

CICLO-ADIÇÃO DE ÓXIDOS DE NITRILA AO LIMONENO: SÍNTESE QUÍMIO E REGIOESPECÍFICA DE 2-ISOXAZOLINAS 3-SUBSTITUÍDAS

Marcio Contrucci S. de Mattos

Instituto de Química - Universidade do Estado do Rio de Janeiro

W. Bruce Kover*

Instituto de Química - Universidade Federal do Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - 21910-240

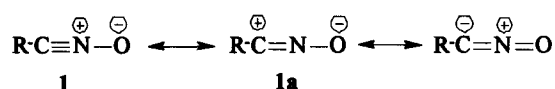
Recebido em 3/5/93; cópia revisada em 26/10/93

The cycloaddition of RCNO (R = alkyl, alkenyl, aryl) generated *in situ* either by RCH₂NO₂/PhNCO or RCH=NOH/NaOCl to Limonene is chemo- and regioselective forming the (1'R, 5RS)-3R-5-methyl-5-(4'-methyl-3'-cyclohexenyl)-4,5-dihydroisoxazole in 64-81% isolated yield.

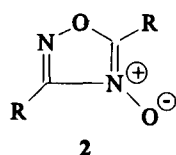
Keywords: nitrile oxides; limonene; 2-isoxazolines; cycloaddition.

INTRODUÇÃO

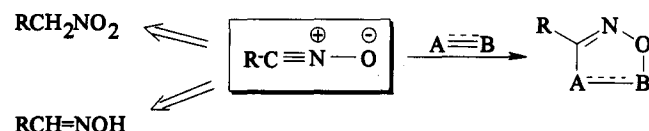
Os óxidos de nitrila (1) formam uma classe de compostos conhecida desde o final do século passado e cuja química é compreendida, basicamente, pela estrutura 1,3-dipolar 1a.¹



Eles costumam ser preparados *in situ* (visto que dimerizam com facilidade² gerando furoxanos (2)) sendo então capturados por um dipolarófilo (olefinas, acetilenos, carbonilas, nitrilas, iminas, ou qualquer composto contendo ligações múltiplas) para formar uma variedade de sistemas heterocíclicos



de cinco átomos.³ Existem na literatura várias metodologias para a preparação de óxidos de nitrila *in situ* a partir de reagentes comerciais ou facilmente preparados, sendo que essas metodologias podem ser divididas, basicamente, em duas categorias: "desidratação" de nitro-alcenos primários⁴ ou então oxidação de aldoximas⁵ (Esquema 1).

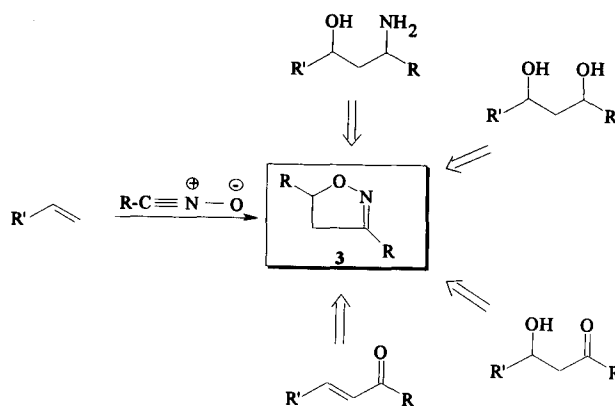


Esquema 1

Sinteticamente, uma das reações mais úteis dos óxidos de nitrila é a ciclo-adição [3+2] a olefinas⁶ para formar 2-isoxazolinas (4,5-diidro-isoxazóis, 3),⁷ compostos difíceis de serem preparados de outra maneira e que, recentemente, têm sido muito aproveitados em síntese orgânica, principalmente como intermediários para a preparação de produtos naturais.⁸ O crescimento da utilização de 2-isoxazolinas em síntese orgânica é devido a dois fatores (Esquema 2):

