**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENGENHARIA DE LORENA**

JULIANA APARECIDA DOS SANTOS LEITE

**Síntese de potenciais intermediários de princípios ativos, buscando sempre
o emprego de técnicas para proteção do meio ambiente.**

Lorena - SP

2012

JULIANA APARECIDA DOS SANTOS LEITE

**Síntese de potenciais intermediários de princípios ativos, buscando sempre
o emprego de técnicas para proteção do meio ambiente.**

Dissertação apresentada à Escola de Engenharia de Lorena da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre em Ciências do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química na área de Novos Materiais e Química fina.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Jayne Carlos de Souza Barboza.

Edição reimpressa e corrigida

**Lorena - SP
Dezembro, 2012**

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Catálogo na Publicação
Biblioteca “Cel. Luiz Sylvio Teixeira Leite”
Escola de Engenharia de Lorena da Universidade de São Paulo

Leite, Juliana Aparecida dos Santos

Síntese de potenciais intermediários de princípios ativos, buscando sempre o emprego de técnicas para proteção do meio ambiente. / Juliana Aparecida dos Santos Leite. –ed. reimpr., corr.– 2012.

129 p: il.

Dissertação (Mestre em Ciências – Programa de Pós-Graduação em Engenharia Química na área de Novos Materiais e Química Fina) – Escola de Engenharia de Lorena da Universidade de São Paulo, 2012.

Orientadora: Jayne Carlos de Souza Barboza.

1. Oximas 2. Oximas éteres 3. O-alquilação 4. $\text{KF/Al}_2\text{O}_3$. I. Título. II. Barboza, Jayne Carlos de Souza, orient.

547-304.6 – CDU

Dedico este trabalho a minha família pelo apoio, amor incondicional e compreensão em todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

À Deus, por estar sempre presente, principalmente nas horas mais difíceis.

À minha família, principalmente minha mãe Eliana, que sempre esteve ao meu lado quando mais precisei.

Aos Professores Doutores Antônio Aarão Serra e Jayne Carlos de Souza Barboza, pela orientação, compreensão e sinceridade.

A Prof^a Dr^a Jayne que me ensinou as técnicas do laboratório e as metodologias de síntese, além de fazer todas as minhas análises de RMN (Ressonância Magnética Nuclear) e Infra-vermelho.

Aos professores, colegas e amigos do Laboratório de Química Fina.

Aos amigos que fiz na cidade de Lorena, principalmente as amigas da República Miojo, que me ajudaram sempre que eu precisei.

Ao meu namorado Raul pela paciência, companheirismo, solidariedade e que sempre soube me ouvir e aconselhar nos momentos mais difíceis.

Ao CNPq pela bolsa concedida.

À FAPESP, FINEP e CAPES pelo apoio financeiro.

Ao programa de Pós-Graduação em Engenharia Química da Universidade de São Paulo (EEL/USP).

À todos que de alguma forma contribuíram para conclusão deste trabalho.

RESUMO

LEITE, J. A. S. **Síntese de potenciais intermediários de princípios ativos, buscando sempre o emprego de técnicas para proteção do meio ambiente.** 2012. 129 p. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Escola de Engenharia de Lorena, Universidade de São Paulo, Lorena, 2012.

A química verde, que tem a preocupação com o desenvolvimento de tecnologias e processos incapazes de causar poluição, tem sido citada cada vez mais em destaque, pela mídia, como mais uma das iniciativas para prevenção da poluição desenfreada. Neste estudo tem-se buscado a redução ou eliminação de solventes, adaptação dos sistemas reacionais para operação em temperatura ambiente e aumento do rendimento em processos de reações guiados pelos doze princípios da química verde. O objetivo deste trabalho consiste na síntese de intermediários de princípios ativos para uso industrial, através de processos de formação de oximas e oximas éteres. O trabalho foi dividido em duas etapas principais, preparação de oximas e preparação de oximas éteres. Na primeira preparou-se oximas através da reação de aldeídos (benzaldeído, furfuraldeído, salicilaldeído e p-anisaldeído) e cetonas (ciclopentanona, ciclohexanona, metil etil cetona, benzofenona e acetofenona) com cloreto de hidroxilamina, sem a utilização de solventes orgânicos e sem adição de água. Na segunda o objetivo foi preparar oximas éteres (O-butil benzaldeído oxima, O-butil furfuraldeído oxima, N-butoxi-(2-butoxifenil) metanimina, O-butil p-anisaldeído oxima, O-butil ciclohexanona oxima, O-butil ciclopentanona oxima e O-butil metil etil cetona oxima) a partir da alquilação de oximas utilizando um suporte sólido de $\text{KF/Al}_2\text{O}_3$ como catalisador. Todos os compostos foram caracterizados por RMN ^{13}C (apt) e alguns por infravermelho e RMN ^1H .

Palavras-chave: Oximas. Oximas éteres. O-alquilação e $\text{KF/Al}_2\text{O}_3$.

ABSTRACT

LEITE, J. A. S. **Synthesis of potential intermediaries active, always seeking the use of techniques to protect the environment.** 2012. 129 p. Dissertation (Master of Science) – Escola de Engenharia de Lorena, Universidade de São Paulo, Lorena, 2012.

Green chemistry, which is concerned with the development of technologies and processes incapable of causing pollution, has been cited increasingly highlighted, by the media, as another of the initiatives to prevent pollution rampant. This study has sought a reduction or elimination of solvents, reaction to adjust the systems operating at room temperature and yield increase in reactive processes that are guided by the twelve principles of green chemistry. The objective of this work is the synthesis of active intermediates for industrial use, through processes of formation of oximes, oximes ethers. The work was divided into two phases, preparation of oximes and preparation of oximes ethers. In the first was prepared oximes by reaction of aldehydes (benzaldehyde, furfuraldehyde, salicylaldehyde and p-anisaldehyde) and ketones (cyclopentanone, cyclohexanone, methyl ethyl ketone, benzophenone and acetophenone) with hydroxylamine chloride without the use of organic solvents and without adding water. For the second was prepared oximes ethers (O-butyl benzaldehyde oxime, O-butyl furfuraldehyde oxime, N-butoxy-(2-butoxyphenyl) methanimine, O-butyl p-anisaldehyde oxime, O-butyl cyclohexanone oxime, O-butyl cyclopentanone oxime e O-butyl methyl ethyl ketone oxime) from the alkylation of oximes, using a solid support as catalyst $\text{KF/Al}_2\text{O}_3$. All compounds were characterized by ^{13}C NMR (apt) and some infrared and ^1H NMR.

Keywords: Oximes. Oximes ethers. O-alkylation and $\text{KF/Al}_2\text{O}_3$.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Substituição alílica de oximas	26
Figura 2 - Oxima.....	32
Figura 3 - Ataque nucleofílico em reações com pH neutro.....	33
Figura 4 - Ataque nucleofílico em reações com pH básico.....	33
Figura 5 - Preparação da ciclopentanona oxima / Cicloheptanona oxima.....	34
Figura 6 - Mecanismo de formação de oxima.....	34
Figura 7 - Isomeria de aldoximas.....	35
Figura 8 - Esquema de alquilação de oximas.....	35
Figura 9 - Espectro de RMN ¹ H de uma oxima alifática.....	36
Figura 10- Efeito de blindagem do par de elétrons isolado do nitrogênio.....	37
Figura 11 - Ataque nucleofílico da (Z)- e (E)-benzaldeído oximas em haletos de alquila.....	37
Figura 12 - Formação de ligação de hidrogênio na (Z)- furfuraldeído oxima: torna este isômero termodinamicamente mais estável.....	38
Figura 13 - Tentativa de reação entre (Z)-Furfuraldeído oxima e ácido-2-bromoacético.....	39
Figura 14 - Preparação da nitrona.....	39
Figura 15 - A substituição nucleofílica acontece com a assistência das pontes de hidrogênio.....	41
Figura 16 - Basicidade de F ⁻ e alumina.....	43
Figura 17 - Cisplatina.....	45
Figura 18 - Complexo de Platina com furfuraldeído oxima.....	45
Figura 19 - Oxima éter derivada do 2-acetilfurano.....	46
Figura 20 - Oxima éter utilizada como agente antimicrobiano.....	47
Figura 21 - Nitrona.....	48
Figura 22 - Nitrona, deslocamento de cargas.....	48
Figura 23 - Nitrona, tautômeria.....	49
Figura 24 - Reação de compostos carbonílicos com hidroxilaminas.....	50
Figura 25 - Oxidação de hidroxilaminas N,N-dissubstituídas.....	50
Figura 26- Aparelho gerador de ondas ultra-sonoras tipo "banho".....	52
Figura 27- Aparelho gerador de ondas ultra-sonoras tipo "sonda".....	52
Figura 28 - Reator ultra-sônico.....	53

Figura 29 - Reação de alquilação do indol.....	54
Figura 30 - Hidrólise de éster.....	54
Figura 31 - Síntese da Benzaldeído oxima.	66
Figura 32 - Síntese da Furfuraldeído oxima.....	66
Figura 33 - Síntese da Salicilaldeído oxima.	66
Figura 34 - Síntese da p-Anisalaldeído oxima.	67
Figura 35 - Síntese da Ciclohexanona oxima.	67
Figura 36 - Síntese da Ciclopentanona oxima.	67
Figura 37 - Síntese da Metil Etil Cetona oxima.....	67
Figura 38 - Síntese da Benzofenona oxima.	68
Figura 39 - Síntese da Acetofenona oxima.	68
Figura 40 - Síntese da O-butil benzaldeído oxima.	70
Figura 41 - Síntese da O-butil furfuraldeído oxima.....	70
Figura 42 - Síntese da O-butil p-anisalaldeído oxima.	71
Figura 43 - Síntese da O-butil ciclohexanona oxima.....	71
Figura 44 - Síntese da O-butil ciclopentanona oxima.....	71
Figura 45 - Síntese da O-butil metil etil cetona oxima.....	71
Figura 46 - Síntese da N-butoxi-(2-butoxifenil) metanimina.....	72
Figura 47 - Béquer e bastão de vidro utilizados na maceração.....	73
Figura 48 - Espectro do Benzaldeído/Benzaldeído oxima.	75
Figura 49 - Espectro da benzaldeído oxima e da O-butil benzaldeído oxima	77
Figura 50 - Espectro de infravermelho da Benzaldeído oxima e do produto (O-butil benzaldeído oxima).....	78
Figura 51 - Espectro da benzaldeído oxima e da O-butil benzaldeído oxima (Maceração e Ultra-som)	79
Figura 52 - Espectro do Furfuraldeído/ Furfuraldeído oxima.....	81
Figura 53 - Espectro da furfuraldeído oxima e da mistura (O-butil furfuraldeído oxima e Óxido de N-butil-N-(furan-2-ilmetilideno) amina)	82
Figura 54 - Estrutura da O-butil furfuraldeído oxima e do Óxido de N-butil-N-(furan-2-ilmetilideno) amina.....	82
Figura 55 -Espectro de próton da mistura de reação (O-butil furfuraldeído oxima e Óxido de N-butil-N-(furan-2-ilmetilideno) amina).....	83
Figura 56 - Espectro de Infravermelho da furfuraldeído oxima e do produto (O-alquilado e Nitrona).....	84

Figura 57 - Espectro da furfuraldeído oxima e da mistura O-butil furfuraldeído oxima e Óxido de N-butil-N-(furan-2-ilmetilideno) amina (Maceração e Ultra-som).....	85
Figura 58 - Espectro do Salicilaldeído/ Salicilaldeído oxima.....	86
Figura 59 - Espectro de RMN ¹³ C apt da Salicilaldeído oxima e da N-butoxi-(2-butoxifenil)metanimina.....	87
Figura 60 - Ampliação do espectro de RMN ¹³ C apt da N-butoxi-(2-butoxifenil)metanimina.....	88
Figura 61 - Composto orgânico N-butoxi-(2-butoxifenil)metanimina.....	88
Figura 62 - Espectro de Infravermelho da Salicilaldeído oxima e do Produto....	89
Figura 63 - Espectro de RMN ¹³ C apt da Salicilaldeído oxima e da N-butoxi-(2-butoxifenil)metanimina (Maceração e Ultra-som).....	90
Figura 64 - Espectro do p-Anisalaldeído/ p-Anisalaldeído oxima.....	91
Figura 65 - Espectro de RMN ¹³ C apt da p-Anisalaldeído oxima e da O-butil p-anisalaldeído oxima.....	92
Figura 66 - Espectro de RMN ¹³ C apt da p-Anisalaldeído oxima e da O-butil p-anisalaldeído oxima (Maceração e Ultra-som).....	93
Figura 67 - Espectro da Ciclohexanona/ Ciclohexanona oxima.....	95
Figura 68 - Espectro de RMN ¹³ C apt da Ciclohexanona oxima e da O-butil ciclohexanona oxima.....	96
Figura 69 - Espectro de próton da O-butil ciclohexanona oxima.....	96
Figura 70 - Espectro de RMN ¹³ C apt da Ciclohexanona oxima e da O-butil ciclohexanona oxima (Maceração e Ultra-som).....	97
Figura 71 - Espectro da Ciclopentanona/Ciclopentanona oxima.....	99
Figura 72 - Espectro de RMN ¹³ C apt da Ciclopentanona oxima e da mistura O-butil ciclopentanona oxima e Óxido de N-butil-N-ciclopentilideno amina.....	100
Figura 73 - Espectro de próton da O-butil ciclopentanona oxima e do Óxido de N-butil-N-ciclopentilideno amina.....	101
Figura 74 - Espectro de RMN ¹³ C apt da Ciclopentanona oxima, da O-butil ciclopentanona oxima e do Óxido de N-butil-N-ciclopentilideno amina (Maceração e Ultra-som)	102
Figura 75 - Espectro da Benzofenona/Benzofenona oxima (Água utilizada como solvente)	104
Figura 76 - Espectro da Benzofenona/Benzofenona oxima (Álcool utilizado como solvente)	104

Figura 77 - Espectro da Acetofenona/Acetofenona oxima (Álcool utilizado como solvente)	106
Figura 78 - Espectro da Acetofenona/Acetofenona oxima (Água utilizada como solvente)	106
Figura 79 - Espectro da Metil etil cetona/ Metil etil cetona oxima	108
Figura 80 - Espectro de RMN ¹³ C apt da Metil etil cetona oxima e da mistura de reação (O-butil metil etil cetona oxima e Óxido de N-(butan-2-ilideno)-N-butil amina).....	109
Figura 81 - Comparação dos valores dos deslocamentos dos carbonos (ppm).....	111
Figura 82 - Espectro de próton da mistura de reação (O-butil metil etil cetona e Óxido de N-(butan-2-ilideno)-N-butil amina).....	111
Figura 83 - Espectro de Infravermelho da O-butil metil etil cetona oxima e do Óxido de N-(butan-2-ilideno)-N-butil amina.....	112
Figura 84 - Espectro de RMN ¹³ C apt da Metil etil cetona oxima e do produto de reação em diferentes condições (Maceração e Ultra-som).....	114

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Comparação de rendimento e de velocidade de reação de hidrólise de éster para os métodos de obtenção sob refluxo e sob ultra-som.....	54
Tabela 2 - Aldeídos de partida.....	61
Tabela 3 - Cetonas de partida.....	62
Tabela 4 - Oximas propostas.....	63
Tabela 5 - Oximas éteres propostas.....	64
Tabela 6 - Valores referentes aos picos da oxima éter obtidos no simulador e na análise do produto por RMN ¹³ C apt.....	110
Tabela 7 - Rendimento das reações de formação de oximas a partir de aldeídos.....	114
Tabela 8 - Rendimento das reações de formação de oximas a partir de cetonas.....	114
Tabela 9 - Condensação de aldeídos e cetonas através do Ultra-som.....	115
Tabela 10 - Comparação do tempo e rendimento das reações realizadas no ultra-som e por maceração.....	116
Tabela 11 - Rendimento das reações de formação de oximas éteres.....	117

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

(E)	Entgegen (Opostos)
(Z)	Zusammen (Juntos)
apt	Teste do próton ligado
CH _{Ar}	CH de anel aromático
DFL	Frequência de Deslocamento em Faixa Larga
FDFE	Frequência de Deslocamento Fora de Faixa
ppm	Parte por Milhão
RMN ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Próton
RMN ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13
SONAR	Sound Navigation and Rangeng
UV	Radiação Ultravioleta

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	25
2	OBJETIVOS.....	27
2.1	Objetivos Gerais.....	27
2.2	Objetivos específicos.....	27
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	28
3.1	Química e o Meio Ambiente.....	28
3.1.2	Química Verde.....	29
3.2	Água como Solvente.....	31
3.3	Oximas.....	32
3.3.1	Síntese de oximas.....	40
3.4	Oxima Éter.....	40
3.4.1	Síntese de oximas éteres.....	44
3.5	Atividade Biológica das Oximas e das Oximas Éteres.....	44
3.5.1	Oxima utilizada no tratamento do câncer.....	45
3.5.2	Oxima éter utilizada como amoebicidal.....	46
3.5.3	Oxima éter utilizada como agente antimicrobiano.....	47
3.6	Nitronas.....	48
3.6.1	Principais reações de formação de nitronas.....	50
3.7	Ultra-Som.....	51
3.7.1	Emprego das ondas ultra-sonoras na química.....	53
3.7.2	Outras aplicações de ondas ultra-sonoras.....	55
3.8	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	55
3.9	Espectroscopia de Infravermelho.....	57
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	59
4.1	Materiais.....	59
4.1.1	Equipamentos.....	59
4.1.2	Reagentes	59
4.1.3	Outros materiais	60
4.2	Métodos.....	61
4.2.1	Etapa A: Formação de oximas.....	65
4.2.1.1	Procedimento geral de preparação de oximas (Séries de 1 à 6 e 9).....	65
4.2.1.2	Procedimento específico para preparação de oximas (Séries 7 e 8).....	68
4.2.2	Etapa B: Formação de oximas éteres.....	69

