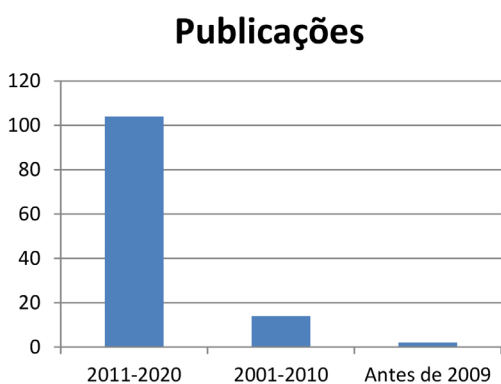
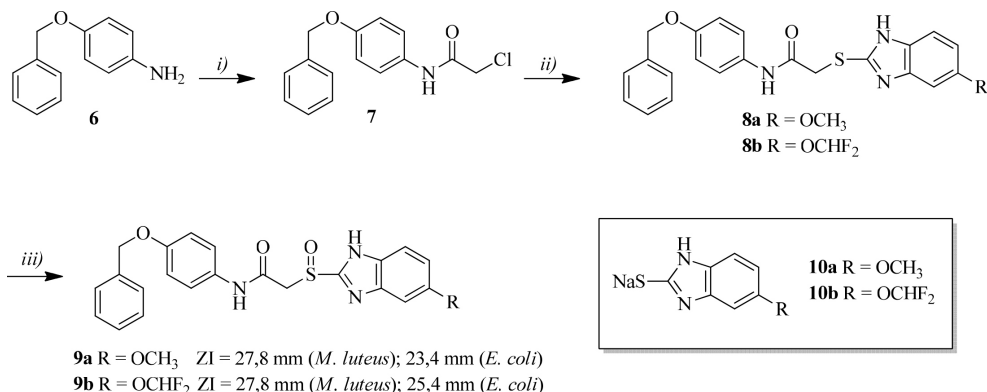

Figura 1. Fármacos disponíveis no mercado que contém o núcleo 2-MBI

Figura 2. Número de publicações envolvendo atividade antibacteriana de derivados do 2-MBI. Fonte: Portal de Periódicos da CAPES; palavras-chave utilizadas para a pesquisa: *2-mercaptobenzimidazole, antibacterial*

publicações na última década, envolvendo a avaliação antibacteriana dos derivados de 2-MBI realizada no Portal de Periódicos da CAPES. Uma vez que os derivados do 2-MBI têm se mostrado como uma classe relevante de compostos antibacterianos, esta revisão tem como intuito relatar os exemplos mais significativos relacionados à síntese e atividade antibacteriana de derivados do 2-MBI descritos na literatura, publicados no período de 2011 a 2020.

2. Atividade Antibacteriana de Derivados do 2-MBI

Reddy e colaboradores prepararam novos derivados 4-benziloxifenila **9a** e **9b** em três etapas, a partir da 4-benziloxianilina **6** (Esquema 2).¹⁸ Após o tratamento de **6** com cloreto de cloroacetila, o intermediário resultante **7** reagiu com o tiolato de sódio do 2-MBI **10** e, finalmente, os tioéteres **8a** e **8b** foram oxidados com peróxido de sódio, na presença de molibdato de amônio como catalisador. A atividade antibacteriana dos compostos sintetizados foi avaliada pelo método de difusão em disco, e os resultados apresentados na forma de zona de inibição em mm. **9a** e **9b** apresentaram potente atividade antibacteriana contra *Micrococcus luteus* (27,8 mm e 24,8 mm) e *Escherichia coli* (23,4 mm e 25,4 mm). Para estas cepas, o padrão utilizado foi a ciprofloxacina, com zonas de inibição de 30 mm e 27 mm, respectivamente.

Hosamani e Shingalapur prepararam os derivados 1,3,4-oxadiazóis **13a-c** e as 4-tiazolidinonas **15a-c**, partindo do 2-MBI (Esquema 3).¹⁹ Inicialmente **12** foi obtido através da condensação entre 2-MBI **1** e cloroacetato de etila na presença de carbonato de potássio anidro, seguido


Esquema 2. Síntese dos derivados 4-benziloxifenila **9a** e **9b**. Reagentes e condições: *i*) cloreto de cloroacetila, tolueno, refluxo; *ii*) **10a** (ou **10b**), NaI, DMF, refluxo; *iii*) H₂O₂, carbonato de sódio, (NH₄)₂MoO₄, 60% de rendimento para **9a**; 55% de rendimento para **9b**

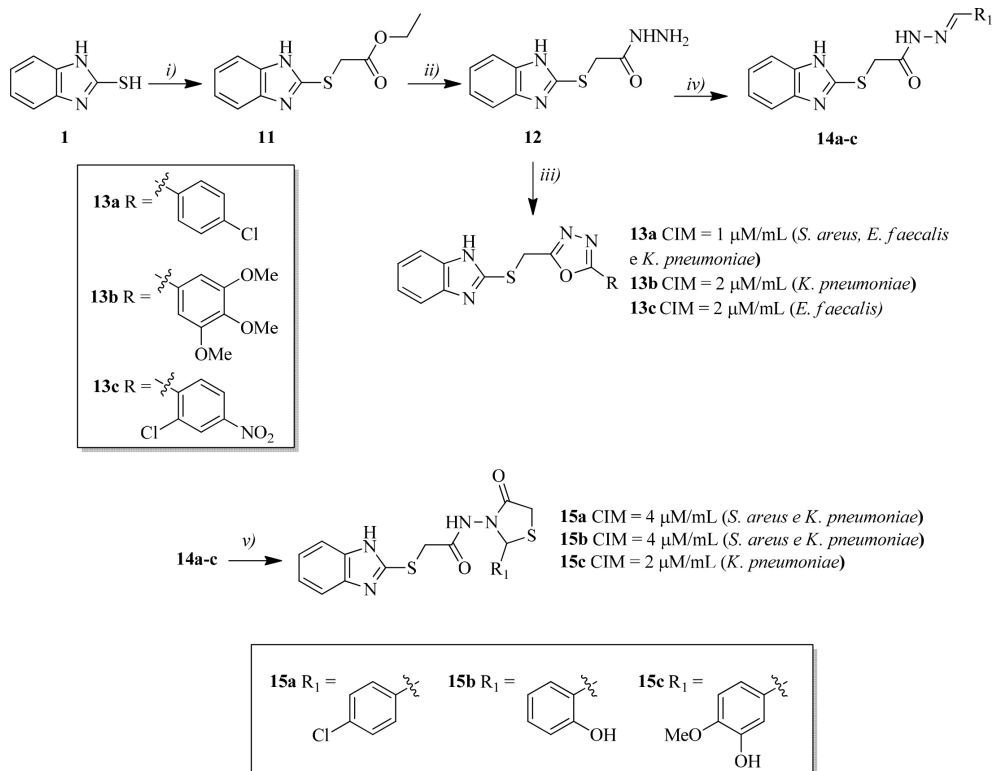
pela aminólise com hidrato de hidrazina em etanol. O tratamento de **12** com quantidades equimolares do ácido carboxílico correspondente na presença de POCl_3 em refluxo forneceu **13a-c**. Adicionalmente, os intermediários **14a-c** foram obtidos a partir de **12**, via tratamento com os aldeídos correspondentes. Finalmente, a reação de **14a-c** com ácido tioglicólico resultou em **15a-c**, contendo a unidade 4-tiazolidinodiona. O potencial antibacteriano destes compostos foi avaliado por meio da técnica de diluição em tubo, com os resultados apresentados como concentração inibitória mínima (CIM, $\mu\text{g/mL}$). Dentre todos os compostos testados, o 1,3,4-oxadiazol **13b** foi o mais potente, apresentando valores de CIM de $1 \mu\text{M/mL}$ para *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* e *Klebsiella pneumoniae*. Já o composto **13a** foi potente frente a *K. pneumoniae* ($2 \mu\text{M/mL}$) e o composto **13c** foi potente frente a *E. faecalis* ($2 \mu\text{M/mL}$). Para a série das 4-tiazolidinonas, **15c** foi potente frente a *K. pneumoniae* ($2 \mu\text{M/mL}$), enquanto **15a** e **15b** foram potentes frente a *S. aureus* e *K. pneumoniae*, respectivamente, com MIC de $4 \mu\text{M/mL}$ em cada caso. O fármaco de referência, ciprofloxacina, apresentou valores de CIM que variaram entre $0,19$ - $0,78 \mu\text{M/mL}$ para estas cepas de bactérias.