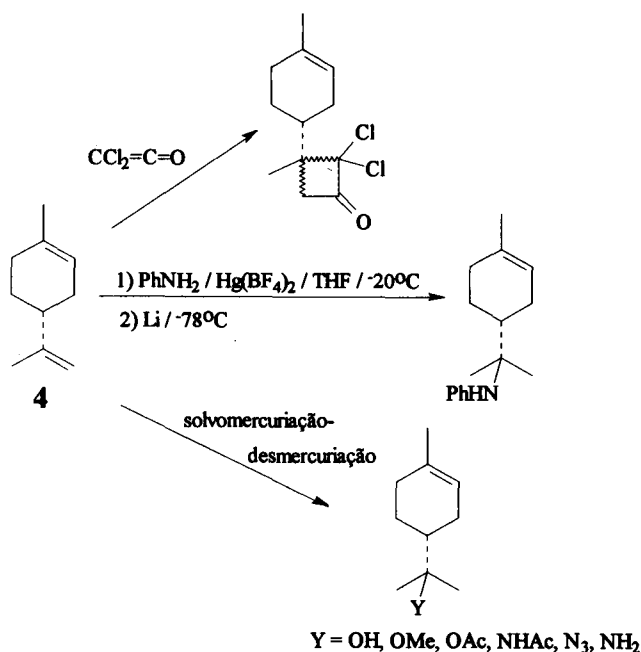
(i) podem ser facilmente obtidas a partir de reações de ciclo-adição *intra* ou intermolecular,⁹ reações que costumam ter alto grau de regioselectividade: considerando-se o óxido de nitrila na sua forma 1,3-dipolar 1a, a parte negativa do dipolo (o átomo de oxigênio) fica ligada ao átomo de carbono mais substituído da olefina¹⁰ e

(ii) o anel heterocíclico pode ser facilmente convertido em 1,3-diol, 1,3-amino-álcool, β-hidróxi-cetona, cetona α,β-insaturada, etc.^{9a,b}



Esquema 2

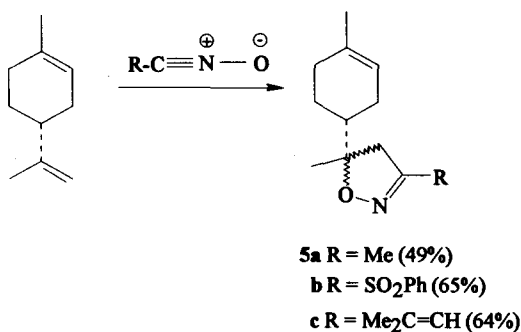
O (R)-(+)-limoneno (ou, simplesmente, limoneno 4) é uma matéria-prima nacional (a produção industrial brasileira anual é de quase 40.000 t¹¹), abundante (pode ser extraído da casca da laranja com 95% de pureza enantiomérica¹¹) e barata (ca. US\$ 8.50 / kg¹²). Dando continuidade aos nossos trabalhos sobre reações específicas na ligação dupla acíclica do limoneno¹³ (ciclo-adição do dicloro-ceteno,^{14a} amino-mercuriação,^{14b} solvo-mercuriação-desmercuriação^{14c} - Esquema 3), passamos a estudar a sua reação com diversos óxidos de nitrila.



Esquema 3

CICLO-ADIÇÃO DE ÓXIDOS DE NITRILA AO LIMONENO

Na literatura estão relatados três casos de reações de cicloadição de óxidos de nitrila ao limoneno, obtendo-se em cada um uma mistura de diastereoisômeros (eq.1): a cicloadição do óxido de acetonitrila, feita por Clapp,¹⁵ fornece uma mistura das duas 2-isoxazolininas diastereoisoméricas **5a** em 49% de rendimento. Já a reação com o óxido de benzenossulfonilcarbonitrila, feita por Wade,¹⁶ fornece **5b** em 65% de rendimento, enquanto que com o óxido de senecionitrila, Torssell¹⁷ isolou **5c** em 64%.