4.2.2.1	Procedimento específico para síntese do catalisador $\text{KF/Al}_2\text{O}_3$	69
4.2.2.2	Procedimento geral para formação de oximas éteres (Séries 1, 2, 4 à 6 e 9) ...	69
4.2.2.3	Procedimento específico para formação de oximas éteres (Séries 3: N-butoxi-(2-butoxifenil metanimina).....	72
4.2.3	Maceração.....	73
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	74
5.1	Série 1 – Reação de Formação da Benzaldeído Oxima e da O-butil Benzaldeído oxima.....	74
5.1.1	Benzaldeído oxima.....	74
5.1.2	O-butil benzaldeído oxima.....	76
5.2	Série 2 – Reação de Formação da Furfuraldeído Oxima e da O-butil Furfuraldeído oxima.....	80
5.2.1	Furfuraldeído oxima	80
5.2.2	O-butil furfuraldeído oxima e Óxido de N-butil-N-(furan-2-ilmetilideno) amina	80
5.3	Série 3 – Reação de Formação da Salicilaldeído Oxima e da N-butoxi-(2-butoxifenil)metanimina.....	85
5.3.1	Salicilaldeído oxima	85
5.3.2	N-butoxi-(2-butoxifenil) metanimina.....	86
5.4	Série 4 – Reação de Formação da p-Anisalaldeído Oxima e da O-butil p-Anisalaldeído oxima.....	90
5.4.1	p-Anisalaldeído oxima.....	90
5.4.2	O-butil p-anisalaldeído oxima.....	91
5.5	Série 5 – Reação de Formação da Ciclohexanona Oxima e da O-butil Ciclohexanona oxima.....	92
5.5.1	Ciclohexanona oxima	92
5.5.2	O-butil ciclohexanona oxima	95
5.6	Série 6 – Reação de Formação da Ciclopentanona Oxima e da O-butil Ciclopentanona oxima	98
5.6.1	Ciclopentanona oxima.....	98
5.6.2	O-butil ciclopentanona oxima	99
5.7	Série 7 – Reação de Formação da Benzofenona Oxima	103
5.8	Série 8 – Reação de Formação da Acetofenona Oxima.....	105
5.9	Série 9 – Reação de Formação da Metil etil cetona oxima e da O-butil metil etil cetona oxima	107
5.9.1	Metil Etil Cetona oxima	108
5.9.2	O-butil metil etil cetona oxima	108
5.10	Discussão Geral	113

5.10.1 Oximas	113
5.10.2 Oximas éteres.....	116
6. CONCLUSÃO.....	118
REFERÊNCIAS.....	120

1 INTRODUÇÃO

Dentro dos princípios da necessidade de um desenvolvimento sustentável, tem-se como regra que a química deve manter e melhorar a qualidade de vida. O grande desafio é a continuidade do desenvolvimento, diminuindo os danos causados ao meio ambiente. Tal fato requer uma nova conduta química para o aprimoramento dos processos, com o objetivo fundamental da geração cada vez menor de resíduos e efluentes tóxicos, bem como da menor produção de gases indesejáveis ao ambiente.

Este novo caminho, a ser delineado pela química, é denominado como química sustentável ou química verde que é a criação, o desenvolvimento e a aplicação de produtos e processos químicos para reduzir ou eliminar o uso e a geração de substâncias tóxicas (TUNDO et al., 2000). Esse conceito é adotado em muitos países cujo controle nas emissões de poluentes é mais rigoroso.

As reações de síntese orgânica têm se transformado num alvo de preocupação ambiental. O desenvolvimento do conceito da química verde e seus doze princípios agem como guia para as novas práticas da atividade química, em laboratório ou escala industrial.

A substituição de solventes orgânicos tóxicos por um não tóxico, como a água é uma das metas mais perseguidas pela química verde. Entretanto, a maioria dos compostos orgânicos é insolúvel em água. Para superar esse problema, tem-se adotado o uso de surfatantes para dispersar o material orgânico em água ou ondas ultra-sonoras que, além de dispersar formando emulsão, têm mostrado considerável eficiência em diferentes tipos de reações, aumentando o rendimento e a seletividade, reduzindo o tempo de reação e a quantidade de catalisadores (ou os eliminando), e substituindo grande parte de solventes orgânicos por água.

As oximas são habitualmente substâncias sólidas cristalinas, com pouca solubilidade em água e podem ser classificadas como aldoximas ou cetoximas. As aldoximas são formadas a partir da reação de hidroxilamina (NH_2OH) com aldeído, e as cetoximas são formadas a partir da reação da hidroxilamina com uma cetona. As reações de obtenção das oximas são de grande importância na síntese orgânica, pois as oximas são utilizadas como intermediários na preparação de produtos farmacêuticos e agroquímicos.

Em substituições com radicais alílicos, as oximas são atraentes reagentes sintéticos, pois possuem o átomo de nitrogênio e o átomo de oxigênio como nucleófilos (Figura 1), podendo formar através da O-alquilação alílica uma oxima éter e através da N-alquilação alílica uma nitrona.

Figura 1 - Substituição alílica de oximas

Oximas éteres são importantes intermediários em sínteses orgânicas, especialmente para alquilação e na produção de intermediários para indústria farmacêutica, devido a sua atividade antibacteriana, antifúngica e antimicrobiana.

Embora existam muitos métodos de preparação de oximas éteres, optou-se pela síntese seletiva de oximas éteres utilizando como catalisador KF/Al_2O_3 , pois segundo estudo de Takasi e colaboradores (1982) este catalisador se mostrou muito eficiente para promover a O-alquilação, além de ser um catalisador verde.

O foco deste trabalho é a síntese de compostos nitrogenados, em especial oximas e oximas éteres, buscando agregar o máximo da massa dos reagentes no produto, realizando o processo em temperaturas próximas à ambiente, utilizando mínima quantidade de solventes, minimizando o uso de catalisador, reduzindo o tempo de reação e fornecendo um produto mais puro.

2 OBJETIVOS

2.1 *Objetivos Gerais*

O objetivo principal deste projeto é a síntese de potenciais intermediários de princípios ativos, buscando sempre o emprego de técnicas para proteção do meio ambiente. Neste sentido, propôs-se estudar reações de formação de oximas, visando à preparação de oximas éteres com a eliminação e/ou redução de solventes orgânicos ou substituindo-os, preferencialmente, por água, sempre buscando maximizar a incorporação dos reagentes nos produtos, trabalhar na temperatura ambiente, diminuir o tempo de reação, aumentar a seletividade e diminuir a quantidade de catalisador.

2.2 *Objetivos Específicos*

- ❖ Preparação de oximas, a partir da reação de hidroxilamina com aldeídos ou cetonas, com redução ou ausência de solvente, em temperatura e pressão ambientes e redução do tempo de reação;
- ❖ Preparação de oximas éteres pela O-alkilação de oximas, com redução de catalisador e redução do tempo de reação;
- ❖ Empregar em todas as reações os conceitos da “*Green Chemistry*”;
- ❖ Preparação e emprego do catalisador verde $\text{KF/Al}_2\text{O}_3$.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 *Química e o Meio Ambiente*

A química tem uma grande participação nos dias atuais com os inúmeros produtos fundamentais ao bem estar da humanidade. A sua presença pode ser destacada desde diversos combustíveis aos mais complexos medicamentos, porém, as indústrias de produtos químicos geram inconvenientes, tais como a formação de subprodutos tóxicos e a contaminação do meio ambiente e do próprio homem (POLIAKOFF et al., 2002). A preocupação com estes inconvenientes pode ser claramente observada nos últimos anos, pois cresceu continuamente a pressão sobre as indústrias químicas, tanto através da sociedade civil como das autoridades governamentais, no sentido de aprimorar o desenvolvimento de processos que sejam cada vez menos prejudiciais ao meio ambiente (CLARK, 1999; TUNDO; ANASTAS et al., 2000). Dentro da problemática industrial vigente, um dos principais destaques é o grande volume de efluentes tóxicos produzidos por vários processos químicos. A emissão de contaminantes pode ser minimizada através de diversos caminhos, tais como o emprego de reagentes alternativos apropriados (CLARK; MACQUARRIE, 1998), o aumento da seletividade para maximizar o uso dos materiais de partida (CLARK; MACQUARRIE, 1996), a utilização de catalisadores para facilitar a separação do produto final da mistura, bem como a reciclagem dos reagentes e catalisadores empregados nos processos (CLARK; MACQUARRIE, 1996; PRICE; CLARK; MACQUARRIE, 2000; ANASTAS; KIRCHHOFF, 2002).

Dentro dos princípios da necessidade de um desenvolvimento sustentável, tem-se como regra que a química deve manter e melhorar a qualidade de vida. O grande desafio é a continuidade do desenvolvimento, diminuindo os danos causados ao meio ambiente (CLARK, 1999; TUNDO et al., 2000).

3.1.2 Química verde

A química verde tem a preocupação com o desenvolvimento de tecnologias e processos incapazes de causar poluição. Idealmente, a aplicação dos princípios da química verde conduz a regulamentação e ao controle para não causar uma remediação desnecessária (ANASTAS; KIRCHHOFF, 2002). Além dos benefícios ambientais, tal pensamento apresenta também um impacto econômico graças à diminuição de gastos como o armazenamento e tratamento de resíduos, a descontaminação e o pagamento de indenizações (TUNDO et al., 2000).

A emergência da química verde na educação e na pesquisa está sendo suportada por sociedades científicas, governos e indústrias (THORNTON, 2001). Os princípios da prática química, guiada pela preocupação com a qualidade de vida e com o meio ambiente, formam os doze princípios da química verde (TROST, 1991; HJERESSEN; SCHUTT; BOESE, 2000; WOONTEN et al., 2006 ANASTAS; KIRCHHOFF, 2002):

1. *Prevenção*: é melhor evitar a produção de resíduos/desperdícios do que tratá-los após estarem formados;
2. *Economia do átomo*: os métodos sintéticos devem ser desenvolvidos no sentido de maximizar a incorporação de todos os materiais de partida no produto final;
3. *Sínteses com compostos menos tóxicos*: sempre que possível, as metodologias sintéticas devem ser desenvolvidas no sentido de utilizar e/ou originar substâncias com pouca ou nenhuma toxicidade para a saúde humana e para o ambiente;
4. *Desenvolvimento de produtos seguros*: os produtos químicos devem ser desenvolvidos no sentido de poderem realizar a função desejada e ao mesmo tempo não serem tóxicos;
5. *Solventes e auxiliares mais seguros*: o uso de substâncias auxiliares (por exemplo, solventes, agentes de separação, etc.) deve ser reduzido, ou mesmo evitado, sempre que possível, e, quando utilizadas, essas substâncias devem ser inócuas;

6. *Procura da eficiência energética*: as necessidades energéticas devem ser consideradas no nível de seu impacto econômico e ambiental, e devem ser minimizadas. Se possível, os processos químicos devem ser realizados à temperatura e pressão ambiente;

7. *Uso de fontes renováveis de matérias-primas*: sempre que a técnica é economicamente viável, a utilização de matérias-primas renováveis (por exemplo, açúcares) deve ser escolhida em detrimento de fontes não renováveis;

8. *Evitar a formação de derivados*: a derivatização desnecessária (por exemplo, proteção/desproteção) deve ser minimizada ou, se possível, evitada, porque estas etapas requerem reagentes adicionais e podem gerar resíduos;

9. *Catálise*: reagentes catalíticos (tão seletivos quanto possível) são superiores relativamente aos reagentes estequiométricos;

10. *Desenvolvimento no sentido da degradação*: os produtos químicos devem ser desenvolvidos de tal modo que após exercerem a sua função, se degradem em produtos inócuos e que não persistam no ambiente;

11. *Análise em tempo real para a prevenção da poluição*: é necessário o desenvolvimento futuro de metodologias analíticas que viabilizem uma monitoração e um controle no decorrer do processo, em tempo real, antes da formação de substâncias nocivas;

12. *Química intrinsecamente segura para a prevenção de acidentes*: as substâncias, bem como o modo pelo qual uma substância é utilizada num processo químico, devem ser escolhidas a fim de minimizar o potencial para acidentes químicos, incluindo derrames, explosões e incêndios.

O primeiro desafio é a conscientização para o desenvolvimento de tecnologias limpas no lugar das atuais. As iniciativas da química verde englobam todas as áreas da ciência, sempre considerando princípios fundamentais de sustentabilidade. Em resumo, o desenvolvimento desta química implica: i) no uso de reagentes alternativos e renováveis, com o objetivo central de diminuir os reagentes tóxicos e não biodegradáveis no ambiente; ii) no uso de reagentes que evitem perdas indesejáveis e aumentem o rendimento de produção durante o processo de síntese; iii) na mudança de solventes tóxicos por outros solventes alternativos; iv) no melhoramento dos processos naturais, tais como biossínteses e biocatálises; v) no desenvolvimento de compostos seguros, isto é, com baixa

toxicidade; vi) no desenvolvimento de condições reacionais para se obter maior rendimento e menor geração de subprodutos e, por fim, vii) na minimização do consumo de energia (POLIAKOFF et al., 2002).

3.2 *Água como Solvente*

Um dos principais problemas da indústria química está relacionado com a utilização de solventes orgânicos (voláteis ou não) em seus processos, já que, dependendo do solvente utilizado, sua manufatura, transporte, estoque, manuseio e descarte representam aspectos que demandam cuidados e capital (KAKABADSE, 1984). A utilização de água como solvente costumava ser descartada dos estudos de reações orgânicas por diversas razões. Entre elas, podem ser citadas a insolubilidade dos reagentes, a sua incompatibilidade com os intermediários e a competição da reação desejada com processos de hidrólise dos reagentes. No entanto, a maioria dos processos bioquímicos ocorre em água e diversas reações *in vitro* levaram os químicos a levantar a potencialidade do seu emprego como meio em reações orgânicas (LUBINEAU, 1994; KING et al., 1992).

Em 1980, Rideout e Breslow publicaram o primeiro artigo evidenciando a importância e as vantagens de reações orgânicas promovidas em água. Eles estudaram reações do tipo Diels-Alder e demonstraram claramente um aumento da velocidade quando realizadas nesse meio. A partir daí, muitas reações foram estudadas em água nos estados sub- e superaquecido, como: hetero Diels-Alder, ciclo-adições, reações dipolares, rearranjos de Claisen, etc (GRIECO, 1998; KATRITZKY; ALLIN, 1996; DA SILVA, 2001). Hoje reações orgânicas utilizando água como solvente são consideradas uma estratégia importante no campo da química verde.

Neste trabalho, foi realizado um estudo de reações de hidroxilamina com aldeídos e cetonas utilizando, preferencialmente, água ou quando possível, não utilizando solvente, sempre buscando maximizar a incorporação dos reagentes nos produtos, trabalhar na temperatura ambiente, diminuir o tempo de reação, aumentar a seletividade e reduzir a quantidade de catalisador utilizado.

3.3 Oximas

O termo oxima foi primeiramente definido no século XIX e deriva da contração das palavras oxigênio e imida (**ox**igênio + **im**ida = oxima) (ARENA, 1979). Oximas são derivados da reação de cloridrato de hidroxilamina com aldeídos (aldoximas) e cetonas (cetoximas) e tem grande aplicação na química orgânica, como por exemplo, a proteção do grupo carbonila em moléculas orgânicas, o que as tornam um importante intermediário em rotas sintéticas devido à possibilidade de regeneração de seu substrato (ALI, 2006; KIASAT, 2004). As oximas de alguns aldeídos e cetonas podem ser utilizadas na preparação de fragrâncias perfumadas e compostos biologicamente ativos (ZHUKOVSKAYA; DIKUSAR, 2010).

As aldoximas possuem em um dos radicais o átomo de hidrogênio, enquanto que o outro radical é composto de uma cadeia lateral orgânica. Já as cetoximas possuem nos dois radicais cadeias orgânicas, podendo ser iguais ou diferentes (PUNTEL, 2008).

A maioria das oximas são extremamente cristalinas e a oximação é um método muito eficiente para a caracterização e purificação de compostos carbonílicos. Elas podem ser utilizadas como intermediários para a preparação de amidas pelo Rearranjo de Beckmann (DONARUMA; HELST, 1960; SMITH; ROBERTSON, 1962; BUEHLER, 1967; SCHOENEWALDT; KINNEL, 1968), óxido de nitrilo (CHIANG, 1971; LIU; SHELTON; HOW, 1980) e oximas quirais (HAJIPOUR; MAHBOUBGHAH, 1999).

A condensação de hidroxilaminas primárias com compostos $RR'C=O$ formando oximas (Figura 2), foi primeiramente relatada por Schiff em 1864 e desde então, essas reações são realizadas e revistas.

Figura 2 - Oxima

As condições experimentais dependem principalmente da natureza dos materiais de origem e da basicidade da reação.

Normalmente as reações ocorrem sem problemas em pH próximo ao neutro (Figura 3) onde há um ataque nucleofílico do par de elétrons do nitrogênio à carbonila favorecendo a formação da oxima. Em pH fortemente básico o ataque ocorre a partir do anion NH_2O^- favorecendo a formação da ligação C-O (O-alquilação) (Figura 4) (KUKUSHKIN; POMBEIRO, 1999).

Figura 3 - Ataque nucleofílico em reações com pH neutro

Figura 4 - Ataque nucleofílico em reações com pH básico

Existe um método convencional para preparação de oximas aromáticas, que consiste no tratamento do respectivo aldeído ou cetona com cloreto de hidroxilamina na presença de uma base, geralmente acetato de sódio, em meio alcoólico aquoso, à temperatura ambiente, sendo obtidos rendimentos de bons (84%) a excelentes (90%) (GORDON; MASKILL, 2001). Zhukovskaya e Dikumar (2010), também prepararam uma série de oximas a partir de ciclopentanona e cicloheptanona com hidroxilamina, bicarbonato de sódio e álcool como solvente, obtendo altos rendimentos 80-91% (Figura 5).