Os derivados quinolinônicos **19a-c** foram preparados por Nath e Reddy (esquema 4).²⁰ A 2-metilbenzoxazin-4-ona **16** foi aquecida sob refluxo na presença de 2-amino-5-MBI **17**. O intermediário resultante **18** foi submetido a uma condensação de Knoevenagel com o aldeído correspondente,

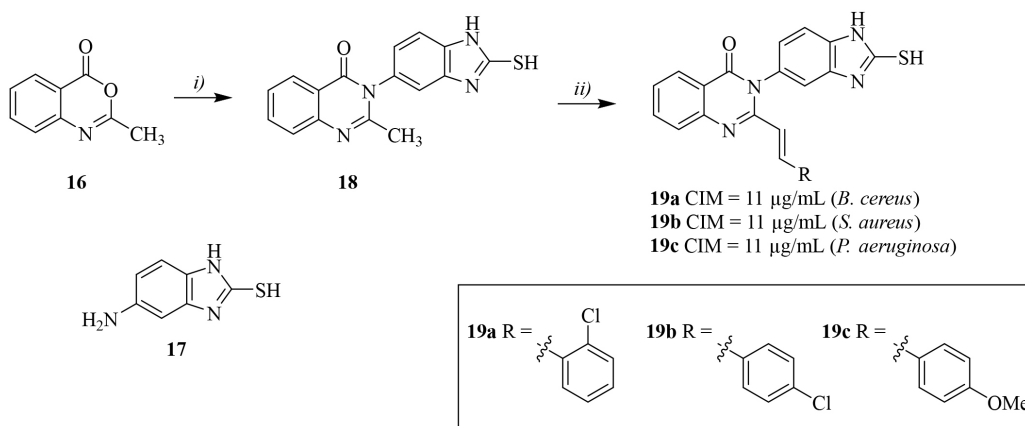
para fornecer as diidroquinolinas **19a-c**. A atividade antibacteriana dos compostos **19a-c** foi realizada por meio do método de diluição em caldo. Os compostos testados apresentaram potente atividade frente às seguintes cepas bacterianas: **19a** contra *Bacillus cereus*, composto **19b** contra *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*, e composto **19c** contra *Pseudomonas aeruginosa*, $11 \mu\text{g/mL}$ em cada caso. O composto padrão, cefaclor, apresentou CIM entre 19 - $22 \mu\text{g/mL}$.

Uma nova sulfonamida substituída, **22**, contendo núcleo 2-MBI foi sintetizada por Al-Mohammed e colaboradores, em duas etapas, a partir da reação entre 2-MBI **1** e 2-clorometilbenzimidazol **20** na presença de metóxido de sódio, fornecendo o intermediário **21** (Esquema 5).²¹ Este intermediário foi submetido à tosililação na presença de cloreto de tosilila para gerar a sulfonamida **22**, que foi avaliada quanto à sua atividade antibacteriana por ensaio de microdiluição em caldo. **22** mostrou-se potente contra *Bacillus subtilis*, *Rhodococcus ruber* e *Streptococcus pyogenes*. Para todas estas cepas, a CIM observada foi de $0,05 \mu\text{g/mL}$. O padrão, canamicina, apresentou concentração inibitória mínima $<0,05$ para essas bactérias.

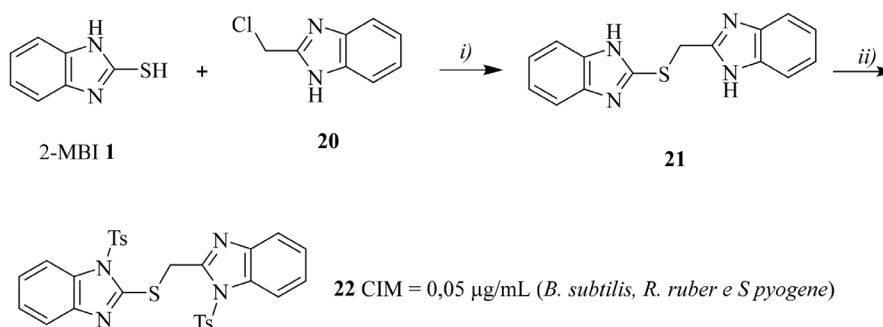
Parikh e Soshi prepararam novos compostos híbridos de 2-MBI e chalconas **26a-e** (Esquema 6).²² A síntese destes compostos foi realizada em três etapas, iniciando-se pela reação entre a 4-aminoacetofenona **23** com cloreto de cloroacetila, resultando em **24**. Este, por sua vez, foi tratado com 2-MBI **1**, levando à formação de **25**. Posteriormente,



