

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA MATEMÁTICA E DA NATUREZA
INSTITUTO DE QUÍMICA

RAPHAEL BEAUVILAIN ALVES DE SOUZA

SÍNTESE E HALOGENAÇÃO DE *N*-FENILCARBAMATOS

RIO DE JANEIRO

2021



Universidade Federal do Rio de Janeiro
Centro de Ciências da Matemática e da Natureza
Instituto de Química

Raphael Beauvilain Alves de Souza

SÍNTESE E HALOGENAÇÃO DE *N*-FENILCARBAMATOS

Projeto final de curso apresentado ao corpo docente do Instituto de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários para obtenção do grau de Químico.

Orientador: Marcio Contrucci Saraiva de Mattos

Rio de Janeiro

Abril de 2021

SÍNTESE E HALOGENAÇÃO DE *N*-FENILCARBAMATOS

Raphael Beauvilain Alves de Souza

Projeto final de curso submetido ao corpo docente do Instituto de Química da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IQ/UFRJ), como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Químico.

Aprovado por:

_____ - (Orientador)
Prof. Dr. Marcio Contrucci Saraiva de Mattos (IQ/UFRJ)

Prof. Dr. Tiago Lima da Silva (IQ/UFRJ-Macaé)

Prof. Dr. Carlos Mario Sanabria Sánchez (UIS-Colômbia)

Rio de Janeiro

Abril de 2021

AGRADECIMENTOS

À minha família não só pelo apoio durante a execução desse trabalho em plena pandemia, mas também durante toda a minha graduação.

À Fernanda pela paciência e companheirismo durante todos esses anos, mas principalmente nessa fase final.

Ao meu orientador Marcio, por ter me acolhido e me ensinado muito nesses últimos dois anos, mas principalmente pela paciência, compreensão e prontidão durante esse último ano maluco que tivemos.

À professora Lucia por ter me dado um espaço no seu laboratório ainda no meu primeiro semestre e ter me dado uma experiência fenomenal. Muito obrigado por todas as conversas, cafés, puxões de orelha e ensinamentos.

Aos meus colegas de faculdade e dos laboratórios 617 e 610, Jaime, Geisa, Guilherme, Marcelo, Lucas, Victor, Carlos, Marcio, Vitor, Marcio, Victor, Roberto, Tereza, Quelli, Bruna, Vinicius, Gabriel, Fred, Roberson, Carlos, Adriana, Tatiana, Alexandre, Dylla, Antonio e Ludovic por tornarem a graduação imensamente mais prazerosa.

À UFRJ e todo seu corpo social em particular ao professores Fernanda, Marcio, Bruno e Viviane.

RESUMO

SÍNTESE E HALOGENAÇÃO DE *N*-FENILCARBAMATOS

Raphael Beauvilain Alves de Souza

Orientador: Prof. Marcio Contrucci Saraiva de Mattos

N-fenilcarbamatos possuem diversas aplicações industriais e biológicas já estabelecidas no mercado. A síntese e derivatização dos mesmos tem sido estudada desde a primeira metade do século passado. A halogenação de *N*-fenilcarbamatos tem capacidade de aumentar diversas atividades biológicas. A halogenação dos mesmos também pode ser interessante no desenvolvimento de novos materiais ou no desenvolvimento de novos derivados. A síntese de *N*-fenilcarbamatos halogenados a partir de *N*-fenilcarbamatos nesse tipo de estudo facilita o desenvolvimento de novos derivados em laboratório de forma segura e barata.

Esse trabalho estuda a utilização de ácidos triaisocianúricos na halogenação de *N*-fenilcarbamatos obtidos pela reação de *N*-fenilisocianato e compostos hidroxilados.

O estudo mostrou que o ácido tricloroisocianúrico em associação com iodo é um bom sistema regioselectivo de iodação de *N*-fenilcarbamatos. O ácido tricloroisocianúrico e o ácido tribromoisocianúrico se mostraram possíveis agentes de cloração e bromação, respectivamente, de *N*-fenilcarbamatos sendo ainda necessário otimização da metodologia.

Palavras-chave: *N*-fenilcarbamatos, carbamatos, ácido triaisocianúrico, halogenação

Lista de figuras

Figura 1: Estrutura geral de um carbamato e de compostos análogos -----	10
Figura 2: Estrutura geral de um <i>N</i> -fenilcarbamato -----	11
Figura 3: <i>N</i> -fenilcarbamatos com atividade biológica -----	11
Figura 4: Comparação dos preços de <i>N</i> -fenilcarbamatos -----	17
Figura 5: Reagentes de halogenação <i>N</i> -halogenados-----	18
Figura 6: Ácidos triaisocianúricos -----	19
Figura 7: Comparação dos espectros de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz) de <i>N</i> - fenil- <i>O</i> -isopropilcarbamato (em vermelho) e da reação com TBCA (em verde) -----	30
Figura 8: Comparação dos espectros de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 500 MHz) de <i>N</i> - fenil- <i>O</i> -isopropilcarbamato (em vermelho) e da reação com TCCA (em verde) -----	31

Lista de esquemas

Esquema 1: Produção de poliuretano a partir de diisocianato de difenilmetilano-----	12
Esquema 2: Acoplamento C-C catalisado por complexação de <i>N</i> - fenilcarbamatos-----	13
Esquema 3: Exemplos de rotas para a obtenção de <i>N</i> -fenilcarbamatos-----	14
Esquema 4: Similaridade das sínteses de ureias e carbamatos a partir de isocianatos-----	15
Esquema 5: Síntese de <i>N</i> -fenilcarbamatos a partir de fenilisocianatos -----	15
Esquema 6: Síntese de <i>N</i> -fenilcarbamatos halogenados a partir dos equivalentes fenilisocianatos halogenados -----	17
Esquema 7: Reações de halogenação de <i>N</i> -fenilcarbamato com reagentes <i>N</i> - halogenados -----	18

Lista de tabelas

Tabela 1: Síntese de <i>N</i> -fenilcarbamatos -----	21
Tabela 2: Reação de <i>N</i> -fenilcarbamatos com o sistema TCCA/I ₂ -----	25
Tabela 3: Reação de <i>N</i> -fenil- <i>O</i> -isopropilcarbamatos com ácidos trialisocianúricos -----	28
Tabela 4: Reagentes e solventes utilizados-----	32

Lista de espectros

Espectro 1: Espectro de IV do <i>N</i> -fenil- <i>O</i> -metilcarbamato	44
Espectro 2: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 400MHz) do <i>N</i> -fenil- <i>O</i> -metilcarbamato	44
Espectro 3: Espectro de IV do <i>N</i> -fenil- <i>O</i> -isopropilcarbamato	45
Espectro 4: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 500MHz) do <i>N</i> -fenil- <i>O</i> -isopropilcarbamato	45
Espectro 5: Espectro de IV do <i>N</i> -fenil- <i>O</i> -fenilcarbamato	46
Espectro 6: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 500MHz) do <i>N</i> -fenil- <i>O</i> -fenilcarbamato	46
Espectro 7: Espectro de IV do <i>N</i> -fenil- <i>O</i> -benzilcarbamato	47
Espectro 8: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 500MHz) do <i>N</i> -fenil- <i>O</i> -benzilcarbamato.....	47
Espectro 9: Espectro de IV do <i>N</i> -(4-iodofenil)- <i>O</i> -metilcarbamato	48
Espectro 10: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 400MHz) do <i>N</i> -(4-iodofenil)- <i>O</i> -metilcarbamato	48
Espectro 11: Espectro de IV do <i>N</i> -(4-iodofenil)- <i>O</i> -isopropilcarbamato	49
Espectro 12: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 500MHz) do <i>N</i> -(4-iodofenil)- <i>O</i> -isopropilcarbamato	49
Espectro 13: Espectro de IV do <i>N</i> -(4-iodofenil)- <i>O</i> -fenilcarbamato.....	50
Espectro 14: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 400MHz) do <i>N</i> -(4-iodofenil)- <i>O</i> -fenilcarbamato	50
Espectro 15: Espectro de IV do <i>N</i> -(4-iodofenil)- <i>O</i> -benzilcarbamato	51
Espectro 16: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 400MHz) do <i>N</i> -(4-iodofenil)- <i>O</i> -benzilcarbamato	51
Espectro 17: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 500MHz) da reação de TBCA com <i>N</i> -fenil- <i>O</i> -isopropilcarbamato	52
Espectro 18: Espectro de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 400MHz) da reação de TCCA com <i>N</i> -fenil- <i>O</i> -isopropilcarbamato	52

Sumário

Lista de figuras	
Lista de esquemas	
Lista de tabelas	
Lista de espectros	
1) Introdução	10
1.1) Carbamatos	10
1.2) Síntese e halogenação de <i>N</i> -Fenilcarbamatos	13
1.3) Ácidos trialoisocianúricos como agentes de halogenação	18
2) Objetivos	20
3) Resultados e discussão	20
3.1) Síntese de <i>N</i> -fenilcarbamatos	20
3.2) Estudo da iodação de <i>N</i> -fenilcarbamatos com sistema TCCA/I ₂	24
3.3) Estudo de viabilidade de cloração e bromação de <i>N</i> -fenilcarbamatos com ácidos trialoisocianúricos	27
4) Parte Experimental	31
4.1. Reagentes e solventes	31
4.2. Técnicas e instrumentos utilizados	32
4.3. Síntese de <i>N</i> -fenilcarbamatos	33
4.4. Reação de <i>N</i> -fenilcarbamatos com TCCA/I ₂	35
4.5. Reação do <i>N</i> -fenil- <i>O</i> -isopropilcarbamato com ácidos trialoisocianúricos	38
5) Conclusão	39
6) Referências	40
7) Espectros	43

1) Introdução

1.1) Carbamatos

Os carbamatos são um excelente exemplo de como a ciência possui utilidade em diferentes níveis da sociedade. Graças a diversos estudos de síntese e de aplicabilidade desde a primeira metade do século passado até hoje em dia (KUHR, 1970), carbamatos possuem atualmente aplicações na indústria agropecuária [(KUHR, 1970); (TAKAHASI, KIRINO, *et al.*, 1988); (FREED, 1951); (ZHANG, ZHANG e DEQUN, 2011); (PUJAR, PREMAKSHI, *et al.*, 2018)], farmacêutica (ABBASI, SONIA, *et al.*, 2013) e de polímeros (AKINDOYO, BEG, *et al.*, 2016) entre outras. Estão presentes em pesticidas [(KUHR, 1970); (ZHANG, ZHANG e DEQUN, 2011)], em drogas para doenças como glaucoma (CASIDA, 1963) e Alzheimer (MELINA SQUIZATO PINHEIRO, 2011) e em polímeros usados em esponjas, espumas e substitutos antialérgicos para o látex [(AKINDOYO, BEG, *et al.*, 2016); (TAYLOR e ERNEK, 2010)].

Essa classe de compostos, na sua forma geral, é caracterizada por uma carbonila ligada a um oxigênio e a um nitrogênio, podendo assim apresentar até 3 substituições nesses heteroátomos. Estruturalmente são compostos análogos a ureias e carbonatos que também apresentam diversas atividades biológicas e aplicações industriais (**Figura 1**). (CHATURVEDI, MISHRA e MISHRA, 2007)

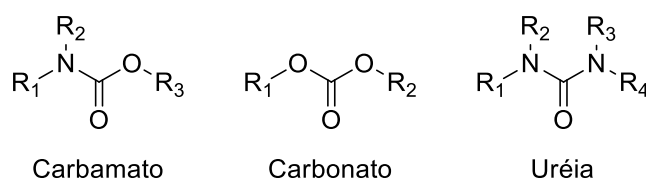


Figura 1: Estrutura geral de um carbamato e de compostos análogos

Dentre os inúmeros tipos de carbamatos podemos destacar os *N*-fenilcarbamatos, caracterizados pela presença de um grupamento fenila ligado ao nitrogênio (**Figura 2**).

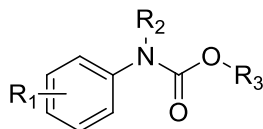


Figura 2: Estrutura geral de um *N*-fenilcarbamato

N-fenilcarbamatos possuem diversas atividades biológicas já havendo aplicações comerciais como indoxacarb, pesticida comercializado pela Bayer CropScience (ZHANG, ZHANG e DEQUN, 2011). Alguns desses carbamatos são produtos naturais presentes em plantas como reguladores hormonais (NETHAJI e PATTABHI, 1985). Outras atividades conhecidas para essa classe são antidepressivos, herbicidas, antimicrobianos (ABBASI, SONIA, *et al.*, 2013) e conservantes (PUJAR, PREMAKSHI, *et al.*, 2018) (**Figura 3**).

