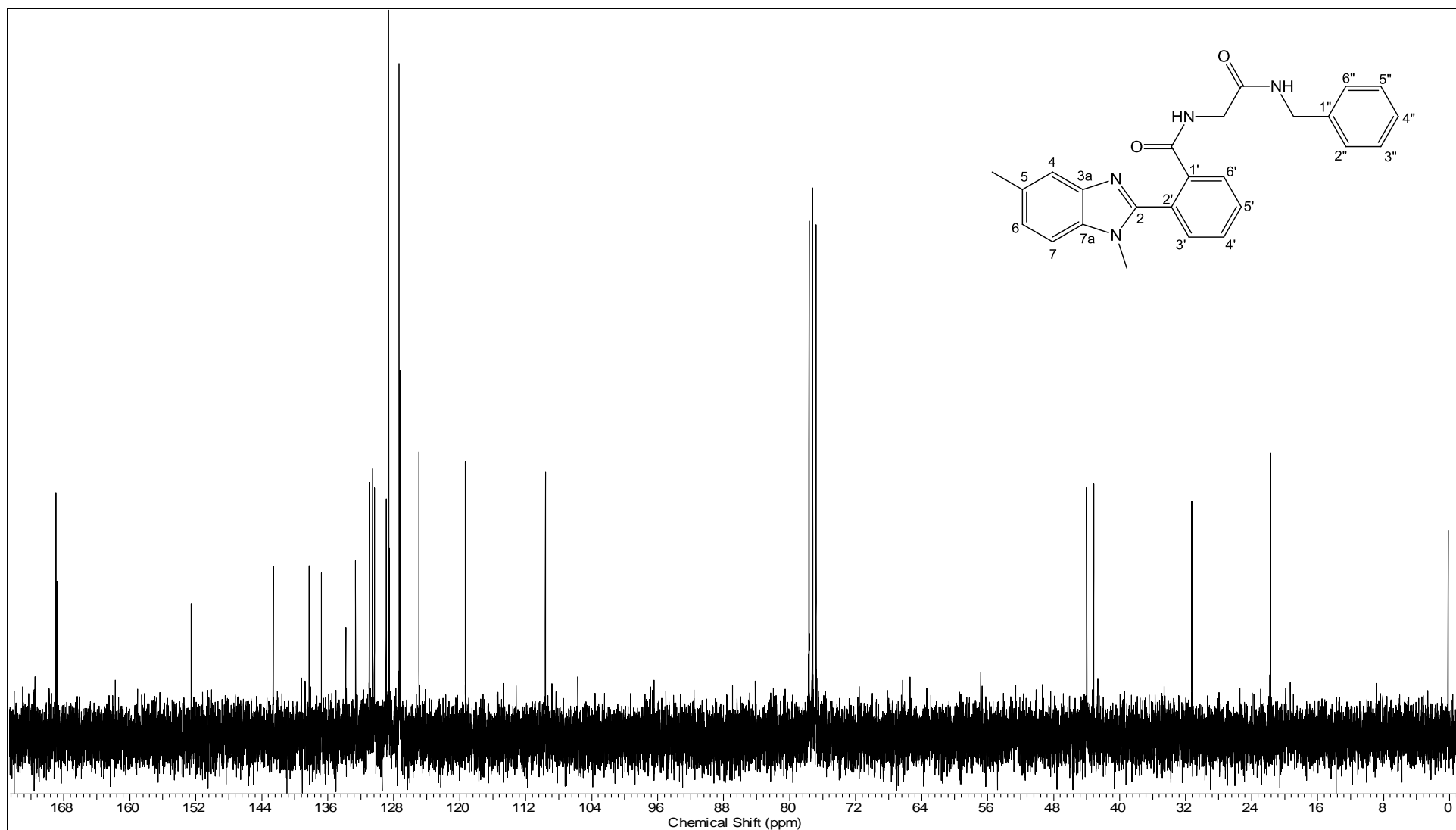


Figura A – 78: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **24b**.



**2-(1,5-dimetil-benzimidazol-2-il)-N-(2-oxo-2-(pirrolidina-1-il)etil)benzamida (24c)**

**IV** (filme de KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 3028-2891; 1628; 1534; 1469; 779.  $^1\text{H-RMN}$  (300,06 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 1,82 (quint,  $J = 6,3$  Hz, 2H); 1,92 (quint,  $J = 6,6$  Hz, 2H); 2,49 (s, 3H); 3,28 (t,  $J = 6,7$  Hz, 2H); 3,42 (t,  $J = 6,9$  Hz, 2H); 3,62 (s, 3H); 3,94 (d,  $J = 4,4$  Hz, 2H); 7,31 (t, 1H); 7,11-7,86 (m, 7H).  $^{13}\text{C-RMN}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 21,77; 24,27; 26,09; 31,11; 42,82; 45,58; 46,09; 109,32; 119,81; 124,31; 128,40; 129,62; 130,16; 130,62; 131,47; 131,93; 134,04; 136,65; 143,27; 152,81; 166,14; 167,92.