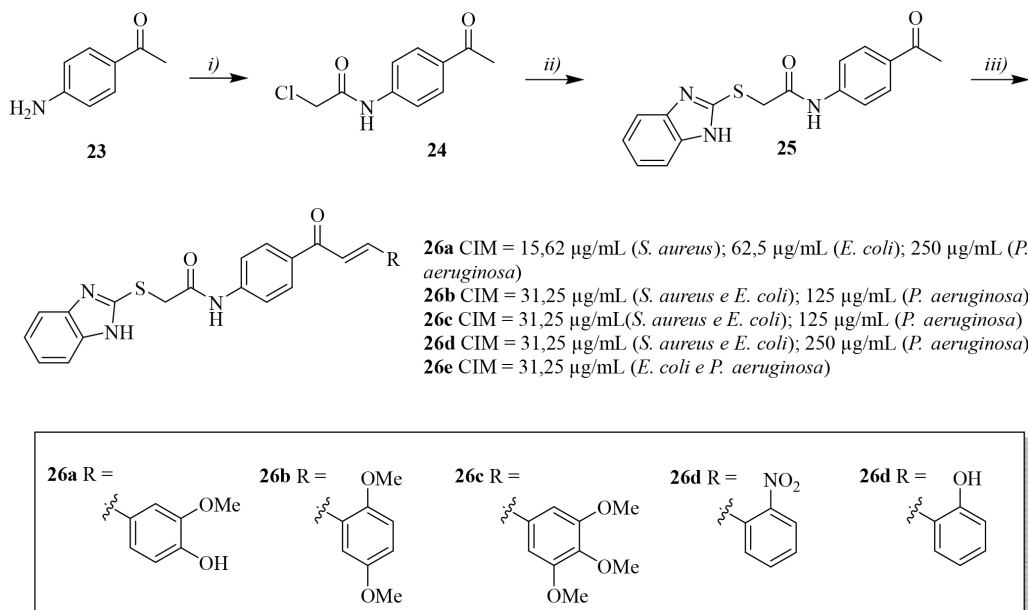
Esquema 3. Síntese dos 1,3,4 – oxidiazóis **13a-c** e 4-tiazolidinonas **15a-c**. Reagente e condições: i) cloroacetato de etila, etanol, K_2CO_3 , refluxo, 6 h, 70%; ii) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, etanol, refluxo, 5 h, 75%; iii) RCOOH , POCl_3 , 18-20h, refluxo, 70-75%; iv) R_1CHO [$\text{R}_1 = 4\text{-Cl}$, 2-OH , ácido acético glacial, etanol, 6 h; v) SHCH_2COOH , DMF, ZnCl_2 , refluxo, 8 h



Esquema 4. Síntese das quinolinonas **19a-c**. Reagente e condições: *i)* **17**, etanol, refluxo, 2 h, 70%;
ii) ArCHO, piperidina, etanol, refluxo, 3 h, 65-85%



Esquema 5. Síntese da sulfonamida **22**. Reagente e condições: *i)* **1**, 2-MBI **1**, $\text{CH}_3\text{OH}/\text{Na}$, 2 h, 96%; *ii)* TsCl, piridina, 52%



Esquema 6. Síntese dos híbridos de 2-MBI e chalconas **26a-e**. Reagente e condições: *i)* cloreto de cloroacetila, tolueno, trietilamina, refluxo, 4 h, 87%; *ii)* 2-MBI **1**, K_2CO_3 anidro, acetona, 4 h, t. a. , 85%; *iii)* RCHO, etanol, SOCl_2 , 4 h, t. a. , 56-86%

este intermediário foi submetido à condensação aldólica em meio ácido com diferentes aldeídos aromáticos substituídos, na presença de cloreto de tionila, fornecendo **26a-e**. O potencial antibacteriano dos derivados **26a-e** foi realizado por meio do teste de microdiluição em caldo. Para *Staphylococcus aureus*, **26a** foi o composto mais potente

com CIM de 15,62 $\mu\text{g/mL}$, enquanto **26b-d** apresentaram CIM de 31,25 $\mu\text{g/mL}$ (ciprofloxacina = 62,5 $\mu\text{g/mL}$). Já para *Escherichia coli*, **26b-e** foram os mais ativos com CIM de 31,25 $\mu\text{g/mL}$, comparado a 62,5 $\mu\text{g/mL}$ para **26a** (ciprofloxacina = 125 $\mu\text{g/mL}$). Finalmente, **26e** foi o mais potente frente à *Pseudomonas aeruginosa*, com CIM de

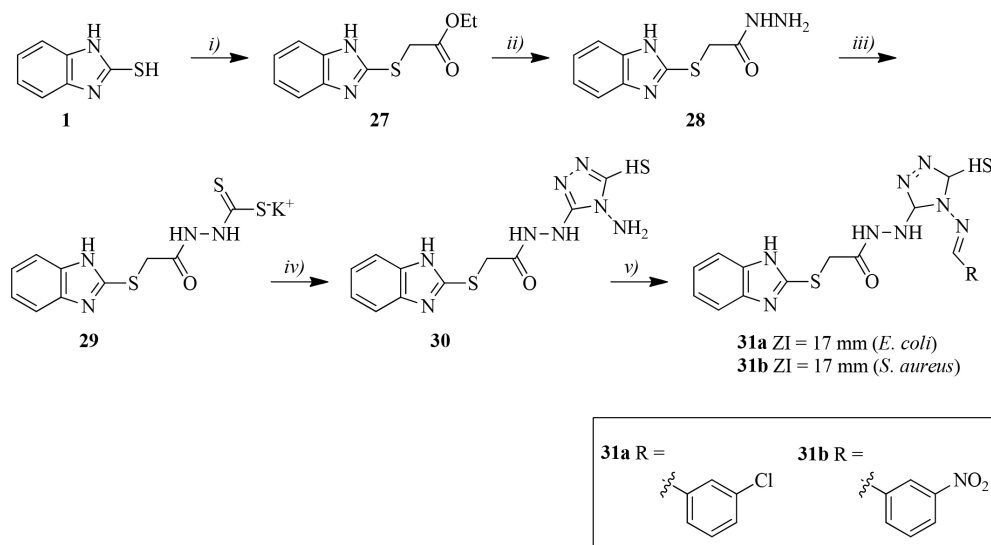
31,25 µg/mL (ciprofloxacina = 125 µg/mL). Para esta cepa, os demais compostos apresentaram atividade antibacteriana apenas moderada (125-250 µg/mL).

Nevade e colaboradores prepararam as bases de Schiff **31a-c**, a partir do 2-MBI **1** (esquema 7).²³ **1** foi submetido à reação com cloreto de cloroacetila em etanol para fornecer o éster acetil tioetílico **27**, o qual foi tratado com hidrato de hidrazina fornecendo a hidrazida **28**. A reação desta hidrazida com dissulfeto de carbono forneceu o intermediário **29**, que após tratamento com hidrato de hidrazina gerou o triazol **30**. Finalmente, **30** foi submetido à reação com os aldeídos correspondentes, na presença de ácido acético glacial, levando às bases de Schiff desejadas **31a-c**. Os produtos obtidos foram submetidos a ensaios antibacterianos por meio do método de difusão em ágar. O composto **31a** foi potente frente à *Escherichia coli* e o composto **31b** potente frente à *Staphylococcus aureus*, com uma zona de inibição de 17 mm, em cada caso. O fármaco de referência ampicilina apresentou zonas de inibição de 24 mm e 25 mm, respectivamente.

