



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

TIAGO DE OLIVEIRA BRITO

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INIBITÓRIA DE
BENZOILTIOUREIAS E BENZOILGUANIDINAS FRENTE A
UREASES**

Londrina
2013

TIAGO DE OLIVEIRA BRITO

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INIBITÓRIA DE
BENZOILTIOUREIAS E BENZOILGUANIDINAS FRENTE A
UREASES**

Dissertação apresentada ao Programa Pós-Graduação em Química, da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Fernando César de Macedo Júnior

Londrina
2013

**Catálogo elaborado pela Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central da
Universidade Estadual de Londrina**

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)

B862s Brito, Tiago de Oliveira.
Síntese e avaliação da atividade inibitória de benzoiltioureas e benzoilguanidinas
frente a ureases / Tiago de Oliveira Brito. – Londrina, 2013.
121 f. : il.

Orientador: Fernando César de Macedo Júnior.
Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Estadual de Londrina,
Centro de Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química, 2013.
Inclui bibliografia.

1. Química orgânica – Teses. 2. Ureia como fertilizante – Teses. 3. Tiourea –
Teses. 4. Guanidina – Teses. 5. Urease – Inibidores – Teses. 6. Síntese orgânica
– Teses. I. Macedo Júnior, Fernando César de. II. Universidade Estadual de
Londrina. Centro de Ciências Exatas. Programa de Pós-Graduação em Química.
III. Título.

CDU 547

TIAGO DE OLIVEIRA BRITO

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE INIBITÓRIA DE
BENZOILTIOUREIAS E BENZOILGUANIDINAS FRENTE A UREASES**

Dissertação apresentada ao Programa Pós-Graduação em Química, da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre.

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Fernando César de
Macedo Júnior
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Prof. Dr. Ângelo de Fátima
Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

Profa. Dra. Anna Paola Butera
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Londrina, 05 de fevereiro de 2013.

*Aos meus pais Celestino e Ezilda, a
minha esposa Daniela e a minha
querida filha Luiza Bianca.*

AGRADECIMENTOS

A Deus.

Aos meus pais Celestino e Ezilda, meus exemplos de vida, que sempre apoiaram em minhas decisões e aos quais sou eternamente grato pela educação, amor e carinho.

A minha amada esposa Daniela, pelo carinho, dedicação, paciência e incentivo durante esta jornada.

A minha linda e amada filha Luiza Bianca.

Ao meu orientador Prof. Dr. Fernando César de Macedo Júnior pela oportunidade de trabalhar neste projeto, pela amizade e também pela confiança e liberdade concedida em relação a este trabalho.

Ao Prof. Dr. Angelo de Fátima pela co-orientação neste trabalho e pelas oportunidades concedidas.

À professora Dr^a. Luzia Valentina Modolo e à doutoranda Débora Pereira Araujo pela colaboração neste trabalho.

A meus grandes amigos Rodrigo, Félix e Glaudeston pela amizade.

Aos técnicos Jurandir, Márcia, Dorizete, Ana, Dalva e Mauro pelos auxílios prestados.

Aos amigos Camila, Marcio, Jéseka, Alan, Bárbara, Jurandir, Ismael, Priscila, Luiz César, Flavia, Tatiana, Fábio, Henrique, Marco e a todos os membros do LPMBA.

A todos os professores do Departamento de Química, em especial à Paola, César, Terezinha e Cássia.

Ao CNPq pela bolsa de Mestrado.

À Capes pela concessão de auxílio bancada (PROAP).

Ao CNPq e FAPEMIG pelo financiamento do projeto.

Finalmente a todos que fizeram parte desta jornada, meus sinceros agradecimentos. Muito Obrigado.

*“A imaginação é mais importante que o conhecimento.
O conhecimento é limitado, enquanto a imaginação abraça o mundo inteiro,
estimulando o progresso, dando à luz à evolução.”*

Albert Einstein

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 01	Representação esquemática da reação de hidrólise enzimática da ureia	15
Esquema 02	Síntese de benzoiltioureas	20
Esquema 03	Síntese de guanidinas utilizando cloreto de mercúrio como agente de guanilação	20
Esquema 04	Síntese de guanidinas utilizando nitrato de bismuto como agente de guanilação	21
Esquema 05	Síntese das benzoiltioureas	27
Esquema 06	Mecanismo de reação para a síntese das benzoiltioureas	27
Esquema 07	Síntese de benzoilguanidinas	31
Esquema 08	Proposta mecanística para a síntese de benzoilguanidinas utilizando Bi ³⁺	33
Esquema 09	Reação de formação de indofenol	36

LISTA DE FIGURAS

Figura 01	Representação da estrutura do sítio ativo da urease <i>Bacillus pasteurii</i>	17
Figura 02	Representação esquemática de dois mecanismos propostos para a hidrólise da ureia promovida pela enzima urease	18
Figura 03	Estrutura química da ureia e de alguns inibidores de urease de plantas	19
Figura 04	Resultados de teste biológico de guanidinas e complexos de cobre derivados destas	21
Figura 05	Benzoiltioureas sintetizadas (1a-27a)	28
Figura 06	Benzoilguanidinas sintetizadas (1b-11b)	32
Figura 07	Tautomerismo em benzoilguanidinas	35
Figura 08	Espectro no IV (pastilha de KBr) de 1a	67
Figura 09	Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ /DMSO- <i>d</i> ₆ ; 400 MHz) de 1a	67
Figura 10	Espectro de RMN de ¹³ C (CDCl ₃ /DMSO- <i>d</i> ₆ ; 100 MHz) e DEPT 135 de 1a	68
Figura 11	Espectro no IV (pastilha de KBr) de 2a	68
Figura 12	Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ ; 400 MHz) de 2a	69
Figura 13	Espectro de RMN de ¹³ C (CDCl ₃ ; 100 MHz) e DEPT 135 de 2a	69
Figura 14	Espectro no IV (pastilha de KBr) de 3a	70
Figura 15	Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ ; 400 MHz) de 3a	70
Figura 16	Espectro de RMN de ¹³ C (CDCl ₃ ; 100 MHz) e DEPT 135 de 3a	71
Figura 17	Espectro no IV (pastilha de KBr) de 4a	71
Figura 18	Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ ; 200 MHz) de 4a	72
Figura 19	Espectro de RMN de ¹³ C (CDCl ₃ ; 50 MHz) e DEPT 135 de 4a	72
Figura 20	Espectro no IV (pastilha de KBr) de 5a	73
Figura 21	Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ ; 200 MHz) de 5a	73
Figura 22	Espectro de RMN de ¹³ C (CDCl ₃ ; 50 MHz) e DEPT 135 de 5a	74
Figura 23	Espectro no IV (pastilha de KBr) de 6a	74
Figura 24	Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ ; 200 MHz) de 6a	75
Figura 25	Espectro de RMN de ¹³ C (CDCl ₃ ; 50 MHz) e DEPT 135 de 6a	75
Figura 26	Espectro no IV (pastilha de KBr) de 7a	76
Figura 27	Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ ; 400 MHz) de 7a	76
Figura 28	Espectro de RMN de ¹³ C (CDCl ₃ ; 100 MHz) e DEPT 135 de 7a	77
Figura 29	Espectro no IV (pastilha de KBr) de 8a	77
Figura 30	Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ ; 200 MHz) de 8a	78
Figura 31	Espectro de RMN de ¹³ C (CDCl ₃ ; 50 MHz) e DEPT 135 de 8a	78
Figura 32	Espectro no IV (pastilha de KBr) de 9a	79
Figura 33	Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ ; 400 MHz) de 9a	79
Figura 34	Espectro de RMN de ¹³ C (CDCl ₃ ; 100 MHz) e DEPT 135 de 9a	80
Figura 35	Espectro no IV (pastilha de KBr) de 10a	80
Figura 36	Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ ; 400 MHz) de 10a	81
Figura 37	Espectro de RMN de ¹³ C (CDCl ₃ ; 100 MHz) e DEPT 135 de 10a	81
Figura 38	Espectro no IV (pastilha de KBr) de 11a	82
Figura 39	Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ ; 400 MHz) de 11a	82
Figura 40	Espectro de RMN de ¹³ C (CDCl ₃ ; 100 MHz) e DEPT 135 de 11a	83
Figura 41	Espectro no IV (pastilha de KBr) de 12a	83

Figura 42	Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) de 12a	84
Figura 43	Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 100 MHz) e DEPT 135 de 12a	84
Figura 44	Espectro no IV (pastilha de KBr) de 13a	85
Figura 45	Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) de 13a	85
Figura 46	Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 100 MHz) e DEPT 135 de 13a	86
Figura 47	Espectro no IV (pastilha de KBr) de 14a	86
Figura 48	Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz) de 14a	87
Figura 49	Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 50 MHz) e DEPT 135 de 14a	87
Figura 50	Espectro no IV (pastilha de KBr) de 15a	88
Figura 51	Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) de 15a	88
Figura 52	Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 100 MHz) e DEPT 135 de 15a	89
Figura 53	Espectro no IV (pastilha de KBr) de 16a	89
Figura 54	Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) de 16a	90
Figura 55	Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 100 MHz) e DEPT 135 de 16a	90
Figura 56	Espectro no IV (pastilha de KBr) de 17a	91
Figura 57	Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$; 400 MHz) de 17a	91
Figura 58	Espectro de RMN de ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$; 100 MHz) e DEPT 135 de 17a	92
Figura 59	Espectro no IV (pastilha de KBr) de 18a	92
Figura 60	Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) de 18a	93
Figura 61	Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 100 MHz) e DEPT 135 de 18a	93
Figura 62	Espectro no IV (pastilha de KBr) de 19a	94
Figura 63	Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) de 19a	94
Figura 64	Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 100 MHz) e DEPT 135 de 19a	95
Figura 65	Espectro no IV (pastilha de KBr) de 20a	95
Figura 66	Espectro de RMN de ^1H ($\text{Acetona}-d_6$; 200 MHz) de 20a	96
Figura 67	Espectro de RMN de ^{13}C ($\text{Acetona}-d_6$; 50 MHz) e DEPT 135 de 20a	96
Figura 68	Espectro no IV (pastilha de KBr) de 21a	97
Figura 69	Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$; 400 MHz) de 21a	97
Figura 70	Espectro de RMN de ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$; 100 MHz) e DEPT 135 de 21a	98
Figura 71	Espectro no IV (pastilha de KBr) de 22a	98
Figura 72	Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) de 22a	99
Figura 73	Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 100 MHz) e DEPT 135 de 22a	99
Figura 74	Espectro no IV (pastilha de KBr) de 23a	100
Figura 75	Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) de 23a	100
Figura 76	Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 100 MHz) e DEPT 135 de 23a	101
Figura 77	Espectro no IV (pastilha de KBr) de 24a	101
Figura 78	Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) de 24a	102
Figura 79	Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 100 MHz) e DEPT 135 de 24a	102
Figura 80	Espectro no IV (pastilha de KBr) de 25a	103
Figura 81	Espectro de RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$; 400 MHz) de 25a	103
Figura 82	Espectro de RMN de ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$; 100 MHz) e DEPT 135 de 25a	104
Figura 83	Espectro no IV (pastilha de KBr) de 26a	104
Figura 84	Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) de 26a	105
Figura 85	Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 100 MHz) e DEPT 135 de 26a	105
Figura 86	Espectro no IV (pastilha de KBr) de 27a	106

Figura 87	Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) de 27a	106
Figura 88	Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 100 MHz) e DEPT 135 de 27a ..	107
Figura 89	Espectro no IV (pastilha de KBr) de 1b	107
Figura 90	Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz) de 1b	108
Figura 91	Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 50 MHz) e DEPT 135 de 1b	108
Figura 92	Espectro no IV (pastilha de KBr) de 2b	109
Figura 93	Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz) de 2b	109
Figura 94	Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 50 MHz) e DEPT 135 de 2b	110
Figura 95	Espectro no IV (pastilha de KBr) de 3b	110
Figura 96	Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz) de 3b	111
Figura 97	Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 50 MHz) e DEPT 135 de 3b	111
Figura 98	Espectro no IV (pastilha de KBr) de 4b	112
Figura 99	Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz) de 4b	112
Figura 100	Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 50 MHz) e DEPT 135 de 4b	113
Figura 101	Espectro no IV (pastilha de KBr) de 5b	113
Figura 102	Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz) de 5b	114
Figura 103	Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 50 MHz) e DEPT 135 de 5b	114
Figura 104	Espectro no IV (pastilha de KBr) de 6b	115
Figura 105	Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz) de 6b	115
Figura 106	Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 50 MHz) e DEPT 135 de 6b	116
Figura 107	Espectro no IV (pastilha de KBr) de 7b	116
Figura 108	Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz) de 7b	117
Figura 109	Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 50 MHz) e DEPT 135 de 7b	117
Figura 110	Espectro no IV (pastilha de KBr) de 8b	118
Figura 111	Espectro no IV (pastilha de KBr) de 9b	118
Figura 112	Espectro no IV (pastilha de KBr) de 10b	119
Figura 113	Espectro no IV (pastilha de KBr) de 11b	119
Figura 114	Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz) de 11b	120
Figura 115	Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 50 MHz) e DEPT 135 de 11b	120

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 01	Potencial de inibição da enzima urease de <i>Canavalia ensiformis</i> pelas benzoliltioureas (1a-27a) em diferentes concentrações de ureia (5, 10 e 20 mM)	36
Gráfico 02	Potencial de inibição da enzima urease de <i>Canavalia ensiformis</i> pelas benzoilguanidinas (1b-11b) em diferentes concentrações de ureia (5, 10 e 20 mM)	37
Gráfico 03	Percentual de inibição de benzoiltioureas e NBPT (inibidor comercial) sobre a atividade <i>in vivo</i> de ureases da microbiota de solos cultivados da região de Sete Lagoas-MG	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 01	Rendimento (após recristalização) e ponto de fusão das benzoiltioureas sintetizadas	29
Tabela 02	Principais frequências observadas nos espectros de infravermelho e de RMN das benzoiltioureas	30
Tabela 03	Material de partida, tempo reacional e rendimento (após recristalização) das benzoilguanidinas sintetizadas	32
Tabela 04	Ponto de fusão para as benzoilguanidinas sintetizadas	34
Tabela 05	Frequências observadas nos espectros no infravermelho e de RMN das benzoilguanidinas	34
Tabela 06	Dados de inibição das benzoiltioureas (a) e benzoilguanidinas (b) em três diferentes concentrações de substrato (ureia)	121

BRITO, Tiago de Oliveira. **Síntese e avaliação da atividade inibitória de benzoiltioureias e benzoilguanidinas frente a ureases**. 2013. p. 121. Trabalho de Conclusão de Mestrado em Química - Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2013.

RESUMO

A maior parte da produção mundial de ureia se destina ao uso como fonte de nitrogênio às plantas. Contudo, a hidrólise de ureia em amônia pela ação de ureases presentes tanto na microbiota do solo quanto na matéria orgânica vegetal oriunda de colheitas anteriores contribui para a redução da eficiência da ureia como fertilizante. De forma a minimizar esta perda, substâncias capazes de inibir a ação desta enzima são utilizadas em formulações à base de ureia. Apesar da tradição e competência brasileira na produção agrícola, ainda não dispomos de produtos nacionais para esta função. Este trabalho tem como foco a preparação de tioureias e guanidinas, compostos estruturalmente similares à ureia, como potenciais inibidores de ureases de interesse agrícola. Utilizando metodologias descritas na literatura foram sintetizadas 27 benzoiltioureias e 11 benzoilguanidinas, incluindo 6 guanidinas inéditas. As guanidinas foram sintetizadas a partir das correspondentes tioureias pelo tratamento com diferentes aminas na presença de nitrato de bismuto. Para os compostos **3b**, **5b** e **7b** o uso de irradiação de micro-ondas (IMO) por 15 minutos permitiu a obtenção destas guanidinas em um tempo de reação pelo menos 110 vezes menor e em melhores rendimentos, revelando-se assim, mais eficaz que o aquecimento convencional. Todos os compostos sintetizados foram caracterizados através dos pontos de fusão e de técnicas de espectroscopia no infravermelho e ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C . Os testes *in vitro* de inibição da enzima urease foram realizados utilizando urease proveniente de *Canavalia ensiformis* (feijão-de-porco), sendo que os resultados mostram uma ótima resposta de inibição para as benzoiltioureias, com destaque para os compostos **6a**, **8a**, **14a**, **17a**, **20a** e **26a**, todos com porcentagens de inibição muito próximos ao valor apresentado para o inibidor comercial N-(n-butil)triamidatofosfórica. As benzoilguanidinas apresentaram altos níveis de inibição da urease em todas as concentrações testadas. A eficiência das benzoiltioureias como substâncias inibidoras da atividade de ureases foi comprovada a partir de experimentos *in vivo* utilizando solo cultivável brasileiro da região de Sete Lagoas-MG. Estes experimentos, utilizando 80 mM de ureia na presença de 0,5 mM de cada benzoiltioureia, demonstraram que estas substâncias inibiram a atividade das ureases da microbiota do solo em 10 a 29%, enquanto que o N-(n-butil)triamidatofosfórica inibiu 12%. Estes resultados sugerem uma potencial aplicação destes compostos como aditivos em fertilizantes a base de ureia para aumentar a sua eficiência.

Palavras-chave: Tioureias. Guanidinas. Inibição da Urease.

BRITO, Tiago de Oliveira. **Synthesis and evaluation of the inhibitory activity of benzoylthioureas and benzoylguanidines front of the ureases**. 2013. p. 121. Work of Conclusion Master's in Chemistry - Londrina State University, Londrina, 2013.

ABSTRACT

Most of the world production of urea is destined to its use as nitrogen source for plants. However, the hydrolysis of urea to ammonia by the action of urease present in soil both from its microbiota and from vegetable organic matter derived from previous harvests contributes to reduce the efficiency of urea as fertilizer. To minimize this loss, substances able to inhibit ureases are used in urea based formulations. Despite of the Brazilian tradition and competence in agricultural production, there are not national products for this function. This work focuses on the preparation of thioureas and guanidines, compounds structurally similar to urea, as potential inhibitors of ureases of agricultural interest. Using methods described in the literature 27 benzoylthioureas and 11 benzoylguanidines, including 6 new guanidines, were obtained. The guanidines were synthesized from the corresponding thioureas by treatment with various amines in the presence of bismuth (III) nitrate. The use of microwave irradiation (MWI) for 15 minutes allowed the production of guanidines in higher yields and with reaction times at least 110-fold lower than the conventional heating. All synthesized compounds were characterized by melting point, infrared spectroscopy and nuclear magnetic resonance spectroscopy of ^1H and ^{13}C . The *in vitro* tests of inhibition of the enzyme were conducted using urease from *Canavalia ensiformis* (jack bean). Benzoylthioureas showed high inhibition levels, especially the compounds **6a**, **8a**, **14a**, **17a**, **20a** and **26a**, with percentages of inhibition very close to the value reported for commercial inhibitor N-(nbutyl) thiophosphorictriamide. The benzoylguanidines also showed high levels of urease inhibition in all concentrations tested. The efficiency of benzoylthioureas as inhibitors of urease activity was also confirmed from experiments *in vivo* using cultivable Brazilian land the region of Sete Lagoas, Minas Gerais. These experiments, using 80 mM urea in the presence of 0.5 mM of each benzoylthiourea demonstrated that these substances inhibited the urease activity of the soil microbiota 10 to 29%, while the N-(n-butyl)thiophosphorictriamide inhibited 12%. These results suggest a potential use of these compounds as additives in the ureabased fertilizer to increase the its efficiency.

Key words: Thioureas. Guanidines. Urease inhibition.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	CARACTERIZAÇÃO DO TEMA DE INVESTIGAÇÃO E JUSTIFICATIVAS	15
1.2	INIBIDORES DE UREASE	16
1.2.1	<i>Tioureas</i>	19
1.2.2	<i>Guanidinas</i>	20
2	OBJETIVOS	22
2.1	OBJETIVOS GERAIS	22
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22
3	PARTE EXPERIMENTAL	23
3.1	GERAL	23
3.2	EQUIPAMENTOS	23
3.3	MÉTODOS	24
3.3.1	<i>Síntese de benzoiltioureas</i>	24
3.3.2	<i>Síntese de benzoilguanidinas</i>	24
3.3.3	<i>Teste de inibição in vitro da enzima urease</i>	25
3.3.4	<i>Teste de inibição in vivo (macrobiota do solo) da enzima urease</i>	26
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	27
4.1	SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DAS BENZOILTIOUREIAS	27
4.2	SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DAS BENZOILGUANIDINAS	31
4.3	TESTE DE INIBIÇÃO DA UREASE	36
5	CONCLUSÕES	39
6	PERSPECTIVAS	40
	REFERÊNCIAS	41
	ANEXO 1 - Dados experimentais	48
	ANEXO 2 - Espectros de IV e RMN	67
	ANEXO 3 - Dados de inibição	121

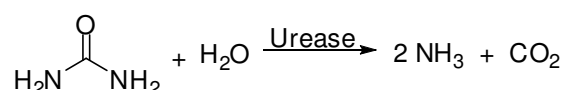
1 INTRODUÇÃO

1.1 CARACTERIZAÇÃO DO TEMA DE INVESTIGAÇÃO E JUSTIFICATIVAS

Os fertilizantes desempenham um papel fundamental na produção de alimentos, garantindo alta produtividade e qualidade dos produtos agrícolas. Porém, o Brasil, mesmo com sua vocação agrícola, tem uma indústria de fertilizantes muito dependente de matérias-primas importadas. Esta dependência tornou-se ainda mais preocupante a partir de 2007/2008 quando houve um aumento em mais de 200% no preço de fertilizantes e suas matérias-primas (FERTBRASIL, 2010).

A ureia é o fertilizante nitrogenado comercializado mais empregado no Brasil (aprox. 60% do total) devido, entre outros fatores, ao baixo custo por unidade de nitrogênio (N), à facilidade de fabricação e ao custo final para o agricultor. Adicionalmente, a ureia apresenta uma baixa corrosividade, e é compatível com um grande número de outros fertilizantes e defensivos agrícolas, possuindo alta absorção foliar (YAMADA e ABDALLA, 2007).

O consumo de ureia mundial em 2010 foi de 149,606 milhões de toneladas, sendo que sua produção cresce a uma taxa de 4,8% ao ano (IFA, 2010). Porém há uma grande preocupação com o teor de ureia que é perdida quando esta é aplicada ao solo. Por exemplo, na Ásia as práticas dos agricultores resultam em um aproveitamento menor que 40 % do total do nitrogênio aplicado (MALHI *et al.*, 2001). As perdas de nitrogênio se devem principalmente pela hidrólise da ureia pela enzima urease, gerando como produto, amônia e dióxido de carbono (Esquema 1) (KARPLUS, PEARSON e HAUSINGER, 1997). Esta enzima é encontrada em microrganismos, plantas e animais, e incorpora-se ao solo facilmente (CANTARELLA e MARCELINO, 2008).



Esquema 1 - Representação esquemática da reação de hidrólise enzimática da ureia.

A eficiência no uso de nitrogênio da ureia pode ser aumentada se a sua hidrólise em NH_3 for retardada pelo uso de inibidores de urease reduzindo a concentração de NH_4^+ no solo e conseqüentemente o potencial de volatilização de

NH₃. Além do mais, a redução da taxa de hidrólise permite maior tempo para a incorporação do nitrogênio no solo (JUNEJO *et al.*, 2011).

Este trabalho visa à obtenção de compostos com potencial atividade inibitória da enzima urease, sendo estes benzoiltioureas e benzoilguanidinas. Estes compostos apresentam estrutura similar ao substrato natural da enzima (ureia).

1.2 INIBIDORES DE UREASE

De forma a contornar as perdas de nitrogênio da ureia e, conseqüentemente melhorar a produção agrícola, o uso de inibidores de urease vem sendo investigado por mais de seis décadas. Muitas substâncias já foram testados como possíveis inibidores de urease para utilização em adubos juntamente com a ureia (CONRAB, 1940; CHIEN *et al.*, 2009). Estas substâncias podem ser divididos em três grupos, de acordo com suas estruturas e formas de ligação com a urease: 1) compostos orgânicos ou inorgânicos reativos; 2) compostos que formam quelatos com o sítio ativo de níquel da urease; 3) inibidores competitivos, que se assemelham a moléculas de ureia e se ligam ao sítio ativo da enzima urease (AMTUL *et al.*, 2002).

Em 1926, Sumner isolou pela primeira vez a enzima urease na forma cristalina, a partir de feijões (*Canavalia ensiformis*), e propôs que esta não necessita de cofatores inorgânicos para exercer sua função. Somente em 1975, Dixon *et al.*, revelariam que esta enzima possuía átomos de níquel em seu sítio ativo.

A estrutura da urease de *Klebsiella aerogenes* foi elucidada pela primeira vez em 1995 (JABRI *et al.*, 1995), e desde então várias outras estruturas da enzima, com ou sem inibidores ligados foram determinadas (PEARSON *et al.*, 1997; BENINI *et al.*, 1998; BENINI *et al.*, 1999; BENINI *et al.* 2001), incluindo a de *Bacillus pasteurii* e de *Helicobacter pylori* (HA *et al.*, 2001). O sítio ativo da urease contém dois íons níquel com uma distância interatômica entre estes de 3,5 Å (Figura 1). Os íons são interligados por uma lisina carbamilada e um íon hidróxido. Além destes ligantes, um íon Ni(I) é coordenado a duas histidinas e uma molécula de água. A coordenação do outro íon, Ni(II), é semelhante ao primeiro, mas inclui um aspartato terminal ligado a este (CARLSSON e NORDLANDER, 2010).

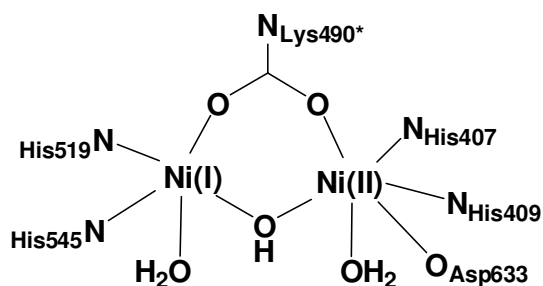


Figura 1 - Representação da estrutura do sítio ativo da urease (Adaptado de BENINI *et al.*, 1999)

Uma série de propostas foram relatadas para os possíveis mecanismos de reação de hidrólise da ureia catalisada pelas ureases. Um consenso foi alcançado quanto à coordenação inicial da ureia com o sítio ativo, que tem sido sugerido que ocorra através do ataque do oxigênio da ureia no sítio de coordenação do Ni(I) (Figura 2), mas há propostas divergentes sobre as etapas subsequentes. O mecanismo sugerido inicialmente envolve o ataque ao carbono da ureia por um hidróxido terminal ligado a Ni(II). Isto leva a um intermediário que une os dois metais e pode liberar amônia (DIXON *et al.*, 1980; LIPPARD, 1995; KARPLUS *et al.*, 1997). Com base na estrutura de um complexo urease-inibidor, Benini *et al.* (1999) sugeriu um mecanismo que envolve uma coordenação secundária de um dos átomos de nitrogênio da ureia com Ni(II), que posiciona o substrato para um ataque a partir do hidróxido que interliga os dois átomos de Ni. A coordenação em ponte do substrato (ureia) foi apoiada por Pearson *et al.* (2000), mas estes investigadores têm sugerido que o nucleófilo não é o hidróxido, mas sim a água coordenada ao Ni(II).

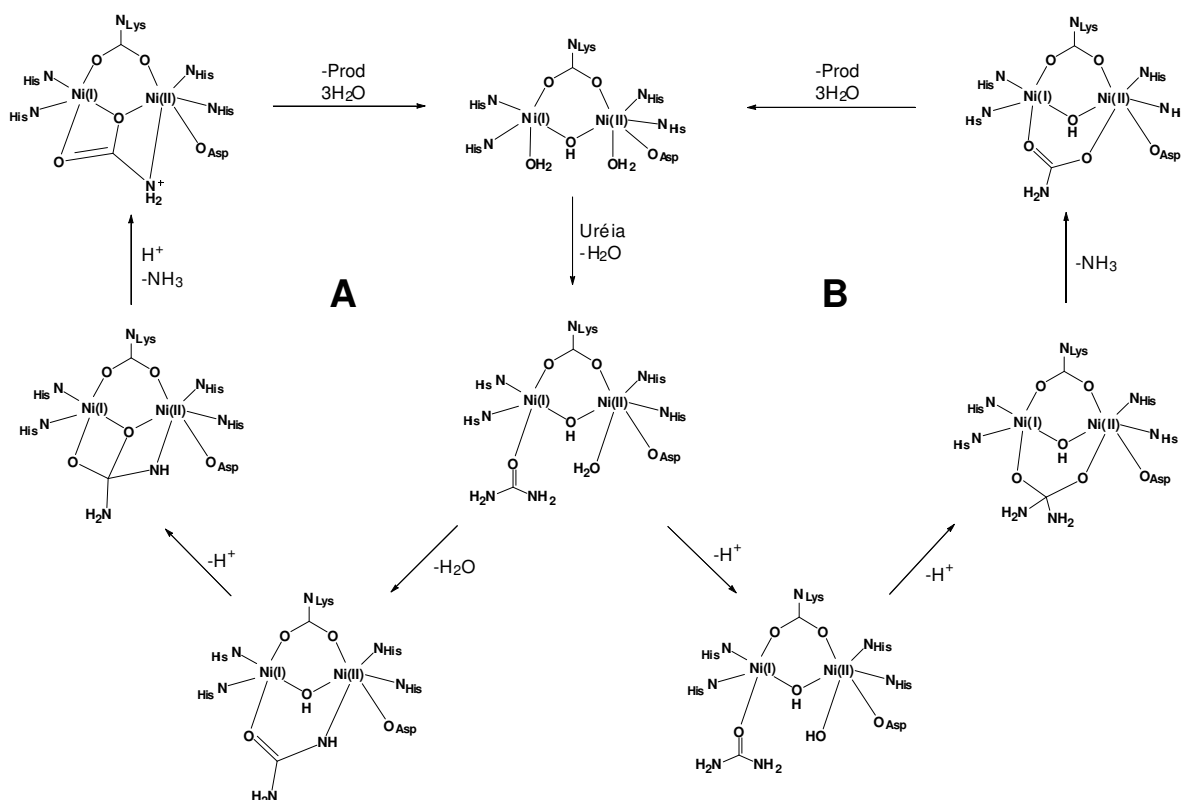


Figura 2: Representação esquemática de dois mecanismos propostos para a hidrólise da ureia promovida pela enzima urease; **A** (Benini et al., 1999) e **B** (Lippard, 1995).

O uso de *N*-(*n*-butil)triamidatofosfórica (NBPT) em formulações à base de ureia mostrou contribuir para a diminuição das perdas de nitrogênio em solos com plantações de milho, arroz, cana-de-açúcar, entre outros (GIOACCHINI *et al.*, 2002; YAMADA e ABDALLA, 2007; CANTARELLA *et al.*, 2008; CHIEN *et al.*, 2009; SCIVITTARRO *et al.*, 2010).

O NBPT e outros inibidores de urease são produtos importados, o que onera os preços de fertilizantes à base de ureia para os agricultores brasileiros. Além disso, depois de adicionado à ureia, o NBPT tende a perder eficácia com o tempo de armazenamento (HENDRICKSON e DOUGLASS, 1993). A eficiência do NBPT também tende a ser menor em solos ácidos e a altas temperaturas, quando há maior atividade de urease, maior dissolução dos grânulos de uréia e maior evaporação da solução do solo (CANTARELLA, 2008).

Os estudos direcionados à identificação de inibidores de ureases de plantas revelam que as substâncias mais promissoras são estruturalmente similares à ureia, o substrato natural dessa enzima (BENINI, 1999; VAREL, 1997; FONT *et al.*, 2008). Entre os inibidores estruturalmente similares à ureia destacam-se: a *N*-(*n*-butil)triamidafosfórica (BNPO), o fenilfosfordiamidato (PPD) e a *N*-

cicloexiltriamidafosfórica (CHPT) (Figura 3). Estudos recentes mostraram que alguns complexos metálicos derivados de iminas - que no caso não mimetizam a estrutura da ureia - são eficientes na inibição *in vitro* da atividade de urease de plantas (CHEN *et al.*, 2010; YOU *et al.*, 2010).

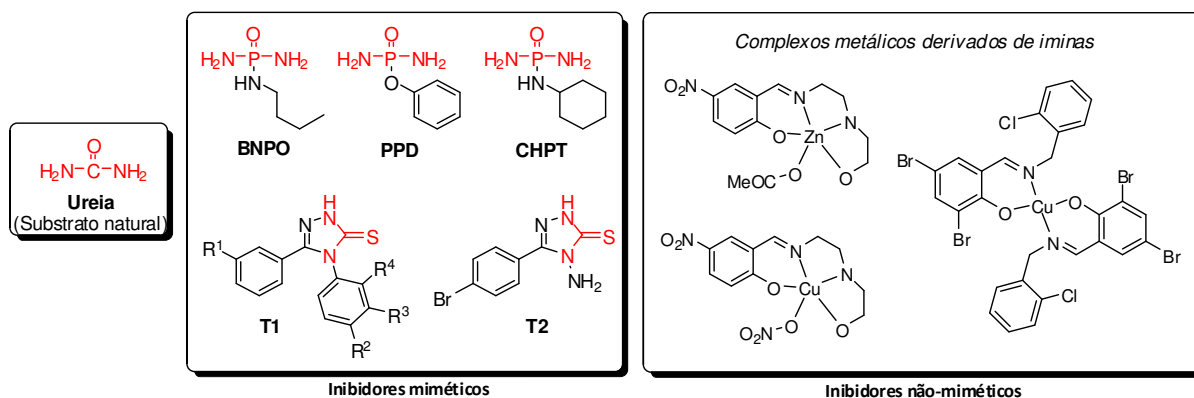


Figura 3 - Estrutura química da ureia e de alguns inibidores de urease de plantas

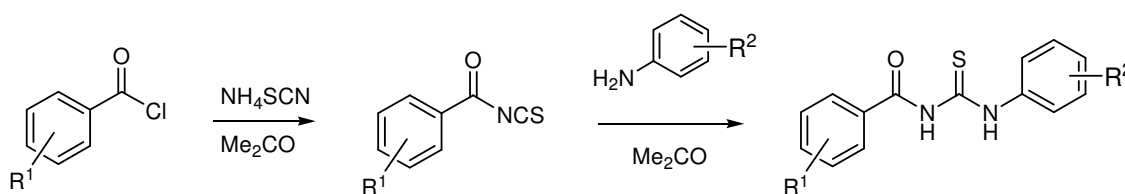
Compostos que apresentam o núcleo básico 3-tiona-1,2,4-triazolana (T1 e T2; Figura 3) também se mostraram potentes inibidores de urease (SERWAR *et al.*, 2009; KHAN *et al.*, 2010).

1.2.1 Tioureias

As tioureias constituem uma importante classe de substâncias para a química medicinal devido às suas atividades biológicas, como fungicidas, herbicidas (WALPOLE *et al.*, 1998), antibacterianas, antielmínticas, rodenticidas e inibidores de fenoxidase enzimática (SCHROEDER, 1955). Alguns derivados de tioureia e seus complexos metálicos apresentam atividade analgésica, antiinflamatória, antimicrobiana e anti-câncer; além disso, derivados de tioureia são blocos de construção de valor para a síntese de amidas, guanidinas, e uma variedade de cadeias heterocíclicas (MADDANI e PRABHU, 2010). Recentemente, os derivados de tioureia tem encontrado uso em organocatálise (TAYLOR & JACOBSEN, 2006). Por estas razões, uma série de procedimentos são relatados para a síntese de tioureias (MADDANI e PRABHU, 2010).

Entre os vários métodos para a síntese de tioureias, os mais amplamente utilizados são os de condensação de aminas primárias e secundárias com isotiocianato (KATRITZKY *et al.*, 2004), tiosfogenio (SHARMA, 1978) ou seus

derivados (STAAB, 1962). Também destaca-se a reação de aminas primárias com dissulfeto de carbono na presença de acetato de mercúrio e a reação de tioureias não substituídas com aminas primárias (ERICKSON, 1956). Apesar da toxicidade dos reagentes, as aplicações destes parecem inevitáveis, devido à importância das tioureias nas áreas biológicas (MADDANI e PRABHU, 2010). Benzoiltioureias podem ser obtidas ainda, através da reação de cloretos de benzoíla com tiocianato de amônio em acetona. Em seguida os isotiocianatos de benzoíla obtidos são tratados com aminas para fornecer as benzoiltioureias correspondentes (Esquema 2) (SÁNCHEZ *et. al*, 2001).

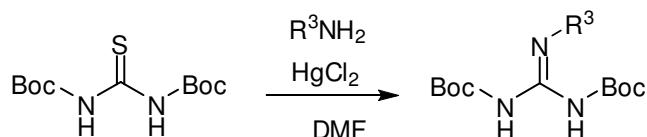


Esquema 2 - Síntese de benzoiltioureias.

1.2.2 Guanidinas

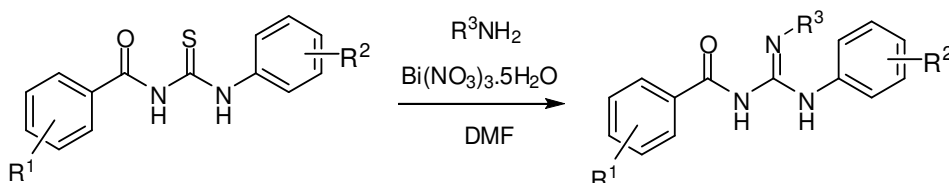
O grupo guanidino está presente em muitos compostos naturais e sintéticos biologicamente ativos e devido ao seu amplo espectro de atividade, tais como anti-bacteriano, anti-diabético, anti-histamínico, anti-inflamatórios e atividade cardiovascular (GREENHILL e LEE, 1993). A síntese de guanidinas tem sido intensamente estudada e uma diversidade de métodos têm sido desenvolvidos. Destaca-se duas metodologias eficientes, sendo que ambas tem como material de partidas tioureias, que podem ser obtidas em alto rendimento a partir de precursores facilmente disponíveis.

Uma das metodologias utiliza cloreto de mercúrio como agente de guanilação e uma amina primária ou secundária. Esta metodologia produz altos rendimentos desde que a tioureia seja ativada por um grupo retirador de elétrons forte, sendo que *N,N*-bis-Boc-tioureias são os substratos mais comumente utilizados (Esquema 3) (POSS *et al.*, 1992 ; CUNHA *et al.*, 2001). A maior desvantagem desta metodologia é a toxicidade do mercúrio.



Esquema 3 - Síntese de guanidinas utilizando cloreto de mercúrio como agente de guanilação.

Foi demonstrado alternativamente que sais de bismuto são agentes de guanilação eficientes (CUNHA; LIMA e SOUZA, 2002) (Esquema 4). Esta metodologia se torna mais atraente que a anterior pois o bismuto é o menos tóxico dos metais pesados (SUZUKI e MATANO, 2001).



Esquema 4 - Síntese de guanidinas utilizando nitrato de bismuto como agente de guanilação.

O uso de guanidinas *N,N,N'*-trisubstituídas como inibidores de urease foi relatado uma única vez na literatura (MURTAZA *et al.*, 2011). Este estudo foi realizado com benzoilguanidinas (Figura 4 - I) e seus complexos de cobre (Figura 4 - II). Os pesquisadores relataram uma melhor atividade dos complexos derivados de guanidinas na inibição da urease, sendo que os compostos **1'** e **2'** (Figura 4 - Tabela) demonstraram excelente atividade inibitória *in vitro* com valores de IC₅₀ de 9,8 e 11,5 µM, respectivamente, sendo significativamente melhores que os valores obtidos para a tioureia (IC₅₀ 21,0 µM).

		Atividade inibitória												
Composto		1	2	3	4	5	6	1'	2'	3'	4'	5'	6'	Tioureia
% de inibição		6	0	3,1	6,7	27	0	95	97	39	0	86,4	0	98,2
IC ₅₀		-	-	-	-	-	-	9,8	11,5	-	-	107	-	21,0

Figura 4 - Resultados de teste biológico de guanidinas e de seus respectivos complexos de cobre (adaptado de MURTAZA *et al.*, 2011).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

Desenvolvimento de novos inibidores de ureases de interesse agrícola.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Obtenção de benzoiltioureias e benzoilguanidinas com potencial atividade inibitória contra ureases de plantas.

Avaliar a capacidade inibitória de ureases pelos compostos sintetizados, utilizando testes *in vitro* e *in vivo* empregando-se, respectivamente a enzima urease de *Canavalia ensiformis* (Sigma-Aldrich) e a microbiota do solo (Sete Lagoas - MG).

3 PARTE EXPERIMENTAL

3.1 GERAL

Foram empregados os solventes diclorometano, clorofórmio, metanol, etanol, dimetilformamida, éter etílico e dimetilsulfóxido de grau P.A., e quando necessário, foram previamente destilados. A acetona utilizada foi previamente seca em peneira molecular 3A por aproximadamente 6 horas, antes de cada reação.

Foram utilizados reagentes principalmente das marcas Aldrich, Riedel-de Halen, Fluka e Merck, sendo estes nitrato de bismuto pentaidratado (99.999%), trietilamina, tiocianato de amônio, sulfato de magnésio, anilina, benzilamina, feniletilamina, *p*-metilanilina, *p*-(*terc*-butil)anilina, *p*-metiltioanilina, 2-aminopiridina, 2-aminopirimidina, nitroanilina (*o*, *m* ou *p*), metoxianilina (*o*, *m* ou *p*), cloroanilina (*o*, *m* ou *p*), bromoanilina (*o*, *m* ou *p*), hidroxianilina (*m* ou *p*), cicloexilamina, *terc*-butilamina, metilamina (solução aquosa 40%), etilamina (solução aquosa 70%) e cloreto de benzoíla. Nos ensaios biológicos utilizou-se urease de *Canavalia ensiformis* (feijão-de-porco) (Sigma-Aldrich).

Foram utilizadas placas de cromatografia em camada delgada de sílica com fluoresceína da marca Macherey-Naguel e resina celite 545 mex. da marca Cerrana.

3.2 EQUIPAMENTOS

Os pontos de fusão foram determinados em aparelho Microquímica MQAPF-302. As análises espectrométricas foram realizadas em espectrômetro de Infravermelho (IV) Shimadzu FTIR-8300, Espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) Bruker DPX-200 operando a 200 MHz para ^1H e 50 MHz para ^{13}C , do Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e espectrômetro Bruker Avance III operando a 400 MHz para ^1H e 100 MHz para ^{13}C , equipado com sondas multinucleares de 5 mm, do Laboratório de Espectroscopia da Universidade Estadual de Londrina (UEL).

3.3 MÉTODOS

3.3.1 Síntese de benzoiltioureas

As benzoiltioureas (**1a-27a**) foram sintetizadas de acordo com a metodologia descrita por Sánchez *et al.* (2001), com algumas modificações.

Procedimento geral: Cloreto de benzoíla (0,011 mol) foi adicionado a uma solução de tiocianato de amônio (0,011 mol) em acetona seca. Esta mistura foi mantida sob agitação e refluxo e após 15 minutos, a amina (0,01 mol) foi adicionada¹. A mistura resultante foi mantida sob refluxo e agitação por 30 minutos para síntese dos produtos **4a-27a**. Para os produtos **1a-3a** o meio de reação foi mantido sob agitação à temperatura ambiente por aproximadamente 3 horas. Após o completo consumo do material de partida (verificado por CCD), a solução resultante foi vertida em um béquer com gelo triturado sob agitação. A suspensão obtida foi filtrada e o sólido resultante, lavado com água e com uma mistura resfriada de MeOH/H₂O (1:1 v/v).

¹OBS.: Para a síntese de **1a** utilizou-se 0,033 mols de cloreto de benzoíla, 0,036 mols de tiocianato de amônio e 0,08 mols de hidróxido de amônio (solução aquosa a 28% (v/v)). Para os produtos **2a** e **3a** utilizou-se um pequeno excesso de metilamina (solução aquosa a 40% (v/v)) e etilamina (solução aquosa a 66% (v/v)) respectivamente.

Todos os produtos foram recristalizados para garantir o máximo de pureza dos compostos.

3.3.2 Síntese de benzoilguanidinas

Utilizou-se a metodologia descrita por Cunha, *et al.* (2002) para a síntese das benzoilguanidinas (**1b-11b**).

Procedimento Geral: À uma solução de benzoil tiourea (**5a, 6a, 14a, 17a e 26a**) (1,6 mmol) em 10 mL de dimetilformamida mantida sob vigorosa agitação e banho de gelo, adicionou-se a amina de interesse (3,2 mmol), trietilamina (6,7 mmol) e nitrato de bismuto pentaidratado (1,6 mmol). Após 10 minutos sob agitação, o banho de gelo foi retirado e o sistema de reação aquecido até refluxo por 25 a 90

horas. Após o consumo de todo o material de partida (verificado por CCD), o aquecimento foi suspenso, a mistura reagente resfriada e diluída com 10 mL de diclorometano. A suspensão resultante foi eluída através de uma coluna de celite e então, lavada com três porções de 20 mL de água deionizada. A fase orgânica foi secada com MgSO₄ anidro e filtrada e o solvente foi removido em evaporador rotatório fornecendo um óleo. Em seguida, o produto foi diluído com metanol/etanol e resfriado em geladeira. Cerca de dois dias após o início da precipitação, o sólido resultante foi filtrado e lavado com metanol.

Os compostos **3b**, **4b** e **6b** também foram sintetizados utilizando irradiação de micro-ondas como fonte de aquecimento, neste caso o meio de reação permaneceu sob refluxo à temperatura de 130 °C por 15 minutos. O tratamento da reação seguiu o mesmo protocolo das reações realizadas sob aquecimento convencional.

Todos os produtos foram recristalizados empregando-se diferentes misturas de solventes constituídas principalmente por éter de petróleo, éter etílico, metanol, diclorometano e clorofórmio.

3.3.3 Teste de inibição *in vitro* da enzima urease

Os testes foram realizados com base na metodologia descrita por Khan *et al.* (2010), utilizando a concentração de urease definida por Krajewska e Ciurli (2005). As soluções de fenol e do reagente alcalino utilizados no método indofenol foram preparadas conforme descrito por Serwar *et al.* (2009) (inicialmente preconizado por Weatherburn (1967)). As amostras foram avaliadas em três concentrações diferentes de ureia (5, 10 e 20 mM.L⁻¹)

As misturas de reações, compostas de 5 µL de solução de urease de *Canavalia ensiformis* (feijão-de-porco), 10 µL de tampão fosfato (pH 7,00) e 10 µL de uma solução de ureia (50, 100 ou 200 mM; sendo 5, 10 e 20 mM respectivamente, de concentração na solução final) foram incubadas com 10 µL de uma solução do composto teste em etanol (10 mM; 1 mM na solução final) a 30 °C durante 15 minutos, em placas de poços (o volume final em cada poço foi completado para 100 µL). Também foram preparadas reações controle sem a presença de urease. A produção de amônia foi mensurada utilizando o método indofenol. Método indofenol:

45 µL do reagente fenol (1% m/v de fenol, e 0,005% m/v de nitroprussiato de sódio) e 70 µL do reagente alcalino (0,5% de hidróxido de sódio m/v, e 0,1% de NaOCl) foram adicionados a cada poço, e o aumento da absorvância foi medida a 630 nm após 50 minutos, utilizando um leitor de microplacas. Todas as reações foram realizadas em quadruplicata. Todos os ensaios foram realizados a pH 7,0 (tampão: 200 mM K₂HPO₄.3H₂O e 10 mM ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA)). Inibições percentuais foram calculadas utilizando a fórmula: $100 - (OD_{\text{poço teste}} / OD_{\text{controle}}) \times 100$. Tiourea, hidroxitiourea e NBPT foram usados como controle.

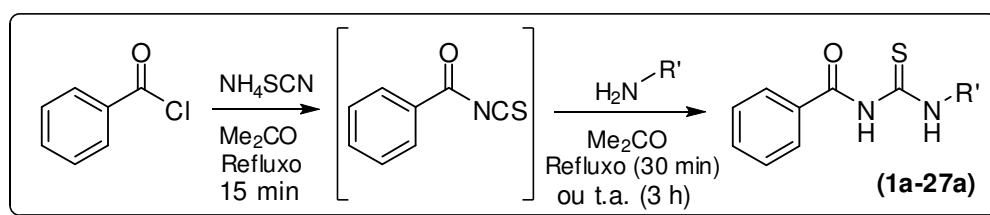
3.3.4 Teste de inibição *in vivo* (microbiota do solo) da enzima urease

Os testes *in vivo* consistiram no tratamento de 0,5 g de solo cultivável da região de Sete Lagoas-MG com ureia 80 mM na presença ou não dos inibidores teste a 0,5 mM de acordo com Kandeler & Gerber (1988). Após 1 h de incubação a 37 °C, os sistemas de reação foram paralisados com solução de HCl 0,1 (v/v) em KCl 7,5% (m/v) e novamente incubados sob agitação magnética a temperatura ambiente por 30 min. Uma alíquota do sobrenadante, obtida após centrifugação dos sistemas, foi coletada e adicionada a uma solução de salicilato de sódio 3,5% (m/v) contendo citrato de sódio 2,5% (m/v), tartarato de sódio 2,5% (m/v) e nitroprussiato de sódio 0,012% (m/v). As misturas de reação foram incubadas por 15 min a temperatura ambiente, seguida da adição de uma solução composta por NaOH 35 (m/v) e NaOCl 1% (v/v). Após incubação por 1 h à temperatura ambiente e agitação magnética, as misturas foram analisadas a 660 nm para a quantificação de ureia remanescente no meio. O percentual de inibição da atividade das ureases da microbiota do solo foi determinado segundo a fórmula $(OD \text{ sem inibidor} - OD \text{ com inibidor}) \times 100$.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

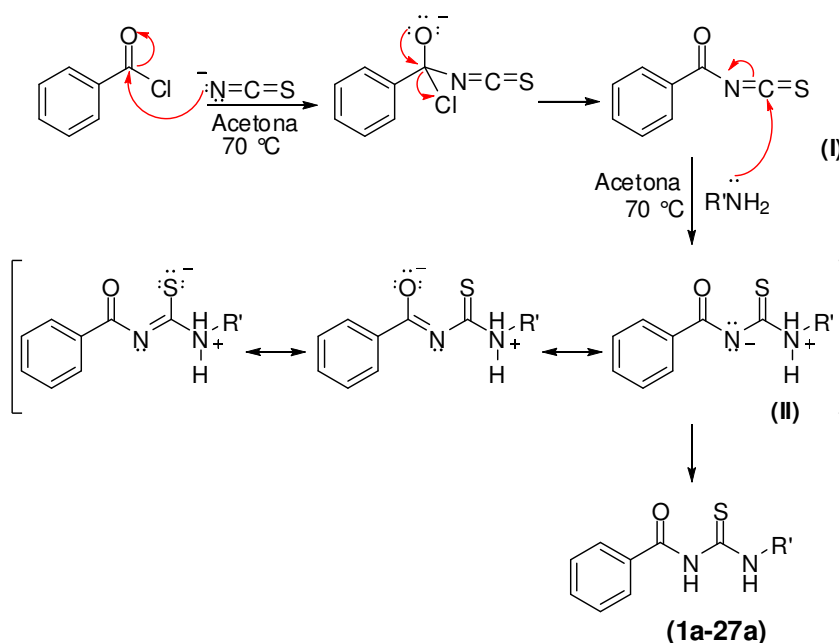
4.1 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DAS BENZOILTIOUREIAS

A síntese das benzoiltioureas foi realizada conforme metodologia descrita por Sánchez *et al.* (2001). Nesta abordagem, as tioureas são obtidas pela reação entre uma amina e um isotiocianato gerado *in situ* a partir do cloreto de benzoíla de acordo com o Esquema 5.



Esquema 5 - Síntese das benzoiltioureas

A transformação ocorre através de um processo de adição-eliminação (Esquema 6) onde inicialmente o ânion tiocianato reage com o carbono eletrofílico do cloreto de benzoíla. Em seguida ocorre a eliminação do ânion cloreto com a conseqüente formação do isotiocianato de benzoíla (I). Finalmente, a amina adicionada reage com o carbono *sp* altamente eletrofílico de (I), formando assim o intermediário estabilizado (II), que em seguida se converte na benzoiltiourea de interesse.



Esquema 6 - Mecanismo de reação para a síntese das benzoiltioureas

As benzoiltioureas **4a-27a** (Figura 5) foram obtidas após 45 minutos de reação, sendo 15 minutos para formação do isotiocianato de benzóila e mais 30 minutos de reação deste com uma amina; para os produtos **1a-3a** a reação com amônia ou uma amina (em solução aquosa) completou-se após 3 horas em agitação à temperatura ambiente.

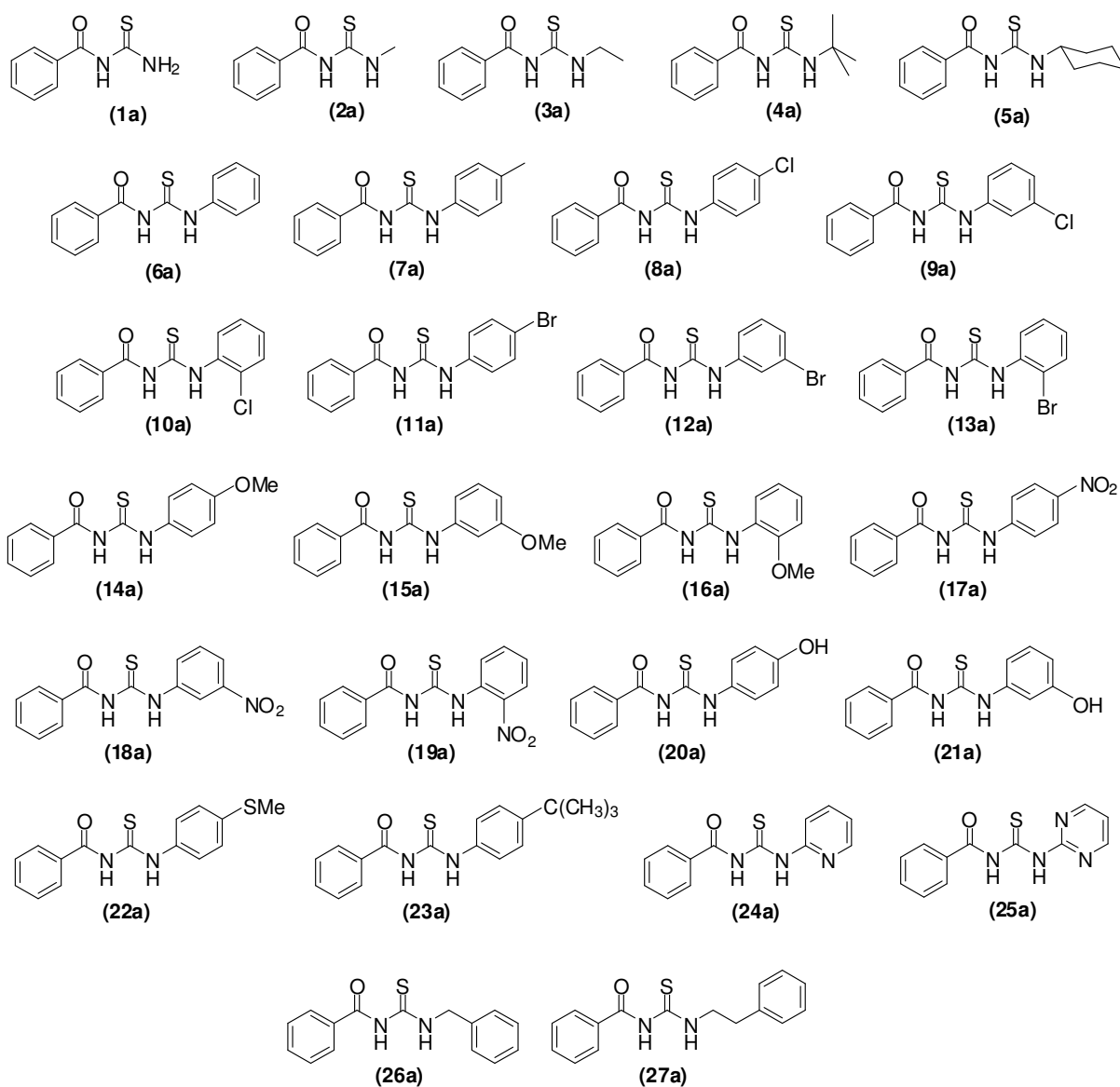


Figura 5 - Benzoiltioureas sintetizadas (**1a-27a**)

Os rendimentos obtidos foram moderados a excelentes (50-99%), com exceção de **2a** que apresentou rendimento baixo (38%) (Tabela 1). Os pontos de fusão mensurados e os relatados na literatura estão demonstrados na Tabela 1, onde se verifica uma concordância entre os valores, exceto para **5a**, **20a**, **21a** e **27a**

que apresentaram uma diferença significativa de 5 a 12 °C entre o valor mensurado e o relatado na literatura.

Tabela 1 – Rendimento (após recristalização) e ponto de fusão das benzoiltioureias sintetizadas

Benzoiltioureia	Rendimento	P.F.(°C) obtido	P.F.(°C) literatura
1a	50 %	170	171-172 ¹
2a	38 %	147	148-149 ²
3a	58 %	125	NR
4a	58 %	124-125	125-126 ²
5a	90 %	64	71-72 ³
6a	79 %	146	146-148 ⁴
7a	94 %	155-156	157 ⁵
8a	97 %	135-136	133-134 ⁶
9a	99 %	125	125 ⁵
10a	74 %	141-142	142 ⁷
11a	85 %	142-144	143-144 ⁸
12a	85 %	129	132 ⁹
13a	86 %	133-134	134-135 ¹⁰
14a	92 %	145	143 ¹¹
15a	87 %	105	107 ⁵
16a	92 %	150	150-151 ¹²
17a	93 %	178-179	180 ⁷
18a	89 %	158	160-161 ¹²
19a	64 %	146	146-147 ¹²
20a	96 %	159-161	154 ¹³
21a	70 %	184	173-174 ¹⁴
22a	84 %	157	NR
23a	79 %	113-114	NR
24a	71 %	136-137	137-138 ¹²
25a	73 %	175-176	179-181 ¹⁵
26a	80 %	120-121	124 ¹⁶
27a	86 %	104-105	90-92 ¹⁷

¹BUDESINSKY *et al.*, 1959. ²BRINDLEY *et al.*, 1987. ³ELMORE e OGLE, 1958. ⁴HU *et al.*, 2006. ⁵UPADHYAYA *et al.*, 1983. ⁶RAULF *et al.*, 2009. ⁷PANCHOLI *et al.*, 2006. ⁸ZENG *et al.*, 2003. ⁹GUPTA *et al.*, 1983. ¹⁰BARNIKOW e KUNZEK, 1965. ¹¹JABBAR *et al.*, 2007. ¹²SARKIS e FAISAL, 1985. ¹³VENKATESH e PANDEYA, 2009. ¹⁴ABOSADIYA *et al.*, 2007. ¹⁵HURST *et al.*, 1988. ¹⁶KAYE e PARRIS, 1952. ¹⁷KATRITZKY *et al.*, 2003. NR = Não relatado.

As estruturas dos compostos **1a-27a** foram confirmadas por técnicas espectroscópicas (principais dados apresentados na Tabela 2). Nos espectros no infravermelho, foi verificada a presença de uma banda característica entre 1678-1664 cm⁻¹, atribuída à deformação axial C=O.

Tabela 2 - Principais frequências observadas nos espectros de infravermelho e de RMN das benzoiltioureias

Benzoiltiureia	IV (cm ⁻¹)	RMN de ¹ H		RMN de ¹³ C	
		CON-H	CSN-H	C=O	N ₂ C=S
1a ^{III}	3307, 3224, 1679, 1236	8,69	9,85	166,9	182,1
2a ^I	3242, 1666, 1265	9,09	10,66	167,0	180,9
3a ^I	3251, 1677, 1258	9,01	10,65	167,0	179,7
4a ^I	3230, 1670, 1247	8,84	10,91	166,8	177,7
5a ^I	3228, 1671, 1261	9,01	10,73	166,8	178,1
6a ^I	3278, 1674, 1258	9,20	12,61	166,9	178,2
7a ^I	3252, 1669, 1265	9,09	12,47	167,1	178,6
8a ^I	3398, 3265, 1676, 1261	9,18	12,62	167,0	178,4
9a ^I	3300, 1670, 1256	9,11	12,64	167,2	178,6
10a ^I	3311, 1669, 1253	9,17	12,73	166,9	178,9
11a ^I	3356, 3230, 1664, 1259	9,08	12,59	167,2	178,5
12a ^I	3356, 1669, 1255	9,07	12,63	167,2	178,6
13a ^I	3303, 1679, 1263	9,15	12,58	166,9	179,2
14a ^I	3232, 1670, 1271	9,21	12,43	166,9	178,5
15a ^I	3367, 1666, 1261	9,07	12,60	167,1	178,2
16a ^I	3271, 1678, 1249	9,05	12,84	166,7	176,8
17a ^{II}	3253, 1667, 1267	11,77	12,87	168,6	179,8
18a ^I	3240, 1666, 1269	9,16	12,87	167,4	179,1
19a ^I	3332, 3296, 1674, 1252	9,21	13,39	166,5	179,7
20a ^{IV}	3360, 3222, 1675, 1258	10,15	12,52	167,8	178,8
21a ^{II}	3324, 1670, 1261	11,51	12,61	168,3	178,5
22a ^I	3216, 1670, 1265	9,08	12,54	167,1	178,3
23a ^I	3226, 1665, 1261	9,09	12,52	167,1	178,3
24a ^I	3275, 1678, 1250	9,01	13,12	166,6	177,2
25a ^{II}	3419, 3193, 1716, 1262	12,13	13,60	165,6	178,0
26a ^I	3265, 1671, 1253	9,23	11,06	166,9	180,0
27a ^I	3334, 3234, 1676, 1254	8,99	10,74	166,9	180,1

Solvente utilizado nas análise por RMN: ^ICDCl₃; ^{II}DMSO-*d*₆; ^{III}CDCl₃/DMSO-*d*₆; ^{IV}Acetona-*d*₆.

As benzoiltioureias apresentam um conjunto complexo de bandas de tioamida características (SAEED *et al.*, 2011), dentre as quais, a mais evidente corresponde ao estiramento axial C=S, que foi verificada na faixa de frequência entre 1271-1236 cm⁻¹.

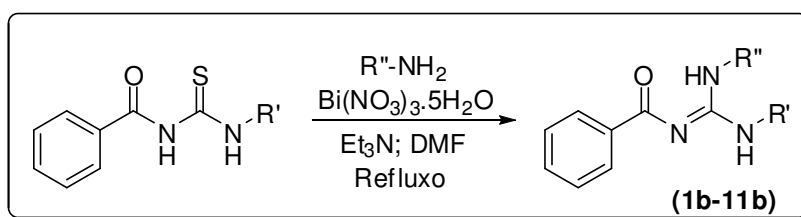
Para todos os compostos (1a a 27a) foi possível verificar uma banda fraca, característica de deformação axial de N-H em frequências entre 3419 e 3193 cm⁻¹.

Todos os sinais de RMN de ¹H e ¹³C observados estão coerentes com a presença dos grupos alifáticos e aromáticos da estrutura esperada para cada benzoiltiureia obtida (dados apresentados no Anexo 1).

O sinal do hidrogênio CON-*H* foi verificado como singlete largo entre δ_H 8,69 e 12,13 enquanto o hidrogênio CSN-*H* apresentou-se entre δ_H 9,85 e 13,60 (Tabela 2). Para o carbono ligado ao enxofre verificou-se nos espectros de RMN de ^{13}C um sinal característico entre δ_C 176,8 e 182,1. Além disto, o sinal de RMN de ^{13}C da carbonila foi observado entre δ_C 165,6 e 168,6, sendo estes valores descritos na literatura como característicos para benzoiltioureas (SÁNCHEZ *et al.*, 2001).

4.2 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DAS BENZOILGUANIDINAS

As benzoilguanidinas foram sintetizadas utilizando método descrito por Cunha *et al.* (2002), utilizando as benzoiltioureas (**5a**, **6a**, **14a**, **17a** e **26a**) como material de partida e nitrato de bismuto pentaidratado como catalisador (Esquema 7). As amina primárias (cicloexilamina, anilina, *p*-nitroanilina, *p*-metoxianilina ou benzilamina) foram empregadas conforme a guanidina de interesse (vide Tabela 3).



Esquema 7. Síntese de benzoilguanidinas.

O tempo de reação para cada produto variou entre 25 e 90 horas, conforme mostrado na Tabela 5. Ao todo, foram sintetizadas 11 benzoilguanidinas *N',N''*-substituídas (Figura 6) com rendimentos de 20 a 86%. Também foi avaliada a utilização de irradiação de micro-ondas (IMO) realizada representativamente sobre **3b**, **4b** e **6b**, condição inédita para esta transformação. Como resultado obtivemos rendimentos maiores que os relatados para o aquecimento convencional e uma redução no tempo de reação de pelo menos 110 vezes.