**Figura A – 79:** Espectro de IV (pastilha KBr) do composto **24c**.

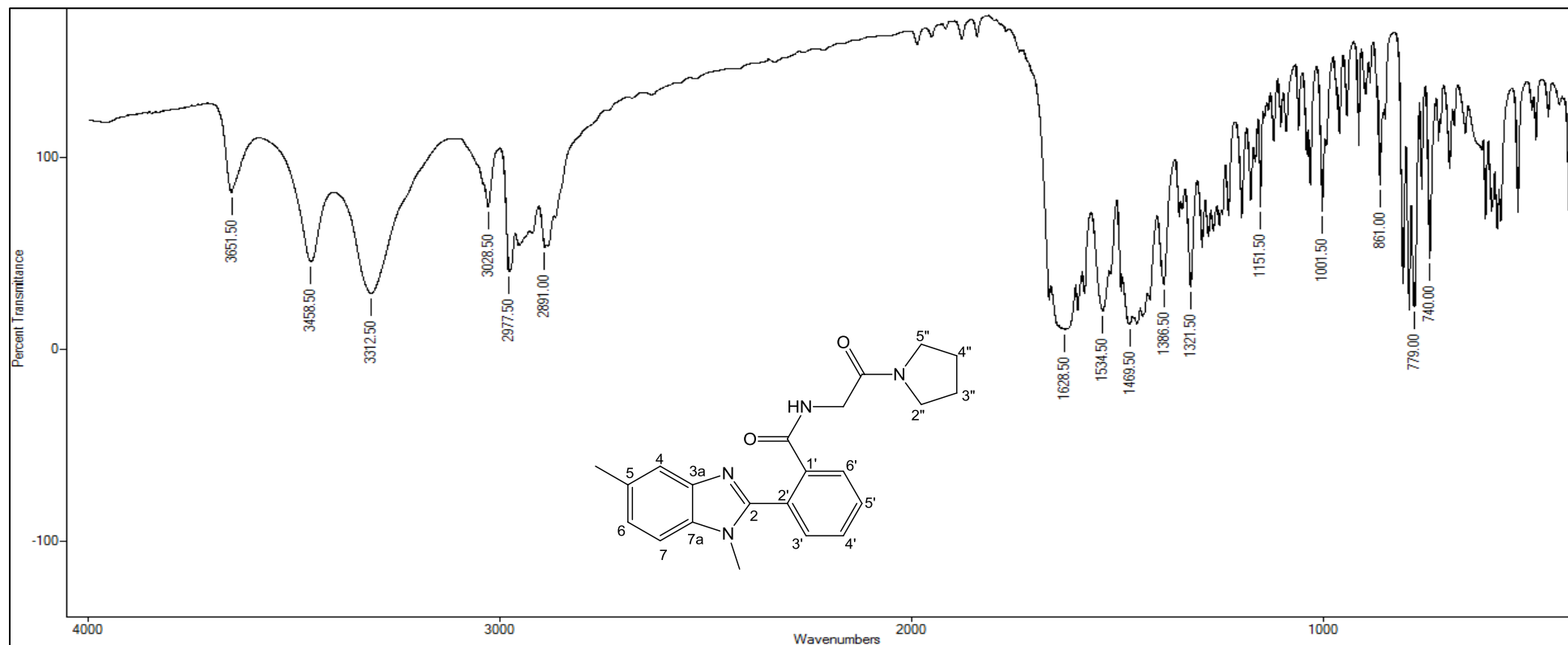


Figura A – 80: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300,06 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **24c**.

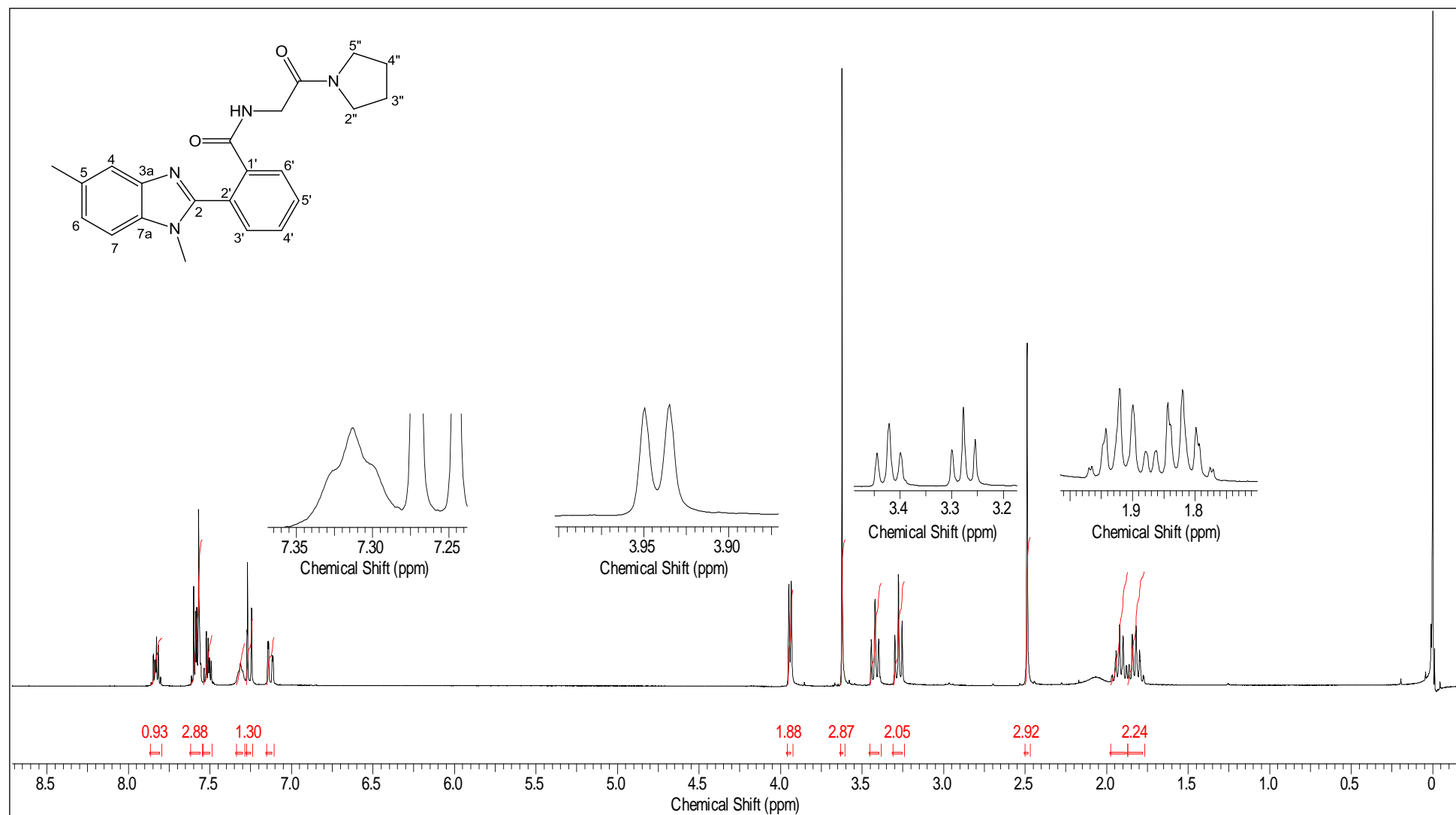
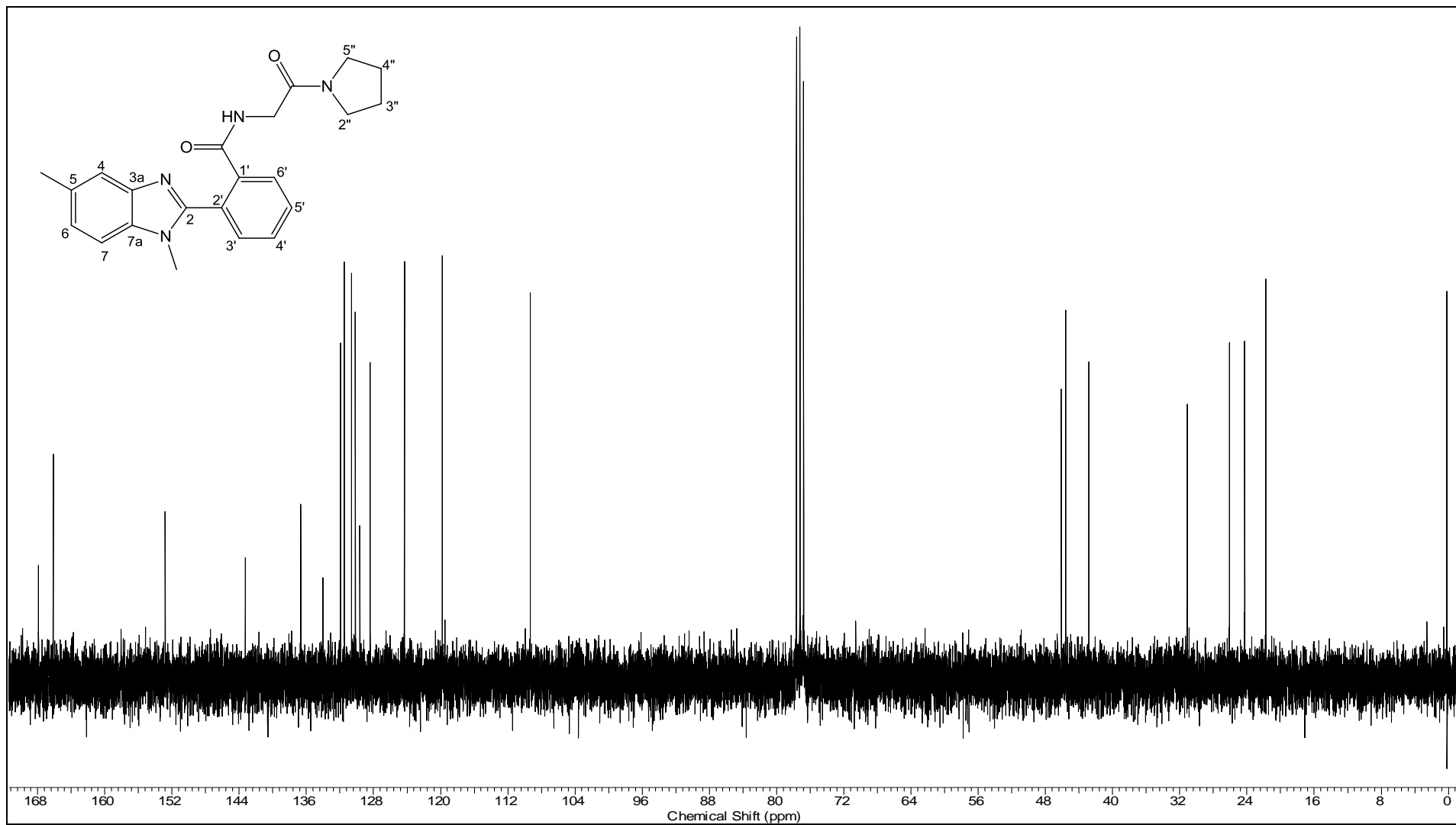