Figura 5 - Preparação da Ciclopentanona oxima/Cicloheptanona oxima

Nas oximas obtidas através da reação de adição nucleofílica de hidroxilamina com aldeídos, o acetato de sódio e o cloridrato de hidroxilamina reagem liberando a hidroxilamina e formando ácido acético e cloreto de sódio. O ácido acético será responsável pela ativação do carbono carbonílico do aldeído e pela protonação do oxigênio, levando ao ataque nucleofílico do nitrogênio da hidroxilamina. Após a troca protônica, a hidroxila protonada sai com a água levando a formação da ligação dupla entre carbono e o nitrogênio, deixando-o novamente com carga positiva. A desprotonação no nitrogênio é feita pelo ânion acetato, regenerando o ácido e levando a formação das oximas *E* (provém do vocabulário alemão e significa *entgegen* que em português significa opostos) e *Z* (provém do vocabulário alemão e significa *zusammen* que em português significa juntos) (Figura 6) (ROSA, 2011).

Figura 6 - Mecanismo de formação de oxima

Na isomeria geométrica (*cis-trans* ou *Z-E*) os isômeros são compostos que possuem a distribuição espacial diferente. Este tipo de isomeria ocorre caso existam ligações duplas ou cadeia fechada ou se os ligantes estiverem ligados à substituintes diferentes. Os isômeros podem ser classificados como *cis* (*Z*) ou *trans* (*E*). Quando os ligantes de maior número atômico do elemento ligado diretamente a dupla situam-se do mesmo lado da molécula denomina-se *cis* (*Z*) e quando os ligantes de maior número atômico não se situam do mesmo lado da molécula denomina-se *trans* (*E*).

Oximas de aldeídos aromáticos e de cetonas aromáticas assimétricas frequentemente existem em formas isoméricas. Este isomerismo é explicado pela hipótese de Hantzsch Werner (HAMED et al., 1989), na qual é feita a suposição de que as três valências do átomo de nitrogênio não ficam no mesmo lado. Assim, no caso da simples aldoxima duas configurações são possíveis formando N-OH, onde o grupo OH e o átomo de N são conhecidos como *syn*-aldoxima e *anti*-aldoxima, conforme ilustrado na figura 7 (HAMED et al., 1989).

Figura 7 - Isomeria de aldoximas

As oximas sofrem alquilação na presença de haletos de alquila, entretanto, a isomeria *anti-syn* influencia diretamente nos resultados, uma vez que tanto o nitrogênio quanto o oxigênio podem ser alquilados, originando nitronas e O-alkil-oximas (oximas éter), respectivamente (Figura 8) (GOTO et al., 1986).

Figura 8 - Esquema de alquilação de oximas

A estereoquímica dos produtos e sua distribuição com relação aos dois isômeros podem ser determinadas através do espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H), a partir dos deslocamentos químicos dos hidrogênios imínicos (RCH=NOH) e das suas integrais relativas. O espectro de RMN ^1H de uma oxima alifática é apresentado na figura 9 (ROSA, 2011).

Figura 9 - Espectro de RMN ^1H de uma oxima alifática

O sinal na forma de triplete do hidrogênio imínico do isômero *Z* apresenta deslocamento químico em campos mais altos do que o isômero *E*, devido à blindagem que os pares de elétrons do nitrogênio conferem ao hidrogênio em questão. Além disso, através das integrais relativas dos dois sinais é obtida a proporção de cada uma das estruturas *E* e *Z*. Na região entre 2 e 3 ppm também aparecem dois sinais que são atribuídos aos isômeros *Z* e *E*. Na figura 10 está representado o efeito de blindagem com relação aos dois isômeros.

Figura 10 - Efeito de blindagem do par de elétrons isolado do nitrogênio

Nas oximas aromáticas a diferença de energia entre os dois isômeros é maior do que no caso das alifáticas, levando a uma preferência quase exclusiva pelo composto com estereoquímica *E* (ROSA, 2011).

Buehler (1967) estudou as reações de (E)- e (Z)-benzaldeído oxima com haletos de alquila e concluiu que reações com (Z)-benzaldeído oxima levam preferencialmente a N-alquilação e com (E)-benzaldeído oxima produzem predominantemente O-alquilação. Estes resultados podem ser explicados com base na estrutura do (Z)-benzaldeído oxima, onde o anel aromático exerce um forte impedimento estérico sobre o oxigênio impedindo seu ataque nucleofílico no haleto. Por sua vez, na (E)-benzaldeído oxima o nitrogênio torna-se impedido pelo anel, enquanto o oxigênio está livre para o ataque nucleofílico (Figura 11). Porém, as proporções de N- versus O-alquilação não são meramente reversas quando utiliza-se (E)- benzaldeído oxima ao invés da (Z)-benzaldeído oxima. A N-alquilação parece ser facilitada com o uso da (Z)-benzaldeído oxima, devido ao efeito estérico do anel aromático sobre o oxigênio, favorecendo o ataque nucleofílico do nitrogênio sobre o haleto. Na O-alquilação, reação com (E)-benzaldeído oxima, o anel aromático exerce forte impedimento estérico sobre o nitrogênio favorecendo o ataque nucleofílico do oxigênio sobre o haleto (BUEHLER, 1967).

Figura 11 - Ataque nucleofílico da (Z) e (E)-benzaldeído oximas em haletos de alquila

A (Z)-benzaldeído oxima (NEELAKANTAN; HARTUNG, 1958) isomeriza facilmente para o seu (E)-isômero, o qual é termodinamicamente mais estável levando a formação de quantidades substanciais do produto O-alkilado (MONAGLE, 1962). Goto e colaboradores (1986) ao prepararem nitronas, através da reação de N-alkilação, utilizaram a (Z)-2-furfuraldeído oxima a qual é termodinamicamente mais estável do que o seu respectivo (E)-isômero. Esta maior estabilidade é explicada pela formação de uma ligação de hidrogênio que confere ao (Z)-isômero uma energia de 5,5 Kcal/mol mais estável do que a forma (E) (Figura 12).

Figura 12 - Formação de ligação de hidrogênio na (Z)-furfuraldeído oxima: torna este isômero termodinamicamente mais estável

A reação de 2-furfuraldeído com hidroxilamina na presença de hidróxido de sódio em água, em quantidade suficiente para deixar o meio neutro, produz seletivamente a oxima (Z)-2-furfuraldeído com 91% de rendimento. Quando essa reação acontece em metanol, o produto é uma mistura de isômeros da oxima (Z) e (E)-furfuraldeído na proporção de 8:2 (BRADY; GOLDSTEIN, 1959).

Lane (1975), preparou a (Z)-2-Furfuraldeído oxima pela reação entre cloridrato de hidroxilamina e furfuraldeído utilizando hidróxido de sódio como base. Tentativas de alquilação da oxima com ácido-2-bromoacético foram infrutíferas (Figura 13), porém utilizando 2-bromoacetato de etila (Figura 14) obteve a nitrona esperada como um sólido cristalino, em 75% de rendimento. Estes resultados podem ser explicados a partir dos trabalhos de Buehler e Brown (1967) que relataram que sais de sódio de ácidos bromocarboxílicos são menos reativos do que seus respectivos ésteres e, além disto, o ácido-2-bromoacético é bastante higroscópico. Esta propriedade pode ter dificultado a formação da nitrona desejada, uma vez que sua formação é reduzida na presença de água que impede a formação do etóxido de sódio utilizado como base.

Figura 13 - Tentativa de reação entre a (Z)-Furfuraldeído oxima e ácido-2-bromoacético

Figura 14 - Preparação da nitrona

Goto e colaboradores (1986), citam que a transformação do isômero (E)-benzaldeído oxima na sua forma (Z) é um processo trabalhoso. Polonski e Chimiak (1975) citam uma metodologia para essa transformação, na qual, utiliza-se (E)-benzaldeído oxima e ácido clorídrico concentrado, a -5°C . Ao precipitado é imediatamente adicionado, em pequenas porções, solução de carbonato de sódio a 20%, sob agitação vigorosa. O produto (Z)-benzaldeído oxima é extraído em porções de éter, seco com sulfato de magnésio, e o solvente é evaporado.

Segundo, Schoenewaldt, Kinnel e Davis (1968), existe interesse na alquilação da (Z)-benzaldeído oxima para formar nitronas e na hidrólise das nitronas para formar compostos N-hidroxilamina. Os procedimentos publicados envolvem neutralização da oxima com carbonato de sódio sendo adequados somente para preparação de pequenas gramas de (Z)-oxima.

Levando em consideração a importância das oximas, como intermediários em síntese para preparação de compostos nitrogenados com possíveis atividades biológicas, e verificando as dificuldades de trabalhar com algumas oximas específicas, foi proposto um estudo de preparação e alquilação de oximas, empregando metodologias que não agredam o meio ambiente.

3.3.1 Síntese de oximas

Muitos são os trabalhos que fornecem métodos de obtenção de oximas, porém o método escolhido para estudo foi baseado na síntese feita por Zhukovskaya e Dikumar (2010).

Esta síntese utiliza uma mistura de 0,5 mol de ciclopentanona ou cicloheptanona, 0,65 mol de cloridrato de hidroxilamina e 0,58 mol de bicarbonato de sódio em 200 mL de etanol a 96% e deixa ferver por 1 hora. A mistura de reação é diluída com água e a oxima é extraída com éter etílico e seca com MgSO_4 .

Neste trabalho as oximas são preparadas tendo como base o método descrito acima, porém mantendo o objetivo de não utilizar solventes. Somente em casos excepcionais, em que o reagente é sólido, foi utilizada mínima quantidade de água ou álcool.

3.4 Oxima Éter

Oximas éteres são importantes intermediários para indústrias farmacêuticas e em síntese orgânica (COZZI et al., 1993).

Em geral, oximas éteres são preparadas a partir da O-alquil hidroxilamina e seu correspondente aldeído. A preparação direta de oximas éteres a partir das oximas é limitada pela reação da oxima com um haleto de alquila em condições básicas de reação (BULL et al., 2002; DAVIS et al., 2002; KOENIG; LEONARD; LOWE, 2000). No entanto, tal estratégia tem o inconveniente de utilizar haletos e bases corrosivas.

Há estudos mostrando que oximas éteres também foram preparadas através da substituição alílica usando paládio como catalisador (MIYABE et al., 2004; BAKER; NOBBS, 1977; YAMADA; GOTO; TSUJI, 1987; SUZUKI; HASHIGUCHI; INOUE, 1988). Entretanto, existe uma variedade de catalisadores que também podem ser utilizados nesta reação, como o brometo de índio (III)

(BANDINI et al., 2002), fluor apalita (ZAHOUILY et al., 2003) e cloreto de índio (III) (RANU; DEY; SAMANTA, 2004).

A utilidade dos sais de fluoreto, como base potencial para facilitar a variedade de reações sintéticas é muito reconhecida (CLARK, 1980; APSIMON; HOOPER; LAISHES, 1970). No entanto, a baixa solubilidade dos sais de fluoreto em solventes comuns dificulta a sua ampla aplicação em síntese orgânica. Para ultrapassar esta dificuldade, as reações foram realizadas em temperaturas elevadas com complexos contendo pontes de hidrogênio ou utilizando um solvente com alto ponto de ebulição, tal como *N,N*-dimetilformamida (CLARK; EMSLEY, 1973), porém estes métodos apresentaram vários inconvenientes.

Por outro lado, houve um aumento do uso de sólidos inorgânicos com a função de catalisadores (VILLEMIN; RICARD, 1984; CABELLO et al., 1984), resultando em maior seletividade, condições mais suaves de reação e melhores condições de trabalho. Fluoreto de potássio, especialmente revestido com alumina (KF-alumina), tem sido um reagente sólido versátil utilizado em reações de alquilação (ANDO; YAMAWAKI; KAWATE; SUMI, 1982; YAMAWAKI; ANDO; HANAFUSA, 1981; VILLEMIN, 1985), eliminação (YAMAWAKI et al., 1983) e muitas outras reações (WANG; SHI; TU, 2002; WANG; SHI; TU, 2003; WANG; SHI; TU, 2004). Em geral, várias vantagens podem ser esperadas para a utilização desses sólidos, tais como: A) Simplificação da etapa de purificação dos produtos, B) Reatividade dos grupos funcionais pode ser modificada, melhorada ou reduzida e C) Seletividade nos cursos de reações podem ser diferentes do que em solução. Estas vantagens podem aumentar devido à grande e eficiente área de superfície, a presença de poros e a adsorção de reagentes na superfície.

Clark e colaboradores (1978) fizeram um estudo sobre a eficácia do metal alcalino fluoreto em vários tipos de alquilação com haletos de alquila. De acordo com eles, a nucleofilicidade de compostos orgânicos próticos, ácidos carboxílicos ou fenóis, aumenta devido as fortes pontes de hidrogênio com o ânion fluoreto (Figura 15).

Figura 15 - A substituição nucleofílica acontece com a assistência das pontes de hidrogênio

Em 1979, foi divulgado os resultados preliminares mostrando que o fluoreto de potássio suportado em terras diatomáceas (KF- Celite) é mais eficiente para promover a alquilação de diversos tipos de compostos próticos do que o KF não suportado (ANDO; YAMAWAKI, 1979).

No estudo feito por Ando e colaboradores, em 1982, é possível analisar que o reagente metálico fluoreto (MF) com alumina é mais eficiente do que o MF sem um suporte e que o cátion é o fator principal de reatividade dos reagentes de suporte. A ordem de eficiência do MF-alumina é $\text{CsF} > \text{KF} > \text{NaF} > \text{LiF}$. O KF suportado pela alumina é um dos mais interessantes reagentes, porque possui propriedades na superfície que facilitam a ocorrência de reações orgânicas (YADAV; BADU; MITTAL, 2001; RAO, 1982; BORUAH; KONWAR; SHARMA, 2007; SILVA et al., 2008; ANDO; YAMAWAKI; KAWARW, 1982; MOVASSAGH; SHORKI, 2005; GE; HU, 2007; KABALKA; WANG; PAGNI, 2001; BLASS et al., 1999; BLASS, 2002). Um grande carregamento com sal de flúor torna os reagentes mais higroscópicos e, portanto, anula o mérito de fácil manuseio.

O efeito da variação do solvente sobre a taxa de reação foi estudado por Ando e colaboradores (1982) para KF e CsF com e sem um suporte. Entre os solventes apróticos utilizados, a reação ocorreu rapidamente quando a polaridade do solvente foi aumentada. No entanto, não se esperava que a reação fosse concluída utilizando um solvente não polar como o hexano mesmo com um longo tempo de reação. A adsorção dos reagentes sobre a superfície sólida é, obviamente, um fator importante para a reação. O KF e o CsF, ambos sem alumina, foram eficazes apenas em solventes muito polares; a eficácia pode ser devido ao fato de que eles são ligeiramente solúveis nestes solventes (CLARK, 1978). Acetonitrila e 1,2-dimetoxietano são solventes adequados para o uso prático, pois possuem moderados pontos de ebulição e polaridades suficientes.

Foi obtido com KF-alumina rendimentos satisfatórios de alquil éteres a partir de alcoóis. O catalisador apresentou reatividade suficiente para promover alquilação de alcoóis neutros sob condições suaves, além de ser um reagente útil e prático em reações de O-alquilação de fenóis e alcoóis.

Weinstock et al. (1986) observaram a presença de K_3AlF_6 em uma amostra de $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ e após estudos afirmaram que o íon fluoreto por si só tem pouco ou nenhum papel direto na reatividade e que o hidróxido de potássio e/ou aluminato são os agentes responsáveis. Isso levou a relatar que somente o HO^- não pode

explicar totalmente a atividade catalítica elevada ou não catalítica de $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ (ANDO et al., 1986). Um mecanismo, tal como mostrado na figura 16, permite observar esta basicidade dos reagentes, e este tipo de basicidade cooperativa pode também promover a formação de K_3AlF_6 sobre $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ durante a reação de alquilação não-catalítica.

Figura 16 - Basicidade de F^- e alumina

Neste trabalho foi proposta a obtenção de produtos O-alquilados utilizando bromobutano, acetonitrila e o catalisador $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$, que foi preparado por uma metodologia nova, rápida e simples, desenvolvida no Laboratório de Química Fina da EEL/USP (MACIEL; SERRA; BARBOZA, 2012).

A metodologia clássica de preparo do catalisador $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ (MOGHADDAM et al. 2006; PERIN et al., 2005; SCHMITTLING; SAWYER, 1991; WEINSTOCK et al. 1986) emprega aquecimento e ativação em mufla (120°C - 300°C) a vácuo por várias horas (4 – 18 horas), enquanto a nova metodologia usa um forno de micro-ondas comercial por poucos minutos em potência máxima e a temperatura chega a aproximadamente 200°C . Neste método, o catalisador é preparado com sucesso de forma simples, rápida e econômica, sendo essa nova metodologia promissora em estudos envolvendo reações catalisadas pelo $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$.

3.4.1 Síntese de oximas éteres

Muitos também são os trabalhos que fornecem métodos de obtenção de oximas éteres, porém o método escolhido para estudo foi baseado na síntese feita por Ando e colaboradores (1982), que utiliza sais de fluoretos para alquilação de fenóis e alcoóis.

Na síntese proposta pelos pesquisadores utiliza-se 0,41 g (4,4 mmol) de fenol com 0,75 g (5,5 mmol) de brometo de butila e 3,3 g (22 mmol) de KF-alumina na presença de 6,5 mL de acetonitrila. A reação acontece sob agitação durante 24 horas em temperatura ambiente. A mistura de reação é diluída com água e a oxima éter é extraída com éter etílico e seca com MgSO_4 .

Neste trabalho as oximas éteres são preparadas tendo como base o método descrito acima, porém substituindo os reagentes (fenol e álcool) por oximas provenientes de aldeídos e cetonas. O objetivo principal é diminuir a quantidade de catalisador e propor a utilização de novos reagentes e novos equipamentos para realização das reações.

A síntese proposta nesta dissertação, que utiliza oximas provenientes de aldeídos e cetonas para produção de O-alkilados, não foi encontrada em nenhum outro artigo, dissertação ou tese consultados.