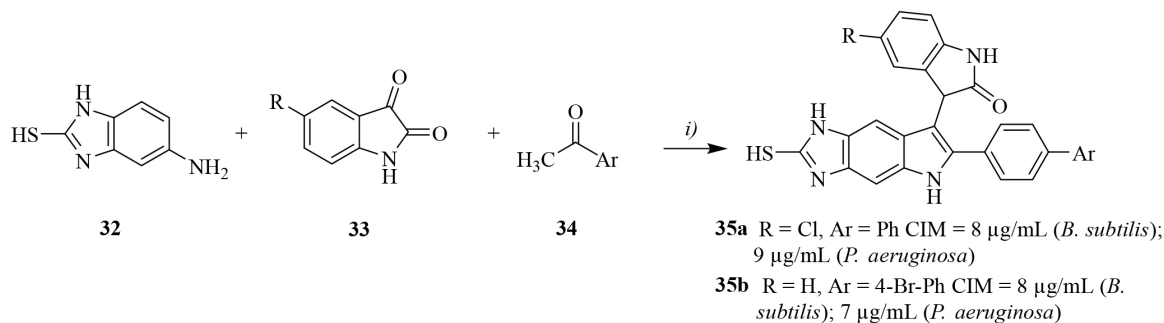
Reddy e colaboradores prepararam os derivados do 2-MBI **35a** e **35b** através de uma reação tricomponente envolvendo 5-amino-2-MBI **32**, isatina **33** e acetofenona

34 (Esquema 8).²⁴ Usando o método de diluição em caldo, ensaios antibacterianos mostraram que **35a** e **35b** foram ativos frente ao *Bacillus subtilis* (CIM de 8 µg/mL cada) e *Pseudomonas aeruginosa* (CIM = 9 µg/mL para **35a**; CIM = 7 µg/mL para **35b**). Em ambos os casos, **35a** e **35b** foram mais ativos que o fármaco de referência ciprofloxacina, que apresentou CIM de 20 µg/mL para *Bacillus subtilis* e 25 µg/mL para *Pseudomonas aeruginosa*.

Os derivados da pleuromutilina **39a-c** contendo o núcleo 2-MBI foram sintetizados por Ali e colaboradores (Esquema 9).²⁵ Após a tosilização da pleuromutilina **36**, o intermediário tosilado **37** foi submetido a uma reação S_N2 com o 5-amino-2-MBI **32**, fornecendo **38**. Finalmente, a condensação de **38** com diferentes ácidos carboxílicos gerou os derivados **39a-c**. Os compostos **38** e **39a-c** tiveram sua atividade antibacteriana avaliada utilizando o método de diluição em ágar. O composto **38** foi o mais potente contra *Staphylococcus aureus*, MRSA (*Staphylococcus Aureus* Resistente à Meticilina) e *Staphylococcus vitulinus*, com CIM de 0,156 µg/mL em cada caso. Estes valores de inibição foram os mesmos observados para o composto de referência tiamulina, um agente bacteriostático de uso veterinário. Os compostos **39a** e **39b** foram menos ativos para estas cepas



Esquema 7. Síntese das bases de Schiff **31a-c**. Reagente e condições: i) cloroacetato de etila, KOH, etanol, 18 h, 62%; ii) NH₂NH₂·H₂O, etanol, refluxo, 6 h, 70%; iii) CS₂, KOH, etanol, 16 h; iv) NH₂NH₂·H₂O, 2 h, 61% (2 etapas); v) RCHO, ácido acético glacial, etanol, 8 h.



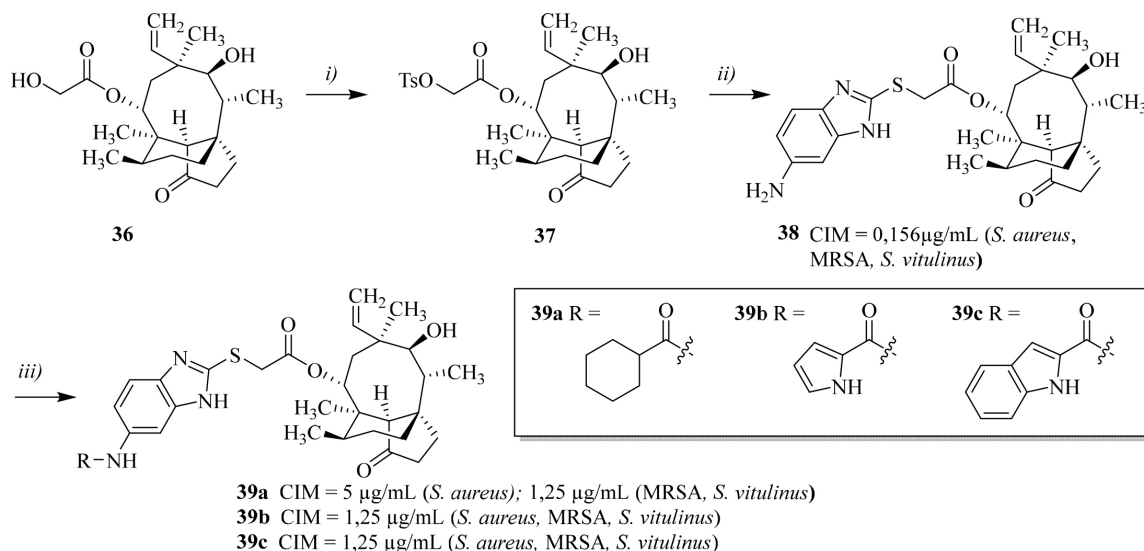
Esquema 8. Síntese das imidazo[4,5-f]indol-7-ilindolin-2-onas **35a** e **35b**. Reagente e condições: i) piperidina, CAN (10 mol %), etanol, refluxo, 3 h, 69% (**35a**) / 77% (**35b**).

(CIM = 1,25 a 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$) e o composto **39c** apresentou fraca atividade (CIM = 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$).

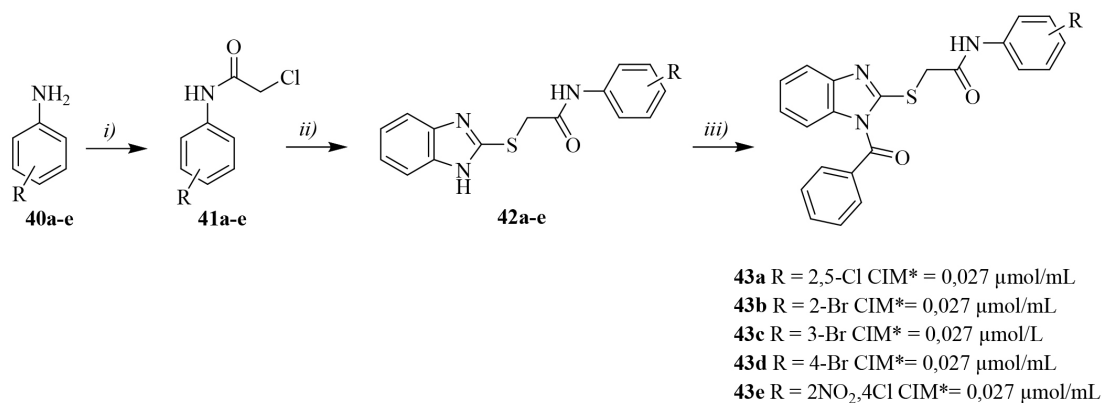
Yadav e colaboradores sintetizaram uma série de fenilacetamidas *N*-substituídas conjugadas com o núcleo 2-MBI (Esquema 10).²⁶ Esses derivados foram preparados em três etapas, a partir da reação entre as anilinas substituídas **40a-e** e cloreto de cloroacetila. As fenilacetamidas 2-cloro-*N*-substituídas **41a-e** foram tratadas com 2-MBI **1** em meio básico para fornecer **42a-e**. O tratamento de **42a-e** com cloreto de benzoíla em trietilamina gerou as fenilacetamidas **43a-e** desejadas. Os compostos **43a-e** foram avaliados quanto à sua atividade antibacteriana pelo método de diluição em tubo. **43a-e** se mostraram potentes contra as seguintes cepas bacterianas: *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhi* e *Escherichia coli*. Em todos estes casos a CIM observada foi de 0,027 $\mu\text{M}/\text{mL}$. Estes apresentaram maior potencial antibacteriano do que o fármaco de referência cefadroxil (CIM = 0,37 $\mu\text{M}/\text{mL}$).