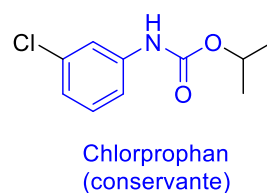
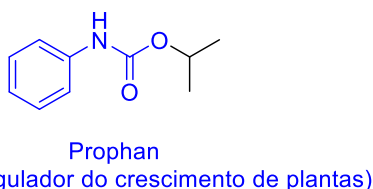
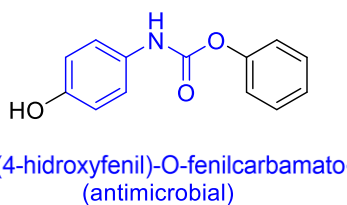
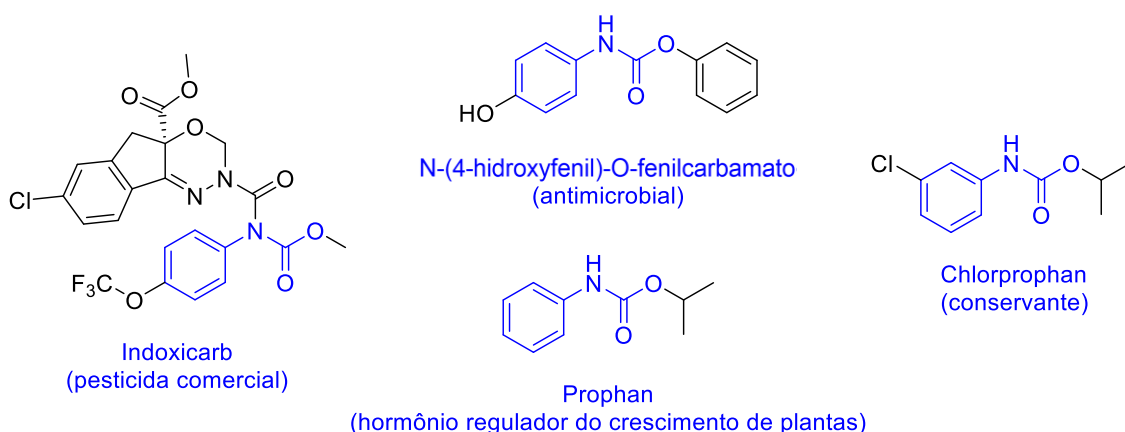
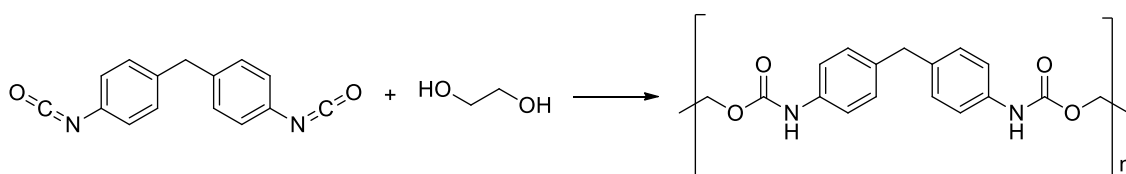


Figura 3: *N*-fenilcarbamatos com atividade biológica

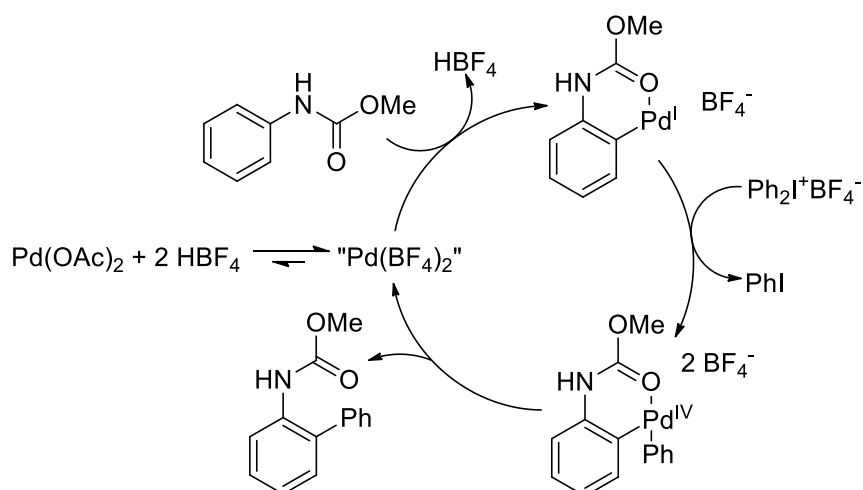
Outra aplicação industrial dos *N*-fenilcarbamatos é na forma de poliuretanos. Poliuretanos são polímeros que possuem carbamatos como

meros. A maior parte da produção de poliuretanos é feita a partir de diisocianato de difenilmetano (MDI) e um diol (**Esquema 1**) e eles se destacam por serem recicláveis, biodegradáveis, podendo substituir o látex, a madeira e outros polímeros não recicláveis. [(AKINDOYO, BEG, *et al.*, 2016); (TAYLOR e ERNEK, 2010)]



Esquema 1: Produção de poliuretano a partir de diisocianato de difenilmetilano

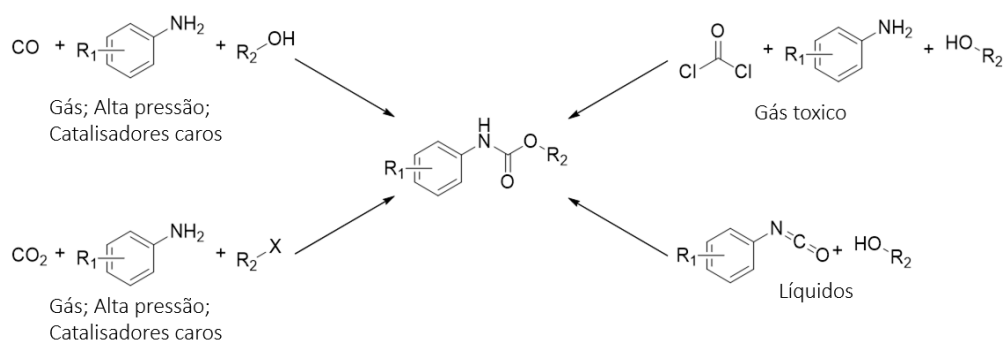
Em química sintética os carbamatos de forma geral são utilizados na formação de complexos podendo ser empregados como ligantes mono ou bidentados (GHOSH, NETHAJI e SAMUELSON, 2005). Esses complexos podem ser utilizados em reações catalíticas de acoplamento C-C (**Esquema 2**). (UHLIG e LI, 2014) *N*-fenilcarbamatos podem ser utilizados como intermediários para a síntese de aminas e isocianatos. Em reações de substituição eletrofílica, *N*-fenilcarbamatos funcionam como orientadores *orto/para* porém menos reativos quando comparados à anilina. [(TAFESH e WEIGUNY, 1996); (UHLIG e LI, 2014); (DAVIS, 2009)]



Esquema 2: Acoplamento C-C catalisado por complexação de *N*-fenilcarbamatos

1.2) Síntese e halogenação de *N*-fenilcarbamatos

Devido ao extenso estudo de carbamatos nas últimas décadas, diversas metodologias foram desenvolvidas para a síntese dos mesmos. A síntese de *N*-fenilcarbamatos é um pouco mais limitada na literatura uma vez que a reatividade de compostos aromáticos difere em relação aos seus análogos alifáticos (CHATURVEDI, MISHRA e MISHRA, 2007). Dentre as metodologias descritas na literatura, podemos destacar três tipos: as que utilizam CO₂ ou CO para formar a carbonila do carbamato, as que partem da derivação de compostos análogos ao carbamato e, as mais utilizadas, as metodologias que utilizam a condensação de isocianato e álcool (**Esquema 3**) [(FAN, LUO, *et al.*, 2015); (CHATURVEDI, MISHRA e MISHRA, 2007)].

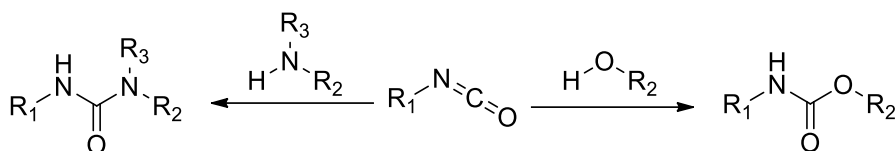


Esquema 3: Exemplos de rotas para a obtenção de *N*-fenilcarbamatos

A síntese de carbamatos em laboratório utilizando CO_2 ou CO como intermediários sintéticos, apesar de ser considerada uma metodologia verde pois utiliza gases de efeito estufa como intermediários sintéticos, não é uma metodologia adequada para muitos laboratórios. Muitas das reações propostas na literatura devem ser realizadas em alta pressão e só apresentam rendimentos satisfatórios quando utilizados catalisadores não comerciais e de difícil obtenção [(TAFESH e WEIGUNY, 1996); (FAN, LUO, *et al.*, 2015); (CHATURVEDI, MISHRA e MISHRA, 2007)].

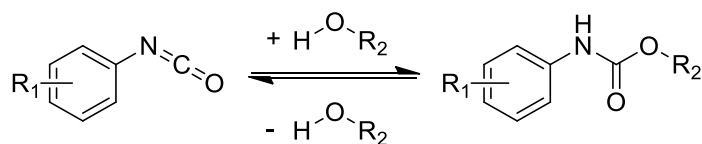
Outra rota abordada na literatura é a síntese de carbamatos a partir de compostos análogos como ureias, carbonatos ou fosgênio. Essas sínteses se aproveitam do arcabouço estrutural semelhante e se baseiam na substituição de grupamentos ligados à carbonila para a formação de carbamatos. Apesar da versatilidade do fosgênio na síntese de *N*-fenilcarbamatos, esse é um reagente tóxico e as reações liberam HCl (CHATURVEDI, MISHRA e MISHRA, 2007). A síntese de carbamatos a partir de ureias e carbonatos, mesmo sendo mais segura e em condições reacionais mais brandas, não oferece muitas vantagens para síntese em laboratório. Muitas dessas reações se baseiam na utilização de catalisadores metálicos a base de metais nobre como paládio, platina e rutênio. A obtenção das ureias e carbonatos de partida em laboratório pode também não ser vantajosa financeiramente para obtenção dos carbamatos uma vez que esses três costumam ser obtidos por rotas muito

similares (**Esquema 4**). [(FAN, LUO, *et al.*, 2015); (CHATURVEDI, MISHRA e MISHRA, 2007)]



Esquema 4: Similaridade das sínteses de ureias e carbamatos a partir de isocianatos

A síntese de carbamatos a partir de isocianatos é uma das rotas mais simples (**Esquema 5**). Mesmo alguns artigos propondo a utilização de catalisadores para a obtenção de carbamatos a partir de isocianatos, muitos carbamatos são obtidos na literatura apenas utilizando excesso de álcool como solvente e reagindo à temperatura ambiente. (UHLIG e LI, 2014) Vale ressaltar que fenilisocianatos são compostos tóxicos. Algumas metodologias propõem mecanismos que envolvem a formação de isocianato *in situ* para reação com o álcool. (CHATURVEDI, MISHRA e MISHRA, 2007) Entretanto para estudos que necessitem de carbamatos aril-substituídos, a obtenção de fenilisocianatos variados pode ser financeiramente inviável quando comparados a rotas que usem anilinas aril-substituídos.



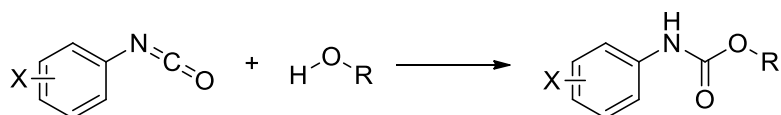
Esquema 5: Síntese de N-fenilcarbamatos a partir de fenilisocianatos

Tendo em vista o potencial de N-fenilcarbamatos como compostos biologicamente ativos [(FREED, 1951); (KUHR, 1970); (ZHANG, ZHANG e

DEQUN, 2011); (NETHAJI e PATTABHI, 1985)], o desenvolvimento de novos *N*-fenilcarbamatos é amplamente descrito na literatura. Dentre as estratégias abordadas está a obtenção de *N*-haloarilcarbamatos. Compostos halogenados são importantes para a química medicinal, uma vez que se comportam de maneira diferente dentro dos organismos quando comparados aos compostos não halogenados. Dentre os possíveis benefícios estão o aumento da estabilidade *in vivo*, potencialização das atividades biológicas e até mesmo, uma alteração do tipo de atividade biológica de um composto [(JESCHKE, 2010); (JESCHKE, 2017); (ZALDINI HERNANDES, MELO T. CAVALCANTI, *et al.*, 2010); (AUFFINGER, HAYS, *et al.*, 2004); (SANABRIA, DO CASAL, *et al.*, 2017)]. Há também uma vantagem sintética: *N*-fenilcarbamatos halogenados podem ser facilmente derivatizados a partir da troca do halogênio por um outro grupo. As reações envolvidas podem também ser quimiosseletivas dentre os possíveis aril-halogênios de uma molécula. A halogenação com diferentes halogênios permite, portanto, mais opções e controle da rota sintética desejada.

Diversas metodologias estão descritas na literatura para a produção de *N*-fenilcarbamatos halogenados. Muitos dos carbamatos halogenados sintetizados na literatura partem de reagentes já halogenados, passando pelas metodologias descritas acima. Essas, apesar de fornecerem os carbamatos alvos, demandam que haja disponibilidade de cada um dos precursores halogenados. Por exemplo, se fosse escolhida a rota utilizando fenilisocianato, seria necessário que para cada fenilcarbamato halogenado houvesse um fenilisocianato com os halogênios correspondentes em seu anel (**Esquema 6**). Em um trabalho onde se necessita a síntese de diversos *N*-fenilcarbamatos halogenados, a disponibilidade dos diversos fenilisocianato halogenados necessários, tanto em laboratório quanto para compra pode ser um limitante. Além de não haver a garantia de que o fenilisocianato halogenado necessário ser um produto comercial, o preço dos fenilisocianatos halogenados é de 3 a

125 vezes o preço do fenilisocianato não halogenado (**Figura 4**) (Sigma-Aldrich, 2021). Metodologias de halogenação direta de *N*-fenilcarbamatos são descritas na literatura e possibilitam a obtenção de *N*-fenilcarbamatos halogenados diversos em laboratório.



Esquema 6: Síntese de *N*-fenilcarbamatos halogenados a partir dos equivalentes fenilisocianatos halogenados

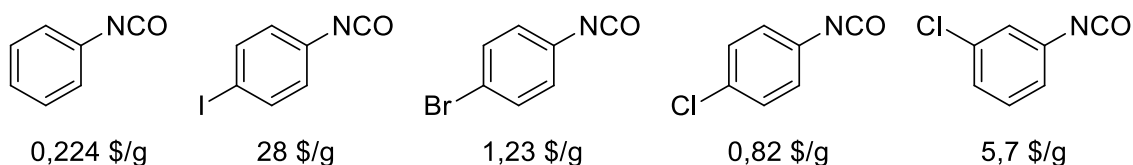


Figura 4: Comparação dos preços de *N*-fenilcarbamatos

Após uma revisão bibliográfica na base de dados do Scifinder, das 139 reações de halogenação de *N*-fenilcarbamatos, 84 utilizam reagentes *N*-halogenados como fonte de halogênio. As outras fontes de halogênio encontradas na literatura são halogênios moleculares, halogênios alifáticos, haletos de hidrogênio e sais inorgânicos. O vasto uso de reagentes *N*-halogenados em reações de anéis aromáticos ativados como os de *N*-fenilcarbamatos se deve, principalmente, a esses reagentes serem fontes de íons halênio (“X⁺”). *N*-halosuccinimidas (NXS) e 1,3-dialo-5,5-dimetil hidantoínas (DXDMH) (**Figura 5**), utilizadas na halogenação de *N*-fenilcarbamatos, possuem como vantagens estabilidade, fácil manipulação, fácil acesso e versatilidade, permitindo a cloração, bromação e iodação de diversos *N*-fenilcarbamatos (**Esquema 7**). [(KOVAL, 2002); (KOLVARI,

GHORBANI-CHOGHAMARANI, *et al.*, 2007); (DE ANDRADE e DE MATTOS, 2019)]