Tabela 3 - Material de partida, tempo reacional e rendimento (após recristalização) das benzoilguanidinas sintetizadas

Benzoilguanidina	Material de partida		Tempo de reação	Rendimento
	Benzoiltioureia	Amina		
1b	6a	Anilina	25 h	46%
2b	6a	Benzilamina	25 h	20%
3b	5a	Anilina	48 h	27% (62%) ^a
4b	14a	Benzilamina	29 h	61% (94%) ^a
5b	14a	Cicloexilamina	36 h	86%
6b	14a	Anilina	90 h	43% (71%) ^a
7b	5a	Benzilamina	48 h	40%
8b	17a	Benzilamina	40 h	64%
9b	17a	Cicloexilamina	42 h	41%
10b	17a	Anilina	32 h	33%
11b	26a	Benzilamina	26 h	80%

^aRendimento correspondente ao uso de micro-ondas (15 minutos de irradiação)

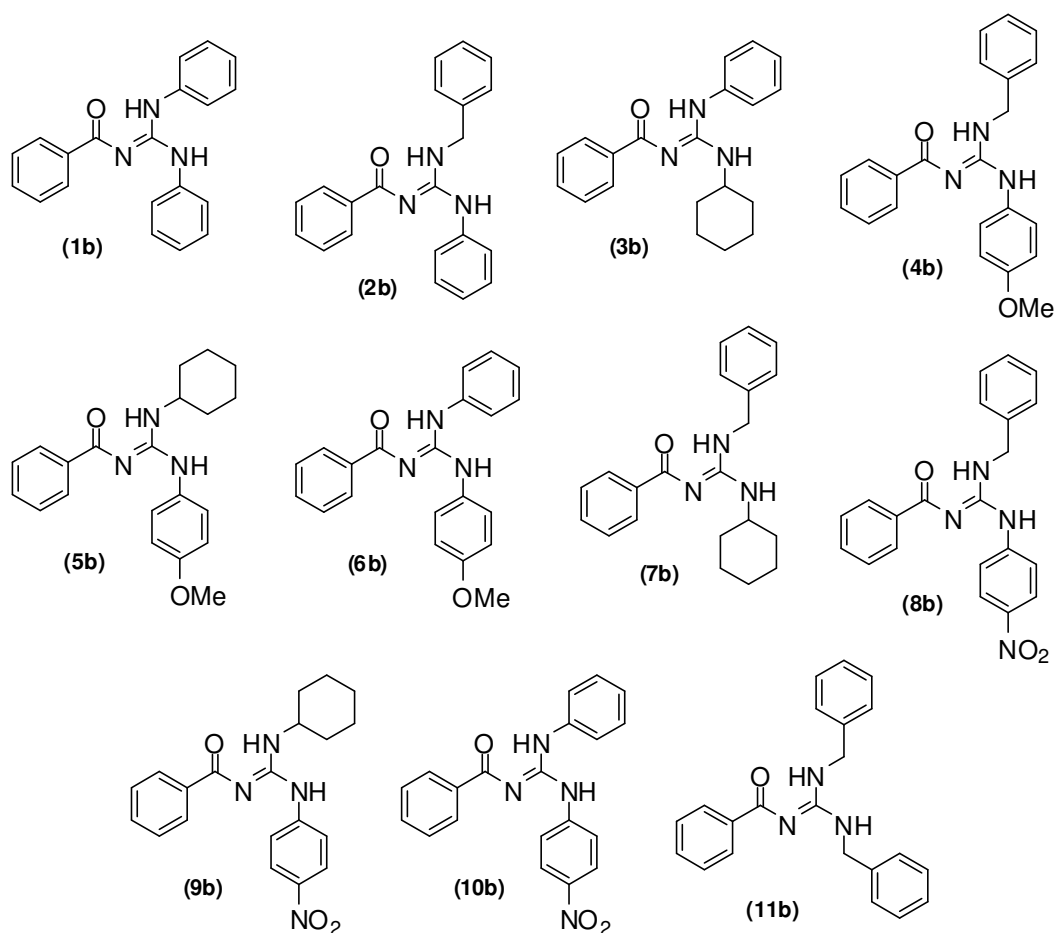
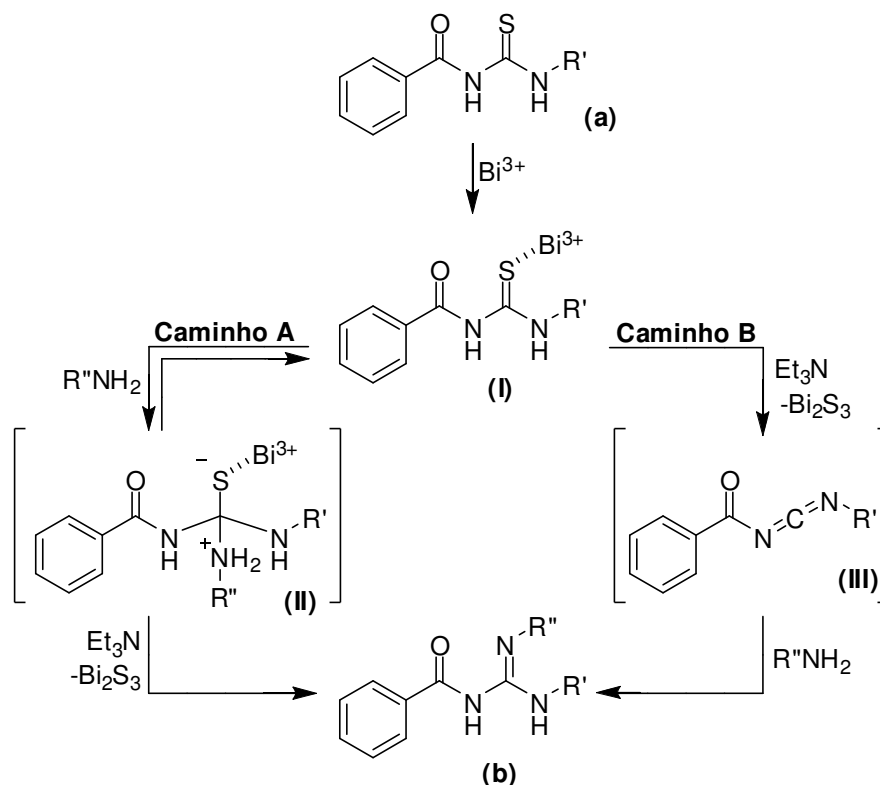


Figura 6 - Benzoilguanidinas sintetizadas (**1b-11b**)

Mecanicamente foram postuladas duas alternativas para a formação de guanidinas utilizando Bi^{3+} (Esquema 8) e, acredita-se, que estas ocorram simultaneamente (CUNHA *et al.*, 2009). O intermediário-chave para o

mecanismo é o complexo **I**, que subseqüentemente pode seguir dois caminhos. Pelo caminho A, **I** reage com a amina primária em um mecanismo de adição-eliminação (com formação do intermediário **II**) gerando como produto a guanidina **b** (WERMANN *et al.* 2001; WERMANN *et al.*, 2005), ou alternativamente, pelo caminho B, o composto **I** pode sofrer dessulfurização formando a carbodiimida **III** que reage com a amina primária para a formação de **b** (POSS *et al.*, 1992; KIM e QIAN, 1993; LEVALLET *et al.*, 1997). Ambas as propostas mecanísticas têm sido aceitas para a obtenção de guanidinas utilizando como material de partida tioureias e como catalisador Hg^{2+} ou Bi^{3+} (CUNHA *et al.*, 2009).



Esquema 8 - Proposta mecanística para a síntese de benzoilguanidinas utilizando Bi^{3+} (adaptado de Cunha *et al.*, 2009).

Os pontos de fusão obtidos e os relatados na literatura para as benzoilguanidinas estão mostrados na Tabela 4. Os pontos de fusão de todas as substâncias não inéditas condizem com os relatados na literatura.

Tabela 4 - Ponto de fusão para as benzoilguanidinas sintetizadas

Benzoilguanidina	P.F. (°C)	P.F. (°C) literatura
1b	98-100	102-104 ¹
2b	92-93	I
3b	107	107-110 ²
4b	102-103	I
5b	125-126	NR
6b	109-110	NR
7b	92	I
8b	131	I
9b	164	I
10b	185	I
11b	130-131	133-134 ³

¹JOHNSON e CHERNOFF, 1912. ²CUNHA e RODRIGUES Jr., 2006. ³NEIDLEIN e HAUSSMANN, 1967. NR = Não relatado. I = Substância inédita.

A caracterização das benzoilguanidinas foi realizada utilizando-se de dados de espectroscopia no infravermelho e espectroscopia de ressonância magnética nuclear (Tabela 5).

Nos espectros no infravermelho de **1b-11b**, verificou-se uma grande sobreposição de bandas na região entre 1550 e 700 cm⁻¹. As principais frequências observadas estão demonstradas na Tabela 5 com destaque para a banda característica de estiramento axial da carbonila que foi verificada entre 1653 e 1598 cm⁻¹.

Tabela 5 - Frequências observadas nos espectros de infravermelho e de RMN das benzoilguanidinas

Benzoilguanidina	IV (cm⁻¹)	RMN de ¹H		RMN de ¹³C	
		N-H	N-H	N₂C=N	C=O
1b	3392, 1604, 1557	4,73	10,00	156,6	178,3
2b	3413, 3165, 1598, 1569	5,29	12,23	158,6	177,7
3b	3421, 3248, 1597, 1566	4,85	12,11	158,0	177,7
4b	3377, 3165, 1602, 1570	5,23	11,95	158,6	177,6
5b	3384, 3355, 1595, 1570	4,68	11,86	158,5	177,3
6b	3416, 3351, 3178, 1602, 1566	5,36	10,30	158,2	178,0
7b	3336, 3198, 1598, 1570	5,70	10,73	159,2	177,1
8b	3392, 1629, 1558	-	-	-	-
9b	3342, 1591, 1566	-	-	-	-
10b	3386, 1653	-	-	-	-
11b	3336, 3185, 1598, 1560	5,32	10,92	160,2	177,4

Comparando os valores com o material de partida, verifica-se que houve uma diminuição da frequência da carbonila, por exemplo, em **6a** a frequência

de estiramento desta é de 1674 cm^{-1} enquanto que em **1b** esta passa a ser 1604 cm^{-1} . Isso é uma consequência da substituição do enxofre por um grupo mais eletronegativo, no caso, o nitrogênio.

A banda entre 1570 e 1558 cm^{-1} foi atribuída ao estiramento axial C=N. Apenas para **10b** não foi possível identificar esta banda devido à sobreposição.

O tautomerismo existente em benzoilguanidinas (Figura 7) pode causar múltiplas absorções. Entretanto, normalmente o tautomero (II) é o mais estável e o único detectado em amostras cristalinas (MURTAZA *et al.*, 2007; MURTAZA *et al.*, 2009; MURTAZA *et al.*, 2011; CUNHA *et al.*, 2006).

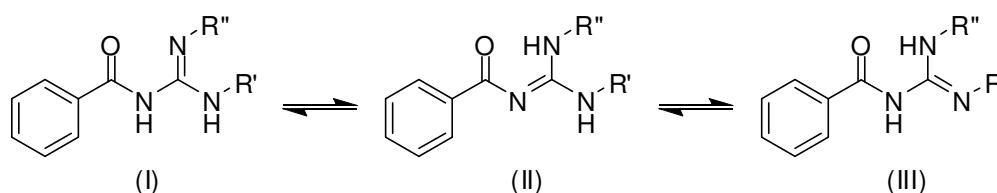


Figura 7 - Tautomerismo em benzoilguanidinas

Outra característica estrutural de benzoilguanidinas é a banda correspondente ao estiramento axial N-H, que apresentou-se entre 3416 e 3248 cm^{-1} .

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C confirmaram a presença dos grupos substituintes R' e R'' em cada benzoilguanidina.

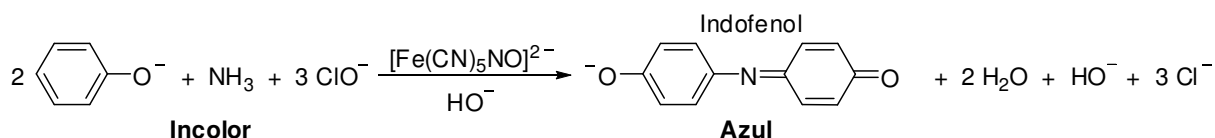
Nos espectros de RMN de ^1H verificou-se os sinais de N-H (conforme mostrado na Tabela 7), em geral bastante alargados (quando presentes). Também verifica-se que o sinal de um dos hidrogênios N-H apresentou-se com deslocamento químico menor (entre δ_{H} 4,00 a 7,00) em comparação com os sinal correspondente do material de partida (entre δ_{H} 8,69 e 12,13).

No espectro de RMN de ^{13}C observou-se a presença de um sinal entre δ_{C} 156,6 e 160,2 característico do carbono guanidínico ($\text{N}_2\text{C}=\text{N}$). Também pode-se observar a presença do sinal da carbonila entre δ_{C} 177,1 e 178,3.

Os dados de RMN de ^1H e ^{13}C apresentados são coincidentes com os relatados na literatura para o grupo benzoilguanidino (CUNHA *et al.*, 2006; MURTAZA *et al.*, 2011).

4.3 TESTE DE INIBIÇÃO DA UREASE

Os testes de inibição de urease de *Canavalia ensiformis* foram realizados conforme metodologia descrita por Khan *et al.* (2010), com algumas modificações. Os compostos sintetizados e três inibidores padrão (tiourea, hidroxitiourea e NBPT) foram avaliados em concentração de 1 mM em três testes empregando-se diferentes concentrações de ureia (5, 10 e 20 mM). A amônia liberada foi monitorada e quantificada utilizando o método indofenol (inicialmente descrito por Weatherburn em 1967). Este método consiste na reação da amônia formada com fenol e hipoclorito de sódio, sob catálise de nitroprussiato de sódio, gerando o composto indofenol (Esquema 9). A absorbância da solução azul formada, medida em 630 nm fornece de forma indireta a quantidade de amônia formada e a porcentagem de inibição da enzima (SERWAR *et al.*, 2009).



Esquema 9. Reação de formação de indofenol

Os valores em porcentagem de inibição para as benzolitioureas e benzolguanidinas frente à urease de *Canavalia ensiformis* estão expressos no Gráfico 1 e 2 e na Tabela 6 (Anexo 3).

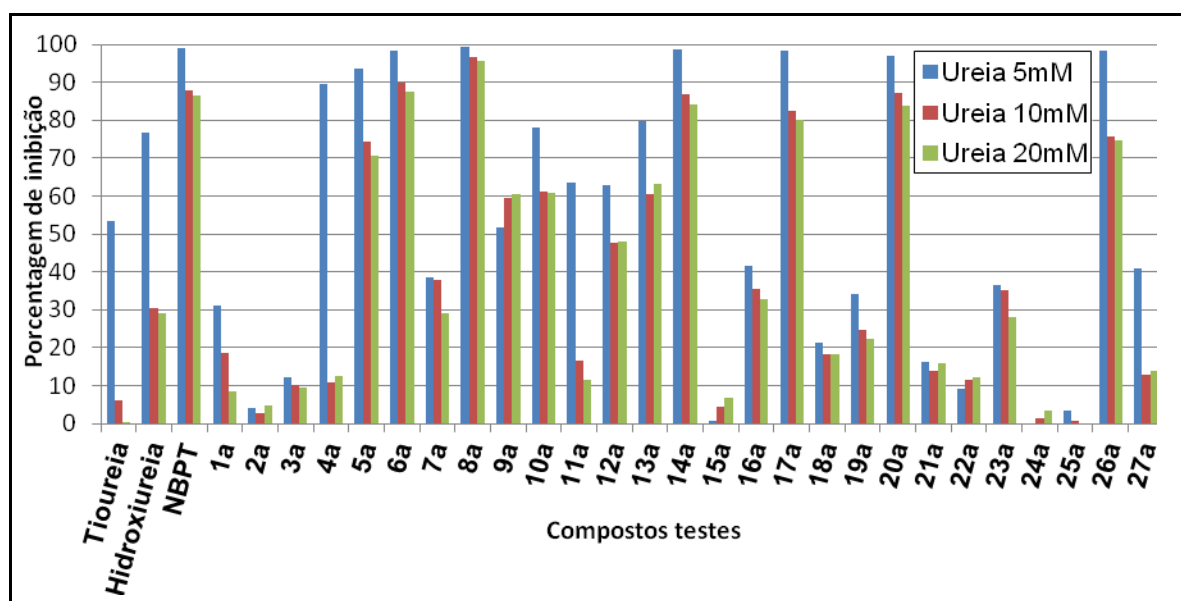


Gráfico 1. Potencial de inibição da enzima urease de *Canavalia ensiformis* pelas benzolitioureas (1a-27a) em diferentes concentrações de ureia (5, 10 e 20 mM).

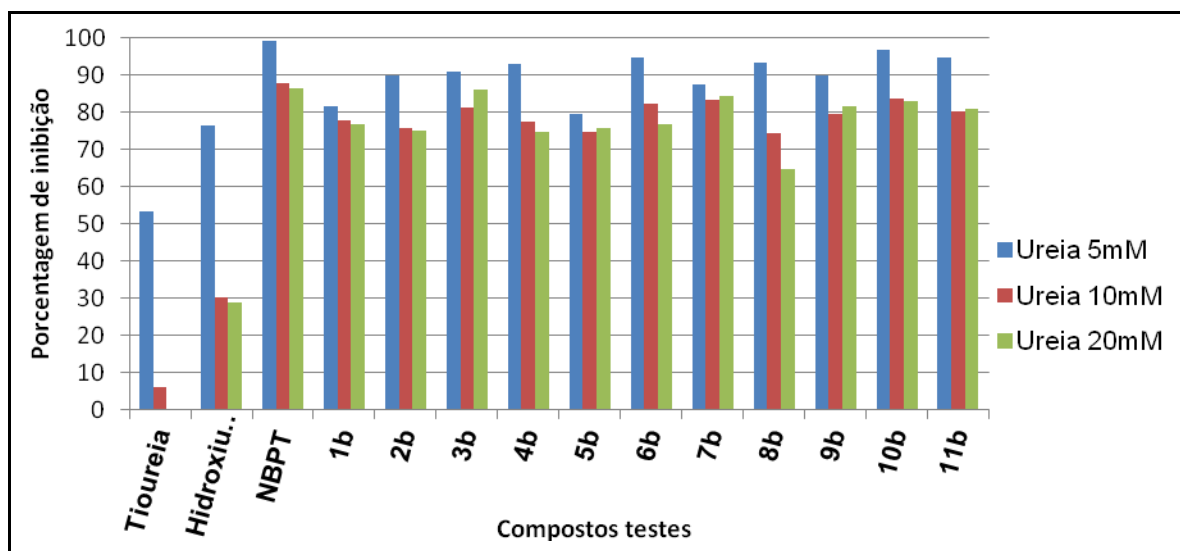


Gráfico 2. Potencial de inibição da enzima urease de *Canavalia ensiformis* pelas benzoilguanidinas (1b-11b) em diferentes concentrações de ureia (5, 10 e 20 mM).

Pode-se verificar que a maioria das benzoiltioureias e todas as benzoilguanidinas apresentaram-se como bons ou moderados inibidores da enzima, com valores maiores que os inibidores de referência (tioureia e hidroxitioureia).

As benzoiltioureias **6a**, **8a**, **14a**, **17a**, **20a** e **26a** levaram a uma ótima inibição, com valores muito semelhantes aos relatados pelo controle NBPT. A principal relação entre estes compostos é a presença do anel benzênico em R'. Os resultados indicam que o padrão de substituição do anel em R' também é importante, sendo os compostos *para* substituídos os mais ativos (ex.: **8a**, **14a**, **17a** e **20a**) e os compostos *orto* (ex.: **10a**, **16a** e **19a**) ou *meta* (ex.: **9a**, **15a**, **18a** e **21a**) substituídos apresentaram valores menores de inibição.

Os compostos **24a** e **25a** apresentaram valores muito baixos de inibição o que sugere que a presença de um grupo heroarômico em R' pode dificultar a interação com a urease.

A comparação entre a inibição promovida pelos compostos **6a**, **26a** e **27a**, mostra que o distanciamento entre o grupo tioureia e o anel aromático compromete o potencial inibidor. Dentre os compostos **2a**, **3a**, **4a** e **5a**, onde R' é alifático, apenas **5a** apresentou um bom potencial de inibição.

Em baixas concentrações de substrato (5 mMol.L⁻¹) o inibidor tiouréia é mais eficiente que a **1a** (benzoiltioureia), porém conforme eleva-se a concentração do substrato (10 mMol.L⁻¹ e 20 mMol.L⁻¹) o resultado se inverte e **1a** passa a ser mais eficiente que a tioureia. Este dado evidencia que a presença do

grupo benzoil contribui para aumentar a eficiência do inibidor em altas concentrações de ureia. Contudo, os inibidores controle hidroxiiureia e NBPT apresentaram maior eficácia que **1a** e, portanto, a inclusão de um substituinte em R' foi essencial para elevar o potencial de inibição dos compostos sintetizados.

Todas as benzoilguanidinas apresentaram ótimos valores de inibição, sendo estes muito similares ao controle NBPT e sem diferença significativa entre esses compostos. Para possibilitar a avaliação da relação entre estrutura e atividade, testes adicionais com menores concentrações de benzoilguanidinas são necessários.

A eficiência das benzoiltioureias como substâncias inibidoras da atividade de ureases também foi comprovada a partir de experimentos utilizando solos cultiváveis brasileiros da região de Sete Lagoas-MG. Experimentos utilizando 80 mM de ureia na presença ou não de 0,5 mM de cada benzoiltiureia demonstraram que as substâncias **1a**, **3a**, **6a**, **7a**, **8a**, **9a**, **11a**, **12a**, **14a**, **15a**, **16a**, **19a**, **20a**, **23a** e **26a** inibiram a atividade das ureases da microbiota do solo em 10 a 29%, enquanto que o NBPT inibiu 12% (Gráfico 3).

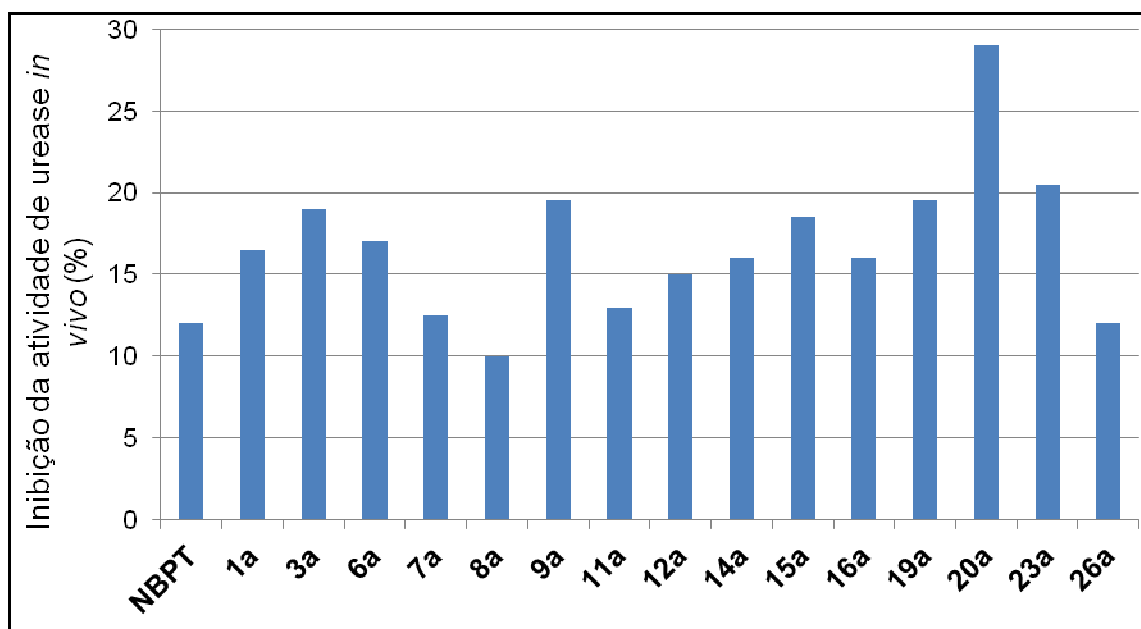


Gráfico 3. Percentual de inibição de benzoiltioureias e NBPT (inibidor comercial) sobre a atividade *in vivo* de ureases da microbiota de solos cultivados da região de Sete Lagoas-MG.

5 CONCLUSÕES

A utilização das metodologias de Sánchez e Cunha mostraram-se bastante convenientes para a obtenção sistemática de 27 benzoiltioureias e 11 guanidinas (incluindo 6 inéditas) respectivamente. A aplicação de aquecimento por micro-ondas na síntese das guanidinas **3b**, **4b** e **6b** revelou-se mais eficaz que o aquecimento convencional, reduzindo o tempo de reação em até 110 vezes e aumentando significativamente o rendimento destes produtos.

Os resultados de inibição da urease *in vitro* mostram uma ótima resposta para as benzoiltioureias, com destaque para os compostos **6a**, **8a**, **14a**, **17a**, **20a** e **26a**, todos com porcentagens de inibição muito próximos ao valor apresentado para o NBPT (99, 88 e 86% nas concentrações de 5, 10 e 20 mMol.L⁻¹ de substrato, respectivamente). Estes resultados sugerem que a presença de um aromático em R' esteja desempenhando um papel importante na inibição da enzima. Verificou-se também que a presença do grupo benzoil é importante para melhorar a eficácia da inibição a altas concentrações de ureia.

Os resultados apresentados para benzoiltioureias sobre a atividade de ureases da microbiota de solos cultivados, demonstraram o potencial inibitório destes compostos, sendo na maioria casos mais efetivos que o NBPT.

As benzoilguanidinas apresentaram altos níveis de inibição da enzima em todas as concentrações testadas.

A atividade de inibição de urease demonstrada sugere uma potencial aplicação destes compostos como aditivos em fertilizantes a base de ureia, gerando como benefício uma redução na taxa de hidrólise e aumentando a eficiência do fertilizante.

6 PERSPECTIVAS

Testes adicionais de inibição de urease *in vitro* por guanidinas em menores concentrações poderão diferenciar os níveis de inibição de cada composto permitindo assim ampliar a análise das relações entre estrutura atividade.

A medida de parâmetros cinéticos de inibição da enzima, como constante de inibição e força de ligação inibidor-enzima por ensaios bioquímicos convencionais resultarão em uma melhor compreensão da interação dos inibidores com a enzima.

Os testes realizados de inibição da urease *in vitro* pelos compostos sintetizados e os ensaios modelo em solo podem ser complementados com teste de larga escala em casas de vegetação, permitindo confirmar o potencial dos compostos para uso como inibidores na agricultura.

REFERÊNCIAS

ABOSADIYA, H. M.; YAMIN, B.; NGAH, N. N-Benzoyl-N'-(3-hydroxyphenyl)thiourea. **Acta Crystallographica, Section E: Structure Reports Online**, v. E63, n. 5, p. 2403, 2007.

AMTUL Z.; RAHMAN, A.-UR; SIDDIQUI, R. A.; CHOUDHARY, M. I. Chemistry and mechanism of urease inhibition. **Current Medicinal Chemistry**, v. 9, p. 1323, 2002.

BARNIKOW, G.; KUNZEK, H. Hagershoff reaction. III. Synthesis of 2-benzothiazolyl-malonic esters from the monothioanilide derivatives of diethyl methanetricarboxylate. **Journal fuer Praktische Chemie (Leipzig)**, v.30, n. 1-2, p. 67,1965.

BENINI, S.; RYPNIEWSKI, W. R.; WILSON, K. S.; CIURLI, S.; MANGANI, S. The complex of *Bacillus pasteurii* urease with β -mercaptoethanol from X-Ray data at 1.65- $^{\circ}$ A resolution. **The Journal of Biological Inorganic Chemistry**, v. 3, n. 3, p. 268, 1998.

BENINI, S.; RYPNIEWSKI, W.R.; WILSON, K.S.; MILETTI, S.; CIURLI, S.; MANGANI, S. A new proposal for urease mechanism based on the crystal structures of the native and inhibited enzyme from *Bacillus pasteurii*: why urea hydrolysis costs two nickels. **Structure**, v. 7, n. 2, p. 205, 1999.

BENINI, S.; RYPNIEWSKI, W. R.; WILSON, K. S.; CIURLI, S.; MANGANI, S. Structure-based rationalization of urease inhibition by phosphate: novel insights into the enzyme mechanism. **The Journal of Biological Inorganic Chemistry**, v. 6, n. 8, p. 778, 2001.

BRINDLEY, J. C.; CALDWELL, J. M.; MEAKINS, G. D.; PLACKETT, S. J.; PRICE, S. J. N'-Substituted N-acyl- and N-imidoylthioureas. Preparation and conversion of N',N'-disubstituted compounds into 2-(N,N-disubstituted-amino)-5-thiazolyl ketones. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry**, v. 5, p. 1153, 1987.

BUDESINSKY, Z.; EMR, A.; MUSIL, V.; PERINA, Z.; ZIKMUND, E. Synthetic antidiabetics. I. Derivatives of urea, thiourea, and guanidine. **Cesko-Slovenska Farmacie**, v. 8, p. 129, 1959.

CANTARELLA, H.; MARCELINO, R. O uso de inibidor de urease para aumentar a eficiência da ureia. In: 1^o Simpósio sobre Informações Recentes para Otimização da Produção Agrícola. Piracicaba: INPI, 1996.

CANTARELLA, H.; TRIVELIN, P.C.O.; CONTIN, T.L.M.; DIAS, F.L.F.; ROSSETO, R.; MARCELINO, R.; COIMBRA, R.B.; QUAGGIO, J.A. Ammonia volatilisation from urease inhibitor-treated urea applied to sugarcane trash blanket. **Scientia Agricola**, v. 65, n. 4, p. 397, 2008.

CARLSSON, H.; NORDLANDER, E. Computational modeling of the mechanism of urease. **Bioinorganic Chemistry and Application**. v. 2010, p. 1, 2010.

CHEN, W.; LI, Y.; CUI, Y.; ZHANG, X.; ZHU, H.L.; ZENG, Q. Synthesis, molecular docking and biological evaluation of Schiff base transition metal complexes as potential urease inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, p. 4473, 2010.

CHIEN, S.H.; PROCHNOW, L.I.; CANTARELLA, H. Chapter 8: Recent developments of fertilizer production and use to improve nutrient efficiency and minimize environmental impacts. **Advances in Agronomy**, v. 102, p. 267, 2009.

CONRAB, J.P. The nature of the catalyst causing the hydrolysis of urea in soils. **Soil Science**, v. 50, n. 2, p. 119, 1940.

CUNHA, S.; COSTA, M. B.; NAPOLITANO, H. B.; LARIUCCI, C.; VENCATO, I. Study of N-benzoyl-activation in the HgCl₂-promoted guanylation reaction of thioureas. Synthesis and structural analysis of N-benzoyl-guanidines. **Tetrahedron**, v. 57, p. 1671, 2001.

CUNHA, S.; LIMA, B. R.; SOUZA, A. R. Bismuth nitrate pentahydrate: a new and environmentally benign reagent for guanidylation of N-benzoylthioureas **Tetrahedron Letters**, v. 43, p. 49, 2002.

CUNHA, S.; RODRIGUES Jr., M. T. The first bismuth(III)-catalyzed guanylation of thioureas. **Tetrahedron Letters**, v. 47, p. 6955, 2006.

CUNHA, S.; VENCATO, I.; RODRIGUES Jr., M. T.; MACEDO Jr., F. C.; SABINO, J. R. Polyfunctionalized pyridinium N-benzoylguanidine: N²-benzoyl-N¹-(4-methylphenyl)-N³-pyridinioguanidin-3-ide. **Acta Crystallographica Section E**, v. E62, p. o1408, 2006.

CUNHA, S.; MACEDO Jr., F. C.; COSTA, G. A. N.; NEVES, D.C.; NETA, L. C. S.; VENCATO, I.; SABINO, J. R.; LARIUCCI, C. Guanylation of thiosemicarbazones: a new synthetic route to polysubstituted guanylhydrazones with antimicrobial activity. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 20, n. 4, p. 627, 2009.

DIXON, N. E.; GAZZOLA, C.; BLAKELEY, R. L.; ZERNER, B. Jack Bean urease (EC 3.5.1.5). A metalloenzyme. A simple biological role for nickel?. **Journal of the American Chemical Society**, v. 97, n. 14, p. 4131, 1975.

DIXON, N. E.; RIDDLES, P. W.; GAZZOLA, C.; BLAKELEY, R. L.; ZERNER, B. Jack bean urease (EC 3.5.1.5). V. On the mechanism of action of urease on urea, formamide, acetamide, N-methylurea, and related compounds. **Canadian Journal of Biochemistry**, v. 58, n. 12, p. 1335, 1980.

ELMORE, D. T.; OGLE, J. R. Acyl isothiocyanates. II. Reactions of aroyl isothiocyanates with amines and amino acids in aqueous solution. **Journal of the Chemical Society**, p. 1141, 1958.

ERICKSON, J. Reactions of long-chain amines. VI. Preparation of thioureas. **Journal of Organic Chemistry**, v. 21, n. 4, p. 483, 1956.

FERTBRASIL. **Projetos e redes do macroprograma 1**. Disponível em: <<http://www.macroprograma1.cnptia.embrapa.br/redefertbrasil/projeto-1>> Acesso em: 20 set. 2011.

FONT, M.; DOMÍNGUES, M.J.; SANMARTÍN, C.; PALOP, J.A.; SAN-FRANSCISCO, S.; URRUTIA, O.; HOUDUSSE, F.; GARCÍA-MINA, J.M. Structural characteristics of phosphoramidate derivatives as urease inhibitors. requirements for activity. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 56, p. 8451, 2008.

GIOACCHINI, P.; NASTRI, A.; MARZADORI, C.; GIOVANNINI, C.; ANTISARI, L.V. Influence of urease and nitrification inhibitors on N losses from soils fertilized with urea. **Biology and Fertility of Soils**, v. 36, p. 129, 2002.

GREENHILL, J. V.; LUE, P. Amidines and guanidines in medicinal chemistry. **Progress in Medicinal Chemistry**, v. 30, p. 203, 1993.

GUPTA, K. A.; SAXENA, A. K.; JAIN, P. C.; DUA, P. R.; PRASAD, C. R.; ANAND, N. Synthesis and biological activity of 2,6-disubstituted 3-aryl-4(3H)-pyrimidinones as potential CNS agents. **Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry**, v. 22b, n. 8, p. 789, 1983.

HA, N.-C.; OH, S.-T.; SUNG, J. Y.; CHA, K. A.; LEE, M. H.; OH, B.-H. Supramolecular assembly and acid resistance of *Helicobacter pylori* urease. **Nature Structural Biology**, v. 8, n. 6, p. 505, 2001.

HENDRIKSON, L. L.; DOUGLASS, E. A. Metabolism of the urease inhibitor N-(n-butyl) thiophosphoric triamide (NBPT) in soils. **Soil Biology and Biochemistry**, v. 25, p. 1613, 1993.

HU, J.-H.; WANG, L.-C.; LIU, H.; WEI, T.-B. Biological activities studies and phase transfer catalysts promoting the one-pot synthesis of *N*-aryl-*N'*-(4-ethoxy benzoyl)-thiourea derivatives. **Phosphorus, Sulfur and Silicon**, v. 181, p. 2691, 2006.

HURST, D. T.; STACEY, A. D.; NETHERCLEFT, M.; RAHIM, A.; HARNDEN, M. R. The synthesis of some pyrimidinyl and thiazolyl ureas and thioureas and some related compounds. **Australian Journal of Chemistry**, v. 41, n. 8, p. 1221, 1988.

IFA Statistics. **International Fertilizer Industry Association** – Production and trade / STATISTICS / Home Page / IFA. 2010. Disponível em: <<http://www.fertilizer.org/ifa/HomePage/STATISTICS/Production-and-trade>> Acesso em: 30 out. 2012.

JABBAR, S. A.; VARMA, R. H.; MOHAN, K.; SULEKHA, A. Stabilisation of Cu(I) by incontestable soft bases leading to the synthesis of environmentally benign clusters. **Acta Ciencia Indica, Chemistry**, v. 33, n. 2, p. 121, 2007.

JABRI, E.; CARR, M. B.; HAUSINGER, R. P.; KARPLUS, P. A. The crystal structure of urease from *Klebsiella aerogenes*. **Science**, v. 268, n. 5213, p. 998, 1995.

JOHNSON, T. B.; CHERNOFF, L. H. Action of alcoholates and amines on benzoyl isocyanochloride. **Journal of the American Chemical Society**, v. 34, p. 164, 1912.

JUNEJO, N.; KHANIF, M. Y.; HANFI, M. M.; YUNUS, W. M. Z. W.; DHAREJO, K. A.; Role of inhibitors and biodegradable material in mitigation of nitrogen losses from fertilized lands. **African Journal of Biotechnology**, v. 10, n. 18, p. 3504, 2011.

KANDELER, E., GERBER, H. Short-term assay of soil urease activity using colorimetric determination of ammonium. **Biology Fertility Soils**, v. 6, p. 68, 1988.

KARPLUS, P. A.; PEARSON, M. A.; HAUSINGER, R. P. 70 years of crystalline urease: what have we learned?. **Accounts of Chemical Research**, v. 30, n. 8, p. 330, 1997.

KATRITZKY, A. R.; CAI, X.; ROGOVOY, B. V. Solid Phase Synthesis and Application of Trisubstituted Thioureas. **Journal of Combinatorial Chemistry**, v. 5, n. 4, p. 392-399, 2003.

KATRITZKY, A. R.; LEDOUX, S.; WITEK, R. M.; NAIR, S. K. (Alkyl/Arylthiocarbamoyl)benzotriazoles as Stable Isothiocyanate Equivalents: Synthesis of Di- and Trisubstituted Thioureas. **Journal of Organic Chemistry**, v. 69, p. 2976, 2004.

KAYE, I. A.; PARRIS, C. L. Preparation of secondary and tertiary 2-thiazolylamines. **Journal of the American Chemical Society**, v. 74, p. 2271, 1952.

KHAN, M.H.; HAMEED, S.; YASIN, K.A.; AKTAR, T.; KHAN, K.M. Design, synthesis, and urease inhibition studies of a series of 4-amino-5-aryl-3H-1,2,4-triazole-3-thiones. **Monatshefte für Chemie**, v. 141, p. 479, 2010.

KIM, K. S.; QIAN, L. Improved method for the preparation of guanidines. **Tetrahedron Letters**, v. 34, n. 48, p. 7677, 1993.

KRAJEWSKA, B.; CIURLI, S. Jack bean (*Canavalia ensiformis*) urease. Probing acid-base groups of the active site by pH variation. **Plant Physiology and Biochemistry**, v. 43, n. 7, p. 651-658, 2005.

LEVALLET, C.; LERPINIÈRE, J.; KO, S. Y. The HgCl₂-promoted guanylation reaction: The scope and limitations. **Tetrahedron**, v. 53, n. 14, p. 5291, 1997.

LIPPARD, S. J. At last—the crystal structure of urease. **Science**, v. 268, n. 5213, p. 996, 1995.

MADDANI, M. R.; PRABHU, K. R. A Concise synthesis of substituted thiourea derivatives in aqueous medium. **Journal of Organic Chemistry**, v. 75, p. 2327, 2010.

MALHI, S. S.; GRANT, C. A.; JOHNSTON, A. M.; GILL, K. S. (2001) Nitrogen fertilization management for no-till cereal production in the Canadian Great Plains: a review. **Soil and Tillage Research**, v. 60, p. 101, 2001.

MURTAZA, G.; SAID, M.; RAUF, M. K.; EBIHARA, M.; BADSHAH, A. 2-Benzoyl-1-benzylmethyl-3-phenylguanidine. **Acta Crystallographica Section E**, v. E63, p. o4664, 2007.

MURTAZA, G.; REHMAN, H.-U.-; RAUF, M. K.; EBIHARA, M.; BADSHAH, A. 2-Benzoyl-1,1-diethyl-3-phenylguanidine. **Acta Crystallographica Section E**, v. E65, p. o343, 2009.

MURTAZA, G.; BADSHAH, A.; SAID, M.; KHAN, H.; KHAN, A.; KHAN, S.; SIDDIQ, S.; CHOUDHARY, M. I.; BOUDREAU, J.; FONTAINE, F.-G. Urease inhibition and anti-leishmanial assay of substituted benzoylguanidines and their copper(II) complexes. **Dalton Transaction**, v. 40, p. 9202, 2011.

NEIDLEIN, R.; HAUSSMANN, W. Preparation and reactions of N-(C-chloro-S-chlorothiomethylene)carboxamides and their derivatives. **Archiv der Pharmazie und Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft**, v. 300, n. 7, p. 609, 1967.

PANCHOLI, A.; PATEL, D.; DESAI, C. M. Synthesis of aryl thiourea and their antibacterial activity. **Journal of the Institution of Chemists (India)**, v. 78, n. 3, p. 72, 2006.

PEARSON, M. A.; MICHEL, L. O.; HAUSINGER, R. P.; KARPLUS, P. A. Structures of Cys319 variants and acetohydroxamate inhibited *Klebsiella aerogenes* urease. **Biochemistry**, v. 36, n. 26, p. 8164, 1997.

PEARSON, M. A.; PARK, I.-S.; SCHALLER, R. A.; MICHEL, L. O.; KARPLUS, P. A.; HAUSINGER, R. P. Kinetic and structural characterization of urease active site variants. **Biochemistry**, v. 39, n. 29, p. 8575, 2000.

POSS, M. A.; IVANOWICK, E.; REID, J. A.; LIN, J.; GU, Z. A mild and efficient method for the preparation of guanidines. **Tetrahedron letters**, v. 33, p. 5933, 1992.

RAULF, M. K.; IMTIAZ, -U. -D.; BADSHAH, A.; GIELEN, M.; EBIHARA, M.; VOS, D.; AHMED, S. Synthesis, structural characterization and in vitro cytotoxicity and antibacterial activity of some copper(I) complexes with N,N'-disubstituted thioureas. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 103, n. 8, p. 1135, 2009.

SAEED, A.; MUMTAZ, A.; ISHIDA, H. Synthesis, characterization of some new 1-aryloyl-3-(4-aminosulfonylphenyl)thioureas and crystal structure of 1-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)- 3-(4-aminosulfonylphenyl)thiourea. **Journal of Sulfur Chemistry**, v. 32, n. 1, p. 45, 2011.

SÁNCHEZ, E. O.; MARIN, L. P.; HERNANDEZ, O. E.; LIMA, S. R.; CHAMARRO, J. A. Arylthioureas: new organic ionophores for heavy-metal ion selective electrodes. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transaction 2**, p. 2211, 2001.

SARKIS, G. Y.; FAISAL, E. D. Synthesis and spectroscopic properties of some new N,N'-disubstituted thioureas of potential biological interest. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 22, n. 1, p. 137, 1985.

SCHROEDER, D. C. Thioureas. **Chemical reviews**, v. 55, n. 1, p. 181, 1955.

SCIVITARRO, W.B.; GONÇALVES, D.R.N.; DO VALE, M.L.C.; RICORDI, V.G. Perdas de nitrogênio por volatilização de amônia e resposta do arroz irrigado à

aplicação de ureia tratada com o inibidor de urease NBPT. **Ciência Rural**, v. 40, p. 1283, 2010.

SERWAR, M.; AKHTAR, T.; HAMEED, S.; KHAN, K.M. Synthesis, urease inhibition and antimicrobial activities of some chiral 5-aryl-4-(1-phenylpropyl)-2H-1,2,4-triazole-3(4H)-thione. **Arkivoc**, v. 7, p. 210, 2009.

SHARMA, S. Thiophosgene in organic synthesis. **Synthesis**, p. 803, 1978.

STAAB, H. A. New methods of preparative organic chemistry IV. Syntheses using heterocyclic amides (azolides). **Angewandte Chemie, International Edition**, v. 1, n. 7, p. 351, 1962.

SUZUKI, H.; MATANO, Y.; **Organobismuth Chemistry**. Amsterdam: Elsevier, 2001.

TAYLOR, M. S.; JACOBSEN, E. N. Asymmetric catalysis by chiral hydrogen-bond donors. **Angewandte Chemie, International Edition**, v. 45, p. 1520, 2006.

UPADHYAYA, J. S.; SRIVASTAVA, P. K.; MALIK, W. U. Potential antithyroid agents. V. Synthetic and pharmacological studies on some N-aryl-N'-benzoyl thiocarbamides. **Egyptian Journal of Chemistry**, v. 25, n. 1, p. 75, 1983.

VAREL, V.H. Use of urease inhibitors to control nitrogen loss from livestock waste. **Bioresource Technology**, v. 62, p. 11, 1997.

VENKATESH, P.; PANDEYA, S. N. Synthesis and anti-oxidant activity of some N-(anilinothioyl)benzamide and heterocyclic based thiourea derivatives. **International Journal of ChemTech Research**, v. 1, n. 3, p. 733, 2009.

YAMADA, T.; ABDALLA, S. R. S. Uso de inibidor da urease para aumentar a eficiência da ureia. **Informações Agronômicas**, v. 117, p. 1, 2007.

YOU, Z.L.; NI, L.L.; SHI, D.H.; BAI, S. Synthesis, structures, and urease inhibitory activities of three copper(II) and zinc(II) complexes with 2-[[2-(2-hydroxyethylamino)ethylimino]methyl]-4-nitrophenol. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, p. 3196, 2010.

ZENG, R.-S.; ZOU, J.-P.; MU, X.-J.; SHEN, Q. Synthesis of 1-benzoyl-3-aryl-4-hydroxy-4-phenylimidazolidin-2-thiones. **Chinese Journal of Chemistry**, v. 21, n.12, p. 1652, 2003.

WALPOLE, C.; KO, S. Y.; BROWN, M.; BEATTIE, D.; CAMPBELL, E.; DICKENSON, F.; EWAN, S.; HUGHES, G. A.; LEMAIRE, M.; LERPINIÈRE, J.; PATEL, S.; URBAN, L. 2-Nitrophenylcarbamoyl-(S)-prolyl-(S)-3-(2-naphthyl)alanyl-N-benzyl-N-methylamide (SDZ NKT 343), a potent human NK1 tachykinin receptor antagonist with good oral analgesic activity in chronic pain models. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 41, n. 17, p. 3159, 1998.

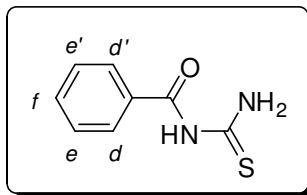
WEATHERBURN, M. W. Phenol-hypochlorite reaction for determination of ammonia. **Analytical Chemistry**, v. 39, n. 8, p. 971, 1967.

WERMANN, K.; WALTHER, M.; GUNTHER, W.; GORLS, H.; ANDERS, E. Bis(1,3,4-thiadiazolo)-1,3,5-triazinium halides. 2. Intramolecular ring transformation and synthesis of novel highly substituted guanidines. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 66, n. 3, p. 720, 2001.

WERMANN, K.; WALTHER, M.; GUNTHER, W.; GORLS, H.; ANDERS, E. Novel triazinium-imidothioate zwitterions: intermediates in the reaction of [1,3,4]thiadiazolo[2,3-d][1,2,4]triazolo[1,5-a][1,3,5]triazinium cations with amines. **Tetrahedron**, v. 61, n. 3, p. 673, 2005.

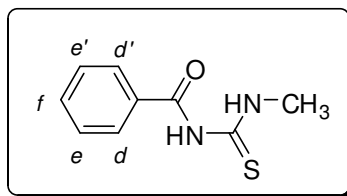
ANEXO 1 - Dados experimentais

(1a) Benzoiltiureia

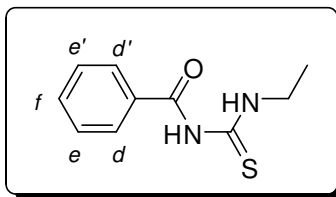


Rendimento 50% (2,942 g). Sólido cristalino marrom claro. Recristalizado em etanol. PF: 170 °C (Lit. 171-172 °C). IV (KBr) cm^{-1} : 3307, 3224, 3151, 3061, 3049, 1679, 1602, 1533, 1236, 1182, 1110, 1075, 1029, 1008, 999, 782, 710, 660, 623, 526. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 / $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,27-7,33 (2H, m, $\text{ArH}_{e,e}$), 7,38-7,44 (1H, tt, 3J 7,3 Hz, 4J 1,29 Hz, ArH_f), 7,69-7,74 (2H, m, $\text{ArH}_{d,d'}$), 8,69 (1H, s, largo, CONH), 9,85 (2H, s, largo, CSNH). RMN de ^{13}C e DEPT 135 (100 MHz, CDCl_3 / $\text{DMSO}-d_6$) δ : 127,7(+) (CH), 128,4(+) (CH), 131,7 (C), 133,0(+) (CH), 167,0 (C=O), 182,1 (C=S).

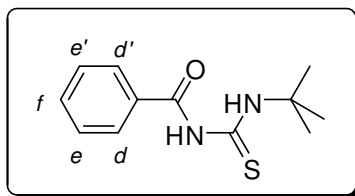
(2a) 1-benzoil-3-metiltiureia



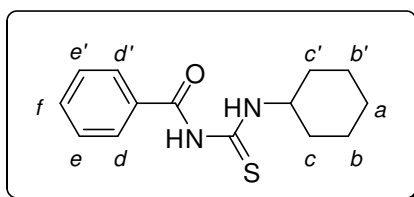
Rendimento 38% (0,74 g). Sólido cristalino marrom claro. Recristalizado em etanol. PF: 147 °C (Lit. 148-149 °C). IV (KBr) cm^{-1} : 3242, 3016, 2965, 2931, 1666, 1600, 1566, 1519, 1453, 1419, 1333, 1318, 1265, 1200, 1147, 1049, 934, 886, 767, 736, 701, 663, 624. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,19-3,22 (3H, d, 4J 4,8 Hz, CH_3), 7,43-7,49 (2H, m, $\text{ArH}_{e,e}$), 7,55-7,60 (1H, m, ArH_f), 7,76-7,81 (2H, m, $\text{ArH}_{d,d'}$), 9,09 (1H, s, largo, CONH), 10,66 (1H, s, largo, CSNH). RMN de ^{13}C e DEPT 135 (100 MHz, CDCl_3) δ : 32,4(+) (CH_3), 127,6(+) (CH), 129,2(+) (CH), 131,9 (C), 133,6(+) (CH), 167,3 (C=O), 180,9 (C=S).

(3a) 1-benzoil-3-etiltioureia

Rendimento 58% (1,205 g). Sólido cristalino marrom claro. Recristalizado em etanol. PF: 125 °C. IV (KBr) cm^{-1} : 3251, 3058, 2970, 2927, 2866, 1677, 1600, 1557, 1527, 1446, 1369, 1330, 1299, 1258, 1196, 1145, 1096, 1080, 1065, 872, 801, 712, 659. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,29 (3H, t, 3J 7,4 Hz, CH_3), 3,66-3,74 (2H, dq, 3J 7,3 Hz, CH_2), 7,44-7,50 (2H, m, $\text{ArH}_{e,e'}$), 7,54-7,61 (1H, m, ArH_f), 7,77-7,80 (2H, m, $\text{ArH}_{d,d'}$), 9,01 (1H, s, largo, CONH), 10,65 (1H, s, largo, CSNH). RMN de ^{13}C e DEPT 135 (100 MHz, CDCl_3) δ : 13,7(+) (CH_3), 40,9(-) (CH_2), 127,6(+) (CH), 129,2(+) (CH), 131,9 (C), 133,6(+) (CH), 167,0 ($\text{C}=\text{O}$), 179,7 ($\text{C}=\text{S}$).

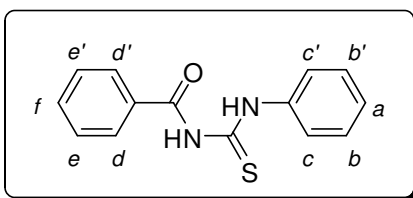
(4a) 1-benzoil-3-tercbutiltioureia

Rendimento 58% (1,362 g) Sólido cristalino branco. Recristalizado em metanol/etanol (9/1). PF: 124-125 °C (Lit. 125-126 °C). IV (KBr) cm^{-1} : 3230, 3056, 2980, 1670, 1544, 1366, 1247, 1150, 709, 669. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,59 (9H, s, CH_3), 7,44-7,63 (3H, m, $\text{ArH}_{f,e,e'}$), 7,79-7,82 (2H, m, $\text{ArH}_{d,d'}$), 8,84 (1H, s, largo, CONH), 10,91 (1H, s, largo, CSNH). RMN de ^{13}C e DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3) δ : 27,8(+) (CH_3), 54,6 (C-N), 127,3(+) (CH), 129,0(+) (CH), 131,9 (C), 133,3(+) (CH), 166,8 ($\text{C}=\text{O}$), 177,7 ($\text{C}=\text{S}$).

(5a) 1-benzoil-3-cicloexiltioureia

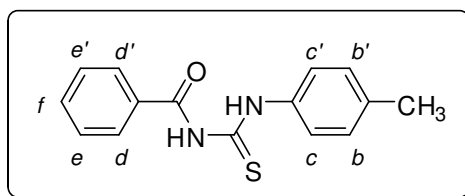
Rendimento 90% (2,123 g). Sólido cristalino de amarelo. Recristalizado em éter de petróleo/diclorometano (10/1). P.F: 64 °C (Lit. 71-72 °C). IV (KBr) cm^{-1} : 3228, 3170, 2925, 2853, 1671, 1542, 1340, 1261, 1170, 708, 665. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,20-2,20 (10H, m, CH_2), 4,26 (1H, m, CH), 7,40-7,70 (3H, m, $\text{ArH}_{e,e';f}$), 7,75-7,90 (2H, m, $\text{ArH}_{d,d'}$), 9,01 (1H, s, largo, CONH), 10,73 (1H, s, largo, CSNH). RMN de ^{13}C e DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3) δ : 24,3(-) (CH_2), 25,4(-) (CH_2), 31,5(-) (CH_2), 54,2(+) (HC-N), 127,3(+) (CH), 129,0(+) (CH), 131,8 (C), 133,4(+) (CH), 166,8 (C=O), 178,1 (C=S).

(6a) 1-benzoil-3-feniltioureia



Rendimento 79% (2,02 g). Sólido cristalino levemente amarelo. Recristalizado em etanol/DMF (8/1). P.F: 146 °C (Lit. 146-148 °C). IV (KBr) cm^{-1} : 3278, 2990, 1674, 1607, 1570, 1533, 1447, 1360, 1258, 1147, 1085, 903, 794, 755, 682, 506. RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 7,20-7,80 (8H, m, $\text{ArH}_{a,b,b';c,c';e,e';f}$), 7,80-8,00 (2H, d, $\text{ArH}_{d,d'}$), 9,20 (1NH, s, largo, CONH); 12,61 (1NH, s, largo, CSNH). RMN de ^{13}C e DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3) δ : 124,0(+) (CH), 126,8(+) (CH), 127,5(+) (CH), 128,8(+) (CH), 129,1(+) (CH), 131,5 (C), 133,6(+) (CH), 137,5 (C), 166,9 (C=O), 178,2 (C=S).

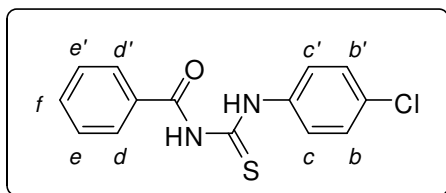
(7a) 1-benzoil-3-(4-metilfenil)tioureia



Rendimento 94% (2,53 g). Sólido cristalino branco. Recristalizado em etanol. P.F: 155-156 °C (Lit. 157 °C). IV (KBr) cm^{-1} : 3252, 3028, 3001, 2923, 1669, 1596, 1558, 1510, 1355, 1296, 1265, 1183, 1147, 1083, 1026, 938, 852, 817, 794, 699, 670, 639, 609, 509, 440. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,35 (3H, s, CH_3), 7,19-7,23 (2H, d, 3J 8,2 Hz, $\text{ArH}_{c,c'}$), 7,49-7,57 (4H, m, $\text{ArH}_{b,b';e,e'}$), 7,60-7,66 (1H, tt, 3J 7,5 Hz, 4J 1,5 Hz, ArH_f), 7,85-7,89 (2H, m, $\text{ArH}_{d,d'}$), 9,09 (1H, s, largo, CONH), 12,47 (1H, s, largo,

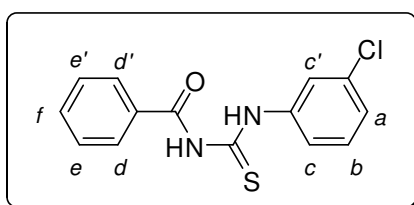
CSNH). RMN de ^{13}C e DEPT 135 (100 MHz, CDCl_3) δ : 21,3(+) $\text{ (CH}_3\text{)}$, 124,4(+) (CH) , 127,7(+) (CH) , 129,4(+) (CH) , 129,7(+) (CH) , 131,9 (C) , 133,9(+) (CH) , 135,2 (C) , 137,1 (C) , 167,1 (C=O) , 178,6 (C=S) .

(8a) 1-benzoil-3-(4-clorofenil)tioureia

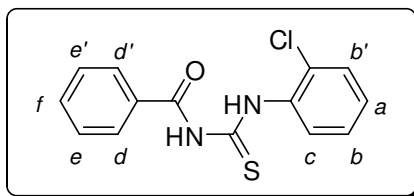


Rendimento 97% (2,83 g). Sólido cristalino amarelo. Recristalizado em etanol/diclorometano/DMF (2/1/1). PF: 135-136 °C (Lit. 133-134 °C). IV (KBr) cm^{-1} : 3398, 3265, 3012, 1676, 1600, 1534, 1490, 1357, 1337, 1261, 1159, 1091, 1010, 829, 766, 705, 684, 666, 627, 598, 505; RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 7,30-7,75 (7H, m, $\text{ArH}_{b,b',c,c',e,e',f}$), 7,80-7,95 (2H, d, 3J 7,9 Hz, $\text{ArH}_{d,d'}$), 9,18 (1NH, s, largo, CONH), 12,62 (1NH, s, largo, CSNH). RMN de ^{13}C e DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3) δ : 125,3(+) (CH) , 127,5(+) (CH) , 129,0(+) (CH) , 129,2(+) (CH) , 131,4 (C) , 132,1 (C) , 133,8(+) (CH) , 136,1 (C) , 167,0 (C=O) , 178,4 (C=S) .

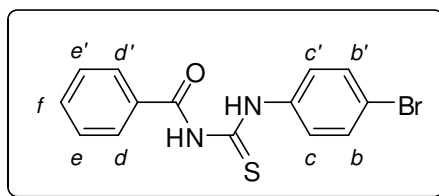
(9a) 1-benzoil-3-(3-clorofenil)tioureia



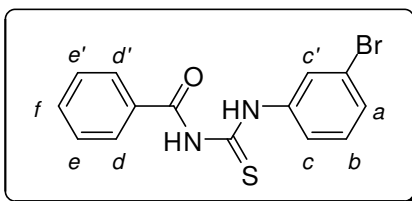
Rendimento 99% (2,87 g). Sólido cristalino branco. Recristalizado em etanol. PF: 125 °C (Lit. 125 °C). IV (KBr) cm^{-1} : 3300, 2988, 1670, 1589, 1555, 1530, 1471, 1352, 1256, 1184, 1144, 870, 792, 708, 689, 608; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,21-7,25 (1H, ddd, 3J 8,0 Hz, 4J 2,0 Hz, 4J 1,1 Hz, ArH_a), 7,29-7,35 (1H, t, 3J 8,1 Hz, ArH_b), 7,50-7,55 (2H, m, $\text{ArH}_{e,e'}$), 7,55-7,59 (1H, dddd, 3J 8,0 Hz, 4J 2,6 Hz, 4J 1,1 Hz, 4J 0,4 Hz, ArH_c), 7,61-7,67 (1H, tt, 3J 7,5 Hz, 4J 1,3 Hz, ArH_f), 7,83-7,89 (3H, m, $\text{ArH}_{c',d,d'}$), 9,11 (1H, s, largo, CONH), 12,64 (1H, s, largo, CSNH). RMN de ^{13}C e DEPT 135 (100 MHz, CDCl_3) δ : 122,3(+) (CH) , 124,2(+) (CH) , 127,1(+) (CH) , 127,7(+) (CH) , 129,4(+) (CH) , 130,0(+) (CH) , 131,6 (C) , 134,1(+) (CH) , 134,6 (C) , 138,9 (C) , 167,2 (C=O) , 178,6 (C=S) .

(10a) 1-benzoil-3-(2-clorofenil)tioureaia

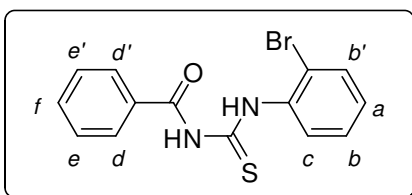
Rendimento 74% (2,14 g). Sólido cristalino amarelo. Recristalizado em etanol. PF: 141-142 °C (Lit. 142 °C). IV (KBr) cm^{-1} : 3311, 3024, 1669, 1593, 1577, 1547, 1527, 1515, 1489, 1441, 1341, 1329, 1253, 1192, 1154, 848, 752, 702, 682, 670, 642, 594, 538. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,19-7,24 (1H, td, 3J 7,8 Hz, 4J 1,6 Hz, ArH_a), 7,30-7,35 (1H, m, ArH_b), 7,44-7,48 (1H, dd, 3J 8,0 Hz, 4J 1,5 Hz, ArH_c), 7,50-7,55 (2H, m, $\text{ArH}_{e,e'}$), 7,61-7,67 (1H, tt, 3J 7,5 Hz, 4J 1,3 Hz, ArH_f), 7,88-7,92 (2H, m, $\text{ArH}_{d,d'}$), 8,37-8,40 (1H, dd, 3J 8,2 Hz, 4J 1,6 Hz, ArH_b), 9,17 (1H, s, largo, CONH), 12,73 (1H, s, largo, CSNH). RMN de ^{13}C e DEPT 135 (100 MHz, CDCl_3) δ : 126,4(+) (CH), 127,1(+) (CH), 127,8(+) (CH), 127,9(+) (CH), 128,2 (C), 129,4(+) (CH), 129,9(+) (CH), 131,6 (C), 134,0(+) (CH), 135,2 (C), 166,9 (C=O), 178,9 (C=S).

(11a) 1-benzoil-3-(4-bromofenil)tioureaia

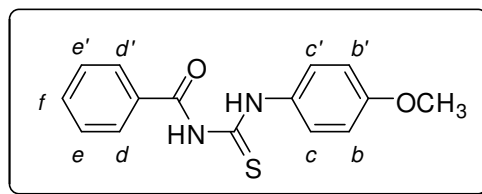
Rendimento 85% (2,85 g). Sólido cristalino levemente amarelo. Recristalizado em etanol. PF: 142-144 °C (Lit. 143-144 °C). IV (KBr) cm^{-1} : 3356, 3230, 3030, 1664, 1597, 1579, 1560, 1533, 1486, 1401, 1349, 1320, 1259, 1164, 1149, 1072, 1003, 850, 821, 757, 703, 684, 657. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,49-7,56 (4H, m, $\text{ArH}_{c,c',b,b'}$), 7,59-7,67 (3H, m, $\text{ArH}_{e,e',f}$), 7,84-7,89 (2H, m, $\text{ArH}_{d,d'}$); 9,08 (1H, s, largo, CONH), 12,59 (1H, s, largo, CSNH). RMN de ^{13}C e DEPT 135 (100 MHz, CDCl_3) δ : 120,2 (C), 125,7(+) (CH), 127,7(+) (CH), 129,5(+) (CH), 131,7 (C), 132,2(+) (CH), 134,1(+) (CH), 136,9 (C), 167,2 (C=O), 178,5 (C=S).