Os derivados do 2-MBI **45**, **47a**, **47b** e **48** foram preparados por Tahlan e colaboradores, a partir da condensação

entre 2-MBI **1** cloreto de cloroacetila (Esquema 11).²⁷ O intermediário **44** foi tratado com 2,4-dinitroanilina em etanol para fornecer **45**. O intermediário **46** também foi obtido a partir de **44**, através do tratamento deste com hidrato de hidrazina em etanol. Os derivados **47a** e **47b** foram obtidos a partir de **46**, via tratamento com o aldeído aromático correspondente em ácido acético glacial e etanol. De maneira similar, **46** reagiu com o aldeído **49** para fornecer o derivado **48**. Os compostos sintetizados foram avaliados quanto às suas atividades antibacterianas por meio do método de diluição em tubo. *Staphylococcus aureus* foi sensível aos compostos **45** (33,49 $\mu\text{M}/\text{mL}$), **47a** (33,75 $\mu\text{M}/\text{mL}$), **47b** (32,11 $\mu\text{M}/\text{mL}$) e **48** (30,10 $\mu\text{M}/\text{mL}$). *Klebsiella pneumoniae* foi sensível a **45** (16,74 $\mu\text{M}/\text{mL}$), **47a** (16,87 $\mu\text{M}/\text{mL}$) e **48** (15,05 $\mu\text{M}/\text{mL}$). Finalmente, *Salmonella typhi* e *Escherichia coli* foram sensíveis a **48** (30,10 $\mu\text{M}/\text{mL}$ e 15,05 $\mu\text{M}/\text{mL}$, respectivamente). O composto de referência cefadroxil apresentou a seguinte CIM para as diferentes cepas: 34,40 $\mu\text{M}/\text{mL}$ (*S. aureus*), 17,20 $\mu\text{M}/\text{mL}$ (*K. pneumoniae*), 34,40 $\mu\text{M}/\text{mL}$ (*S. typhi*) e 17,20 $\mu\text{M}/\text{mL}$ (*E. coli*).

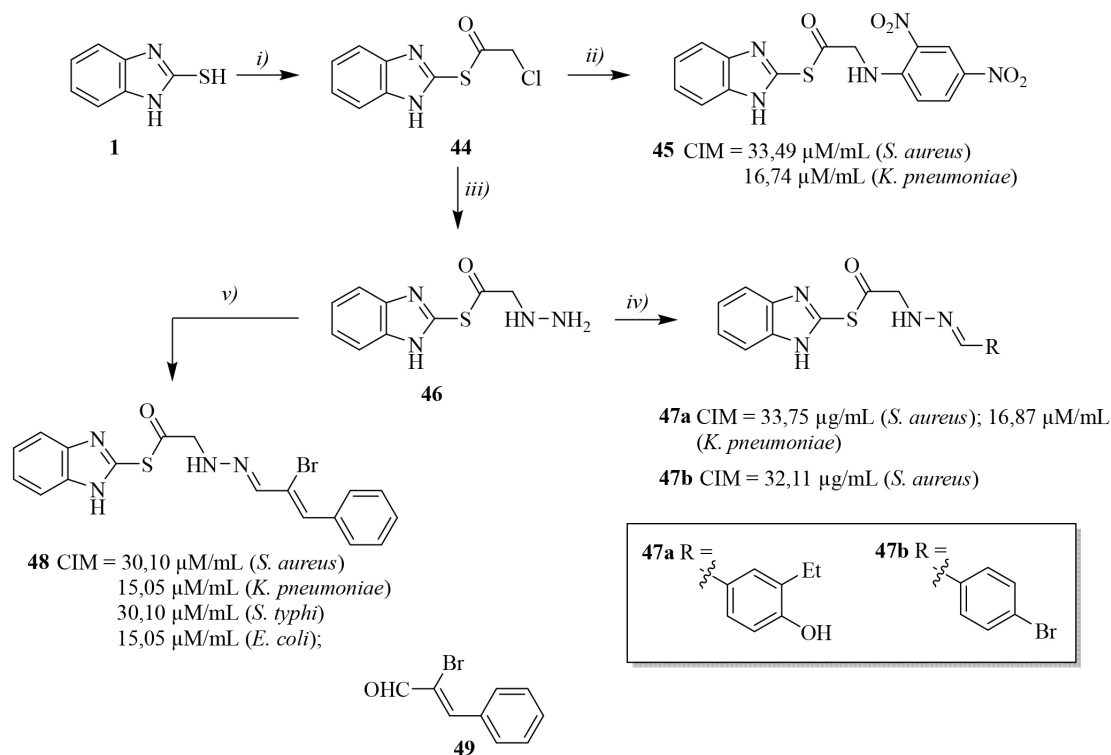


Esquema 9. Síntese dos derivados da pleuromutilina **38** e **39a-c**. Reagente e condições: *i*) TsCl, NaOH, MTBE, H₂O, refluxo, 1 h; *ii*) 5-amino-2-MBI **32**, NaOH, metanol, t.a., 2 h, 66%; *iii*) RCOOH, EDCI, HOBT, CH₂Cl₂, 36-48 h, 76-81%



**B. cereus*, *S. aureus*, *S. typhi*, *E. coli*

Esquema 10. Síntese das fenilacetamidas substituídas **43a-e**. Reagente e condições: *i*) cloreto de cloroacetila, ácido acético glacial; *ii*) 2-MBI **1**, KOH, metanol, 12h; *iii*) cloreto de benzoíla, trietilamina, CHCl₃, 72-83%.