3.5 *Atividade biológica das oximas e das oximas éteres*

Diversas publicações abordam a atividade biológica das oximas e das oximas éteres. Alguns exemplos serão destacados:

3.5.1 Oxima utilizada no tratamento do câncer

A Cisplatina (Figura 17), composto de platina (II), é eficiente no tratamento de diversos tipos de câncer como o de pulmão, cabeça, estômago e em especial o de ovário e testículo, sendo que para este último tem-se conseguido aproximadamente 90% de cura (ZHANG; LIPPARD, 2003; HUQ; DAGHRIRI; BEALE, 2004; HIDALGO; ECKHARDT, 2001; BRABEC; KASPARKOVA, 2005). Contudo, os efeitos tóxicos associados a este composto, o limitado espectro de atividade e o aparecimento de resistência celular, levaram ao desenvolvimento de uma série de análogos. Guerra et al., 2005, prepararam análogos da cisplatina utilizando o furfuraldeído oxima, uma vez que, oximas e seus complexos apresentam atividade antiviral e exercem atividade citotóxica em linhagens celulares humanas e em tumores sólidos (GHASSAN, 2000).

Figura 17 - Cisplatina

Para a síntese do complexo de platina foi utilizada a furfuraldeído oxima juntamente com $K_2[PtI_4]$ que foi preparado a partir da reação de $K_2[PtCl_4]$ com iodeto de potássio. O complexo obtido (Figura 18) é sólido de cor amarela, solúvel em dimetilssulfóxido (DMSO) e dimetilformamida (DMF).

Figura 18 – Complexo de Platina com furfuraldeído oxima

3.5.2 Oxima éter utilizada como amoebicidal

Amebíase é a segunda principal causa de morte por doenças parasitárias no mundo inteiro. Mais de 50 milhões de pessoas no mundo são infectadas e até 110.000 morrem por ano devido a amebíase (SCHUSTER; CHIODINI, 2001). O metronidazol é o antimicrobiano mais amplamente utilizado, porém tem aumentado muito a toxicidade e a resistência à droga. O estudo de derivados de oxima éter tornou-se de muito interesse nos últimos anos devido à sua atividade antibacteriana, antifúngica, antimicrobiana dentre outras atividades. Diferentes oximas éteres foram relatadas por possuir atividade inseticida e acaricida, o que levou Abid, Husain e Azam (2005) a estudarem a atividade antimicrobiana de novos derivados de oxima éter como por exemplo, o 2-acetilfurano (Figura 19).

Figura 19 - Oxima éter derivada do 2-acetilfurano

Os resultados dos ensaios *in vitro* dos derivados de oximas éteres, em especial da oxima éter derivada do 2-acetilfurano, mostraram funcionalidade e podem ser verificados no artigo “*Synthesis and antiamebic activity of new oxime ether derivatives containing 2-acetylpyridine/2-acetylfuran*” publicado por Abid, Husain e Azam (2005).

3.5.3 Oxima éter utilizada como agente antimicrobiano

Apesar da lista crescente de agentes antimicrobianos, sua utilização clínica tem sido limitada pelo risco de toxicidade. Observa-se então a necessidade de desenvolver um produto seguro, eficaz e não tóxico que possa ser administrado oralmente ou por via parentérica (SHEEHAN; HITCHCOCK; SIBLEY, 1999; GHANNOUM; RICE, 1999).

Sabe-se que drogas antifúngicas, disponíveis no mercado para utilização humana, tais como miconazol, econazol, e oxiconazol têm um O-benzil estrutural e essa observação induziu os pesquisadores Ramalingan, Park e Kabilan (2006) a sintetizar uma classe de moléculas que contém oximas éteres com vários substituintes e avaliar a sua atividade antimicrobiana.

Várias oximas foram sintetizadas e um estudo microbiológico foi realizado para avaliar os efeitos antibacterianos da oxima éter. Os dados apresentados no artigo “Synthesis, stereochemistry and antimicrobial evaluation of substituted piperidin-4-one oxime ethers”(2006), indicam que a oxima éter proveniente da benzaldeído oxima (Figura 20), exerce uma atividade potente contra cepas de fungos. O desenvolvimento deste grupo de oximas éteres pode ser utilizado como modelo para construção de melhores drogas para combater infecções bacterianas e fúngicas (RAMALINGAN; PARK; KABILAN, 2006).

Figura 20 - Oxima éter utilizada como agente antimicrobiano

3.6 Nitronas

As nitronas foram descobertas por E. Beckman (TORSSELL, 1988), em 1880, ao fazer a N-alquilação de oximas. A partir desse momento, houve um grande interesse no estudo dessa função (PATAI, 1982), porém o termo nitrona foi usado primeiramente por Pfeiffer, em 1916, que definiu nitronas amplamente como sendo todas as classes de compostos que contém o grupo representado pela figura 21:

Figura 21 - Nitrona

O nome nitrona (SANDLER; KARO, 1989; HAMER; MACALUSO, 1964) é obtido da contração dos nomes nitrogênio/cetona. As nitronas são intermediários sintéticos altamente versáteis (PATAI; WILEY, 1982; HAMER; MACALUSO, 1964). São capazes de sofrer ressonância, tornando-se uma estrutura 1,3-dipolar, que tem sido usada na síntese de vários compostos biologicamente ativos (TUFARIELLO; PADWA; WILEY, 1984, TUFARIELLO, 1979). São utilizadas como agente ligante, em estudo farmacológico, na preparação de novos polímeros, como complexos de transferência de cargas e agentes antifúngicos (SANDLER; KARO, 1989; HAMER; MACALUSO, 1964).

As nitronas são geralmente representadas, contendo carga positiva no nitrogênio (Figura 22). Essa carga está deslocalizada entre o nitrogênio e o carbono α e é representada pelas fórmulas estruturais, resultando assim em uma estrutura 1,3-dipolar.

Figura 22 - Nitrona, deslocamento de cargas

A deslocalização dos elétrons ou das cargas pode ser influenciada por substituintes no carbono α e no nitrogênio, interferindo na reatividade da função nitrona. O grupo funcional nitrona (SANDLER; KARO, 1989; HAMER; MACALUSO, 1964) ativa os grupos adjacentes CH, CH₂ ou CH₃ para remoção do próton, oxidação, adição de compostos organometálicos ou ácidos hidrocínâmicos, e reações de redução por complexos metálicos de hidretos (SANDLER; KARO, 1989; TORSSELL, 1988).

Nitronas substituídas exibem isomerismos geométricos devido à ligação dupla. A configuração dos isômeros é estabelecida por estudos do momento dipolar (SANDLER; KARO, 1989; HAMER; MACALUSO, 1964).

É importante conhecer as várias nomenclaturas usadas para as nitronas (PATAI, 1982; HAMER; MACALUSO, 1964). O uso do prefixo α para grupos que estão ligados no átomo de carbono e o uso do prefixo N para grupos que estão ligados no átomo de nitrogênio. As nitronas são muitas vezes chamadas de N-óxidos ou aldeído N-alquioximas ou ainda aldeído N-alquil nitrona. Também são chamadas de oxima N-alquil éter. Estruturalmente, a nitrona é um tautômero de uma oxima (Figura 23).

Figura 23 - Nitrona, tautômeria

Os principais métodos encontrados de preparação de nitronas são as reações de hidroxilaminas N-substituídas com aldeídos e cetonas, oxidação de aminas secundárias empregando vários agentes oxidantes, oxidação de hidroxilaminas N,N-dissubstituídas, condensação de compostos nitrosos aromáticos com grupos metil ou metileno ativados e oximas (SANDLER; KARO, 1989; TORSSELL, 1988; MURASHASHI et al., 1983; PATAI, 1982).

O grupo nitrona tem sido muito usado para o estudo de reações de cicloadição 1,3-dipolar com fosforonas de metilenos, alquenos, ésteres carboxílicos, acetilenos e sulfenos intermediários (SANDLER; KARO, 1989). Segundo Sandler e Karo (1989) nitronas alifáticas em geral são mais instáveis do

que nitronas aromáticas e cíclicas, particularmente em presença de água ou álcool. E, segundo o mesmo autor, nitronas alifáticas estáveis possuem um grupo ciano ligado ao carbono α .

As nitronas são, em geral, compostos estáveis, de fácil manipulação à temperatura ambiente, mas sob a influência de luz prolongada e temperatura elevada podem sofrer rearranjos (SANDLER; KARO, 1989; TORSSELL, 1988; HAMER; MACALUSO, 1964; PATAI, 1982). Os principais rearranjos são: rearranjo de Behrend, rearranjo de Martynoff, migração de oxigênio, halogenação, oxidação, redução e reação de nitronas com nucleófilos.

3.6.1 Principais reações de formação de Nitronas

Os métodos mais tradicionais são a condensação de compostos carbonílicos com hidroxilaminas N-monossustituídas (COPE; HAVEN, 1950; UTZINGER; REGENASS, 1954; WHEELER; GORE, 1956; BONNETT et al., 1959) (Figura 24) e a oxidação de hidroxilaminas N,N-dissustituídas (RUPE; WITTWER, 1922; UTZINGER; REGENASS, 1954; MURAHASHI et al., 1983; SHONO; MATSUMURA; INOUE, 1986) (Figura 25). A preparação de hidroxilaminas N-sustituídas é, no entanto, muito laboriosa, tornando esses métodos de difícil aplicação.

Figura 24 - Reação de compostos carbonílicos com hidroxilaminas

Figura 25 - Oxidação de hidroxilaminas N,N-dissustituídas

A obtenção de nitronas preparadas a partir de hidroxilaminas com aldeídos e cetonas é outro método em destaque na literatura. Entretanto, apresentam desvantagem uma vez que a maioria das hidroxilaminas são instáveis e explosivas (SANDLER; KARO, 1989).

As nitronas não foram alvo desse trabalho, porém durante a síntese de alguns produtos O-alkilados houve formação de nitronas.

3.7 Ultra-Som

A descoberta do ultra-som ocorreu em 1880 por Curie estudando o efeito piezoelétrico (LORIMER; MASON, 1987). Thornycroft e Barnaby, em 1894, observaram que na propulsão de mísseis lançados pelo “destróier” uma fonte de vibração era gerada causando implosão de bolhas e /ou cavidades na água (SUSLICK, 1994). Essa vibração ficou conhecida como cavitação.

Com o naufrágio do Titanic, causado por um Iceberg, houve uma preocupação muito grande em conhecer a topografia do fundo do mar. Langevin, em 1912, desenvolveu um aparelho capaz de medir a profundidade do mar, atualmente conhecido como SONAR (Sound Navigation And Ranging). O SONAR envia um pulso de ultra-som da quilha de um barco para o fundo do mar e esta onda é refletida para um detector, o qual também está situado na quilha. O intervalo de tempo entre o envio e o recebimento do pulso permite a determinação da profundidade, já que a profundidade é igual ao produto da metade do intervalo de tempo pela velocidade do som na água, provocado pelo efeito da célula piezoelétrica (LORIMER; MASON, 1987).

Lord Rayleigh (1917), demonstrou que no lançamento de mísseis de um destróier a vibração na água ocorre devido à turbulência, ao calor e a implosão das bolhas de cavitação geradas pela variação de pressão no meio (SUSLICK, 1989).

O pesquisador Alfredo Loomis (1927) foi o primeiro químico a reconhecer o efeito anômalo de ondas sonoras intensas propagando-se pelo líquido. Este efeito é denominado de efeito sonoquímico. A partir de 1980, com o surgimento de equipamentos geradores de ondas ultra-sonoras, a sonoquímica sofreu grande

avanço e muitos trabalhos foram publicados em diferentes sistemas (SUSLICK,1989).

Existem dois tipos de aparelhos geradores de ondas ultra-sonoras mais utilizados em reações químicas que são o “banho” e a “sonda” (BARBOZA; SERRA, 1992). No “banho”, o transdutor é diretamente preso no fundo da cuba do aparelho e a energia ultra-sonora é transmitida através de um líquido, normalmente água (Figura 26). Neste caso, há muita dispersão de energia ultra-sonora e, conseqüentemente, menor influência nos sistemas reacionais.

Figura 26 - Aparelho gerador de ondas ultra-sonoras tipo “banho”

A “sonda” encontra-se fixada na extremidade do amplificador do transdutor, em contato direto com o sistema reacional e, por isto, é mais eficiente (Figura 27).

Figura 27 - Aparelho gerador de ondas ultra-sonoras tipo “sonda”

O efeito das ondas ultra-sonoras resulta em mudanças físicas e químicas. O desenvolvimento de sistemas químicos, sob influência destas ondas ultra-sonoras, está relacionado com o fenômeno denominado cavitação, que é a criação e implosão de microbolhas de gás no centro de um líquido (BARBOZA; SERRA, 1992).

O ultra-som é usado na indústria (LORIMER; MASON,1987) para limpeza de materiais, solda de plásticos, processos químicos, preparação de emulsão e suspensão, degaseificação de solventes e avaliação não-destrutiva em materiais, isto é, a obtenção de informações sobre defeitos, fraturas, aglomerados, inclusão e anisotropia (KUPPERMAN; KARPLUS, 1984).

A indústria de produção do biodiesel tem utilizado reatores ultra-sônicos (Figura 28) no lugar dos tanques com agitadores. Esses reatores são geralmente instalados para misturar dois fluxos de alimentação, petróleo e metanol (com catalisador). Para isso, uma pré-mistura de petróleo é bombeada para o reator de ultra-som, onde a cavitação ultra-sônica promove a mistura de ambos os reagentes dentro de 5 a 15 segundos, reduzindo assim, os custos operacionais e aumentando a produção de biodiesel (SUSLICK et al., 1999).

Figura 28 - Reator ultra-sônico

3.7.1 Emprego das ondas ultra-sonoras na química

Em reações químicas o ultra-som desempenha papel importante como, por exemplo, nas reações de alquilação do indol (DAVIDSON, 1990) (Figura 29) onde o ultra-som favorece a interação entre diferentes fases e a migração do nucleófilo para a fase orgânica, tornando o ataque mais fácil. A utilização de ultra-som aumentou o rendimento de 19% para 90%, diminuindo o tempo de reação de 3 horas para 1,3 horas e aumentando a pureza do produto obtido.

Figura 29 - Reação de alquilação do indol.

Na hidrólise de éster (Figura 30) (DAVIDSON, 1990), o ultra-som aumentou o rendimento e a velocidade de reação (Tabela 1), porque favoreceu a formação de emulsão mais estável de partículas pequenas dos reagentes.

Figura 30 - Hidrólise de éster

Tabela 1 – Comparação de rendimento e de velocidade de reação de hidrólise de éster para os métodos de obtenção sob refluxo e sob ultra-som.

Tempo de reação (min.)	Condição	Rendimento (%)
90	Refluxo	15
10	Ultra-Som	15
60	Ultra-Som	94

A partir dos excelentes resultados obtidos com emprego das ondas ultrassônicas foi possível concluir que a utilização do ultra-som em reações químicas possui algumas vantagens, entre elas: redução do tempo de reação; redução da quantidade de reagentes; aumento de rendimento; seletividade; favorecimento de reações que normalmente não ocorrem em condições normais (BARBOZA et al., 1992).

3.7.2 Outras aplicações de ondas ultra-sonoras

Uma das aplicações mais utilizadas em ciências dos materiais é a pirólise com pulverizador ultra-sônico (PETERS, 1996) ("ultrasonic spray pyrolysis" - USP) o qual é utilizado para obter partículas finas ou filmes finos. Partículas preparadas por este método têm as seguintes características: forma esférica, distribuição de tamanho uniforme, tamanho de partícula ajustável na razão de micron a submicron, e alta pureza.

Caracterização não destrutiva de danos causados pela oxidação de compósitos de matriz cerâmica pode ser realizada por método ultra-sônico (CHU; LAVRENTYEV, 1995).

Em síntese, a utilização do ultra-som em reações no laboratório está se tornando comum e a extensão da tecnologia para reações em escala industrial virá em seguida. Subjacente a estes desenvolvimentos tecnológicos estão os avanços no entendimento da natureza da cavitação e os efeitos químicos do ultra-som (LUCHE et al., 1988).

3.8 *Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)*

A ressonância magnética nuclear (RMN) é um fenômeno apresentado por núcleos atômicos ao absorver e reemitir energia eletromagnética quando expostos a um campo magnético. Os núcleos mais estudados, especialmente por sua utilidade em química orgânica, são o ^1H e o ^{13}C .

A RMN ^{13}C (Ressonância Magnética Nuclear Carbono-13) tem sido empregada como um poderoso método na elucidação de várias estruturas e tem sido utilizada também, na reinvestigação da estrutura de algumas substâncias (CAYTAN et al., 2007). Sabe-se que átomos com número ímpar de massa ou de prótons geram campo magnético, quando submetidos a movimentos giratórios. A varredura de um campo magnético e a voltagem induzida compõem um gráfico, cujos sinais se relacionam com os “ambientes” químicos dos átomos em estudo, o que pode ser utilizado na identificação (por determinação estrutural) de compostos

orgânicos obtidos de sínteses ou de extrações naturais (SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2007). Na RMN a densidade eletrônica de um átomo influencia no efeito “blindagem” do outro átomo, frente a um campo magnético, de modo que, quanto maior a eletronegatividade, do átomo vizinho, ao átomo em análise, maior será a sua desproteção ocasionando maior deslocamento no espectro. Um aumento na blindagem implica, também, no aumento da energia necessária para a vibração, significando aumento na frequência e no campo (VOGEL, 2011).