(12a) 1-benzoil-3-(3-bromofenil)tiourea

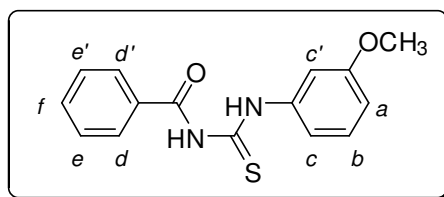
Rendimento 85% (2,84 g). Sólido cristalino branco. Recristalizado em etanol. PF: 129 °C (Lit. 132 °C). IV (KBr) cm^{-1} : 3356, 2981, 1669, 1587, 1577, 1554, 1530, 1478, 1335, 1255, 1187, 1143, 1093, 1080, 1023, 868, 792, 771, 760, 704, 685, 672, 600, 529, 436. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,24-7,29 (1H, t, 3J 8,0 Hz, ArH_b), 7,37-7,41 (1H, ddd (3J 8,0 Hz, 4J 2,0 Hz, 4J 1,0 Hz, ArH_c), 7,51-7,57 (2H, m, $\text{ArH}_{e,e'}$), 7,62-7,68 (2H, m, $\text{ArH}_{a,f}$), 7,85-7,89 (2H, m, $\text{ArH}_{d,d'}$), 7,96-7,98 (1H, t, 4J 2,0 Hz, ArH_c), 9,07 (1H, s, largo, CONH), 12,63 (1H, s, largo, CSNH). RMN de ^{13}C e DEPT 135 (100 MHz, CDCl_3) δ : 122,5 (C), 122,8 (+) (CH), 127,1 (+) (CH), 127,7 (+) (CH), 129,5 (+) (CH), 130,0 (+) (CH), 130,3 (+) (CH), 131,6 (C), 134,1 (+) (CH), 139,0 (C), 167,2 (C=O), 178,6 (C=S).

(13a) 1-benzoil-3-(2-bromofenil)tiourea

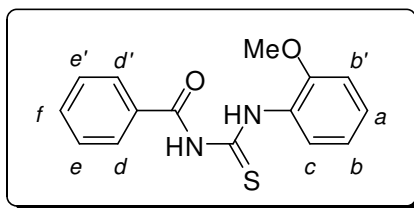
Rendimento 86% (2,874). Sólido cristalino branco. Recristalizado em etanol. PF: 133-134 °C (Lit. 134-135 °C). IV (KBr) cm^{-1} : 3303, 3060, 3021, 1679, 1602, 1574, 1560, 1543, 1494, 1450, 1442, 1319, 1263, 1153, 1026, 847, 752, 717, 697, 673, 607. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,13-7,18 (1H, td, 3J 7,8 Hz, 4J 1,6 Hz, ArH_b), 7,35-7,40 (1H, m, ArH_f), 7,51-7,56 (2H, m, $\text{ArH}_{e,e'}$), 7,62-7,67 (2H, m, $\text{ArH}_{a,c}$), 7,89-7,92 (2H, m, $\text{ArH}_{d,d'}$), 8,22-8,25 (1H, dd, 3J 8,1 Hz, 4J 1,5 Hz, ArH_b), 9,15 (1H, s, largo, CONH), 12,58 (1H, s, largo, CSNH). RMN de ^{13}C e DEPT 135 (100 MHz, CDCl_3) δ : 118,8 (C), 127,3(+) (CH), 127,8(+) (CH), 127,8(+) (CH), 128,5(+) (CH), 129,4(+) (CH), 131,7 (C), 133,2(+) (CH), 134,0(+) (CH), 136,7 (C), 166,9 (C=O), 179,2 (C=S).

(14a) 1-benzoil-3-(4-metoxifenil)tiourea

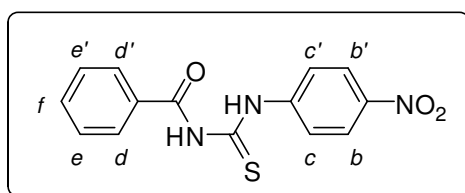
Rendimento 92% (2,637 g). Sólido cristalino coloração marrom. Recristalizado em etanol/DMF (5/1). PF: 145 °C (Lit. 143 °C). IV (KBr) cm^{-1} : 3415, 3232, 3032, 2840, 1670, 1597, 1512, 1340, 1271, 1154, 1027, 833, 792, 708, 674, 535; RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 3,81 (3H, s, CH_3), 6,90-7,00 (2H, d, 3J 6,9 Hz, $\text{ArH}_{c,c}$), 7,47-7,66 (5H, m, $\text{ArH}_{b,b';e,e';f}$), 7,81-7,94 (2H, d, 3J 7,9 Hz, $\text{ArH}_{d,d'}$), 9,21 (1H, s, largo, CONH), 12,43 (1H, s, largo, CSNH). RMN de ^{13}C e DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3) δ : 55,4(+) ($\text{H}_3\text{C-O}$), 114,0(+) (CH), 125,8(+) (CH), 127,5(+) (CH), 129,1(+) (CH), 130,5 (C), 131,6 (C), 133,6(+) (CH), 158,1 (C), 166,9 (C=O), 178,5 (C=S).

(15a) 1-benzoil-3-(3-metoxifenil)tiourea

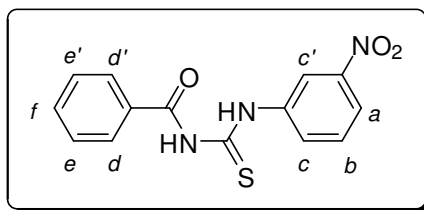
Rendimento 87% (2,5 g). Sólido cristalino levemente amarelo. Recristalizado em etanol. P.F: 105 °C (Lit. 107 °C). IV (KBr) cm^{-1} : 3367, 3004, 2966, 2939, 2834, 1666, 1600, 1558, 1535, 1482, 1460, 1435, 1357, 1330, 1261, 1195, 1141, 1048, 859, 806, 787, 725, 698, 683, 609, 529. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,81 (3H, s, $m\text{-OCH}_3$); 6,79-6,83 (1H, ddd, 3J 8,3 Hz, 4J 2,5 Hz, 4J 1,0 Hz, ArH_a), 7,18-7,22 (1H, dddd, 3J 8,0 Hz, 4J 2,0 Hz, 4J 1,0 Hz, 4J 0,5, ArH_c), 7,27-7,32 (1H, t, 3J 8,1 Hz, ArH_b), 7,46-7,49 (1H, t, 4J 2,3 Hz, ArH_c), 7,50-7,55 (2H, m, $\text{ArH}_{e,e'}$), 7,61-7,66 (1H, tt, 3J 7,5 Hz, 4J 1,2 Hz, ArH_f), 7,85-7,89 (2H, m, $\text{ArH}_{d,d'}$), 9,07 (1H, s, largo, CONH), 12,60 (1H, s, largo, CSNH). RMN de ^{13}C e DEPT 135 (100 MHz, CDCl_3) δ : 55,6 (+) (CH_3), 109,6(+) (CH), 113,0(+) (CH), 116,3(+) (CH), 127,7(+) (CH), 129,4 (C), 129,4(+) (CH), 129,8(+) (CH), 131,8 (C), 134,0(+) (CH), 138,9 (C), 160,1 (C); 167,1 (C=O), 178,2 (C=S).

(16a) 1-benzoil-3-(2-metoxifenil)tioureaia

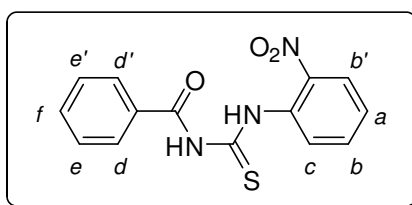
Rendimento 92% (2,62 g). Sólido cristalino levemente amarelo. Recristalizado em etanol. PF: 150 °C (Lit. 150-151 °C). IV (KBr) cm^{-1} : 3271, 3118, 3051, 3019, 2943, 2843, 1678, 1597, 1559, 1520, 1489, 1353, 1319, 1289, 1249, 1226, 1183, 1157, 1046, 1025, 925, 848, 810, 791, 755, 693, 670, 614, 529, 463, 444; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,94 (3H, s, $o\text{-OCH}_3$), 6,93-6,97 (1H, dd, 3J 8,3 Hz, 4J 1,3 Hz, ArH_c), 6,98-7,04 (1H, td, 3J 7,8 Hz, 4J 1,3 Hz, ArH_b), 7,18-7,23 (1H, ddd, 3J 7,9 Hz, 3J 7,6 Hz, 4J 1,6 Hz, ArH_a), 7,49-7,54 (2H, m, $\text{ArH}_{e,e'}$), 7,59-7,64 (1H, tt, 3J 7,5 Hz, 4J 1,5 Hz, ArH_f); 7,87-7,91 (2H, m, $\text{ArH}_{d,d'}$), 8,72-8,76 (1H, dd, 3J 8,1 Hz, 4J 1,6 Hz, ArH_b), 9,05 (1H, s, largo, CONH), 12,84 (1H, s, largo, CSNH). RMN de ^{13}C e DEPT 135 (100 MHz, CDCl_3) δ : 56,2(+) (OCH_3), 110,8(+) (CH), 120,4(+) (CH), 123,2(+) (CH), 127,0(+) (CH), 127,3 (C), 127,7(+) (CH), 129,3(+) (CH), 132,0 (C), 133,7(+) (CH), 150,9 (C), 166,7 (C=O), 176,8 (C=S).

(17a) 1-benzoil-3-(4-nitrofenil)tioureaia

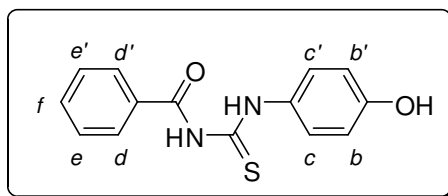
Rendimento 93% (2,82 g). Sólido cristalino amarelo. Recristalizado em etanol/DMF (1/1). PF: 178-179 °C (Lit. 180 °C). IV (KBr) cm^{-1} : 3423, 3253, 3037, 1667, 1643, 1577, 1516, 1329, 1267, 1167, 1108, 850, 782, 750, 693, 610, 500, 419; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7,53-7,59 (2H, m, $\text{ArH}_{c,c'}$), 7,65-7,71 (1H, tt, 3J 7.5 Hz, 4J 1.4 Hz, ArH_f), 7,98-8,02 (2H, m, $\text{ArH}_{e,e'}$), 8,07-8,12 (2H, m, $\text{ArH}_{d,d'}$), 8,26-8,31 (2H, m, ArH_b), 11,77 (1H, s, largo, CONH); 12,87 (1H, s, largo, CSNH). RMN de ^{13}C e DEPT 135 (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 123,9(+) (CH), 124,3(+) (CH), 128,4(+) (CH), 128,7(+) (CH), 132,0 (C), 133,2(+) (CH), 144,0 (C), 144,3 (C), 168,1 (C=O), 179,3 (C=S).

(18a) 1-benzoil-3-(3-nitrofenil)tiourea

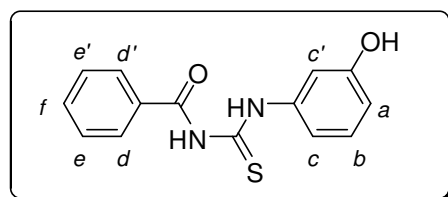
Rendimento 89% (2,67 g). Sólido cristalino alaranjado. Recristalizado em etanol/acetona (2/1). PF: 158 °C (Lit. 160-161 °C). IV (KBr) cm^{-1} : 3240, 3096, 3070, 2986, 1666, 1597, 1565, 1528, 1346, 1319, 1269, 1158, 891, 837, 806, 778, 741, 705, 690, 662, 605, 536, 454. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,52-7,60 (3H, m, $\text{ArH}_{b,e,e'}$), 7,64-7,69 (1H, tt, 3J 7,5 Hz, 4J 1,4 Hz, ArH_f), 7,87-7,91 (2H, m, $\text{ArH}_{d,d'}$), 8,03-8,04 (1H, ddd, 3J 8,1 Hz, 4J 2,2 Hz, 4J 0,8 Hz, ArH_c), 8,09-8,14 (1H, ddd, 3J 8,2 Hz, 4J 2,2 Hz, 4J 0,9 Hz, ArH_a), 8,72-8,75 (1H, t, 4J 2,2 Hz, ArH_c), 9,16 (1H, s, largo, CONH), 12,87 (1H, s, largo, CSNH). RMN de ^{13}C e DEPT 135 (100 MHz, CDCl_3) δ : 119,2(+) (CH), 121,6(+) (CH), 127,8(+) (CH), 129,5(+) (CH), 129,8(+) (CH), 129,9(+) (CH), 131,4 (C), 134,3(+) (CH), 138,9 (C), 148,5 (C), 167,4 (C=O), 179,1 (C=S).

(19a) 1-benzoil-3-(2-nitrofenil)tiourea

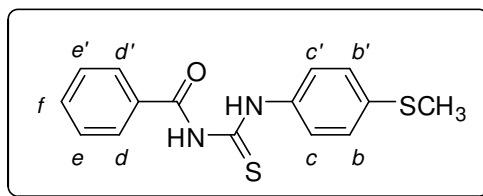
Rendimento 64% (1,92 g). Sólido cristalino amarelo. Recristalizado em etanol/acetona (1/2). PF: 146 °C (Lit. 146-147 °C). IV (KBr) cm^{-1} : 3332, 3296, 3097, 3035, 2996, 1674, 1607, 1585, 1509, 1466, 1349, 1315, 1284, 1252, 1160, 1146, 859, 779, 690, 583. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,36-7,43 (1H, m, ArH), 7,49-7,56 (2H, m, ArH), 7,61-7,69 (2H, m, ArH), 7,88-7,93 (2H, m, ArH), 7,59-7,64 (1H, dd, 3J 8,3 Hz, ArH), 8,41-8,46 (1H, dd, 3J 8,3 Hz, ArH), 9,21 (1H, s, largo, CONH), 13,39 (1H, s, largo, CSNH). RMN de ^{13}C e DEPT 135 (100 MHz, CDCl_3) δ : 125,4(+) (CH), 127,1(+) (CH), 127,9(+) (CH), 128,4(+) (CH), 129,4(+) (CH), 131,5 (C), 132,6 (C), 133,7 (+) (CH), 134,1(+) (CH), 142,6 (C), 166,5 (C=O), 179,7 (C=S).

(20a) 1-benzoil-3-(4-hidroxifenil)tioureaia

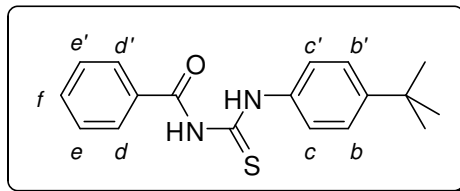
Rendimento 96% (2,629 g). Sólido cristalino amarelo. Recristalizado em etanol. PF: 159-161 °C (Lit. 154 °C). IV (KBr) cm^{-1} : 3360, 3222, 3127, 1675, 1602, 1543, 1511, 1436, 1322, 1258, 1212, 1194, 1154, 838, 811, 743, 704, 518. RMN de ^1H (200 MHz, Acetona- d_6) δ : 6,85-6,95 (2H, dt, 3J 8,9 Hz, $\text{ArH}_{c,c'}$), 7,5-7,75 (5H, m, $\text{ArH}_{b,b',e,e',f}$), 8,0-8,09 (2H, m, $\text{ArH}_{d,d'}$), 8,56 (1H, s, OH), 10,15 (1H, s, largo, CONH), 12,52 (1NH, s, largo, CSNH). RMN de ^{13}C e DEPT 135 (50 MHz, Acetona- d_6) δ : 115,1(+) (CH), 125,6(+) (CH), 128,1(+) (CH), 128,6(+) (CH), 130,1 (C), 132,2 (C), 133,2(+) (CH), 155,7 (C), 167,8 (C=O), 178,8 (C=S).

(21a) 1-benzoil-3-(3-hidroxifenil)tioureaia

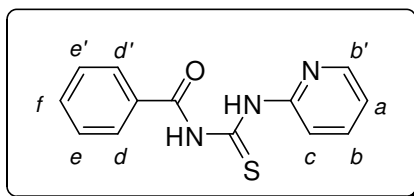
Rendimento 70% (1,906 g). Sólido cristalino levemente cinza. Recristalizado em etanol. PF: 184 °C (Lit. 173-174 °C); IV (KBr) cm^{-1} : 3324, 3118, 3029, 1670, 1597, 1559, 1526, 1488, 1473, 1328, 1292, 1261, 1238, 1175, 1160, 1141, 1080, 907, 859, 813, 737, 685, 651, 605, 563, 529, 451. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 6,67-6,71 (1H, dd, 3J 8,1 Hz, 4J 1,8 Hz, ArH_a), 7,05-7,09 (1H, d, 3J 8,1 Hz, ArH_c), 7,18-7,24 (1H, t, 3J 8,0 Hz, ArH_b), 7,30 (1H, s, ArH_c), 7,51-7,57 (2H, m, $\text{ArH}_{e,e'}$), 7,63-7,69 (1H, tt, 3J 7,6 Hz, 4J 1,2 Hz, ArH_f), 7,96-8,01 (2H, m, $\text{ArH}_{d,d'}$), 9,65 (1H, s, OH), 11,51 (1H, s, largo, CONH), 12,61 (1NH, s, largo, CSNH). RMN de ^{13}C e DEPT 135 (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 110,9(+) (CH), 113,4(+) (CH), 114,5(+) (CH), 128,5(+) (CH), 128,7(+) (CH), 129,5(+) (CH), 132,1 (C), 133,1(+) (CH), 138,9 (C), 157,5 (C), 168,3 (C=O), 178,5 (C=S).

(22a) 1-benzoil-3-(4-metiltiofenil)tioureaia

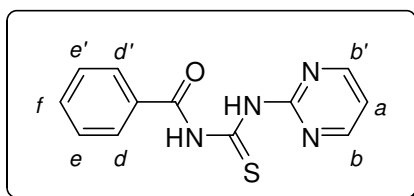
Rendimento 84% (2,525 g). Sólido cristalino levemente laranja. Recristalizado em etanol. PF: 157 °C. IV (KBr) cm^{-1} : 3216, 3195, 3118, 3050, 3019, 2923, 1670, 1569, 1527, 1511, 1330, 1265, 1180, 1157, 1087, 852, 817, 763, 709, 659, 486. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,48 (3H, s, CH_3), 7,24-7,29 (2H, dt, 3J 8,7 Hz, 4J 2,2 Hz, $\text{ArH}_{c,c'}$), 7,49-7,55 (2H, m, $\text{ArH}_{b,b'}$), 7,60-7,66 (3H, m, $\text{ArH}_{e,e',f}$), 7,85-7,89 (2H, m, $\text{ArH}_{d,d'}$), 9,08 (1H, s, largo, CONH), 12,54 (1H, s, largo, CSNH). RMN de ^{13}C e DEPT 135 (100 MHz, CDCl_3) δ : 16,1(+) (CH_3), 124,9(+) (CH), 127,0(+) (CH), 127,7(+) (CH), 129,4(+) (CH), 131,8 (C), 134,0(+) (CH), 134,9 (C), 137,4 (C), 167,1 ($\text{C}=\text{O}$), 178,3 ($\text{C}=\text{S}$).

(23a) 1-benzoil-3-(4-terc-butilfenil)tioureaia

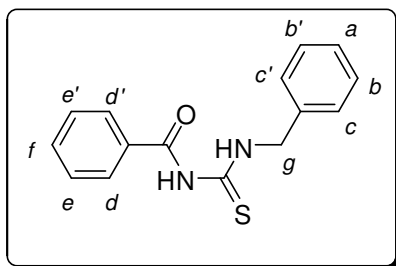
Rendimento 79% (2,45 g). Sólido cristalino amarelo claro. Recristalizado em etanol. PF: 113-114 °C. IV (KBr) cm^{-1} : 3226, 3148, 3035, 2959, 2900, 2865, 1665, 1578, 1530, 1261, 1157, 859, 798, 763, 705, 690, 662, 547. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,32 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 7,40-7,45 (2H, m, $\text{ArH}_{c,c'}$), 7,49-7,55 (2H, m, $\text{ArH}_{b,b'}$), 7,60-7,66 (3H, m, $\text{ArH}_{e,e',f}$), 7,85-7,90 (2H, m, $\text{ArH}_{d,d'}$), 9,09 (1H, s, largo, CONH), 12,52 (1H, s, largo, CSNH). RMN de ^{13}C e DEPT 135 (100 MHz, CDCl_3) δ : 31,5(+) (CH_3), 34,8 (C), 123,8(+) (CH), 126,0(+) (CH), 127,7(+) (CH), 129,4(+) (CH), 131,8 (C), 133,9(+) (CH), 135,1 (C), 150,1 (C); 167,1 ($\text{C}=\text{O}$), 178,3 ($\text{C}=\text{S}$).

(24a) 1-benzoil-3-piridiniltioureia

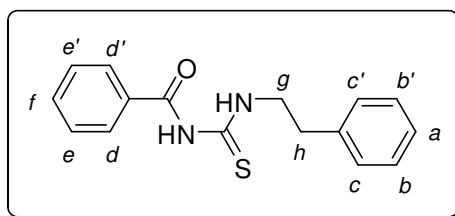
Rendimento 71% (1,816 g). Sólido cristalino branco. Recristalizado em etanol. PF: 136-137 °C (Lit. 137-138 °C). IV (KBr) cm^{-1} : 3275, 3101, 3054, 3004, 1678, 1577, 1558, 1519, 1438, 1337, 1285, 1250, 1157, 837, 799, 779, 713, 690, 651, 551, 512. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,13-7,18 (1H, dd, 3J 7,1 Hz, 3J 4,8 Hz, H_a), 7,48-7,54 (2H, m, $\text{ArH}_{e,e'}$), 7,59-7,65 (1H, tt, 3J 7,5 Hz, 4J 1,4 Hz, ArH_i), 7,73-7,79 (1H, ddd, 3J 8,4 Hz, 3J 7,4 Hz, 4J 1,9 Hz, H_b), 7,86-7,91 (2H, d, 3J 7,6 Hz, $\text{ArH}_{d,d'}$), 8,40-8,44 (1H, d, 3J 4,3 Hz, H_b), 8,77-8,81 (1H, d, 3J 8,4 Hz, H_c), 9,01 (1H, s, largo, CONH), 13,12 (1H, s, largo, CSNH). RMN de ^{13}C e DEPT 135 (100 MHz, CDCl_3) δ : 116,3(+) (CH), 121,7(+) (CH), 127,8(+) (CH), 129,4(+) (CH), 131,8 (C), 133,9(+) (CH), 138,0(+) (CH), 148,6(+) (CH), 151,4 (C), 166,6 (C=O), 177,2 (C=S).

(25a) 1-benzoil-3-piridimidiniltioureia

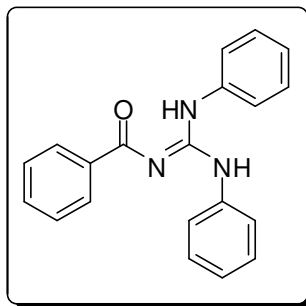
Rendimento 73% (1,9 g). Sólido cristalino amarelo. PF: 175-176 °C (Lit. 179-181 °C). Recristalizado em etanol/acetona (2/1). IV (KBr) cm^{-1} : 3419, 3193, 3167, 3051, 2991, 2933, 1716, 1588, 1557, 1505, 1493, 1439, 1416, 1326, 1262, 1237, 1191, 1167, 906, 797, 753, 706, 644, 524. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,30-7,34 (1H, t, 3J 4,9 Hz, H_a), 7,58-7,64 (2H, m, $\text{ArH}_{e,e'}$), 7,69-7,73 (1H, tt, 3J 7,4 Hz, 4J 1,5 Hz, ArH_i), 7,98-8,03 (2H, m, $\text{ArH}_{d,d'}$), 8,79-8,82 (2H, d, 3J 4,9 Hz, $H_{b,b'}$), 12,13 (1H, s, largo, CONH), 13,60 (1H, s, largo, CSNH). RMN de ^{13}C e DEPT 135 (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 117,2(+) (CH), 128,0(+) (CH), 128,9(+) (CH), 133,0(+) (CH), 133,2 (C), 157,0 (C), 158,4(+) (CH), 165,6 (C=O), 178,0 (C=S).

(26a) 1-benzoil-3-benziltioureia

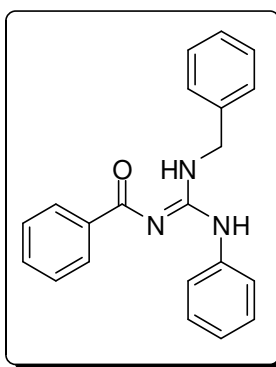
Rendimento 80% (2,155 g). Sólido cristalino branco. Recristalizado em diclorometano/éter de petróleo (4/1). PF: 120-121 °C (Lit. 124 °C). IV (KBr) cm^{-1} : 3265, 3169, 2935, 1671, 1540, 1320, 1253, 1167, 1064, 945, 881, 777, 739, 697, 660, 619; RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 4,87-4,97 (2H, d, J 5,0 Hz, CH_2), 7,24-7,68 (8H, m, $\text{ArH}_{a,b,b',c,c',e,e',f}$), 7,76-7,88 (2H, d, 3J 7,2 Hz, $\text{ArH}_{d,d'}$), 9,23 (1NH, s, largo, CONH), 11,06 (1NH, s, largo, CSNH). RMN de ^{13}C e DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3) δ : 49,7(-) ($\text{H}_2\text{C-N}$), 127,4(+) (CH), 127,8(+) (CH), 128,8(+) (CH), 129,0(+) (CH), 131,6 (C), 133,5(+) (CH), 136,1 (CH), 166,9 (C=O), 180,0 (C=S).

(27a) 1-benzoil-3-fenetiltioureia

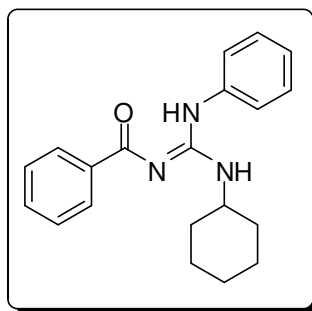
Rendimento 86% (2,00 g). Sólido cristalino amarelo claro. Recristalizado em etanol. PF: 104-105 °C (Lit. 90-92 °C). IV (KBr) cm^{-1} : 3403, 3334, 3234, 3196, 3176, 3064, 3034, 2928, 2867, 1676, 1600, 1583, 1552, 1527, 1490, 1455, 1440, 1366, 1321, 1287, 1254, 1216, 1155, 1099, 1075, 1066, 1030, 1010, 829, 779, 750, 699, 667, 642, 604, 497. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,99-3,04 (2H, t, 3J 7,3 Hz, CH_2), 3,91-3,98 (2H, m, NCH_2), 7,21-7,35 (5H, m, $\text{ArH}_{a,b,b',c,c'}$), 7,45-7,51 (2H, m, $\text{ArH}_{e,e'}$), 7,56-7,62 (1H, tt, 3J 7,5 Hz, 4J 1,3 Hz, ArH_f), 7,77-7,81 (2H, m, $\text{ArH}_{d,d'}$), 8,99 (1H, s, largo, CONH), 10,74 (1H, s, largo, CSNH). RMN de ^{13}C e DEPT 135 (100 MHz, CDCl_3) δ : 34,5(-) (CH_2), 47,3(-) (NCH_2), 126,9(+) (CH), 127,6(+) (CH), 128,9(+) (CH), 128,9 (+) (CH), 129,3 (C), 132,0 (C), 133,7(+) (CH), 138,3 (C), 166,9 (C=O), 180,1 (C=S).

(1b) N-[di(fenilamino)metileno]-benzamida

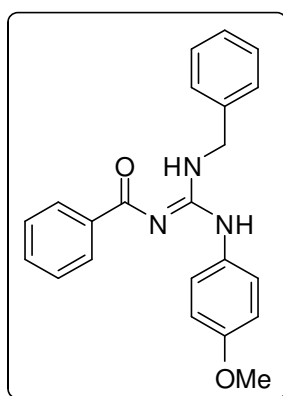
Rendimento 46% (0,233 g). Sólido cristalino de coloração marrom claro. Tempo de reação: 25 horas. Recristalizado em éter etílico/éter de petróleo (8/1). PF: 98-100 °C (Lit. 102-104 °C); IV (KBr) cm^{-1} : 3392, 3058, 2926, 1604, 1557, 1528, 1490, 1446, 1351, 1200, 1171, 1066, 1023, 901, 871, 753, 693, 529, 481; RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 3,00-5,50 (1H, s, largo), 7,34-7,56 (13H, m), 8,24-8,27 (2H, d, J 7,0), 8,5-11,5 (1H, s, largo). RMN de ^{13}C e DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3) δ : 124,2(+) (CH), 126,0(+) (CH), 127,9 (+) (CH), 129,3(+) (CH), 129,5(+) (CH), 131,4(+) (CH), 136,4 (C), 138,2 (C), 156,6 (C=N), 178,3 (C=O).

(2b) N-[(benzilamino)(fenilamino)metileno]-benzamida

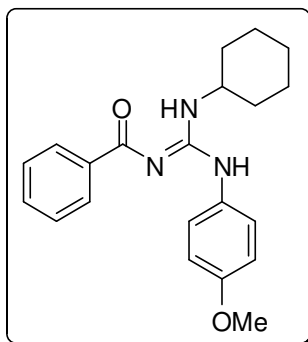
Rendimento 20% (0,11 g). Sólido cristalino amarelo claro. Tempo de reação: 25 horas. PF: 92-93 °C; IV (KBr) cm^{-1} : 3413, 3165, 3068, 2919, 1598, 1569, 1495, 1445, 1352, 1200, 1149, 1064, 1025, 907, 875, 750, 701, 503, 450; RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 4,80-4,83 (2H, d), 5,29 (1H, s, largo), 7,27-7,50 (13H, m), 8,30-8,33 (2H, d, J 7,2), 12,23 (1H, s, largo). RMN de ^{13}C e DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3) δ : 45,1 (-) (CH), 125,4(+) (CH), 126,9(+) (CH), 127,5(+) (CH), 127,8(+) (CH), 128,7(+) (CH), 129,1(+) (CH), 130,0(+) (CH), 131,2(+) (CH), 135,9 (C), 138,5 (C), 158,6 (C=N), 177,7 (C=O).

(3b) N-[(cicloexilamino)(fenilamino)metileno]-benzamida

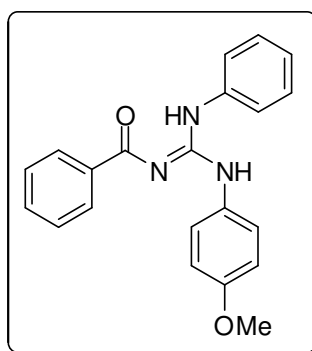
Rendimento 27% (0,138 g). Sólido cristalino castanho. Tempo de reação: 48 horas. PF: 107 °C (Lit. 107-110 °C); IV (KBr) cm^{-1} : 3421, 3248, 3061, 2926, 2857, 1597, 1566, 1498, 1379, 1223, 1139, 1066, 1025, 910, 886, 747, 718, 676, 539, 495, 463, 439; RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,15-1,74 (10H, m), 4,12 (1H, s, largo), 4,85 (1H, s, largo), 7,25-7,77 (8H, m), 8,24-8,27 (2H, d, J 7,3), 12,11 (1H, s, largo). RMN de ^{13}C e DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3) δ : 24,9(-) (CH), 25,7(-) (CH), 33,3(-) (CH), 50,3(+) (CH), 125,3(+) (CH), 126,8(+) (CH), 128,0(+) (CH), 129,2(+) (CH), 130,2(+) (CH), 131,3(+) (CH), 136,5 (C), 138,9 (C), 158,0 (C=N), 177,7 (C=O).

(4b) N-[(4-metoxifenilamino)(benzilamino)metileno]-benzamida

Rendimento 61% (0,337 g). Sólido cristalino castanho. Tempo de reação: 29 horas. Recristalizado em metanol. PF: 102-103 °C; IV (KBr) cm^{-1} : 3377, 3165, 3065, 3023, 2969, 2933, 2836, 1602, 1570, 1512, 1454, 1354, 1300, 1246, 1204, 1180, 1140, 1103, 1067, 1027, 906, 875, 819, 747, 714, 694, 600, 528, 481, 414; RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 3,79 (3H, s), 4,78-4,81 (2H, d, J 5,7), 5,23 (1H, s, largo), 6,90-6,94 (2H, m), 7,18-7,49 (10H, m), 8,29-8,33 (2H, m), 11,95 (1H, s, largo). RMN de ^{13}C e DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3) δ : 45,1(-) (CH), 55,4(+) (CH), 115,1(+) (CH), 127,4(+) (CH), 127,6(+) (CH), 127,8(+) (CH), 128,1 (C), 128,7(+) (CH), 129,1(+) (CH), 131,1(+) (CH), 138,5 (C), 158,6 (C=N), 159,3 (C), 177,6 (C=O).

(5b) N-[(4-metoxifenilamino)(cicloexilamino)metileno]-benzamida

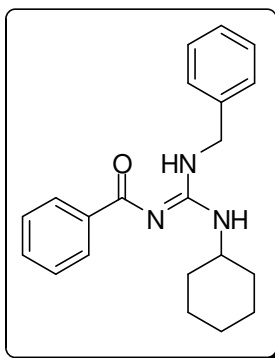
Rendimento 86% (0,484 g). Sólido cristalino castanho. Tempo de reação: 36 horas. Recristalizado em Metanol. PF: 125-126 °C; IV (KBr) cm^{-1} : 3384, 3355, 3061, 2932, 2850, 1595, 1570, 1515, 1446, 1363, 1289, 1249, 1207, 1140, 1023, 890, 842, 753, 711, 683, 544, 516; RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,13-2,06 (10H, m), 3,81 (3H, s), 4,14 (1H, s, largo), 4,68 (1H, s, largo), 6,91-7,44 (7H, m), 8,24-8,28 (2H, m), 11,86 (1H, s, largo). RMN de ^{13}C e DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3) δ : 24,7(-) (CH), 25,5(-) (CH), 33,1(-) (CH), 50,0(+) (CH), 55,4(+) (CH), 115,1(+) (CH), 127,3(+) (CH), 127,7(+) (CH), 128,4 (C), 128,9(+) (CH), 130,9(+) (CH), 138,8 (C), 158,5 (C=N), 177,3 (C=O).

(6b) N-[(4-metoxifenilamino)(fenilamino)metileno]-benzamida

Rendimento 43% (0,239 g). Sólido cristalino marrom claro. Tempo de reação: 90 horas. Recristalizado em éter etílico/éter de petróleo (4/1). PF: 109-110 °C; IV (KBr) cm^{-1} : 3416, 3351, 3178, 3063, 2933, 2836, 1602, 1566, 1533, 1511, 1445, 1352, 1289, 1247, 1201, 1033, 973, 909, 833, 749, 686, 535, 516; RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 3,83 (3H, s), 4,40-6,80 (1H, s, largo), 6,94-6,98 (2H, m), 7,22-7,46 (10H, m), 8,23-8,26 (2H, d, J 7,4), 9,2-11,6 (1H, s, largo). RMN de ^{13}C e DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3) δ : 55,4(+) (CH), 114,8(+) (CH), 123,7(+) (CH), 125,4(+) (CH), 126,7(+)

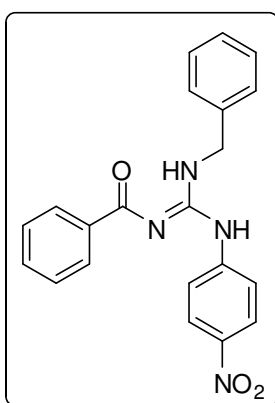
(CH), 127,9(+) (CH), 128,5 (C), 129,2(+) (CH), 132,3(+) (CH), 136,7 (C), 138,1 (C), 157,1 (C), 158,2 (C=N), 178,0 (C=O).

(7b) N-[(benzilamino)(cicloexilamino)metileno]-benzamida

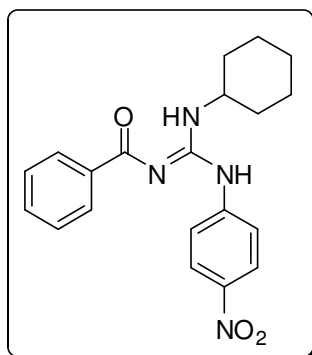


Rendimento 40% (0,215 g). Sólido cristalino castanho. Tempo de reação: 48 horas. Recristalizado em éter de petróleo/éter etílico (8/3). PF: 92 °C; IV (KBr) cm^{-1} : 3336, 3198, 3088, 3033, 2921, 2854, 1598, 1570, 1534, 1442, 1391, 1362, 1220, 1151, 1077, 1066, 1027, 879, 816, 755, 707, 687, 617, 498; RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,10-2,00 (10H, m), 3,60 (1H, s, largo), 4,59 (2H, s, largo), 4,4-6,8 (1H, s, largo), 7,20-7,50 (8H, m), 8,15-8,27 (2H, m), 9,50-12,00 (1H, s, largo). RMN de ^{13}C e DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3) δ : 24,3(-) (CH), 25,3(-) (CH), 32,8(-) (CH), 45,1(-) (CH), 49,7(+) (CH), 127,3(+) (CH), 127,7(+) (CH), 128,9(+) (CH), 130,8(+) (CH), 138,9 (C), 159,2 (C=N), 177,1 (C=O).

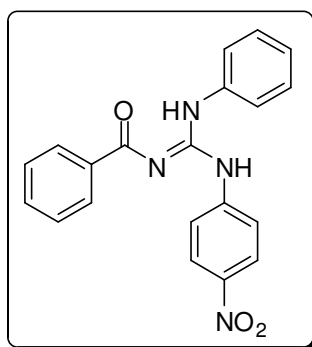
(8b) N-[(benzilamino)(4-nitrofenilamino)metileno]-benzamida



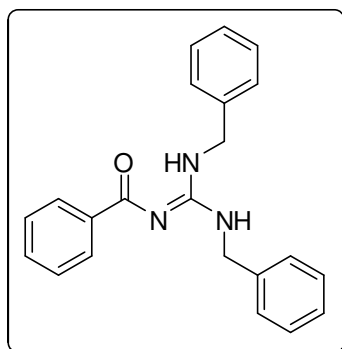
Rendimento 64% (0,3862 g). Sólido cristalino laranja. Tempo de reação: 40 horas. Recristalizado em éter etílico/éter de petróleo/diclorometano (3/2/1). PF: 131 °C; IV (KBr) cm^{-1} : 3392, 3064, 2921, 1629, 1558, 1508, 1447, 1398, 1326, 1300, 1262, 1170, 1109, 1066, 1027, 896, 853, 744, 715, 694, 630, 550, 496, 463;

(9b) N-[(cicloexilamino)(4-nitrofenilamino)metileno]-benzamida

Rendimento 41% (0,243 g). Sólido cristalino laranja claro. Tempo de reação: 42 horas. Recristalizado em éter etílico/éter de petróleo/diclorometano (3/2/1). PF: 164 °C; IV (KBr) cm^{-1} : 3342, 3061, 2933, 2857, 1591, 1566, 1507, 1452, 1381, 1338, 1297, 1228, 1181, 1136, 1109, 890, 857, 748, 724, 543;

(10b) N-[(fenilamino)(4-nitrofenilamino)metileno]-benzamida

Rendimento 33% (0,19 g). Sólido cristalino laranja claro. Tempo de reação: 32 horas. Recristalizado em éter etílico/éter de petróleo/diclorometano (3/2/1). PF: 185 °C; IV (KBr) cm^{-1} : 3386, 3068, 2924, 1653, 1495, 1448, 1411, 1326, 1299, 1220, 1175, 1106, 852, 749, 696, 500;

(11b) N-[di(benzilamino)metileno]-benzamida

Rendimento 80% (0,4377 g). Sólido cristalino translúcido. Tempo de reação: 26 horas. Recristalizado em éter etílico/éter de petróleo (8/1). PF: 130-131 °C (Lit. 133-134 °C); IV (KBr) cm^{-1} : 3336, 3185, 3088, 3029, 2937, 2863, 1962, 1598, 1560, 1534, 1495, 1456, 1442, 1380, 1353, 1225, 1151, 1087, 1066, 1027, 979, 931, 913, 877, 815, 751, 714, 695, 656, 602, 561, 535, 497, 463; RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 4,57 (4H, s), 5,00-7,00 (1H, s, largo), 7,29-7,50 (13H, m), 8,25-8,28 (2H, d, J 7,4), 9,50-12,00 (1H, s, largo). RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) e DEPT 135 δ : 45,1(-) (CH), 127,2(+) (CH), 127,7(+) (CH), 127,8(+) (CH), 128,8(+) (CH), 129,0(+) (CH), 131,0(+) (CH), 137,3 (C), 138,7 (C), 160,2 (C=N), 177,4 (C=O).

ANEXO 2 - Espectros De IV e RMN

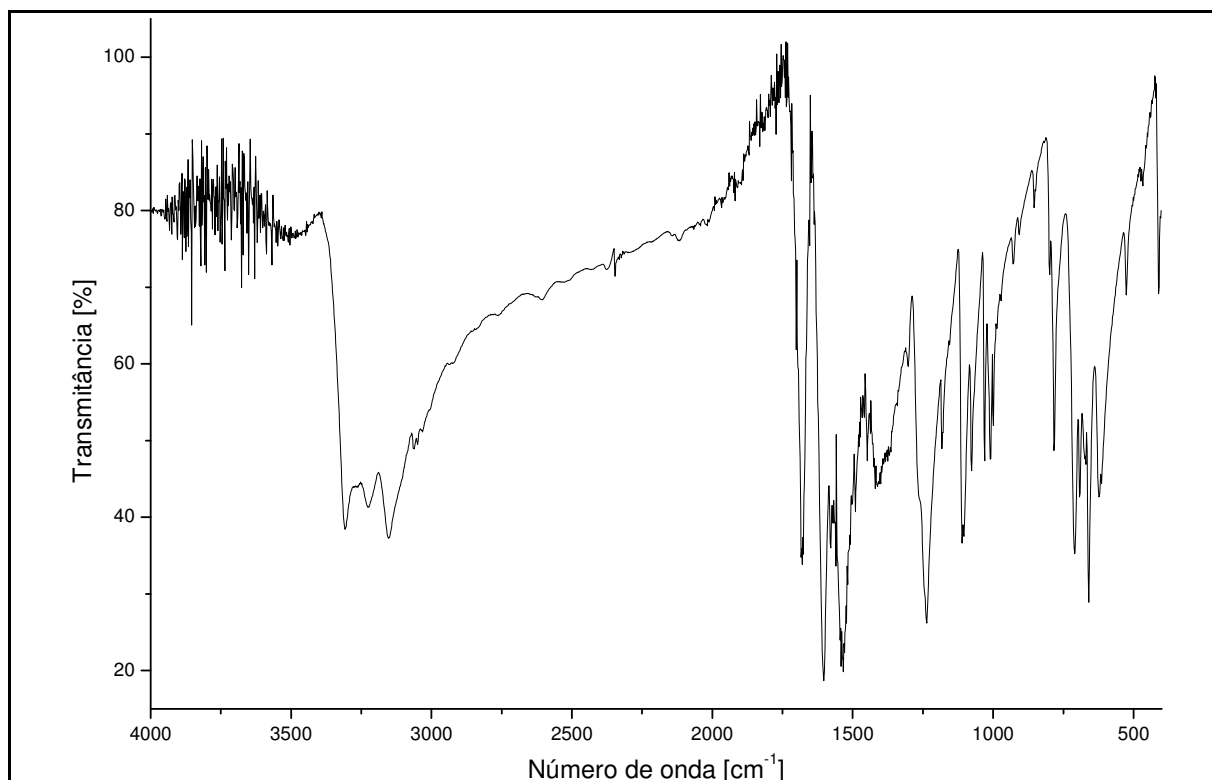
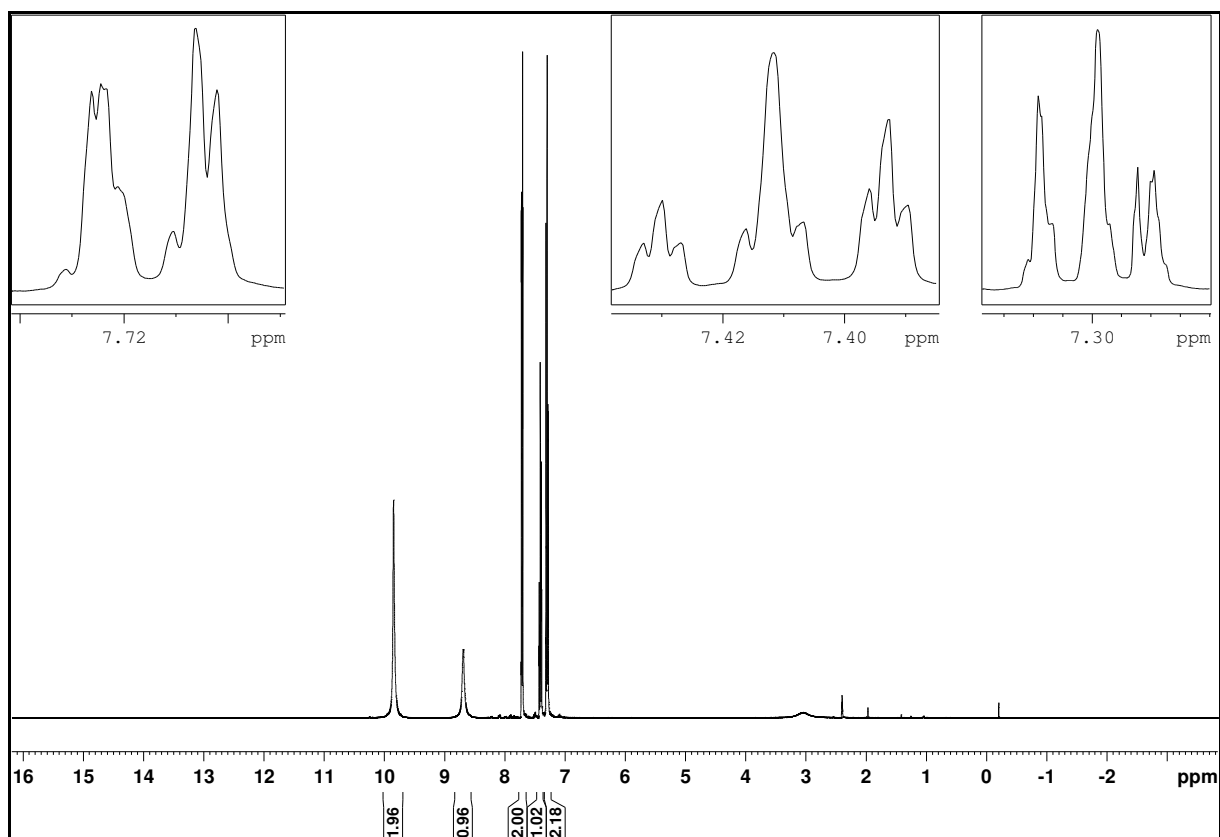


Figura 8. Espectro no IV (pastilha de KBr) de 1a.

Figura 9. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃ / DMSO-d₆; 400 MHz) de 1a.

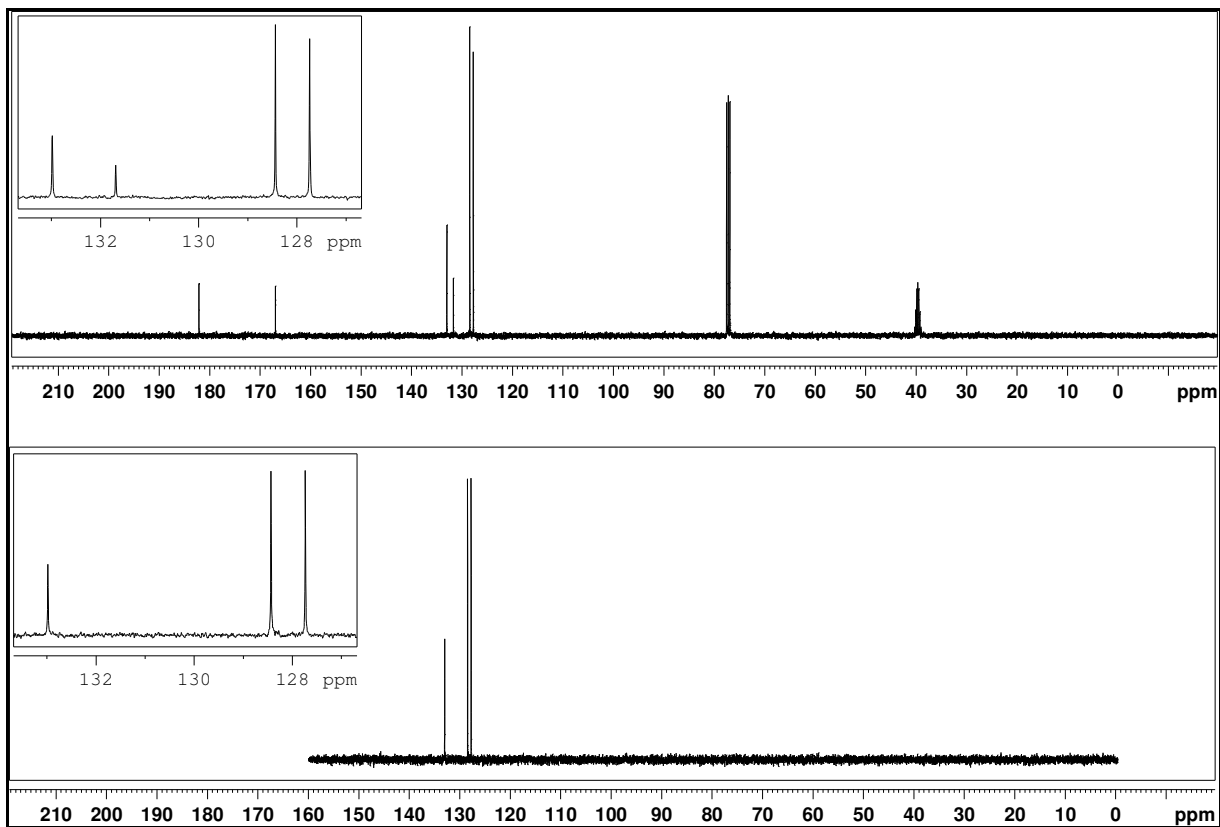


Figura 10. Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (CDCl_3 / $\text{DMSO}-d_6$; 100 MHz) de **1a**.

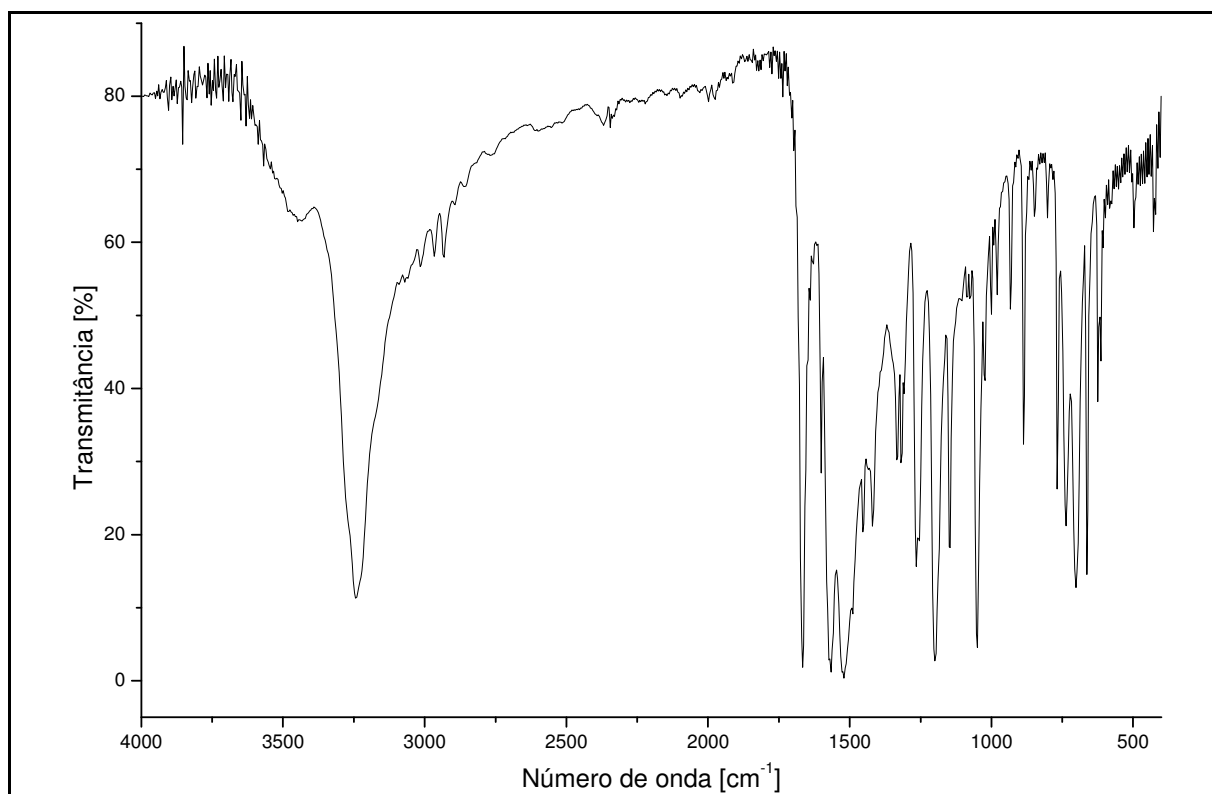


Figura 11. Espectro no IV (pastilha de KBr) de **2a**.

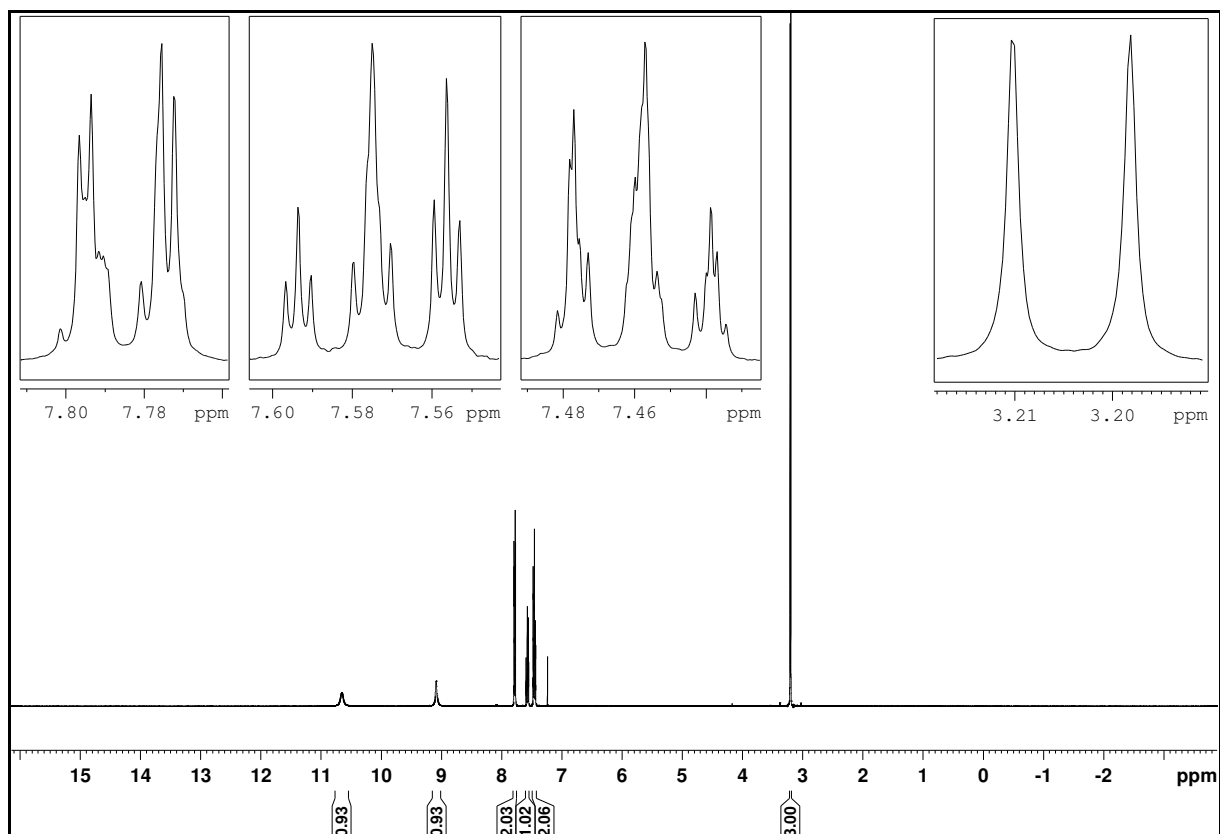


Figura 12. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) de **2a**.

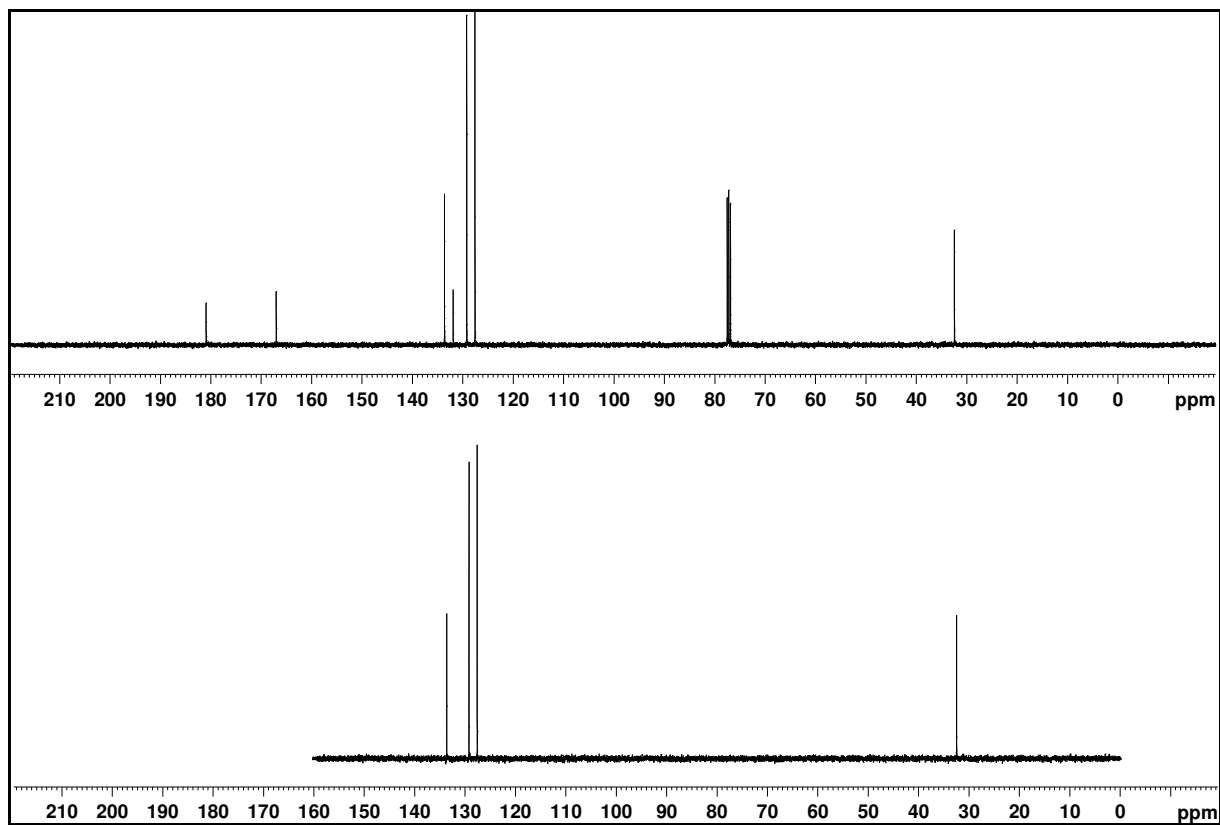


Figura 13. Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (CDCl_3 ; 100 MHz) de **2a**.

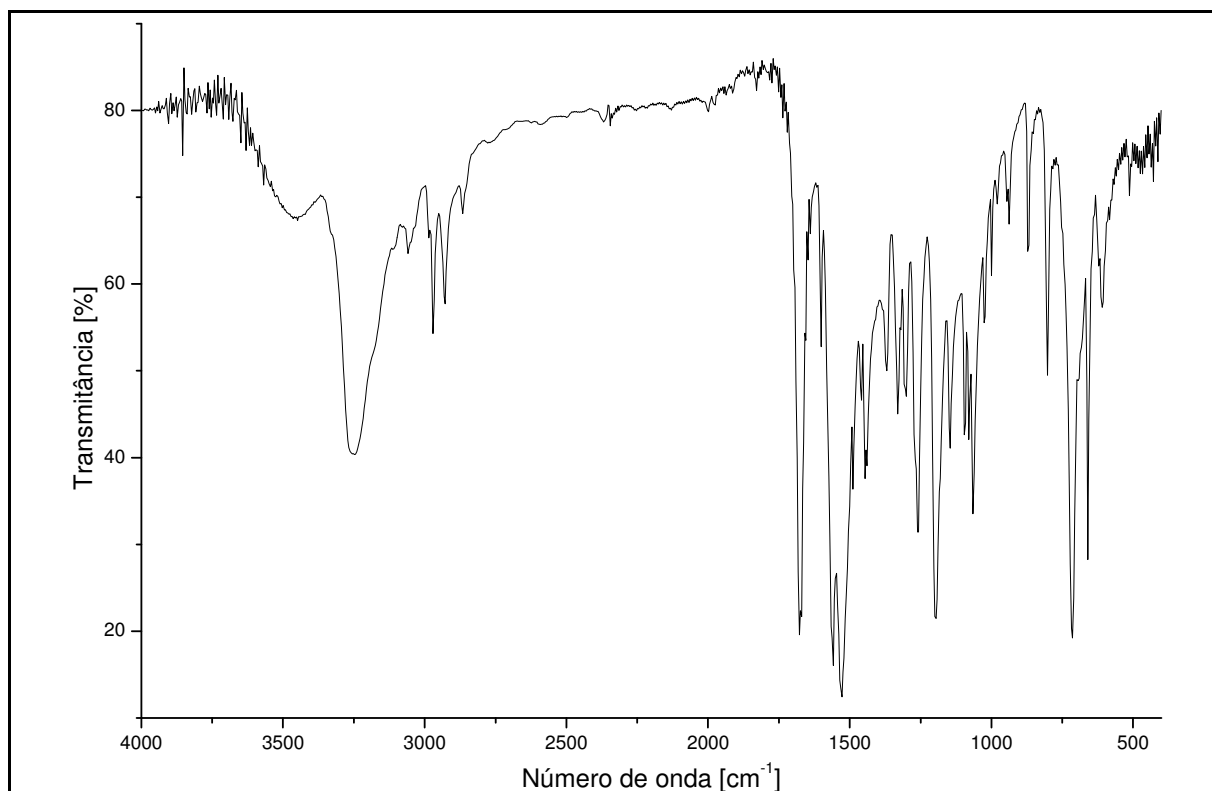


Figura 14. Espectro no IV (pastilha de KBr) de 3a.

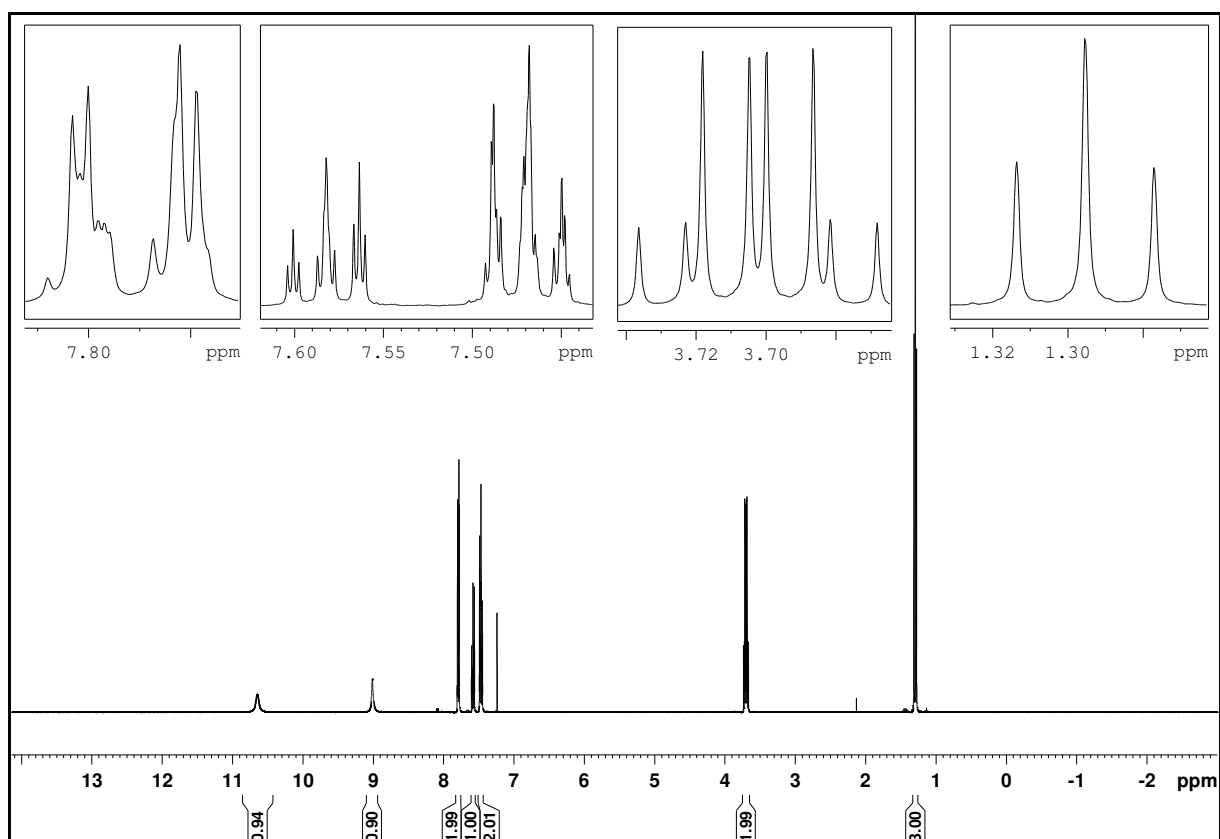


Figura 15. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃; 400 MHz) de 3a.