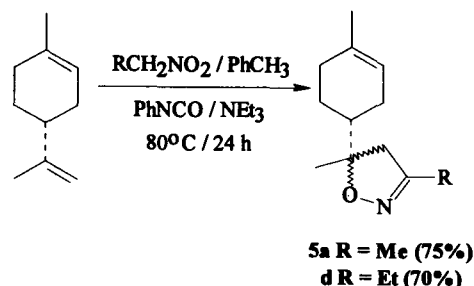


Equação 1

a) Reação de limoneno com óxidos de nitrila gerados a partir de nitro-alcanos

No nosso estudo sobre a reação de cicloadição do dicloroaceteno ao limoneno,^{14a} foi verificado que o rendimento (relativo ao ceteno) mais elevado dos produtos (α,α -dicloro-ciclobutanonas) foi obtido com a utilização do próprio limoneno como solvente. A idéia de utilizá-lo como solvente era bastante útil, pois ele não é mais caro do que outros solventes e também se desejava uma concentração baixa do ceteno para evitar a sua polimerização. Desta forma, optou-se em utilizar também um excesso de limoneno nas reações com os óxidos de nitrila.

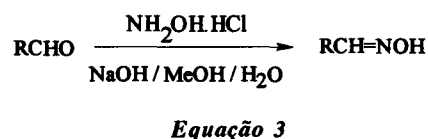
Utilizando-se a metodologia de Mukaiyama,^{4a} gerou-se *in situ* os óxidos de aceto e propionitrila a partir do tratamento de, respectivamente, nitro-etano e nitro-propano (20 mmol) com isocianato de fenila (40 mmol) e trietilamina (10 gotas) em presença de excesso de limoneno (200 mmol), sendo tolueno o solvente da reação. Após 24 h a 80°C, foram isoladas as 2-isoxazolininas **5a** e **5d** em, respectivamente, 75% e 70% de rendimento, cada qual como mistura de *ca.* 1:1 dos dois diastereoisômeros (determinado por CGAR-EM) - eq.2. É interessante notar que pela estratégia utilizada (emprego de excesso de limoneno), **5a** foi obtido num rendimento consideravelmente mais elevado do que o descrito anteriormente por Clapp.¹⁵



Equação 2

b) Reação do limoneno com óxidos de nitrila gerados a partir de aldoximas

Para a reação de cicloadição de óxidos de nitrila ao limoneno a partir dessa metodologia, houve a necessidade da preparação das respectivas aldoximas. Essas foram obtidas a partir dos aldeídos correspondentes, cloridrato de hidroxilamina e hidróxido de sódio sob refluxo de metanol/água (eq.3 e Tabela 1) e, ao contrário da idéia transmitida em livros-texto,¹⁸ foram obtidas na maioria das vezes sob a forma de óleos difíceis de cristalizar,¹⁹ sendo observado que esse fato não tinha influência na preparação dos óxidos de nitrila.



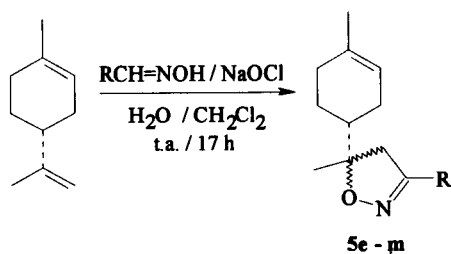
Equação 3

Tabela 1. Aldoximas obtidas pela eq.3.

R	%	p.f. (°C)	p.f. lit. (°C)
<i>i</i> -Pr	60	óleo ^a	óleo ²¹
(E)-MeCH=CH	34	óleo ^b	119 ²¹
Bu	78	51 ^c	52 ²⁰
<i>s</i> -Bu	62	149-50 ^c	149-51 ²⁰
<i>i</i> -Bu	75	óleo	48,5 ²⁰
ciclo-hexil	70	90-91 ^c	90-91 ²⁰
Ph	78	óleo ^d	35 ²¹
β -Naftil	80	156 ^e	156 ²¹

^a p.e. 135-38°C (lit.:²⁰ 140°C); ^b p.e. 160-65°C; ^c recristalizado de éter de petróleo; ^d p.e. 115°C/10 Torr (lit.:²⁰ 118-19°C/10 Torr); ^e recristalizado de EtOH 60%.