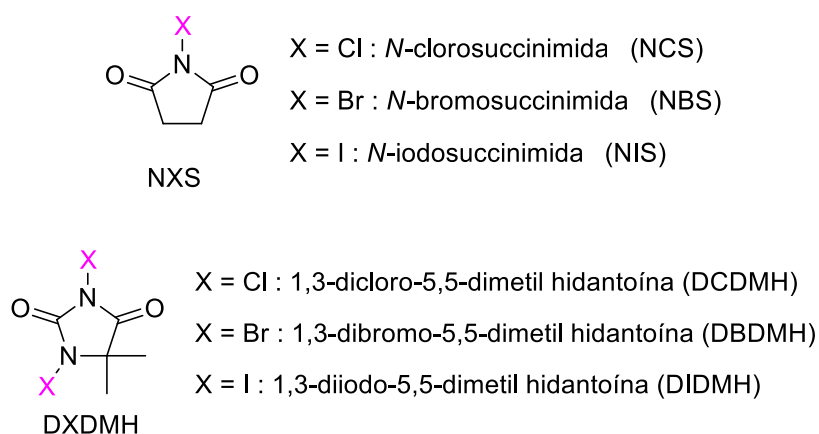
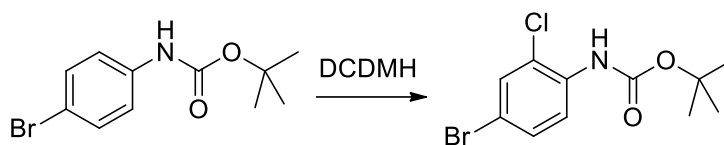
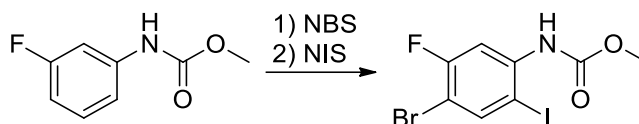


Figura 5: Reagentes de halogenação *N*-halogenados



(XIONG e YEUNG, 2016)



(AEBI, ACKERMANN, *et al.*, 2002)

Esquema 7: Reações de halogenação de *N*-fenilcarbamato com reagentes *N*-halogenados

1.3) Ácidos trialoisocianúricos como agentes de halogenação

Experiências prévias do grupo já demonstraram que ácidos trialoisocianúricos (TXCA) (**Figura 6**) são reagentes práticos na halogenação de diversos sistemas aromáticos e alifáticos, possuem capacidade oxidante e

podem ser utilizados em reações de rearranjo. Essa classe de reagentes possui estrutura análoga a das *N*-halossuccinimidas (**Figura 5**). [(DE ANDRADE e DE MATTOS, 2019); (SANABRIA, DO CASAL, *et al.*, 2017); (SANABRIA, COSTA, *et al.*, 2018)]

Em comparação com as *N*-halossuccinimidas e as 1,3-dialo-5,5-dimetil hidantoínas, os TXCAs possuem uma maior eficiência, ou seja, comparando as massas molares dos compostos com a massa molar de halogênio disponível, os TXCAs possuem proporcionalmente mais halogênio em suas massas molares (SHELDON, 2000). O ácido tricloroisocianúrico é um produto comercial sendo vendido como cloro para piscina com grau de pureza aceitável para reações. [(KOLVARI, GHORBANI-CHOGHAMARANI, *et al.*, 2007); (DE ANDRADE e DE MATTOS, 2019); (SANABRIA, DO CASAL, *et al.*, 2017); (SANABRIA, COSTA, *et al.*, 2018); (DAVIS, 2009)]

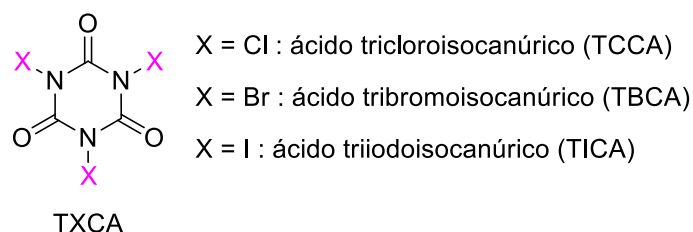
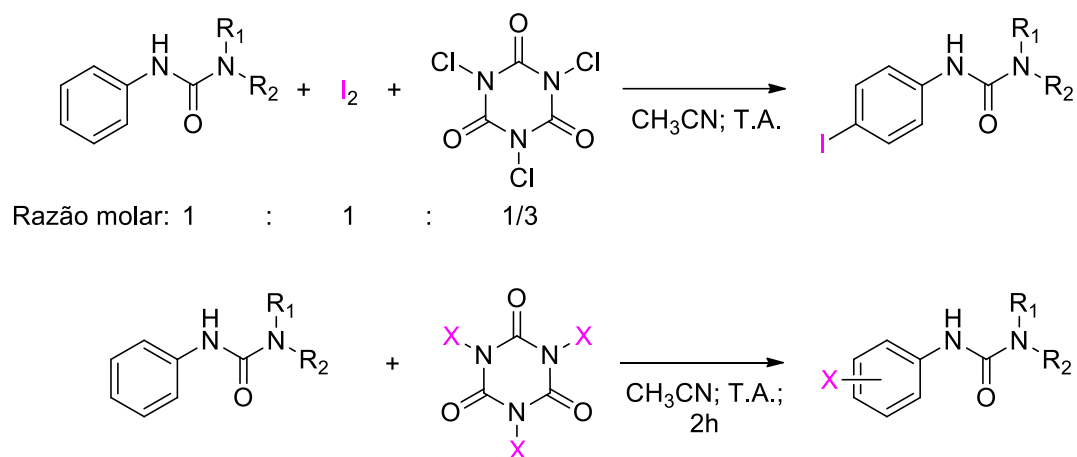


Figura 6: Ácidos trihaloisocianúricos

Além de ter desenvolvido uma metodologia para síntese do ácido tribromoisocianúrico (TBCA) a partir de KBr, Oxone® e ácido cianúrico (produto comercial) (DE ALMEIDA, ESTEVES e DE MATTOS, 2006), o grupo também desenvolveu uma metodologia que permite a iodação de diversos compostos aromáticos. Em um estudo recente foi estudada a iodação de *N*-fenilureias utilizando TCCA em presença de I₂ tendo sido obtidos rendimentos acima de 90% com um isolamento tecnicamente simples (SANABRIA, DO CASAL, *et al.*, 2017). Também foi mostrado em um

estudo posterior que TCCA, TBCA e ácido triiodoisocianúrico (TICA) podem ser utilizados na cloração, bromação e iodação de *N*-fenilureias respectivamente (**Esquema 7**) (SANABRIA, COSTA, *et al.*, 2018).



Esquema 7: Halogenação de *N*-fenilureias utilizando TXCAs

2) Objetivos

Sintetizar *N*-fenilcarbamatos e estudar a halogenação dos mesmos utilizando ácidos trihaloisocianúricos

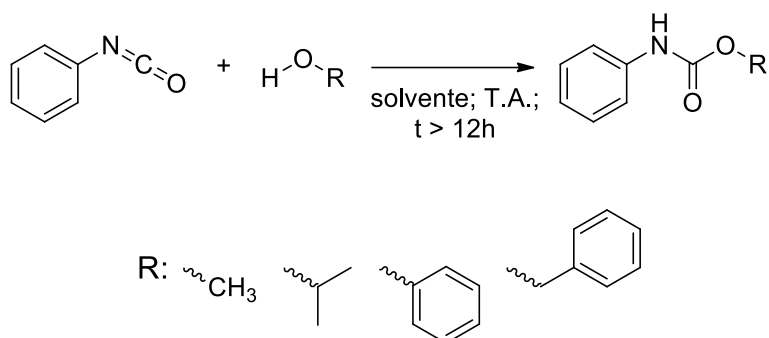
3) Resultados e discussão

3.1) Síntese de *N*-fenilcarbamatos

Como primeira etapa do projeto foram sintetizados os fenilcarbamatos para serem usados no estudo da halogenação direta. A metodologia escolhida foi a reação do fenilisocianato e um composto hidroxilado (álcoois e fenol) (UHLIG e LI, 2014), pois dentre as possibilidades já descritas, essa é a de

mais fácil manipulação em pequena escala e em laboratório. A escolha dos álcoois se deu de forma a aumentar o escopo do estudo de halogenação. Dessa forma foram escolhidos dois substratos aromáticos, fenol e álcool benzílico, e dois álcoois alifáticos, metanol e álcool isopropílico. Os resultados estão apresentados na **Tabela 1**.

Tabela 1: Síntese de *N*-fenilcarbamatos



R	Solvente	Rend. (%)	Tempo (h)	Razão molar PhNCO/ROH	P.F. (°C)	P.F. literatura* (°C)
Me	-	39	24	1,23:1	46-47	47 ^a
<i>i</i> -Pr	CH ₂ Cl ₂	86	24	0,79:1	84-85	90 ^a
Ph	CH ₂ Cl ₂	52	48	1,03:1	123-125	125-126,5 ^a
Bn	CH ₂ Cl ₂	36	120	0,80:1	73-75	77-78 ^b

[(UHLIG e LI, 2014)^a; (BEN-ISHAH e KATCHALSKI, 1951)^b]

As reações foram feitas na escala de 10-15 mmol, agitando-se o álcool com o fenilisocianato à temperatura ambiente. As reações foram acompanhadas por cromatografia sobre camada fina (CCF) e, de forma geral, se mostraram bem rápidas já podendo-se observar precipitação do produto em alguns minutos após a adição dos reagentes. Por motivos práticos, foi estabelecido que todas as reações ficariam em agitação por uma noite ou períodos maiores a fim de garantir melhores rendimentos. Essa decisão foi tomada a partir da extrapolação de experiências passadas com a síntese de

ureias utilizando fenilisocianato e aminas. Em todos os casos, as reações poderiam ser realizadas utilizando os próprios álcoois como solvente. Entretanto, com exceção da reação com metanol, a precipitação do fenilcarbamato impediu a agitação e foi necessário adicionar diclorometano, o que facilita a agitação e pode ser facilmente evaporado no processo de isolamento.

Um problema observado foi a formação de ácido fenilcarbâmico como subproduto, identificado por CCF. Esse é proveniente da reação do fenilisocianato com água. A reação em diclorometano, solvente pouco higroscópico, não desfavoreceu significativamente a formação desse subproduto.

Apesar do *N*-fenil-*O*-metilcarbamato ser um sólido à temperatura ambiente, o material obtido antes da purificação foi um líquido. Visto que o ponto de fusão desse composto é de 46°C (UHLIG e LI, 2014), as impurezas foram suficientes para abaixar o ponto de fusão a ponto de impedir a formação de sólido. Foi então feita uma lavagem a quente do material com hexano e o precipitado foi formado com a redução da temperatura.

Todos os outros produtos foram obtidos puros na forma de sólidos após evaporação do solvente e recristalizados em hexano. A pureza e identificação do material foi determinada por ponto de fusão.

Os baixos rendimentos obtidos nas reações com metanol e álcool benzílico podem ser explicados pela etapa de recristalização visto que houve dificuldade de solubilização adequada da mistura de partida.

Na análise dos espectros de infravermelho dos produtos obtidos, é possível observar a formação dos *N*-fenilcarbamatos esperados pela presença de uma banda intensa na região de 1716-1690 cm^{-1} relativa ao estiramento da carbonila e uma banda larga na região de 3320-3270 cm^{-1} relativa ao

estiramento N-H. Além disso, foi também possível comparar os espectros com padrões encontrados na literatura reafirmando a formação dos produtos.

Na análise do espectro de RMN de ^1H do *N*-fenil-*O*-metilcarbamato foi possível observar na região dos hidrogênios aromáticos um tripleto em 7,08 ppm referente ao hidrogênio 4 do anel, um tripleto em 7,32 ppm relativo aos hidrogênios 3 e 5 do anel e um duplete em 7,40 ppm relativo aos hidrogênios 2 e 6 do anel. Na região alifática observa-se um simpleto largo em 6,83 ppm referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio e um simpleto em 3,80 ppm relativo aos 3 hidrogênios da metila. (**Espectro 2** p.44)

Na análise do espectro de RMN de ^1H do *N*-fenil-*O*-isopropilcarbamato foi possível observar na região dos hidrogênios aromáticos um tripleto em 7,03 ppm referente ao hidrogênio 4 do anel, um tripleto em 7,29 ppm relativo aos hidrogênios 3 e 5 do anel e um duplete em 7,36 ppm relativo aos hidrogênios 2 e 6 do anel. Na região alifática observa-se um simpleto largo em 6,61 ppm referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio, um multiplete em 5,00 ppm relativo ao hidrogênio do carbono alfa da isopropila e um duplete em 1,28 ppm relativo aos 6 hidrogênios do carbono beta da isopropila. (**Espectro 4** p. 45)

Na análise do espectro de RMN de ^1H do *N*-fenil-*O*-fenilcarbamato foi possível observar na região dos hidrogênios aromáticos dois tripletos em 7,23 e 7,09 ppm relativos aos hidrogênios 4 do anel, dois dupletos em 7,43 e 7,18 ppm relativos aos hidrogênios 2 e 6 dos anéis e dois tripletos em 7,39 e 7,32 ppm relativos aos hidrogênios 3 e 5 dos anéis. Na região alifática observa-se um simpleto largo em 6,99 ppm referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio. (**Espectro 6** p. 46)

Na análise do espectro de RMN de ^1H do *N*-fenil-*O*-benzilcarbamato foi possível observar na região dos hidrogênios aromáticos um multiplete relativo aos 10 hidrogênios dos dois anéis. Na região alifática observa-se um

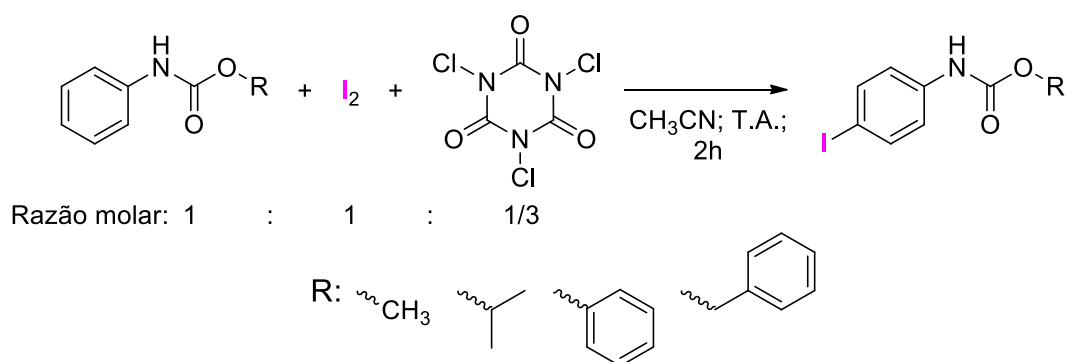
simpleto largo em 6,71 ppm referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio e um simpleto em 5,19 ppm relativo aos hidrogênios do CH₂ do grupo benzil. (**Espectro 8** p. 47)

2.2) Estudo da iodação de *N*-fenilcarbamatos com sistema TCCA/I₂

Para a reação de iodação de *N*-fenilcarbamatos foi escolhido o sistema TCCA/I₂. Em comparação às metodologias que utilizam compostos *N*-iodados como ácido triiodoisocianurico e *N*-iodosuccinimida, esse sistema foi escolhido pois utiliza reagentes de fácil aquisição e de baixo custo (SANABRIA, DO CASAL, *et al.*, 2017). O mesmo sistema foi anteriormente empregado pelo grupo para iodação de *N*-fenilureias com arcabouço estrutural semelhante com os substratos desse trabalho e sendo as iodoaril-ureias obtidas com bons rendimentos e com isolamento simples. (SANABRIA, DO CASAL, *et al.*, 2017)

As reações foram realizadas seguindo o mesmo protocolo da reação com *N*-fenilureias, ou seja, adicionando o substrato a uma solução contendo TCCA e I₂ em proporção de 1:1/3:1, respectivamente. As reações foram deixadas agitando por 2 horas. Os produtos foram obtidos puros na forma de sólidos brancos após filtração e lavagem com solução de bissulfito de sódio 15%. A pureza dos produtos foi confirmada através da pequena faixa observada no ponto de fusão, além de RMN de ¹H e IV. Os resultados estão apresentados na **Tabela 2**.