Dentro da tecnologia da RMN, uma técnica muito peculiar para identificação de compostos orgânicos é o APT (*Attached Proton Test*). Por esse procedimento, os deslocamentos de átomos de carbonos quaternários e secundários (simbolizados por Cq e CH₂, apresentando nenhum ou dois átomos de hidrogênio diretamente ligados) são apresentados como singleto de amplitude positiva. Por outro lado, os carbonos primários e terciários (simbolizados por CH e CH₃, com um ou três átomos de hidrogênio diretamente ligados) são apresentados como singleto de amplitude negativa. Isso torna possível a contagem de átomos de carbono na molécula, bem como a determinação de seu grau de saturação, além das influências decorrentes de alterações nas vizinhanças atômicas (transformações químicas numa molécula podem aumentar ou diminuir a frequência de ressonância de um núcleo nas proximidades de um centro reativo) (MENDES, 2011).

No espectro obtido com acoplamento de hidrogênio (¹H – próton) os carbonos metílicos (CH₃) têm seu sinal desdobrado em quarteto, enquanto o sinal de carbonos metilênicos (CH₂) é visto como tripleto. Os átomos de carbono metínicos (CH) são vistos como dubleto e os carbonos não hidrogenados (C) aparecem como o singleto, no espectro.

Na RMN ¹³C átomos de carbono sp³ absorvem entre 0,00 e 50,00 ppm e os carbonos sp² entre 100,00 e 150,00 ppm. O espectro de RMN ¹³C do benzeno mostra um dubleto centrado em 130 ppm. Neste exemplo, os átomos de carbono estão mono-hidrogenados (CH, metínicos), o que desdobra o sinal em dubleto. Como estes carbonos são olefínicos (carbonos sp²) seu sinal encontra-se dentro da faixa de 100,00 a 150,00 ppm. Carbonos de carbonila de cetonas aparecem como singleto em 200 ppm, enquanto os de carbonila de aldeídos (grupo aldexila)

são identificados, no espectro, como dubleto centrado em 190 ppm. Nos ésteres, átomo de carbono do grupo carbonila (C=O) absorve em 160-170 ppm. Em ácidos carboxílicos, o carbono do grupo carboxila (COOH) absorve em 180 ppm (VOGEL, 2011). Aminas possuem carbono sp^3 ligado a nitrogênio (C – N), o que leva a uma absorção em 40,00 ppm. Nas nitrilas, o átomo de carbono sp absorve em 115 ppm. Por tanto é necessário conhecer alguns grupos que interferem, de certa forma, na densidade eletrônica. Este fato é mais marcante em anéis benzênicos, com as posições *orto*, *meta* e *para*. Grupos que “doam” elétrons para o anel (efeito mesômero positivo) aumentam, neste, a densidade eletrônica, nas posições *orto* e *para* do anel. São exemplos destes grupos: amino, hidroxila, metoxila e alquilas. Grupos que “retiram” elétrons do anel (efeito mesômero negativo) diminuem, neste, a densidade eletrônica. São exemplos: nitro, sulfônico, carboxila e aldoxila. Classificá-los em *orto para* dirigentes e *meta* dirigentes é levar em consideração a questão reacional (reações de substituição no anel) (VOGEL, 2011). Muito pode ser explorado da Ressonância Magnética Nuclear e aplicado em diversas áreas (química orgânica: síntese e produtos naturais; farmácia: química farmacêutica e controle de qualidade; bioquímica vegetal, entre outras) sendo de muita importância o seu conhecimento (SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2007). Entretanto, espectros de RMN¹³C acoplados de hidrogênio muitas vezes apresentam-se difícil de analisar por que os sinais podem se sobrepor. Na rotina de análise usa-se os espectros de RMN¹³C desacoplados de hidrogênio onde os carbonos apresentam-se como um singleto. Carbonos com mesma vizinhança mostram um único sinal (singleto) (VOGEL, 2011).

Átomos de carbono ¹²C não possuem momento magnético, portanto não produzem espectros de RMN (VOGEL, 2011).

3.9 Espectroscopia de Infravermelho

A espectroscopia de infravermelho é um tipo de espectroscopia de absorção a qual usa a região do infravermelho do espectro eletromagnético. Como as demais técnicas espectroscópicas, ela pode ser usada para identificar um composto ou investigar a composição de uma amostra.

A espectroscopia do infravermelho se baseia no fato de que as ligações químicas das substâncias possuem frequências de vibração específica, as quais correspondem a níveis de energia da molécula (chamados nesse caso de níveis vibracionais). Tais frequências dependem da forma da superfície de energia potencial da molécula, da geometria molecular, das massas dos átomos e eventualmente de vibração (HARRIS; BERTOLUCCI, 1978).

Se a molécula receber radiação eletromagnética com exatamente a mesma energia de uma dessas vibrações, então a luz será absorvida. Para que uma vibração apareça no espectro, a molécula precisa sofrer uma variação no seu momento dipolar durante essa vibração. As ligações podem vibrar de seis modos: estiramento simétrico, estiramento assimétrico, tesoura, torção (twist), balanço (wag) e rotação (PAVIA et al., 2010; OZAKI et al., 2007).

Um estudo das características de absorção de grupos funcionais, bem como de outras propriedades físicas da amostra, podem permitir a identificação inequívoca. A espectroscopia no infravermelho, quando usada em conjunto com outros métodos, normalmente torna possível a identificação positiva de uma espécie (GIVENS et al., 1997; HOLLER, 2009; PAVIA et al., 2010).

As tabelas de correlação dificilmente bastam para a identificação positiva de um composto orgânico a partir de seu espectro de infravermelho. Há, no entanto, vários catálogos de espectros no infravermelho disponíveis que ajudam uma identificação qualitativa fornecendo espectros de um grande número de compostos puros para a comparação. Os fabricantes de instrumentos oferecem sistemas de busca para auxiliar o químico a identificar compostos a partir de dados armazenados. Os bancos de memória dos instrumentos são capazes de armazenar perfis de cerca de 100 mil compostos puros (HARRIS; BERTOLUCCI, 1978).

Os produtos deste trabalho foram analisados por RMN ^{13}C (apt), RMN ^1H e por infravermelho (FT-IR) para melhor caracterização dos mesmos.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 MATERIAIS

4.1.1 Equipamentos

-Aparelho de Infravermelho (FT-IR) – Marca: Perkin Elmer (Modelo: Spectrum Two)

-Aparelho de RMN (RMN) - Marca: Varian (Modelo: Mercury - 300 MHz)

-Balança analítica - Marca: Shimadzu (Modelo: AY220)

-Banho de Ultra-som – Marca: Kerry Pulsatron (Modelo: PUL60 – 20 KHZ)

-Banho Maria – Marca: Fisaton (Modelo: 558)

-Lâmpada de UV - Marca: Mineralight Lamp (Modelo: UVGL-25)

-Placa de Aquecimento – Marca: Fisaton (Modelo: 753A)

-Placa de Aquecimento – Marca: Quimis (Modelo: Q.261.2)

-Rotaevaporador – Marca: Fisaton (Modelo: 803)

4.1.2 Reagentes

-Aldeídos: Benzaldeído, 99% (PM=106,12g – Vetec); 4-Anizaldeído, 98% (PM=136,15g; d = 1,12g/mL - Reidel); Furfural, 99% (PM=97,12g – Aldrich); Salicilaldeído 99,5% (PM=122,12g – Vetec); 4-dimetilaminobenzaldeído 99% (PM=149,20g – Merck).

- Cetonas: Benzofenona 99% (PM=182,22g – Aldrich); Acetofenona, 99% (PM=120,15g – Vetec); Metil Etil Cetona, 99% (PM= 72,11g – Vetec); Ciclopentanona, 99% (PM=84,12g – Merck); Ciclohexanona, 99% (PM=98,14g – Merck).

-Ácidos: Ácido clorídrico, 37% (PM=36,46g - Isofar).

-Solventes PA: Clorofórmio Deuterado, 99,8% (PM=120,38g - Aldrich); Metanol, 99% (PM=32,04g - CAAL); Etanol 99,5% (PM=46,07g – Synth);

Diclorometano, 99% (PM=84,93g - Isofar); Acetato de etila, 99% (PM=88,11g – Synth); n-Hexano, 98,5% (PM=86,18g - CAAL); Isohexano, 99% (PM=86,18g - Servatis); Acetonitrila, 99% (PM= 41,04 g – Acrós)

-Outros Reagentes: Bicarbonato de sódio, 99,5% (PM=84,01g - Vetec); Bromobutano, 99% (PM=137,02 g – Riedel-de Haën) Alumina neutra ativada (Aldrich), Hidróxido de potássio (Synth), Solução de fluoreto de potássio (Synth), Acetonitrila (Acros Organics).

-Reveladores: Luz Ultravioleta e Iodo ressublimado, 99,7% (PM=253,81g – Vetec)

4.1.3 Outros materiais

-Cromatografia em Coluna - Sílica Gel, 70-230Mesh, 60A - Aldrich.

-Cromatografia em Placa Preparativa – Sílica Gel GF₂₅₄ (tipo 60) – Merck.

-Cromatoplacas de sílica em suporte de alumínio – Merck.

4.2 Métodos

Os procedimentos experimentais foram organizados em séries de reações, envolvendo a síntese de oximas e a síntese de oximas éteres, utilizando como material de partida aldeídos (Tabela 2) e cetonas (Tabela 3) para formação das oximas (Tabela 4). Na seqüência, as oximas formadas foram utilizadas como reagentes nas reações de formação de oximas éteres (Tabela 5).

A metodologia proposta por Zukovskaya (2010), para formação de oximas, foi modificada na tentativa de diminuir ou eliminar o uso de solventes e trabalhar em temperatura e pressão ambiente, porém mantendo a mesma estequiometria proposta pelo pesquisador.

A preparação das oximas éteres baseou-se na metodologia descrita por Ando e colaboradores (1982), porém substituindo os reagentes (fenol e álcool) por oximas provenientes de aldeídos e cetonas, com o objetivo de diminuir a quantidade de catalisador, propor a utilização de novos reagentes e propor novos meios para promover a reação.

Lembrando que, a síntese proposta nesta dissertação que utiliza oximas provenientes de aldeídos e cetonas para produção de O-alkilados, com o uso de KF-alumina, não foi encontrada em nenhum outro artigo, dissertação ou tese pesquisados.

Tabela 2 – Aldeídos de partida

Série	Nome	Fórmula estrutural
1	Benzaldeído
2	Furfuraldeído
Continua		

Continuação

Série	Nome	Fórmula estrutural
3	Salicilaldeído
4	p-Anisalaldeído

Tabela 3 – Cetonas de partida

Série	Nome	Fórmula estrutural
5	Ciclohexanona
6	Ciclopentanona
7	Benzofenona
8	Acetofenona
9	Metil Etil Cetona

Tabela 4 – Oximas propostas

Série	Nome	Fórmula estrutural
1	Benzaldeído oxima
2	Furfuraldeído oxima
3	Salicilaldeído oxima
4	p-anisalaldeído oxima
5	Ciclohexanona oxima
6	Ciclopentanona oxima
7	Benzofenona oxima

Continua

Continuação

Série	Nome	Fórmula estrutural
8	Acetofenona oxima
9	Metil Etil Cetona oxima

Tabela 5 – Oximas éteres propostas

Série	Nome	Fórmula estrutural
1	O-butil-benzaldeído oxima
2	O-butil-furfuraldeído oxima
3	O-butil-salicilaldeído oxima
4	O-butil-p-anisalaldeído oxima

Continua

Continuação

Série	Nome	Fórmula estrutural
5	O-butil-ciclohexanona oxima
6	O-butil-ciclopentanona oxima
9	O-butil-metil-etil-cetona oxima

Todos os rendimentos foram calculados pela razão da massa de produto tratado pela massa teórica esperada do produto, servindo, portanto, como estimativa da conversão, dada a consistente pureza dos produtos obtidos e confirmado por RMN ^{13}C (apt).

4.2.1 Etapa A: Formação de oximas

4.2.1.1 Procedimento geral de preparação de oximas (Séries de 1 à 6 e 9)

Em um béquer de 100 mL foram adicionados 10 mmols do aldeído ou cetona, 13 mmols de cloridrato de hidroxilamina e 12 mmols de bicarbonato de sódio, e deixou reagir por 15 minutos, utilizando a técnica de maceração (Proposta de síntese, Figura 31 a Figura 37).

A mistura reacional foi diluída com água na proporção de 1:1 e a oxima formada foi extraída com a adição de duas porções de cerca de 20,00 mL de diclorometano. A fase orgânica foi separada e posteriormente secada com sulfato de sódio anidro, o solvente evaporado sob vácuo e o produto mantido em um dessecador, obtendo assim, oxima livre de solvente. Os produtos foram analisados por RMN ^{13}C (apt), confirmando a formação das oximas com pureza e rendimentos elevados, acima de 74%, de modo que as oximas foram utilizadas na etapa seguinte sem purificação prévia.

4.2.1.2 Procedimento específico para preparação de oximas (Séries 7 e 8)

Em um bquer de 100 mL coloca-se 10 mmols de cetona, 13 mmols de cloridrato de hidroxilamina e 12 mmols de bicarbonato de sdio. Nestas rees foi necessrio a adio de solvente, 0,5 mL de lcool ou 0,5 mL de gua, devido ao estado slido do reagente (Proposta de sntese, Figura 38 e Figura 39).

O sistema foi macerado durante 15 minutos em temperatura ambiente. A mistura de reo foi diluda com gua na proporo de 1:1 e a oxima formada foi extrada com a adio de duas pores de cerca de 20,00 mL de diclorometano. A fase orgnica separada foi secada com sulfato de sdio anidro, o solvente evaporado sob vcuo e o produto mantido em dessecador. Os produtos foram analisados por RMN ^{13}C (apt).

4.2.2 Etapa B: Formação de Oximas éteres

4.2.2.1 Procedimento específico para síntese do catalisador $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$

Partindo-se de alumina neutra ativada, foi necessário basificar o meio, baseando-se no trabalho de Weinstock et. al. (1986), sempre trabalhando em atmosfera de nitrogênio: em um balão de fundo redondo de capacidade de 100 mL, munido de agitador magnético, foram adicionados 28 g de hidróxido de potássio e 50 mL de água destilada. Após homogeneização do sistema, adicionou-se 30g de alumina neutra ativada. Colocou-se o sistema sob agitação e banho-maria a 70°C por 1 hora. A mistura de reação foi filtrada, e a alumina guardada sob atmosfera de nitrogênio.

O catalisador foi obtido, baseando-se em Moghaddam et. al. (2006) e Schmittling e Sawyer (1991), diretamente após a obtenção da alumina básica ativada. No mesmo balão onde a alumina se encontra (cerca de 30g de alumina), colocou-se 43,1 mL de solução de fluoreto de potássio, contendo cerca de 24,5 g do sal. A reação foi mantida sob agitação magnética, a temperatura ambiente e atmosfera de nitrogênio, por 10 minutos. O balão contendo a suspensão foi colocado em forno micro-ondas comercial de 600 W, por 5 a 7 minutos, até evaporação de toda água. O catalisador seco foi resfriado em dessecador sob atmosfera de nitrogênio e guardado no dessecador sob vácuo.

4.2.2.2 Procedimento geral para formação de oximas éteres (Séries 1, 2, 4 à 6 e 9)

Em um balão de fundo redondo foi adicionado 4,4 mmol de oxima, 5,5 mmol de bromobutano, 22 mmol de $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ e 6,5 mL de acetonitrila, sob atmosfera de nitrogênio, segundo a literatura proposta por Ando e colaboradores (1982). Nas reações com redução de 30% de catalisador, foi utilizado 15,40 mmol de $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$. Os pesquisadores fizeram a reação sob agitação em temperatura ambiente por 24 horas. Neste trabalho as reações foram realizadas sob influência de ondas ultra-

sonoras (ultra-som banho de 20 KHz) por 30 minutos sendo que a temperatura do banho não ultrapassou 55°C. Essa reação também foi realizada no ultra-som por 1 hora e somente com maceração em temperatura ambiente durante 2 horas (Proposta de síntese, Figura 40 à Figura 45). O prosseguimento da reação foi acompanhado por cromatografia de camada fina (TLC), utilizando como eluente a mistura de isohexano e acetato de etila (10 mL:1 mL) e reveladas com luz ultravioleta e vapores de iodo. Em todos os casos foi observado o consumo da oxima, bem como a formação da oxima éter correspondente.

O produto de reação foi diluído em 20 mL de diclorometano e filtrado em papel de filtro com diâmetro de 9 cm e poros medindo 25 µm. Ao produto filtrado foi adicionado 10 mL de água destilada para que houvesse separação de fases. A fase orgânica foi secada com Na₂SO₄ anidro, filtrada em algodão e depois o solvente foi evaporado sob vácuo em evaporador rotativo.

As reações foram analisadas por RMN ¹³C (apt) e algumas por Infravermelho para confirmar a formação das oximas éteres.

4.2.2.3 Procedimento específico para formação de Oxima éter (Série 3: N-butoxi-(2-butoxifenil) metanimina)

Em um balão de fundo redondo foi adicionado 4,4 mmol de Salicilaldeído oxima, 8,8 mmol de bromobutano, 22 mmol de $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ e 6,5 mL de acetonitrila, sob atmosfera de nitrogênio. Para esta reação foram utilizados 2 equivalentes do reagente bromobutano, pois este reagente se liga aos dois oxigênios da molécula e 15,40 mmol de $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ nas reações com redução de 30% de catalisador. A reação foi desenvolvida sob influência de ondas ultra-sonoras (ultra-som banho de 20 KHz) por 30 minutos e por 1 hora e, sob maceração em temperatura ambiente durante 2 horas (Proposta de síntese, Figura 46). O prosseguimento da reação foi acompanhado por cromatografia de camada fina (TLC), utilizando como eluente a mistura de isohexano e acetato de etila (10 mL:1 mL) e reveladas com luz ultravioleta e vapores de iodo. Em todos os casos foi observado o consumo da oxima, bem como a formação da oxima éter correspondente.

O produto de reação foi diluído em 20 mL de diclorometano e filtrado em papel de filtro com diâmetro de 9 cm e poros medindo 25 μm . Ao filtrado foi adicionado 10 mL de água destilada para que houvesse separação de fases. A fase orgânica foi secada com Na_2SO_4 anidro, filtrada em algodão e depois o solvente foi evaporado sob vácuo em evaporador rotativo.