Figura A – 81: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **24c**.



**2-(1,5-dimetil-benzimidazol-2-il)-N-(2-(morfolina)2-oxoetil)benzamida (24d)**

**<sup>1</sup>H-RMN** (300,06 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 2,49 (s, 2H); 3,30 (t, J = 6,0 Hz, 2H); 3,52-3,61 (m, 6H); 3,62 (s, 3H); 4,01 (d, J = 4,4 Hz, 2H); 7,45 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,13-7,85 (m, 7H). **<sup>13</sup>C-RMN** (75,46 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) = 21,77; 31,15; 41,84; 42,36; 45,01; 66,45; 66,81; 109,39; 119,71; 124,51; 128,57; 129,25; 130,26; 130,69; 131,40; 132,18; 133,96; 136,59; 142,98; 152,61; 166,44; 167,98.

**Figura A – 82:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300,06 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **24d**.

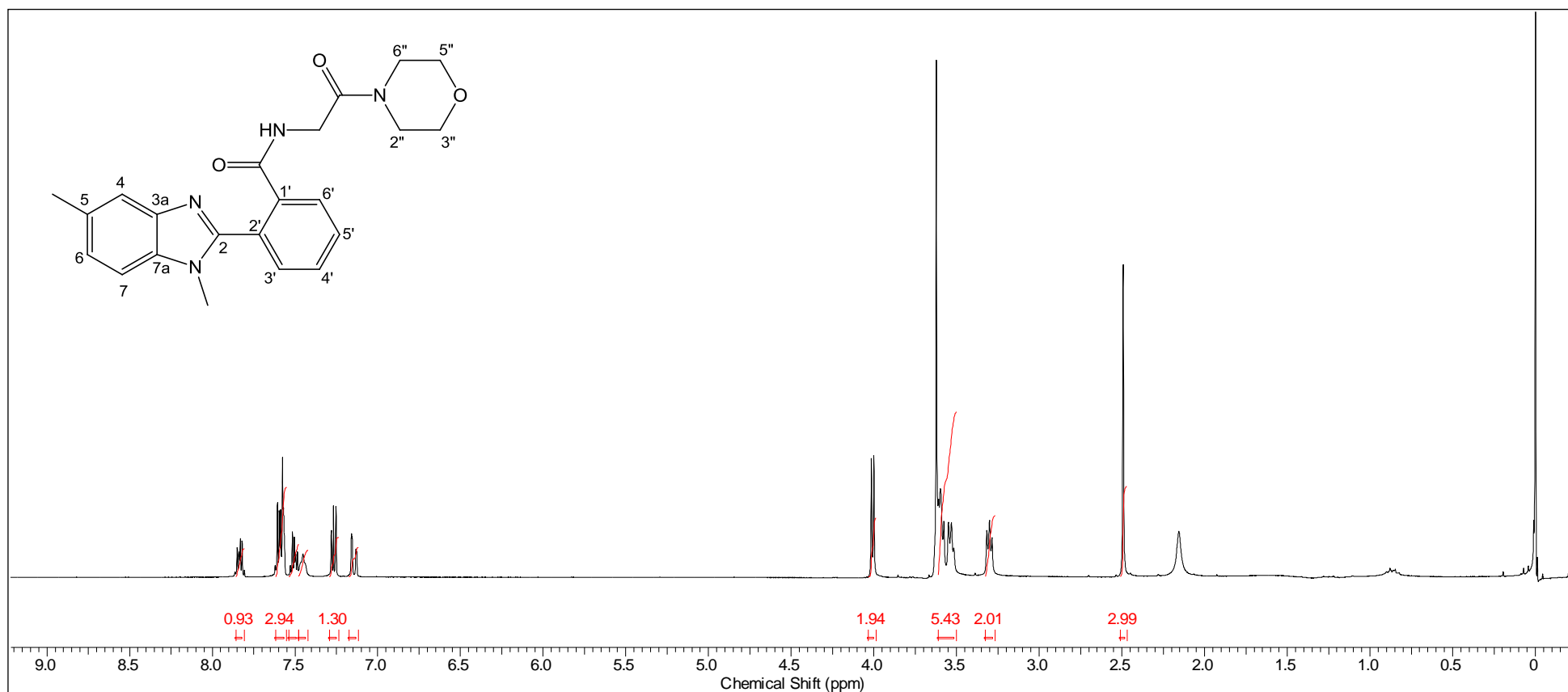
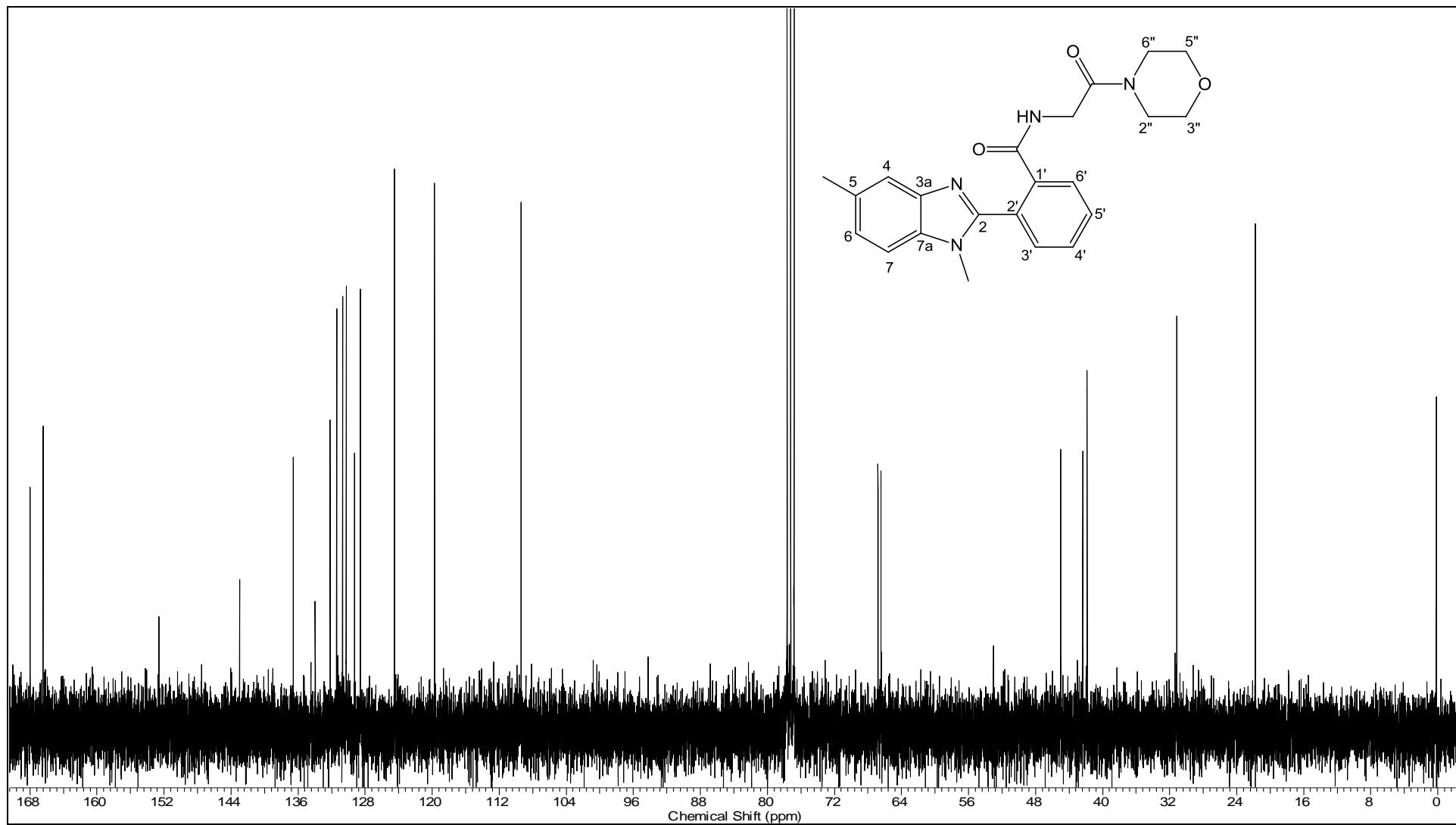