Tabela 2: Reação de *N*-fenilcarbamatos com o sistema TCCA/I₂



R	Rendimento (%)	P.F. (°C)	P.F. literatura* (°C)
Me	83	137-139	-
<i>i</i> -Pr	45	114-116	115 ^a
Ph	73	157-159	160-162,5 ^b
Bn	48	130-132	132-134 ^c

[(BASKAKOV e MEL'NIKOV, 1954)^a; (YOKOYAMA, MARUYAMA, *et al.*, 2008)^b; (YANG e COWARD, 2007)^c]

Nos espectros de IV dos produtos pode-se observar a aparição de um padrão de substituição 1,4 no anel aromático. Houve desaparecimento de dois picos finos de intensidade média nas regiões de 746-762 cm⁻¹ e 689-695 cm⁻¹ característicos de anéis aromáticos monosubstituídos e aparição de um pico fino de intensidade média na região de 815-823 cm⁻¹ característico de uma substituição aromática 1,4. (OREGON STATE UNIVERSITY)

Para o *N*-fenil-*O*-fenilcarbamato e o *N*-fenil-*O*-benzilcarbamato haveria possibilidade de iodação em mais de um anel. Para ambos, a obtenção de um único produto foi confirmada pela faixa obtida para o ponto de fusão. Para a iodação do *N*-fenil-*O*-fenilcarbamato a comparação dos valores experimentais do ponto de fusão (156-159°C) e os obtidos na literatura para os possíveis compostos iodados (148°C para o *N*-fenil-*O*-(4-iodofenil)carbamato (MATHESON e MCCOMBIE, 1931) e 160-162,5°C para o *N*-(4-iodofenil)*O*-

fenilcarbamato (YOKOYAMA, MARUYAMA, *et al.*, 2008)) concluiu-se que a iodação ocorreu apenas no anel ligado ao nitrogênio. Para a iodação do *N*-fenil-*O*-benzilcarbamato não se encontrou na literatura o ponto de fusão do *N*-fenil-*O*-(4-iodobenzil)carbamato, porém o valor encontrado experimentalmente (130-132°C) é próximo do encontrado na literatura para o *N*-(4-iodofenil)-*O*-benzilcarbamato (132-134°C (YANG e COWARD, 2007)), levando a crer que esse seja o produto obtido. Para ambos os casos, esse seria o resultado esperado, uma vez que o nitrogênio ligado à carbonila é um melhor doador de densidade eletrônica, e, portanto, melhor ativador para reações de substituição eletrofílica aromática, do que o oxigênio ligado a carbonila ou o CH₂ do grupamento benzil.

Na análise do espectro de RMN de ¹H do *N*-(4-iodofenil)-*O*-metilcarbamato foi possível observar o desaparecimento de um tripleto em 7,08 ppm referente ao hidrogênio 4 do anel e a presença de dois dupletos acoplados em 7,61 e 7,18 ppm relativos a 2 hidrogênios cada, típicos de uma substituição 1,4 em anéis aromáticos. Na região alifática observa-se um simpleto largo em 6,71 ppm referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio e um simpleto em 3,79 ppm relativo aos 3 hidrogênios da metila. (**Espectro 10** p. 48)

Na análise do espectro de RMN de ¹H do *N*-(4-iodofenil)-*O*-isopropilcarbamato foi possível observar o desaparecimento de um tripleto em 7,03 ppm referente ao hidrogênio 4 do anel e a presença de dois dupletos acoplados em 7,57 e 7,14 ppm relativos a 2 hidrogênios cada, típicos de uma substituição 1,4 em anéis aromáticos. Na região alifática observa-se um simpleto largo em 6,53 ppm referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio, um multipeto em 4,99 ppm relativo ao hidrogênio do carbono alfa da isopropila e um dupeto em 1,27 ppm relativo aos 6 hidrogênios do carbono beta da isopropila. (**Espectro 12** p. 49)

Na análise do espectro de RMN de ^1H do *N*-(4-iodofenil)-*O*-fenilcarbamato foi possível observar a aparição de um duplete em 7,61 ppm acoplado com outro duplete em 7,21 ppm sendo indicativo da formação de um composto 1,4 dissubstituído. Em 7,38 ppm, há um tripleto relativo aos hidrogênios 3 e 5 do anel ligado ao oxigênio e em 7,16 ppm, há um duplete relativo aos hidrogênios 2 e 6 do anel ligado ao oxigênio. O tripleto relativo ao hidrogênio 4 do anel ligado ao oxigênio está sobreposto ao duplete em 7,21 ppm e a integração total da região aromática totaliza 9 hidrogênios. Na região alifática observa-se um simpleto largo em 6,97 ppm referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio. (**Espectro 14** p. 50)

Na análise do espectro de RMN de ^1H do *N*-(4-iodofenil)-*O*-benzilcarbamato foi possível observar na região de hidrogênios aromáticos um multiplete relativo aos 5 hidrogênios do anel benzílico e dois dupletos acoplados em 7,59 e 7,16 ppm relativos aos 4 hidrogênios no anel iodado. Na região alifática observa-se um simpleto largo em 6,67 ppm referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio e um simpleto em 5,19 ppm relativo aos hidrogênios do CH_2 do grupo benzil. (**Espectro 16** p. 51)

Apesar do carbamato ser um orientador *orto* e *para* em reações de substituição eletrolítica aromática, não se observou a formação de compostos *orto*-iodados nas análises de IV e RMN de ^1H . Uma justificativa possível para essa observação pode ser um impedimento estérico visto a presença da carbonila próxima à posição *orto* e o grande volume de um átomo de iodo.

2.3) Estudo de viabilidade de cloração e bromação de *N*-fenil-*O*-isopropilcarbamato com ácidos triaisocianúricos

Visto a importância de se obter diferentes derivados halogenados tanto como intermediários sintéticos quanto como possíveis substâncias bioativas,

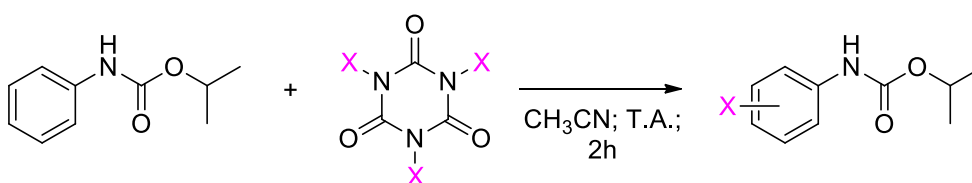
decidiu-se investigar a viabilidade da utilização de ácidos trialoisocianúricos para a cloração e bromação de *N*-fenilcarbamatos. A fim de comparação com o sistema de iodação, se escolheu utilizar o *N*-fenil-*O*-isopropilcarbamato como substrato utilizando as mesmas condições reacionais utilizadas na iodação dos *N*-fenilcarbamatos mudando apenas o agente de halogenação.

Em estudos passados foi estabelecido que o ácido tricloroisocianúrico pode ser empregado em proporção de 1:1/3 substrato:reagente para cloração de compostos aromáticos e o ácido tribromoisocianúrico em proporção de 1:1/2 para a bromação de compostos aromáticos.

As reações foram realizadas agitando por duas horas o *N*-fenil-*O*-isopropilcarbamato em solução contendo ácido trialoisocianúrico nas proporções previamente estabelecidas. Os produtos foram obtidos por extração e rota-evaporação visto que houve menos precipitação em comparação a reação de iodação. Os rendimentos brutos estão apresentados na

Tabela 3

Tabela 3: Reação de *N*-fenil-*O*-isopropilcarbamatos com ácidos trialoisocianúricos



X	rendimento bruto (%)	P.F. (°C)	P.F. literatura (°C)
Cl	77	53-84	101-102(<i>p</i>) ^a /liq.(<i>o</i>) ^a
Br	64	67-77	105 ^a

(BASKAKOV e MEL'NIKOV, 1954)^a

Pelas grandes faixas obtidas nos valores de pontos de fusão concluiu-se que os sólidos obtidos não estavam puros. Resultado confirmado por CCF e RMN de ^1H .

No espectro de RMN de ^1H da reação de bromação (**Figura 7 e Espectro 17**) pode-se observar que não houve consumo total do substrato pela presença do tripleto em 7,03 ppm relativo ao hidrogênio 4 do anel monossustituído do substrato. Ainda na região de hidrogênios aromáticos, pode-se observar a aparição de um duplete em 7,39 ppm com um outro possível duplete acoplado em 7,26 ppm. Apesar desses dupletos estarem sobrepostos a outros picos da região aromática, a presença desses picos indica a *para*-bromação de parte do substrato. Sendo assim pode-se concluir que o sólido obtido é uma mistura de produto *para*-bromado e substrato. Utilizando a integração do multipeto correspondente ao hidrogênio do metino da isopropila em 5,00 ppm como sinal de referência, é possível estimar que a proporção de substrato é de aproximadamente 42% pela integração do tripleto em 7,03 ppm sobrando aproximadamente 58% de composto bromado.

Para a reação de cloração, o espectro de RMN de ^1H (**Figura 8 e Espectro 18**) mostra diversos sinais de que o produto é uma mistura de mais de 2 compostos. Na região de 1,28 ppm, onde se esperaria encontrar o duplete referente aos 6 hidrogênios dos carbonos beta da isopropila, há 3 dupletos de intensidades diferentes e ligeiramente deslocados em relação um ao outro. O mesmo tipo de comportamento se observa no multipeto correspondente ao hidrogênio do metino da isopropila em 5,03 ppm relativo ao hidrogênio do carbono alfa da isopropila e no simpleto largo em 6,55 ppm relativo ao hidrogênio ligado ao nitrogênio. As substâncias prováveis nessa mistura são o substrato, o composto *para*-clorado e o composto *orto*-clorado. De fato, alguns sinais na região aromática sustentam essa hipótese. Em 7,03 ppm há um tripleto com o mesmo deslocamento do tripleto relativo ao hidrogênio 4 do anel do substrato, em 8,15 ppm há um duplete que seria relativo ao hidrogênio

3 do anel e um tripleto em 6,95 ppm que seria relativo ao hidrogênio 5 do anel do composto *orto*-clorado. Também pode-se observar, dois dupletos na região em 7,31 e 7,24 ppm que se destacam pela intensidade superior em relação aos outros sinais na região de 7,40 a 7,20 ppm. Utilizando a integração do multipletto em 5,03 ppm como referência, se obtém que a composição da mistura é aproximadamente 28% de substrato pela integração do tripleto em 7,03 ppm e 14% de carbamato *orto*-clorado pela integração do tripleto em 6,95 ppm, sobrando aproximadamente 58% de carbamato *para*-clorado.

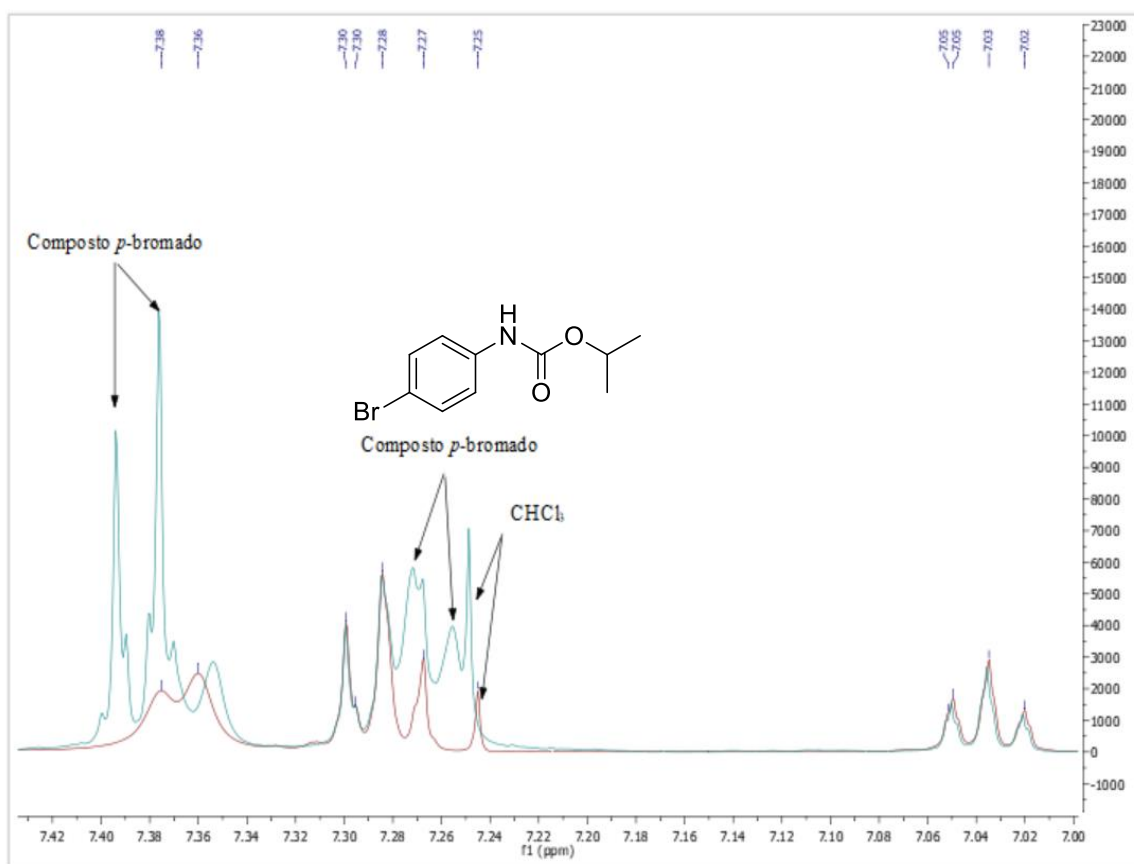


Figura 7: Comparação dos espectros de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de *N*-fenil-*O*-isopropilcarbamato (em vermelho) e da reação com TBCA (em verde)