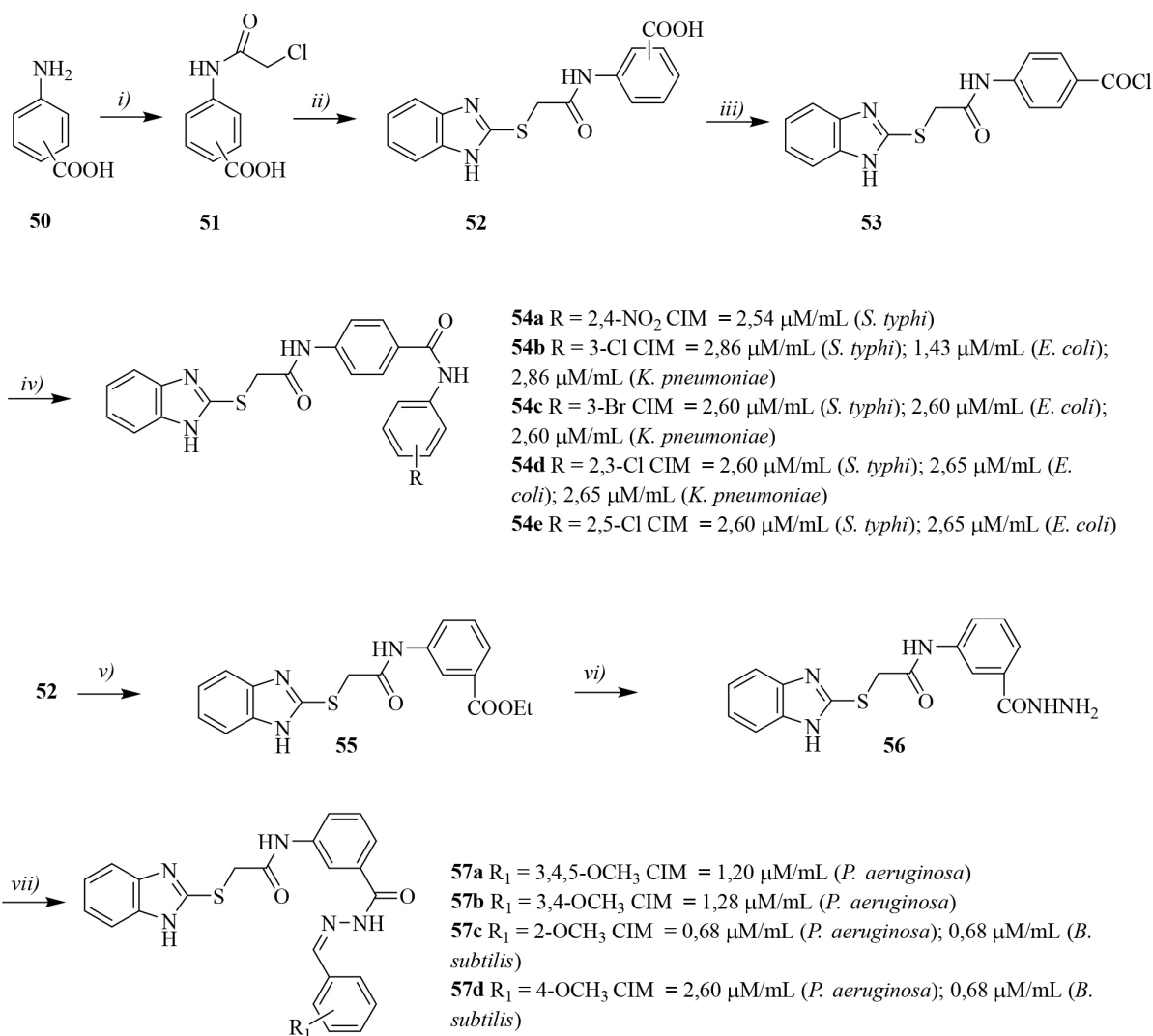


Esquema 11. Síntese das fenilacetamidas substituídas **45**, **47a**, **47b** e **48**. Reagente e condições: *i*) cloreto de cloroacetila, etanol, K_2CO_3 , anidro, 6h; *ii*) 2,4-dinitroanilina, etanol, 4h, 84%; *iii*) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, etanol, 5h; *iv*) RCHO , ácido acético glacial, etanol, 6h, 60-65%; *v*) **49**, ácido acético glacial, 6h, 78%.

Tahlan e colaboradores sintetizaram as benzamidas **54a-e**²⁸ e as azometinas **57a-d**,²⁹ a partir dos ácidos 4- e 3-aminobenzoicos, respectivamente (Esquema 12). As benzamidas **54a-e** foram preparadas em 4 etapas, sendo a etapa chave a condensação entre o cloreto de benzoíla **53** e as anilinas substituídas correspondentes. Já as azometinas **57a-d** foram preparadas em 5 etapas, onde a benzoidrazida **56**, obtida a partir do tratamento do éster etílico **55** com hidrato de hidrazina, foi convertida nos alvos desejados via condensação com os aldeídos substituídos. Em ambas as rotas, o núcleo 2-MBI **1** foi inserido na segunda etapa, após reação com o ácido cloroacetamidobenzoico **51**. A atividade antibacteriana dos compostos sintetizados foi feita utilizando-se o método de diluição em tubo. Os resultados são como se seguem: *Salmonella typhi* foi sensível aos compostos **54a-e** com valores de CIM entre 2,54-2,86 $\mu\text{M}/\text{mL}$. *Escherichia coli* foi sensível aos compostos **54b-e** com CIM entre 1,43-2,65 $\mu\text{M}/\text{mL}$. *Klebsiella pneumoniae* foi sensível aos compostos **54b-d** com CIM entre 2,60-2,86 $\mu\text{M}/\text{mL}$. Para estas três cepas o fármaco de referência cefadroxil apresentou CIM = 3,44 $\mu\text{M}/\text{mL}$. Para as azometinas, *Pseudomonas aeruginosa* foi sensível aos compostos **57a-d** com valores de CIM entre 0,68-2,60 $\mu\text{M}/\text{mL}$ (ofloxacina = 3,46 $\mu\text{M}/\text{mL}$). Finalmente, *Bacillus subtilis* foi sensível aos compostos **57c-d**, com CIM de 0,68 $\mu\text{M}/\text{mL}$. Para estas cepas, o fármaco de referência ofloxacina apresentou CIM de 3,46 $\mu\text{M}/\text{mL}$ e 1,73 $\mu\text{M}/\text{mL}$, respectivamente.

3. Estudos de Toxicidade Envolvendo o 2-MBI

Alguns estudos já foram realizados no intuito de avaliar a toxicidade do 2-MBI. Yamano e colaboradores mostraram que o 2-MBI influencia no desenvolvimento gestacional de ratos, levando à redução no ganho de massa corporal por inapetência.³⁰ Estes autores também constataram que o 2-MBI pode acarretar teratogenicidade em doses a partir de 60 mg/kg. Kawasaki e colaboradores demonstraram os efeitos tóxicos do 2-MBI por meios de estudos *in vivo*, administrando-os em diferentes dosagens por via oral em ratos.³¹ A uma concentração de 8,3 mg/kg constatou-se aumento da tireoide, com o conseqüente decréscimo de tiroxina na corrente sanguínea, que pode estar relacionado à inibição da enzima tireoideperoxidase. Os autores sugerem que uma dose equivalente a 4 mg/kg/dia como aceitável para a exposição humana ao 2-MBI. Contudo, alerta-se para possíveis efeitos adversos após longa exposição, mesmo em baixas concentrações, uma vez que tal composto apresenta alta lipossolubilidade, podendo acumular-se no organismo após inúmeras administrações. Teng e colaboradores³² realizaram estudos *in silico* e *in vitro* frente a enzima superóxido dismutase de cobre/zinco (Cu/ZnSOD) sob a ação de contaminantes ambientais que apresentam o 2-MBI. Essa enzima faz parte do sistema de detoxificação de espécies reativas de oxigênio, catalisando a dismutação de dois ânions O_2^- em H_2O_2 e oxigênio molecular. De acordo com estes autores, 2-MBI



Esquema 12. Síntese das benzamidas **54a-e** e azometinas **57a-d**. Reagente e condições: *i*) cloreto de cloroacetila, trietilamina, etanol, 1 h; *ii*) 2-MBI **1**, K₂CO₃, etanol, refluxo, 6 h; *iii*) SOCl₂, metanol, refluxo, 2-3 h; *iv*) ArNH₂, metanol, refluxo, 4-5 h, 58-73%; *v*) etanol, H₂SO₄ conc., refluxo, 2-3 h, *vi*) NH₂NH₂.H₂O, metanol; *vii*) ArCHO, metanol, ácido acético glacial, refluxo.

pode complexar espontaneamente com o sítio catalítico da Cu/ZnSOD por meio de interações de van der Waals e ligações de hidrogênio. Mais recentemente, Kuroda e colaboradores³³ avaliaram a citotoxicidade de 2-MBI frente à linhagem de células de córnea de coelhos (células SIRC), as quais apresentam taxa de metabolização menor que as células hepáticas. Como resultado, identificou-se um valor de LC₅₀ equivalente a 1002,9 μM. Os autores sugerem que a unidade imidazólica é o centro citotóxico, sendo um potencial responsável pela inibição de uma série de enzimas e também por favorecer a formação de espécies reativas de oxigênio.