Figura A – 83: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **24d**.



**2-(1,5-dimetil-benzimidazol-2-il)-N-(2-(isopropilamino)2-oxoetil)benzamida (24e)**

**IV** (filme de KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 3586; 3250; 3967; 1640; 1591; 773.  **$^1\text{H-RMN}$**  (300,06 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 0,95 (d,  $J = 6,4$  Hz, 6H); 2,49 (s, 3H); 3,62 (s, 3H); 3,71 (d,  $J = 5,9$  Hz, 2H); 3,90 (sext,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 6,13 (d,  $J = 7,6$ , 1H); 7,15-7,83 (m, 7H); 8,05 (t,  $J = 5,3$  Hz, 1H).

**$^{13}\text{C-RMN}$**  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 21,75; 22,49; 31,29; 41,58; 44,20; 109,57; 119,19; 124,92; 128,65; 129,41; 130,39; 130,73; 131,18; 132,59; 133,91; 136,43; 142,66; 152,52; 167,87; 168,58.

**Figura A – 84:** Espectro de IV (pastilha KBr) do composto **24e**.

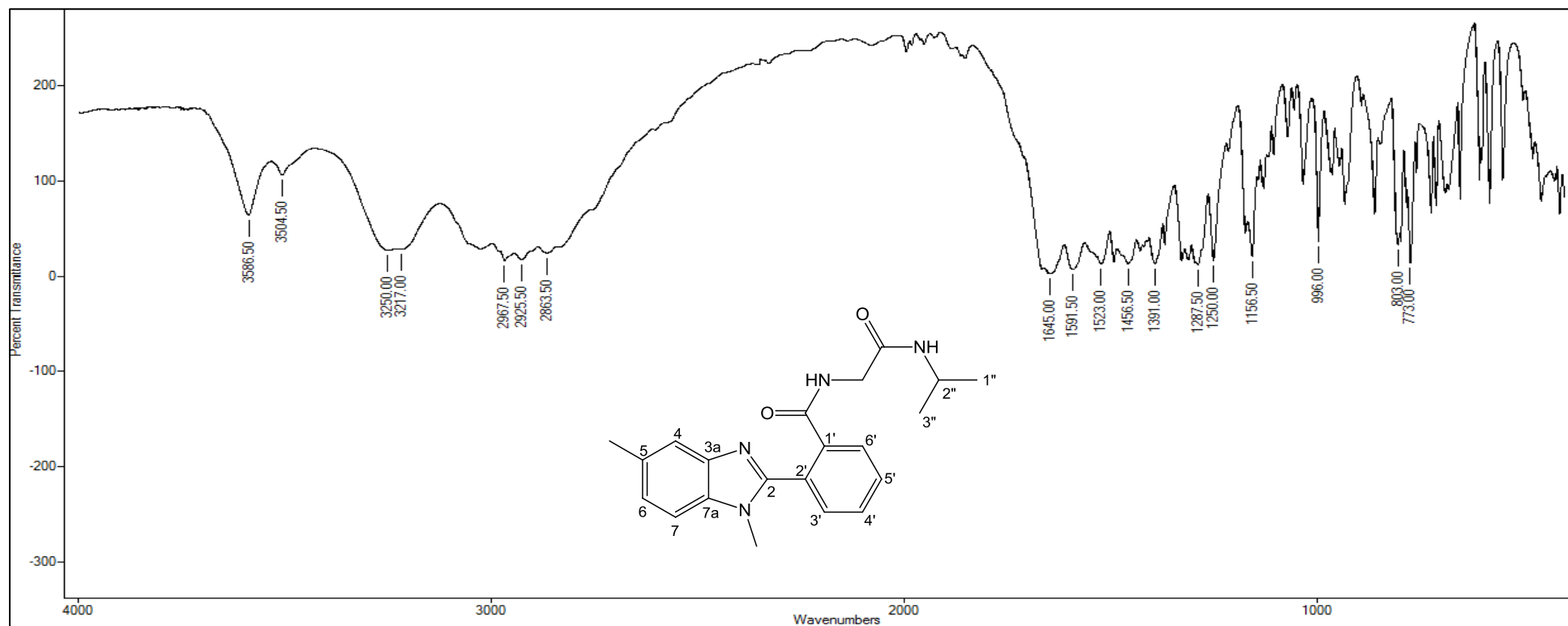


Figura A – 85: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300,06 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **24e**.