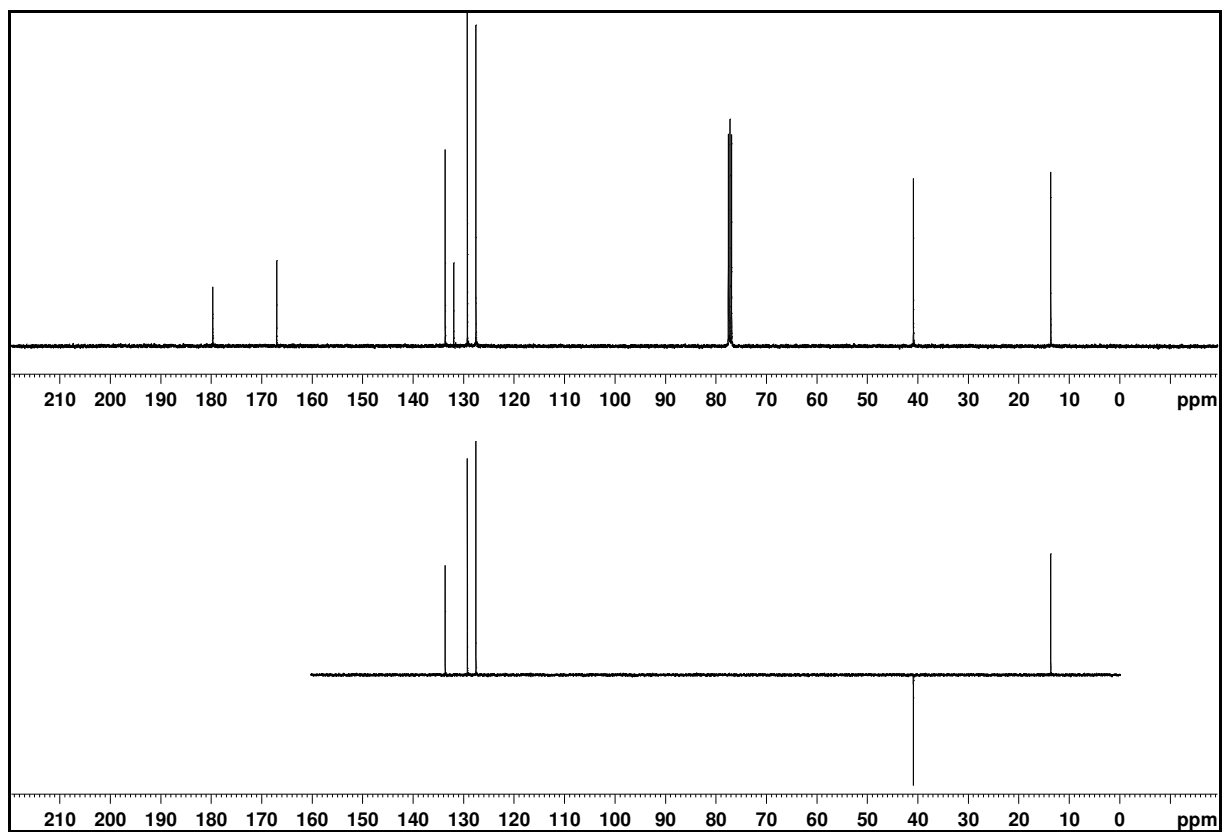


Figura 16. Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (CDCl_3 ; 100 MHz) de 3a.

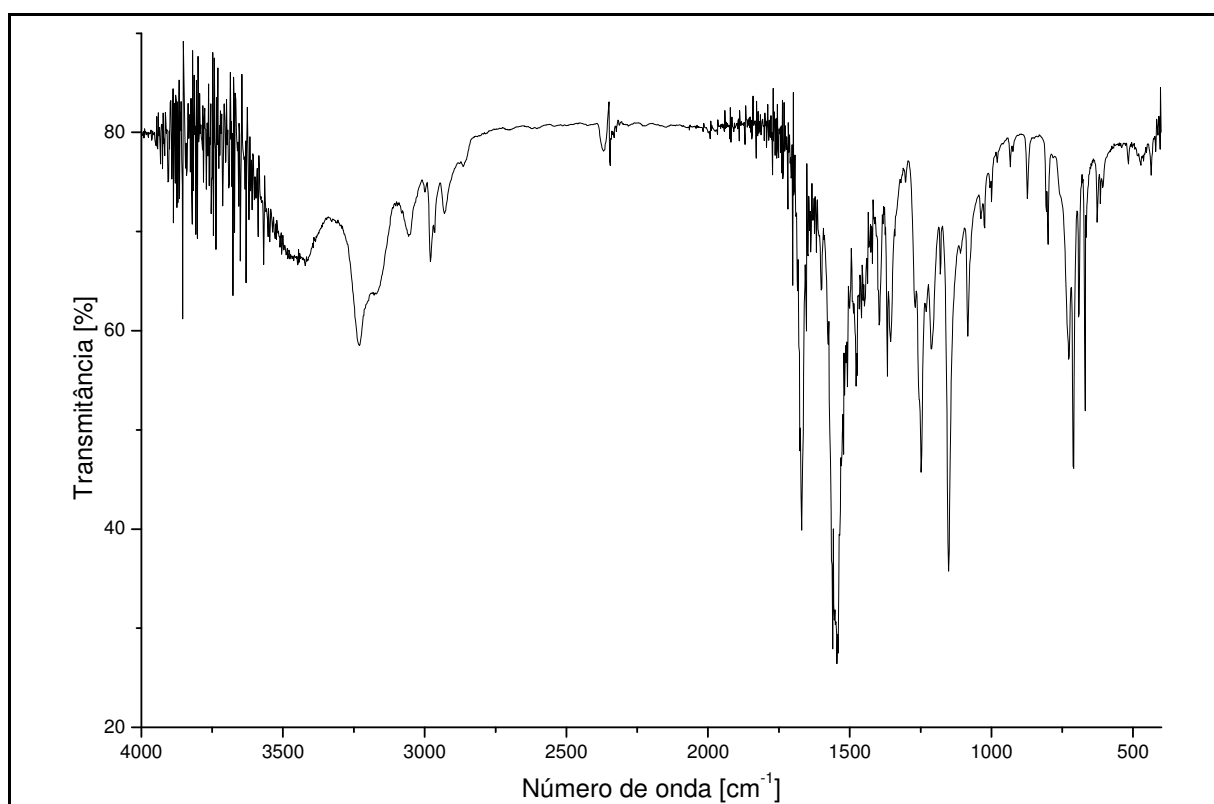


Figura 17. Espectro no IV (pastilha de KBr) de 4a.

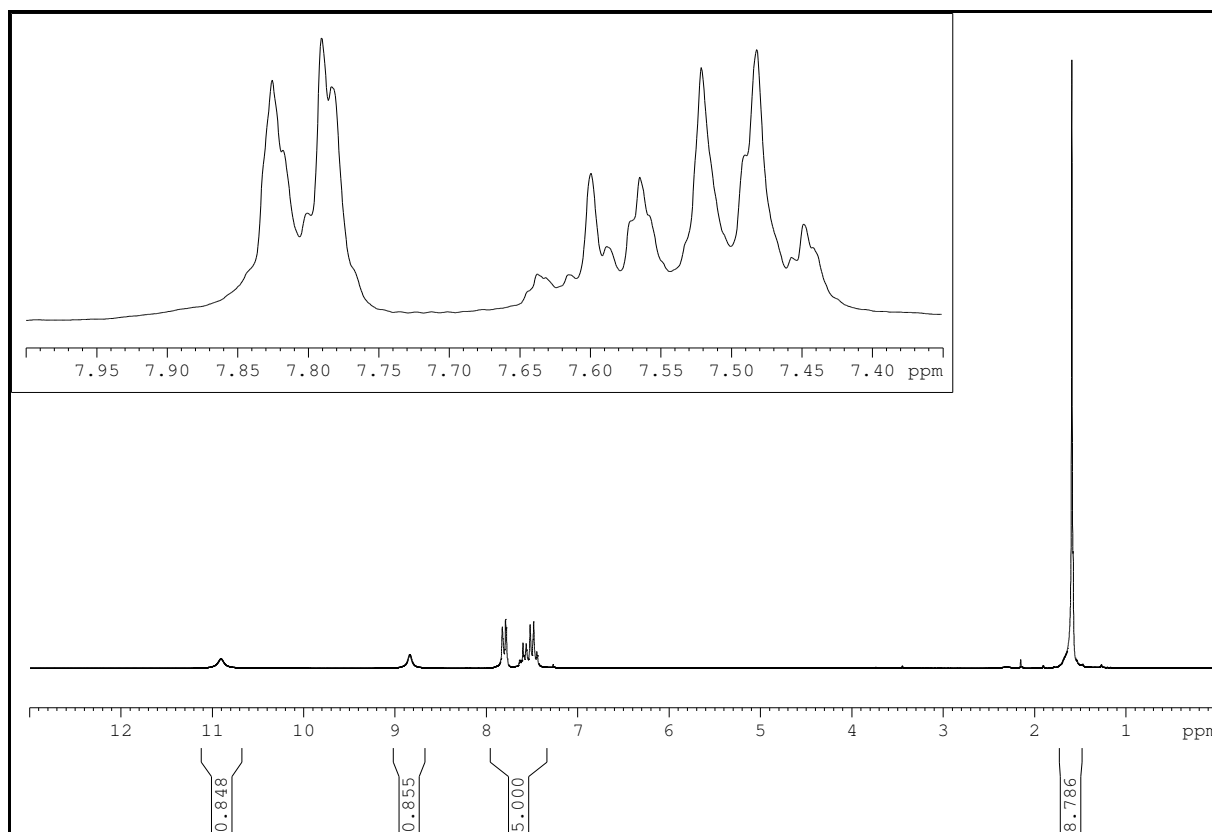


Figura 18. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz) de **4a**.

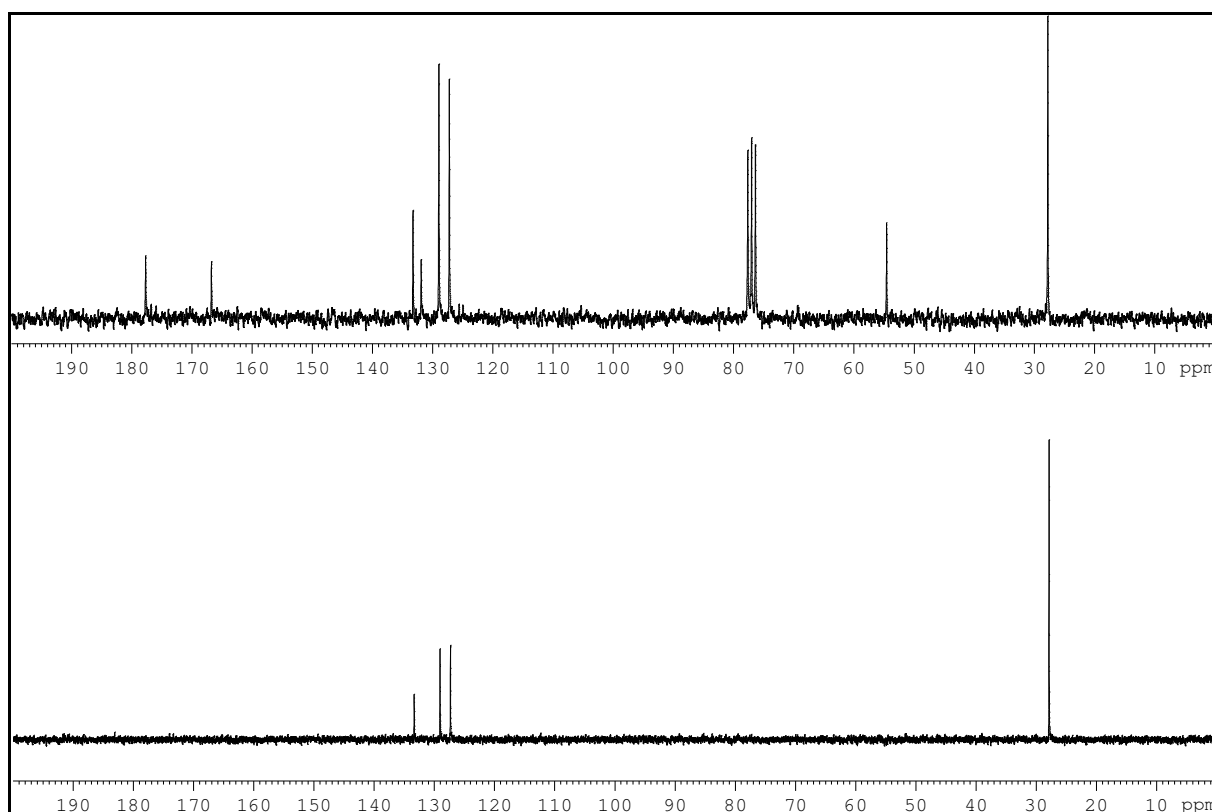


Figura 19. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 50 MHz) e DEPT 135 de **4a**.

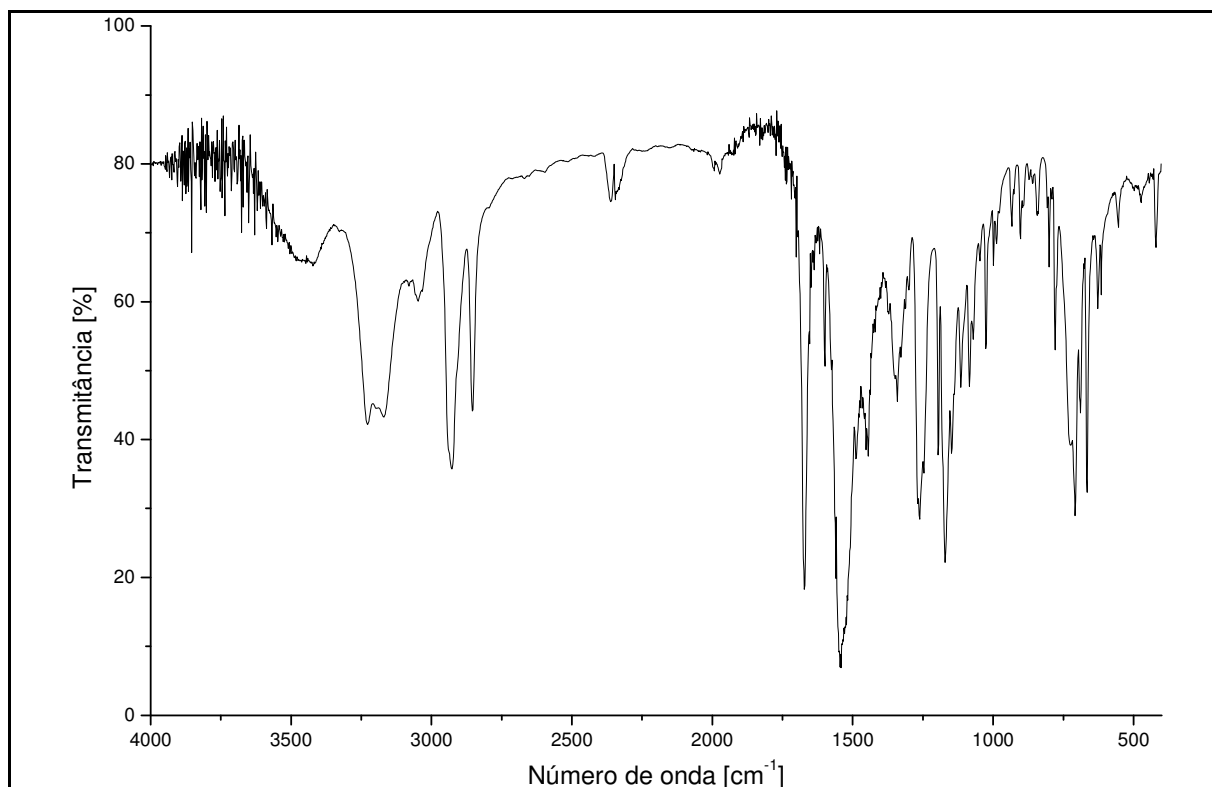


Figura 20. Espectro no IV (pastilha de KBr) de 5a.

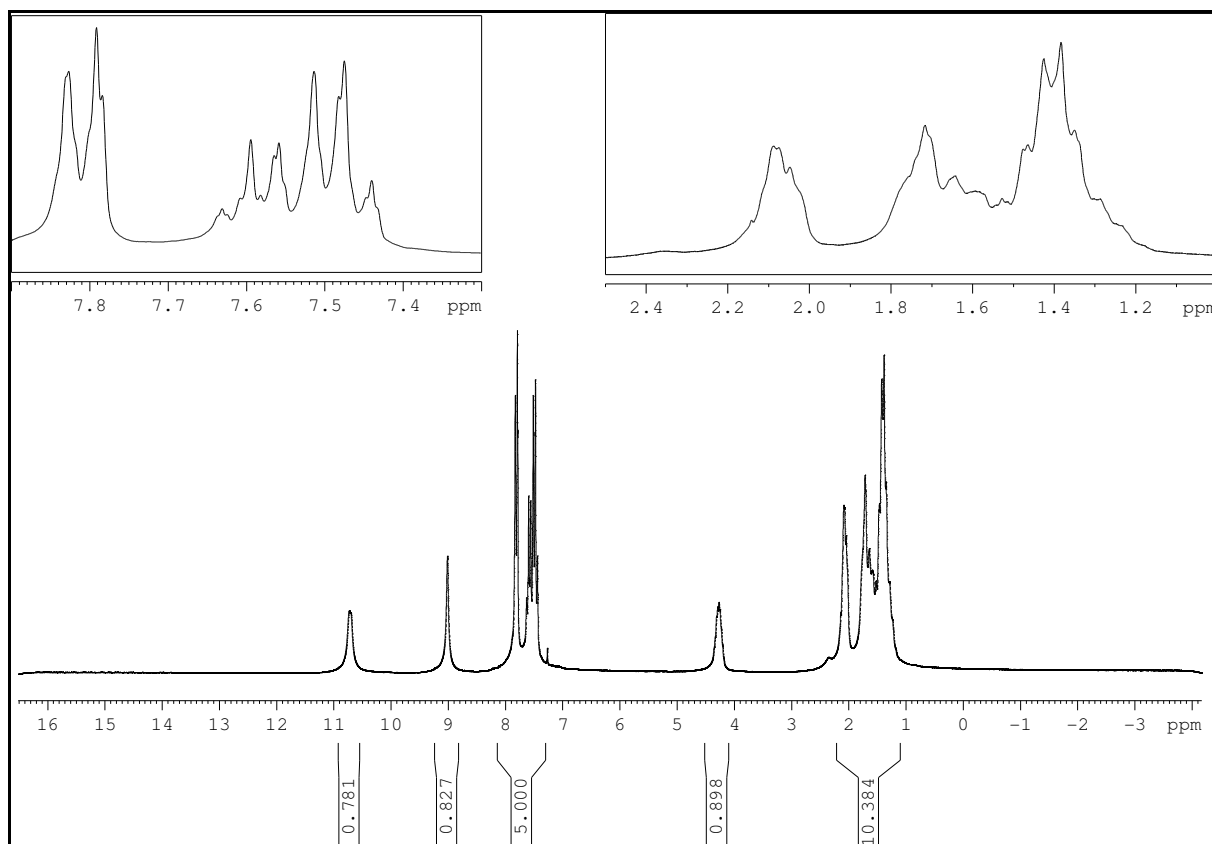


Figura 21. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃; 200 MHz) de 5a.

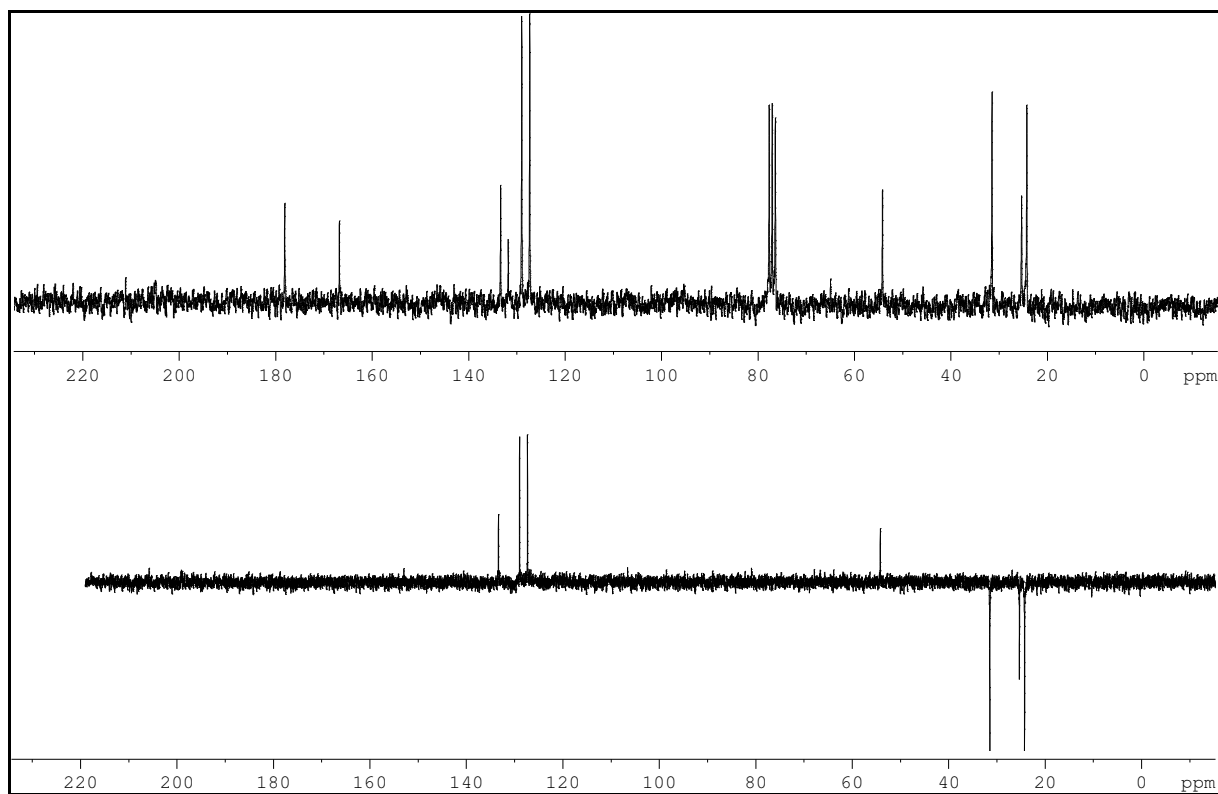


Figura 22. Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (CDCl_3 ; 50 MHz) de 5a.

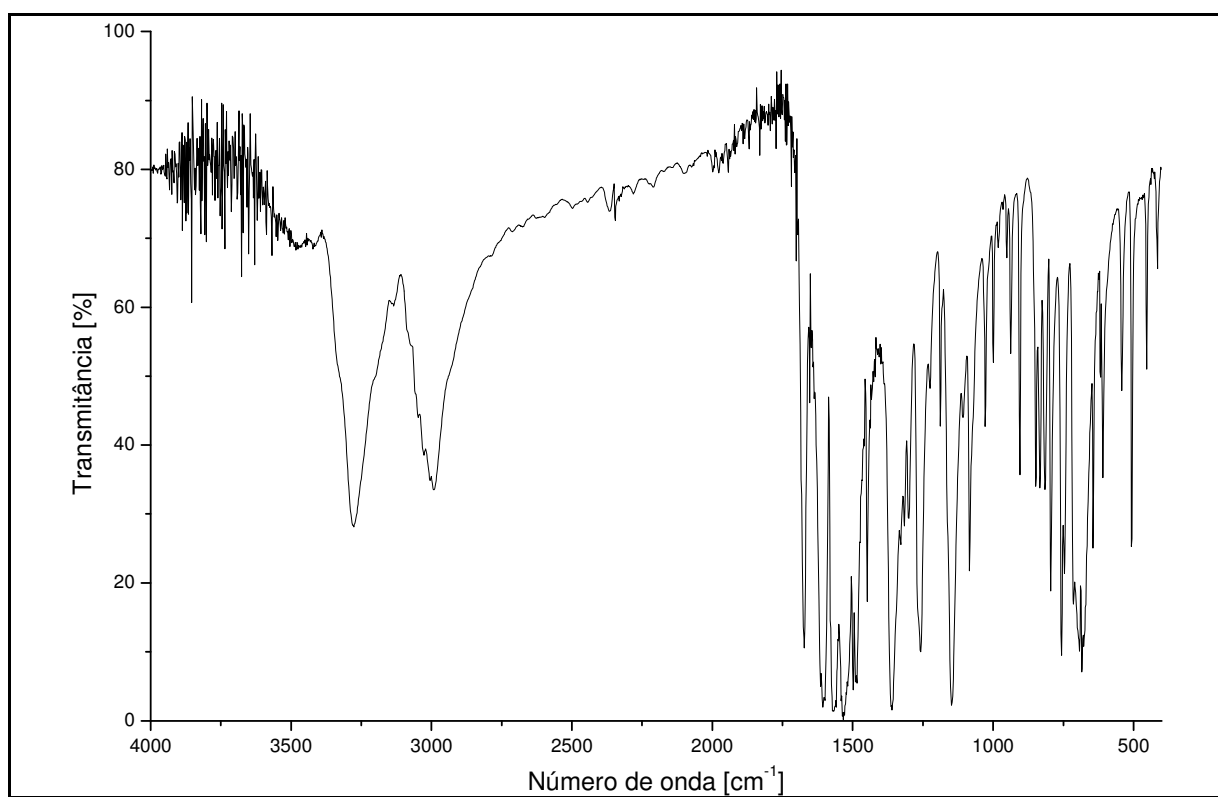


Figura 23. Espectro no IV (pastilha de KBr) de 6a.

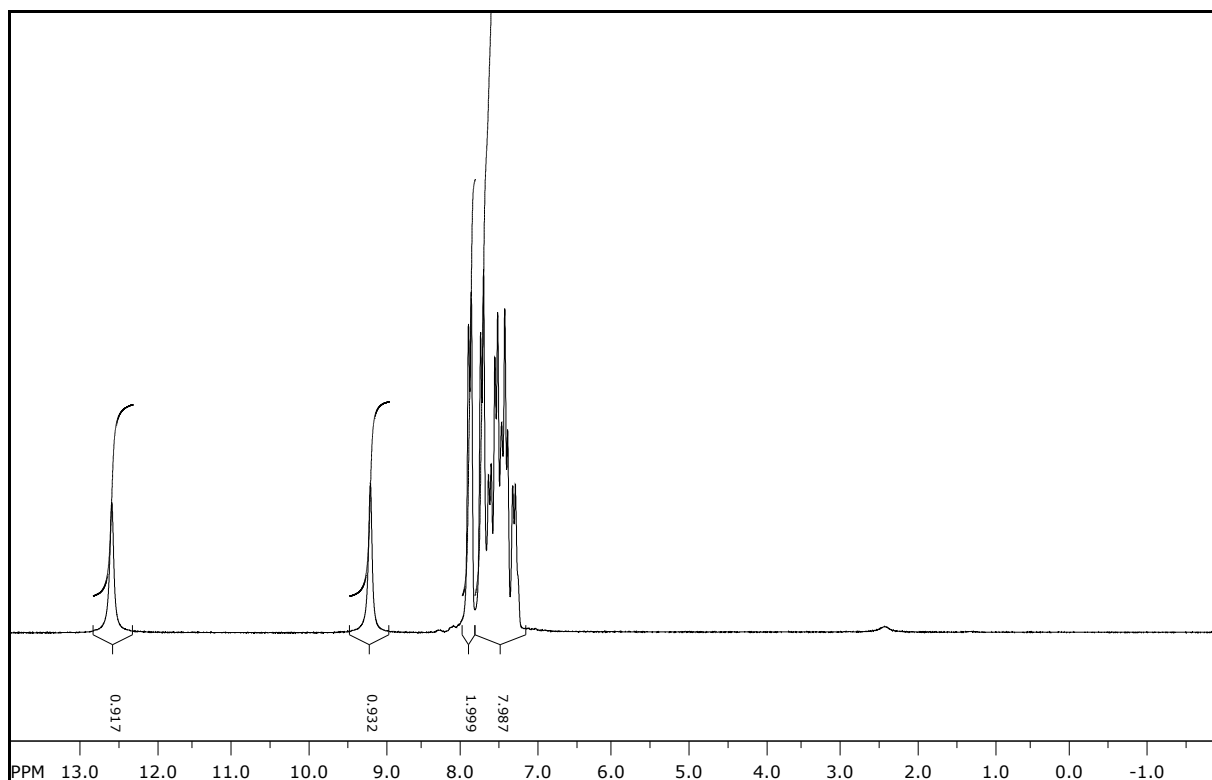


Figura 24. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz) de **6a**.

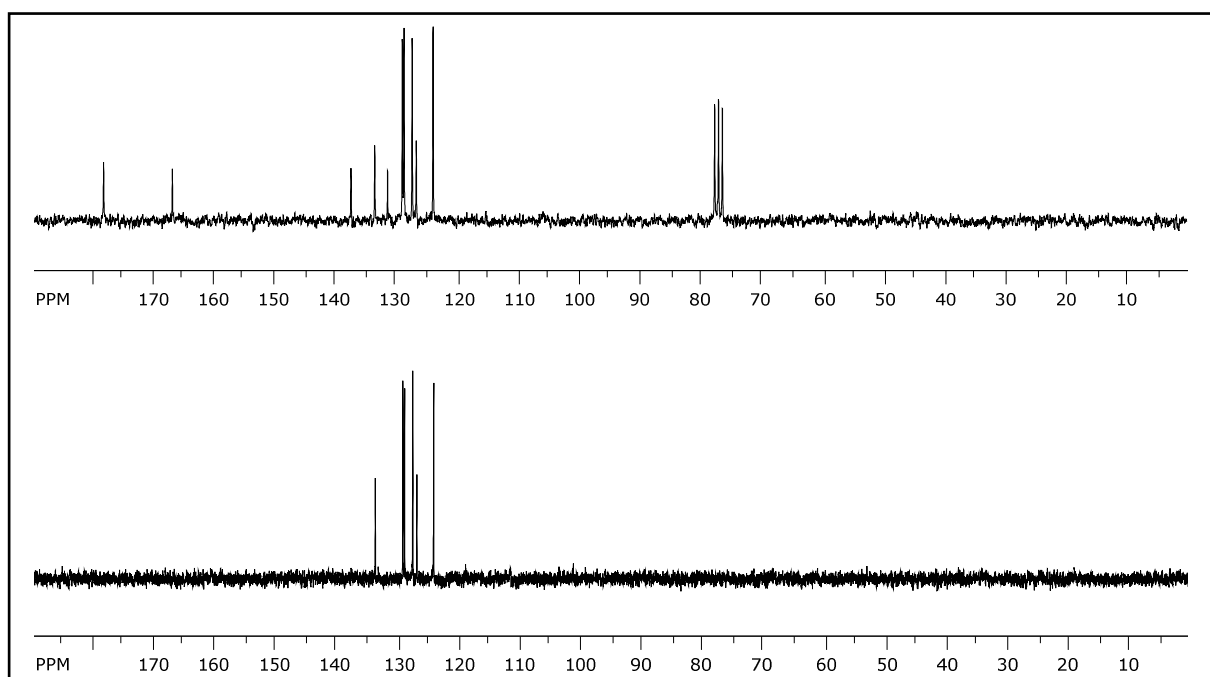


Figura 25. Espectro de RMN de ^{13}C e DEPT 135 (CDCl_3 ; 50 MHz) de **6a**.

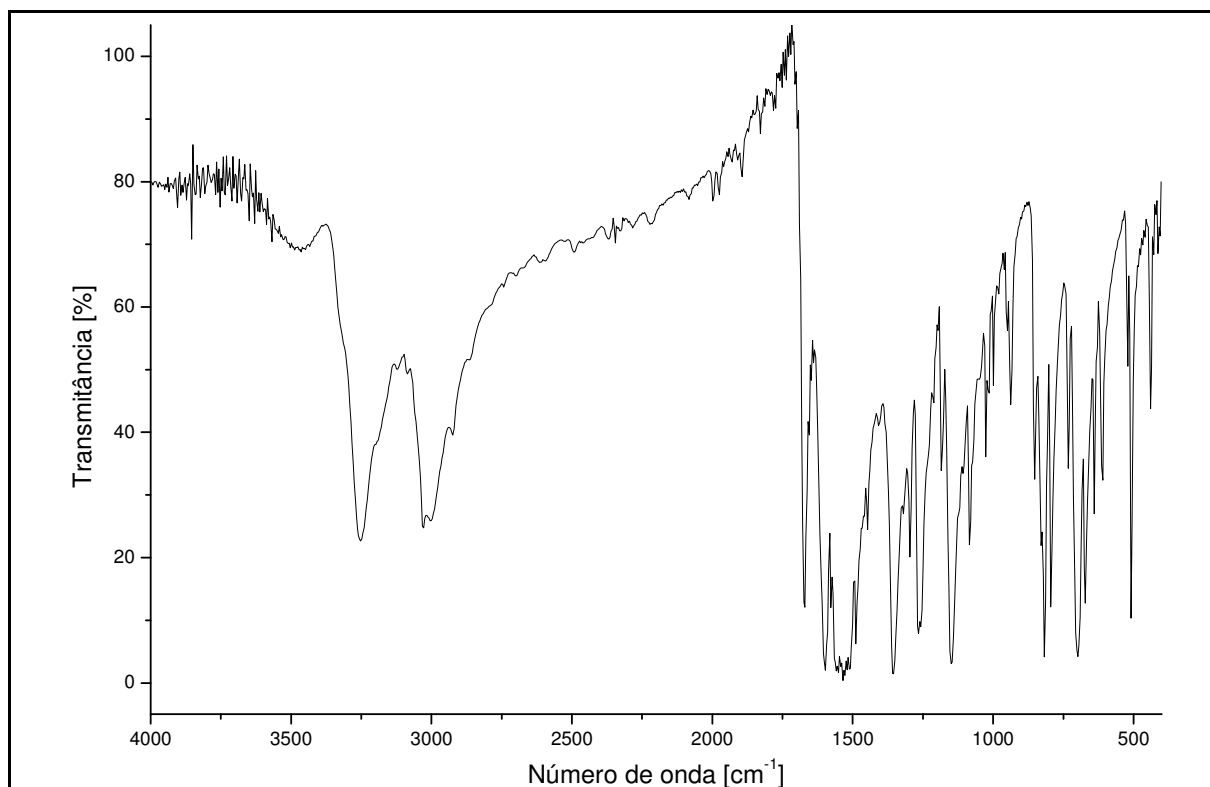


Figura 26. Espectro no IV (pastilha de KBr) de 7a.

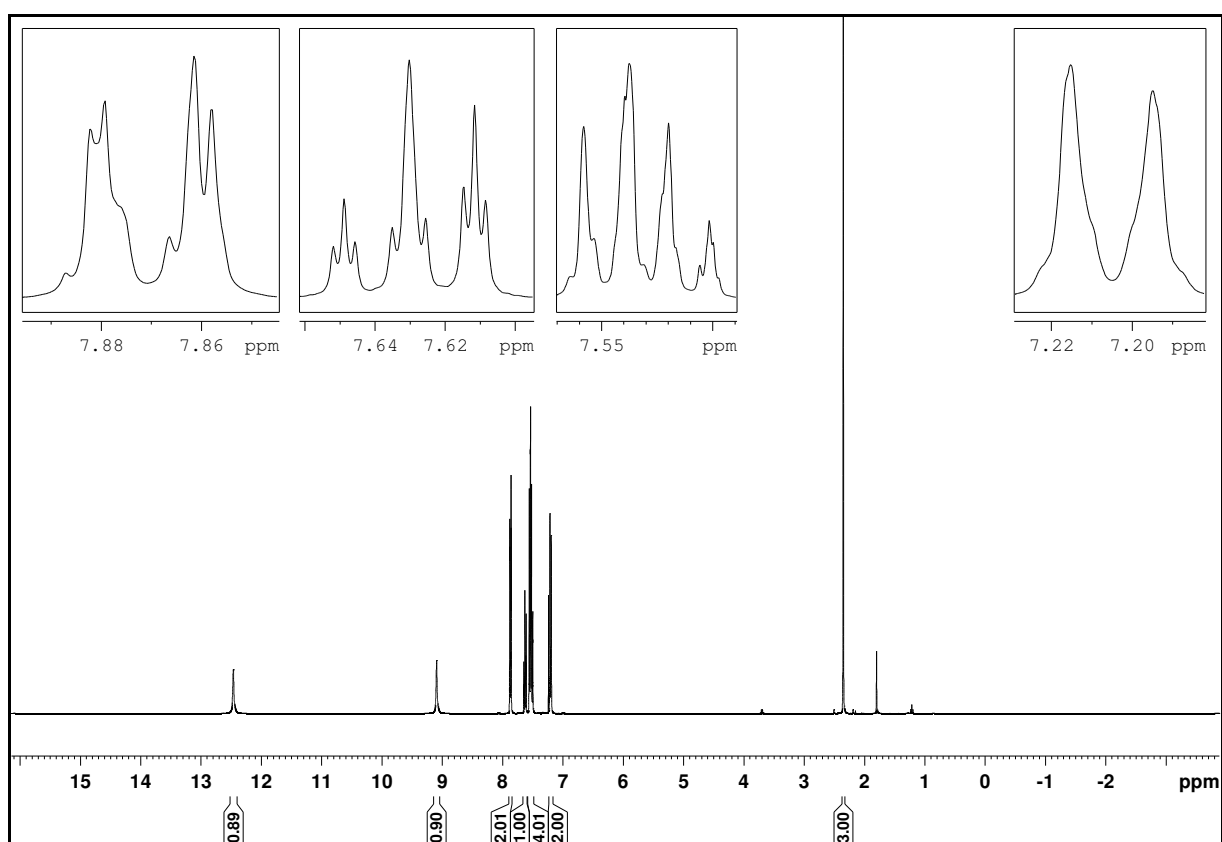


Figura 27. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃; 400 MHz) de 7a.

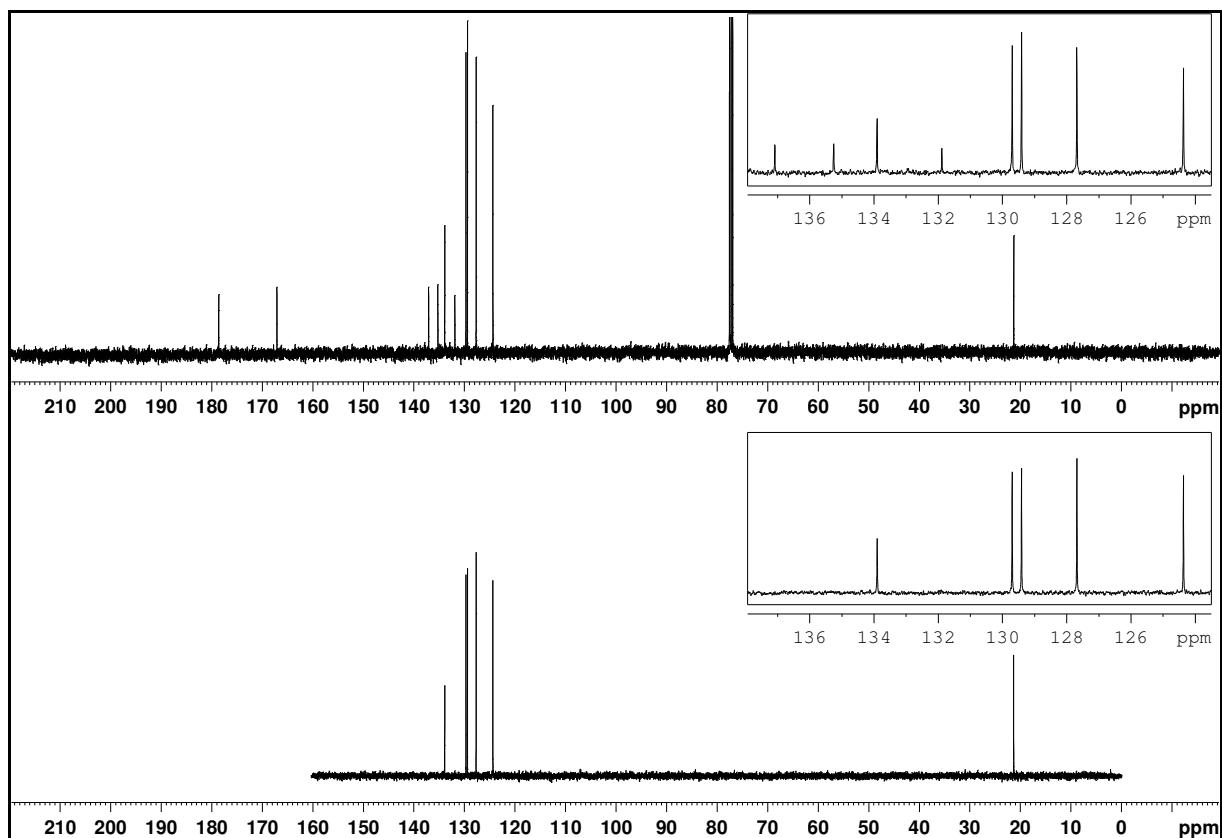


Figura 28. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 100 MHz) e DEPT 135 de **7a**.

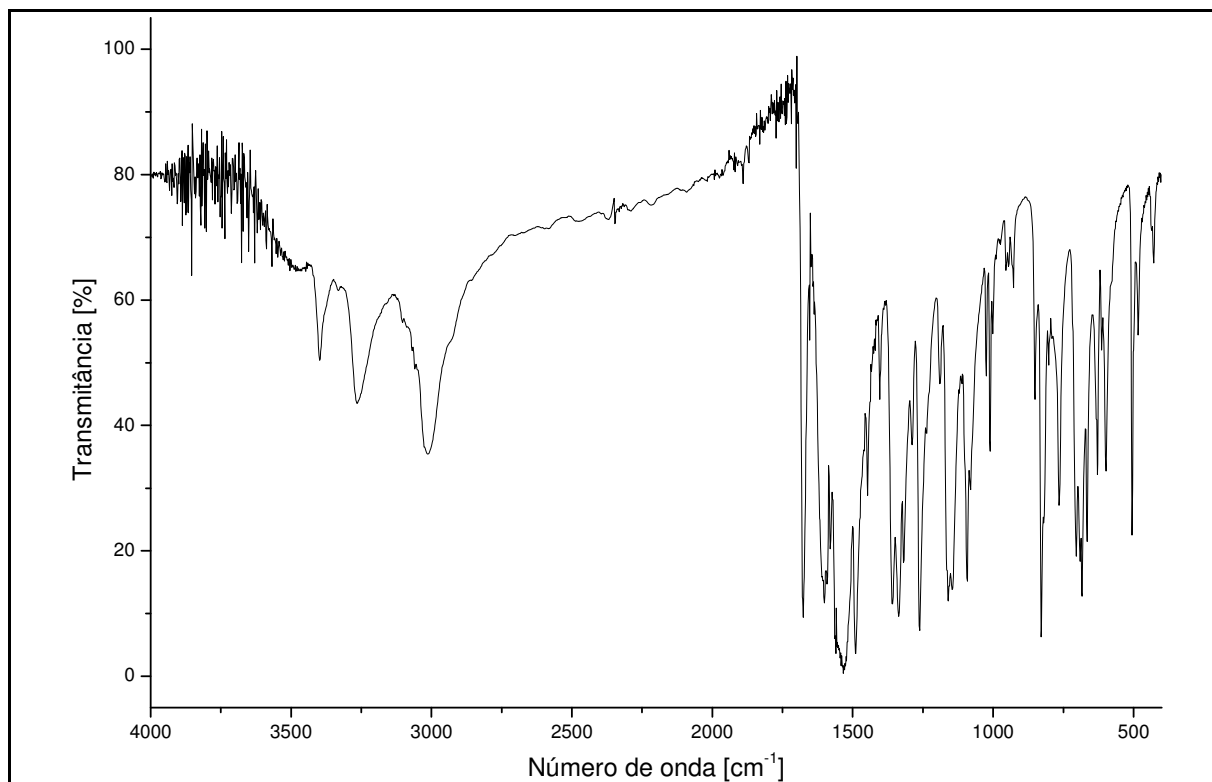


Figura 29. Espectro no IV (pastilha de KBr) de **8a**.

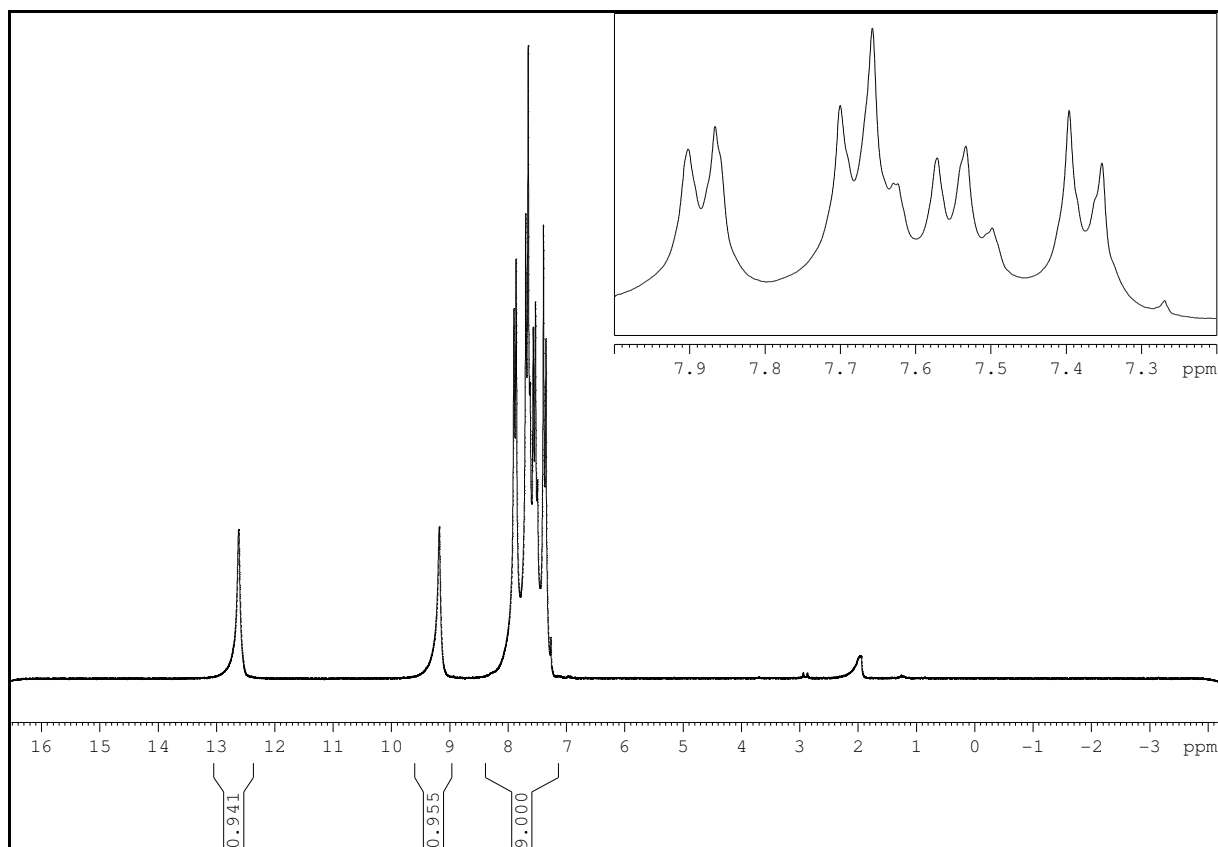


Figura 30. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz) de **8a**.

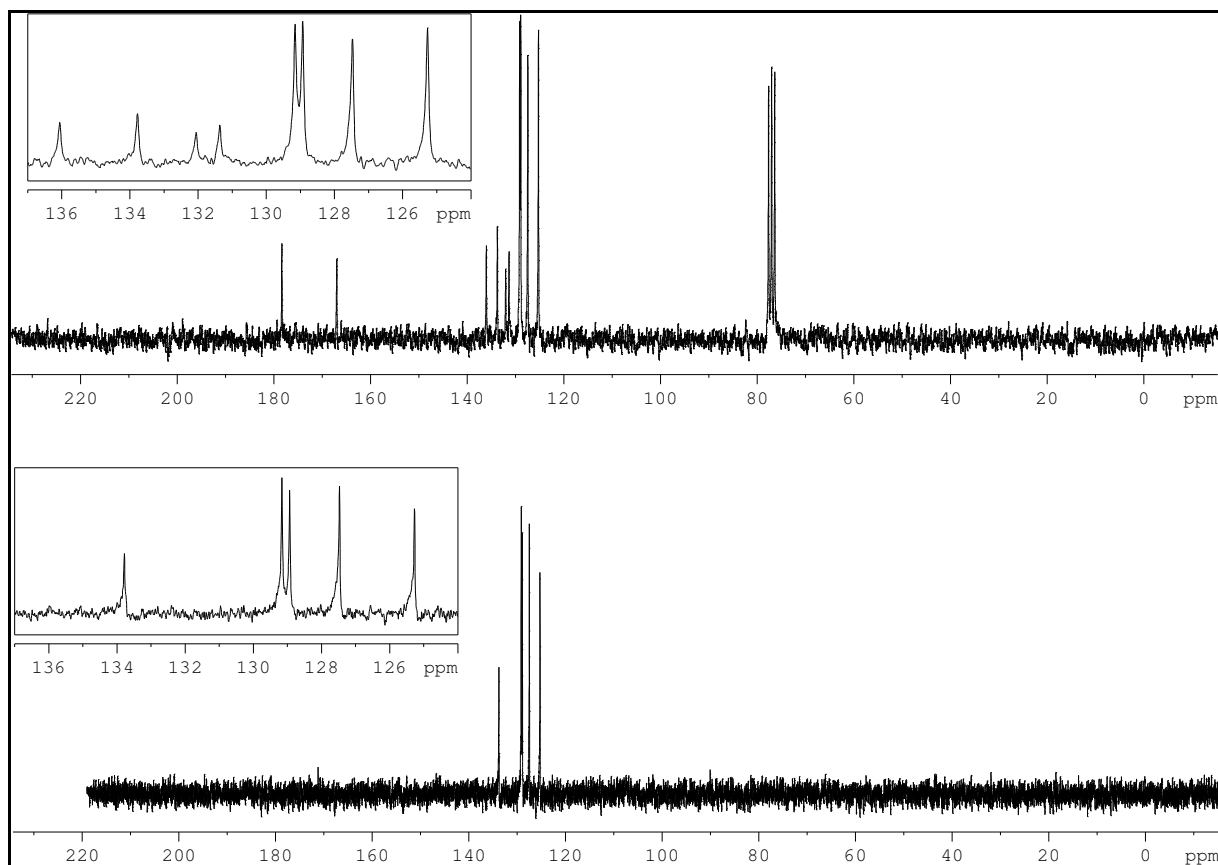


Figura 31. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 50 MHz) e DEPT 135 de **8a**.

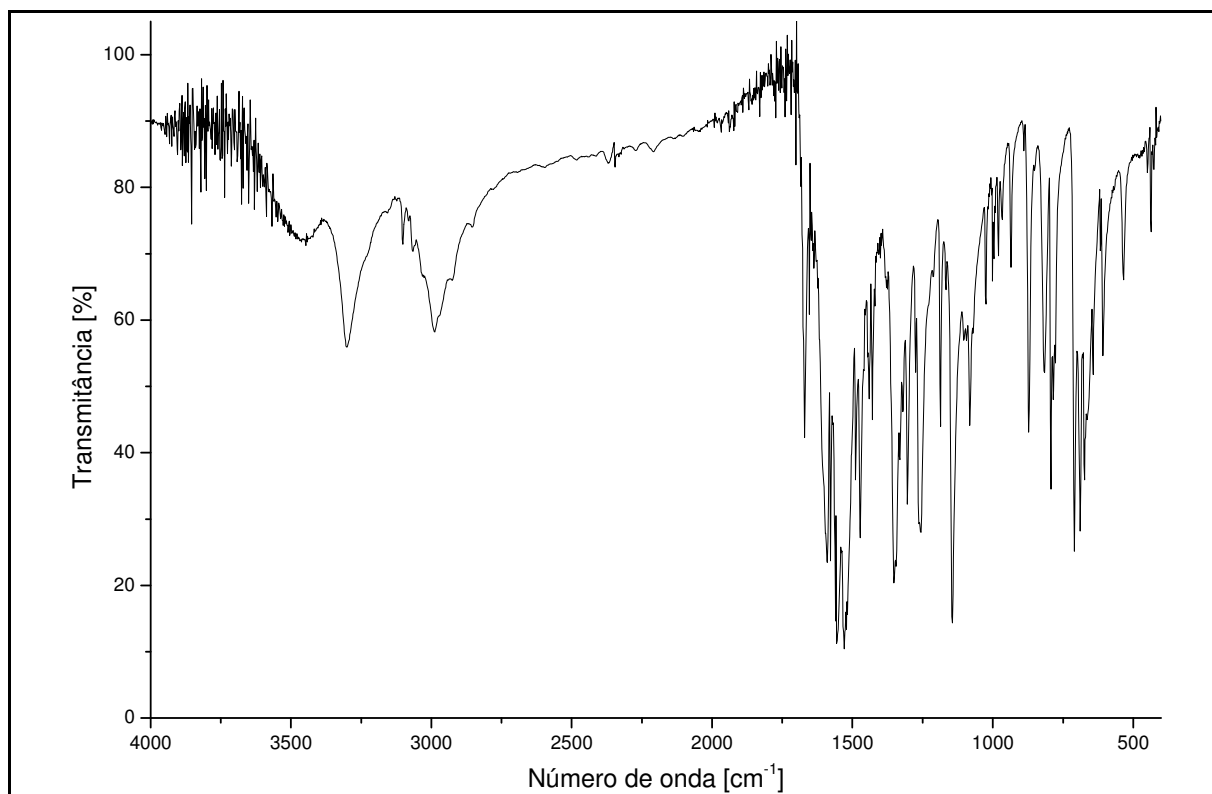


Figura 32. Espectro no IV (pastilha de KBr) de 9a.

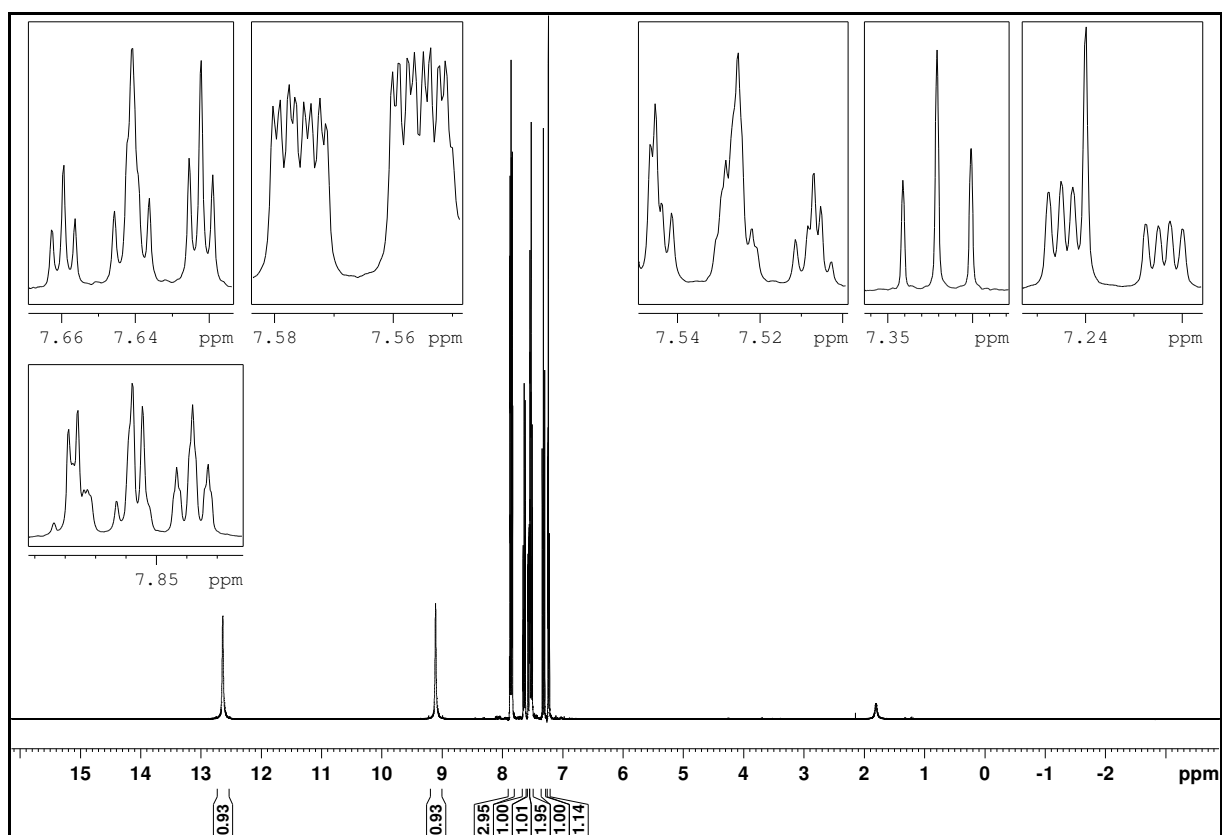


Figura 33. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃; 400 MHz) de 9a.

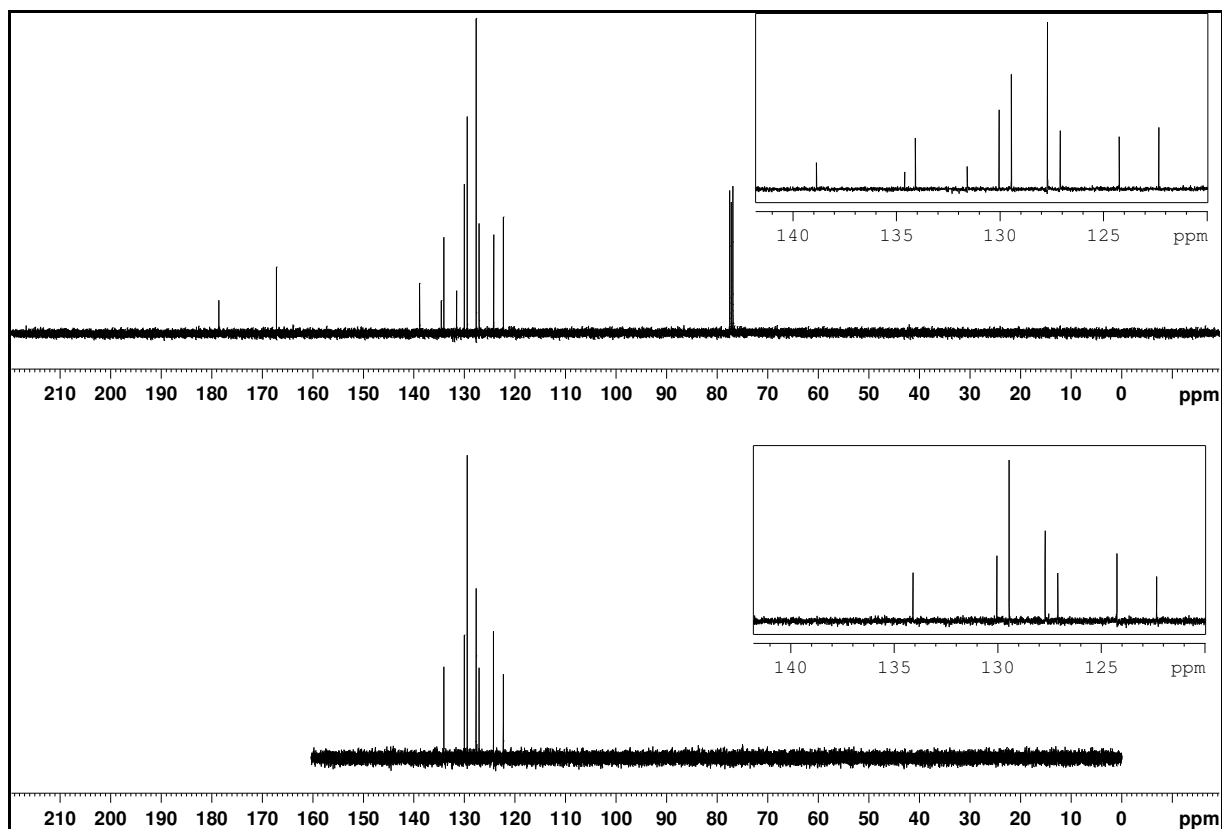


Figura 34. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 100 MHz) e DEPT 135 de **9a**.

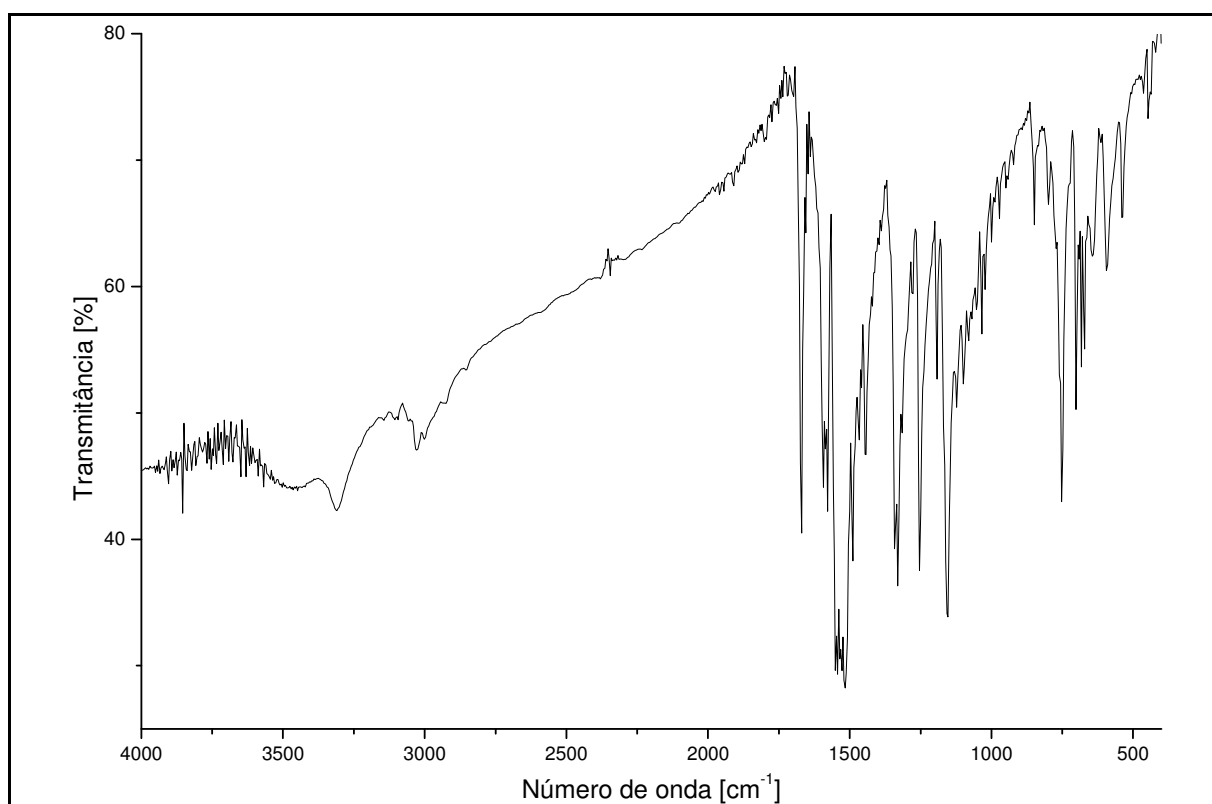


Figura 35. Espectro no IV (pastilha de KBr) de **10a**.