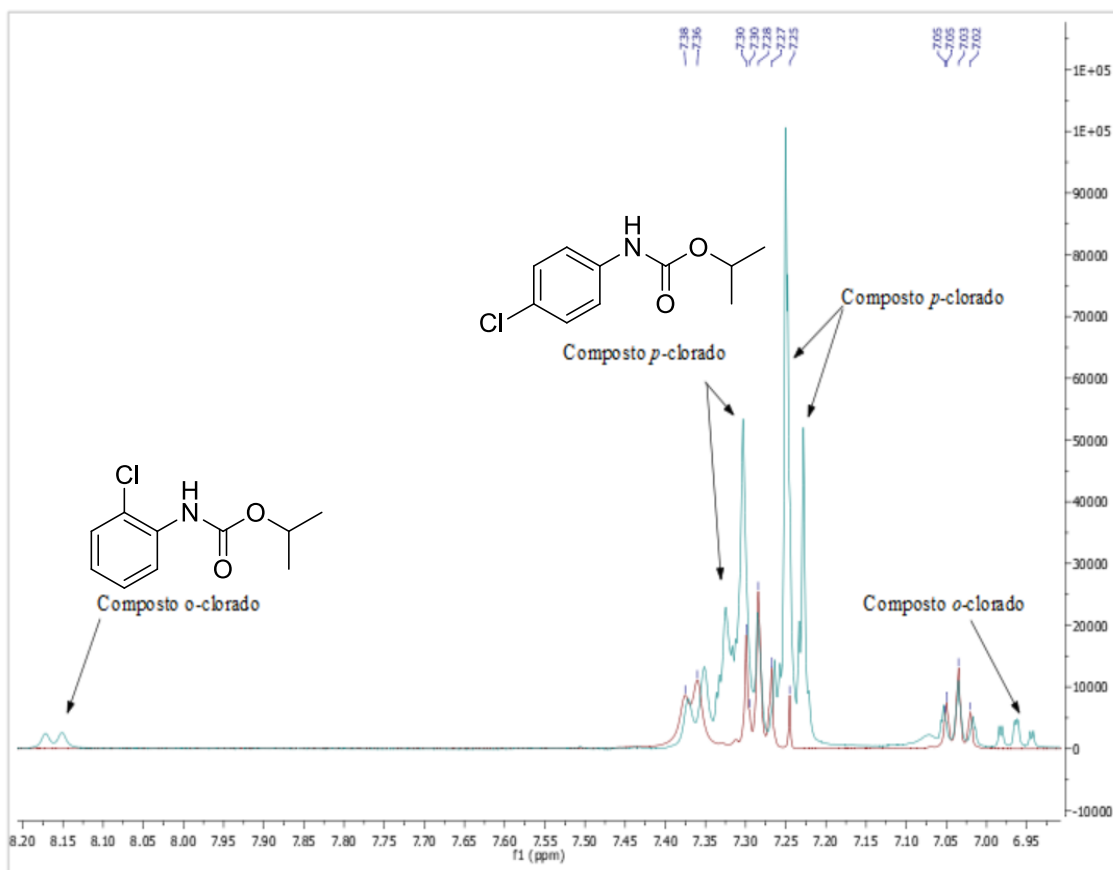


Figura 8: Comparação dos espectros de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) de *N*-fenil-*O*-isopropilcarbamato (em vermelho) e da reação com TCCA (em verde)

Assim como para a reação de iodação, para reação de bromação não se observa halogenação na posição *orto* e a cloração tanto na posição *para* quanto na posição *orto*. Novamente a posição da carbonila e um possível impedimento estérico podem ser a causa da regioseletividade das reações. Para a adição de cloro, a entrada em posição *orto* pode ser explicada pelo volume menor do átomo em comparação ao bromo e ao iodo.

4) Parte Experimental

4.1. Reagentes e solventes

Os reagentes e solventes utilizados neste trabalho foram usados sem qualquer tratamento e estão mostrados na **Tabela 4**.

Tabela 4: Reagentes e solventes utilizados

Reagentes e Solventes	Grau de pureza	Procedência
Acetonitrila	99,5 %	Merck
Acetato de etila	-	Tedia
Ácido tricloroisocianúrico	-	Fluka
Ácido tribromoisocianúrico	-	(DE ALMEIDA, ESTEVES e DE MATTOS, 2006)
Água	-	-
Álcool benzílico	99%	Sigma-Aldrich
Bissulfito de sódio	95,5%	Vetec
Dicloro metano	-	Scharlau
Fenol	99%	Vetec
Iodo	99,8%	Vetec
Fenilisocianato	98%	Vetec
Isopropanol	99,5%	Vetec
Metanol	99,8 %	Vetec

4.2. Técnicas e instrumentos utilizados

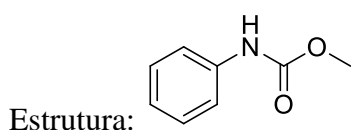
Os espectros na região do infravermelho (IV) foram obtidos em um espectrômetro Nicolet 6700-FTIR. Os valores das bandas de absorção são descritos em número de onda ν (cm^{-1}) e as amostras foram analisadas utilizando pastilhas de KBr.

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN de ^1H) foram obtidos em um equipamento Bruker AV400 e Bruker AV500, sendo empregada frequência de 400 ou 500 MHz. Utilizou-se tetrametilsilano (TMS) como referência interna e clorofórmio deuterado (CDCl_3) como solvente. Os valores de deslocamentos químicos (δ) foram descritos em unidades adimensionais que representam parte por milhão (ppm) da frequência aplicada.

Os pontos de fusão (P.F.) foram obtidos em um aparelho Fisatom 431 e não foram corrigidos.

4.3. Síntese de *N*-fenilcarbamatos

4.3.1. Síntese de *N*-fenil-*O*-metilcarbamato:



Em um balão com 4,0 mL (36,6 mmol) de fenilisocianato foram adicionados 12,0 mL (29,67 mmol) de metanol sobre agitação. A reação foi agitada por 3 h à temperatura ambiente e em seguida deixada em repouso a 0°C por 24 h. A suspensão foi evaporada e o sólido foi fundido e lavado com hexano quente. O produto foi cristalizado em banho de gelo, a suspensão filtrada e o precipitado lavado com hexano frio. Foram recuperados 4,9513 g (39%) de um sólido branco.

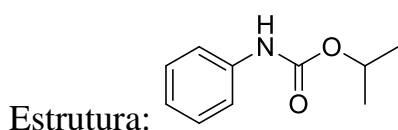
RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,38 (d, 2H), 7,30 (t, 2H), 7,06 (t, 1H), 6,80 (s largo, HN), 3,77 (s, 3H)

IV: ν 3304, 1708, 1545, 1242, 1068, 761, 691, 651, 507 cm^{-1}

P.F.: $46-47^\circ\text{C}$

P.F. literatura: 47°C (UHLIG e LI, 2014)

4.3.2. Síntese de *N*-fenil-*O*-isopropilcarbamato:



Em um balão com 1,4103 g (11,85 mmol) de fenilisocianato foram adicionados 0,9052 g (15,08 mmol) de isopropanol sobre agitação e 5,0 mL de CH₂Cl₂. A reação foi deixada agitando por 24h à temperatura ambiente. A suspensão obtida foi evaporada e o sólido branco amarelado recuperado foi recristalizado em hexano recuperando 1,8219 g (86%) de um sólido branco.

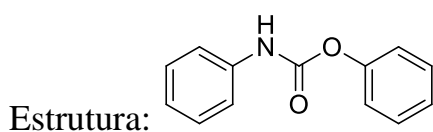
RMN de ¹H (CDCl₃, 500MHz): δ 7,38 (d, 2H), 7,30 (t, 2H), 7,06 (t, 1H), 6,63 (s largo, HN), 5,02 (m, 1H), 1,30 (d, 6H)

IV: ν 3319, 1697, 1537, 1238, 1048, 746, 695, 508 cm⁻¹

P.F.: 84-85°C

P.F. literatura: 90°C (UHLIG e LI, 2014)

4.3.3. Síntese de *N*-fenil-*O*-fenilcarbamato:



Em um balão com 1,70 mL (15,57 mmol) de fenilisocianato foram adicionados 1,50 g (15,08 mmol) de fenol sobre agitação e 5,0 mL de CH₂Cl₂. A reação foi deixada agitando por 2 dias à temperatura ambiente. A suspensão obtida foi evaporada e o sólido recuperado foi recristalizado em hexano recuperando 1,7243 g (52%) de um sólido branco.

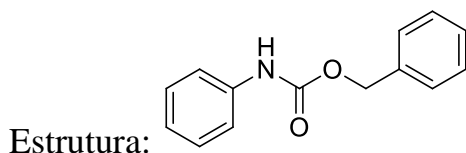
RMN de ¹H (CDCl₃, 500MHz): δ 7,43 (d, 2H), 7,39 (t, 2H), 7,33 (t, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,19 (d, 2H), 7,10 (t, 2H), 6,99 (s largo, HN)

IV: ν 3304, 1716, 1533, 1224, 1202, 1023, 755, 696, 689, 642, 509 cm^{-1}

P.F.: 123-125°C

P.F. literatura: 125-126,5°C (UHLIG e LI, 2014)

4.3.4. Síntese de *N*-fenil-*O*-benzilcarbamato:



Em um balão com 1,4316 g (12,03 mmol) de fenilisocianato foram adicionados 0,9052 g (14,98 mmol) de álcool benzílico sobre agitação e 5,0 mL de CH_2Cl_2 . A reação foi deixada agitando por 5 dias à temperatura ambiente. A suspensão obtida foi evaporada e o sólido branco amarelado recuperado foi recristalizado em hexano recuperando 0,977 g (36 %) de um sólido branco.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz): δ 7,45-7,28 (m, 9H), 7,07 (t, 1H), 6,73 (s largo, HN), 5,21 (s, 2H)

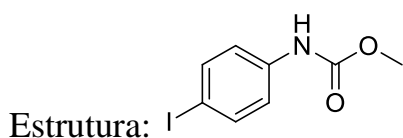
IV: ν 3274, 1690, 1548, 1239, 1058, 762, 695, 574, 499 cm^{-1}

P.F.: 73-75°C

P.F. literatura: 77-78°C (BEN-ISHAI e KATCHALSKI, 1951)

4.4. Reação de *N*-fenilcarbamatos com TCCA/ I_2

4.4.1. Reação do *N*-fenil-*O*-metilcarbamato com TCCA/ I_2 :



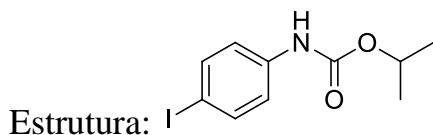
A uma solução de 77,6 mg de TCCA em 3,0 mL de acetonitrila, foram adicionados 253,3 mg de I₂ e 3,0 mL de acetonitrila. Após 15 min de agitação à temperatura ambiente, foram adicionados à solução 151,1 mg de *N*-fenil-*O*-metilcarbamato e 4,0 mL de acetonitrila. A mistura foi deixada agitando à temperatura ambiente por 2h. A reação foi isolada adicionando 20 mL de solução 15% de bissulfito de sódio e o precipitado formado lavado com mais da mesma solução e água destilada. Após secagem do sólido branco foram obtidos 231,3 mg (83%) de material puro.

RMN de ¹H (CDCl₃, 400MHz): δ 7,59 (d, 2H), 7,18(d, 2H), 6,68 (largo, HN), 3,77 (s, 3H)

IV: ν 3356, 1708, 1596, 1538, 1238, 1074, 823, 658, 505 cm⁻¹

P.F.: 137-139°C

4.4.2. Reação do *N*-fenil-*O*-isopropilcarbamato com TCCA/I₂:



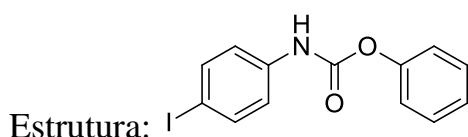
A uma solução de 39,4 mg de TCCA em 3,0 mL de acetonitrila, foram adicionados 128,5 mg de I₂ e 1,0 mL de acetonitrila. Após 15 min de agitação à temperatura ambiente, foram adicionados à solução 39,7 mg de *N*-fenil-*O*-isopropilcarbamato e 1,0 mL de acetonitrila. A mistura foi deixada agitando à temperatura ambiente por 2 h. A reação foi isolada adicionando 10 mL de solução 15% de bissulfito de sódio e o precipitado formado lavado com mais da mesma solução e água destilada. Após secagem do sólido branco foram obtidos 138,5 mg (45%) de material puro.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz): δ 7,58 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 6,55 (largo, HN), 5,00 (m, 1H), 1,28 (d, 6H)

IV: ν 3300, 1699, 1520, 1240, 1053, 821, 674, 500 cm^{-1}

P.F.: 114-116°C P.F. literatura: 115°C (BASKAKOV e MEL'NIKOV, 1954)

4.4.3. Reação do *N*-fenil-*O*-fenilcarbamato com TCCA/I₂:



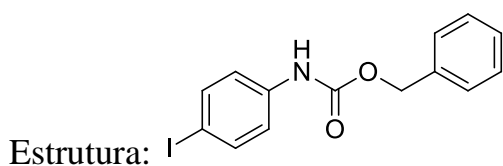
A uma solução de 19,5 mg de TCCA em 3,0 mL de acetonitrila, foram adicionados 65,1 mg de I₂ e 1,0 mL de acetonitrila. Após 15 min de agitação à temperatura ambiente, foram adicionados à solução 53,2 mg de *N*-fenil-*O*-fenilcarbamato e 1,0 mL de acetonitrila. A mistura foi deixada agitando à temperatura ambiente por 2h. A reação foi isolada adicionando 10 mL de solução 15% de bissulfito de sódio e o precipitado formado lavado com mais da mesma solução e água destilada. Após secagem do sólido branco foram obtidos 61,0 mg (73%) de material puro.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,65 (d, 2H), 7,43 (t, 2H), 7,30-7,24 (m, 3H), 7,20 (d, 2H), 7,01 (s largo, HN)

IV: ν 3322, 1711, 1534, 1231, 1018, 819, 688, 503 cm^{-1}

P.F.: 157-159°C P.F. literatura: 160-162,5°C (YOKOYAMA, MARUYAMA, *et al.*, 2008)

4.4.4. Reação do *N*-fenil-*O*-benzilcarbamato com TCCA/I₂:



A uma solução de 38,8 mg de TCCA em 3,0 mL de acetonitrila, foram adicionados 126,4 mg de I₂ e 1,0 mL de acetonitrila. Após 15 min de agitação à temperatura ambiente, foram adicionados à solução 113,6 mg de *N*-fenil-*O*-benzilcarbamato e 1,0 mL de acetonitrila. A mistura foi deixada agitando à temperatura ambiente por 2 h. A reação foi isolada adicionando 10 mL de solução 15% de bissulfito de sódio e o precipitado formado lavado com mais da mesma solução e água destilada. Após secagem do sólido branco foram obtidos 116,0 mg (48%) de material puro.