A reação foi analisada por RMN ^{13}C (apt) e por Infravermelho para confirmar a formação do produto.

4.2.3 Maceração

A maceração é o nome dado a uma operação física que consiste em retirar ou extrair de um corpo certas substâncias que são consideradas princípios ativos.

Neste trabalho a maceração foi realizada utilizando um béquer de 50 mL e um bastão de vidro (Figura 47) em temperatura ambiente, durante um período que variou de 15 minutos a 2 horas. As reações que foram maceradas acima de 30 minutos foram feitas sob agitação com pausas de 2 minutos a cada 30 minutos de maceração até que se alcança-se o tempo estipulado. Na indústria o processo de maceração pode ser substituído por moinhos de bola.

Figura 47 - Béquer e bastão de vidro utilizados na maceração

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os deslocamentos químicos foram expressos em partes por milhão (ppm) tendo como referência interna, para RMN¹³C apt, o clorofórmio deuterado (CDCl₃ 77,23 ppm) e para o RMN¹H o clorofórmio deuterado e ou TMS (Tetrametilsilano, (CH₃)₄Si)

Para ter certeza que a reação ocorreu, foram analisados os espectros de RMN¹³C apt dos reagentes utilizados (aldeídos e cetonas) e depois comparado seus deslocamentos com os das oximas correspondentes. Para confirmar a formação das oximas éteres baseou-se na localização do sinal dos carbonos metilênicos (CH₂), ligados ao oxigênio do composto orgânico (CH=NO), e do carbono metílico (CH₃), ambos provenientes do bromobutano. As análises de próton auxiliaram na elucidação de algumas estruturas.

Nas análises na região do Infravermelho foi dada maior atenção a região acima de 3000 cm⁻¹, característica do grupo OH.

5.1 Série 1 – Reação de formação da Benzaldeído oxima e da O-butil benzaldeído oxima

5.1.1 Benzaldeído oxima

Do experimento R121, etapa de formação da oxima, foram obtidos os seguintes dados espectroscópicos para a Benzaldeído oxima RMN ¹³C apt (CDCl₃, δ, ppm, 75MHz): 127,240 (CH_{Ar}); 128,955 (CH_{Ar}); 130,273 (CH_{Ar}); 131,952 (Cq); 150,607 (CH_{HC=NOH}) e comparados com os dados espectroscópicos do reagente Benzaldeído RMN apt (CDCl₃, δ, ppm, 75MHz): 129,118 (CH_{Ar}); 129,847 (CH_{Ar}); 134,571 (CH_{Ar}); 136,539 (Cq); 192,285 (CH_{HC=O}) (Figura 48).

No espectro dos carbonos do reagente Benzaldeído, observa-se um pico referente ao C-quaternário (Cq), três picos referentes aos CH de anel aromático (CH_{Ar}), pois a ligação simples entre o anel aromático e o carbono da carbonila

permite rotação nesta ligação fazendo com que os carbonos *orto* e os *meta* apresentem um único sinal, e um pico referente ao CH da carbonila (HC=O). Os deslocamentos dos picos que não estão próximos ao HC=O não sofrem muita variação com a formação da oxima. O pico referente ao HC=O da molécula, sofre maior alteração, pois há uma menor densidade eletrônica sobre o carbono que antes estava ligado ao oxigênio (HC=O 192,285 ppm) e passou a ligar ao nitrogênio (HC=N 150,607 ppm). Como o nitrogênio é menos eletronegativo que o oxigênio o carbono da ligação CH da carbonila esta mais blindado (protegido) significando deslocamento de sinal para campo alto. O rendimento da reação foi de 83%.

Figura 48 - Espectro do Benzaldeído/Benzaldeído oxima

5.1.2 O-butil benzaldeído oxima

Do experimento R195, referente a etapa de formação da oxima éter (composto O-alkilado), foram obtidos os seguintes dados espectroscópicos para a O-butil benzaldeído oxima RMN ^{13}C apt (CDCl_3 , δ , ppm, 75MHz): 13,905 (CH_3); 19,139 (CH_2); 31,235 (CH_2); 74,109 (CH_2); 126,917 (CH_{Ar}), 128,619 (CH_{Ar}), 129,584 (CH_{Ar}), 132,519 (Cq) e 148,128 ($\text{CH}_{\text{HC}=\text{NOR}}$) e comparados com os dados espectroscópicos do reagente Benzaldeído oxima RMN ^{13}C apt (CDCl_3 , δ , ppm, 75MHz): 127,240 (CH_{Ar}); 128,955 (CH_{Ar}); 130,273 (CH_{Ar}); 131,952 (Cq); 150,607 ($\text{CH}_{\text{HC}=\text{NOH}}$) (Figura 49).

No espectro dos carbonos do reagente Benzaldeído oxima, observa-se que não existem picos referentes ao bromobutano (13,36 ppm (CH_3); 21,50 ppm (CH_2); 33,87 ppm (CH_2); 34,98 ppm (CH_2)) quando comparado ao espectro do O-butil benzaldeído oxima. Os deslocamentos dos picos CH e C-quaternário dos dois compostos não apresentam muita variação, pois esses átomos não estão próximos ao oxigênio ($\text{C}=\text{NO}$) que é o elemento químico que recebe a nova cadeia carbônica. O carbono metilênico (CH_2) ligado ao Bromo (Br) do reagente bromobutano quando passa a se ligar ao oxigênio da oxima éter desloca o sinal de 34,98 ppm para 74, 11 ppm, pois o oxigênio da oxima éter é mais eletronegativo que o bromo, diminuindo a densidade eletrônica ao redor do carbono e, este menos blindado, sofre maior efeito do campo magnético e se desloca para campo baixo.

Figura 49 - Espectro da Benzaldeído oxima e da O-butil benzaldeído oxima

Para confirmar que ocorreu apenas a formação do O-alquilado também foi realizada análise do produto por espectroscopia na região do infravermelho. Analisando o espectro de infravermelho da oxima e comparando os resultados com o espectro da oxima éter (Figura 50), é possível observar banda na região entre 3500 e 3200 cm^{-1} de forma larga para a oxima indicando a presença do grupo O-H diferente do espectro do produto, em que este estiramento não aparece, confirmando que todo reagente foi consumido e que o grupo O-H foi substituído.

Figura 50 - Espectro de Infravermelho da Benzaldeído oxima e do produto (O-butil benzaldeído oxima)

A reação para obtenção do O-butil benzaldeído oxima feita em 30 minutos sob sonicação com redução de 30% da quantidade de catalisador $\text{KF/Al}_2\text{O}_3$, apresentando um rendimento de 72,77%, sem redução de catalisador (R155), nas mesmas condições, obteve-se um rendimento de 82,71% e por maceração (R174) durante 2 horas o rendimento foi de 47,60%.

Os espectros mencionados foram sobrepostos, para destacar os deslocamentos referentes aos sítios reativos das moléculas em cada reação e concluir a sua efetividade (Figura 51). Ao analisar esses espectros observa-se a conversão praticamente total dos sítios reativos e a obtenção do produto com excelente pureza, sem a necessidade de técnicas exaustivas de purificação.

Figura 51 - Espectro da Benzaldeído oxima e da O-butil benzaldeído oxima (Maceração e Ultra-som)

O procedimento que utiliza o ultra-som e reduz o catalisador em 30% agrega mais vantagem ao processo, pois foi possível em um tempo 4 vezes menor, com apenas 30 minutos, obter maior rendimento quando comparado a maceração. Apesar do rendimento da reação (R195) ser menor do que o rendimento da reação (R155) a reação com redução de catalisador continua apresentando vantagens, pois além de minimizar o impacto ambiental foi possível obter bons rendimentos e economizar no uso de $\text{KF/Al}_2\text{O}_3$.

5.2 Série 2 – Reação de formação da Furfuraldeído oxima e da O-butil furfuraldeído oxima.

5.2.1 Furfuraldeído oxima

Os seguintes dados espectroscópicos foram obtidos para a Furfuraldeído oxima RMN¹³C apt (CDCl₃, δ, ppm, 75MHz): 112,286 (CH); 118,243 (CH); 137,042 (CH_{HC=NOH}); 143,450 (CH); 145,127 (Cq) e comparados com os dados espectroscópicos do reagente Furfuraldeído RMN¹³C apt (CDCl₃, δ, ppm, 75MHz): 112,675 (CH); 121,171 (CH); 148,175 (CH); 153,050 (Cq); 177,929 (CH_{HC=O}) (Figura 52).

Analisando o espectro do Furfuraldeído é possível observar quatro picos para baixo, referentes aos CH e um pico para cima, referente ao C-quaternário. No espectro da oxima também observa-se quatro picos para baixo, referentes aos CH e um pico para cima, referente ao C-quaternário. O deslocamento do sinal do CH (HC=O) sofre maior alteração, pois há uma menor densidade eletrônica sobre o carbono que está ligado ao oxigênio (C=O 177929 ppm) em relação ao carbono ligado ao nitrogênio (HC=N 137,042 ppm) levando a uma maior proteção deste e deslocamento para campo alto. O rendimento da reação foi de 74%.

Figura 52 – Espectro do Furfuraldeído/Furfuraldeído oxima

5.2.2 O-butil furfuraldeído oxima e Óxido de N-butil-N-(furan-2-ilmetilideno) amina

Os seguintes dados espectroscópicos foram obtidos para a reação R183 referente ao O-alkilado furfuraldeído e ao Óxido de N-butil-N-(furan-2-ilmetilideno) amina RMN ^{13}C apt (CDCl_3 , δ , ppm, 75MHz): 13,512 (CH_3); 13,848 (CH_3); 19,216 (CH_2); 19,664 (CH_2); 29,603 (CH_2); 31,173 (CH_2); 65,364 (CH_2); 74,935 (CH_2); 112,063 (CH); 112,290 (CH); 115,432 (CH); 117,260 (CH) ; 117,348 (CH); 125,553 ($\text{CH}_{\text{HC}=\text{NOR}}$); 135,694 (CH); 136,778 ($\text{CH}_{\text{HC}=\text{NOR}}$); 143,561 (CH); 145,484 (Cq); 146,616 (Cq) e comparados com os dados espectroscópicos do reagente Furfuraldeído oxima RMN ^{13}C apt (CDCl_3 , δ , ppm, 75MHz): 112,286 (CH); 118,243 (CH); 137,042 (CH $\text{CH}_{\text{HC}=\text{NOH}}$); 143,450 (CH); 145,127 (Cq) (Figura 53).

O espectro do produto (O-alkilado e Nitrona), além de apresentar os picos referentes ao bromobutano, apresenta todos os picos em duplicata indicando a

formação de dois compostos orgânicos (Figura 53 e 54). A formação de diferentes produtos pode ser confirmada observando o pico 65,364 ppm (CH₂), que segundo a simulação do programa ACD/CNMR, é característico de Nitrona e o pico 74,935 ppm (CH₂) que é característico de O-alkilado. Sendo assim, a reação forneceu dois produtos.

Figura 53 - Espectro da Furfuraldeído oxima e da mistura (O-butil furfuraldeído oxima e Óxido de N-butil-N-(furan-2-ilmetilideno) amina)

Figura 54 – Estrutura da O-butil furfuraldeído oxima e do Óxido de N-butil-N-(furan-2-ilmetilideno) amina

O espectro de próton (Figura 55) confirma a existência da mistura ao destacar a região próxima a 4 ppm onde observa-se a presença de dois tripletos. No simulador HMNR o CH₂ que esta ligado ao heteroatomo oxigênio possui sinal em 4,34 ppm e quando ligado ao nitrogênio possui sinal de 3,87 ppm. Além disso, através das integrais relativas dos dois sinais é obtida a proporção de cada uma das estruturas, em que o O-alkilado aparece na proporção de 37,44 % e a Nitrona na proporção de 62,56%. Provavelmente, a maior proporção em Nitrona deve-se a possibilidade de formação de ponte de hidrogênio intramolecular que deixa o nitrogênio livre para a formação da ligação com o grupo metileno do bromobutano.

Figura 55 – Espectro de próton da mistura de reação (O-butil furfuraldeído oxima e Óxido de N-butil-N-(furan-2-ilmetilideno) amina)

A análise do produto na região do infravermelho (Figura 56) não ajudou a elucidar uma vez que no espectro da oxima observa-se banda na região entre 3400 e 3200 cm⁻¹ de forma larga, indicando presença do grupo O-H e no espectro do produto também existe banda larga e intensa na região entre 3500 e 2500 cm⁻¹.

Figura 56 – Espectro de Infravermelho da Furfuraldeído oxima e do produto (O-alkilado e Nitrona)

A reação de produção da O-butil furfuraldeído oxima e do Óxido de N-butil-N-(furan-2-ilmetilideno) foi feita em 30 minutos sob sonicação com redução de 30% da quantidade de catalisador $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$, apresentando rendimento de 75,13%, sem redução de catalisador (R172), nas mesmas condições, obteve-se rendimento de 75,24% e por maceração (R184) durante 2 horas o rendimento foi de 53,90% (Figura 57). A reação que apresenta vantagens é a que foi realizada no ultra-som com redução de catalisador, pois além de obter o mesmo rendimento foi possível minimizar o impacto ambiental.

Figura 57 - Espectro da Furfuraldeído oxima e da mistura O-butil furfuraldeído oxima e Óxido de N-butil-N-(furan-2-ilmetilideno) amina (Maceração e Ultra-som)

5.3 Série 3 – Reação de formação da Salicilaldeído oxima e da N-butoxi-(2-butoxifenil) metanimina

5.3.1 Salicilaldeído oxima

Os seguintes dados espectroscópicos foram obtidos para a Salicilaldeído oxima RMN¹³C apt (CDCl₃, δ, ppm, 75MHz): 116,501 (Cq C-CH=NOR); 116,602 (CH_{Ar}); 120,011 (CH_{Ar}); 130,684 (CH_{Ar}); 131,189 (CH_{Ar}); 152,924 (CH_{HC=NOH}); 156,836 (Cq C-OH) e comparado com os dados espectroscópicos do reagente Salicilaldeído RMN¹³C apt (CDCl₃, δ, ppm, 75MHz): 117,558 (CH_{Ar}); 119,836 (CH_{Ar}); 120,627 (Cq); 133,724 (CH_{Ar}); 136,975 (CH_{Ar}); 161,565 (Cq); 196,612 (CH_{HC=O}) (Figura 58).

Para o Salicilaldeído/Salicilaldeído oxima, o espectro de RMN ^{13}C apt do reagente apresenta dois picos referentes aos C-quaternários e cinco picos referentes aos CH. O deslocamento do pico (CH), que esta ligado ao C=O sofre maior alteração, pois há uma menor densidade eletrônica sobre o carbono que esta ligado ao oxigênio (C=O 196,612 ppm) em relação ao ligado no nitrogênio (C=N 152,924 ppm) levando a uma maior proteção deste e deslocamento para campo alto. O rendimento da reação foi de 86%.

Figura 58 - Espectro do Salicilaldeído/Salicilaldeído oxima

5.3.2 N-butoxi-(2-butoxifenil) metanimina

Do experimento R175, referente a etapa de formação da oxima éter, foram obtidos os seguintes dados espectroscópicos para a N-butoxi-(2-butoxifenil) metanimina RMN ^{13}C apt (CDCl_3 , δ , ppm, 75MHz): 13,999 (CH_3); 14,107 (CH_3);

19,353 (CH₂); 19,502 (CH₂); 31,476 (CH₂); 31,488 (CH₂); 68,254 (CH₂); 74,182 (CH₂); 112,154 (CH_{Ar}); 120,706 (CH_{Ar}); 121,356 (Cq); 126,418 (CH_{Ar}); 130,984 (CH_{Ar}); 144,520 (CH_{HC=NOR}); 157,228 (Cq) e comparados com os dados espectroscópicos do reagente salicilaldeído oxima RMN¹³C apt (CDCl₃, δ, ppm, 75MHz): 116,501 (Cq C-CH=NOR); 116,602 (CH_{Ar}); 120,011 (CH_{Ar}); 130,684 (CH_{Ar}); 131,189 (CH_{Ar}); 152,924 (CH_{HC=NOH}); 156,836 (Cq C-OH) (Figura 59).

Figura 59 - Espectro de RMN¹³C apt da Salicilaldeído oxima e da N-butoxi-(2-butoxifenil) metanimina

No espectro dos carbonos da oxima éter, observa-se que os carbonos referentes ao bromobutano (CH₂ e CH₃), que se ligaram ao oxigênio da oxima, estão em duplicata e os carbonos metínicos (CH) e quaternários (Cq) apresentam um único sinal para cada pico correspondente. O espectro foi ampliado na região de interesse que apresenta os picos em duplicata (CH₃ e CH₂) e na região que corresponde aos picos (CH e Cq) que não estão em duplicata (Figura 60).

Figura 60 - Ampliação do espectro RMN¹³C apt da N-butoxi-(2-butoxifenil) metanimina

Ao analisar o espectro pode-se concluir que o composto formado é um O-alquilado, porém o reagente bromobutano se ligou aos dois oxigênios da molécula formando o composto orgânico N-butoxi-(2-butoxifenil) metanimina (Figura 61) que levou a alterar a estequiometria da reação para 2 equivalentes de bromobutano.

Figura 61 – Composto orgânico N-butoxi-(2-butoxifenil) metanimina

Para confirmar a formação do composto orgânico e que os picos em duplicata não pertencem ao reagente (Salicilaldeído oxima) também foi feita análise do produto por espectroscopia no infravermelho. Analisando o espectro de infravermelho da oxima e comparando com o espectro da oxima éter (Figura 62), é possível observar banda na região entre 3500 e 3200 cm⁻¹ de forma alargada para a oxima indicando a presença do grupo O-H diferente do espectro da oxima éter,

em que este estiramento não aparece, confirmando que todo reagente foi consumido e que os dois grupos O-H foram substituídos.