Os óxidos de nitrila foram gerados *in situ* pela metodologia de Lee^{5a} a partir do tratamento da aldoxima (20 mmol) com hipoclorito de sódio aquoso (20 mmol) e trietilamina (10 gotas) em presença de excesso de limoneno (200 mmol) num sistema bifásico água/dicloro-metano sob forte agitação. Ao final de 17 h a temperatura ambiente, foram isoladas as 2-isoxazolininas **5e-m** em 64-81% de rendimento (eq.4 e Tabela 2), todas como misturas de dois diastereoisômeros (ca. 1:1 por CGAR-EM).



Equação 4

Tabela 2. Isoxazolininas **5** obtidas pela eq.4.

R	5 (%)
<i>i</i> -Pr	e (70)
(<i>E</i>)-Me-CH=CH	f (79)
Bu	g (73)
<i>s</i> -Bu	h (79)
<i>i</i> -Bu	i (81)
ciclo-hexil	j (79)
Ph	l (68)
β -naftil	m (64)

c) Considerações sobre a reação do limoneno com óxidos de nitrila

A obtenção exclusiva de uma mistura ca. 1:1 das 2-isoxazolininas diastereoisoméricas **5** indica que a ciclo-adição de óxidos de nitrila ao limoneno é uma reação química e regioespecífica, não sendo, porém, estereosseletiva. A quimiospecificidade dessa reação de ciclo-adição pode ser entendida levando-se em consideração o menor impedimento estérico da ligação dupla dissustituída do limoneno em relação a anelar.¹³ Já a regioespecificidade para essa reação pode ser entendida através de regras de orbitais moleculares de fronteira.¹⁰ Entretanto, a falta de estereosseletividade para a reação de ciclo-adição ao limoneno já era previsível, pois cálculos teóricos utilizando um programa VAXMOL 6 (gentilmente cedido pelo Prof. M. Saunders, Yale University) indicam que as duas faces da ligação dupla dissustituída do substrato são praticamente equivalentes. A partir desses cálculos, foi determinado que a barreira energética entre os vários rotâmeros com respeito ao hidrogênio de C-4 e a metila C-10 é muito pequena e a conformação mais estável é aquela onde $\theta = 37^\circ$ (Figura 1), sendo a diferença máxima de E_a de rotação para esse rotâmero e o menos estável ($\theta = 174^\circ$) de apenas 0,11 unidades de energia.²²

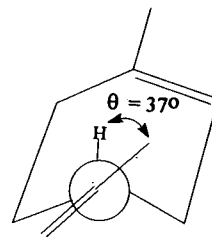
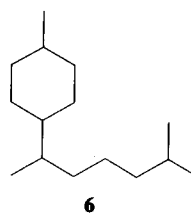


Figura 1. Rotâmero mais estável do limoneno.

CONCLUSÕES

A partir da ciclo-adição de óxidos de nitrila a sistemas insaturados, pode-se preparar compostos heterocíclicos, sendo que muitos apresentam algum tipo de atividade biológica.²³ A ciclo-adição de óxidos de nitrila é uma maneira fácil de se funcionalizar quimio e regioespecificamente a ligação dupla acíclica do limoneno. Como os rendimentos (em relação aos óxidos de nitrila) das 2-isoxazolininas formadas são elevados pela utilização de um excesso de limoneno (matéria-prima barata), essa é uma rota em potencial para a preparação de estruturas bisabolânicas (**6**) a partir da simples escolha do óxido de nitrila com um substituinte apropriado.