RMN de ¹H (CDCl₃, 400MHz): δ 7,59 (s, 2H), 7,41-7,33 (m, 5H), 7,17 (d, 2H), 6,67 (s largo, HN), 5,19 (s, 2H)

IV: ν 3300, 1706, 1536, 1234, 1070, 823, 693, 505 cm⁻¹

P.F.: 130-132°C P.F. literatura: 132-134°C (YANG e COWARD, 2007)

4.5. Reação do *N*-fenil-*O*-isopropilcarbamato com ácidos triaisocianúricos

4.5.1. Reação do *N*-fenil-*O*-isopropilcarbamato com TCCA:

Em um balão com 89,8 mg de *N*-fenil-*O*-isopropilcarbamato, 3,0 mL de acetonitrila foram adicionados 38,7 mg de TCCA e 7,0 mL de acetonitrila. A reação foi deixada agitando à temperatura ambiente por 2 h. Ao fim do período de reação foram adicionados 20 mL de solução 15% de bissulfito de

sódio. A solução aquosa foi extraída com um total de 60 mL de acetato de etila e a fase orgânica evaporada. Foram recolhidos 22,4 mg de um sólido branco impuro (P.F.: 53-84°C).

4.5.2. Reação do *N*-fenil-*O*-isopropilcarbamato com TBCA:

Em um balão com 89,8 mg de *N*-fenil-*O*-isopropilcarbamato, 3,0 mL de acetonitrila foram adicionados 91,2 mg de TBCA e 7,0 mL de acetonitrila. A reação foi deixada agitando à temperatura ambiente por 2h. Ao fim do período de reação foram adicionados 20 mL de solução 15% de bissulfito de sódio. A solução aquosa foi filtrada e recolhidos 61,3 mg de um sólido branco após secagem. A solução foi também extraída com um total de 60 mL de acetato de etila e a fase orgânica evaporada. Foram recolhidos 22,4 mg de um sólido branco totalizando 83,7 mg de material impuro (PF: 67-77°C).

5) Conclusão

Foi realizada a síntese de quatro *N*-fenilcarbamatos a partir de fenilisocianato e diferentes compostos hidroxilados (álcoois e fenol), obtendo-se produtos puros após etapas simples de purificação.

A iodação dos *N*-fenilcarbamatos com o sistema TCCA/I₂ foi regioselectiva para a posição 4 do anel ligado ao nitrogênio, mesmo com substratos contendo dois anéis aromáticos. Os produtos foram obtidos sem necessidade de purificação e em bons rendimentos para alguns substratos mesmo não havendo otimização da metodologia.

As reações de bromação e cloração do *N*-fenil-*O*-isopropilcarbamato com ácidos trialoisocianúricos se mostraram viáveis, porém são incompletas e dão mistura de produtos. Portanto, ainda é necessário realizar um estudo de

otimização da metodologia a fim de se obter produtos puros e aumentar os rendimentos.

6) Referências

ABBASI, M. A. *et al.* Synthesis, Characterization and Biological Screening of Various O-phenyl-N-arylcarbamates. **J. CHEM. SOC. PAK.**, p. 385-390, 2013.

AEBI, J. *et al.* **Preparation of dihydroindole and tetrahydroquinoline derivatives as inhibitors of 2,3-oxidosqualene-lanosterol cyclase.** WO 2002050041, 27 Junho 2002.

AKINDOYO, J. O. *et al.* Polyurethane types, synthesis and applications - a review. **RSC ADV.**, v. 6, p. 114453–114482, 2016.

AUFFINGER, P. *et al.* Halogen bonds in biological molecules. **PNAS**, v. 101, n. 48, p. 16789 –16794, 2004.

BASKAKOV, Y. A.; MEL'NIKOV, N. N. Synthesis and physiological activity on plants of isopropyl esters of some arylcarbamic acids. **RUSS. J. GEN. CHEM.**, v. 24, p. 376-379, 1954.

BEN-ISHAI, D.; KATCHALSKI, E. Reaction of acetyl bromide and acetyl chloride with urethans. **J. ORG. CHEM.**, v. 16, p. 1025-1030, 1951.

CASIDA, J. E. MODE OF ACTION OF CARBAMATES. **ANNU. REV. ENTOMOL.**, v. 8, p. 39-58, 1963.

CHATURVEDI, D.; MISHRA, N.; MISHRA, V. Various Approaches for the Synthesis of Organic Carbamates. **CURR. ORG. SYNTH.**, v. 4, p. 308-320, 2007.

DAVIS, M. C. Chlorination of Aniline and Methyl Carbanilate by N-Chlorosuccinimide and Synthesis of 1,3,5-Trichlorobenzene. **SYNTH. COMMUN.**, v. 39, p. 1100-1108, 2009.

DE ALMEIDA, L. S.; ESTEVES, P. M.; DE MATTOS, M. C. S. Tribromoisocyanuric Acid: A New Reagent for Regioselective Cobromination of Alkenes. **SYNLETT**, v. 10, p. 1515-1518, 2006.

DE ANDRADE, V. S. C.; DE MATTOS, M. C. S. N-Halo Reagents: Modern Synthetic Approaches for Heterocyclic Synthesis. **SYNTHESIS**, v. 51, n. 9, p. 1841-1870, 2019.

- FAN, G. *et al.* Cerium dioxide catalyzed synthesis of methyl N-phenylcarbamate from carbon dioxide, aniline and methanol in presence of n-butyllithium. **J. MOL. CATAL. A CHEM.**, v. 404, p. 92-97, 2015.
- FREED, V. H. Some Factors Influencing the Herbicidal Efficiency of Isopropyl N Phenyl Carbamate. **WEEDS**, v. 1, n. 1, p. 48-60, 1951.
- GHOSH, R.; NETHAJI, M.; SAMUELSON, A. G. Reversible double insertion of aryl isocyanates into the Ti-O bond of titanium (IV) isopropoxide. **J. ORGANOMET. CHEM**, v. 690, p. 1282-1293, 2005.
- JESCHKE, P. The unique role of halogen substituents in the design of modern agrochemicals. **PEST. MANAG. SCI.**, v. 66, p. 10-27, 2010.
- JESCHKE, P. Latest generation of halogen-containing pesticides. **PEST. MANAG. SCI.**, v. 73, p. 1053-1066, 2017.
- KOLVARI, E. *et al.* Application of N-Halo Reagents in Organic Synthesis. **J. IRAN. CHEM. SOC.**, v. 4, n. 2, p. 126-174, 2007.
- KOVAL, I. V. N-Halo Reagents. N-Halosuccinimides in Organic Synthesis and in Chemistry of Natural Compounds. **RUSS. J. ORG. CHEM.**, v. 38, n. 3, p. 301333, 2002.
- KUHR, R. J. Metabolism of Carbamate Insecticide Chemicals in Plants and Insects. **J. ARG. FOOD CHEM.**, v. 18, n. 6, p. 1023-1030, 1970.
- MATHESON, D.; MCCOMBIE, H. Chlorination of iodophenols. IV. Action of chlorine on derivatives of p-iodophenol. **J. CHEM. SOC.**, p. 1103-1110, 1931.
- MELINA SQUIZATO PINHEIRO, G. **SÍNTESES DE COMPOSTOS COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTICOLINESTERÁSICA**. Tese de mestrado. Universidade Estadual de Campinas. Campinas, p. 149. 2011.
- NETHAJI, M.; PATTABHI, V. Structure of isopropyl-N-phenyl carbamate - a plant hormone. **PROC. INDIAN ACAD. SCI.**, v. 95, n. 4, p. 369-374, 1985.
- OREGON STATE UNIVERSITY. Structure Determination by Spectroscopic Methods: Aromatic Fingerprint Vibrations. Disponível em: <<http://sites.science.oregonstate.edu/~gablek/CH535/aromatics.htm>>. Acesso em: Abril 2021.
- PUJAR, K. N. *et al.* Biodegradation of chlorpropham and its major products by *Bacillus licheniformis* NKC-1. **WORLD J. MICROB. BIOT.**, v. 34, p. 112-123, 2018.

SANABRIA, C. M. *et al.* Highly Regioselective Iodination of N-Phenylureas with Iodine/Trichloroisocyanuric Acid. **SYNTHESIS**, v. 49, p. 1648-1654, 2017.

SANABRIA, M. C. *et al.* Efficient Direct Halogenation of Unsymmetrical N-Benzyl- and N-Phenylureas with Trihaloisocyanuric Acids. **SYNTHESIS**, v. 50, p. 1359-1367, 2018.

SHELDON, A. Atom efficiency and catalysis in organic synthesis. **PURE APPL. CHEM.**, v. 72, n. 2, p. 1233-1246, 2000.

SIGMA-ALDRICH, 12 abr. 2021. Disponível em: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/search?&interface=All&N=0+16270507&mode=partialmax&lang=en®ion=US&focus=product> . Acesso em: Abril 2021.

TAFESH, A. M.; WEIGUNY, J. A Review of the Selective Catalytic Reduction of Aromatic Nitro Compounds into Aromatic Amines, Isocyanates, Carbamates, and Ureas Using CO. **CHEM. REV.**, v. 96, p. 2035-2052, 1996.

TAKAHASI, J. *et al.* Quantitative Structure-Activity Relationships of Fungicidal Methyl N-Phenylcarbamates. **PESTIC. BIOCHEM. PHYS.**, v. 30, p. 262-271, 1988.

TAYLOR, J. S.; ERNEK, E. Latex allergy: diagnosis and management. **DERMATOL. THER.**, v. 17, p. 2990-2996, 2010.

UHLIG, N.; LI, C.-J. Aniline Carbamates: A Versatile and Removable Motif for Palladium-Catalyzed Directed C-H Activation. **CHEM. EUR. J.**, v. 20, p. 1-6, 2014.

XIONG, X.; YEUNG, Y.-Y. Highly ortho-Selective Chlorination of Anilines Using a Secondary Ammonium Salt Organocatalyst. **ANGEW. CHEM. INT. ED.**, v. 55, n. 52, p. 16101-16105, 2016.

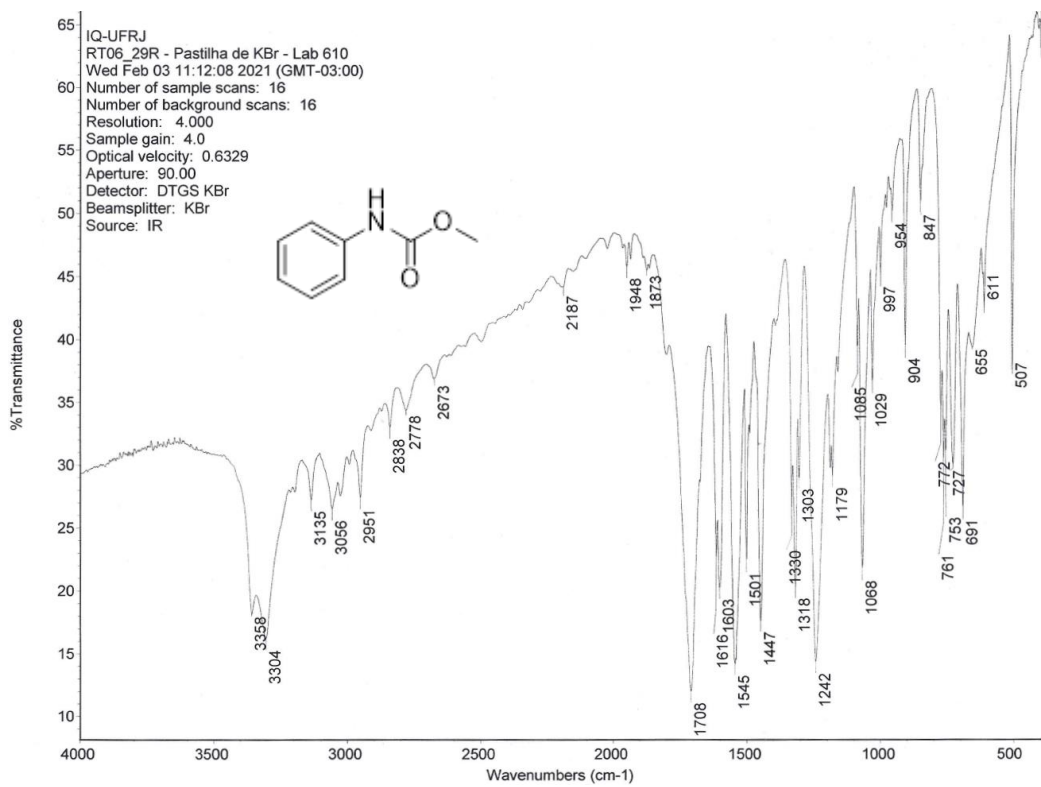
YANG, Y.; COWARD, K. Synthesis of p-Aminophenyl Aryl H-Phosphinic Acids and Esters via Cross-Coupling Reactions: Elaboration to Phosphinic Acid Pseudopeptide Analogues of Pteroyl Glutamic Acid and Related Antifolates. **J. ORG. CHEM.**, v. 72, n. 15, p. 5748-5758, 2007.

YOKOYAMA, A. *et al.* One-pot synthesis of cyclic triamides with a triangular cavity from trans-stilbene and diphenylacetylene monomers. **ORG. LETT.**, v. 10, n. 15, p. 3207-3210, 2008.