4. Considerações Finais

Os derivados do 2-MBI têm sido amplamente explorados em virtude de suas atividades biológicas pronunciadas. A relativa facilidade de preparação desta classe de compostos,

associada ao seu potencial biológico, incentiva as pesquisas relacionadas ao tema, o que é confirmado pelo recente aumento de publicações neste assunto. Vale ressaltar que os derivados do 2-MBI apresentaram atividade bacteriostática nas concentrações testadas, ou seja, se mostraram eficientes em inibir o crescimento bacteriano, mas não em causar a morte das bactérias. Diferentes substituintes nos compostos sintéticos contribuíram para a atividade antibacteriana. Dentre estes podemos destacar aromático trissubstituído com grupo metoxila (3,4,5-OCH₃) e também grupo OCH₃ nas posições *orto* e *para*, além do sinergismo deste com o grupo hidroxila. Podemos citar também a presença de cloro e bromo nas posições 2, 3 ou 4 como grupos recorrentes nos compostos ativos. Adicionalmente, as moléculas testadas foram igualmente ativas contra bactérias gram-positivas e gram-negativas.

Como já relatado neste trabalho, derivados de 2-MBI possuem atividade antibacteriana equivalente ou superior em relação aos fármacos convencionais, fato este que os

Tabela 1. Resumo das sínteses descritas nesta revisão

Síntese	Produto(s)	Número de Etapas	Rendimento %	Observação
Reddy	9a e 9b	3	55-60 (1 etapa)	Reações clássicas
Hosamani e Shingalapur	13a-c	3	36,7-39,4	Intermediário comum
	15a-c	4	52,5 (2 etapas)	
Nath e Reddy	19a-c	2	45,5-59,5	Purificados por recristalização
Al-Mohammed	22	2	49,9	Reações clássicas
Parikh e Soshi	26a-e	3	41,4-63,6	Híbridos de chalconas
Nevade	31a e 31b	5	26,4 (4 etapas)	Reações clássicas
Reddy	35a e 35b	1	69-77	One pot, tricomponente
Ali	39a-c	3	50,1-53,4 (2 etapas)	Híbrido de pleuromutilina
Yadav	43a-e	3	72-83 (1 etapa)	Purificados por recristalização
Tahlan	47a-b	3	60-65 (1 etapa)	Intermediário comum
	48	3	78 (1 etapa)	
Tahlan	54a-e	4	58-73 (1 etapa)	Intermediário comum
	57a-d	5	75-85	

torna fortes candidatas a novos fármacos. Como a resistência bacteriana aos medicamentos convencionais tem aumentado progressivamente, os compostos contendo o núcleo 2-MBI constituem uma alternativa inovadora na pesquisa de compostos com atividade antibacteriana, através de rotas sintéticas simples e eficientes (Tabela 1).

Neste sentido, os derivados do 2-MBI se apresentam como sendo compostos promissores na pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos, bem como alternativa viável para a busca de soluções relacionadas à resistência bacteriana frente aos fármacos da atualidade.

Referências Bibliográficas

- Christaki, E.; Marcou, M.; Tofarides, A.; Antimicrobial resistance in bacteria: mechanisms, evolution, and persistence. *Journal of Molecular Evolution* **2020**, *88*, 26. [CrossRef] [PubMed]
- Hiramatsu, K.; Katayama, Y.; Yuzawa, H.; Ito, T.; Molecular genetics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *International Journal of Medical Microbiology* **2002**, *292*, 67. [CrossRef][PubMed]
- Sharma, P. K.; A review: Antimicrobial agents based on nitrogen and sulfur-containing heterocycles. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* **2017**, *10*, 47. [CrossRef]
- Bekhit, A. A.; Hymete, A.; Bekhit, E. D. A.; Damtew, A.; Y Aboul-Enein, H.; Pyrazoles as promising scaffold for the synthesis of anti-inflammatory and/or antimicrobial agent: A review. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry* **2010**, *10*, 1014. [CrossRef] [PubMed]
- Ritter, M.; Martins, R. M.; Dias, D.; Pereira, C. M. P.; Recent advances on the synthesis of chalcones with antimicrobial activities: a brief review. *Letters in Organic Chemistry* **2014**, *11*, 498. [CrossRef]
- Assis, J. V.; Couri, M. R. C.; Porto, R. S.; Almeida, W. B.; Santos, L. H.; Diniz, R.; Almeida, M. V.; Synthesis of Mercapto-benzothiazole and Mercapto-benzimidazole Condensed with Inositol Derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2013**, *50*, E142. [CrossRef]
- Silva, A. L. R.; Silva, M. D. M. C. R.; Energetic, structural and tautomeric analysis of 2-mercaptobenzimidazole. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* **2017**, *129*, 1679. [CrossRef]
- Almeida, M. V.; Cardoso, S. H.; Assis, J. V.; Souza, M. V. N.; Synthesis of 2-mercaptobenzothiazole and 2-mercapto-benzimidazole derivatives condensed with carbohydrates as a potential antimicrobial agents. *Journal of Sulfur Chemistry* **2007**, *28*, 17. [CrossRef]
- El-Naggar, M.; Eldehna, W. M.; Almahli, H.; Elgez, A.; Fares, M.; Elaasser, M. M.; Abdel-Aziz, H. A. A.; Novel thiazolidinone/thiazolo [3, 2-a] benzimidazolone-isatin conjugates as apoptotic anti-proliferative agents towards breast cancer: one-pot synthesis and *in vitro* biological evaluation. *Molecules* **2018**, *23*, 1420. [CrossRef][PubMed]
- Swayze, E. E.; Peiris, S. M.; Kucera, L. S.; White, E. L.; Wise, D. S.; Drach, J. C.; Townsend, L. B.; Synthesis of 1-(2-aminopropyl) benzimidazoles, structurally related to the TIBO derivative R82150, with activity against human immunodeficiency virus. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **1993**, *3*, 543. [CrossRef]
- Noor, A.; Qazi, N. G.; Nadeem, H.; Khan, A.; Paracha, R. Z.; Ali, F.; Saeed, A.; Synthesis, characterization, anti-ulcer action and molecular docking evaluation of novel benzimidazole-pyrazole hybrids. *Chemistry Central Journal* **2017**, *11*, 85. [CrossRef]
- Ali, M.; Ali, S.; Kahn, M.; Rashid, U.; Ahmad, M.; Khan, A.; Al-Harrasi, A.; Ullah, F.; Latif, A.; Synthesis, biological activities, and molecular docking studies of 2-mercaptobenzimidazole based derivatives. *Bioorganic Chemistry* **2018**, *80*, 472. [CrossRef] [PubMed]
- Kankala, S.; Kankala, R. K.; Gundepaka, P.; Thota, N.; Nerella, S.; Gangula, M. R.; Guguloth, H.; Kagga, M.; Vadde, R.; Vasam, C. S.; Regioselective synthesis of isoxazole-mercaptobenzimidazole hybrids and their *in vivo* analgesic and anti-inflammatory activity studies. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **2013**, *23*, 1306. [CrossRef][PubMed]