PARTE EXPERIMENTAL

a) Materiais e métodos

Os solventes foram destilados antes do uso. O limoneno ((*R*)-(+)-limoneno, Dieberger, $[\alpha]_D^{20} +126^\circ$ (*c* 1,00, CHCl_3),²⁴ lit.:²⁰ $[\alpha]_D^{20} +126,8^\circ$) foi bidestilado. Os aldeídos (com exceção do β -naftaldeído que foi lavado com sol. sat. NaHCO_3) foram recém destilados sob K_2CO_3 anidro. O $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ foi recristalizado de 1-butanol. O NaOCl aq. foi preparado pelo tratamento de HTH^R comercial com soluções aq. Na_2CO_3 e NaOH^{25} e titulado com tiosulfato de sódio antes do uso (obteve-se inicialmente uma sol. ca. 9,3%). O tolueno foi seco sob refluxo com $\text{Na}/\text{Ph}_2\text{CO}$ e então destilado,^{26a} enquanto que a trietilamina, quando necessário, foi seca sob KOH e então destilada.^{26b}

Os espectros de RMN ^1H foram obtidos em CDCl_3 (TMS como padrão interno) em espectrômetros Varian XL-100 (100 MHz) ou Varian EM-360 (60 MHz).

Os espectros de IV foram obtidos através de filmes líquidos em células de NaCl num aparelho Perkin-Elmer 1310.

Os espectros de CGAR-EM foram obtidos num aparelho HP-5986 A (70 eV) adaptado com uma coluna capilar de vidro silanizado e sílica fundida SE-54 (1%vinil-5% fenil-metil-silicone) de 20 m de comprimento, 0,3 mm de diâmetro interno e 0,25 m de espessura de fase (fabricada no LADETEC/UFRJ). Como gás carreador foi empregado o H_2 com velocidade linear de 50 cm/s e razão de divisão de fluxo 1/10 no injetor. As condições de análise foram: temp. injetor 250°C ; temp. detetor 300°C ; temp. coluna 120°C a 280°C ($8^\circ\text{C}/\text{min}$).

Os p.f. foram determinados num aparelho Mel-Temp e não foram corrigidos e os p.e. foram os observados durante a destilação e também não foram corrigidos.

b) Preparação de aldoximas

Foi feita uma solução de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (6,95 g, 100 mmol) em MeOH (30 ml) e outra de NaOH (4,00 g, 100 mmol) em H_2O (25 ml). Essas soluções foram misturadas a 0°C e agitadas por 5 min, quando então se adicionou o aldeído (50 mmol). A solução resultante foi refluída por 1,5 h, o MeOH evaporado (evaporador rotatório) e o resíduo extraído com CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). Os extratos reunidos foram lavados com Na_2CO_3 5% (2 x 10 ml), H_2O (10 ml) e secos (Na_2SO_4). Após a evaporação do solvente a pressão reduzida, obteve-se os resultados mostrados na Tabela 1.

c) Óxidos de nitrila preparados a partir de aldoximas

Num balão de 250 ml de capacidade foi feita uma solução de limoneno (27,20 g, 200 mmol), aldoxima (20 mmol) e NEt_3 (10 gotas) em CH_2Cl_2 (50 ml). A essa solução a 0°C (banho de gelo) foi adicionado NaOCl aq. (20 mmol) por 1 h e a mistura agitada vigorosamente a t.a. por 17 h. Terminado esse período, a camada orgânica foi separada, a aquosa extraída com CH_2Cl_2 (2 x 20 ml) e as soluções orgânicas reunidas foram secas (Na_2SO_4). Após a evaporação do CH_2Cl_2 (evaporador rotatório), o limoneno foi retirado 80°C/40 Torr e a 2-isoxazolina destilada.

5e: com a utilização de isobutiraldoxima obteve-se 3,10 g (70%) de um líquido amarelado destilado a 100-03°C/3 Torr que tinha t_R 7,2 e 7,3 min. **IV:** 1600, 805 cm^{-1} . **EM:** e/z (%) 221 (4), 206 (6), 188 (5), 178 (8), 160 (3), 138 (10), 126 (80), 84 (100).

5f: com a utilização de crotonaldoxima obteve-se 3,45 g (79%) de um líquido castanho destilado a 150-53°C/3 Torr que tinha t_R 8,4 e 8,5 min. **RMN ^1H** (60 MHz): 6,2 (d, 1H, J 16 Hz), 5,8 (d, 1H, J 16 Hz), 5,2 (sl, 1H), 2,8 (sl, 1H), 2,7 (sl, 1H), 1,9 (s, 3H), 1,6 (s, 3H), 1,2 (s, 3H). ppm. **IV:** 1570, 810, 790 cm^{-1} . **EM:** e/z (%) 204 (2), 194 (6), 176 (4), 159 (4), 147 (3), 128 (36), 84 (100).