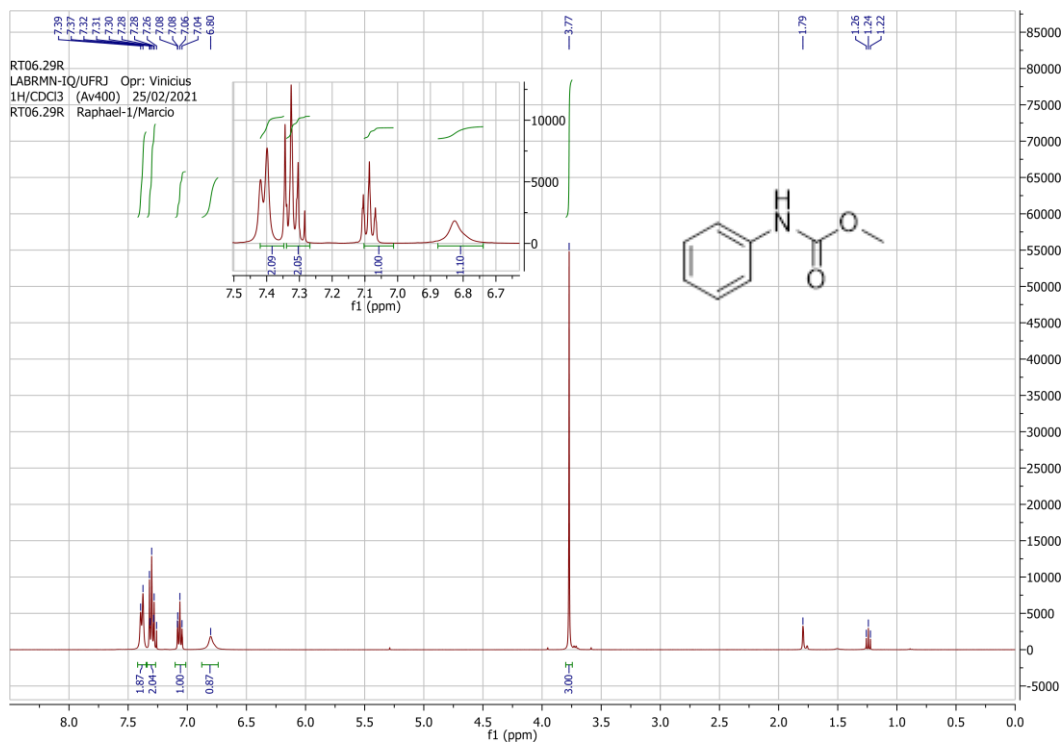
ZALDINI HERNANDES, M. *et al.* Halogen Atoms in the Modern Medicinal Chemistry: Hints for the Drug. **CURR. DRUG TARGETS**, v. 11, p. 303-314, 2010.

ZHANG, J.; ZHANG, L.; DEQUN, S. A novel method to prepare methyl (4-trifluoromethoxy)phenylcabamate and its analogues under mild conditions. **J. PESTIC. SCI**, v. 36, n. 2, p. 252-254, 2011.

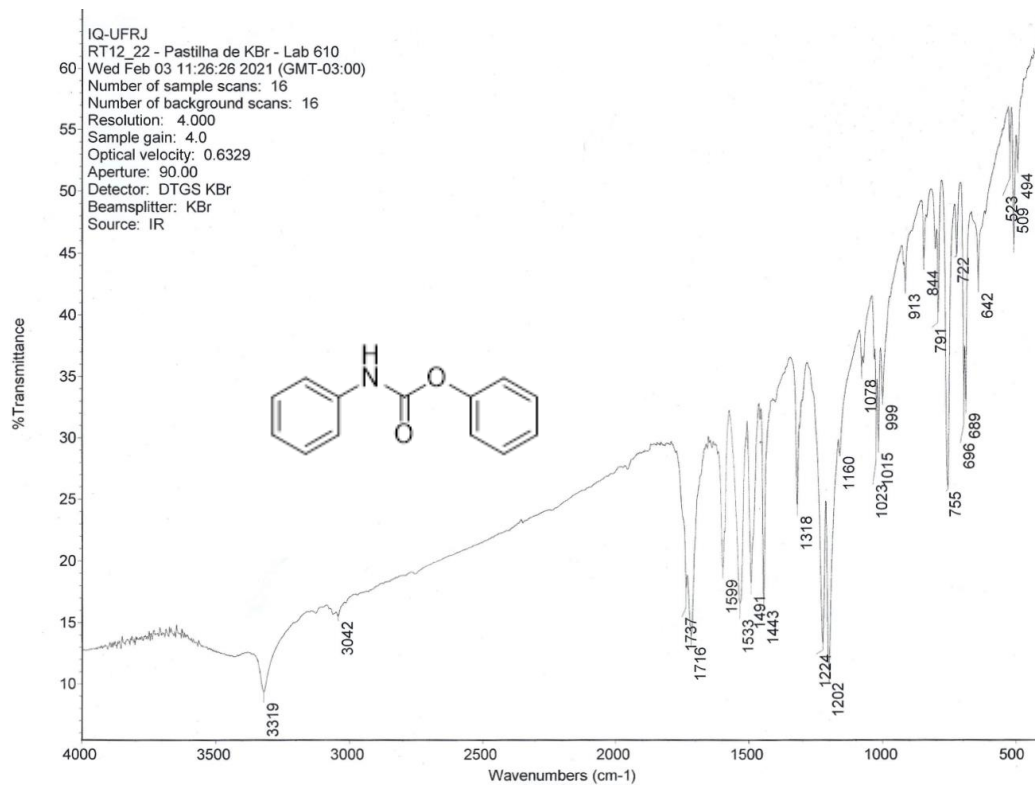
7) Espectros



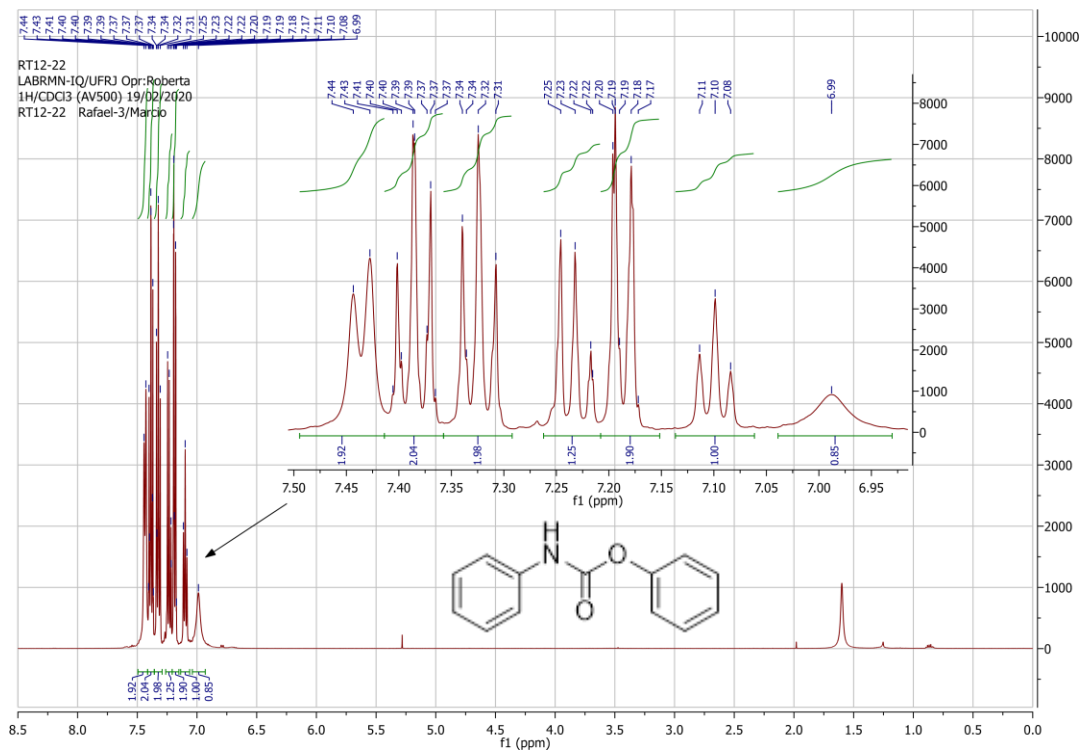
Espectro 1: Espectro de IV do *N*-fenil-*O*-metilcarbamato



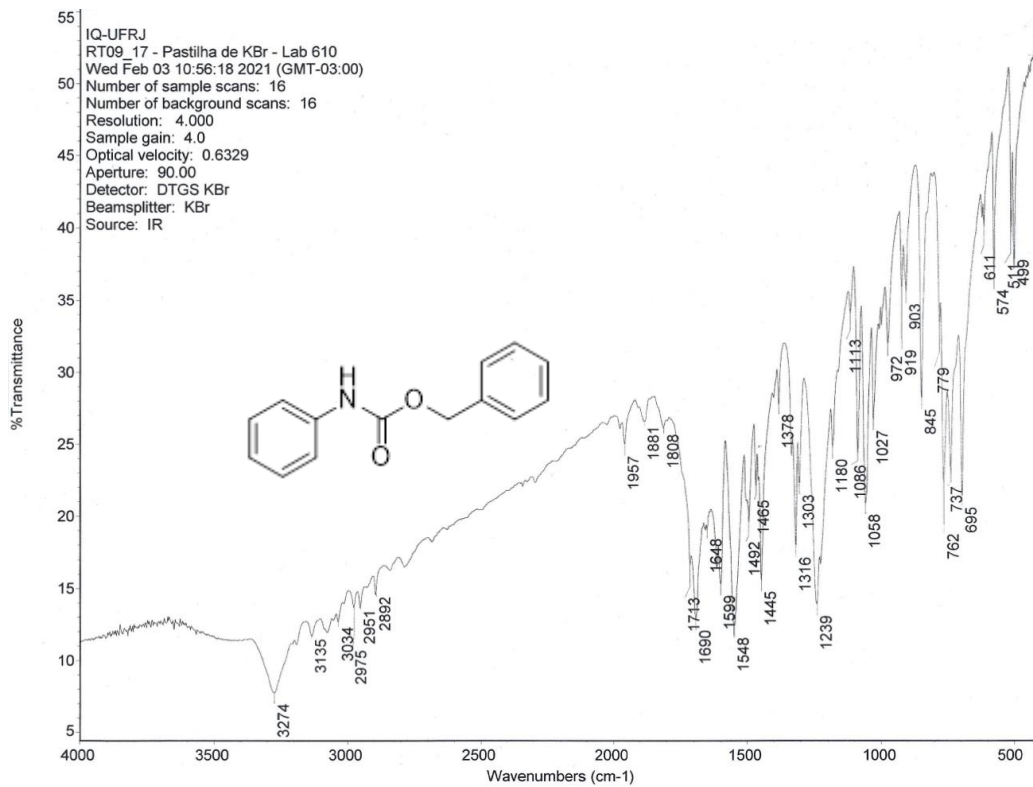
Espectro 2: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz) do *N*-fenil-*O*-metilcarbamato



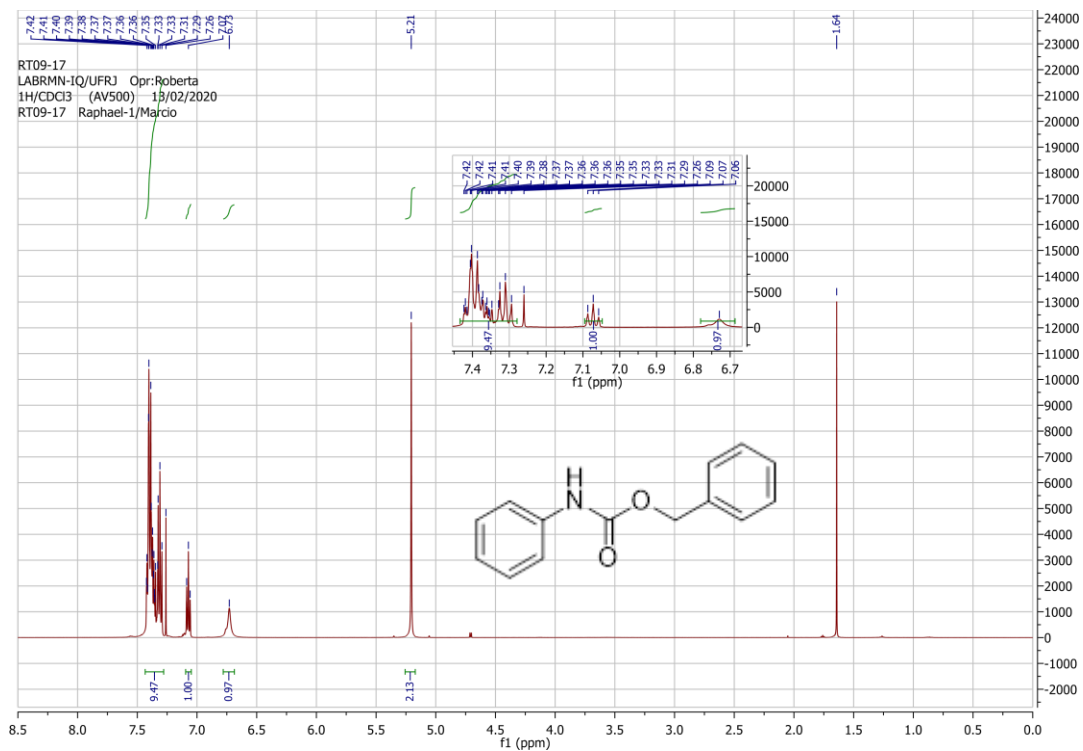
Espectro 5: Espectro de IV do *N*-fenil-*O*-fenilcarbamato



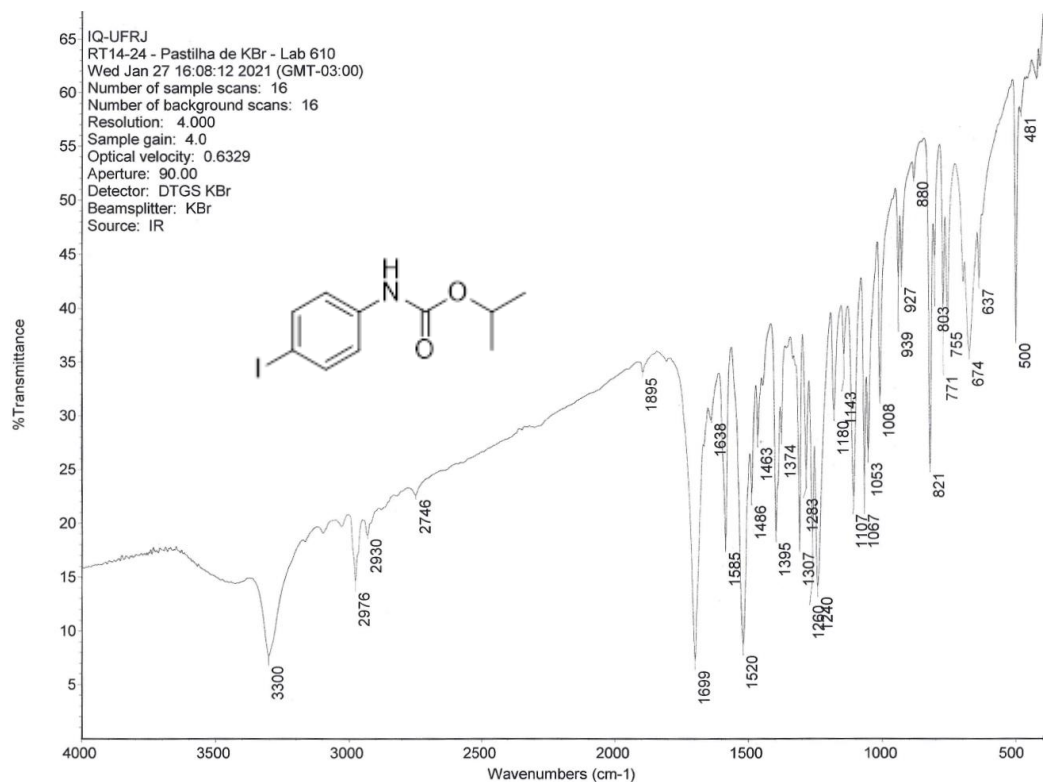
Espectro 6: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) do *N*-fenil-*O*-fenilcarbamato