Figura 62 – Espectro de infravermelho da Salicilaldeído oxima e do Produto

A reação de produção da N-butoxi-(2-butoxifenil) metanimina foi feita em 30 minutos no ultra-som (R181) com redução de 30% da quantidade de catalisador $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$, apresentando um rendimento de 65,64%, sem redução de catalisador (R173), nas mesmas condições, forneceu rendimento de 67,33% e por maceração (R182), durante 2 horas, o rendimento foi de 64,14%. Os procedimentos referentes à síntese do O-alkilado no ultra-som em 30 minutos com redução de catalisador (R181) e por maceração (R182) durante 2 horas resultaram em conversão incompleta. Foi realizado um procedimento no ultra-som (R175) com redução de 30% do catalisador, durante 1 hora obtendo 77,00% de rendimento e conversão total do reagente em oxima éter. Observa-se que a reação com 30 minutos de ultra-som sem redução de catalisador (R173) e com 1 hora com redução de catalisador (R175) forneceu o mesmo resultado (Figura 63). A análise de próton da reação, por exemplo R-175, confirmou a não formação de uma N-alkilação no composto, uma vez que, segundo simulador HMNR, o grupo metileno ligado ao nitrogênio apresenta um tripleto centrado em 3,87 ppm e foi encontrado um tripleto em 4,17 ppm referente ao grupo metileno do composto N-butoxi-(2-butoxifenil) metanimina ligado ao oxigênio ($\text{N}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_3\text{H}_7$).

Figura 63 - Espectro de RMN¹³C apt da Salicilaldeído oxima e da N-butoxi-(2-butoxifenil) metanimina (Maceração e Ultra-som)

5.4 Série 4 – Reação de formação da *p*-anisalaldeído oxima e da *O*-butil *p*-anisalaldeído oxima

5.4.1 *p*-Anisalaldeído oxima

Os seguintes dados espectroscópicos foram obtidos para a *p*-Anisalaldeído oxima RMN¹³C apt (CDCl₃, δ ppm, 75MHz): 55,181 (CH₃); 114,134 (CH_{Ar}); 124,388 (Cq C-HC=NOH); 128,469 (CH_{Ar}); 150,024 (CH_{HC=NOH}); 160,914 (Cq C-OCH₃) e comparado com os dados espectroscópicos do reagente *p*-Anisalaldeído RMN¹³C apt (CDCl₃, δ ppm, 75MHz): 55,583 (CH₃); 114,279 (CH_{Ar}); 129,884 (Cq C-HC=O); 131,958 (CH_{Ar}); 164,588 (Cq C-OCH₃); 190,823 (CH_{HC=O}) (Figura 64).

Para o p-anisalaldeído/p-anisalaldeído oxima, o espectro do reagente apresenta dois picos referentes aos C-quaternário, três picos referentes aos CH e um pico referente ao CH₃. O deslocamento do pico (CH), que esta ligado ao C=O sofre maior alteração, pois há uma menor densidade eletrônica sobre o carbono que esta ligado ao oxigênio (C=O 190,823 ppm) e passa a ligar no nitrogênio (C=N 150,024 ppm) levando a uma maior proteção deste e deslocamento para campo alto. O rendimento da reação foi de 87%.

Figura 64 – Espectro do p-Anisalaldeído/p-Anisalaldeído oxima

5.4.2 O-butil-p-anisalaldeído oxima

Do experimento R187, referente a etapa de formação da oxima éter, foram obtidos os seguintes dados espectroscópicos para a O-butil-p-anisalaldeído oxima RMN¹³C apt (CDCl₃, δ, ppm, 75MHz): 13,904 (CH₃); 19,151 (CH₂); 31,227 (CH₂);

55,252 (CH_3); 73,888 (CH_2); 114,100 (CH_{Ar}); 125,170 ($\text{Cq}_{\text{C-CH=NR}}$); 128,347 (CH_{Ar}); 147,767 ($\text{CH}_{\text{HC=NR}}$); 160,792 ($\text{Cq}_{\text{C-OCH}_3}$) e comparados com os dados espectroscópicos do reagente p-Anisalaldeído oxima RMN ^{13}C apt (CDCl_3 , δ , ppm, 75MHz): 55,181 (CH_3); 114,134 (CH_{Ar}); 124,388 ($\text{Cq}_{\text{C-HC=NOH}}$); 128,469 (CH_{Ar}); 150,024 ($\text{CH}_{\text{HC=NOH}}$); 160,914 ($\text{Cq}_{\text{C-OCH}_3}$) (Figura 65).

Figura 65 - Espectro de RMN ^{13}C apt da p-anisalaldeído oxima e da O-butil-p-anisalaldeído oxima

A reação para produção da O-butil-p-anisalaldeído oxima foi realizada em 30 minutos sob sonicação (R187) com redução de 30% da quantidade de catalisador $\text{KF/Al}_2\text{O}_3$, apresentando um rendimento de 76,67%, sem redução de catalisador (R164), nas mesmas condições, obteve-se rendimento de 80,91% e por maceração (R188), durante 2 horas, o rendimento foi de 56,90% (Figura 66).

Figura 66 – Espectro de RMN ^{13}C apt da p-Anisaldeído oxima e da O-butil-p-anisaldeído oxima (Maceração e Ultra-som)

No espectro RMN ^{13}C apt da oxima éter O-butil-p-anisaldeído oxima, observa-se que os carbonos do bromobutano (CH_2 e CH_3) se ligaram ao oxigênio da oxima formando o produto desejado e que todos os procedimentos utilizados, maceração e ultra-som, apresentaram espectros limpos e com conversão total dos sítios ativos.

O procedimento que utiliza o ultra-som e reduz o catalisador em 30% agrega mais vantagem ao processo devido a economia no uso de catalisador e por minimizar o impacto ambiental.

5.5 Série 5 – Reação de formação da Ciclohexanona oxima e da O-butil ciclohexanona oxima

5.5.1 Ciclohexanona oxima

Os seguintes dados espectroscópicos foram obtidos para a Ciclohexanona oxima RMN ^{13}C apt (CDCl_3 , δ ppm, 75MHz): 24,441(CH_2); 25,517 (CH_2); 25,740 (CH_2); 26,810 (CH_2); 32,046 (CH_2); 160,665 (Cq) e comparado com os dados espectroscópicos do reagente Ciclohexanona RMN ^{13}C apt (CDCl_3 , δ ppm, 75MHz): 24,907(CH_2); 26,953 (CH_2); 41,894 (CH_2); 212,034 (Cq) (Figura 67).

Para a Ciclohexanona/Ciclohexanona oxima, o espectro do reagente (Ciclohexanona) apresenta um pico referente ao C-quaternário e três picos referentes aos CH_2 , devido à simetria da molécula. Os deslocamentos dos picos que não estão próximos ao C-quaternário não sofrem muita variação com a formação da oxima, entretanto o C-quaternário, sofre maior alteração, pois há uma menor densidade eletrônica sobre o carbono que antes estava ligado ao oxigênio ($\text{C}=\text{O}$ 212,034 ppm) e passou a ligar ao nitrogênio ($\text{C}=\text{N}$ 160,665 ppm) levando a uma maior proteção deste e deslocamento para campo alto.

A oxima formada não é simétrica, por isso observa-se cinco sinais de carbono CH_2 no lugar de três, como verificado no reagente. O rendimento da reação foi de 84%.

Figura 67 - Espectro da Ciclohexanona/Ciclohexanona oxima

5.5.2 O-butil ciclohexanona oxima

Do experimento R153, referente a etapa de formação da oxima éter, foram obtidos os seguintes dados espectroscópicos para a O-butil ciclohexanona oxima RMN ^{13}C apt (CDCl_3 , δ , ppm, 75MHz): 14,100 (CH_3); 19,426 (CH_2); 25,413 (CH_2); 25,934 (CH_2); 26,038 (CH_2); 27,220 (CH_2); 31,351 (CH_2); 32,406 (CH_2); 73,143 (CH_2); 159,970 (Cq) e comparados com os dados espectroscópicos do reagente Ciclohexanona oxima RMN ^{13}C apt (CDCl_3 , δ , ppm, 75MHz): 24,441(CH_2); 25,517 (CH_2); 25,740 (CH_2); 26,810 (CH_2); 32,046 (CH_2); 160,670 (Cq) (Figura 68).

Figura 68 – Espectro de RMN¹³C apt da Ciclohexanona oxima e da O-butil ciclohexanona oxima

Analisando o espectro de próton (Figura 69) na região entre 3,60 e 4,20 ppm, região característica do pico CH₂ quando ligado ao heteroatomo oxigênio ou nitrogênio, é possível observar a formação de um único sinal na forma de triplete o que confirma a não existência de outros compostos além do O-alkilado.

Figura 69 – Espectro de próton da O-butil ciclohexanona oxima

A reação para produção da O-butil ciclohexanona oxima foi realizada em 30 minutos sob sonicação e em 1 hora (R153) com redução de 30% da quantidade de catalisador $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$, apresentando rendimento de 61,98% e 68,71%, respectivamente. Sem redução de catalisador (R191), nas mesmas condições, o rendimento foi de 69,28% e por maceração (R189), durante 2 horas 66,88% (Figura 70).

Figura 70 - Espectro de RMN^{13}C apt da Ciclohexanona oxima e da O-butil ciclohexanona oxima (Maceração e Ultra-som)

Os procedimentos de síntese do O-alkilado por maceração (R189) durante 2 horas e por sonificação durante 30 minutos sem redução de catalisador resultaram em conversão incompleta como pode ser visto na figura 69, portanto a técnica que apresenta vantagens é a que utiliza ultra-som por 1 hora e reduz o catalisador em 30%, referente ao espectro R153.

5.6 Série 6 – Reação de formação da Ciclopentanona oxima e da O-butil ciclopentanona oxima

5.6.1 Ciclopentanona oxima

Os seguintes dados espectroscópicos foram obtidos para a Ciclopentanona oxima RMN ^{13}C apt (CDCl_3 , δ ppm, 75MHz): 24,515(CH_2); 25,165 (CH_2); 27,150 (CH_2); 30,763 (CH_2); 167,274 (Cq) e comparado com os dados espectroscópicos do reagente Ciclopentanona RMN ^{13}C apt (CDCl_3 , δ ppm, 75MHz): 23,180(CH_2); 38,303 (CH_2); 220,692 (Cq) (Figura 71).

Para Ciclopentanona/Ciclopentanona oxima, o reagente (Ciclopentanona) apresenta um pico referente ao C-quaternário e dois picos referentes aos CH_2 , devido à simetria da molécula. Os deslocamentos dos picos que não estão próximos ao C-quaternário não sofrem muita variação com a formação da oxima, entretanto o C-quaternário desta molécula, sofre maior alteração, pois há uma menor densidade eletrônica sobre o carbono que estava ligado ao oxigênio ($\text{C}=\text{O}$ 220,692 ppm) e passou a ligar no nitrogênio ($\text{C}=\text{N}$ 167,274 ppm) levando a uma maior proteção deste e deslocamento para campo alto.

A oxima formada não é simétrica, por isso observa-se quatro sinais de carbono CH_2 no lugar de dois, como verificado no reagente. O rendimento da reação foi de 81%.

Figura 71 - Espectro da Ciclopentanona/Ciclopentanona oxima

5.6.2 O-butil ciclopentanona oxima

Do experimento R185, referente a etapa de formação de oximas éteres, foram obtidos os seguintes dados espectroscópicos para a O-butil ciclopentanona oxima e para o Óxido de N-butil-N-ciclopentilideno amina RMN ^{13}C apt (CDCl_3 , δ , ppm, 75MHz): 13,657 (CH_2); 13,888 (CH_3); 19,167 (CH_2); 19,981 (CH_2); 24,639 (CH_2); 25,083 (CH_2); 26,228 (CH_2); 26,940 (CH_2); 27,547 (CH_2); 29,015 (CH_2); 30,818(CH_2); 30,915 (CH_2); 31,055 (CH_2); 31,088 (CH_2); 31,318 (CH_2); 60,321 (CH_2); 73,309 (CH_2); 166,001 (Cq); 167,023 (Cq) e comparados com os dados espectroscópicos do reagente Ciclopentanona oxima RMN ^{13}C apt (CDCl_3 , δ , ppm, 75MHz): 24,515(CH_2); 25,165 (CH_2); 27,150 (CH_2); 30,763 (CH_2); 167,275 (Cq) (Figura 72).

O espectro do produto, além de apresentar os picos referentes ao bromobutano, apresenta todos os picos em duplicata indicando a formação de dois

compostos orgânicos. A formação de diferentes produtos pode ser confirmada observando o pico 60,321 ppm que segundo o simulador ACD/CMNR, é característico de Nitrona e o pico 73,309 ppm que é característico de O-alkilado.

Figura 72 – Espectro de RMN ^{13}C apt da ciclopentanona oxima e da mistura O-butil ciclopentanona oxima e Óxido de N-butil-N-ciclopentilideno amina

O espectro de próton (Figura 73) confirma a existência da mistura ao destacar a região próxima a 4 ppm onde observa-se a presença de dois tripletos. No simulador HMNR o CH_2 que está ligado ao heteroatomo oxigênio possui sinal 3,87 ppm e quando ligado ao nitrogênio possui sinal de 3,80 ppm. Além disso, através das integrais relativas dos dois sinais é obtido a proporção de cada uma das estruturas, em que o O-alkilado aparece na propoção de 73,38 % e a Nitrona na proporção de 26,62%.

Figura 73 – Espectro de próton da O-butil ciclopentanona oxima e do Óxido de N-butil-N-ciclopentilideno amina

A reação para produção do O-alkilado e da Nitrona foi realizada em 30 minutos sob sonicação (R185) com redução de 30% da quantidade de catalisador $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$, apresentando rendimento de 61,90%, sem redução de catalisador (R170), nas mesmas condições, obteve-se um rendimento de 62,52% e por maceração (R186) durante 2 horas o rendimento foi de 64,70% (Figura 74).

Figura 74 – Espectro de RMN ^{13}C apt da Ciclopentanona oxima, da O-butil Ciclopentanona oxima e do Óxido de N-butil-N-ciclopentilideno amina (Maceração e Ultra-som)

Os procedimentos de síntese que utilizaram a maceração e o ultra- som, resultaram na formação de uma mistura de produtos como pode ser visto na figura 73, portanto a técnica que apresenta vantagens é a que utiliza ultra-som e reduz o catalisador em 30%, referente ao espectro R185. Pelos espectros desta oxima éter é possível observar muitas impurezas, porém ao tentar purificar este produto por coluna (meio básico) e placa preparativa (meio ácido) os deslocamentos próprios da oxima éter desapareceram, o que faz supor que o produto se decompôs impossibilitando a purificação.

5.7 Série 7 – Reação de formação da Benzofenona oxima

Os seguintes dados espectroscópicos foram obtidos para a Benzofenona oxima utilizando água como solvente RMN¹³C apt (CDCl₃, δ ppm, 75MHz): 128,202 (CH_{Ar}); 129,979 (CH_{Ar}); 132,353 (CH_{Ar}); 137,487 (Cq); 196,747 (Cq) (Figura 74) e para benzofenona oxima utilizando álcool como solvente RMN¹³C apt (CDCl₃, δ ppm, 75MHz): 128,283(CH_{Ar}); 130,066 (CH_{Ar}); 132,438 (CH_{Ar}); 137,555 (Cq); 196,724 (Cq) (Figura 75). Os dois espectros foram comparados com o dados espectroscópicos do reagente de partida benzofenona RMN¹³C apt (CDCl₃, δ ppm, 75MHz): 128,277 (CH_{Ar}); 130,054 (CH_{Ar}); 132,428 (CH_{Ar}); 137,562 (Cq); 196,757 (Cq) (Figuras 75 e 76).

Nos espectros da Benzofenona/ Benzofenona oxima referentes as figuras 75 e 76 é possível observar três picos para baixo, referentes aos CH e dois picos para cima, referentes aos C-quaternários. Entretanto, o espectro da oxima deveria apresentar o sinal do C-quaternário (C=N) com deslocamento para campo alto uma vez que o nitrogênio, sendo menos eletronegativo, desprotege menos o carbono. Como pode ser observado nos espectros, a reação não ocorreu tanto com a utilização de água como solvente durante 2 horas de maceração (Figura 74), quanto com a utilização de álcool como solvente também com 2 horas de maceração (Figura 75). Os reagentes benzofenona, cloridrato de hidroxilamina e bicarbonato de sódio são sólidos por isso houve a necessidade da adição de um solvente. O tempo máximo estipulado foi de 2 horas de reação, pois se torna inviável um maior tempo em se tratando de maceração e a adição de maior quantidade de solvente, sob agitação, esta fora dos propositos deste trabalho. Como o objetivo é comparar técnicas a reação não foi feita sob influência de ultra-som.

Figura 75 - Espectro da Benzofenona/Benzofenona oxima (Água utilizada como solvente)

Figura 76 - Espectro da Benzofenona/Benzofenona oxima (Álcool utilizado como solvente)

Não foi dada seqüência nas etapas para a produção do composto O-alquilado, pois não houve a formação da oxima desejada.

5.8 Série 8 – Reação de formação da Acetofenona oxima

Os seguintes dados espectroscópicos foram obtidos para a Acetofenona oxima, utilizando na reação, álcool como solvente. RMN¹³C apt (CDCl₃, δ ppm, 75MHz): 26,641 (CH₃); 126,038 (CH_{Ar}); 128,508 (CH_{Ar}); 133,153 (CH_{Ar}); 136,529 (Cq); 155,944 (Cq C=N_{OH}) (Figura 76) e para Acetofenona oxima, utilizando na reação, água como solvente. RMN¹³C apt (CDCl₃, δ ppm, 75MHz): 26,604 (CH₃); 128,451 (CH_{Ar}); 133,094 (CH_{Ar}); 137,049 (Cq); 198,145 (Cq C=O) (Figura 77). Os dois espectros foram comparados com o dados espectroscópicos do reagente de partida Acetofenona RMN¹³C apt (CDCl₃, δ ppm, 75MHz): 26,506 (CH₃); 128,182 (CH_{Ar}); 128,452 (CH_{Ar}); 132,997 (CH_{Ar}); 136,965 (Cq); 198,048 (Cq C=O) (Figuras 77 e 78).