5g: com a utilização de valeraldoxima obteve-se 3,42 g (73%) de um líquido amarelo destilado a 145-47°C/3 Torr que tinha t_R 9,2 e 9,3 min. **RMN ^1H** (60 MHz): 5,2 (sl, 1H), 2,6 (sl, 1H), 2,4 (sl, 1H), 1,5 (s, 3H), 1,2 (s, 3H) ppm. **IV:** 1600, 810 cm^{-1} . **EM:** e/z (%) 220 (3), 202 (1), 192 (2), 178 (20), 140 (100).

5h: com a utilização de -metil-butiraldoxima obteve-se 3,71 g (79%) de um líquido amarelado destilado a 138-40°C/3 Torr que tinha t_R 9,1 e 9,2 min. **EM:** e/z (%) 235 (7), 220 (10), 207 (8), 192 (12), 164 (4), 140 (92), 84 (100).

5i: com a utilização de isovaleraldoxima obteve-se 3,80 g (81%) de um líquido amarelo destilado a 140-43°C/3 Torr que tinha t_R 9,1 e 9,2 min. **EM:** e/z (%) 235 (3), 220 (4), 202 (2), 192 (5), 178 (20), 160 (7), 140 (100).

5j: com a utilização de ciclo-hexanocarboxaldoxima obteve-se 4,12 g (79%) de um líquido amarelo destilado a 155-6°C/3 Torr que tinha t_R 14,1 e 14,2 min. **EM:** e/z (%) 261 (5), 246 (12), 220 (2), 208 (6), 166 (97), 83 (100).

5l: com a utilização de benzaldoxima obteve-se 3,46 g (68%) de um óleo avermelhado destilado a 164-67°C/3 Torr que cristalizou com o resfriamento (p.f. 69°C) e tinha t_R 13,0 e 13,1. **RMN ^1H** (100 MHz): 7,70-7,30 (m, 5H), 5,38 (sl, 3H), 2,86 (d, 1H, J 16 Hz), 2,67 (d, 1H, J 16 Hz), 1,66 (s, 3H),

1,38 (s, 3H) ppm. **EM:** m/z (%) 255 (2), 240 (2), 212 (10), 198 (2), 170 (2), 160 (100), 118 (93).

5m: com a utilização de β -naftaldoxima obteve-se 3,91 g (64%) de um óleo vermelho destilado a 189-96°C/3 Torr que cristalizou com o resfriamento (p.f. 78°C) e tinha t_R 17,4 e 17,5 min. **EM:** e/z (%) 305 (7), 290 (4), 272 (2), 262 (9), 246 (2), 210 (100), 168 (68).

d) Óxidos de nitrila preparados a partir de nitro-alcenos

Num balão de 4 bocas de 250 ml de capacidade adaptado com um condensador de refluxo com tubo de CaCl_2 , um funil de adição com equalizador de pressão, um septo para entrada de N_2 seco e um termômetro, foi feita uma solução do nitro-alceno (20 mmol), limoneno (27,20 g, 200 mmol) e isocianato de fenila (4,76 g, 20 mmol) em tolueno seco (50 ml). A essa solução a 0°C (banho de gelo), adicionou-se por 15 min NEt_3 seca (10 gotas) dissolvidas em tolueno seco (20 ml). A solução foi aquecida a 80°C por 24 h, quando então, após o resfriamento da solução, o sólido (difenil-uréia, p.f. 240°C, lit.:²⁰ 239-40°C) foi filtrado e lavado com tolueno (20 ml). As soluções hidrocarbônicas reunidas foram lavadas com H_2O (30 ml) e secas (Na_2SO_4). Após a destilação do tolueno, o excesso de limoneno foi retirado a 80°C/40 Torr e a 2-isoxazolina destilada.