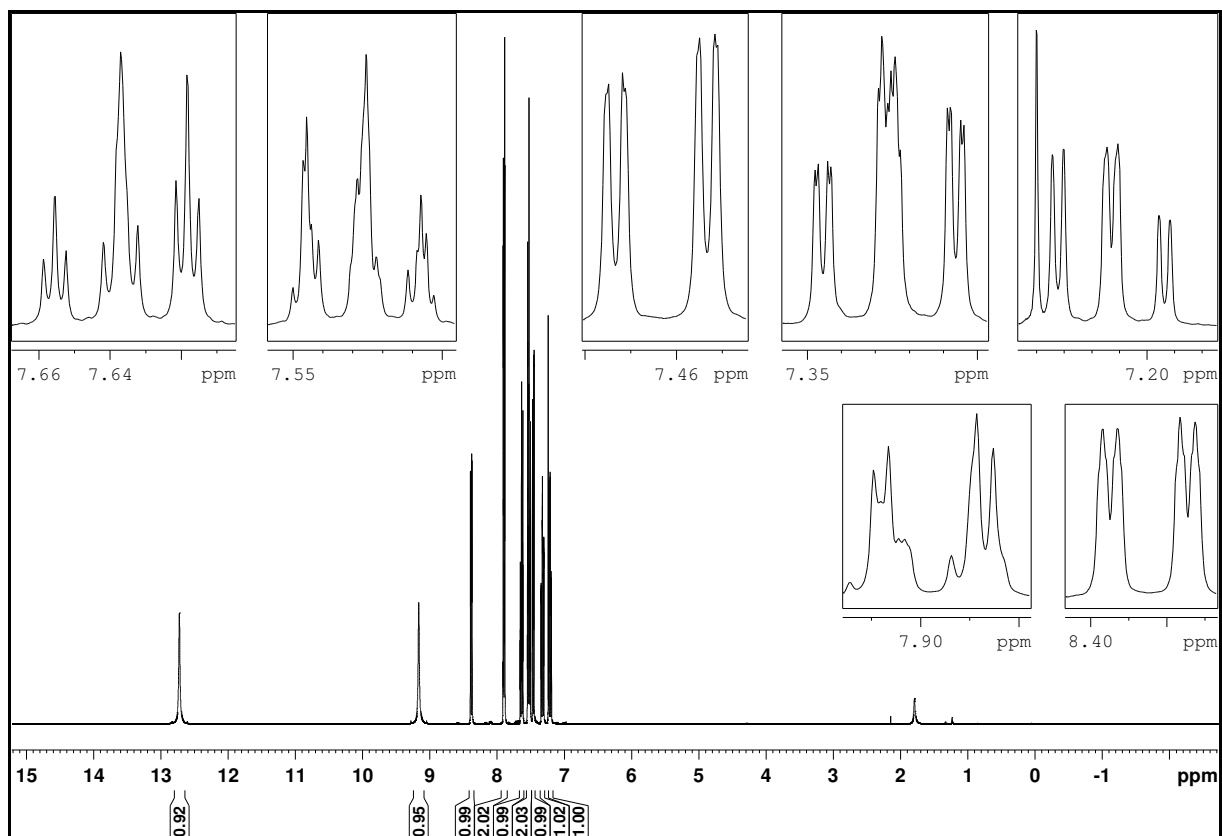


Figura 36. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) de **10a**.

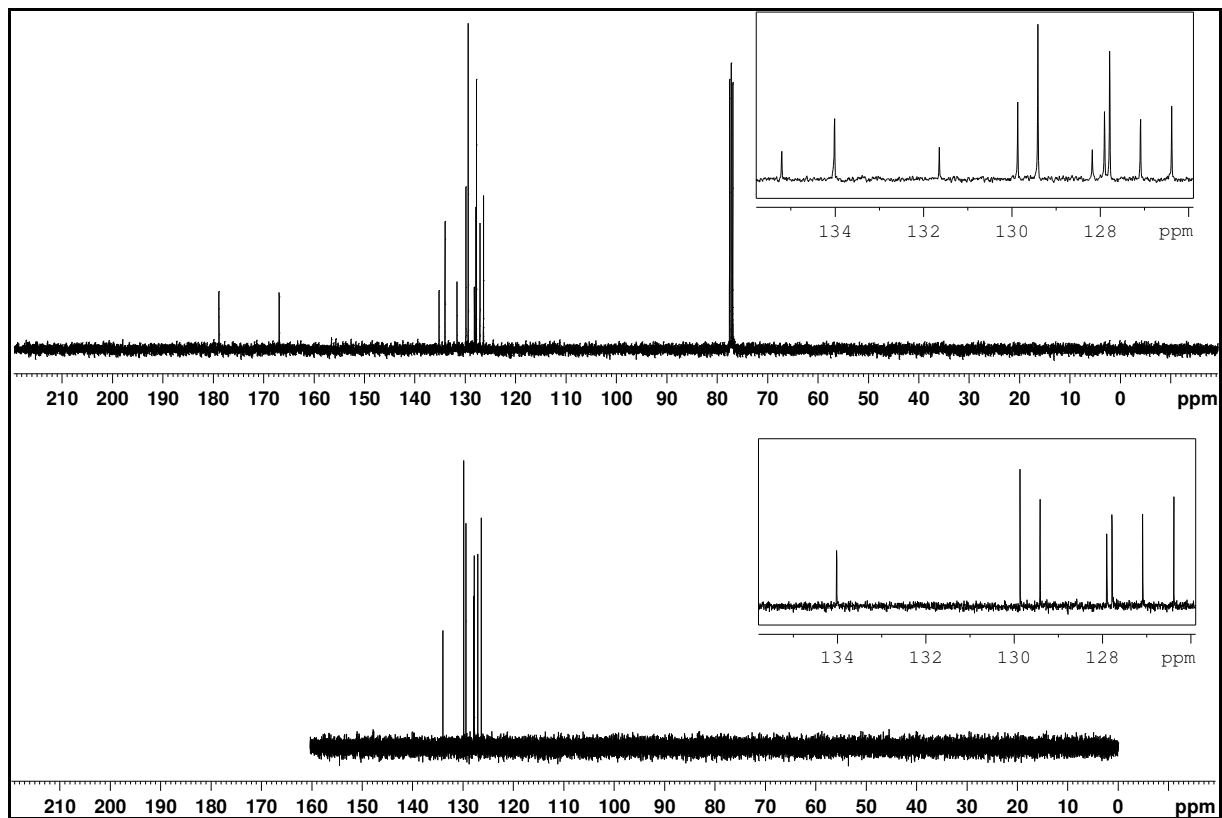


Figura 37. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 100 MHz) e DEPT 135 de **10a**.

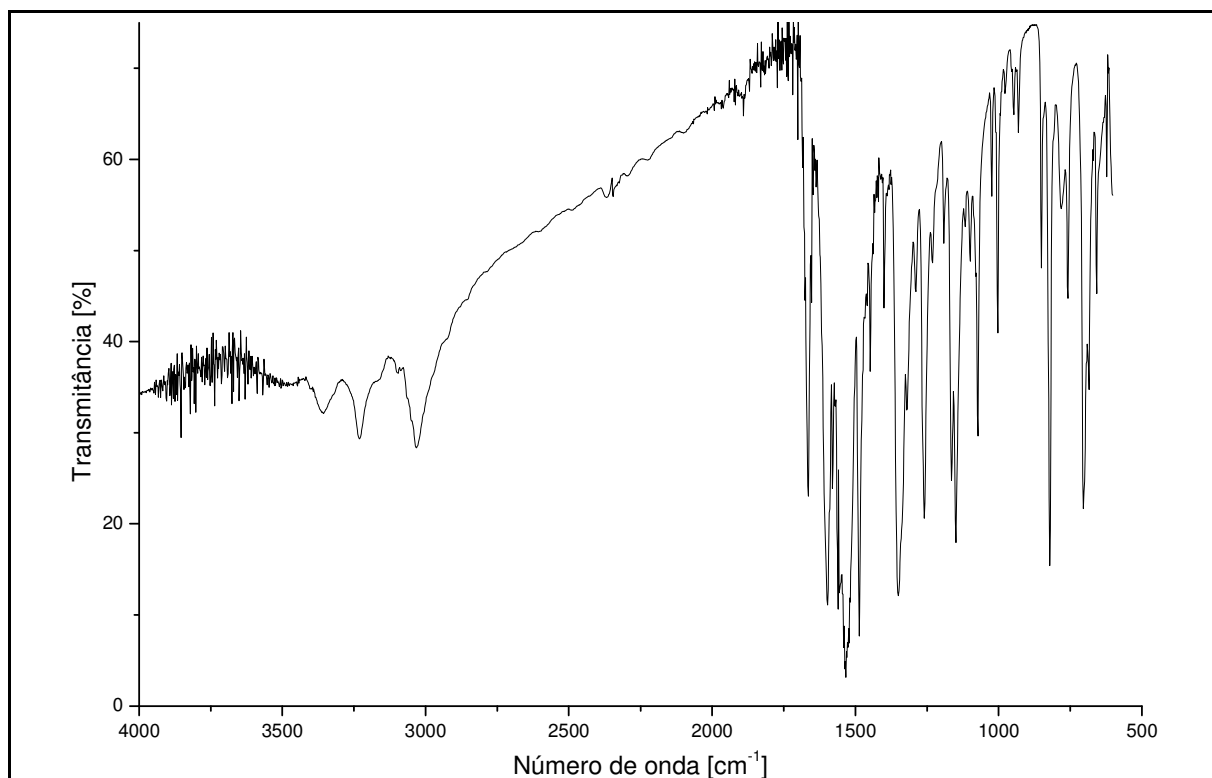


Figura 38. Espectro no IV (pastilha de KBr) de 11a.

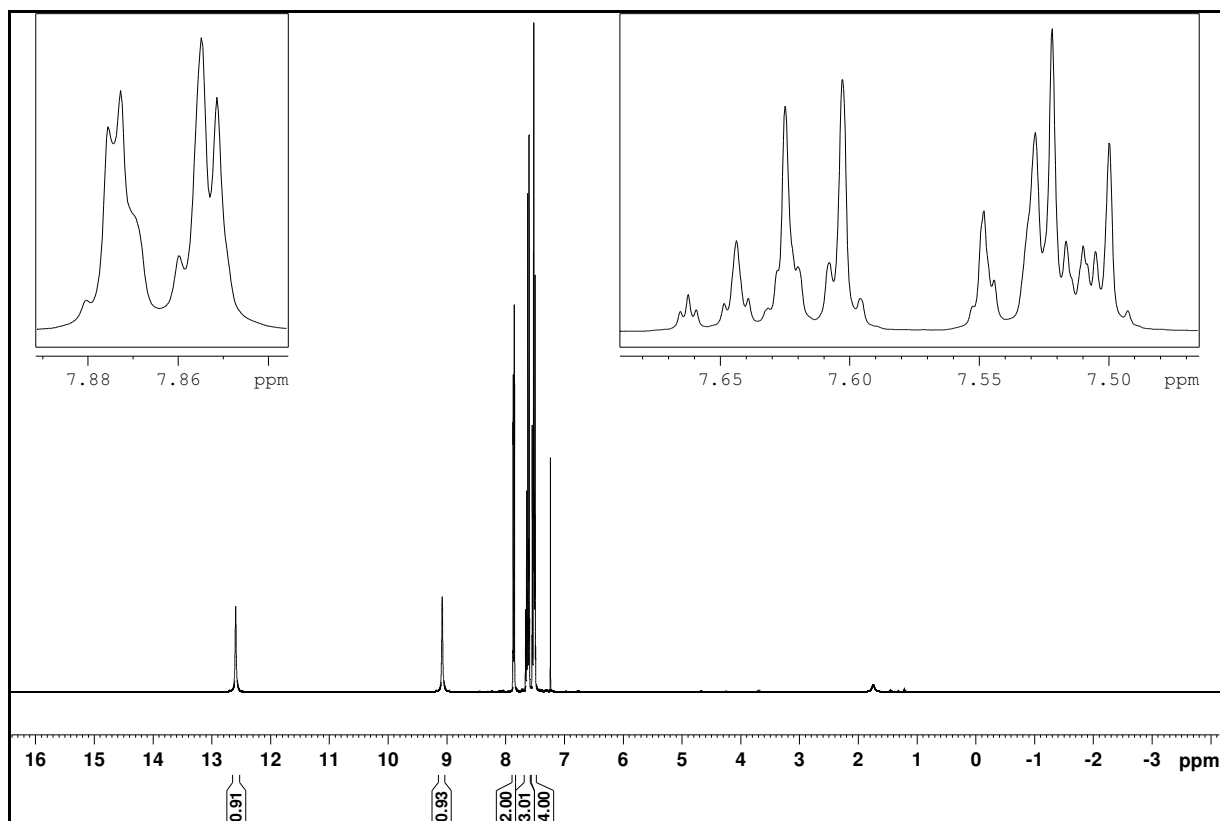


Figura 39. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃; 400 MHz) de 11a.

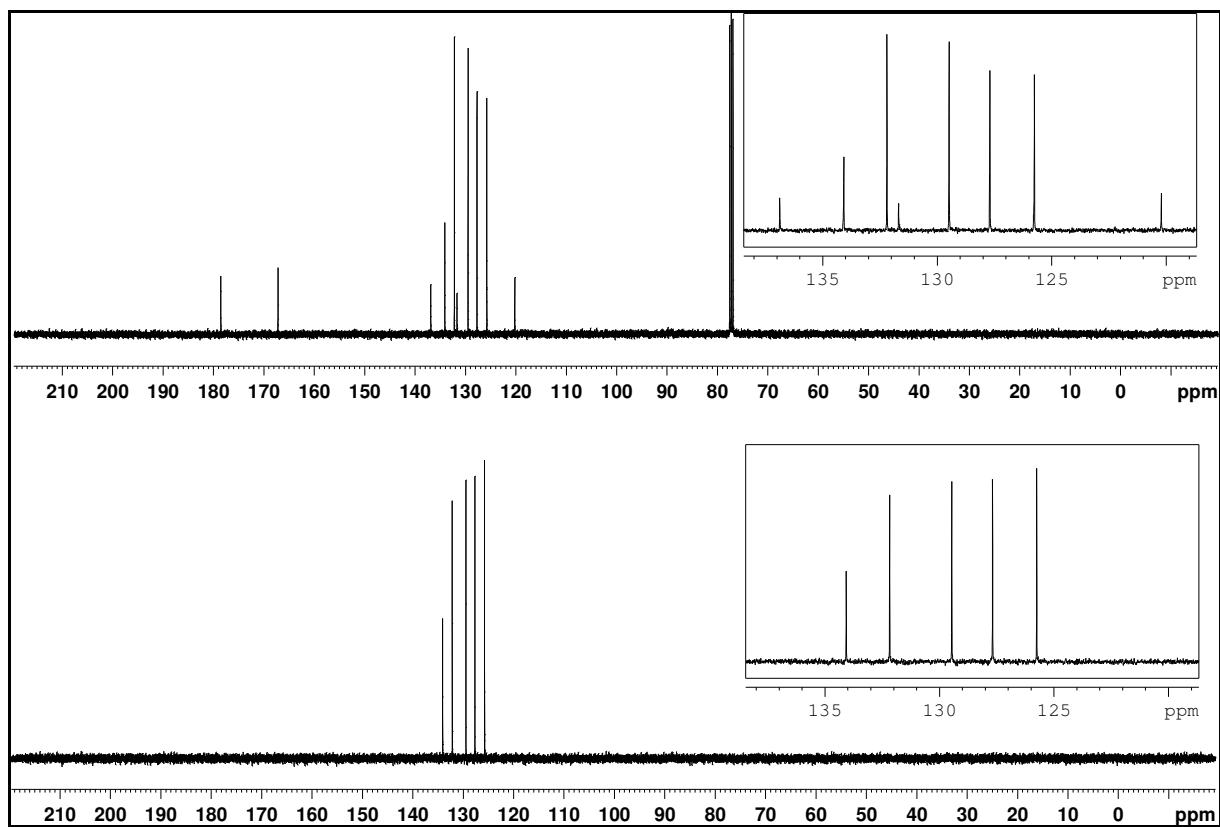


Figura 40. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 100 MHz) e DEPT 135 de **11a**.

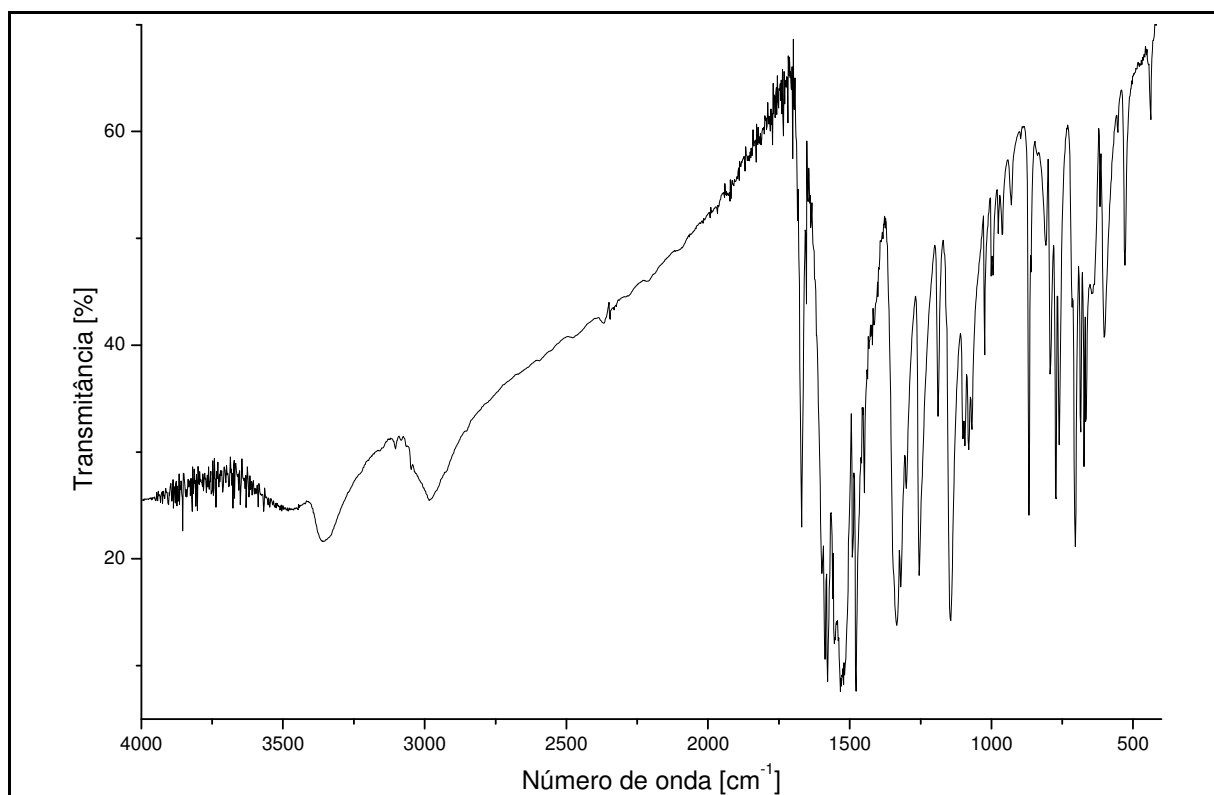


Figura 41. Espectro no IV (pastilha de KBr) de **12a**.

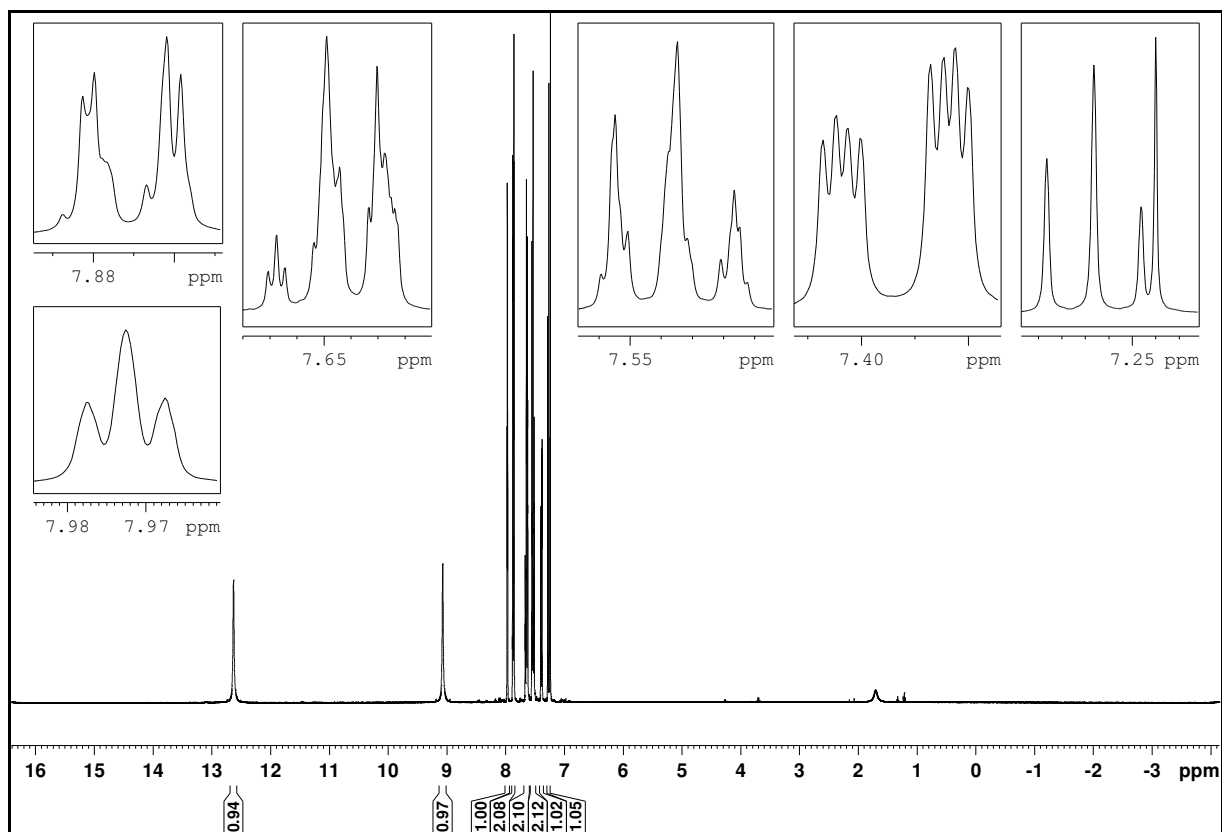


Figura 42. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) de 12a.

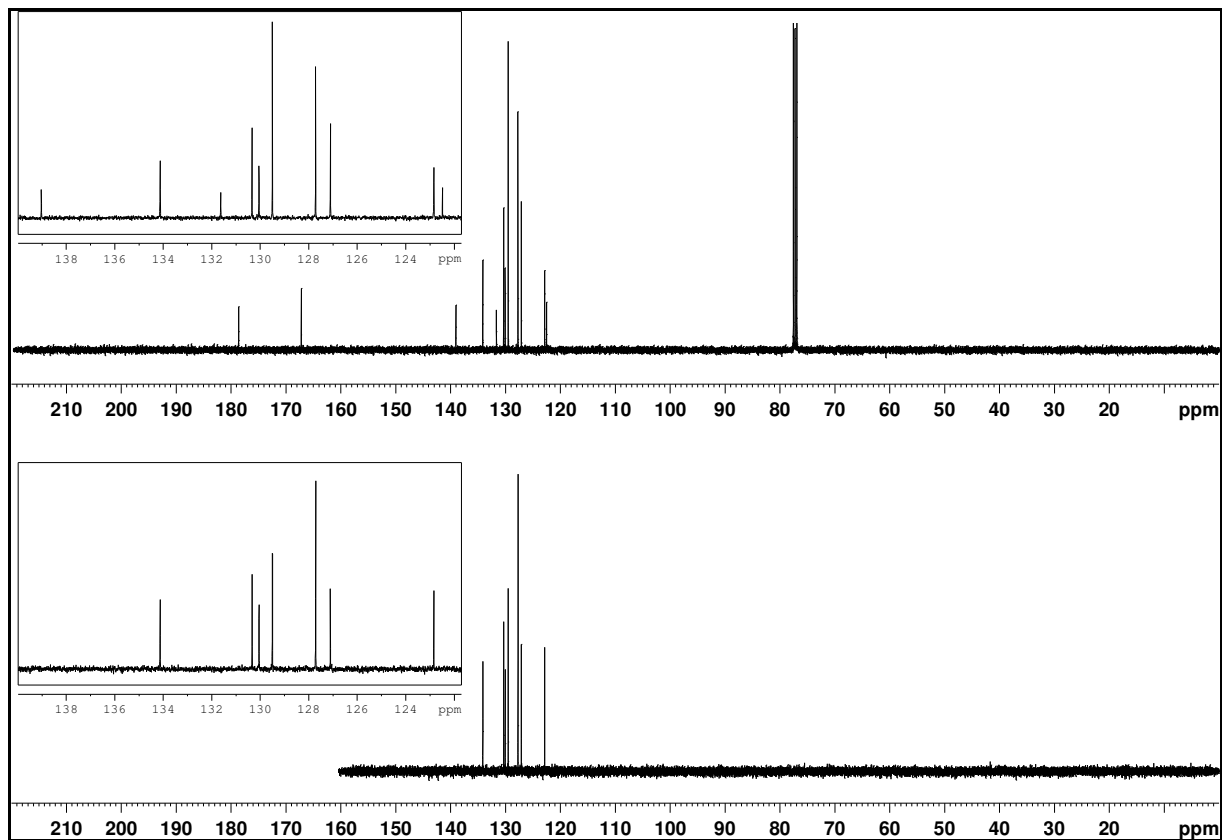


Figura 43. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 100 MHz) e DEPT 135 de 12a.

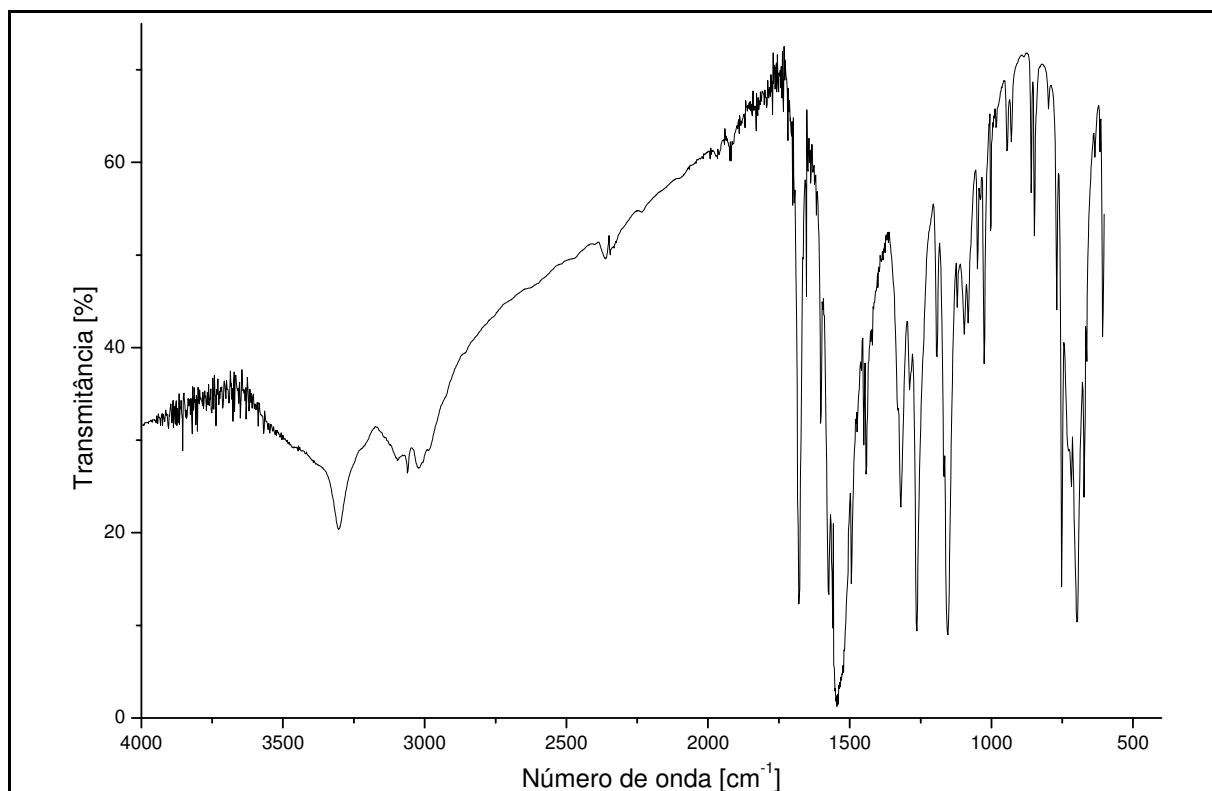


Figura 44. Espectro no IV (pastilha de KBr) de 13a.

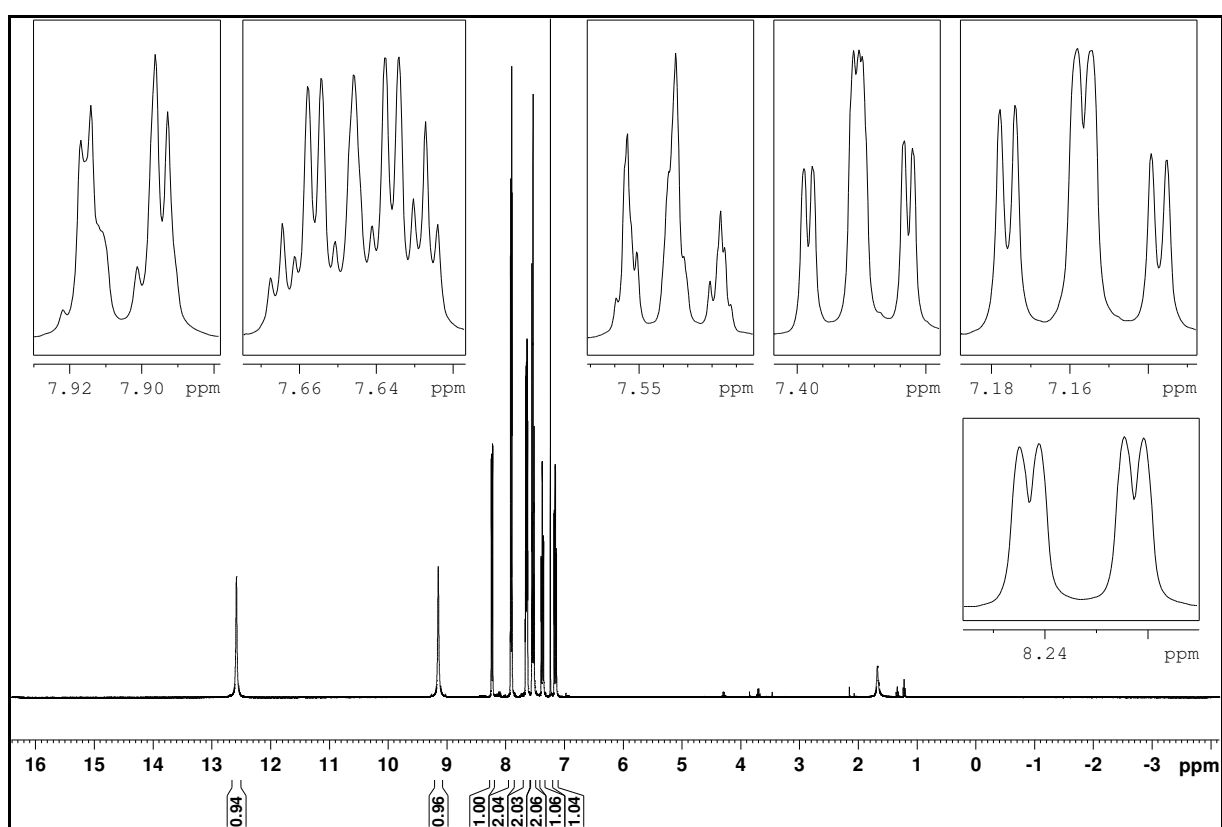


Figura 45. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃; 400 MHz) de 13a.

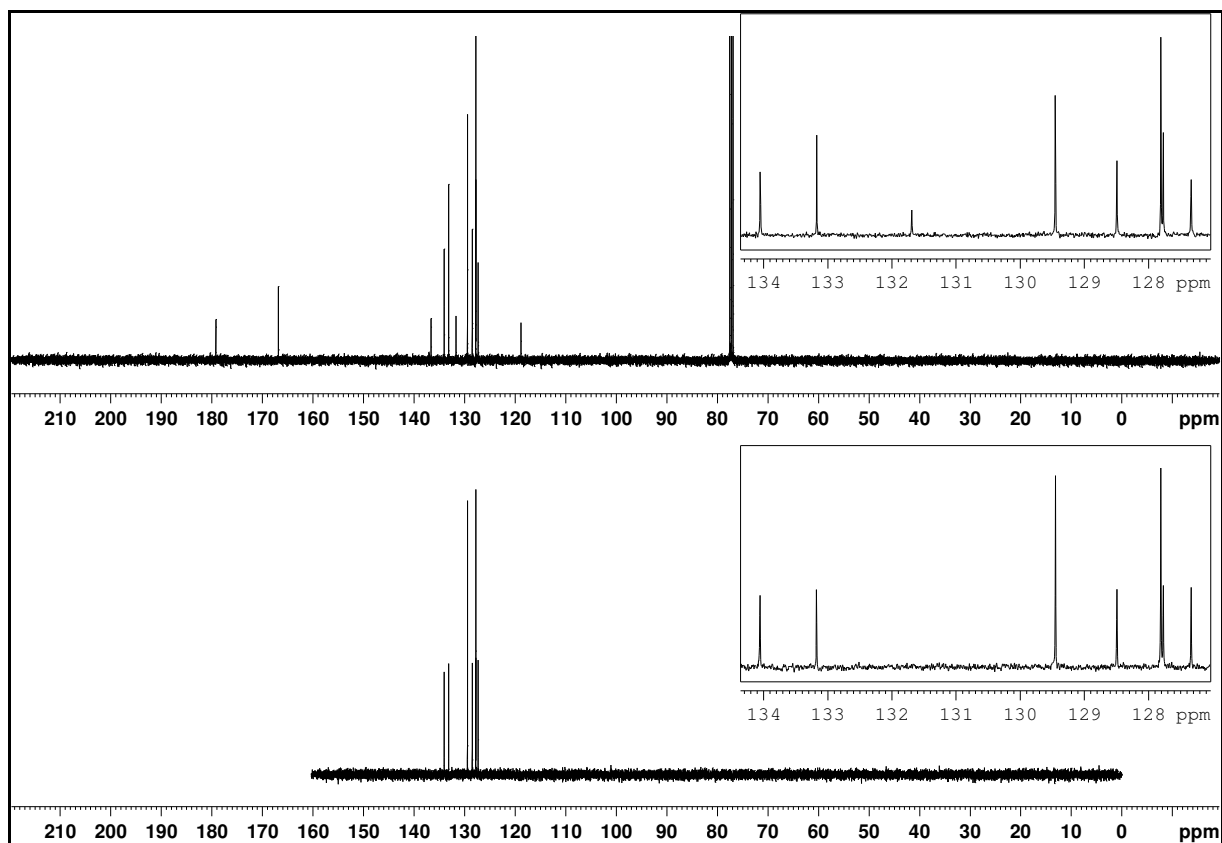


Figura 46. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 100 MHz) e DEPT 135 de **13a**.

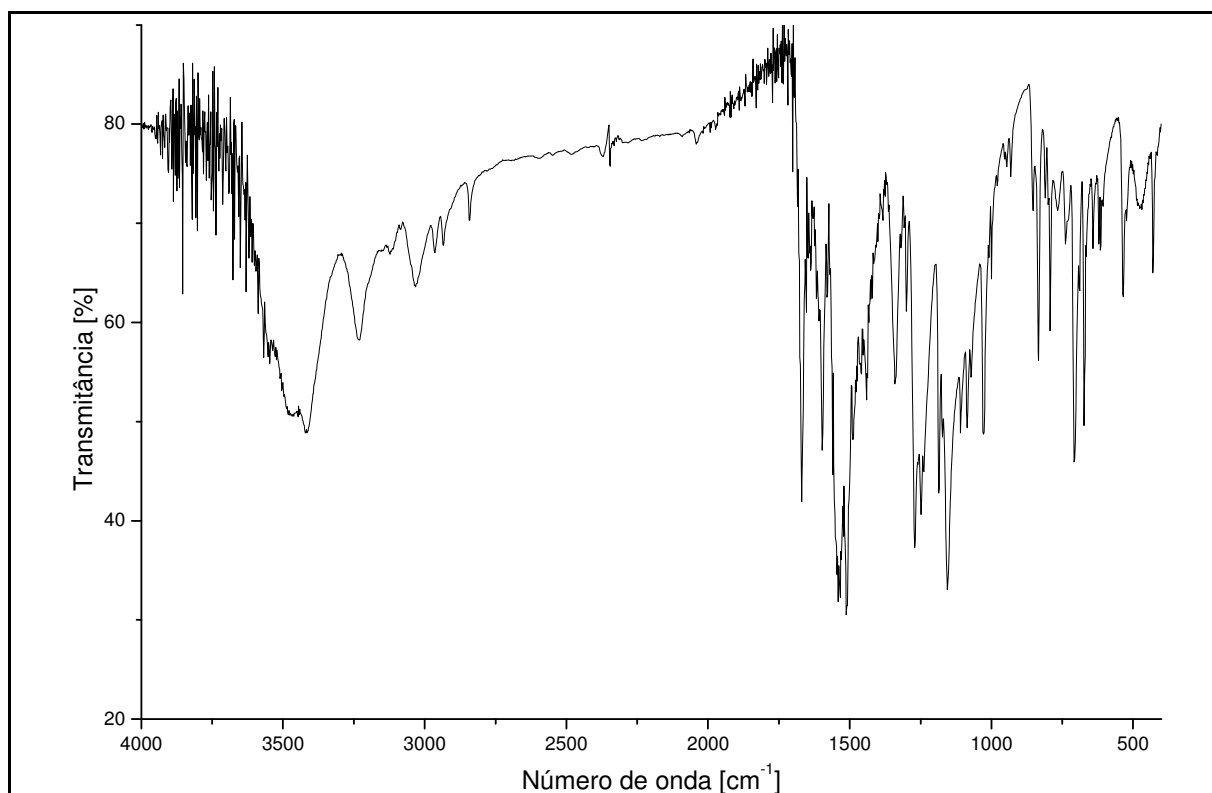


Figura 47. Espectro no IV (pastilha de KBr) de **14a**.

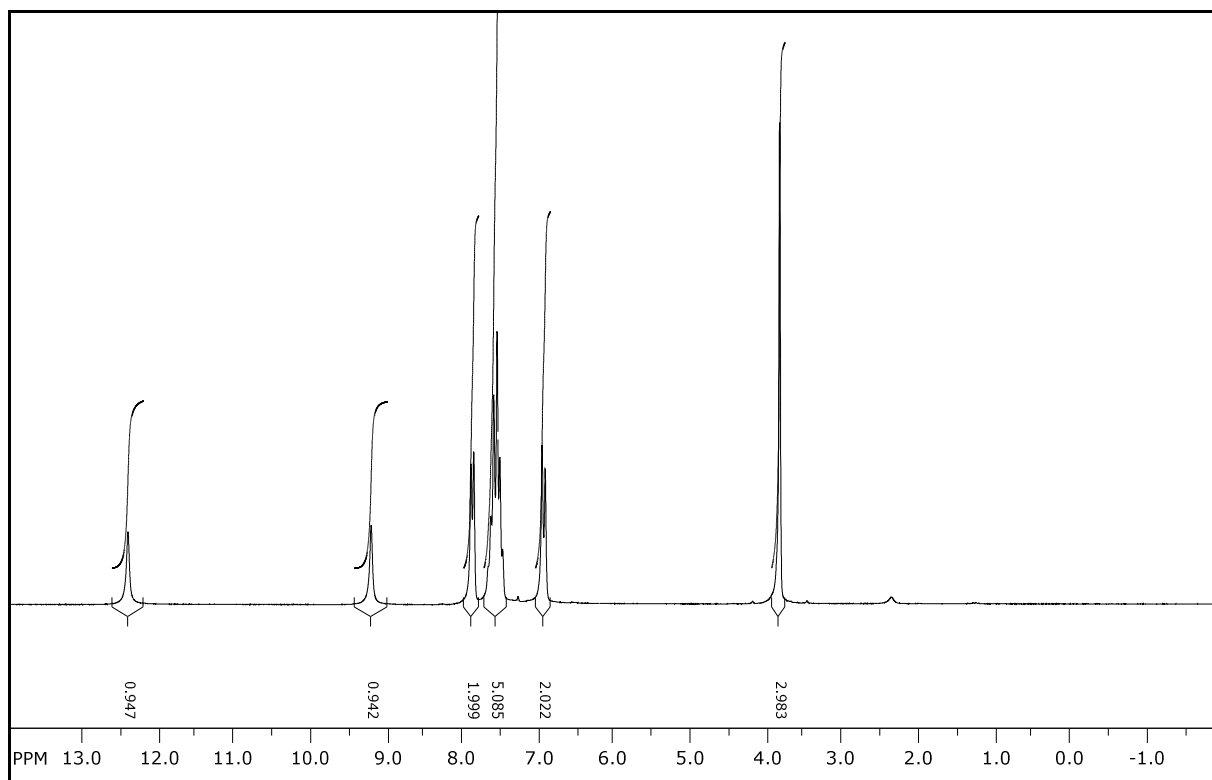


Figura 48. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz) de **14a**.

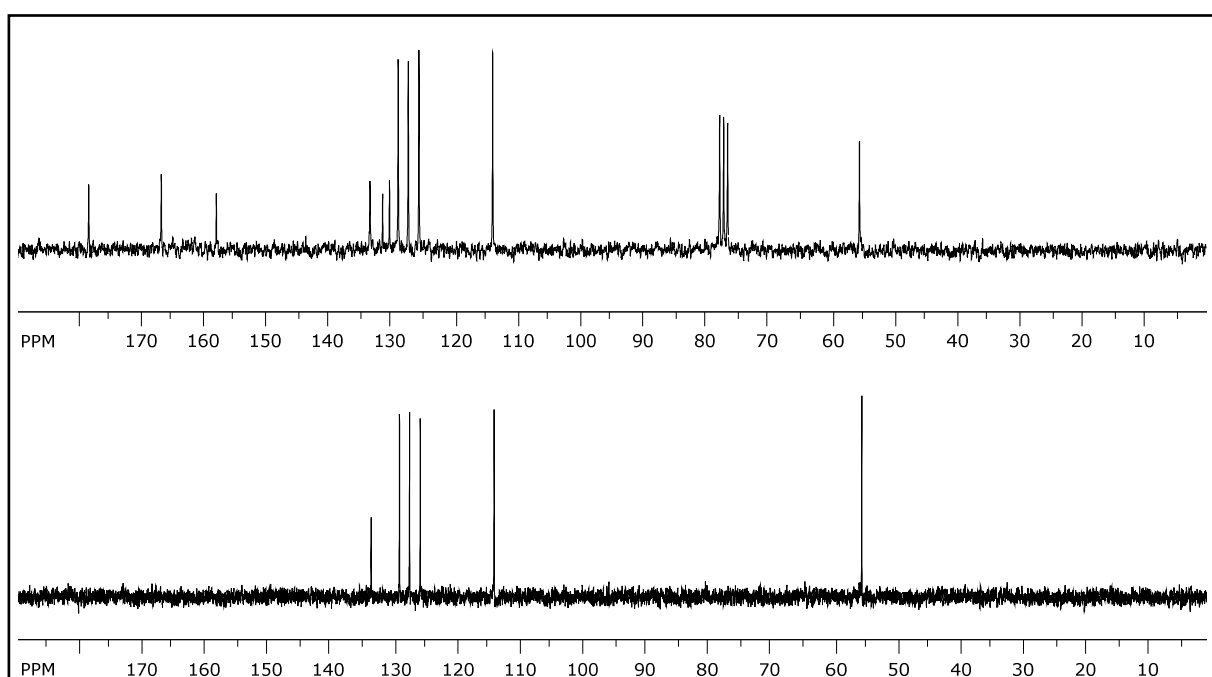


Figura 49. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 50 MHz) e DEPT 135 de **14a**.

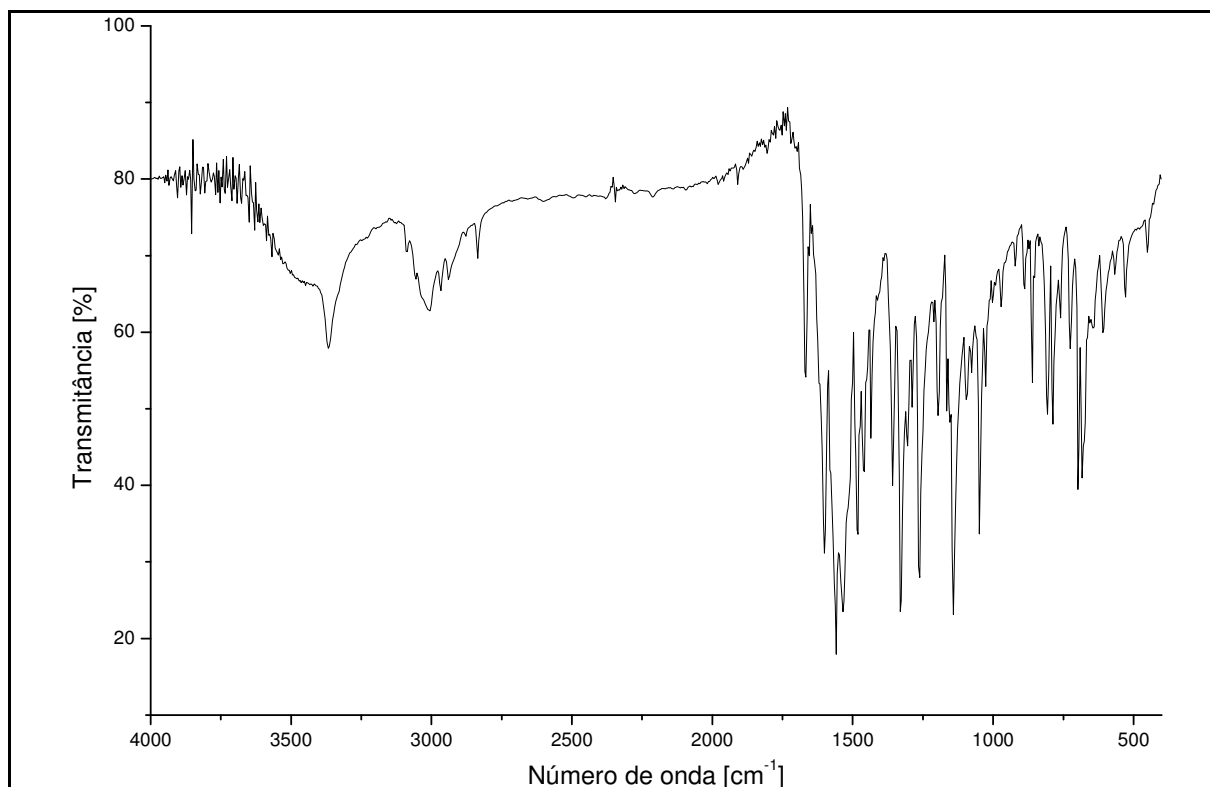


Figura 50. Espectro no IV (pastilha de KBr) de 15a.

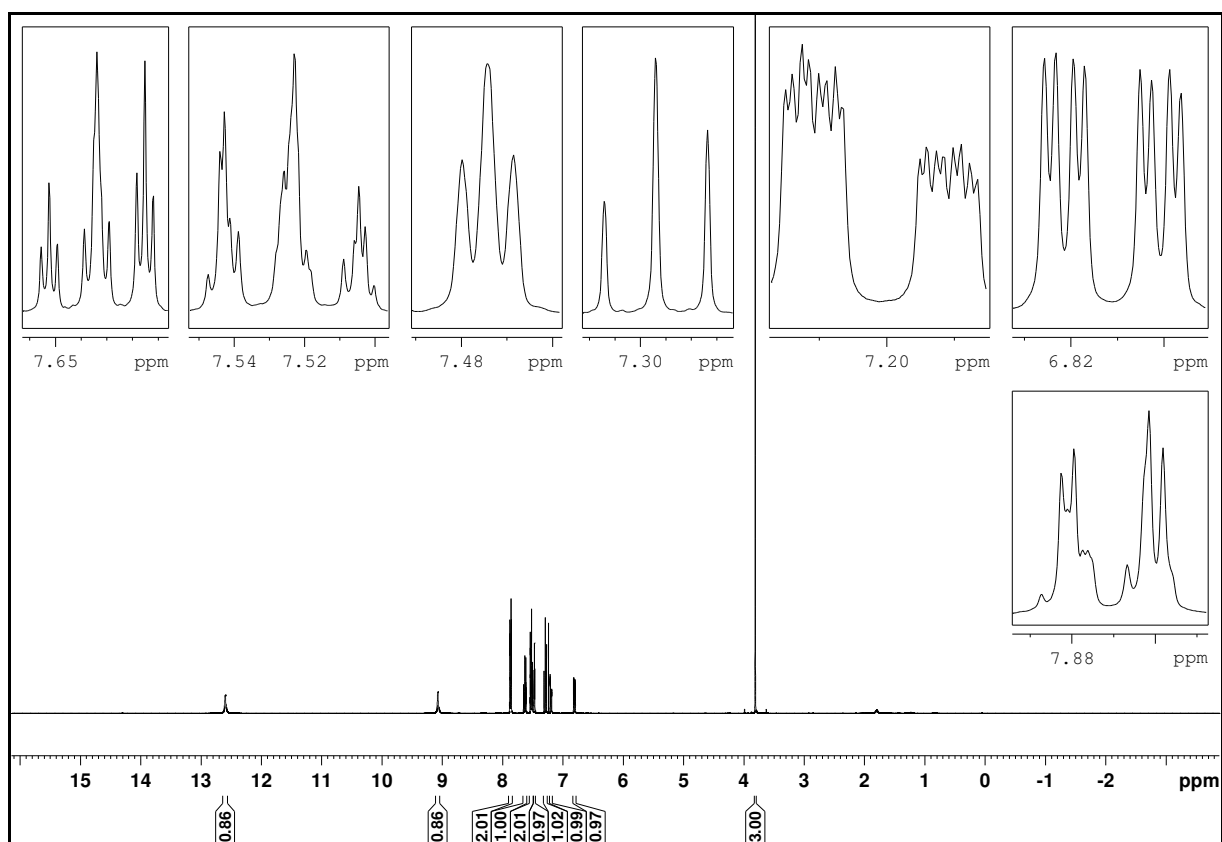


Figura 51. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃; 400 MHz) de 15a.

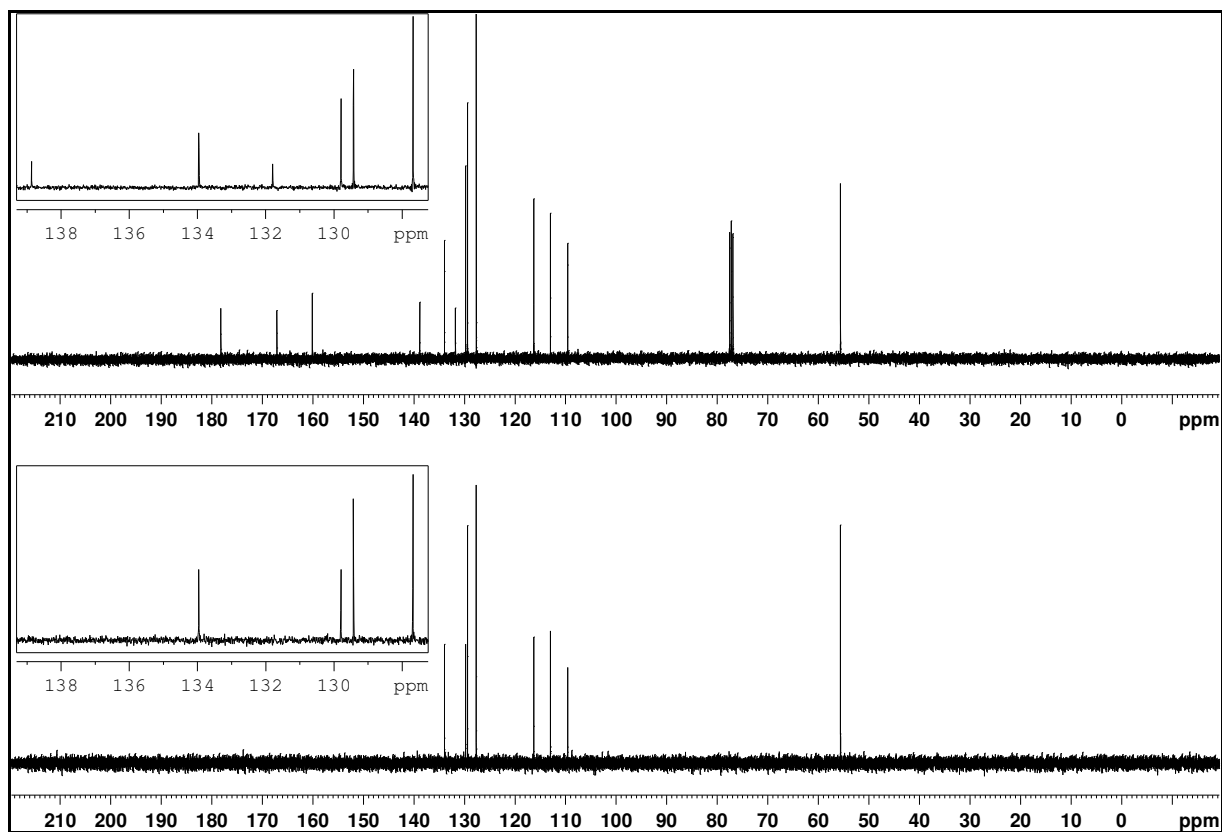


Figura 52. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 100 MHz) e DEPT 135 de **15a**.

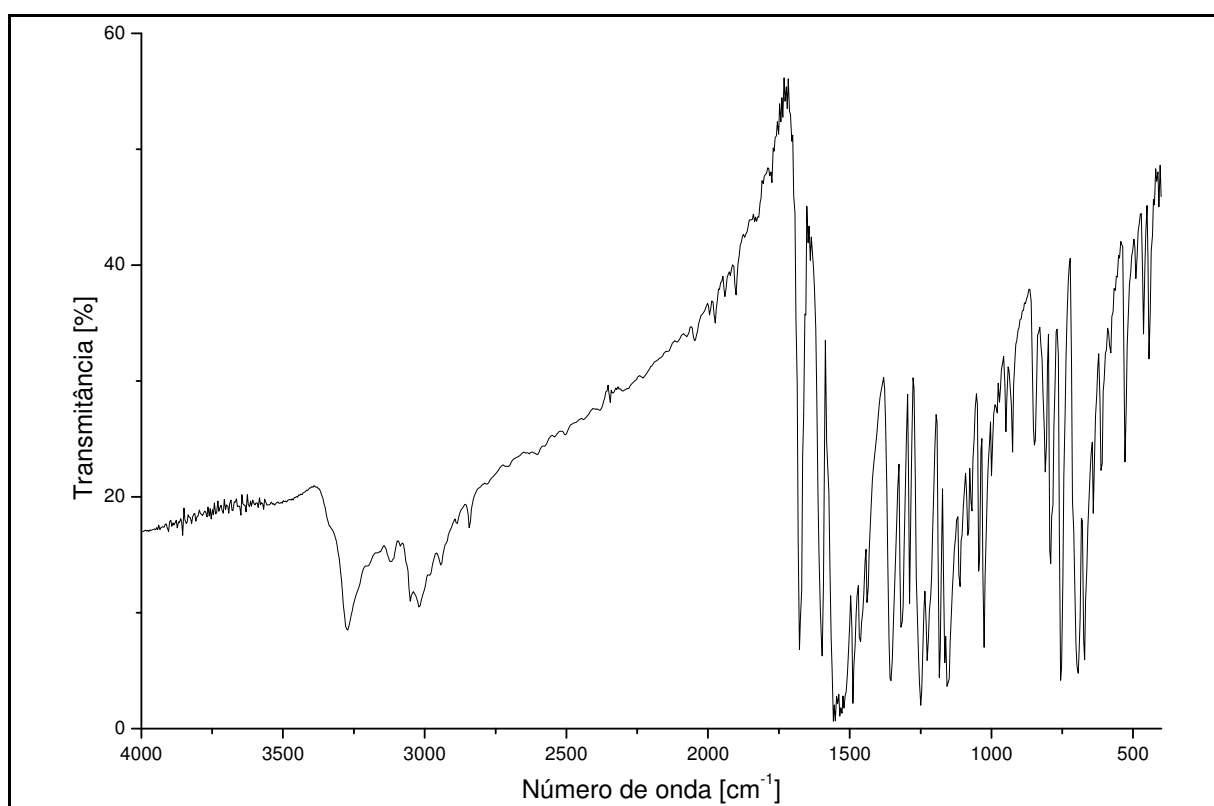


Figura 53. Espectro no IV (pastilha de KBr) de **16a**.

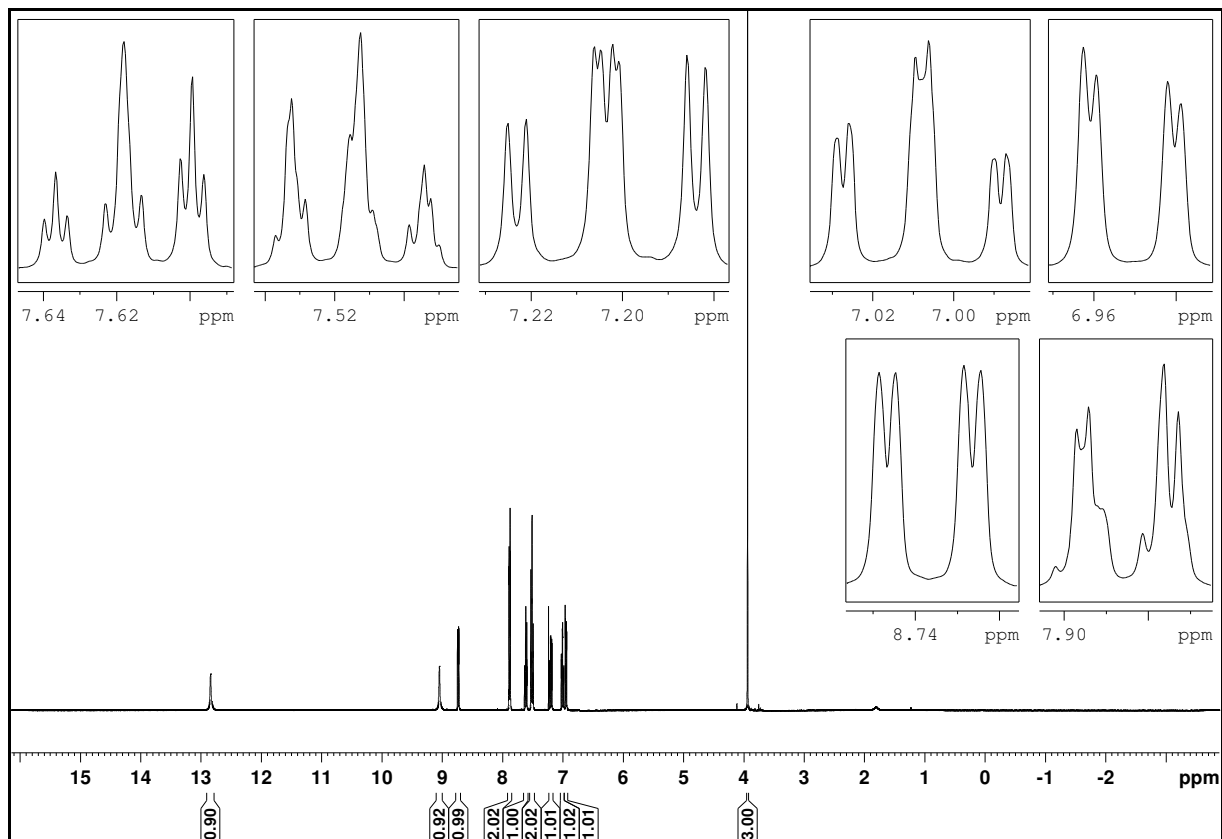


Figura 54. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) de **16a**.

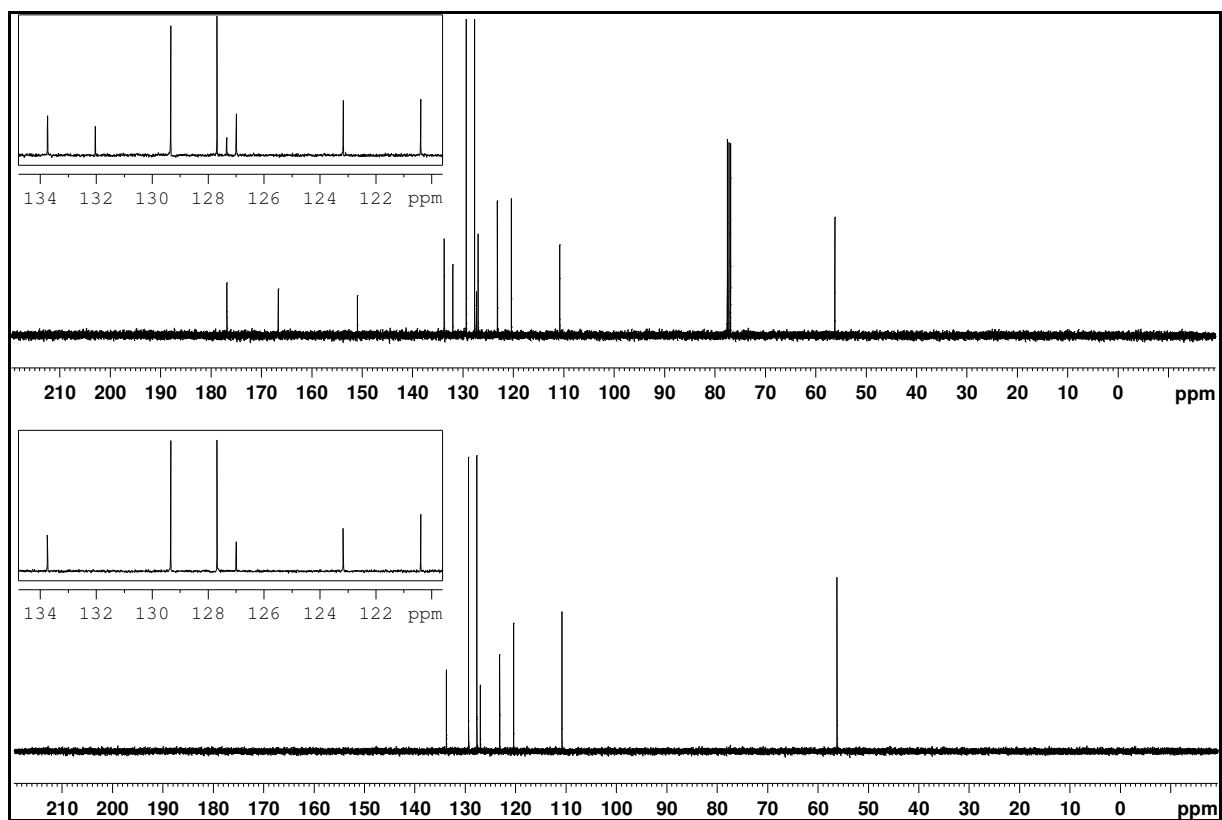


Figura 55. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 100 MHz) e DEPT 135 de **16a**.