14. Reddy, M. S.; Saini, R.; Synthesis and *in vitro* anti-inflammatory activity of novel benzo[d]imidazolyl dihydrospiro [indoline-3, 1'-isoindole]-2, 4', 7'-triones. *Toxicological and Environmental Chemistry* **2013**, *95*, 1518. [[CrossRef](#)]
15. Wang, L.; Evaluation of 2-mercaptobenzimidazole as corrosion inhibitor for mild steel in phosphoric acid. *Corrosion Science* **2001**, *43*, 2281. [[CrossRef](#)]
16. Wang, M-L.; Liu, B-L.; Synthesis of 2-mercaptobenzimidazole from the reaction of *o*-phenylene diamine and carbon disulfide in the presence of potassium hydroxide. *Journal of the Chinese Institute of Chemical Engineers* **2007**, *38*, 161. [[CrossRef](#)]
17. Kihel, A. E.; Sir, H. A.; Jebbari, S.; Ahbala, M.; Guesmi, S.; Bauchat, P.; Novel and Improved Method for the Synthesis of 2-mercaptobenzimidazole Derivatives. *Oriental Journal of Chemistry* **2016**, *32*, 1765. [[CrossRef](#)]
18. Reddy, M. S.; Aniseti, R. N.; Prasad, K. D.; Sannigrahi, S.; Reddy, P. A.; Synthesis, characterization and biological evaluation of some novel 2-substituted mercaptobenzimidazole derivatives. *Pharmaceutical Chemistry Journal* **2011**, *44*, 642. [[CrossRef](#)]
19. Hosamani, K. M.; Shingalapur, R. V.; Synthesis of 2-Mercaptobenzimidazole Derivatives as Potential Anti-microbial and Cytotoxic Agents. *Archiv der Pharmazie* **2011**, *344*, 311. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
20. Nath, A. R.; Reddy, M. S.; Design, Synthesis, Antibacterial and Antifungal Activity of Novel 2-[(E)-2-aryl-1-ethenyl]-3-(2-sulfanyl-1H-benzo [d]imidazole-5-yl)-3, 4-dihydro-4-quinolinones. *E-Journal of Chemistry* **2012**, *9*, 1481. [[CrossRef](#)]
21. Al-Mohammed, N. N.; Alias, Y.; Abdullah, Z.; Shakir, R. M.; Taha, E. M.; Hamid, A. A.; Synthesis and antibacterial evaluation of some novel imidazole and benzimidazole sulfonamides. *Molecules* **2013**, *18*, 11978. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
22. Parikh, K.; Deepkumar J.; Antibacterial and antifungal screening of newly synthesized benzimidazole-clubbed chalcone derivatives. *Medicinal Chemistry Research* **2013**, *22*, 3688. [[CrossRef](#)]
23. Nevade, S. A.; Sachin G. L.; Navanath, V. K.; Synthesis and pharmacological evaluation of some novel 2-mercapto benzimidazole derivatives. *Journal of the Korean Chemical Society* **2013**, *57*, 755. [[CrossRef](#)]
24. Reddy, M. S.; Saini, R.; Dontamalla, S. K.; Suhasini, B.; Multi-component synthesis and antimicrobial activity of novel imidazo [4, 5-f] indol-7-yl) indolin-2-ones. *Toxicological and Environmental Chemistry* **2015**, *97*, 839. [[CrossRef](#)]
25. Mavrova, A. T.; Yancheva, D.; Anastassova, N.; Anichina, K.; Zvezdanovic, J.; Djordjevic, A.; Markovic, D.; Smelcerovic, A.; Synthesis, electronic properties, antioxidant and antibacterial activity of some new benzimidazoles. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2015**, *23*, 6317. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
26. Yadav, S.; Lim, S. M.; Ramasamy, K.; Vasudevan, M.; Shah, S. A. A.; Mathur, A.; Narasimhan, B.; Synthesis and evaluation of antimicrobial, antitubercular and anticancer activities of 2-(1-benzoyl-1H-benzo[d]imidazol-2-ylthio)-N-substituted acetamides. *Chemistry Central Journal* **2018**, *12*, 1. [[CrossRef](#)]
27. Tahlan, S.; Kumar, S.; Ramasamy, K.; Lim, S. M.; Shah, S. A. A.; Mani, V.; Pathania, R.; Narasimhan, B.; Design, synthesis and biological profile of heterocyclic benzimidazole analogues as prospective antimicrobial and antiproliferative agents. *BMC chemistry* **2019**, *13*, 50. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
28. Tahlan, S.; Ramasamy, K.; Lim, S. M.; Shah, S. A. A.; Mani, V.; Narasimhan, B.; 4-(2-(1 H-Benzo[d]imidazol-2-ylthio)acetamido)-N-(substituted phenyl) benzamides: design, synthesis and biological evaluation. *BMC chemistry* **2019**, *13*, 12. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
29. Tahlan, S.; Narasimhan, B.; Lim, S. M.; Ramasamy, K.; Mani, V.; Shah, S. A. A.; Design, synthesis, SAR study, antimicrobial and anticancer evaluation of novel 2-mercaptobenzimidazole azomethine derivatives. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry* **2020**, *20*, 1559. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
30. Yamano, T.; Noda, T.; Shimizu, M.; Morita S.; The adverse effects of oral 2-mercaptobenzimidazole on pregnant rats and their fetuses. *Fundamental and Applied Toxicology* **1995**, *25*, 218. [[CrossRef](#)]
31. Kawasaki, Y.; Umemura T.; Saito, M.; Momma, J.; Matsushima, Y.; Sekiguchi, H.; Matsumoto, M.; Sakemi, K.; Isama, K.; Inque, T.; Kurokawa, Y.; Toxicity study of a rubber antioxidant, 2-mercaptobenzimidazole, by repeated oral administration to rats. *The Journal of toxicological sciences* **1998**, *23*, 53. [[CrossRef](#)]
32. Teng, Y.; Zou, L.; Huang, M.; Chen, Y.; Molecular interaction mechanism between 2-mercapto-benzimidazole and copper-zinc superoxide dismutase. *PloS one* **2014**, *26*, e106003. [[CrossRef](#)][[PubMed](#)]
33. Kuroda, Y.; Miyajima, A.; Sakemi-Hoshikawa, K.; Usami, M.; Mitsunaga, K.; Ohno, Y.; Sunouchi, M.; *In vitro* cytotoxicity of the thyrotoxic and hepatotoxic rubber antioxidant 2-mercaptobenzimidazole and its 4-or 5-methyl derivatives in rabbit corneal cells. *Fundamental Toxicological Sciences* **2020**, *7*, 249. [[CrossRef](#)]