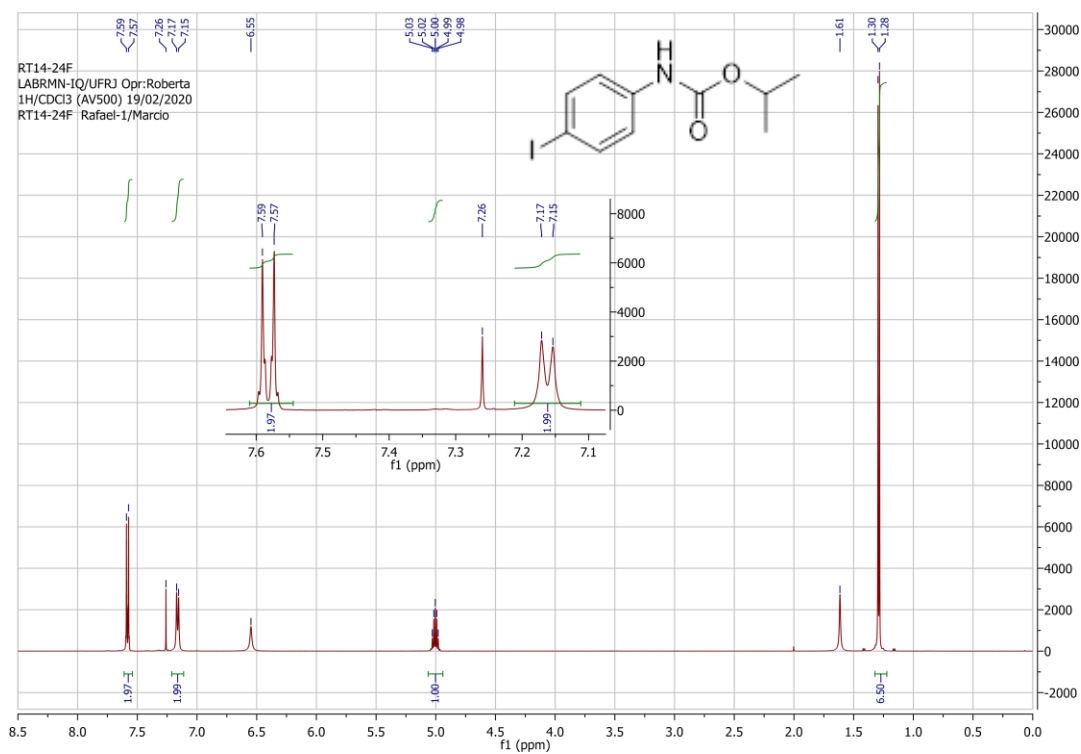
Espectro 7: Espectro de IV do *N*-fenil-*O*-benzilcarbamato



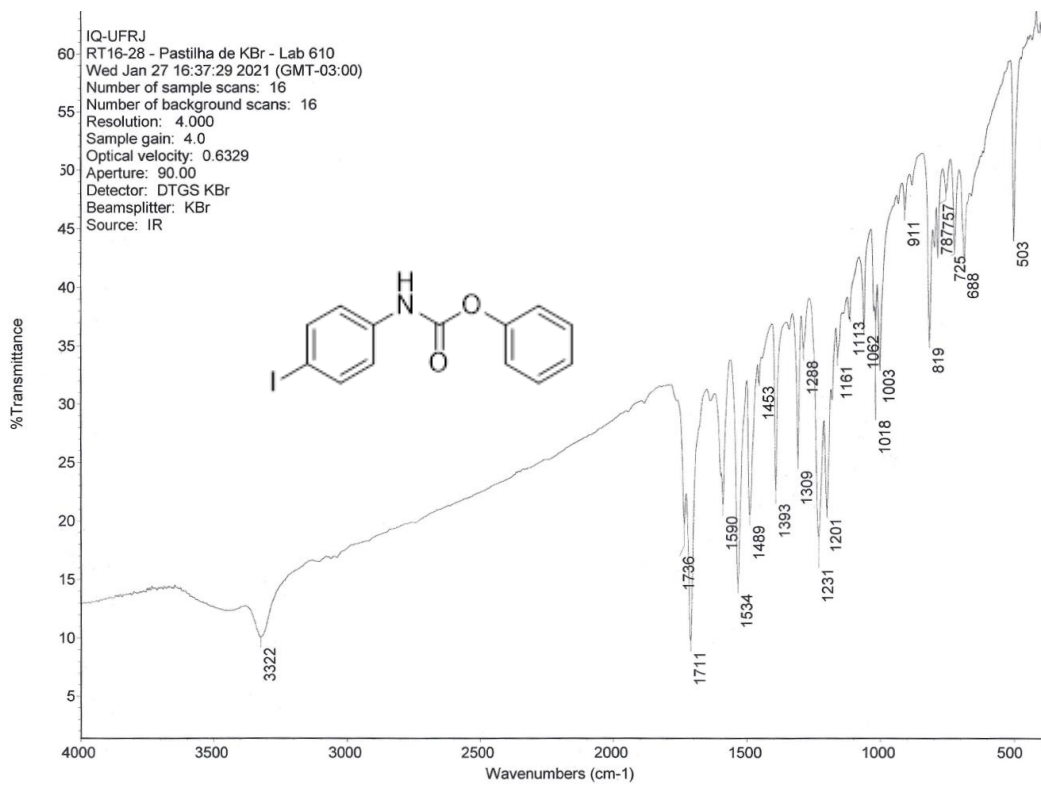
Espectro 8: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) do *N*-fenil-*O*-benzilcarbamato



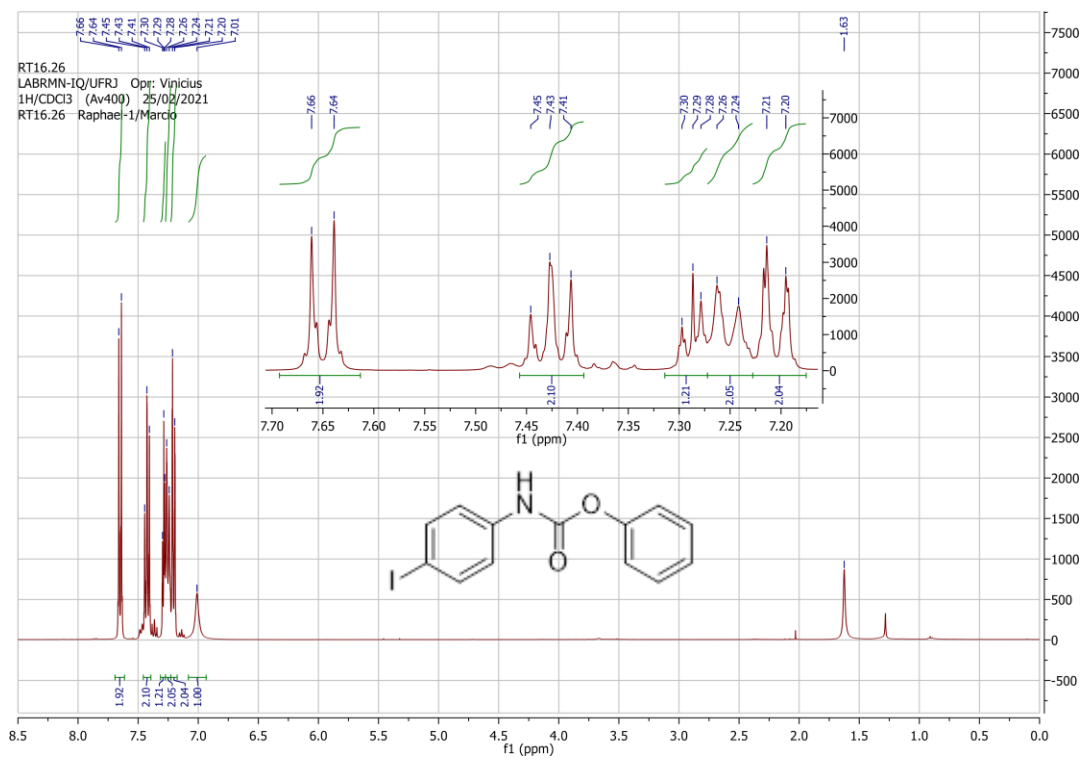
Espectro 11: Espectro de IV do *N*-(4-iodofenil)-*O*-isopropilcarbamato



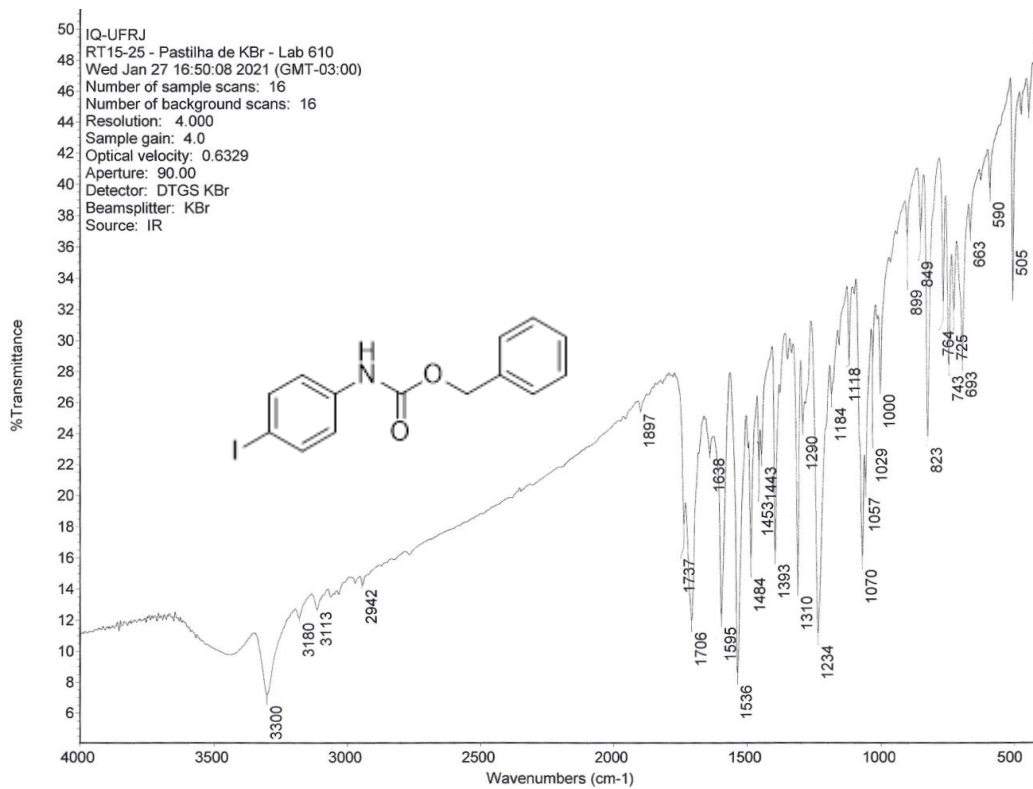
Espectro 12: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) do *N*-(4-iodofenil)-*O*-isopropilcarbamato



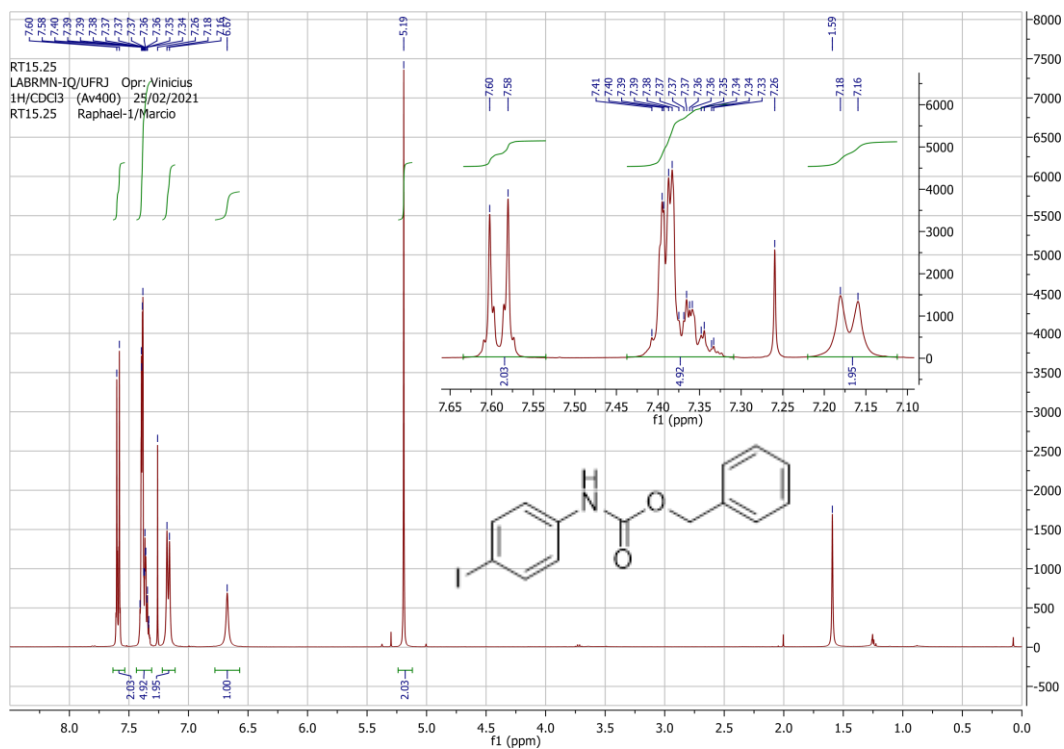
Espectro 13: Espectro de IV do *N*-(4-iodofenil)-*O*-fenilcarbamato



Espectro 14: Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400MHz) do *N*-(4-iodofenil)-*O*-fenilcarbamato



Espectro 15: Espectro de IV do *N*-(4-iodofenil)-*O*-benzilcarbamato



Espectro 16: Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 400MHz) do *N*-(4-iodofenil)-*O*-benzilcarbamato