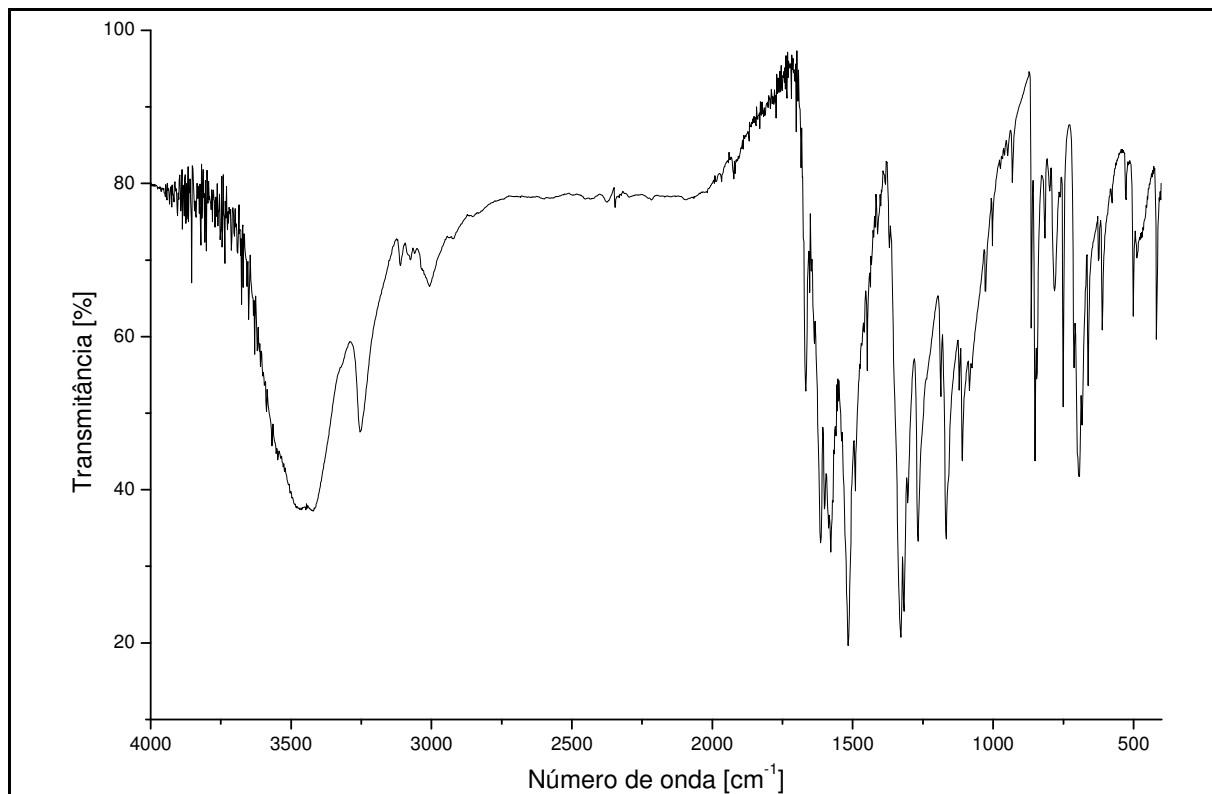


Figura 56. Espectro no IV (pastilha de KBr) de 17a.

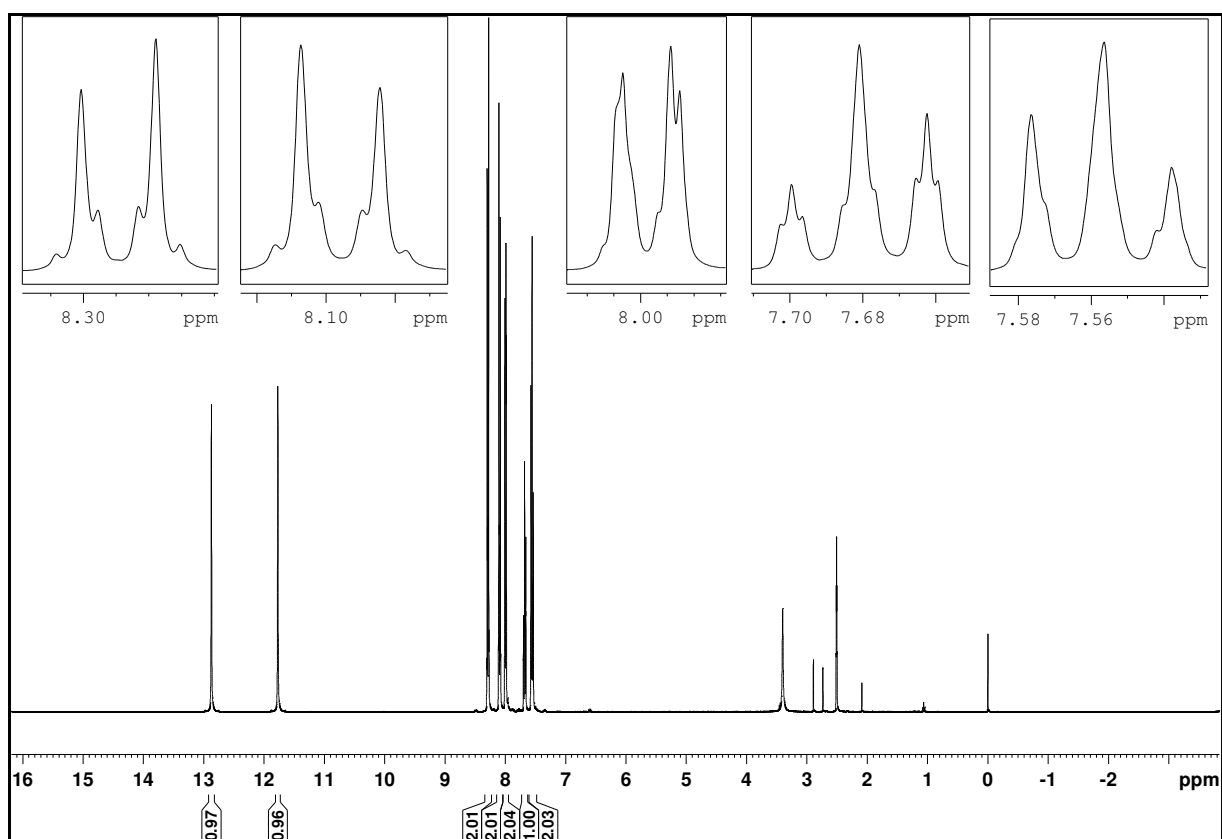


Figura 57. Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆; 400 MHz) de 17a.

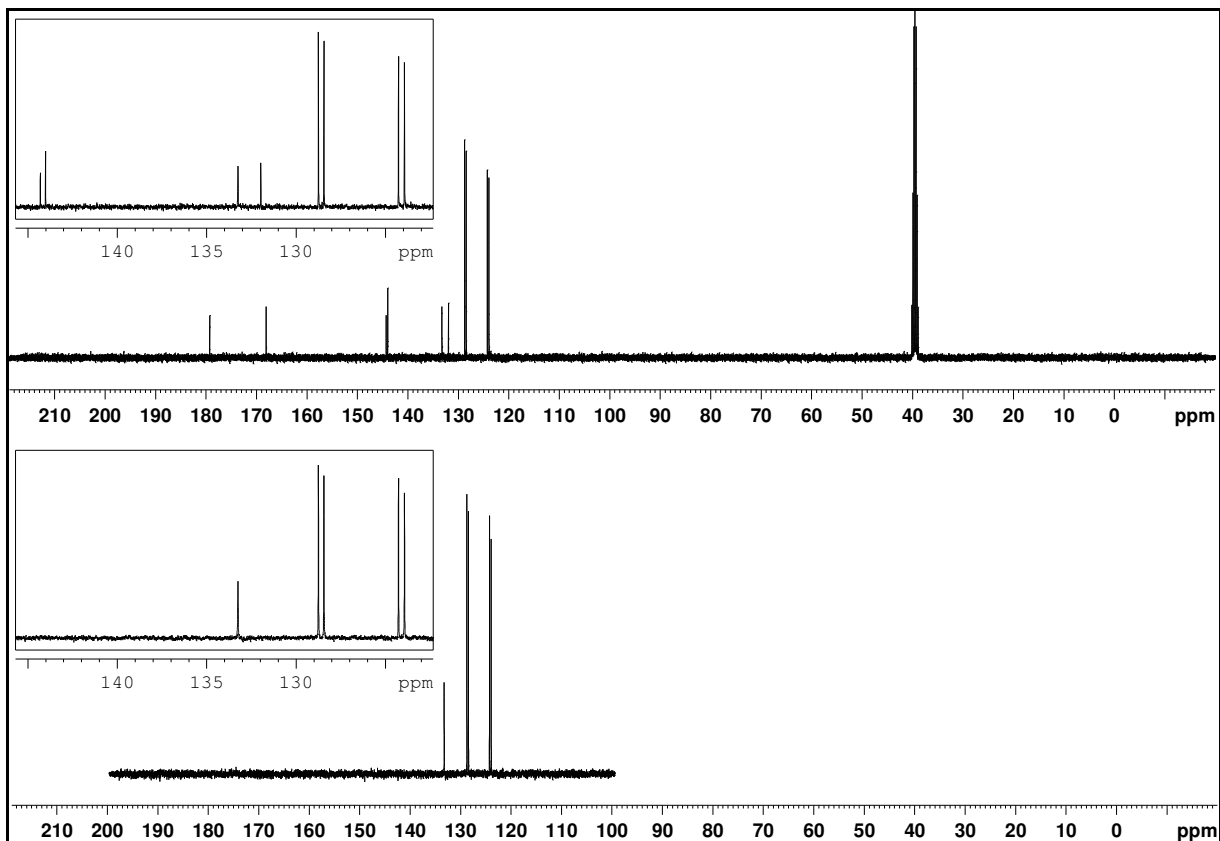


Figura 58. Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 100 MHz) e DEPT 135 de 17a.

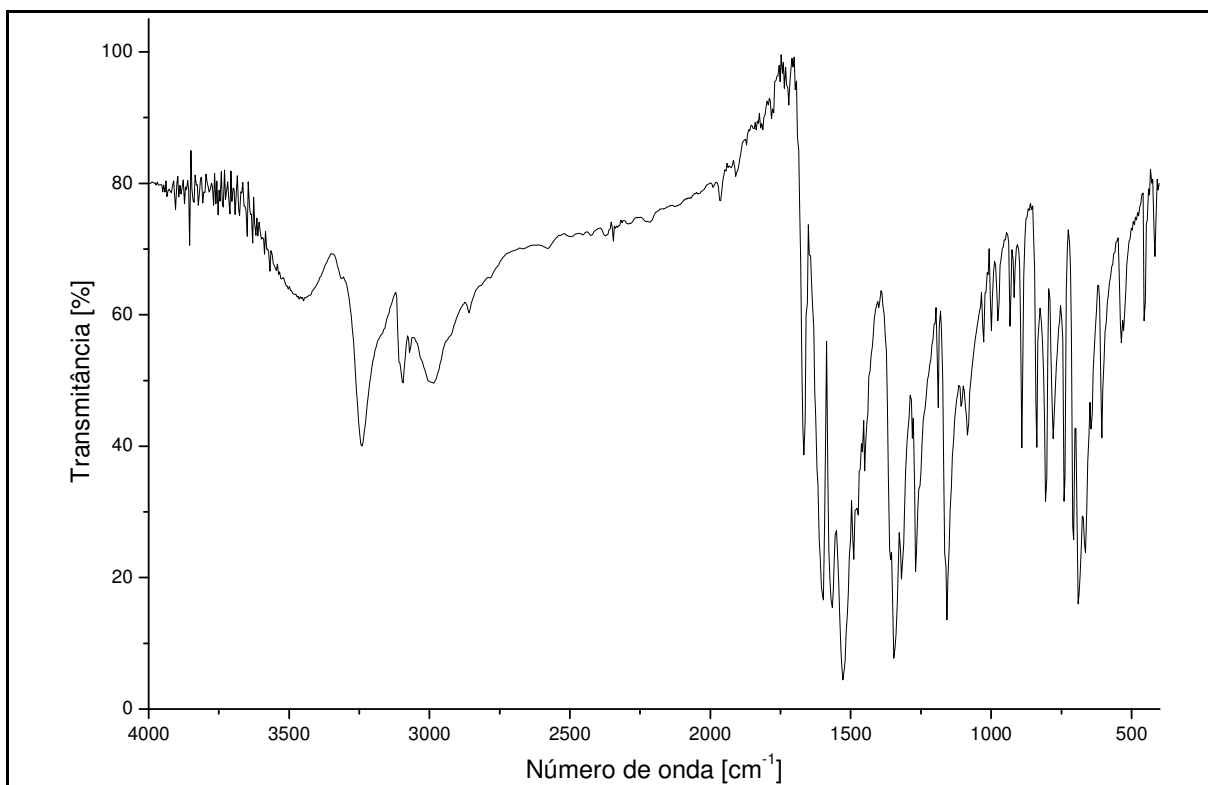


Figura 59. Espectro no IV (pastilha de KBr) de 18a.

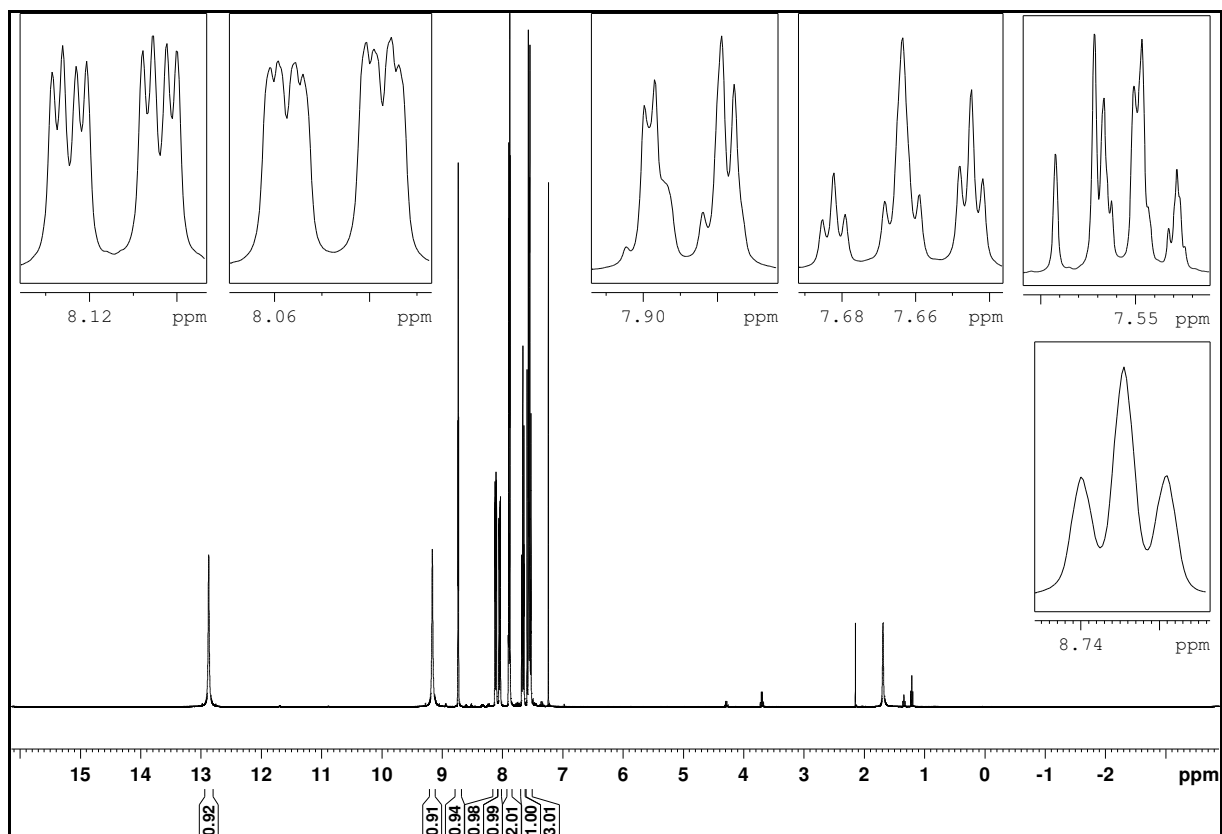


Figura 60. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) de **18a**.

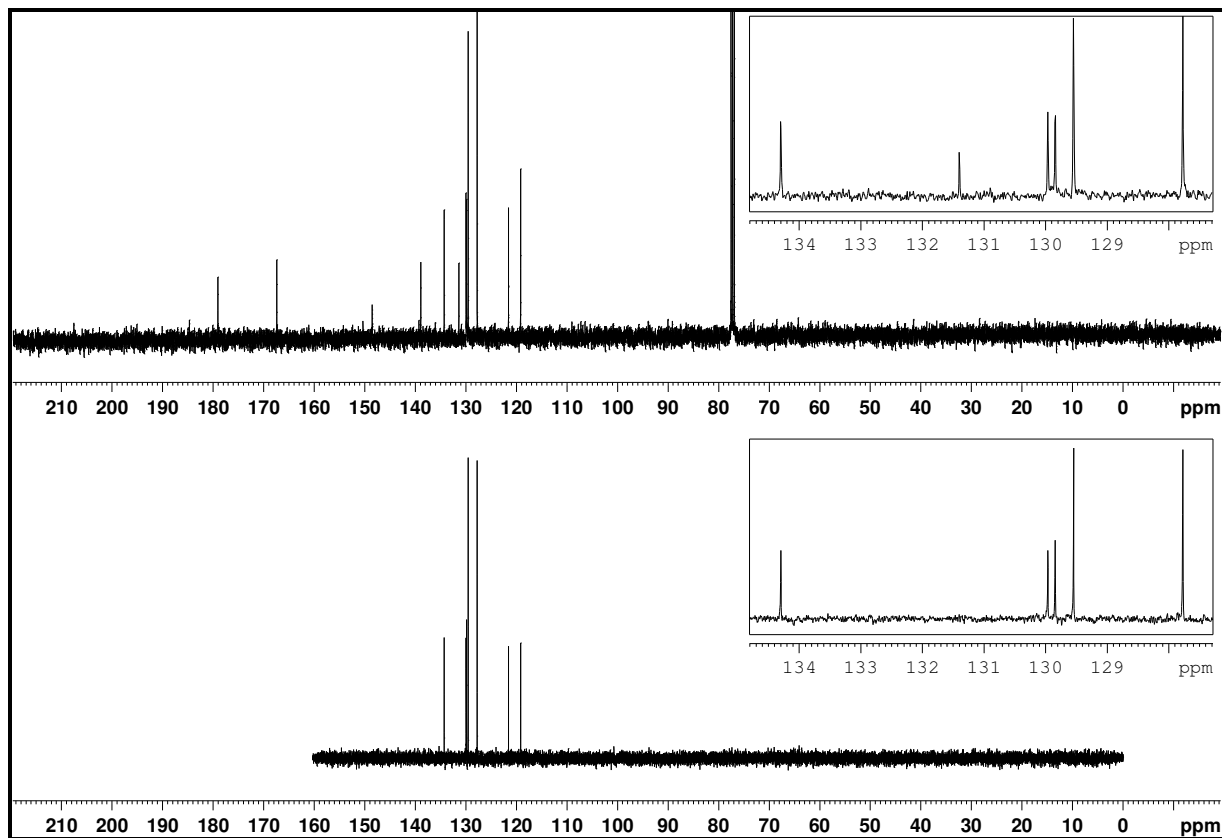


Figura 61. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 100 MHz) e DEPT 135 de **18a**.

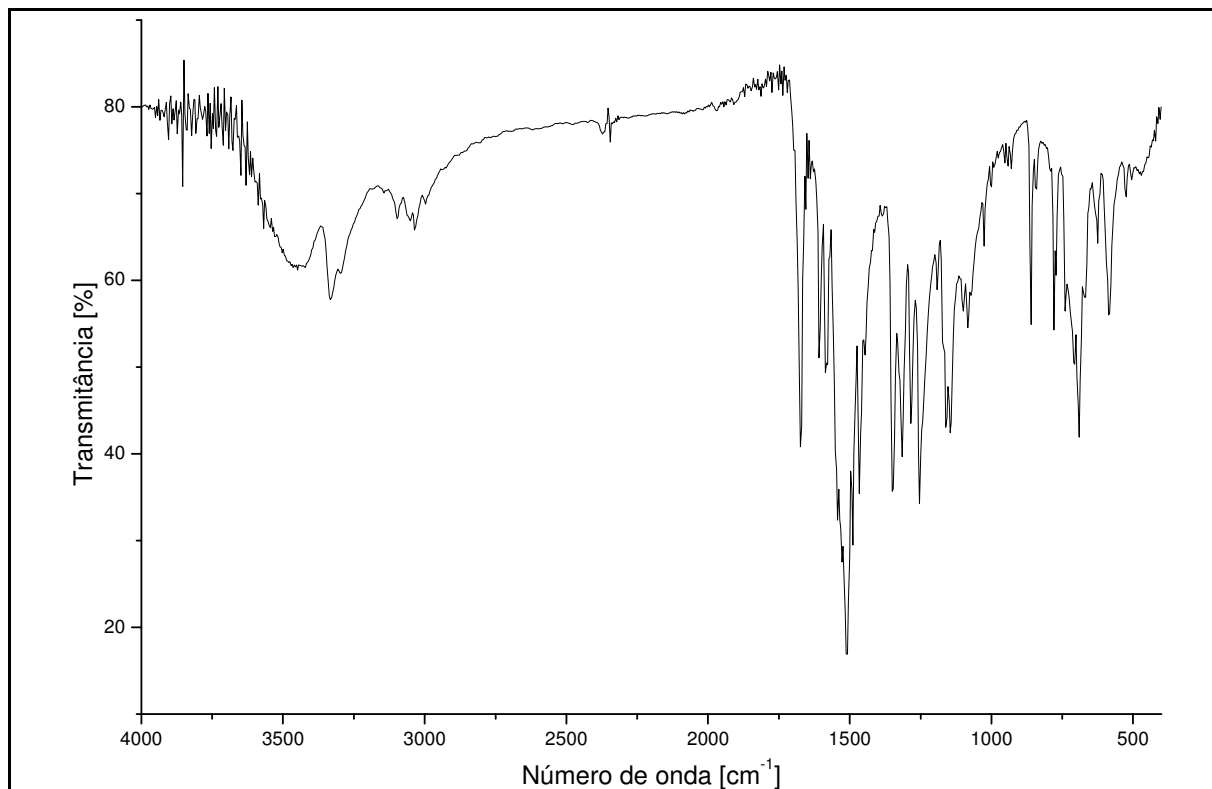


Figura 62. Espectro no IV (pastilha de KBr) de 19a.

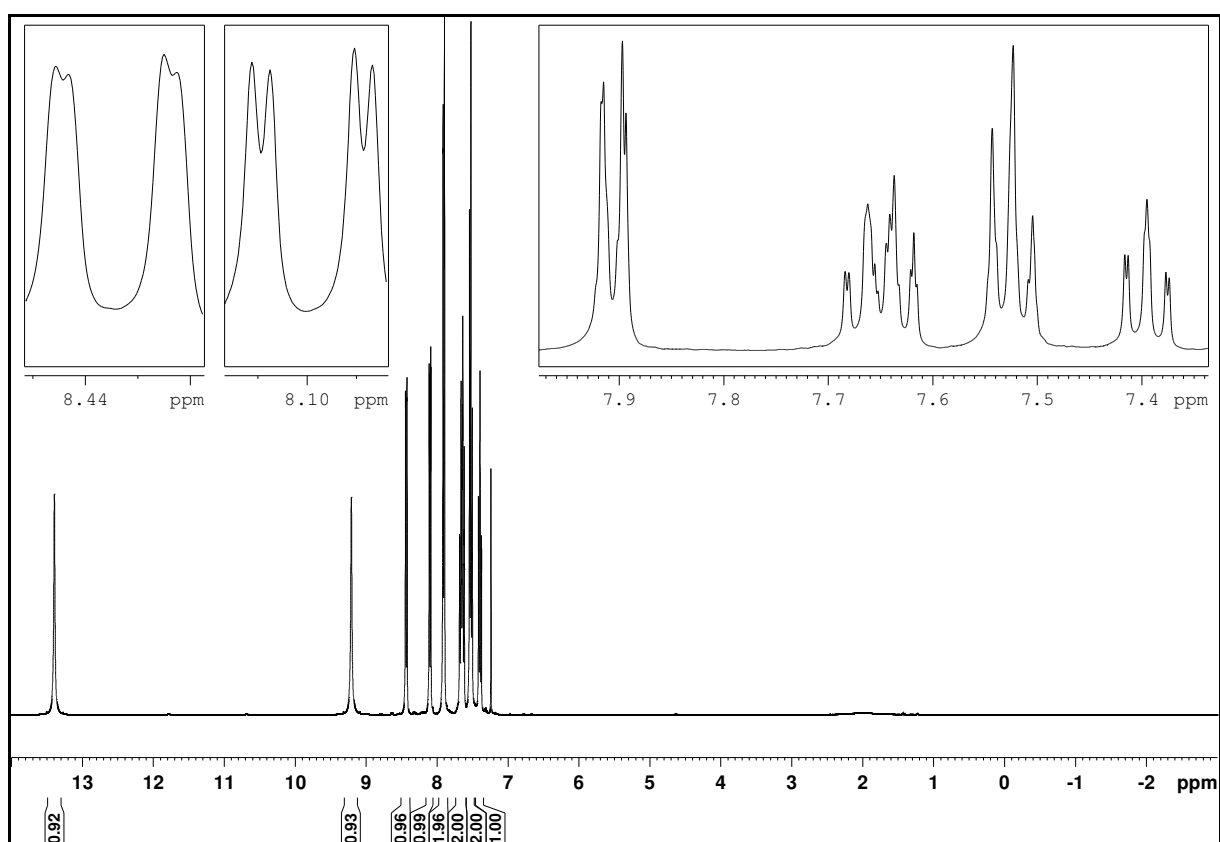


Figura 63. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃; 400 MHz) de 19a.

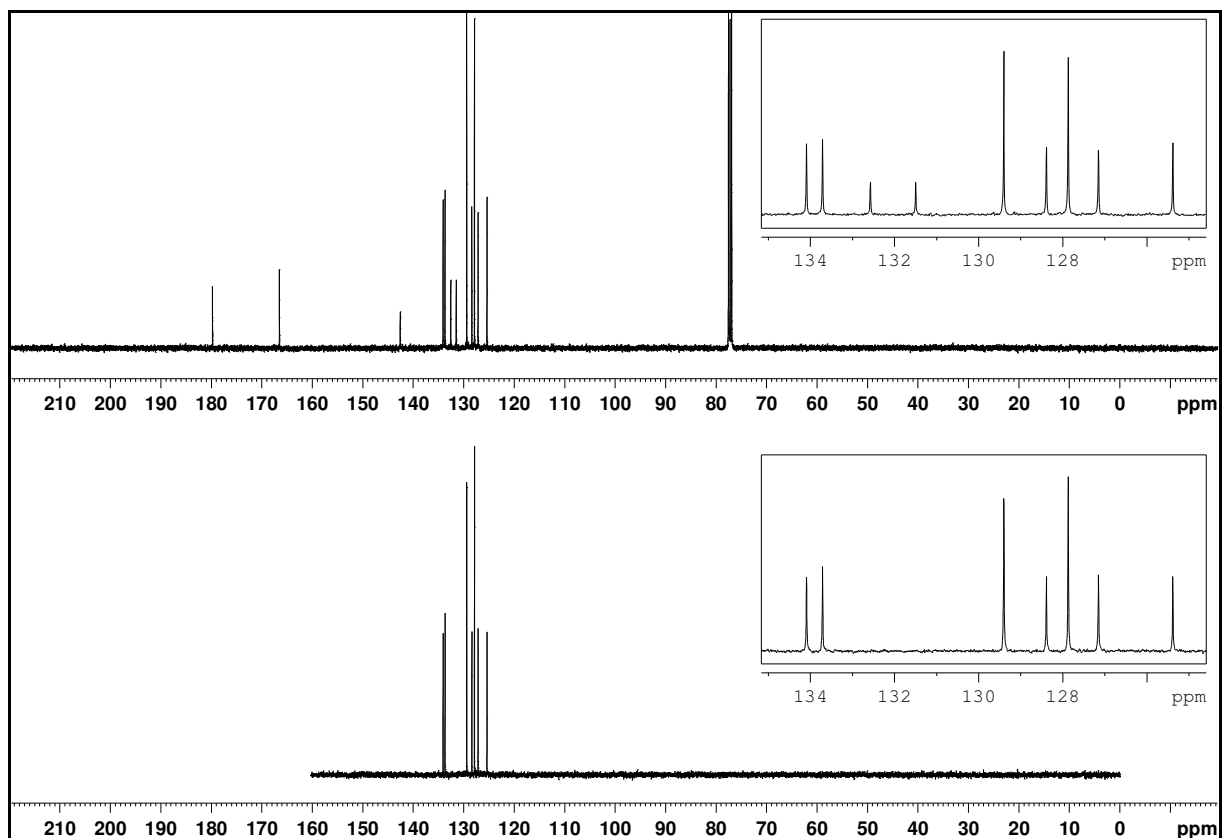


Figura 64. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 100 MHz) e DEPT 135 de **19a**.

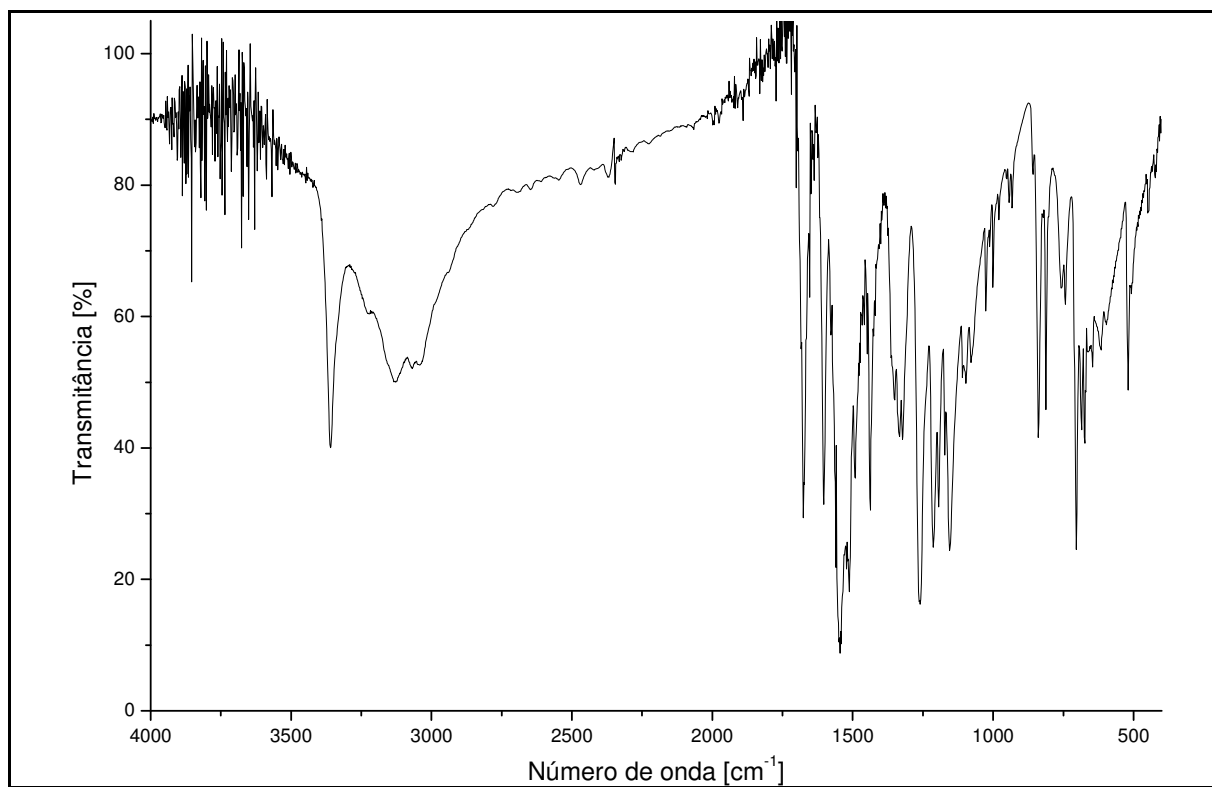


Figura 65. Espectro no IV (pastilha de KBr) de **20a**.

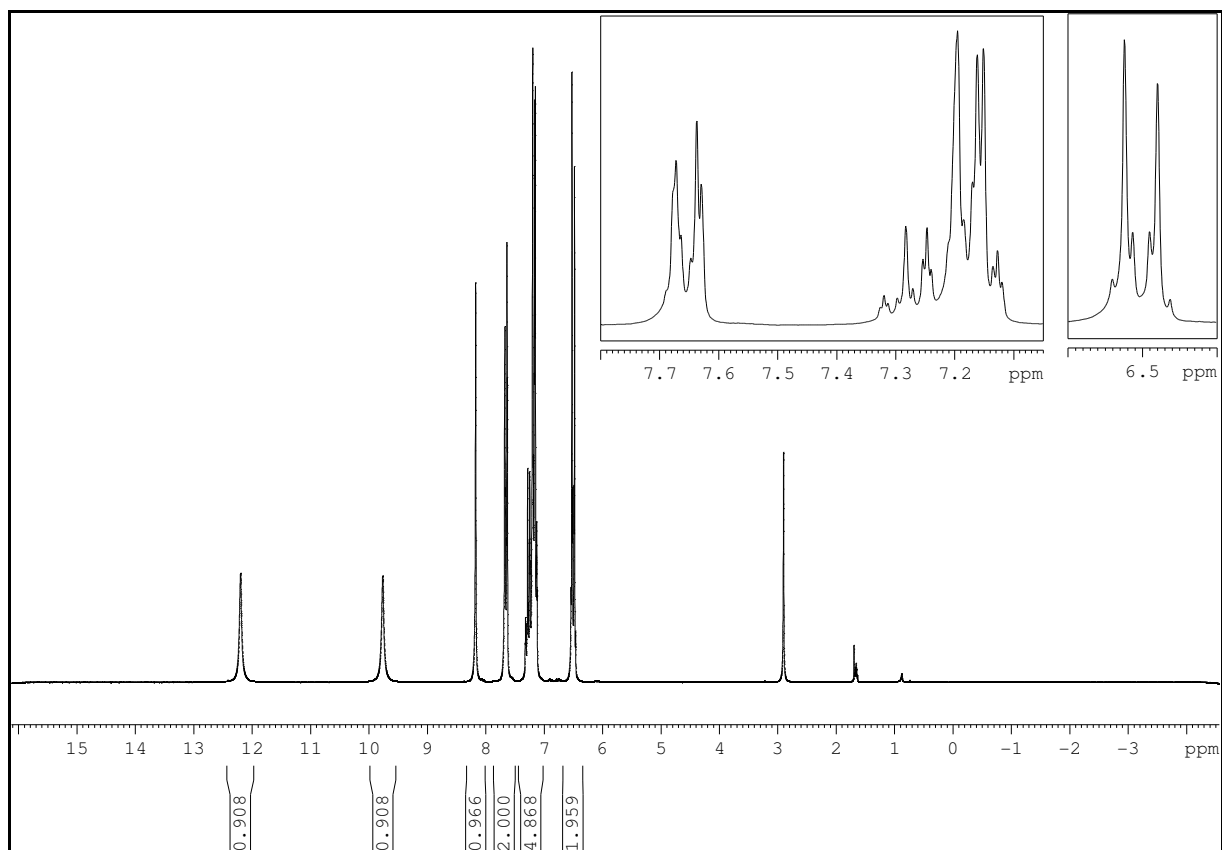


Figura 66. Espectro de RMN de ^1H (Acetona- d_6 ; 200 MHz) de 20a.

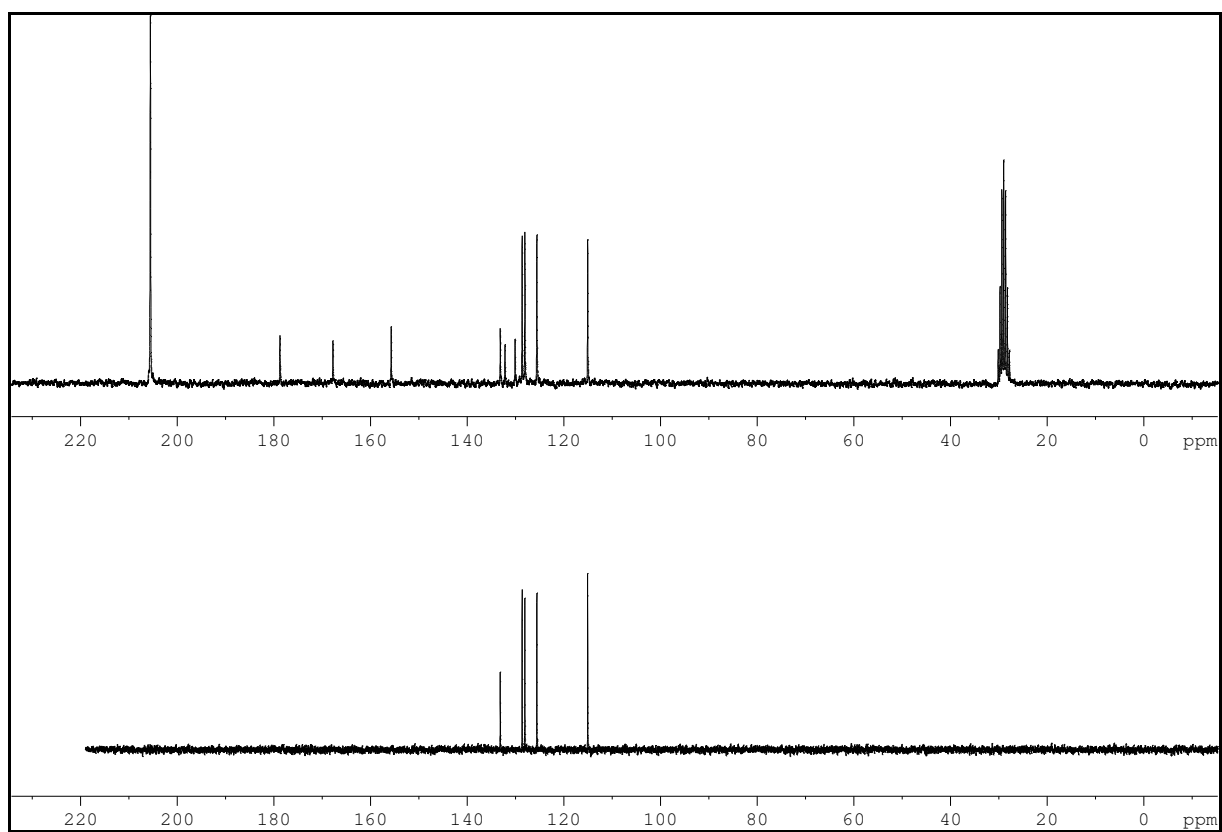


Figura 67. Espectro de RMN de ^{13}C (Acetona- d_6 ; 50 MHz) e DEPT 135 de 20a.

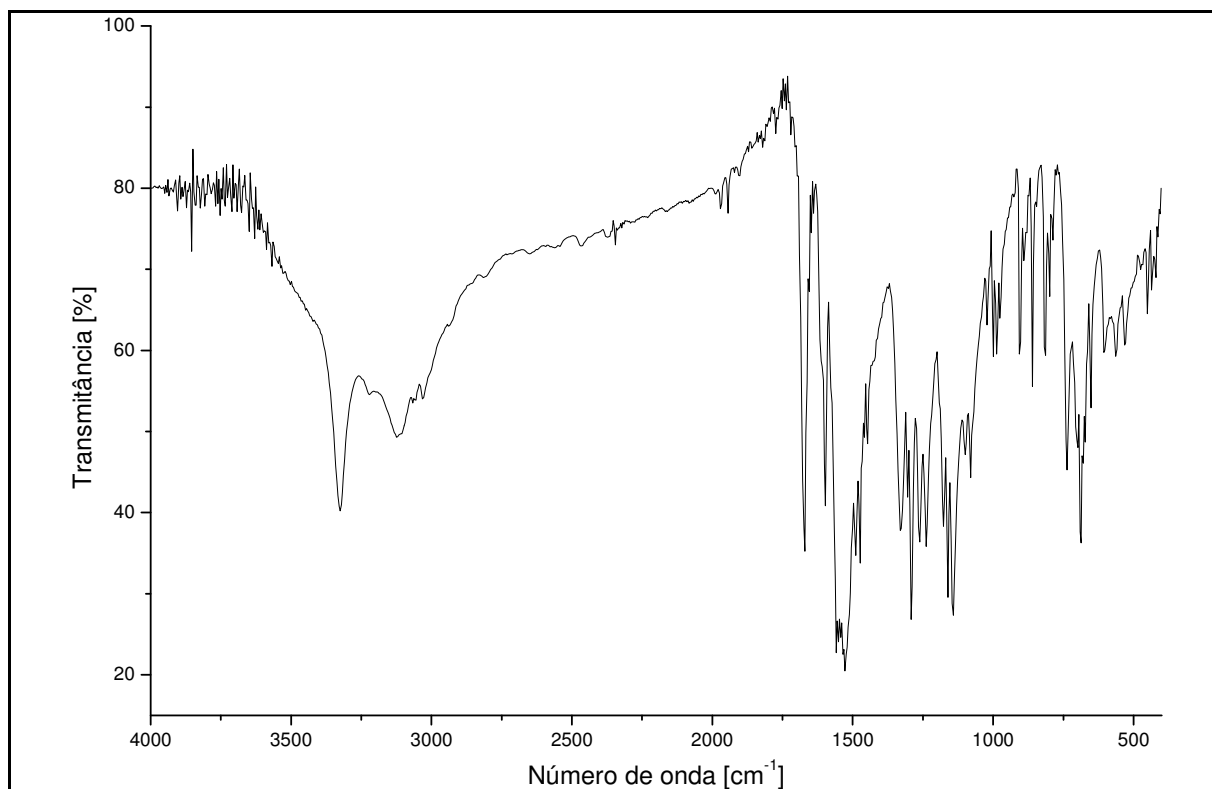


Figura 68. Espectro no IV (pastilha de KBr) de 21a.

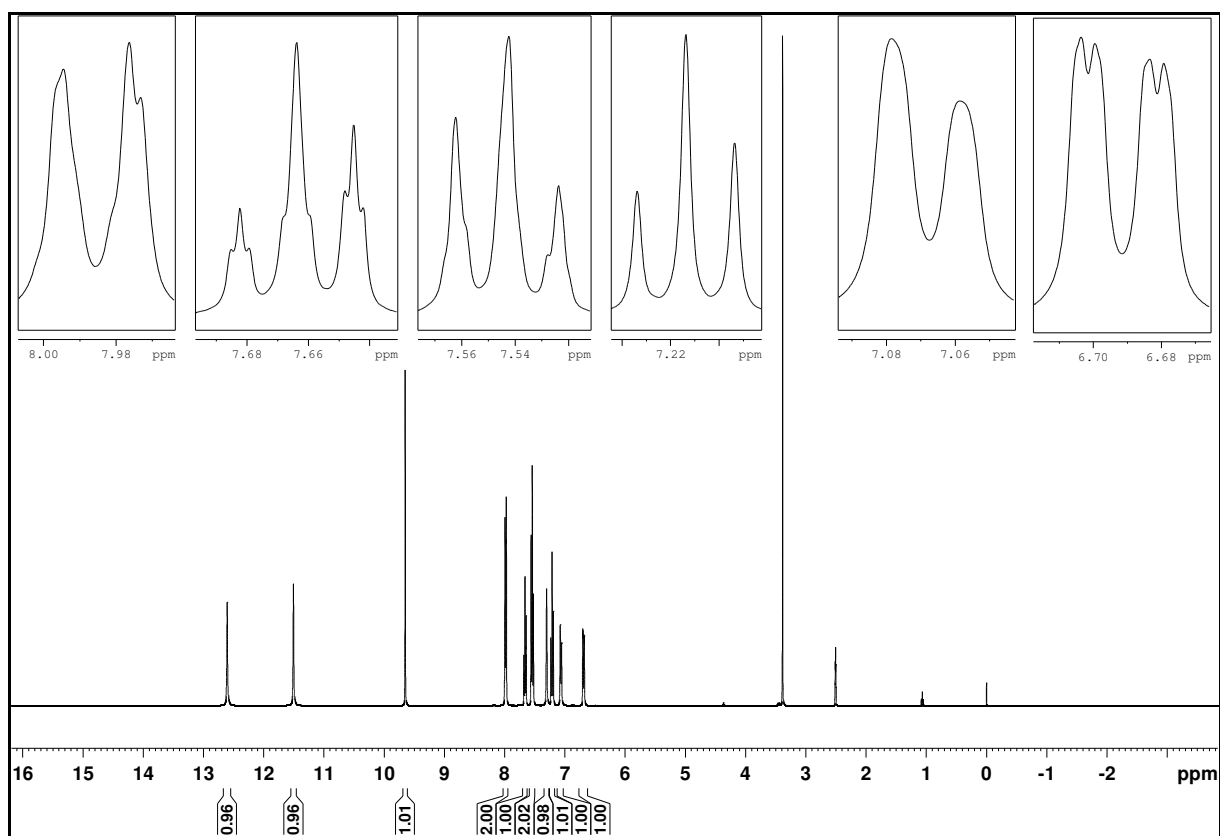


Figura 69. Espectro de RMN de ¹H (DMSO-d₆; 400 MHz) de 21a.

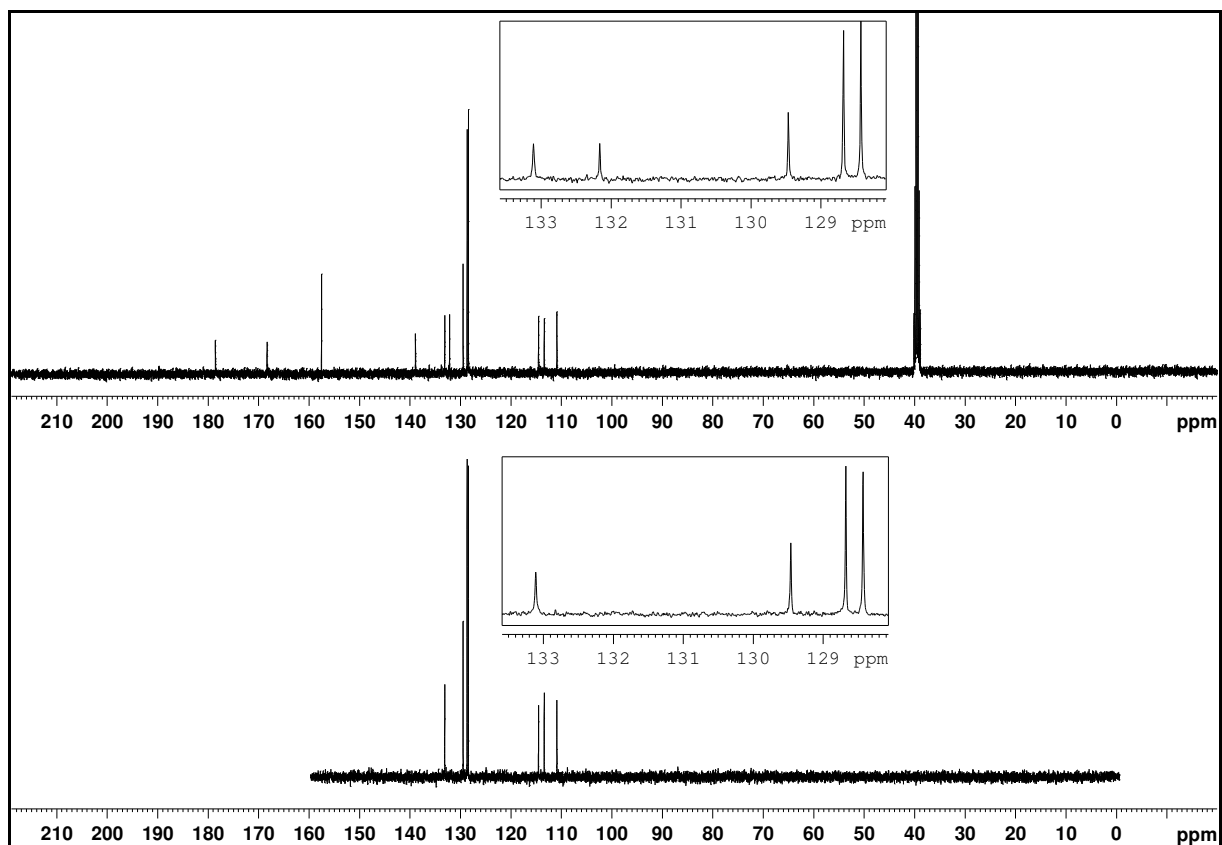


Figura 70. Espectro de RMN de ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$; 100 MHz) e DEPT 135 de **21a**.

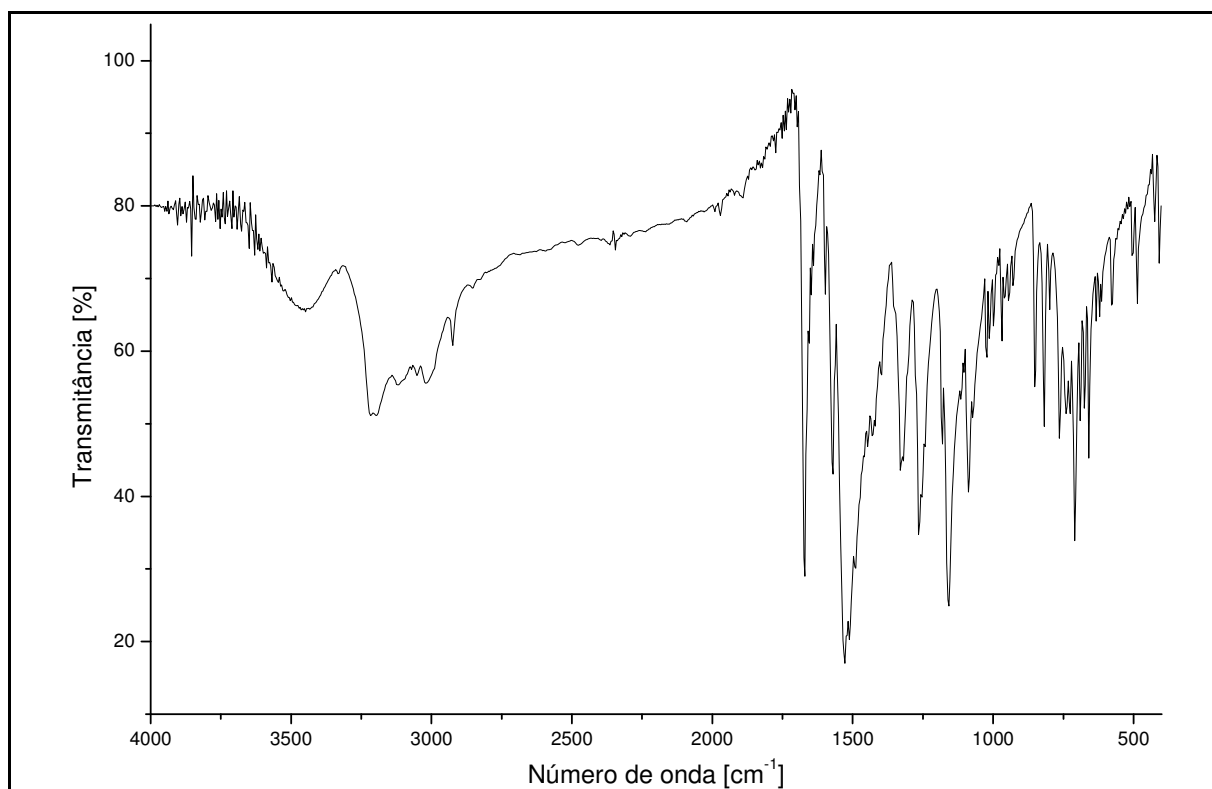


Figura 71. Espectro no IV (pastilha de KBr) de **22a**.

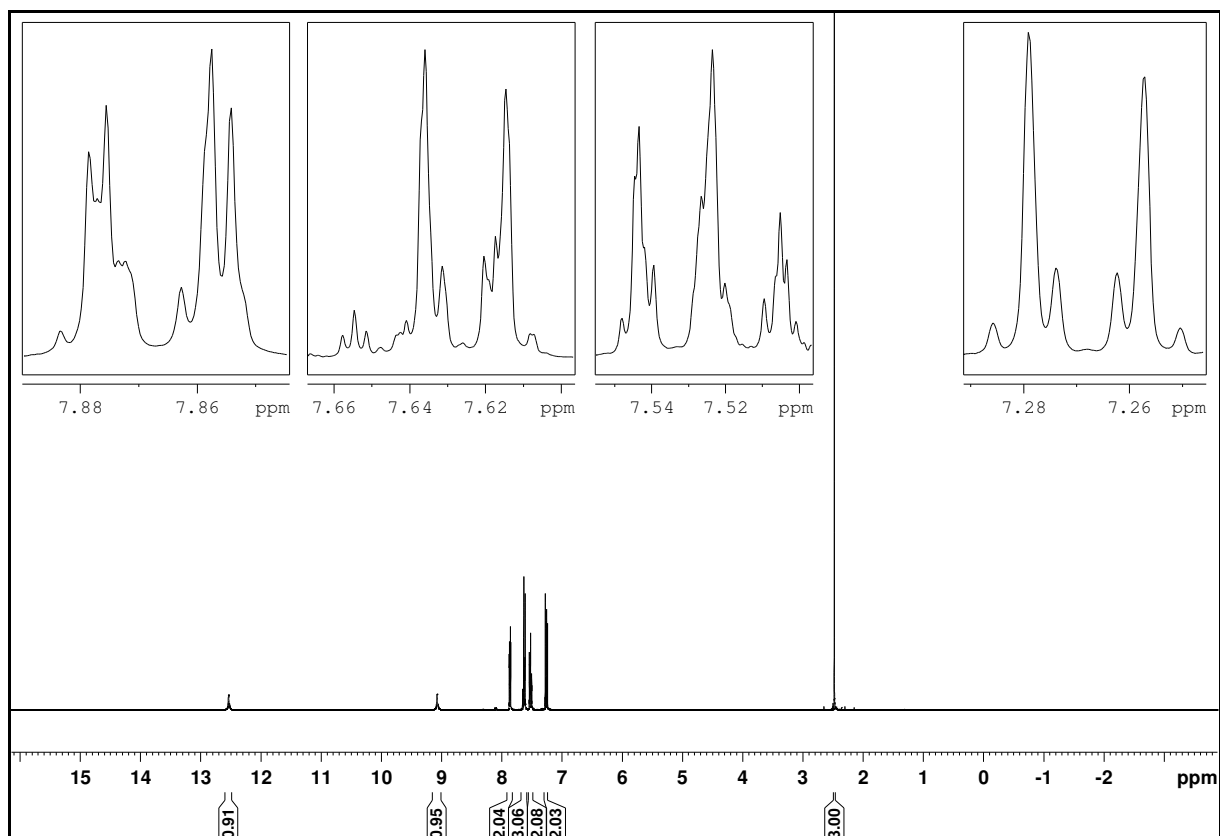


Figura 72. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) de **22a**.

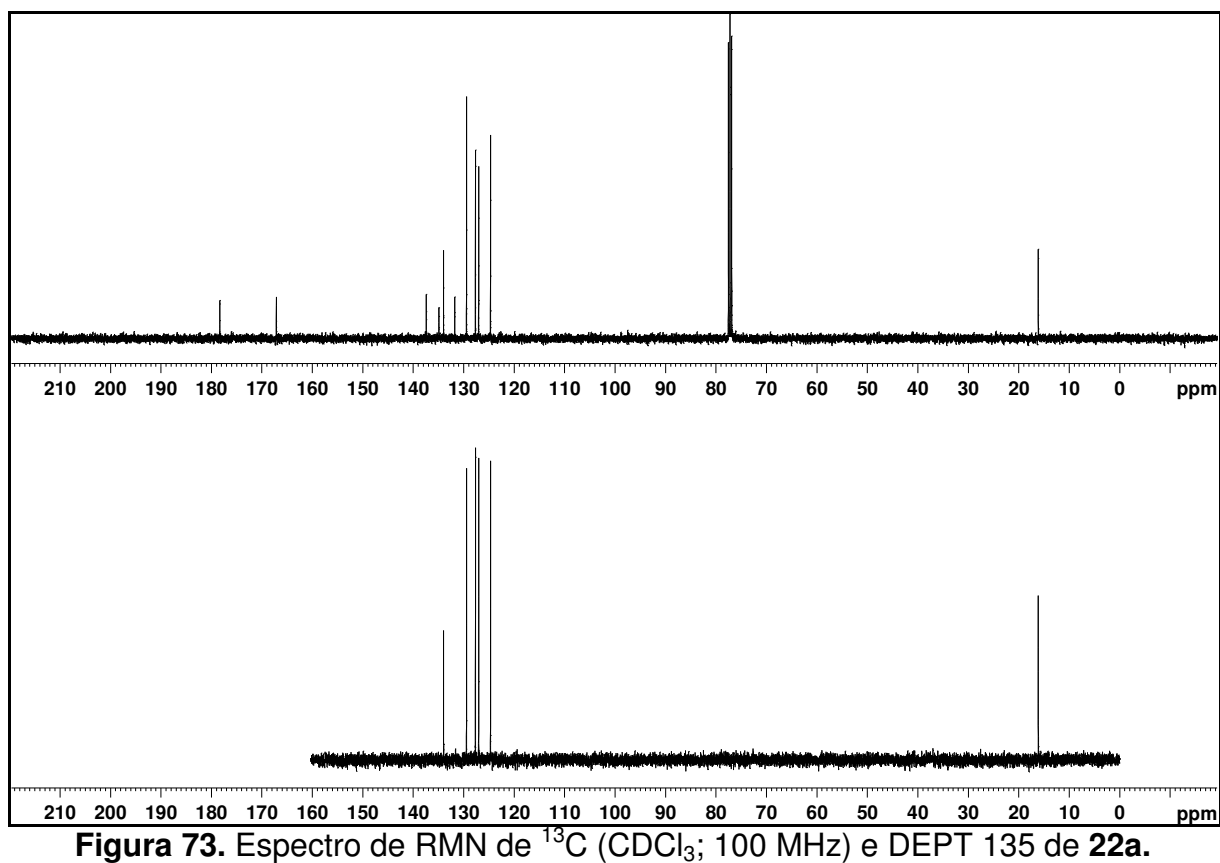


Figura 73. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 100 MHz) e DEPT 135 de **22a**.

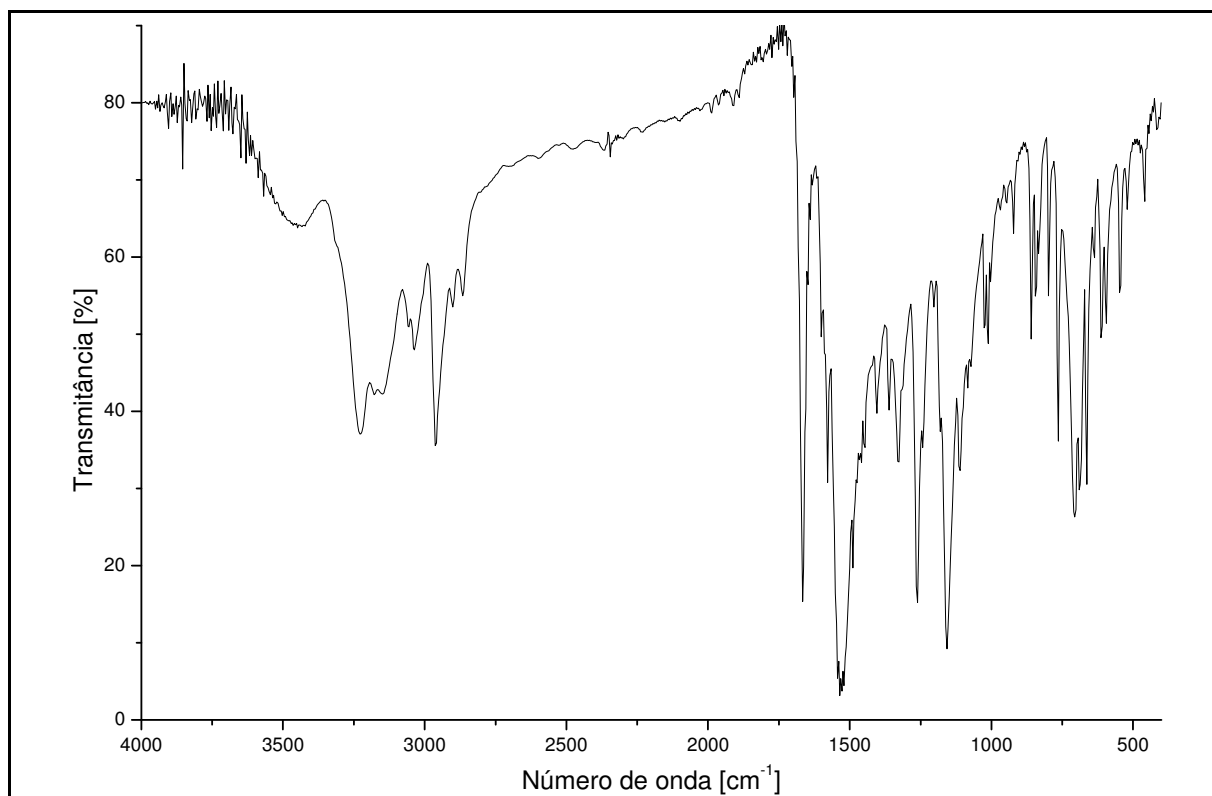


Figura 74. Espectro no IV (pastilha de KBr) de 23a.

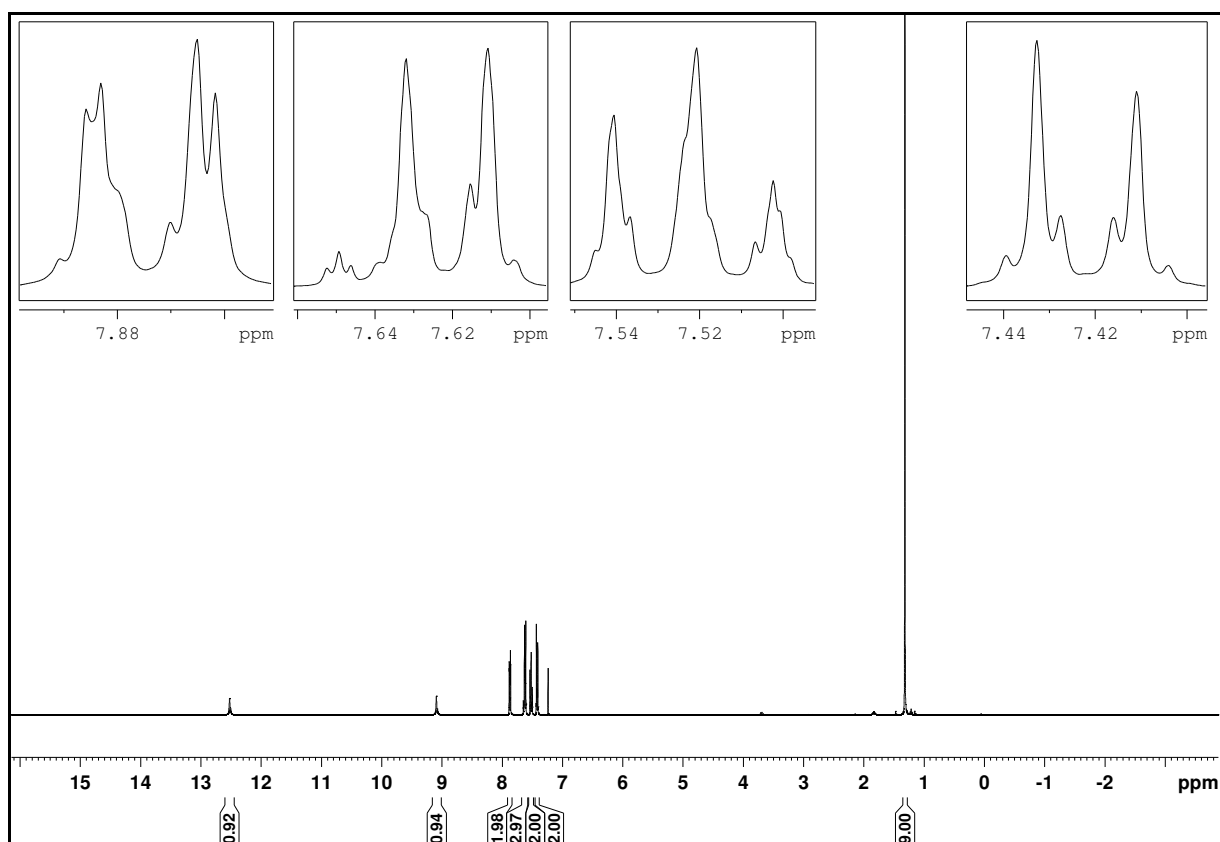


Figura 75. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃; 400 MHz) de 23a.