5a: com a utilização de nitro-etano obteve-se 2,89g (75%) de um líquido amarelado destilado a 80-90°C/3 Torr que tinha t_R 5,4 e 5,5 min. **RMN ^1H** (100 MHz): 5,32 (sl, 1H), 2,60 (q, 2H, J 16 Hz), 1,93 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,28 (s, 3H) ppm. **IV:** 1600, 805 cm^{-1} . **EM:** m/z (%) 193 (1), 178 (2), 160 (4), 150 (4), 138 (10), 121 (22), 98 (100).

5d: com a utilização de nitro-propano obteve-se 2,90 g (70%) de um líquido amarelado destilado a 95-100°C/3 Torr que tinha t_R 7,1 e 7,2 min. **RMN ^1H** (60 MHz): 5,2 (sl, 1H), 2,5 (sl, 1H), 2,3 (sl, 1H), 1,6 (s, 3H), 1,2 (s, 3H), 1,1 (s, 3H) ppm. **IV:** 1600, 810 cm^{-1} . **EM:** e/z 207 (3), 192 (4), 174 (6), 164 (6), 138 (8), 112 (100).

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao CNPq e ao CEPG-UFRJ pelo apoio financeiro e a Cristiano Honório de Oliveira (IQ/UFRJ) pelos cálculos teóricos feitos para o limoneno.

REFERÊNCIAS E NOTAS

- Grundmann, C.; Grünager, P.; "Nitrile Oxides and Imines" In Padwa, A. (ed.); "1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry", John Wiley and Sons, Nova York, pp. 291-392 (1984).
- Entretanto, se o grupo R for volumoso e impedido estericamente, a dimerização ao furoxano não ocorre e, conseqüentemente, o óxido de nitrila pode ser isolado. Exemplos: (a) óxidos de podocarbonitrila e mesitonitrila: Just, G.; Zehetner, W.; *Tetrahedron Lett.*, (1967), 3389. (b) óxidos de pivalonitrila, di-*t*-butil-acetonitrila e 2,2,6-trimetil-ciclo-hexil-carbonitrila: Grundmann, C.; Datta, S.K.; *J. Org. Chem.*, (1969), 34, 2016. (c) óxido de nitrila derivado do cenfeno: Ranganathan, S.; Singh, B.B.; Panda, C.S.; *Tetrahedron Lett.*, (1970), 1225. (d) óxidos de benzonitrila *o,o'*-disubstituídos e γ -antracênil-carbonitrila: Grundmann, C.; Dean, J.M.; *J. Org. Chem.*, (1965), 30, 2809.
- Grundmann, C.; "Nitrile Oxides" In Rappoport, Z. (ed.); "The Chemistry of the Cyano Group", Interscience, Londres, pp. 791-854 (1970).