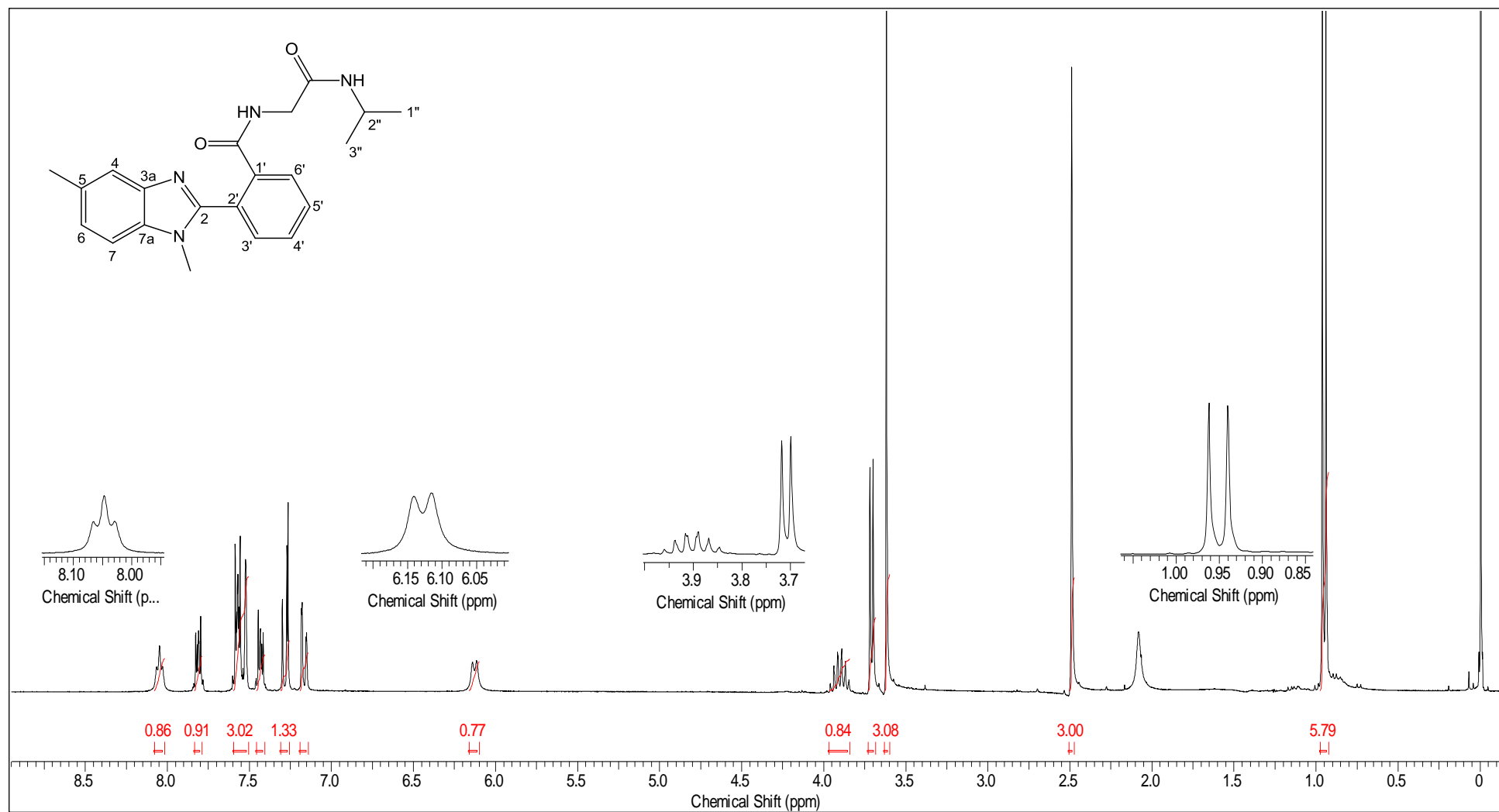
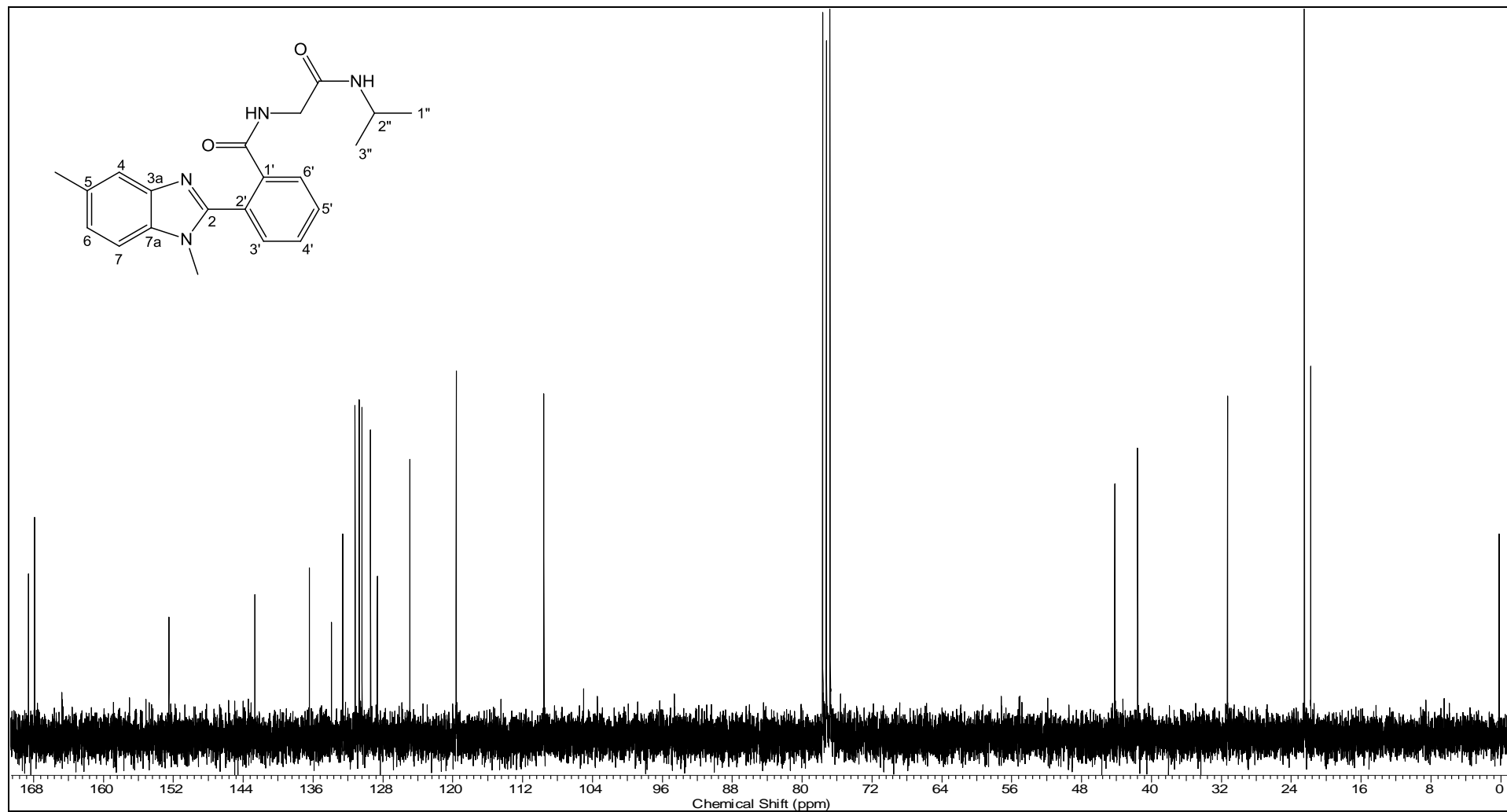