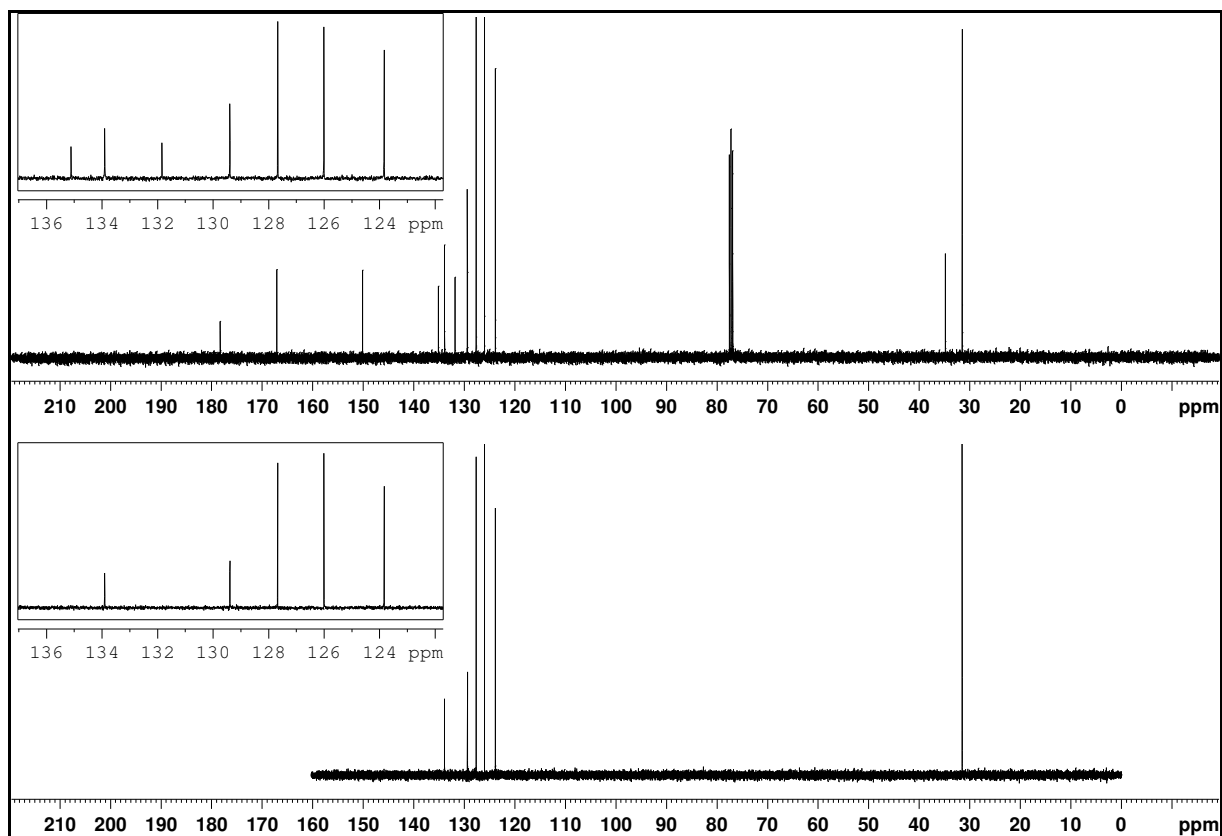


Figura 76. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 100 MHz) e DEPT 135 de **23a**.

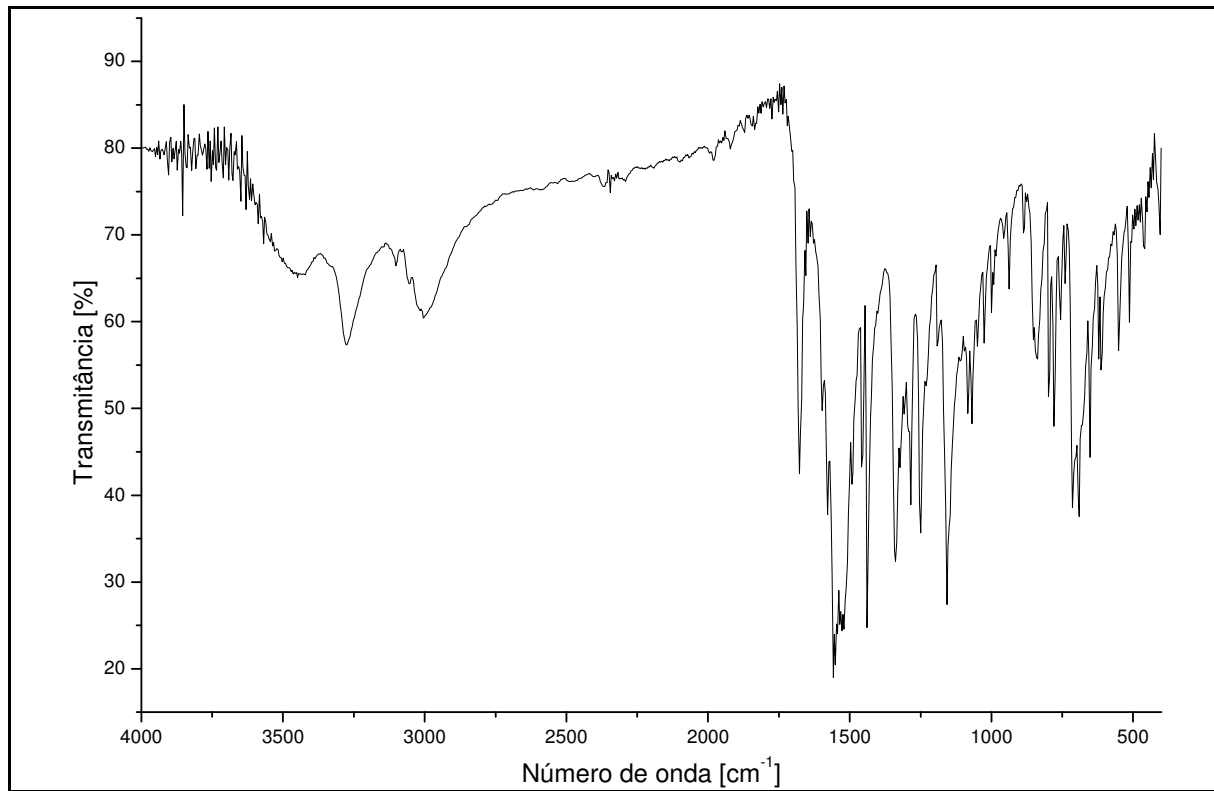


Figura 77. Espectro no IV (pastilha de KBr) de **24a**.

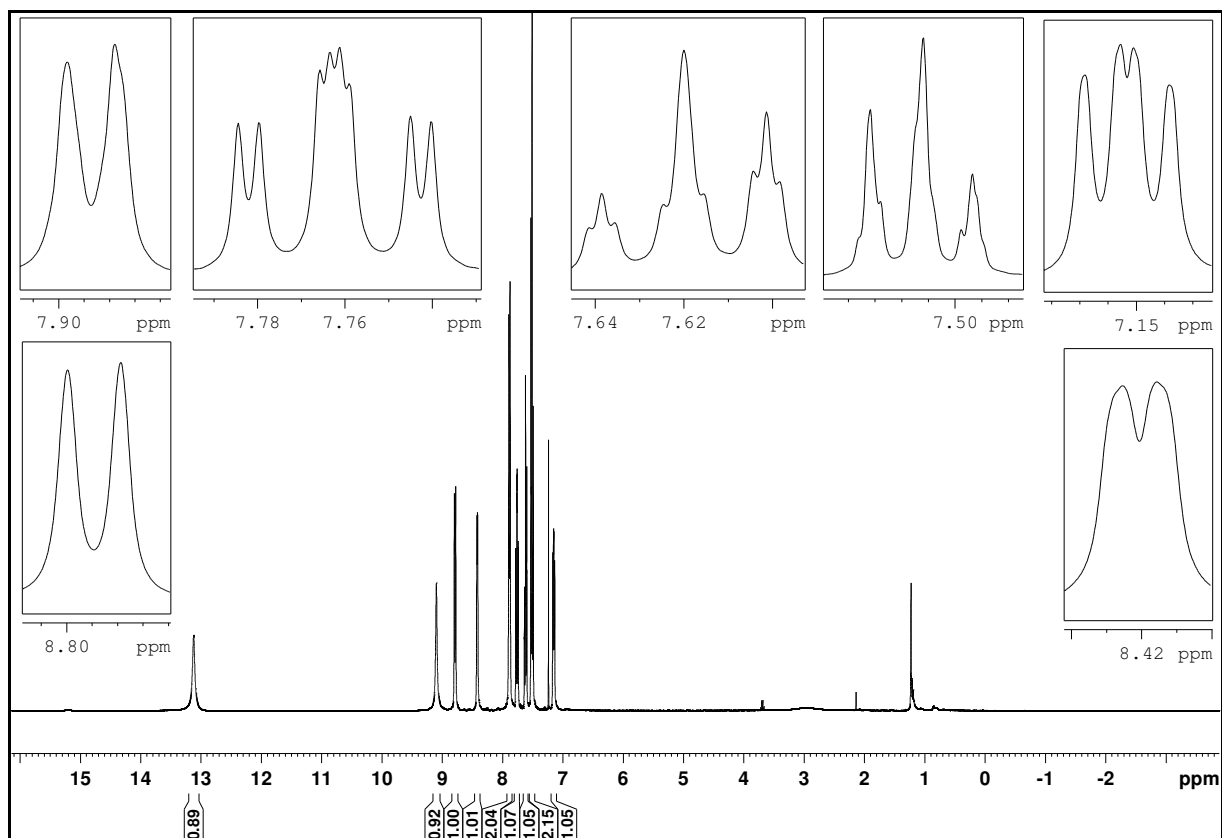


Figura 78. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 400 MHz) de **24a**.

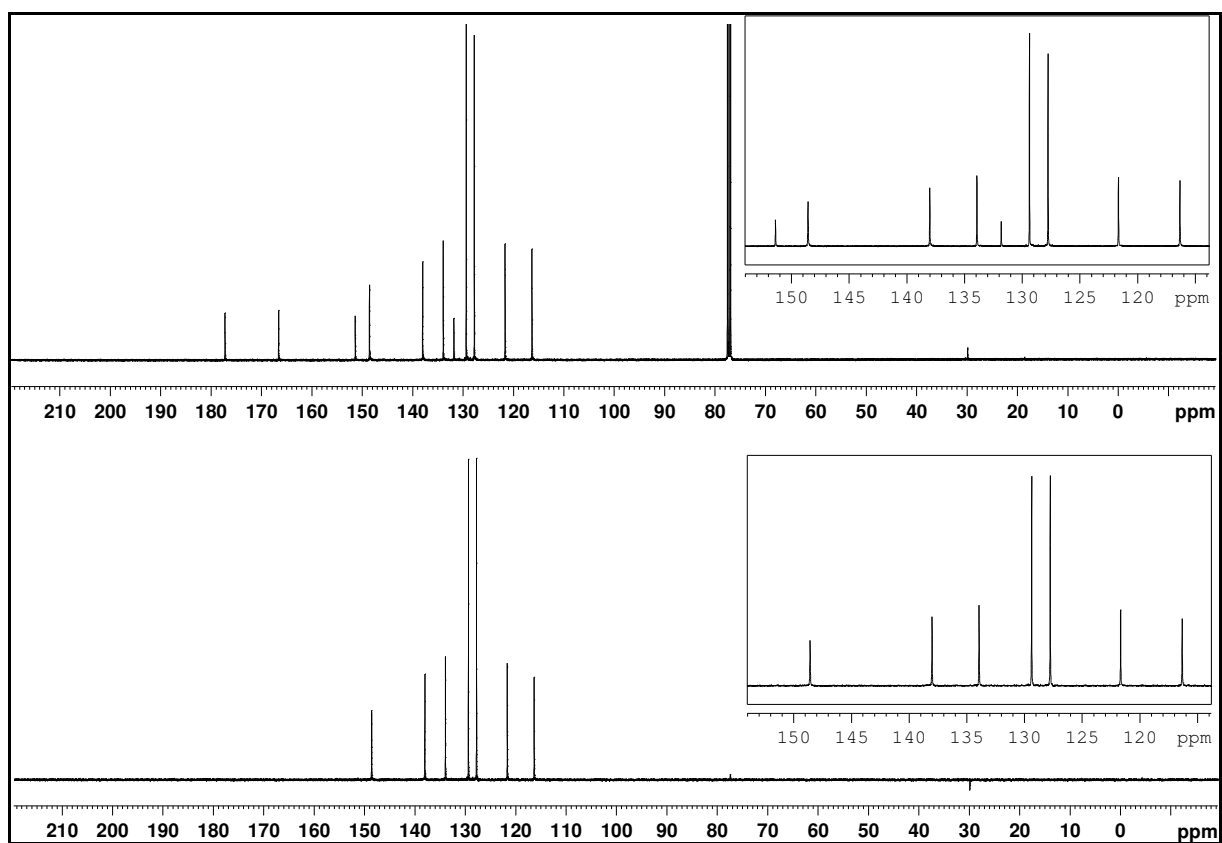


Figura 79. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 100 MHz) e DEPT 135 de **24a**.

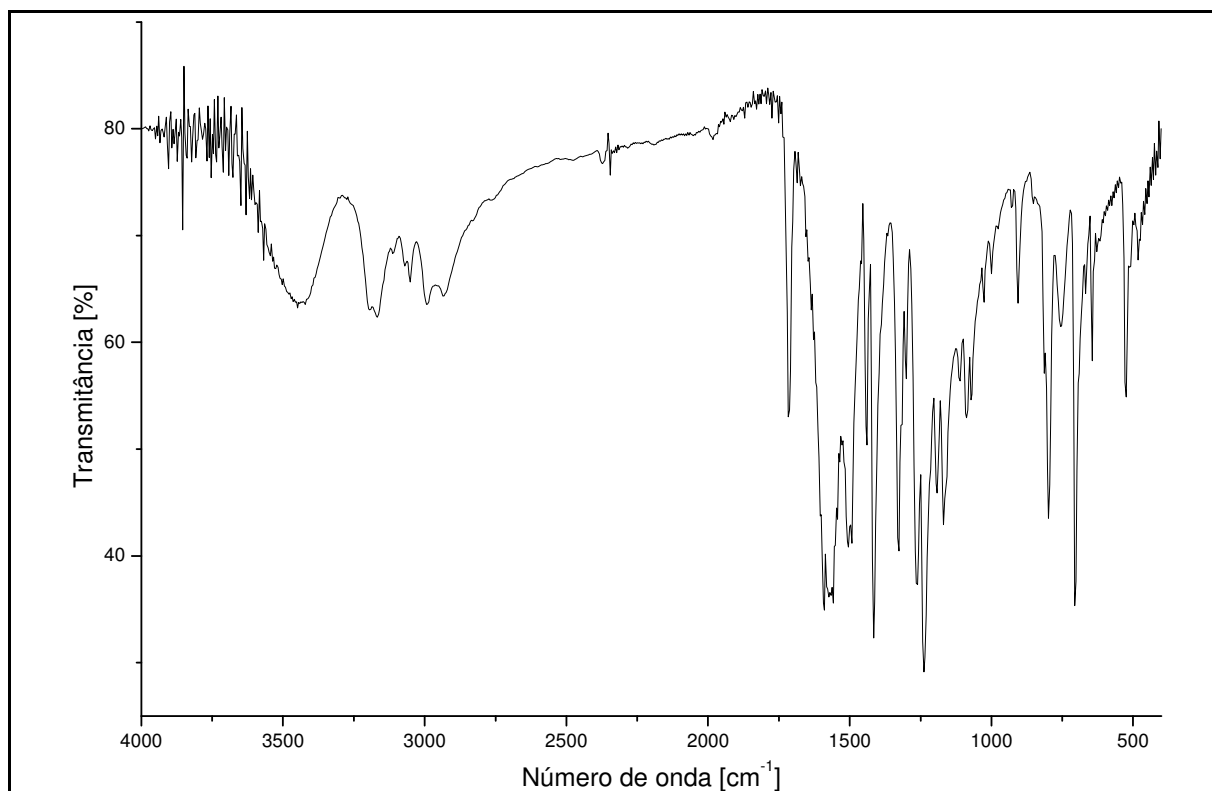


Figura 80. Espectro no IV (pastilha de KBr) de **25a**.

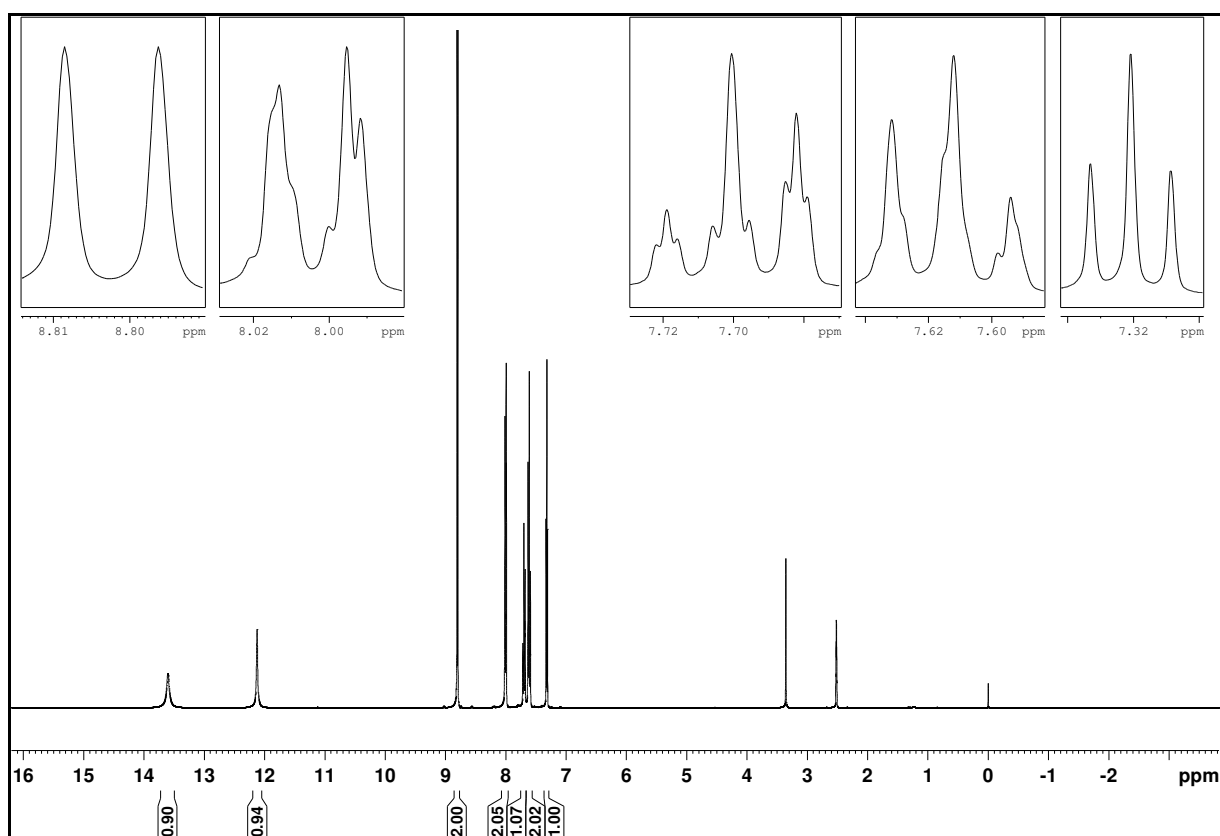


Figura 81. Espectro de RMN de ¹H (DMSO-*d*₆; 400 MHz) de **25a**.

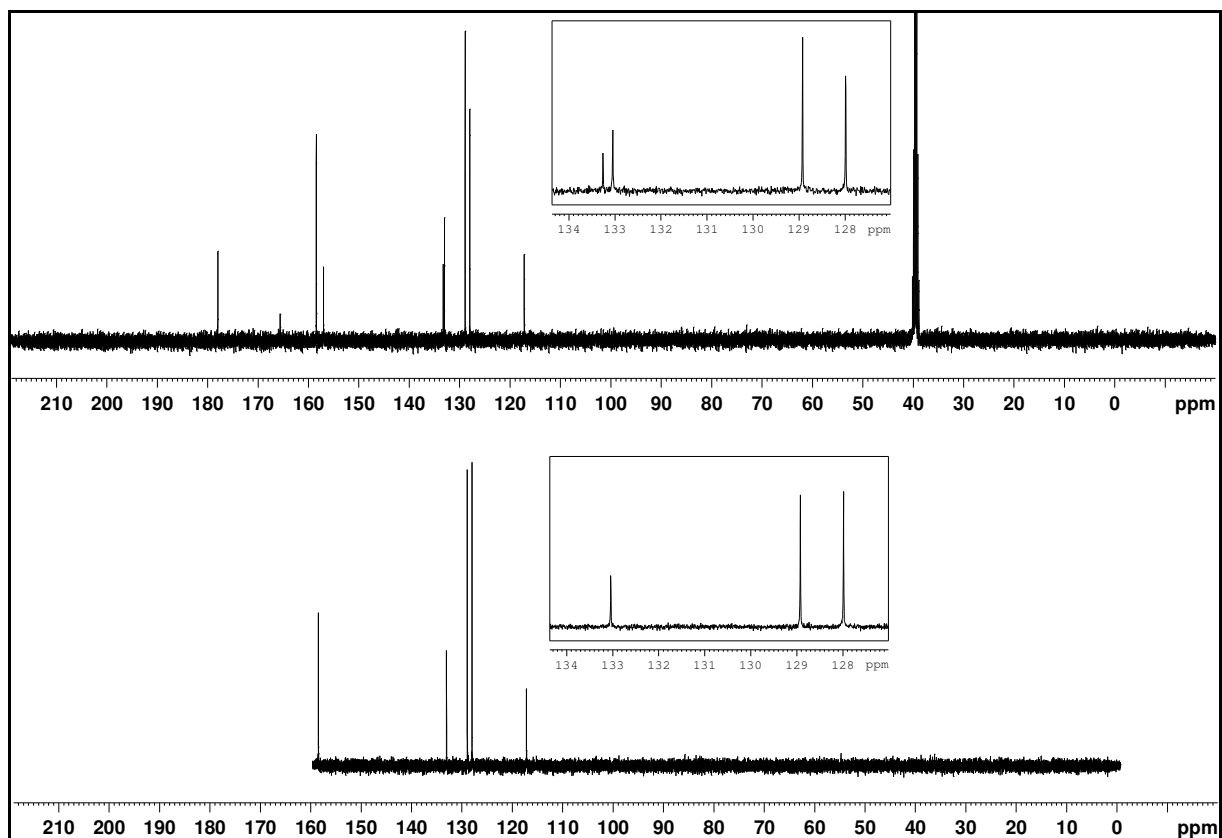


Figura 82. Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6 ; 100 MHz) e DEPT 135 de 25a.

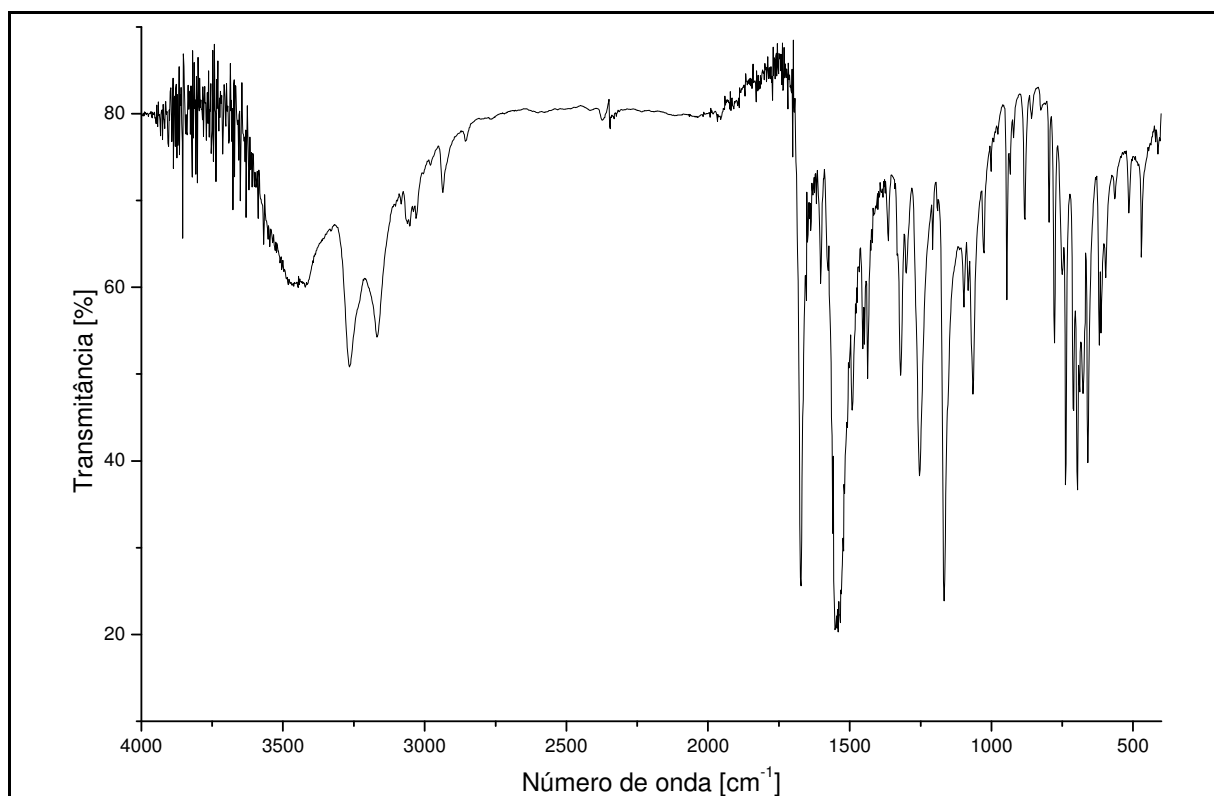


Figura 83. Espectro no IV (pastilha de KBr) de 26a.

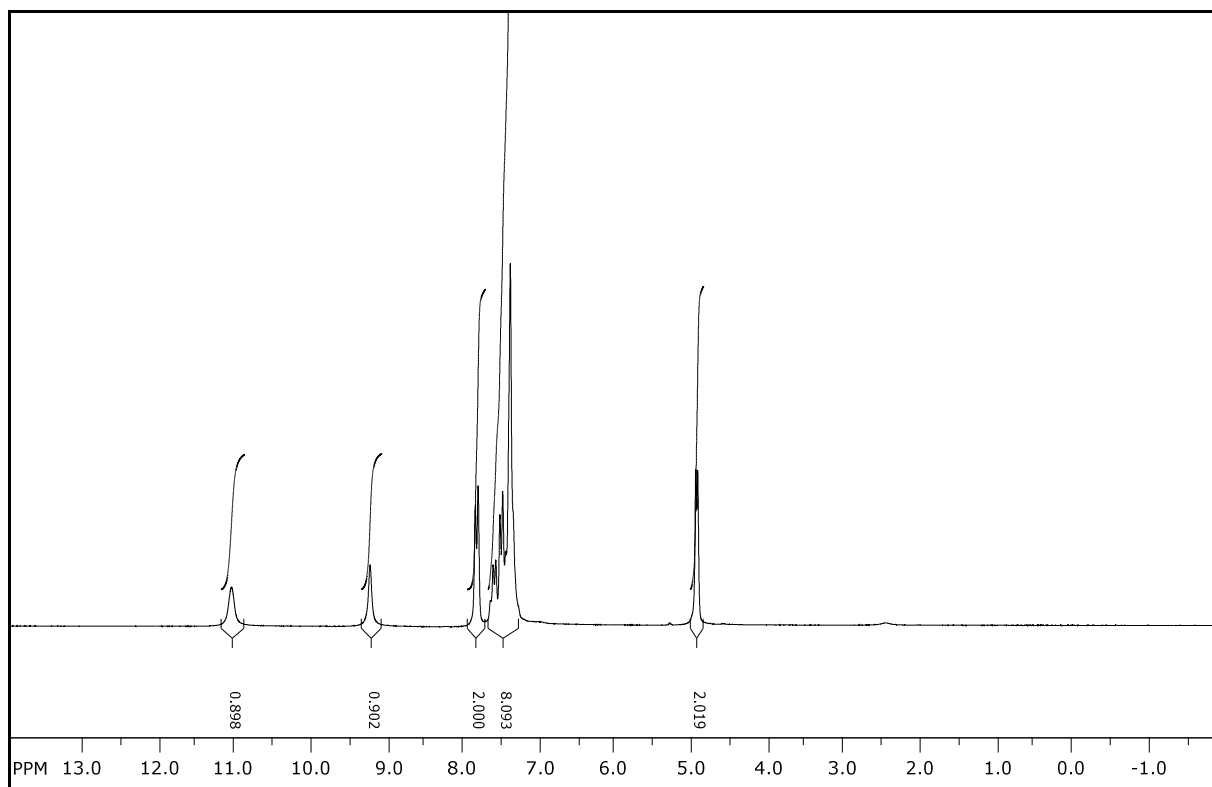


Figura 84. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃; 400 MHz) de 26a.

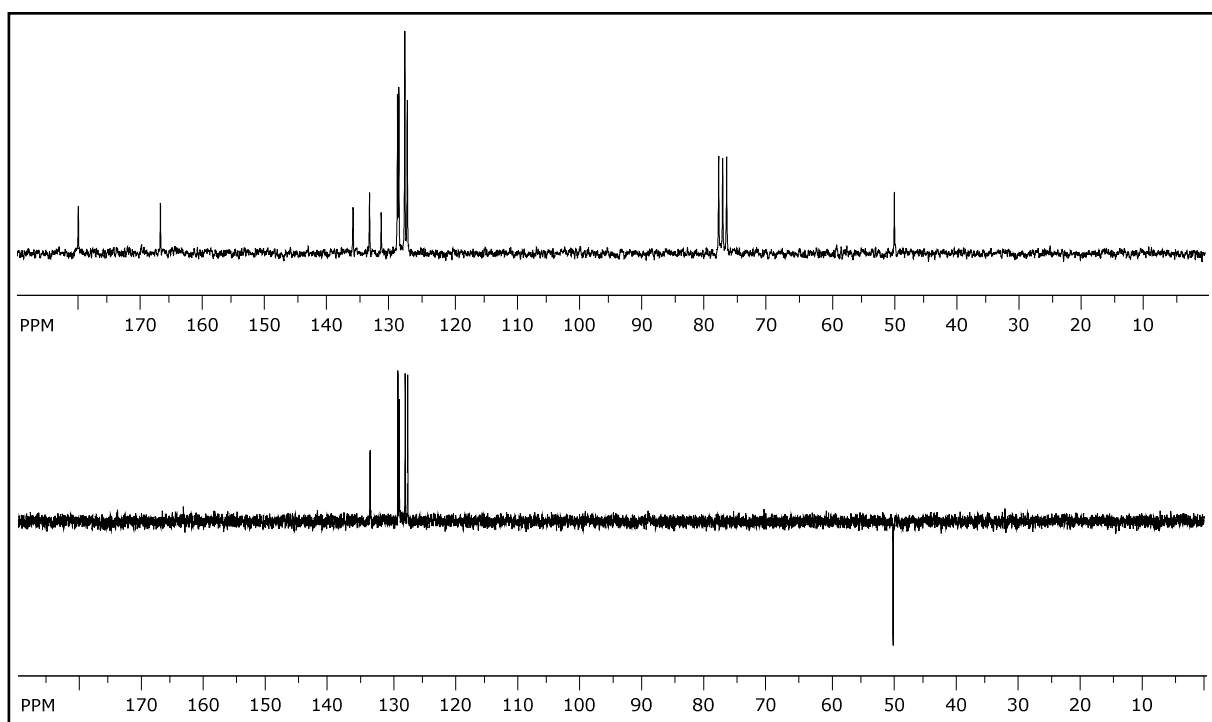


Figura 85. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃; 100 MHz) e DEPT 135 de 26a.

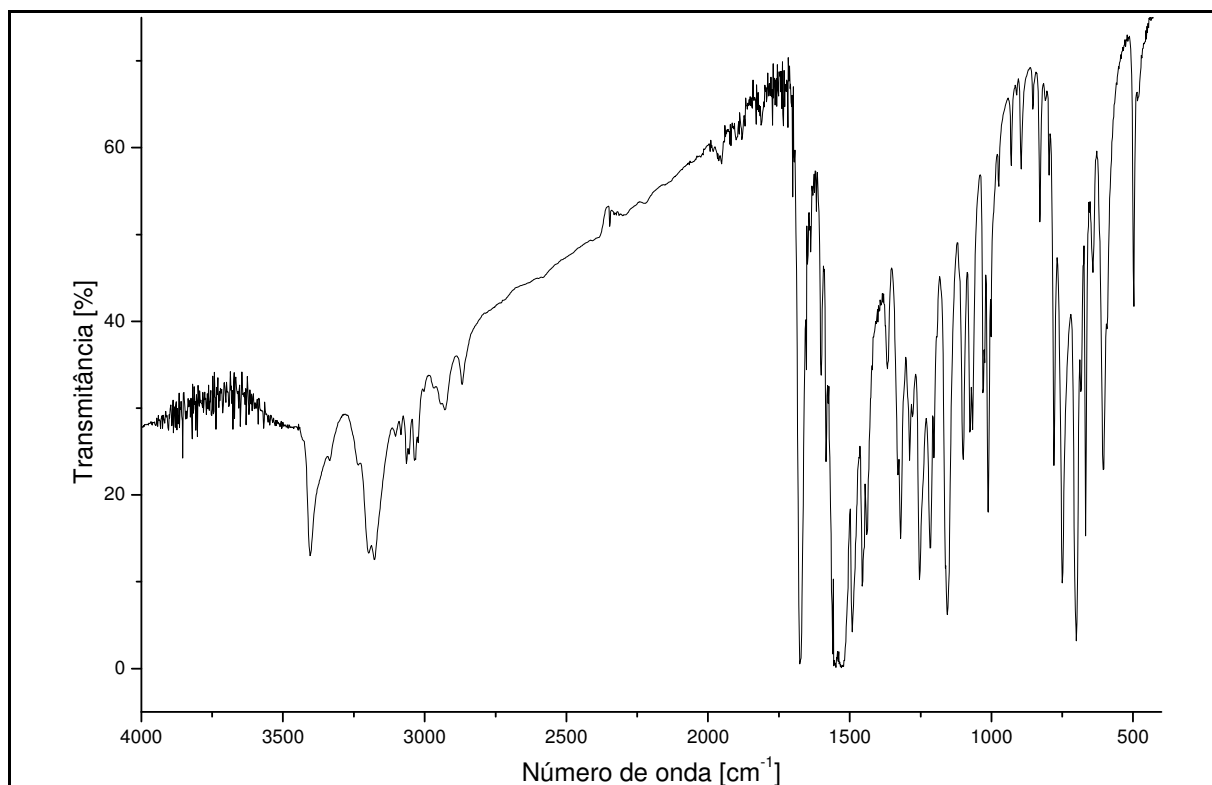


Figura 86. Espectro no IV (pastilha de KBr) de **27a**.

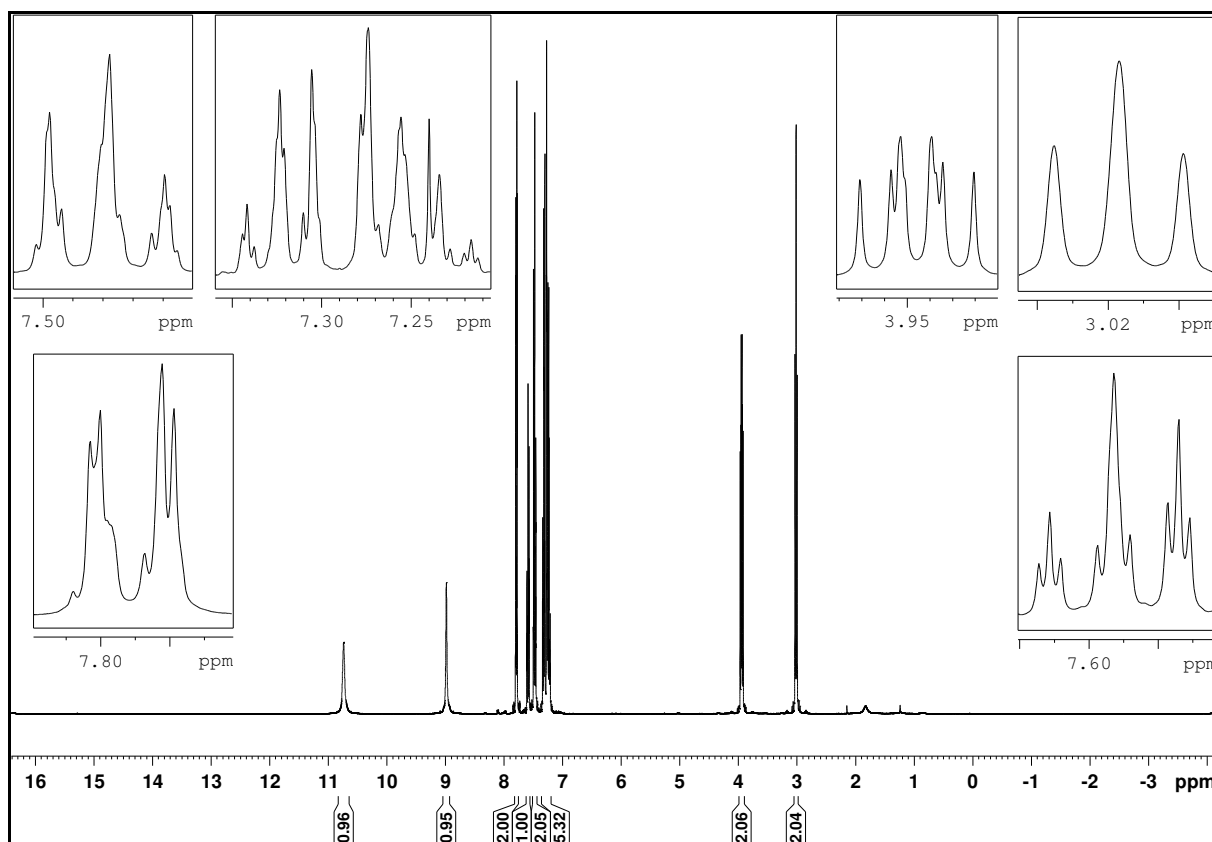


Figura 87. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃; 400 MHz) de **27a**.

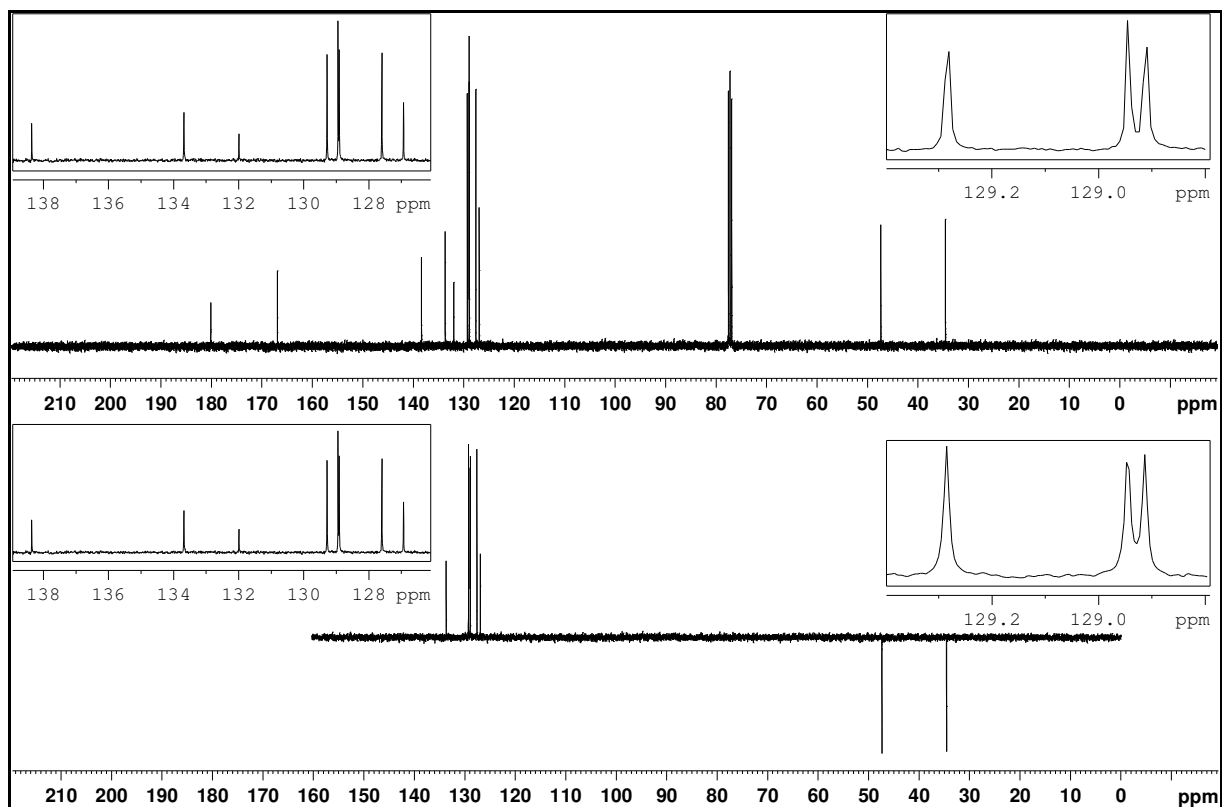


Figura 88. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 100 MHz) e DEPT 135 de **27a**.

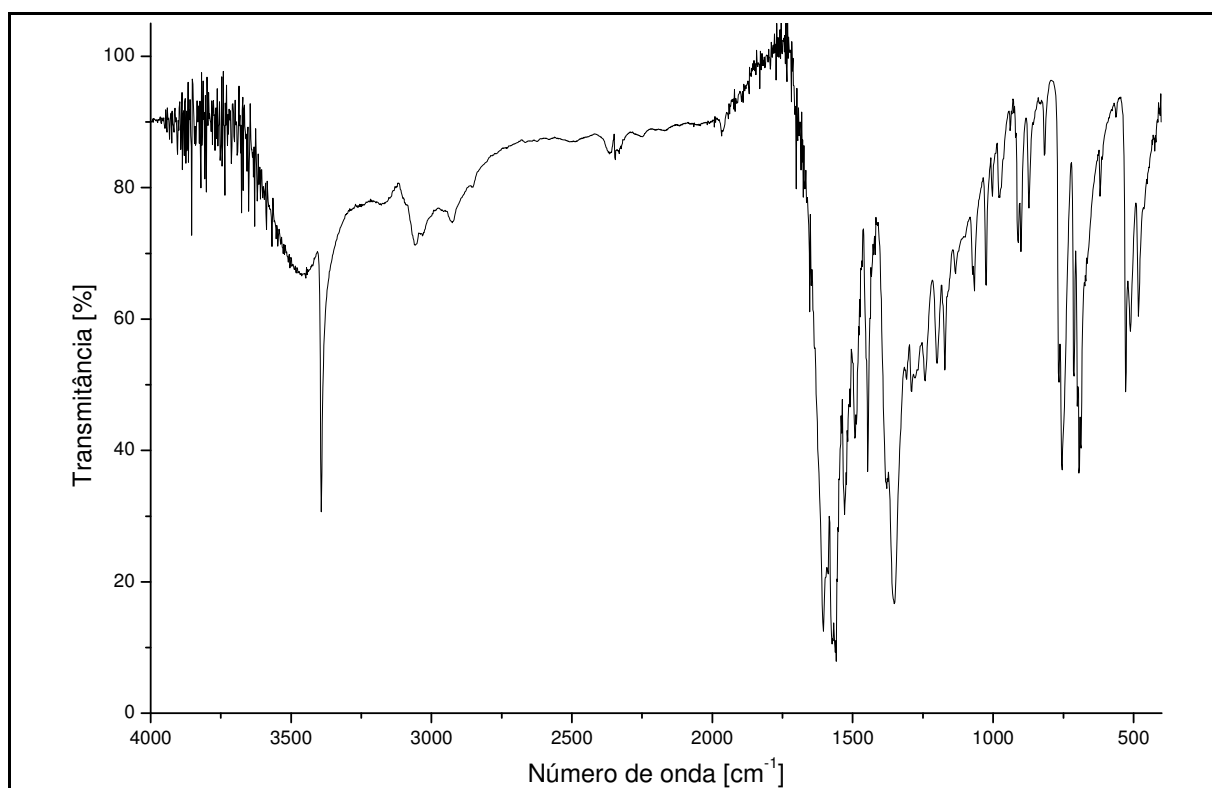


Figura 89. Espectro no IV (pastilha de KBr) de **1b**.

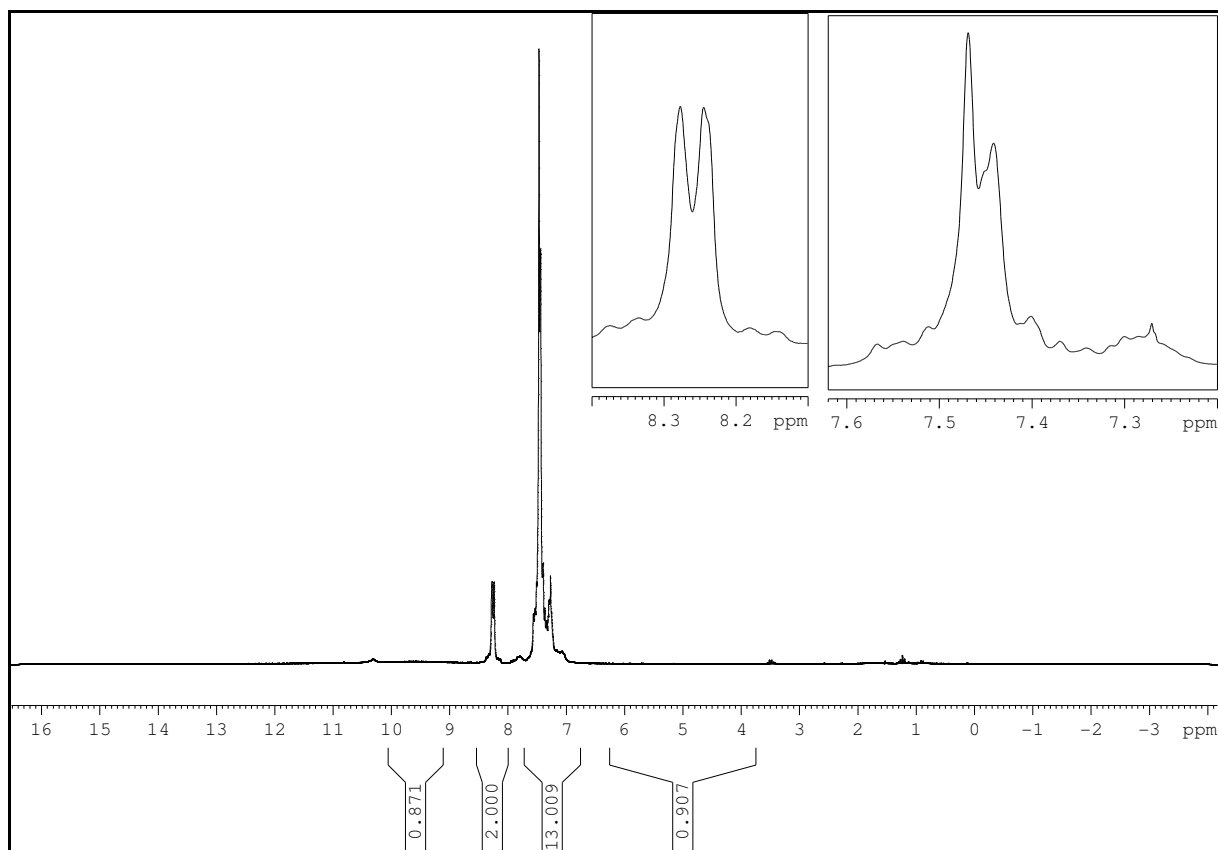


Figura 90. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz) de **1b**.

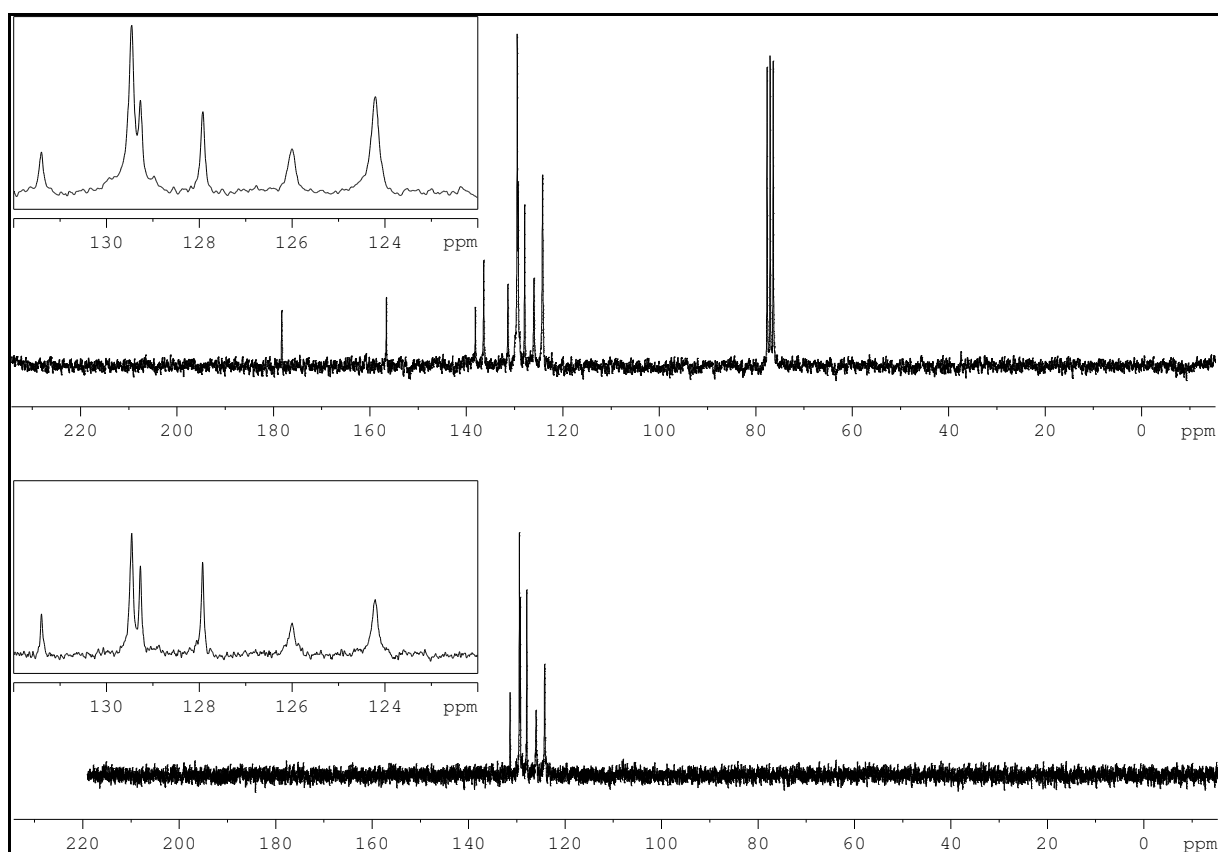


Figura 91. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 50 MHz) e DEPT 135 de **1b**.

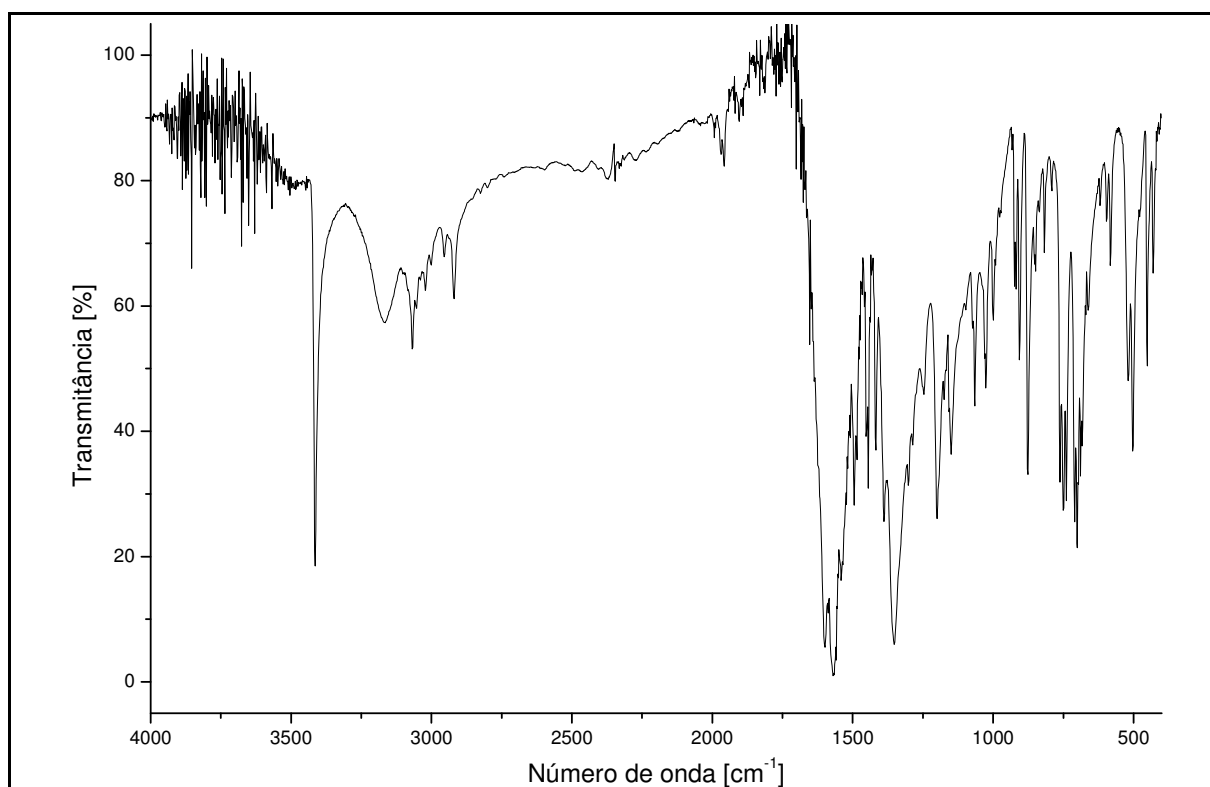


Figura 92. Espectro no IV (pastilha de KBr) de **2b**.

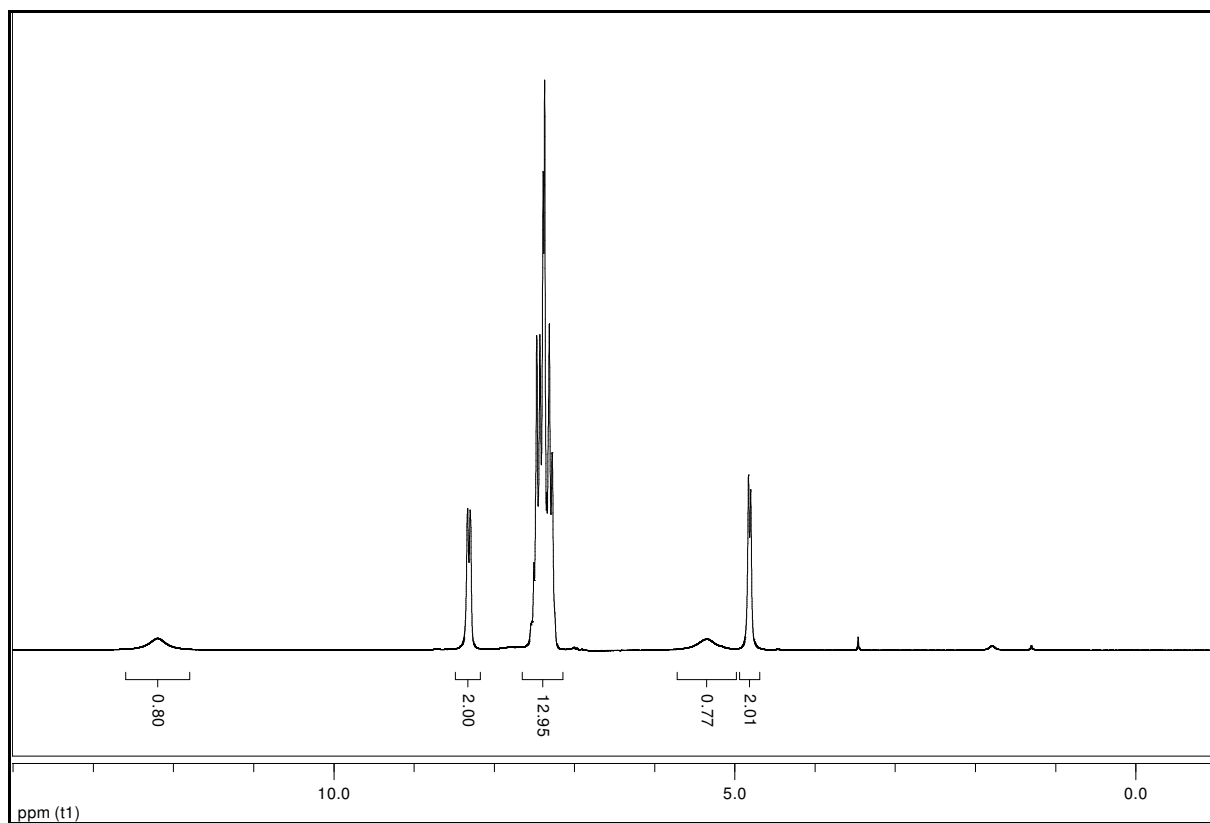


Figura 93. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃; 200 MHz) de **2b**.

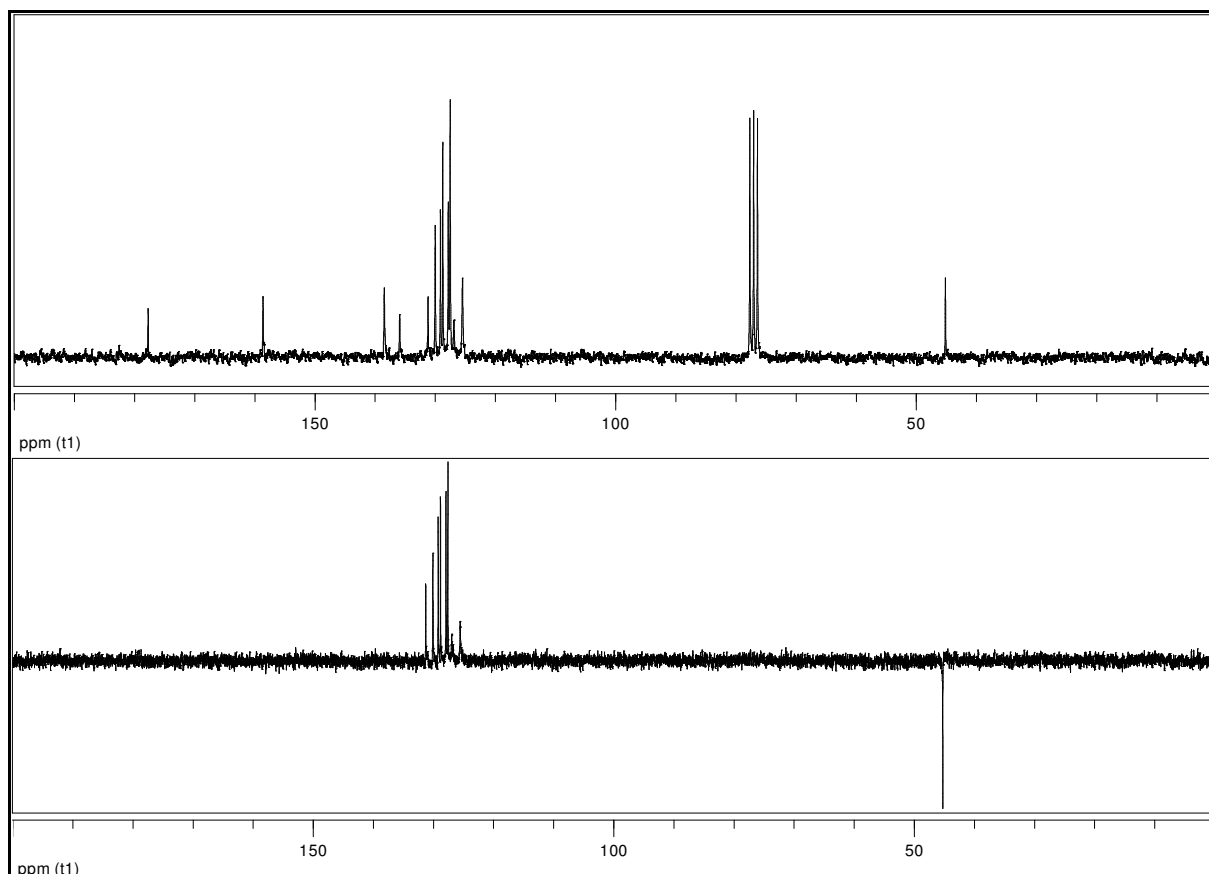


Figura 94. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 50 MHz) e DEPT 135 de **2b**.

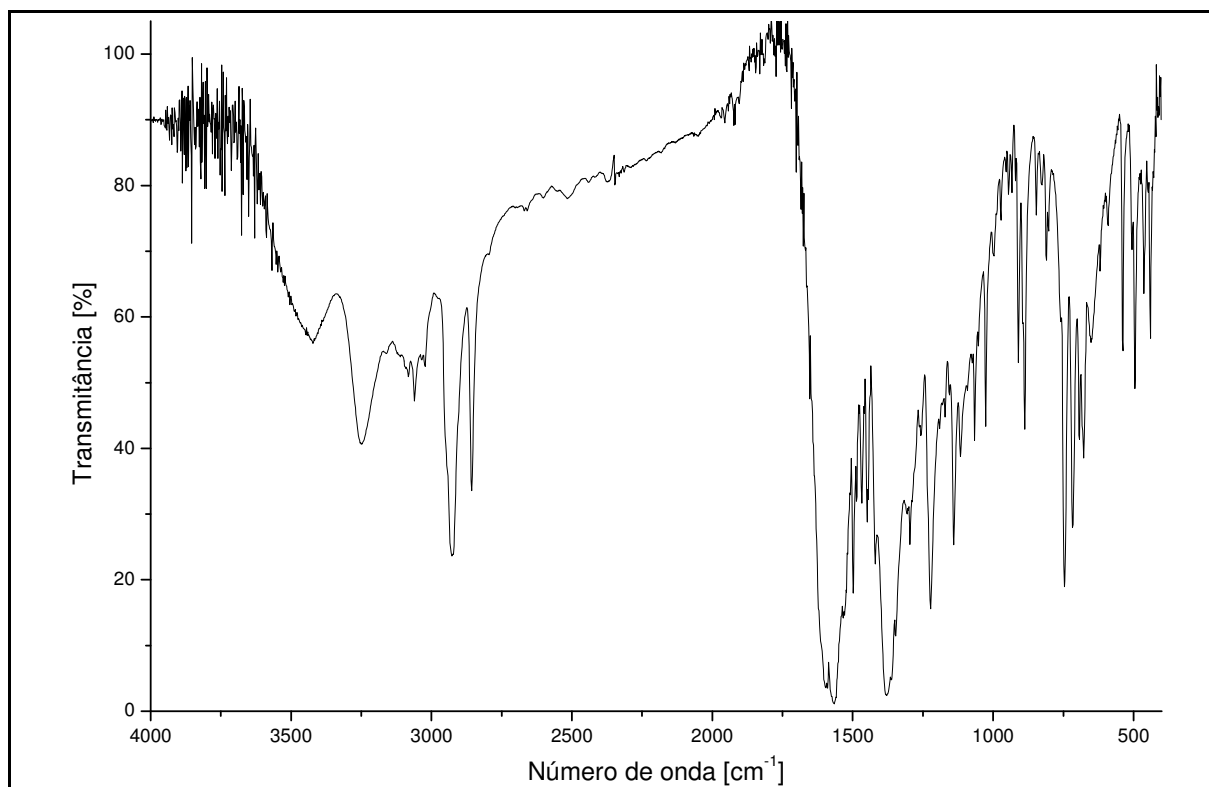


Figura 95. Espectro no IV (pastilha de KBr) de **3b**.