4. (a) Mukaiyama, T.; Hoshino, T.; *J. Am. Chem. Soc.*, (1960), **82**, 5339. (b) Shimizer, T.; Hayashi, Y.; Shibafuchi, H.; Teramura, K.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, (1986), **59**, 2827. (c) Kaji, E.; Harada, K.; Zen, S.; *Chem. Pharm. Bull.*, (1978), **26**, 3254.
5. (a) Lee, G.A.; *Synthesis*, (1982), 508. (b) Just, G.; Dahl, K.; *Tetrahedron*, (1968), **24**, 5251. (c) Grundmann, C.; Richter, R.; *J. Org. Chem.*, (1968), **33**, 476. (d) Hassner, A.; Rai, K.M.L.; *Synthesis*, (1989), 57. (e) Radhakrishna, A.S.; Sivaprakash, K.; Sing, B.B.; *Synth. Commun.*, (1991), **21**, 1625.
6. Por se formar um ciclo de cinco átomos, a ciclo-adição é, formalmente, [3+2]. Entretanto, eletronicamente, é uma reação [4+2], análoga à Diels-Alder: Huisgen, R.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, (1963), **2**, 633. Houk, K.N.; Sims, J.; Watts, C.R.; Luskus, L.J.; *J. Am. Chem. Soc.*, (1973), **95**, 7301.
7. Quilico, A.; "Isoxazolines" In Wiley, R.H. (ed.); "The Chemistry of Heterocyclic Compounds"; Interscience, Nova York, pp. 95-115 (1962).
8. (a) Kozikowski, A.P.; *Acc. Chem. Res.* (1984), **17**, 410. (b) Kanemasa, S.; Tsuge, O.; *Heterocycles*, (1990), **30**, 719. (c) Curran, D.P.; Chao, J.-C.; *J. Am. Chem. Soc.*, (1987), **109**, 3036. (d) Brandi, A.; Cordero, F.M.; De Carlo, F.; Goti, A.; Guarna, A.; *Synlett*, (1993), 1.
9. Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Raimondi, L.; *Gazz. Chim. Ital.*, (1989), **119**, 253.
10. Houk, K.N.; *Acc. Chem. Res.*, (1975), **8**, 361.
11. Thomas, A.F.; Besière, Y.; *Nat. Prod. Rep.*, (1989), 291.
12. Dieberger - Óleos essenciais S.A. (SP), comunicação pessoal.
13. de Mattos, M.C.S.; Kover, W.B.; *Quím. Nova*, (1991), **14**, 91.
- 14 (a) de Mattos, M.C.S.; Kover, W.B.; *Synth. Commun.*, (1993), **23**, 000. (b) Barluenga, J.; Aznar, F.; de Mattos, M.C.S.; Kover, W.B.; Garcia-Granda, S.; Pérez-Carreño, E.; *J. Org. Chem.*, (1991), **56**, 2930. (c) de Mattos, M.C.S.; Kover, W.B.; Aznar, F.; Barluenga, J.; *Tetrahedron Lett.*, (1992), **33**, 4863.
15. Shiue, C.-Y.; Lawler, R.G.; Clapp, L.B.; *J. Org. Chem.*, (1976), **41**, 2210.
16. Wade, P.A.; Pillary, M.K.; *J. Org. Chem.*, (1981), **46**, 5425.
17. Isager, P.; Thomsen, I.; Torssell, K.B.G.; *Acta Chim. Scand.*, (1990), **44**, 806.
18. É sabido que oximas são derivados sólidos de aldeídos e cetonas: Morrison, R.T.; Boyd, R.N.; "Organic Chemistry", 6ª ed., Prentice Hall, Nova Jersey, p. 697 (1992).
19. Os espectros de IV dos óleos obtidos não apresentavam a banda característica de carbonila de aldeídos (ca. 1710 cm^{-1}), porém apresentavam bandas de C=N (1660-1640 cm^{-1}) e O-H (3300 cm^{-1} , larga) características de oximas (Nakanishi, K., Solomon, P.; "Infrared Absorption Spectroscopy", 2ª ed, Holden-Day, São Francisco (1977)).
20. Buckingham, J. (ed.); "Dictionary of Organic Compounds", 5ª ed., Chapman and Hall, Nova York (1982).
21. Rappoport, Z. (comp.); "Handbook of Tables for Organic Compounds Identification", 3ª ed., Chemical Rubber, Cleveland (1967).
22. Oliveira, C.H.; resultados não publicados.
23. Bawles, K.D.; Quincy, D.; Mallet, B.; McKenna, J.I.; Natale, N.R.; *J. Chem. Ed.* (1985), **62**, 1118. Afsah, E.M.; Hammouda, M.; Zoorob, H.; Khalifa, M.M.; Zimaity, M.; *Pharmazie* (1990), **45**, 255.
24. Determinado num polarímetro Perkin Elemer 241B. Configuração absoluta do (R)-(+)-limoneno: Pawson, B.A.; Cheung, H.-C.; Gurbaxani, S.; Saucy, G.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1968), 1057.
25. Adaptado de Vogel, A.I.; "Química Orgânica. Análise Orgânica Qualitativa", vol. 2, Ao Livro Técnico, Rio de Janeiro, p. 493 (1980).
26. (a) Perrin, D.D.; Armarego, W.L.F.; "Purification of Laboratory Chemicals", 3ª ed., Pergamon, Oxford, p. 291 (1988). (b) Idem, p. 296.