Figura A – 86: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **24e**.



**2-(1-metil-benzimidazol-2-il)-N-(2-(butilamino)-2-oxoetil)-benzamida (25b)**

IV (filme de KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 3287; 3181; 1672.  $^1\text{H-RMN}$  (300,06 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 3,60 (s, 3H); 3,76 (d,  $J = 5,6$  Hz, 2H); 4,21 (d,  $J = 5,9$  Hz, 2H); 6,90 (t,  $J = 6,1$  Hz, 1H); 7,08-7,74 (m, 13H); 7,90 (t,  $J = 5,2$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C-RMN}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 31,25; 43,22; 44,00; 109,66; 122,32; 123,44; 127,37; 128,61; 128,67; 129,63; 130,44; 130,67; 131,05; 135,73; 136,74; 138,33; 142,45; 152,81; 168,75; 168,82.

**Figura A – 87:** Espectro de IV (pastilha KBr) do composto **25b**.

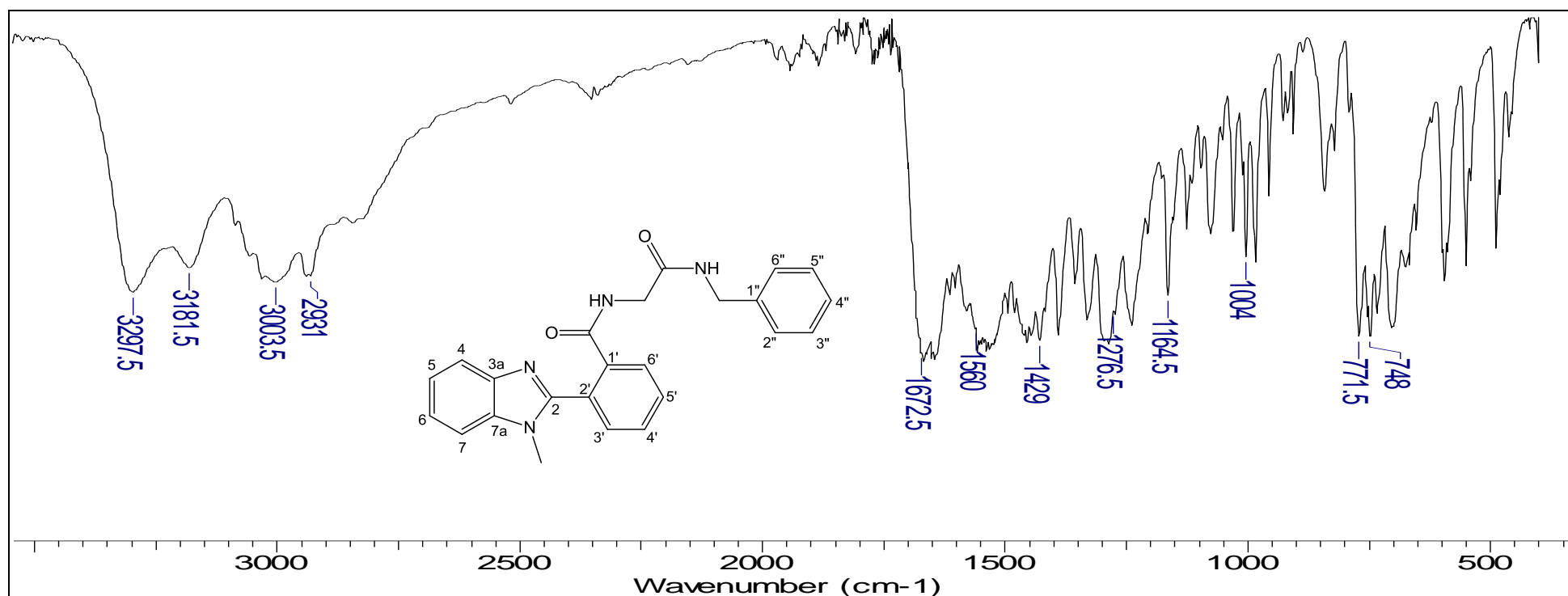
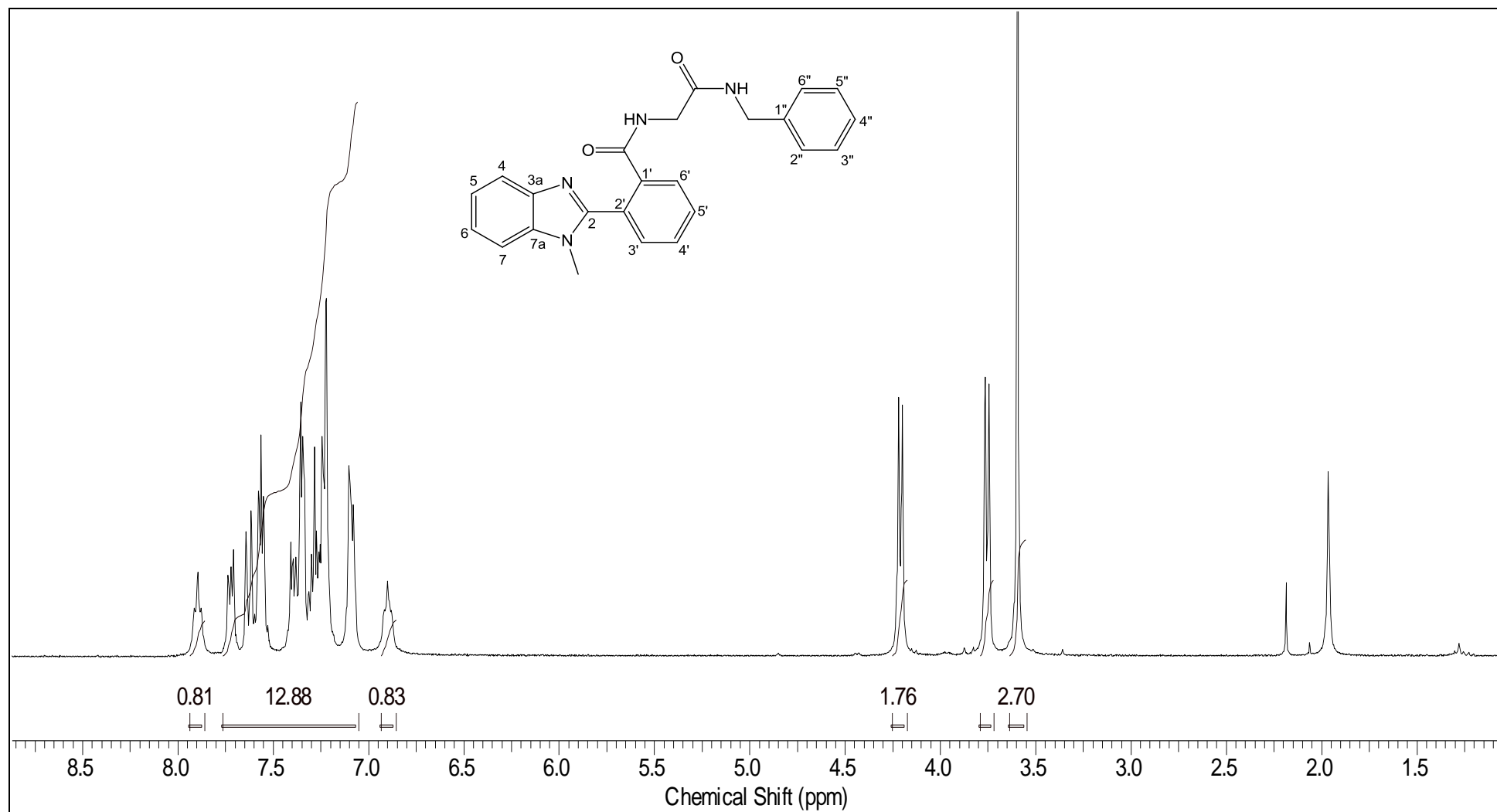
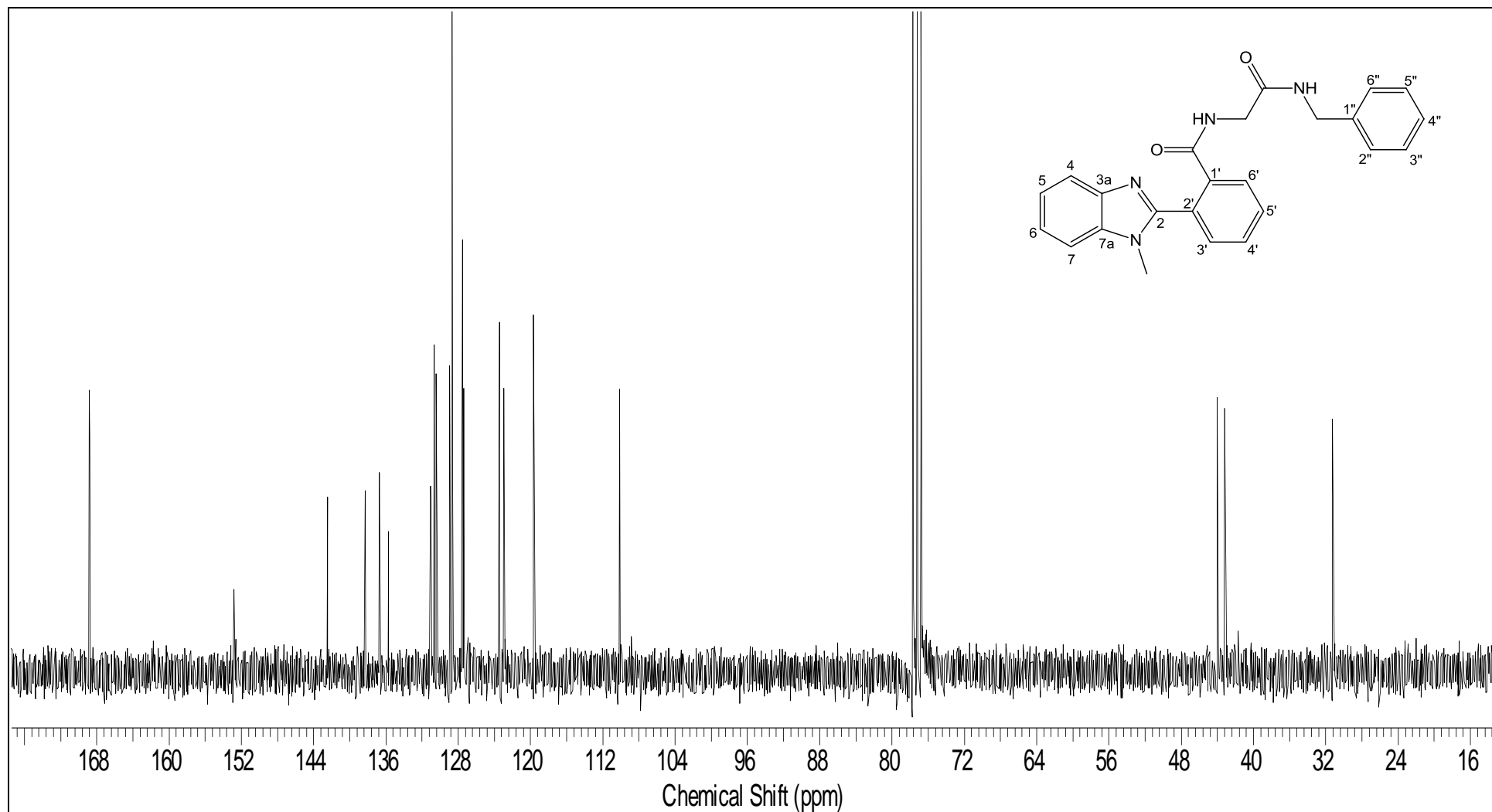


Figura A – 88: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300,06 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **25b**.



**Figura A – 89:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **25b**.



**2-(1-metil-benzimidazol-2-il)-N-(2-oxo-2-(pirrolidina-1-il)etil)benzamida (25c)**

**IV** (filme de KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) = 3215-2871; 1633; 1553; 770.  $^1\text{H-RMN}$  (300,06 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 1,83 (quint,  $J = 6,3$  Hz, 2H); 1,93 (quint,  $J = 6,6$  Hz, 2H); 3,29 (t,  $J = 6,7$  Hz, 2H); 3,43 (t,  $J = 6,9$  Hz, 2H); 3,67 (s, 3H); 3,96 (d,  $J = 4,4$  Hz, 2H); 7,28-7,86 (m, 7H).

$^{13}\text{C-RMN}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) = 24,12; 25,93; 30,93; 30,95; 42,66; 45,41; 45,94; 109,32; 119,81; 124,31; 128,40; 129,62; 130,16; 130,62; 131,47; 131,93; 134,04; 136,65; 142,83; 152,94; 166,20; 167,65.