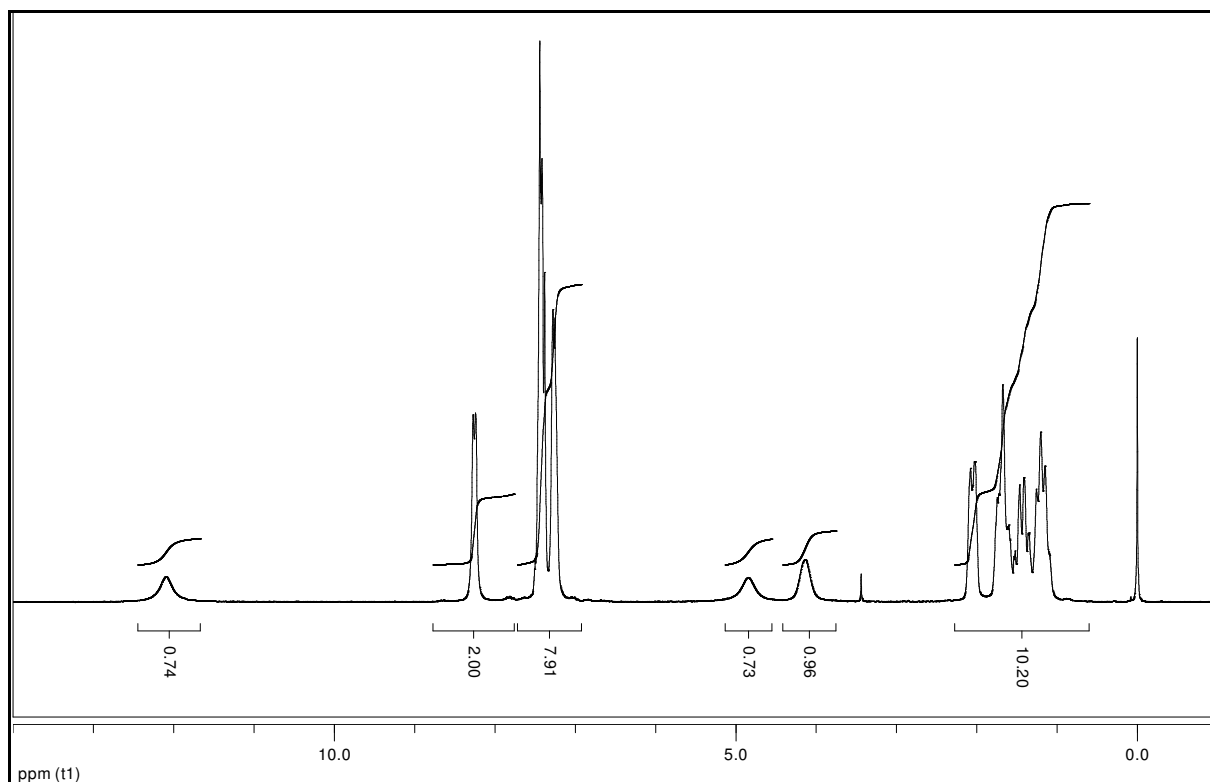


Figura 96. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz) de **3b**.

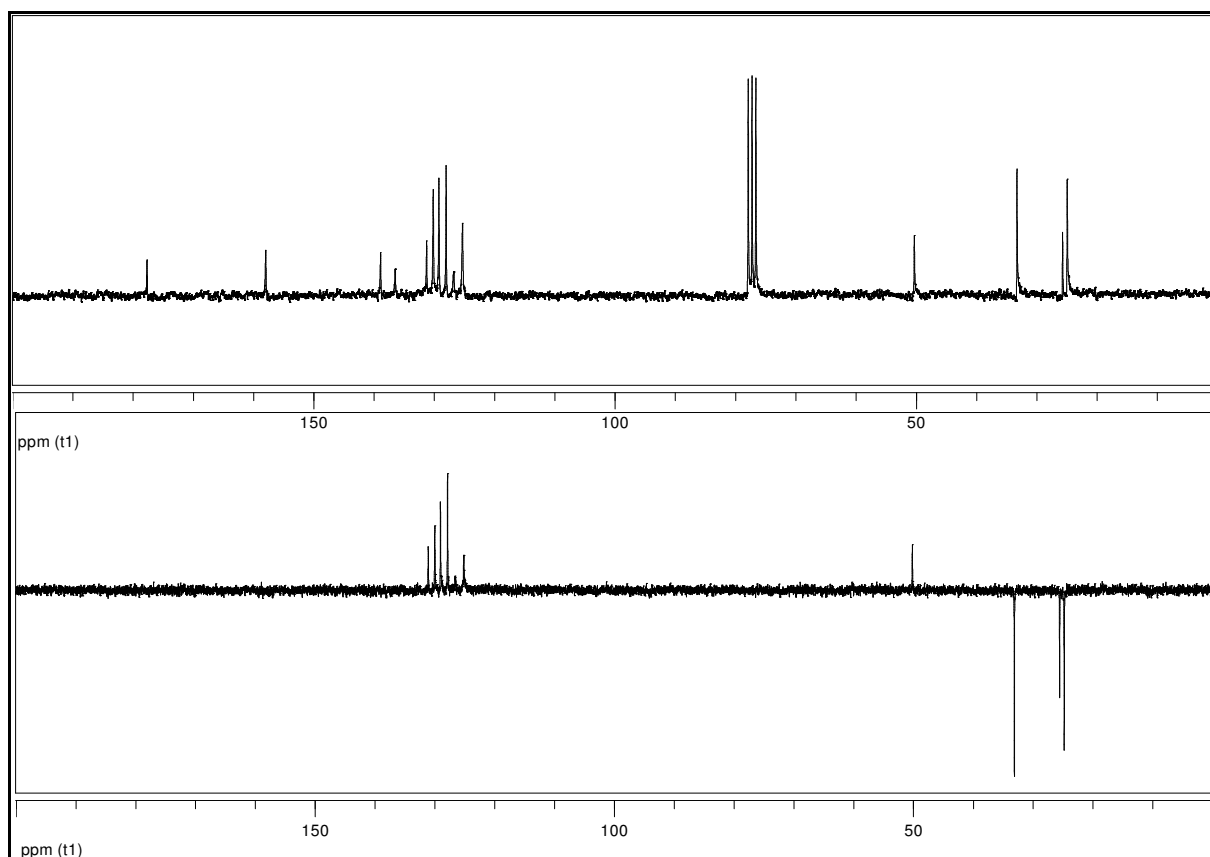


Figura 97. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 50 MHz) e DEPT 135 de **3b**.

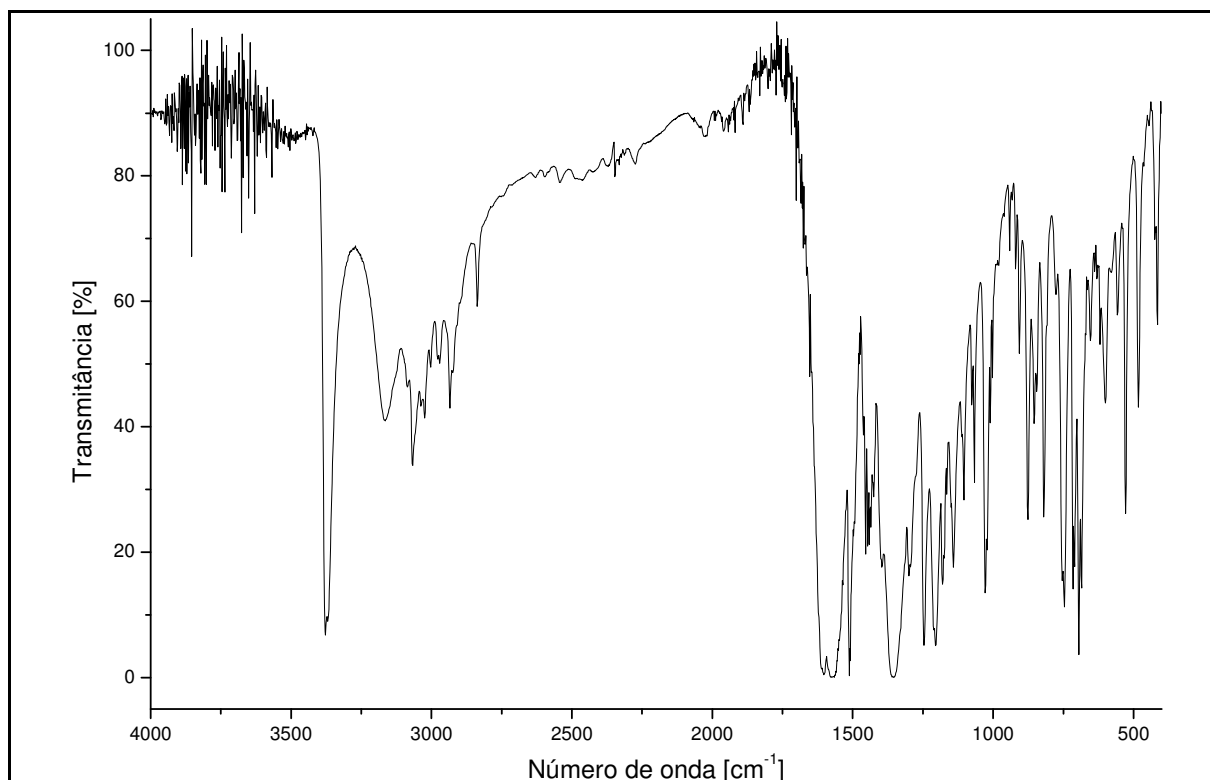


Figura 98. Espectro no IV (pastilha de KBr) de **4b**.

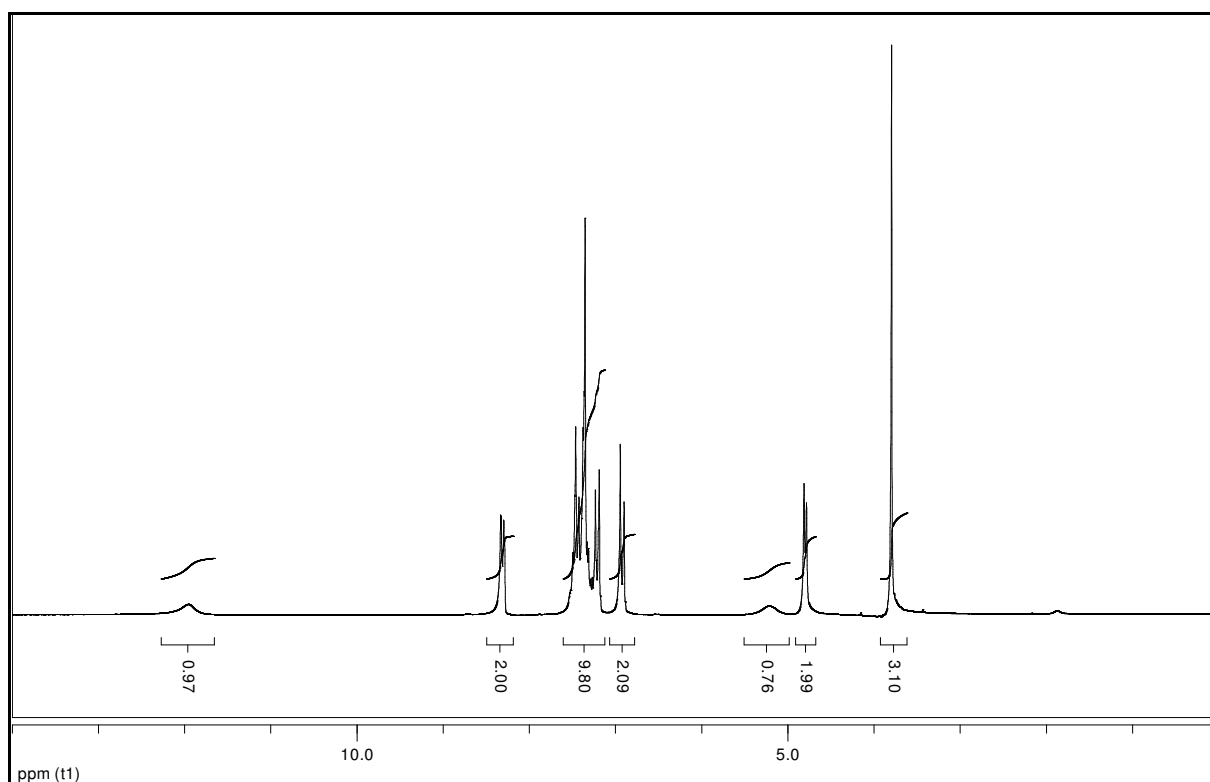


Figura 99. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃; 200 MHz) de **4b**.

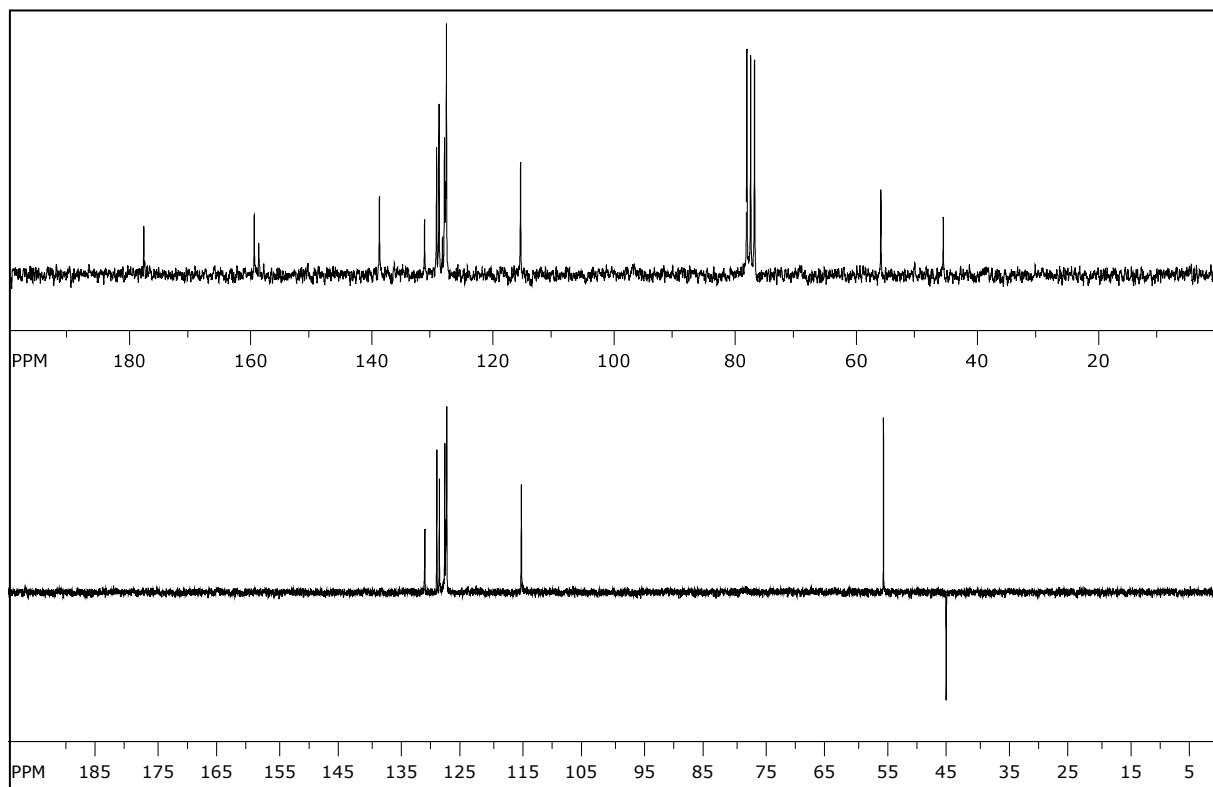


Figura 100. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 50 MHz) e DEPT 135 de **4b**.

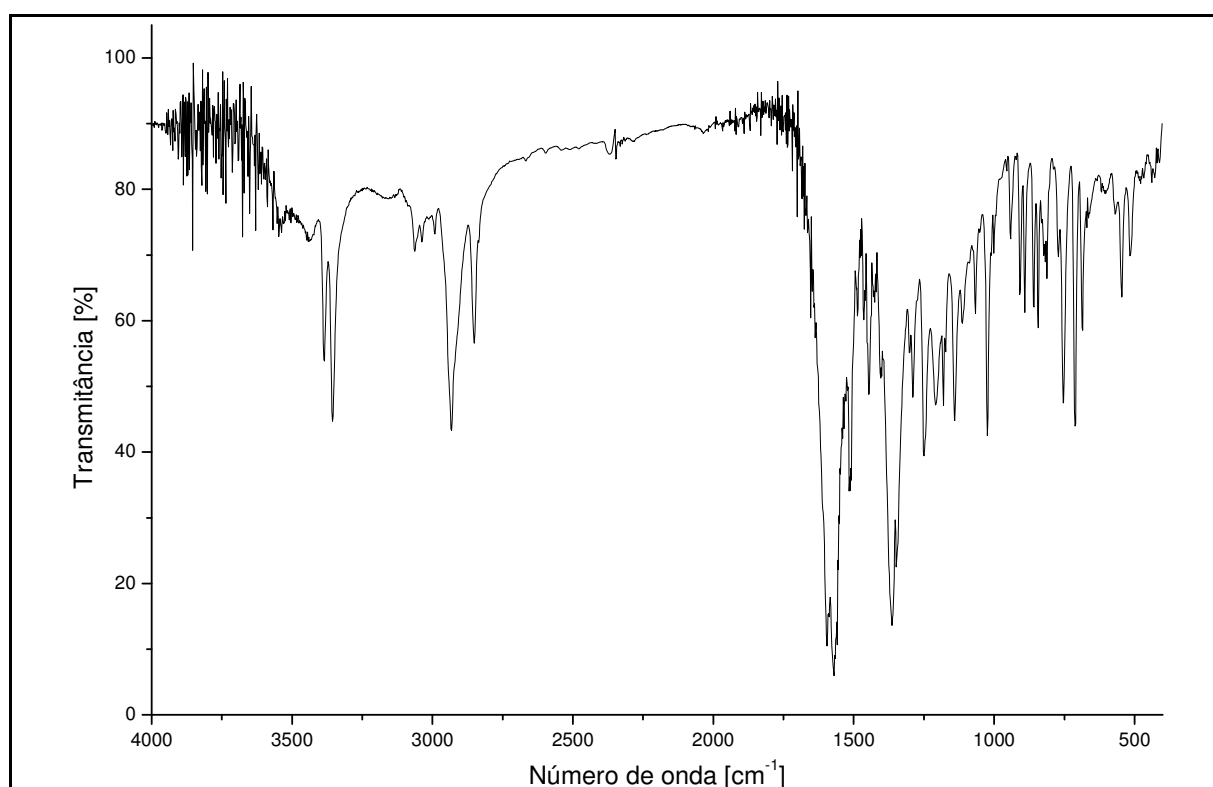


Figura 101. Espectro no IV (pastilha de KBr) de **5b**.

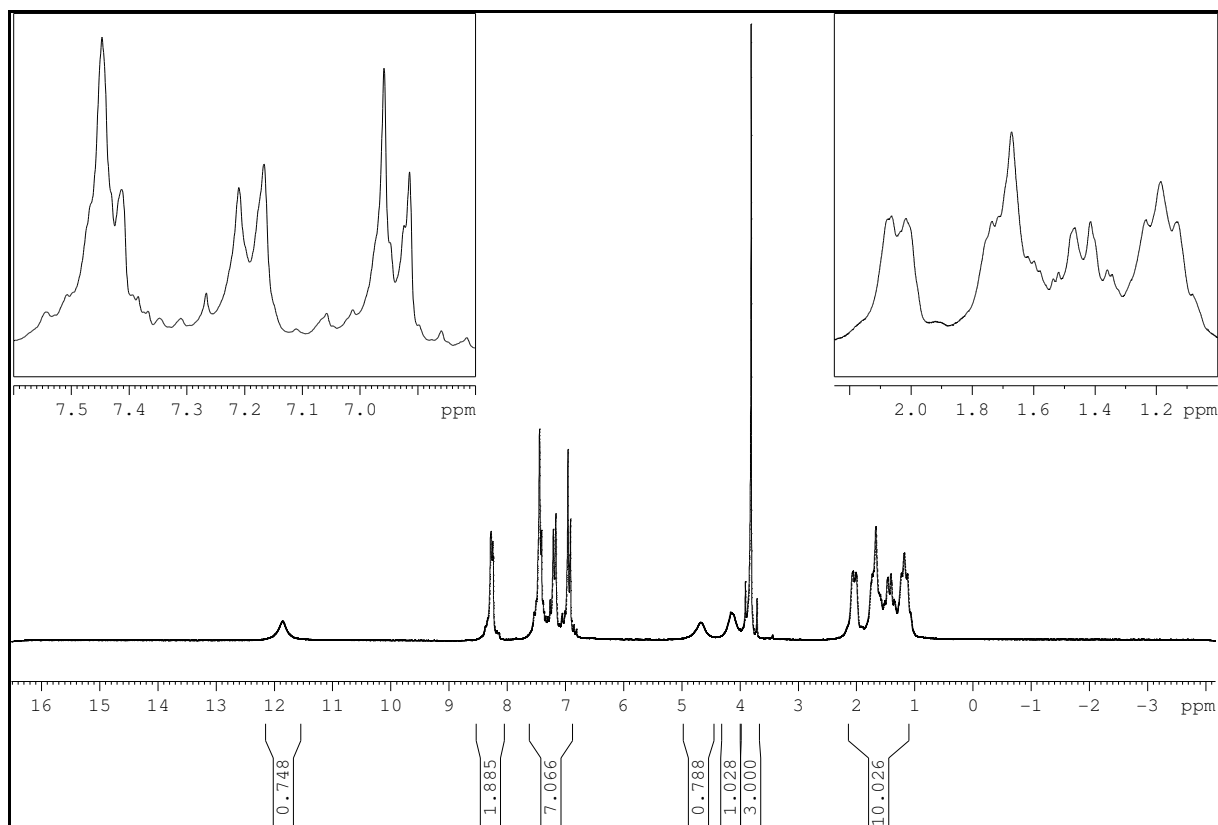


Figura 102. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz) de **5b**.

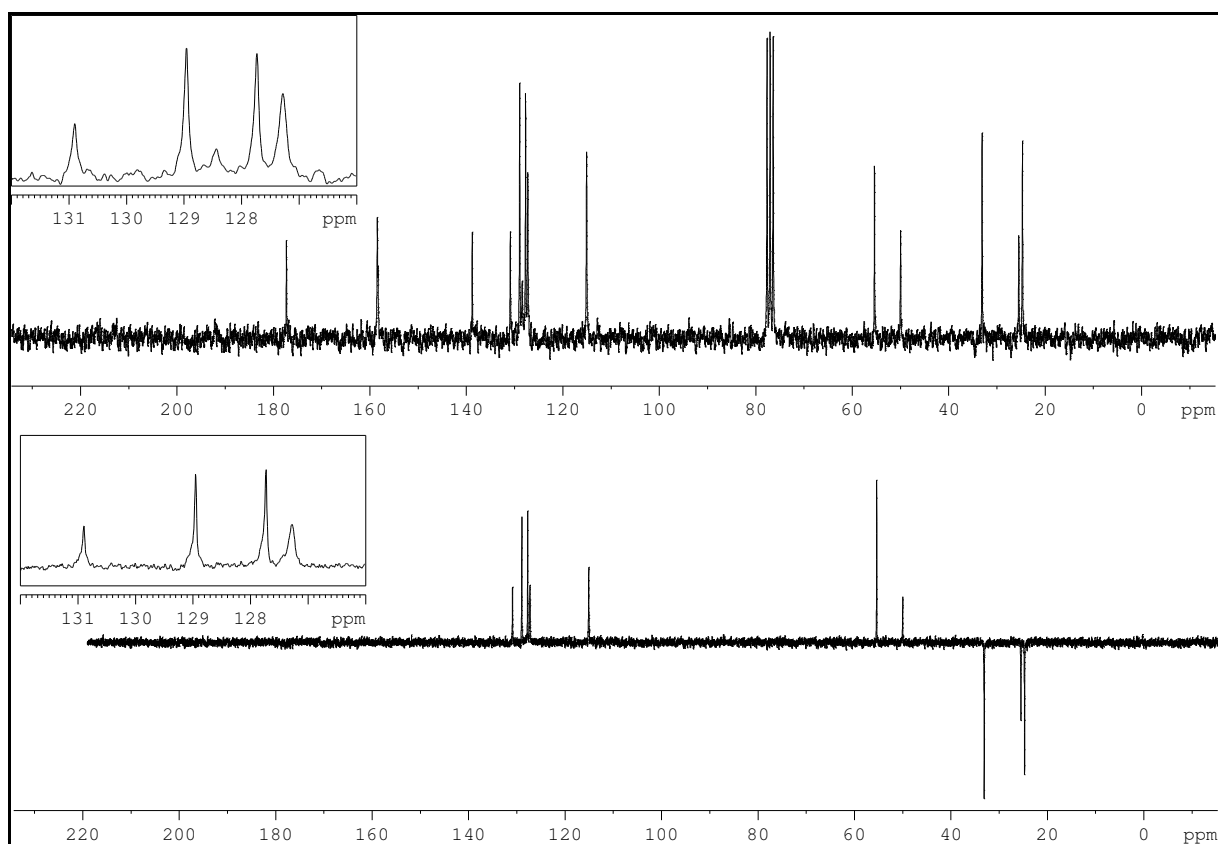


Figura 103. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 50 MHz) e DEPT 135 de **5b**.

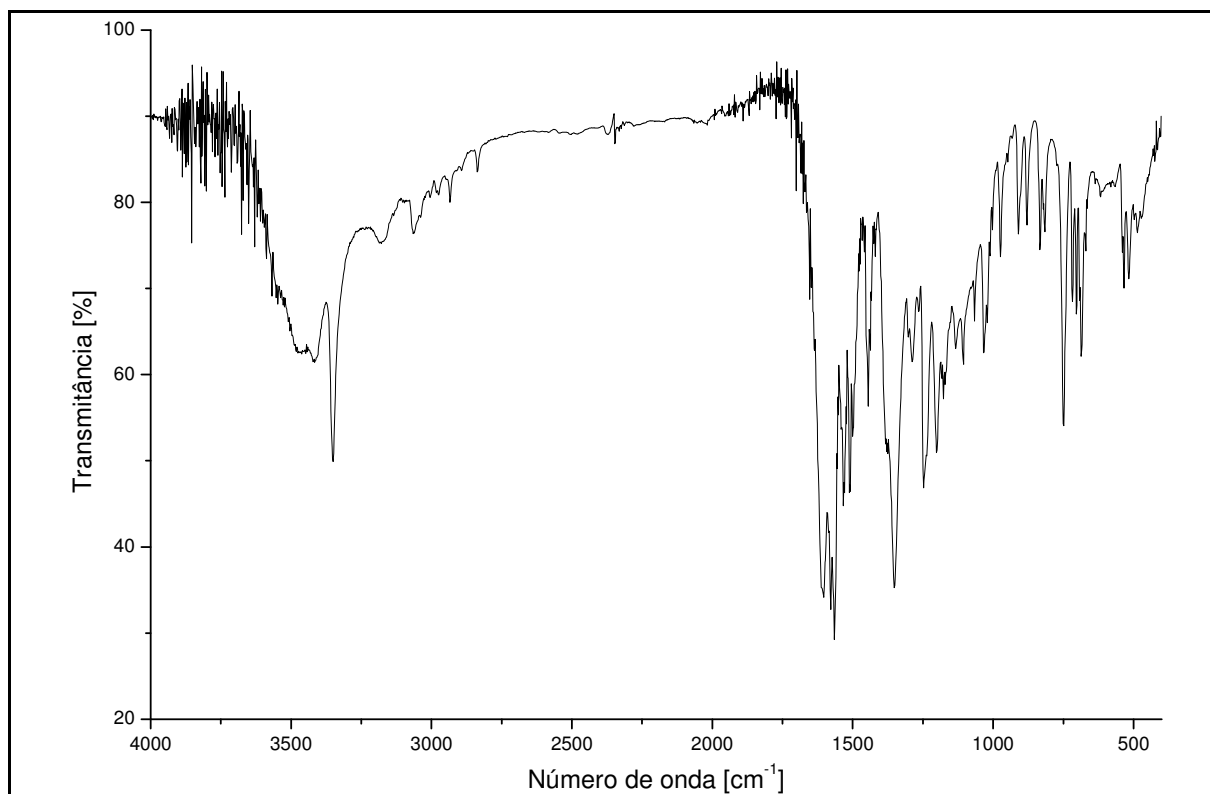


Figura 104. Espectro no IV (pastilha de KBr) de 6b.

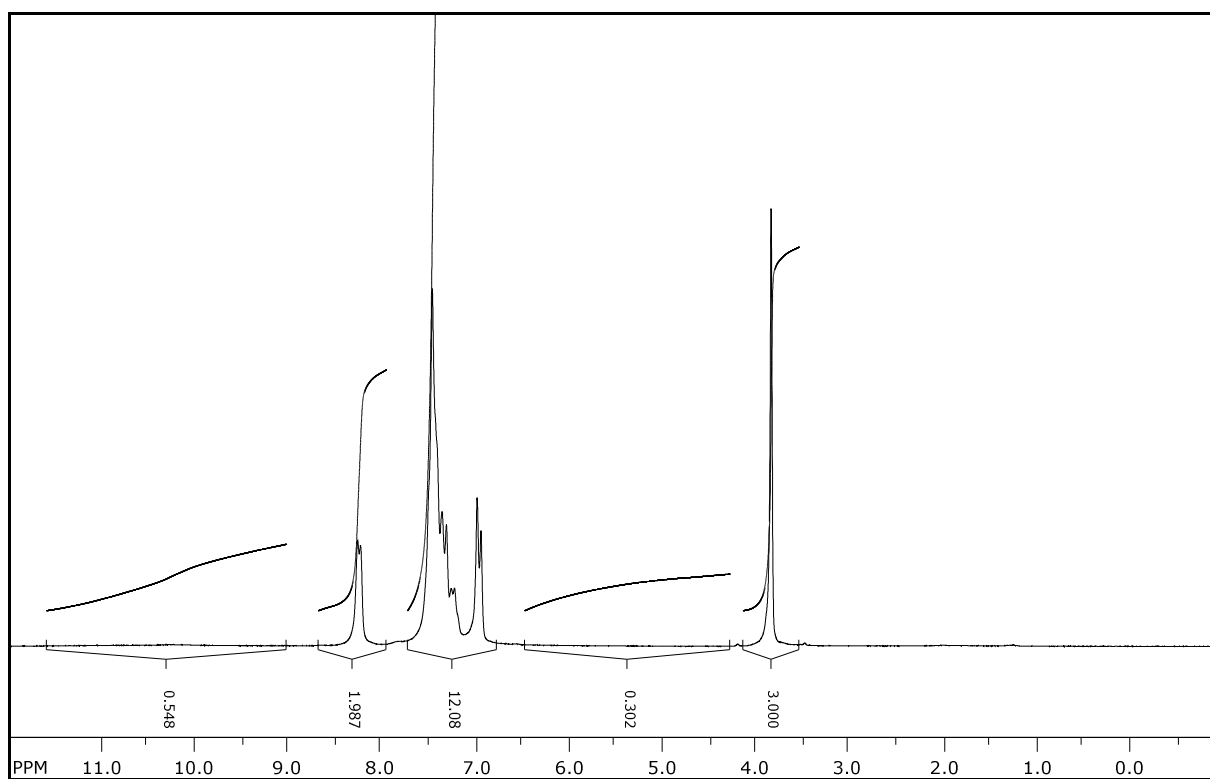


Figura 105. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃; 200 MHz) de 6b.

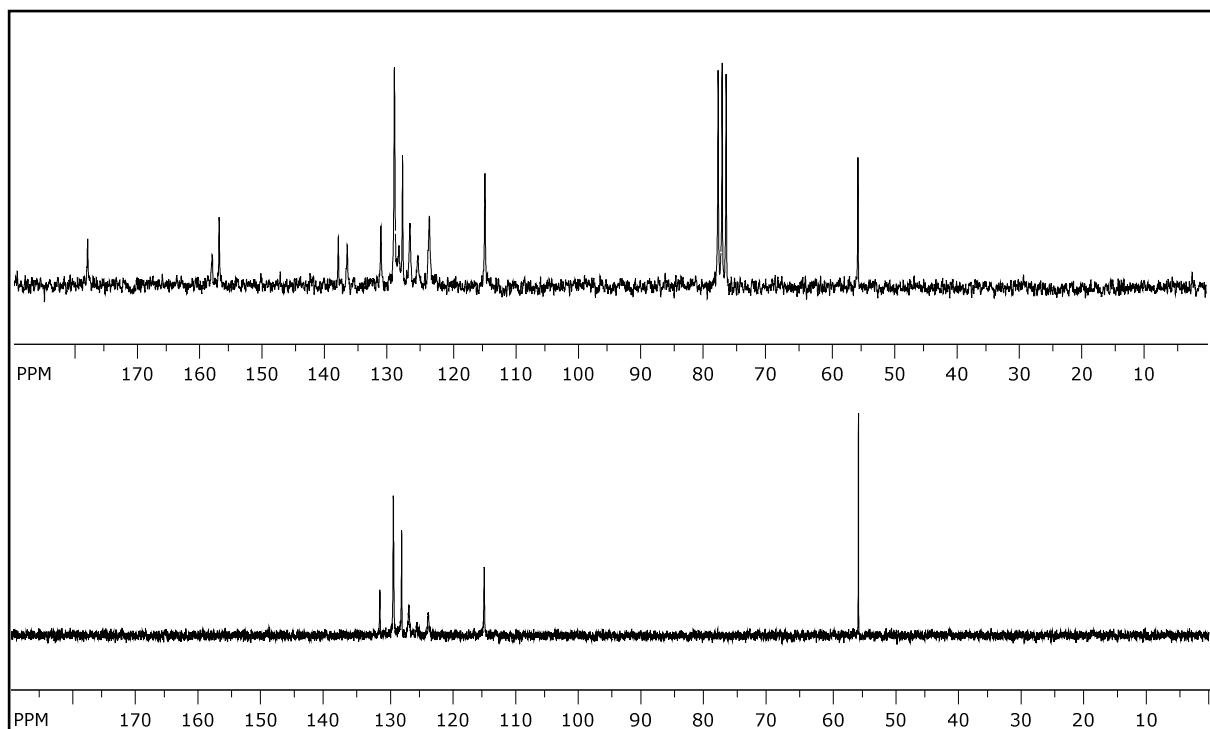


Figura 106. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 50 MHz) e DEPT 135 de **6b**.

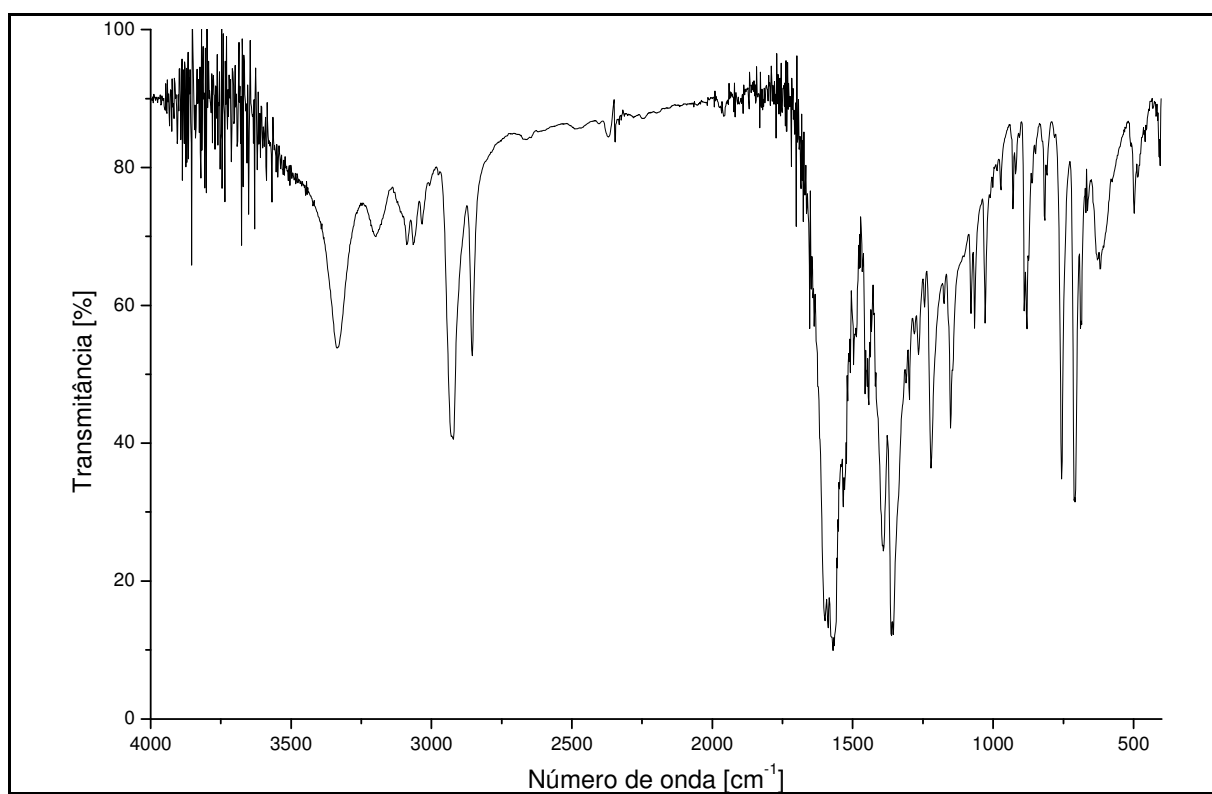


Figura 107. Espectro no IV (pastilha de KBr) de **7b**.

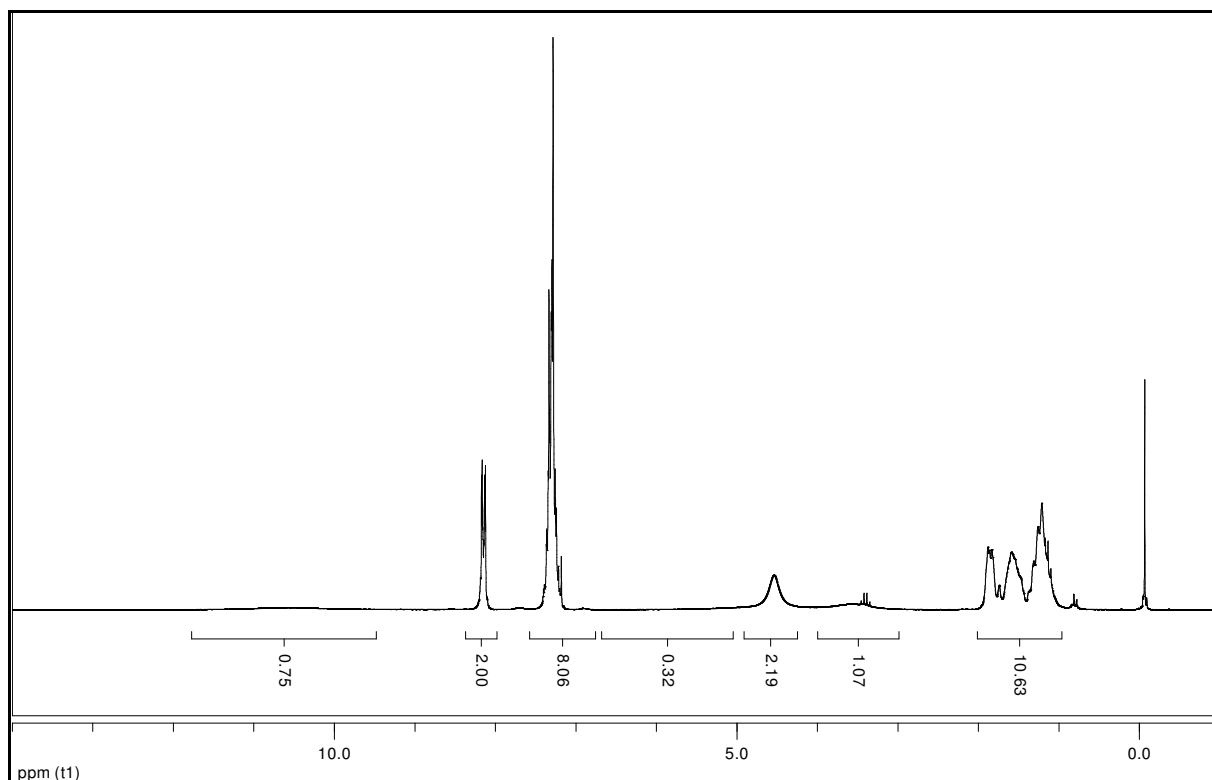


Figura 108. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz) de **7b**.

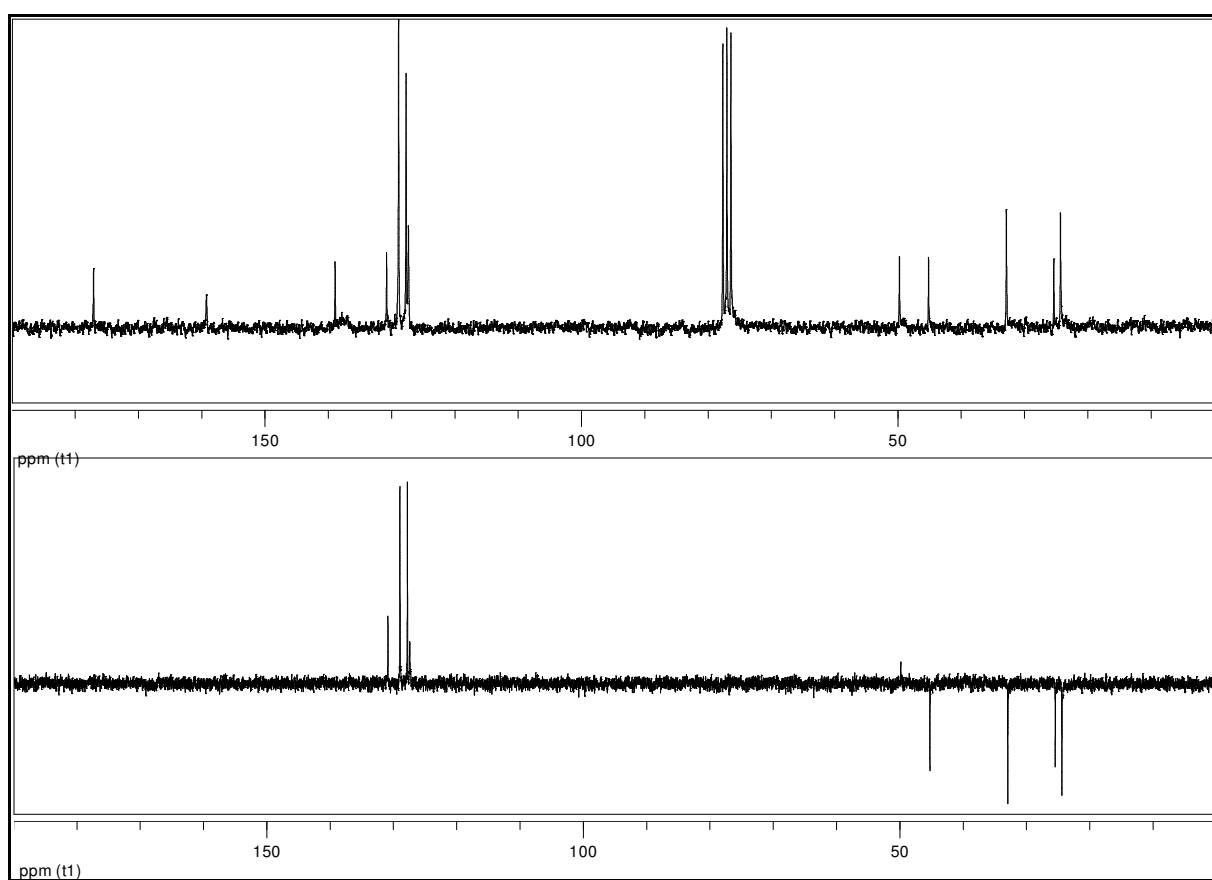


Figura 109. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 50 MHz) e DEPT 135 de **7b**.

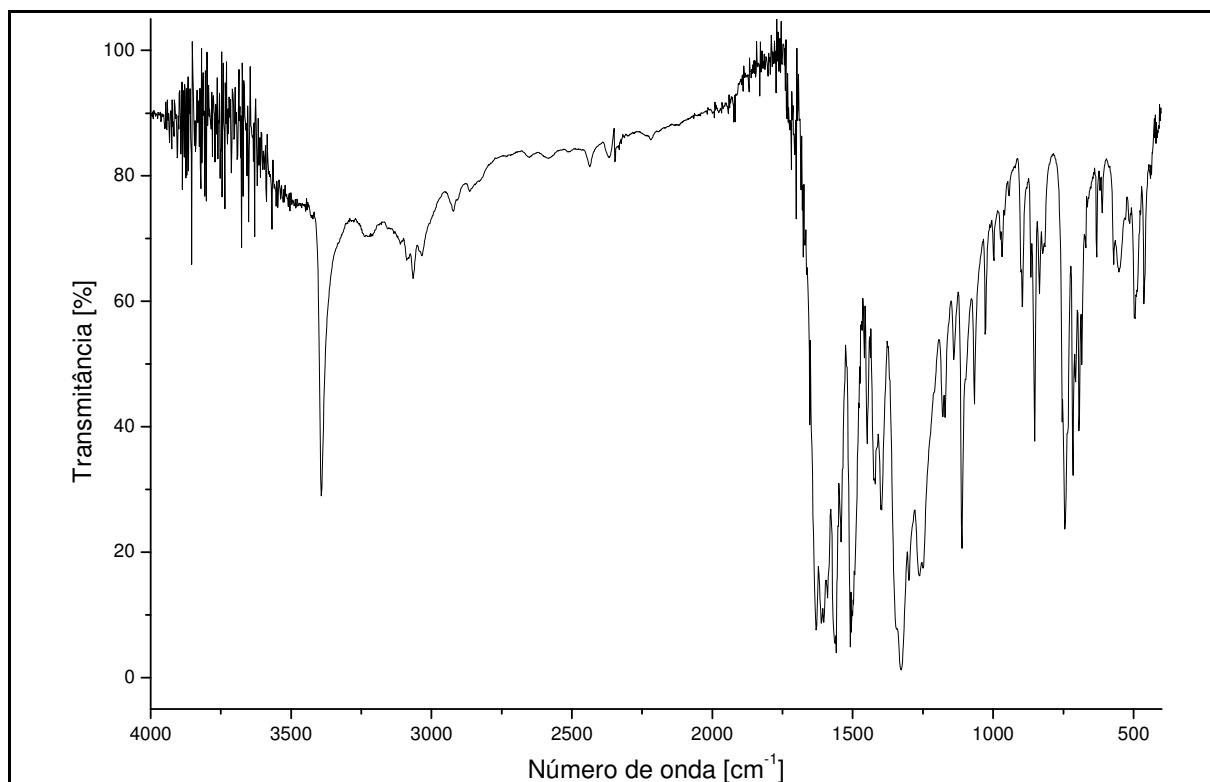


Figura 110. Espectro no IV (pastilha de KBr) de **8b**.

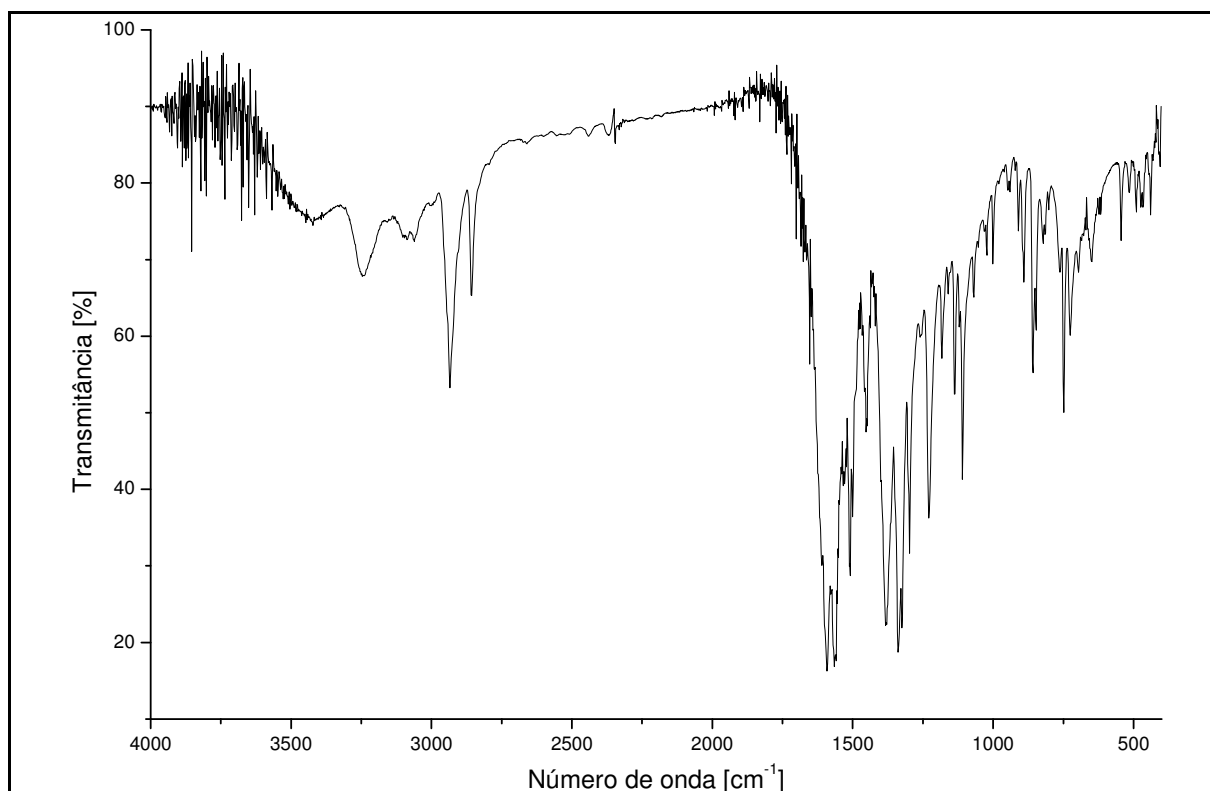


Figura 111. Espectro no IV (pastilha de KBr) de **9b**.

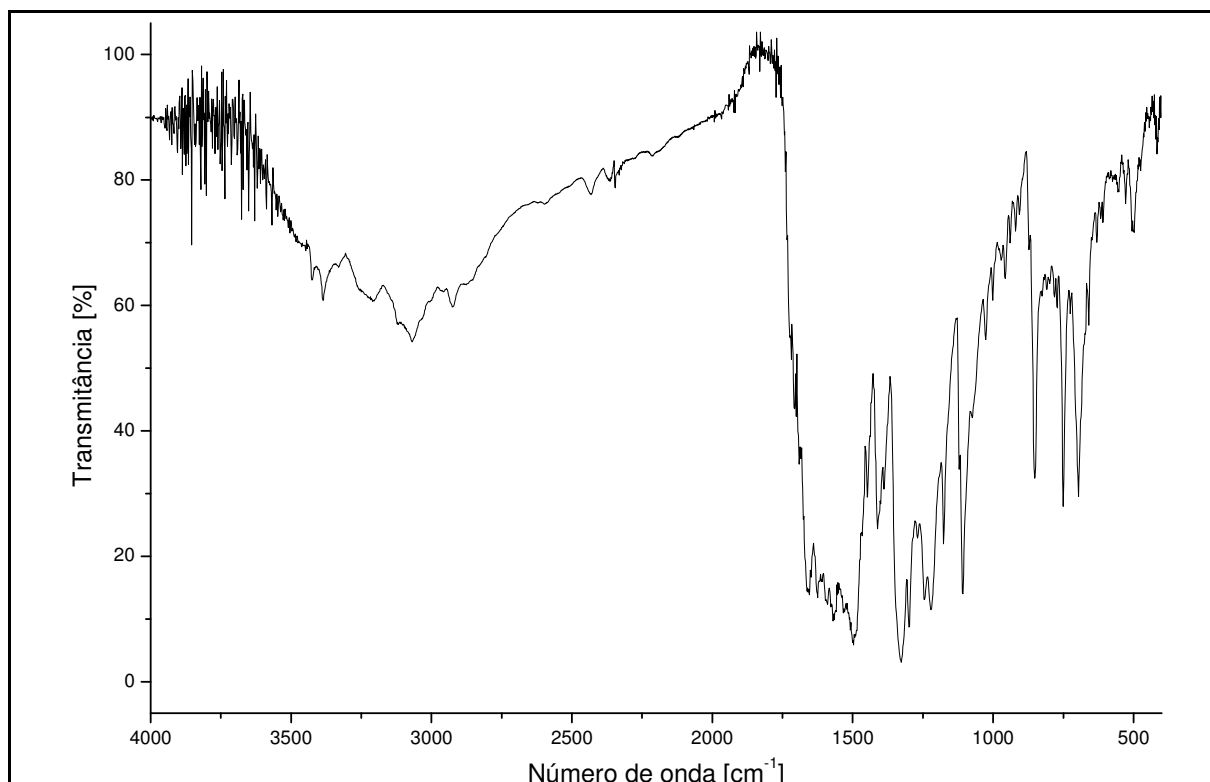


Figura 112. Espectro no IV (pastilha de KBr) de **10b**.

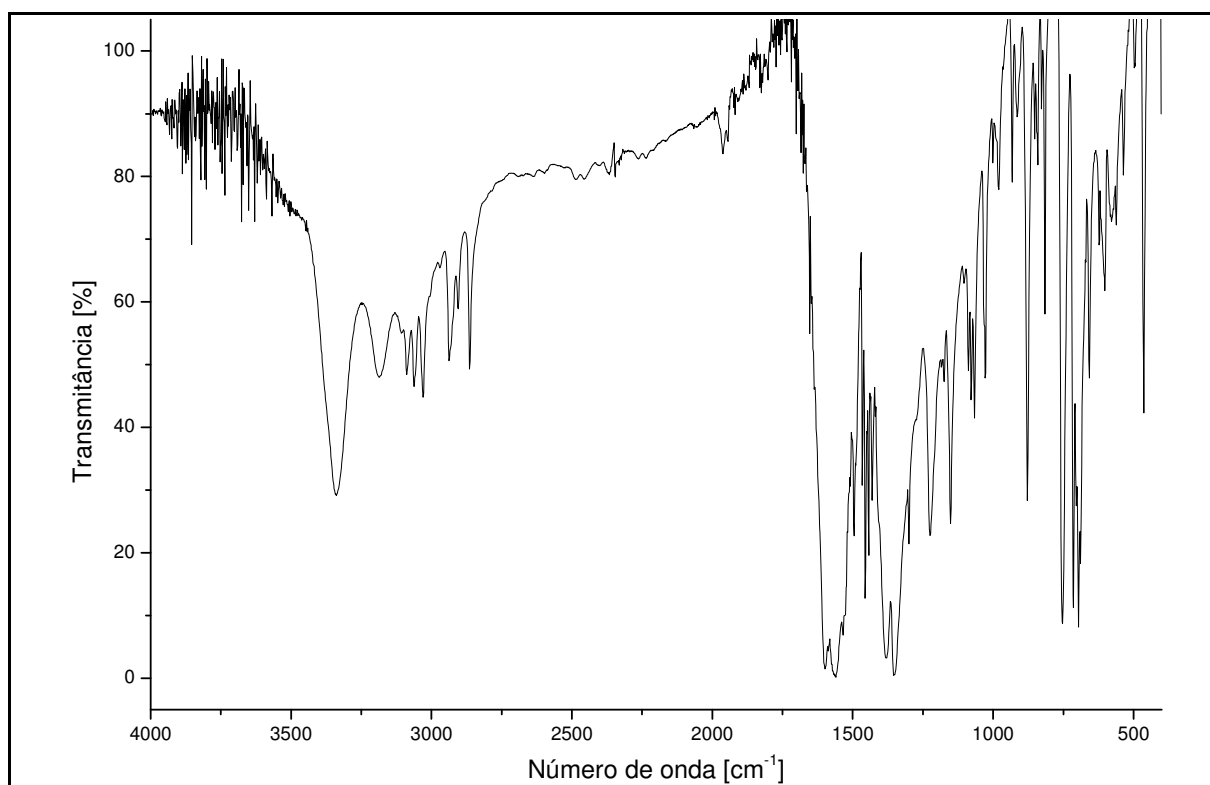


Figura 113. Espectro no IV (pastilha de KBr) de **11b**.

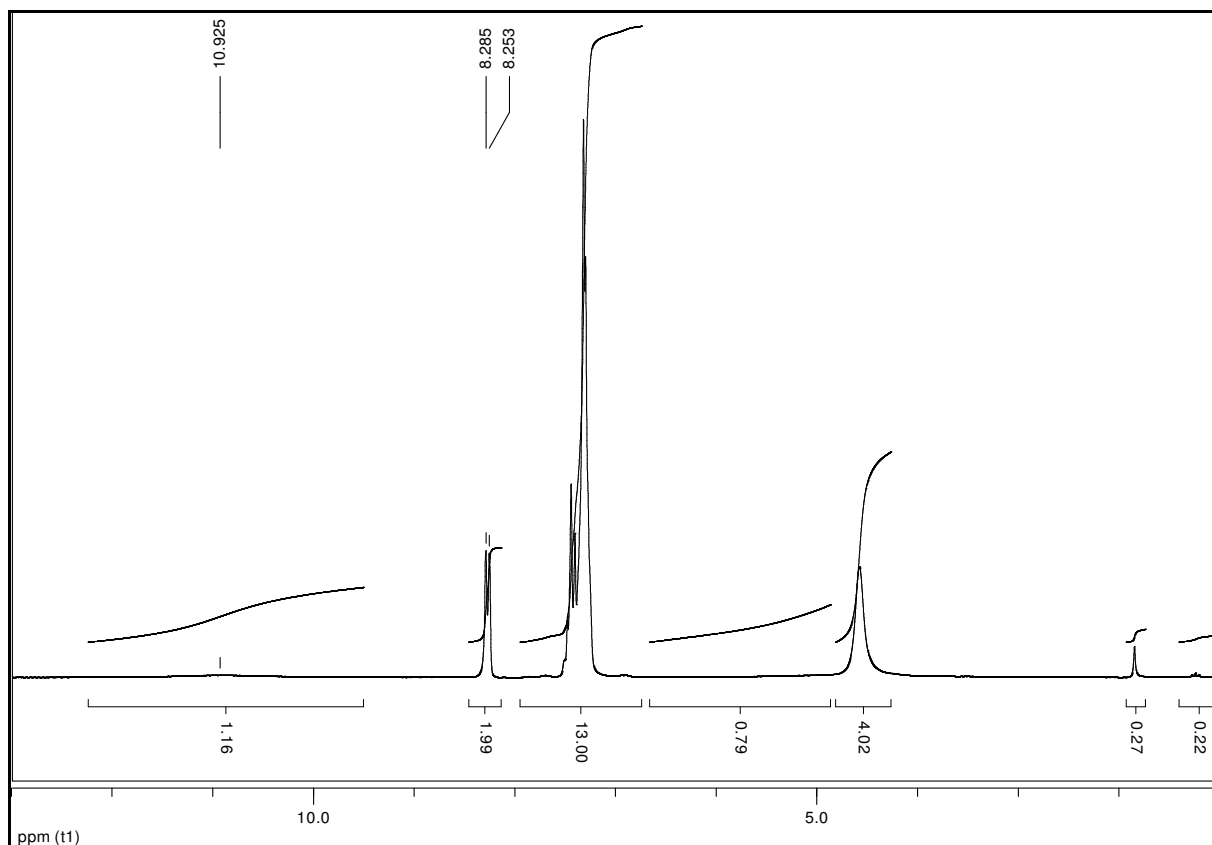


Figura 114. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 ; 200 MHz) de **11b**.

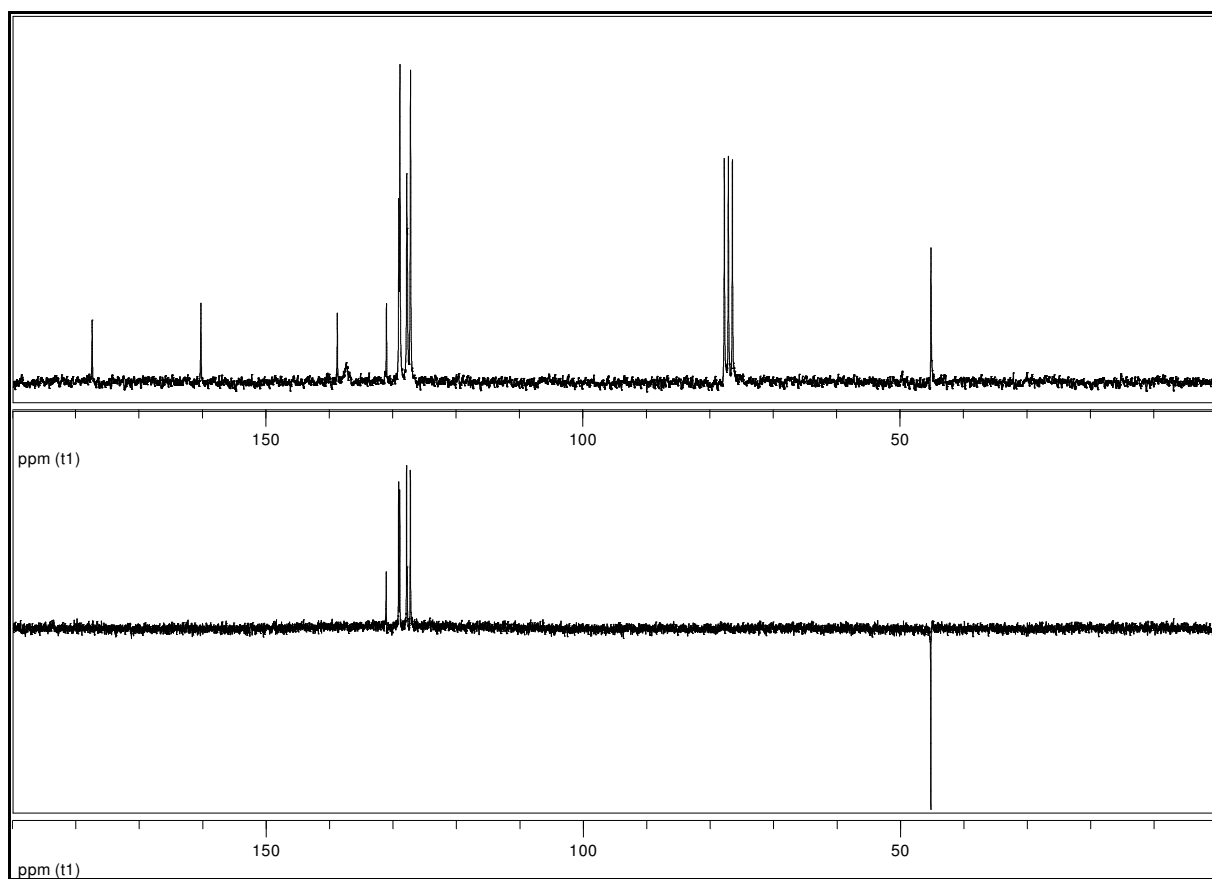


Figura 115. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 50 MHz) e DEPT 135 de **11b**.

ANEXO 3 - Dados de inibição

Tabela 6. Dados de inibição das benzoiltioureias (a) e benzoilguanidinas (b) em três diferentes concentrações de substrato (ureia)

<i>Composto</i>	Inibição (%)			<i>Composto</i>	Inibição (%)		
	<i>5mM ureia</i>	<i>10mM ureia</i>	<i>20mM ureia</i>		<i>5mM ureia</i>	<i>10mM ureia</i>	<i>20mM ureia</i>
Tioureia	53,5	6,2	0,4	19a	34,0	24,5	22,1
Hidroxiureia	76,6	30,4	28,9	20a	97,1	87,0	83,9
NBPT	99,1	87,9	86,6	21a	16,1	13,9	16,0
1a	31,0	18,5	8,4	22a	9,0	11,5	12,2
2a	4,2	2,9	4,7	23a	36,6	35,0	28,0
3a	12,1	10,1	9,4	24a	0,0	1,3	3,2
4a	89,7	10,9	12,4	25a	3,3	0,7	0,0
5a	93,5	74,5	70,5	26a	98,4	75,6	74,8
6a	98,3	89,9	87,5	27a	41,0	12,8	13,8
7a	38,4	37,8	29,1				
8a	99,4	96,7	95,6	1b	81,5	77,8	76,8
9a	51,6	59,6	60,3	2b	89,9	75,8	75,0
10a	78,1	61,2	60,7	3b	91,0	81,4	86,2
11a	63,4	16,6	11,4	4b	93,0	77,4	74,7
12a	62,8	47,5	47,9	5b	79,5	74,8	75,6
13a	79,7	60,5	63,1	6b	94,6	82,5	77,0
14a	98,8	86,8	84,2	7b	87,6	83,4	84,3
15a	0,6	4,4	6,6	8b	93,3	74,4	64,8
16a	41,6	35,5	32,6	9b	90,1	79,7	81,8
17a	98,2	82,4	80,1	10b	96,8	83,8	83,2
18a	21,3	18,3	18,4	11b	94,7	80,4	81,1