**Figura A – 90:** Espectro de IV (pastilha KBr) do composto **25c**.

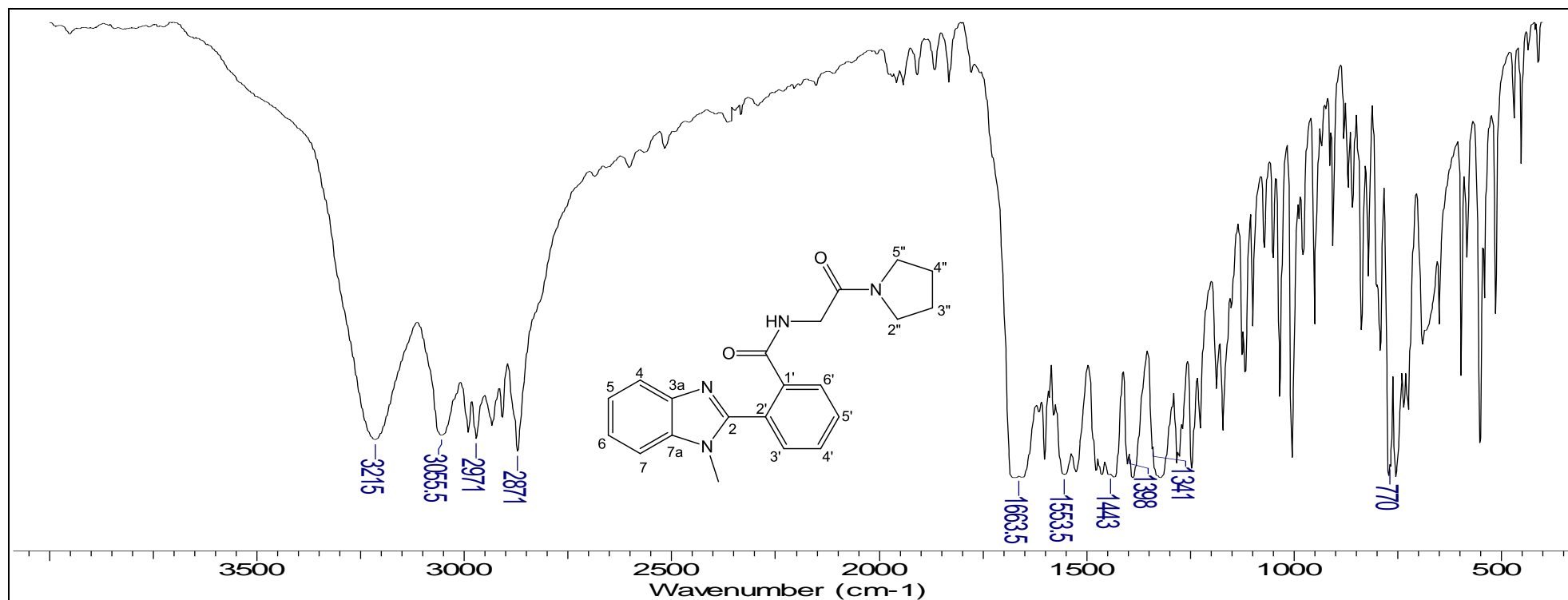




Figura A – 91: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300,06 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **25c**.

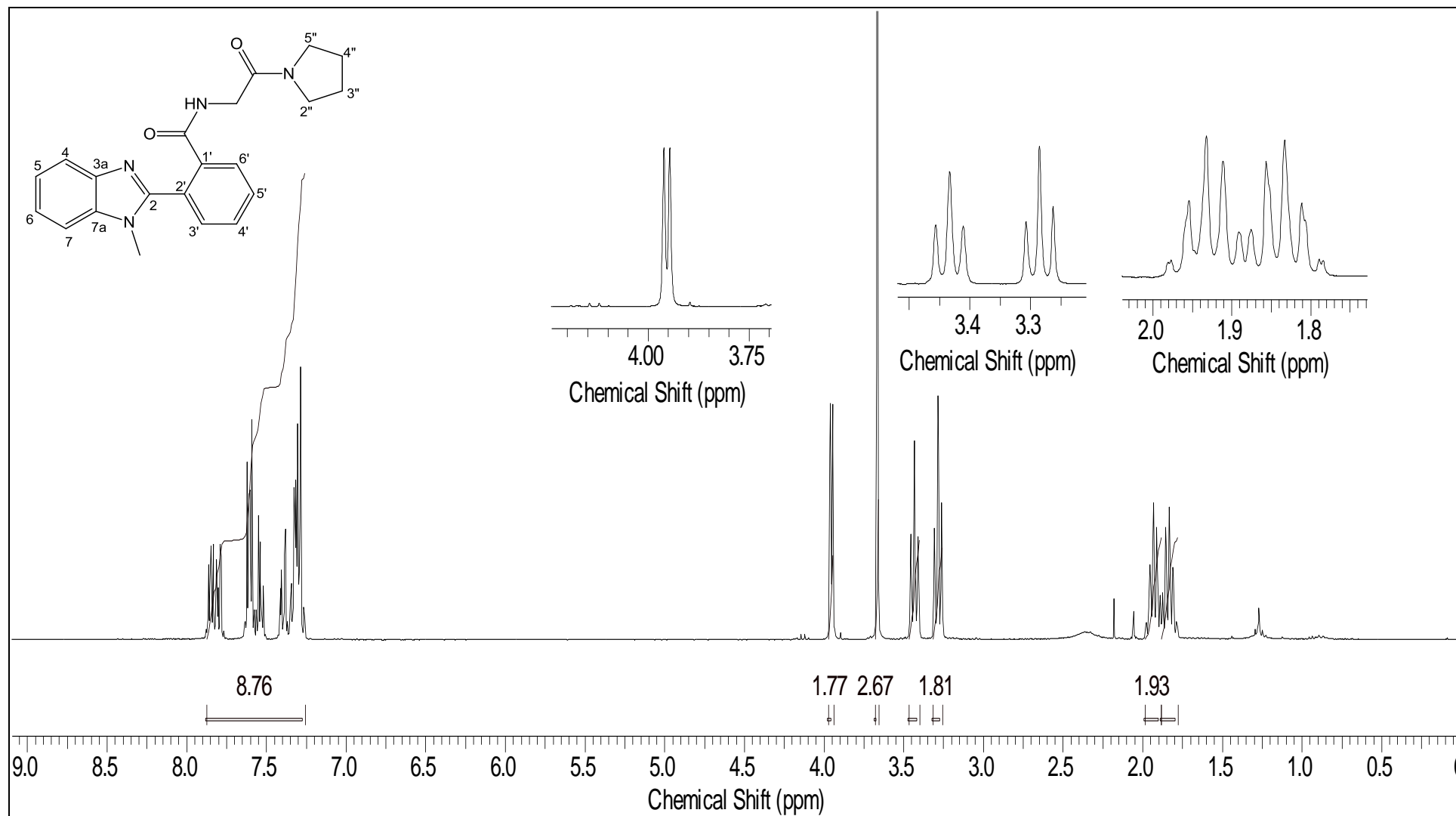


Figura A – 92: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,46 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **25c**.