A reação para formação de oxima utilizando Acetofenona em presença de água não ocorreu, após 2 horas (Figura 78). A mesma reação utilizando álcool como solvente não terminou após 2 horas de maceração (Figura 77). Os reagentes acetofenona, cloridrato de hidroxilamina e bicarbonato de sódio são sólidos por isso houve a necessidade da adição de um solvente. O tempo máximo estipulado foi de 2 horas de reação, pois se torna inviável um maior tempo em se tratando de maceração e a adição de maior quantidade de solvente, sob agitação, esta fora dos propositos deste trabalho. Como o objetivo é comparar técnicas a reação não foi feita sob influência de ultra-som.

Analizando os espectros da Acetofenona/Acetofenona oxima observa-se no primeiro espectro cinco picos para baixo, sendo que três picos são referentes aos CH e um referente ao CH₃ e dois picos para cima, referentes aos C-quaternários. No espectro da oxima, observa-se quatro picos para baixo, sendo três referentes aos CH aromáticos e um referente aos CH₃ e dois picos para cima, referentes aos C-quaternários. O deslocamento do pico referente ao C-quaternário (C=O) sofre maior alteração, pois há uma menor densidade eletrônica sobre o carbono que estava ligado ao oxigênio (C=O 198,145 ppm) e passou a ligar ao nitrogênio (C=N 155,944 ppm) levando a uma maior proteção deste e deslocamento para campo alto.

Figura 77 - Espectro da Acetofenona/Acetofenona oxima (Álcool utilizado como solvente)

Figura 78 - Espectro da Acetofenona/Acetofenona oxima (Água utilizada como solvente)

Não foi dada seqüência utilizando este produto nas etapas seguintes, síntese da oxima éter, pois a reação de formação desta oxima, utilizando álcool como solvente, não terminou após 2 horas de maceração.

5.9 Série 9 – Reação de formação da Metil etil cetona oxima e da O-butil metil cetona oxima

5.9.1 Metil etil cetona oxima

Os seguintes dados espectroscópicos foram obtidos para a Metil etil cetona oxima. RMN¹³C apt (CDCl₃, δ ppm, 75MHz): 9,768 (CH₃); 10,700 (CH₃); 13,216 (CH₃); 19,115 (CH₃); 21,751 (CH₂); 29,077 (CH₂); 159,433 (Cq); 159,983 (Cq) e comparado com os dados espectroscópicos do reagente Metil etil cetona RMN¹³C apt (CDCl₃, δ ppm, 75MHz): 7,669 (CH₃); 29,305 (CH₃); 36,694 (CH₂); 209,376 (Cq) (Figura 79).

Analisando os espectros da Metil etil cetona/Metil etil cetona oxima é possível observar que ocorreu a formação de isômeros, pois deveria encontrar um espectro com dois picos para baixo, referentes aos CH₃ e dois picos para cima, um referente ao C-quaternário e o outro referente ao CH₂. O espectro da oxima apresenta quatro picos para baixo, referentes aos CH₃ e quatro picos para cima, dois referentes aos CH₂ e dois referentes aos C-quaternários. O deslocamento do pico referente ao C-quaternário (C=O) sofre maior alteração, pois há uma menor densidade eletrônica sobre o carbono que estava ligado ao oxigênio (C=O 209,376 ppm) e passou a ligar ao nitrogênio (C=N 159,433 ppm e C=N 159,983). Lembrando que o oxigênio é mais eletronegativo que o nitrogênio, sendo assim, os elétrons são fortemente atraídos pelo oxigênio, causando maior desproteção. A presença do nitrogênio leva a uma maior proteção do carbono (C=O) e conseqüente deslocamento para campo alto. O rendimento da reação foi de 92%.

Figura 79 – Espectro da Metil etil cetona/ Metil etil cetona oxima

5.9.2 O-butil metil etil cetona oxima

Do experimento R194, referente a etapa de formação da oxima éter, foram obtidos os seguintes dados espectroscópicos para a mistura de produtos RMN ^{13}C apt (CDCl_3 , δ , ppm, 75MHz): 9,081 (CH_3); 10,018 (CH_3); 10,741 (CH_3); 11,113 (CH_3); 13,489 (CH_3); 13,658 (CH_3); 13,877 (CH_3); 19,207 (CH_2); 20,052 (CH_2); 22,451 (CH_2); 27,171 (CH_2); 29,115 (CH_2); 29,841 (CH_2); 31,217 (CH_2); 58,350 (CH_2); 73,017 (CH_2); 158,337 (Cq); 159,053 (Cq) e comparados com os dados espectroscópicos do reagente metil etil cetona oxima RMN ^{13}C apt (CDCl_3 , δ , ppm, 75MHz): 9,768 (CH_3); 10,700 (CH_3); 13,216 (CH_3); 19,115 (CH_3); 21,751 (CH_2); 29,077 (CH_2); 159,433 (Cq); 159,983 (Cq) (Figura 80).

Figura 80 - Espectro RMN^{13}C apt da Metil etil cetona oxima e da mistura de reação (O-butil metil etil cetona oxima e Óxido de N-(butan-2-ilideno)-N-butil amina)

No espectro RMN^{13}C apt apresentado na figura 79, foram encontrados deslocamentos coerentes com uma mistura de isômeros e reagente de partida. Foi realizada uma simulação desses isômeros no programa ACD/CMNR e os valores dos picos simulados foram colocados na tabela 6 para que os dados pudessem ser comparados com os valores reais.

Tabela 6 – Valores referentes aos picos da oxima éter obtidos no simulador e na análise do produto por RMN¹³C apt

Simulação				Real
(Z)	(E)	(Z)	(E)	Produto

01 = 14,28	09 = 11,28	13 = 10,51	21 = 10,51	13,88; 11,11; 10,02
02 = 143,40	10 = 143,40	14 = 166,20	22 = 166,20	158,34; 159,05
03 = 24,28	11 = 28,10	15 = 27,56	23 = 27,56	22,45; 29,12; 27,17
04 = 10,75	12 = 10,75	16 = 10,57	24 = 10,57	10,74; 9,08
05 = 75,01	13 = 75,01	17 = 59,67	25 = 59,67	73,02; 58,35
06 = 31,64	14 = 31,64	18 = 30,88	26 = 30,88	31,22; 29,84
07 = 16,79	15 = 16,79	19 = 20,17	27 = 20,17	19,21; 20,05
08 = 13,71	16 = 13,71	20 = 13,71	28 = 13,71	13,49

Os valores encontrados no simulador são muito próximos dos obtidos no espectro da mistura de reação (produto) e o fato de encontrar 6 picos referentes aos CH₃, ao invés de 12, deve-se aos picos que possuem a mesma vizinhança e aparecem no espectro com um único sinal.

Nos carbonos 1, 3, 9 e 11 da oxima substituída, O-butil metil etil cetona, observa-se que na forma mais condensada (sin em relação ao grupo butil) o carbono 3 encontra-se em campo mais alto do que o carbono 11 e o carbono 1 encontra-se em campo mais baixo que o carbono 9. Segundo Silverstein et al. (1994) as oximas simples absorvem na faixa de 145 a 165 ppm e é possível distinguir os isômeros sin e anti, uma vez que o deslocamento do C=N vai para campo alto na forma estericamente mais condensada e o substituinte mais impedido (sin em relação ao grupo OH) é observado em campo mais alto do que o isômero menos impedido (Figura 81). Essa observação permite concluir que para a O-butil metil etil cetona oxima, o efeito estérico sobrepõem a eletronegatividade no que se refere a vizinhança dos carbonos em análise.

Figura 81: Comparação dos valores dos deslocamentos dos carbonos (ppm)

A análise detalhada da posição dos picos no espectro e, em especial, do pico CH_2 ligado ao heteroatomo, nitrogênio ou oxigênio, mostra a presença de uma mistura dos 4 possíveis produtos não descartando a possibilidade de ainda ter vestígios de oxima. O espectro de próton (Figura 82) confirma a existência dessa mistura ao destacar a região próxima a 4 ppm onde observa-se a presença de dois tripletos sobrepostos. No simulador HNMR o CH_2 ligado ao heteroatomo oxigênio possui sinal em 3,86 ppm e quando ligado ao nitrogênio o sinal é em 3,83 ppm. Neste caso é difícil quantificar a proporção de Nitrona e O-alkilado, pois os tripletos estão sobrepostos.

Figura 82: Espectro de próton da mistura de reação (O-butil metil etil cetona oxima e Óxido de N-(butan-2-ilideno)-N-butil amina)

Também foi feita análise do produto por espectroscopia no infravermelho para ter certeza da formação da nitrona. Analisando o espectro de infravermelho da oxima e comparando com o espectro do produto (Figura 83), é possível observar bandas na região entre 3500 cm^{-1} e 3200 cm^{-1} de forma intensa e ampla para a oxima, o que indica a presença do grupo OH. Para o produto, composto O-

alquilado e nitrona, observa-se na mesma região a diminuição da banda larga característica de OH significando a presença de outros produtos.

Figura 83 – Espectro de infravermelho da O-butil etil cetona oxima e do Óxido de N-(butan-2-ilideno)-N-butil amina

A reação de formação deste produto foi realizada em 30 minutos sob sonicação (R194) com redução de 30% na quantidade de catalisador $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$, sem redução de catalisador (R193), nas mesmas condições, e por maceração (R190), durante 2 horas (Figura 84). O rendimento em produto bruto variou de 51 a 63%.

Figura 84 - Espectro de RMN¹³C apt da Metil etil cetona oxima e do produto de reação em diferentes condições (Maceração e Ultra-som)

Nos espectros desta reação é possível observar muitos sinais, porém ao tentar separar estes produtos por coluna (meio básico) e placa preparativa (meio ácido) os deslocamentos próprios da oxima éter desapareceram, o que faz supor que os produtos se decompuseram impossibilitando a separação.

5.10 Discussão geral

5.10.1 Oximas

A preparação das oximas consistiu da primeira etapa do processo que tem como objetivo encontrar condições brandas para as reações e preferencialmente não utilizar solventes. O procedimento descrito por Zhukovskaya, em 2010,

ocorreu com aquecimento e condensação de solvente, porém como a proposta é seguir os princípios da química verde, optou-se por trabalhar com as reações em temperatura ambiente, sem uso de sistema de condensação e sem solvente. Somente nos casos em que o estado sólido do reagente não permitia a homogeneização dos reagentes, foi utilizada mínima quantidade de álcool ou água.

Em todos os experimentos, as cetonas e os aldeídos foram colocados para reagir com hidroxilamina, em proporção estequiométrica. Houve a formação de água e CO_2 durante a reação, as quais foram rápidas e exotérmicas.

Os rendimentos para as oximas provenientes dos aldeídos estão indicados na tabela 7 e para as oximas provenientes das cetonas estão indicados na tabela 8.

Tabela 7 - Rendimento das reações de formação de oximas a partir de aldeídos

Produto	Rendimento (%)
Benzaldeído oxima	83,0
Furfuraldeído oxima	74,0
Salicilaldeído oxima	86,0
p-Anisaldeído oxima	87,0

Tabela 8 - Rendimento das reações de formação de oximas a partir de cetonas

Produto	Rendimento (%)
Ciclopentanona oxima	81,0
Ciclohexanona oxima	84,0
Benzofenona oxima	0,0
Acetofenona oxima	0,0
Metil etil cetona oxima	92,0

Os produtos obtidos não passaram por purificação, sendo utilizados para as próximas etapas de reação, uma vez que, os espectros de RMN ^{13}C (apt) mostram que a presença de impurezas não é considerável.

De modo geral, o processo de preparação de oximas apresentou elevado rendimento ($\geq 74\%$), no entanto, foi possível notar alguma diferença entre estes. Observa-se que as oximas derivadas do p-anisalaldeído apresentaram rendimento

um pouco maior do que as correspondentes derivadas do benzaldeído, 87,0%, em relação a 83,0%, respectivamente.

Na reação com benzaldeído observou-se maior rendimento do que na reação com furfural. A diferença, de 83,0 para 74,0%, respectivamente, embora pequena, pode se justificar pela diferença do caráter aromático desses dois compostos, mais acentuado no benzaldeído. A aromaticidade, nesse caso, seria fator de influência na estabilidade das oximas formadas frente ao fenômeno de hidrólise (reação inversa), garantindo maior proporção de oxima no equilíbrio.

Observou-se também que a oxima derivada da ciclopentanona apresenta rendimento um pouco menor do que a correspondente derivada da ciclohexanona, 81,0% e 84,0% respectivamente, que pode ser justificado pelo ângulo das ligações do ciclo. Na ciclohexanona o ângulo de 120 °C confere maior estabilidade ao composto.

Ji-Tai Li e Xiao-Liang Li (2006), utilizaram o sistema de ultra-som para produção de oximas e obtiveram os seguintes resultados (Tabela 9):

Tabela 9 - Condensação de aldeídos e cetonas através do Ultra-som

Reagente	Tempo (min)	Rendimento (%)
Benzaldeído	5	88,4
p-anisalaldeído	180	86,7
Ciclohexanona	10	64,3

Analisando os resultados obtidos por esses pesquisadores, que além do ultra-som utilizaram álcool como solvente, é possível concluir que a metodologia utilizada nesse trabalho apresenta vantagens, pois além ausência de solvente conseguiu-se trabalhar em temperatura ambiente, obter rendimentos superiores ou próximos e redução no tempo de reação (15 minutos de maceração) (Tabela 10).

Tabela 10 – Comparação do tempo e rendimento das reações realizadas no ultra-som e por maceração

Reagente	Tempo (min) Ultra-Som	Rendimento (%) Ultra-Som	Tempo (min) Maceração	Rendimento (%) Maceração
Benzaldeído	5	88,4	15	83
p-anisalaldeído	180	86,7	15	87
Ciclohexanona	10	64,3	15	84

5.10.2 Oximas éteres

A preparação das oximas éteres baseou-se no trabalho publicado por Ando e colaboradores (1982) com o objetivo de utilizar novos reagentes de partida e diminuir a quantidade de catalisador utilizada. No procedimento descrito pelos pesquisadores foi utilizado alcoóis e fenóis em temperatura ambiente e com agitação durante 24 horas. A utilização de ultra-som por 30 minutos se mostrou eficaz, se comparada a maceração, na diminuição do tempo de reação e na melhoria da qualidade do produto (redução de impurezas) o que contribuiu para o alinhamento deste trabalho com os princípios da Química Verde. Além das vantagens apresentadas, não foi encontrado nenhum artigo, tese ou dissertação que utilizasse oximas e o catalisador $\text{KF/Al}_2\text{O}_3$ para a formação de oximas éteres.

A caracterização das oximas éteres propostas foi realizada pela análise de seus espectros de RMN^{13}C apt, buscando observar especialmente o deslocamento do carbono metilênico (CH_2) ligado ao oxigênio ($\text{CH}=\text{NOCH}_2$) ou do carbono primário (CH) ligado ao nitrogênio ($\text{CH}=\text{N}$). O aparecimento de isômeros em alguns espectros foram esclarecidos através das análises de RMN^{13}C apt e RMN^1H .

Os rendimentos encontrados para as oximas éteres foram bons (Tabela 11), embora o processo de purificação adicional não tenha sido realizado.

Tabela 11 – Rendimento das reações de formação das oximas éteres

Produto	Tempo (min)	Rendimento (%)
O-butil benzaldeído oxima	30	72,8
O-butil furfuraldeído oxima / Nitrona	30	75,1
N-butoxi-(2-butoxifenil) metanimina	60	77,0
O-butil p-anisalaldeído oxima	30	76,7
O-butil ciclohexanona oxima	60	68,7
O-butil ciclopentanona oxima / Nitrona	30	61,9
O-butil metil etil cetona oxima / Nitrona	30	61,9

6 CONCLUSÃO

A partir de aldeídos e cetonas foram preparadas as respectivas oximas com rendimentos superiores a 74% sem necessidade de purificação em condições livres de solventes (exceto apenas quando o reagente utilizado estava no estado sólido sendo necessário a adição de pouca quantidade de água ou álcool).

Benzaldeído oxima.....	83,0%
Furfuraldeído oxima.....	74,0%
Salicilaldeído oxima.....	86,0%
p-Anisalaldeído oxima.....	87,0%
Ciclohexanona oxima.....	84,0%
Ciclopentanona oxima.....	81,0%
Metil etil cetona oxima.....	92,0%

Das 9 oximas, apenas duas não formaram o produto desejado e por isso não foram utilizadas para preparar as correspondentes oximas éteres. As oximas foram convertidas em oximas éteres correspondentes, sem aquecimento, sem excesso estequiométrico e reduzindo a quantidade de catalisador.

O-butil benzaldeído oxima.....	72,8%
O-butil furfuraldeído oxima/ Nitrona.....	75,1%
N-butoxi-(2-butoxifenil) metanimina.....	77,0%
O-butil -p-anisalaldeído oxima.....	76,7%
O-butil ciclohexanona oxima.....	68,7%
O-butil ciclopentanona oxima / Nitrona.....	61,9%
O-butil metil etil cetona oxima / Nitrona.....	61,9%

A metodologia empregada atende aos princípios da Química Verde uma vez que:

- Foi possível preparar os compostos sem utilizar ou utilizando muito pouca quantidade de solvente;

- Rendimentos bons significam maior incorporação dos reagentes no produto, o que atende ao item “economia do átomo”;
- Desenvolvimento de processos à temperatura e pressão ambientes levam a uma maior eficiência no uso de energia evitando impactos ambientais e econômicos;
- Reações que se processam na ausência de solventes ou com pouca quantidade de solvente e tem a quantidade de catalisador reduzida evitam impactos ambientais e econômicos, mais uma vez contribuindo com a Química Verde.

REFERÊNCIAS

- ABID, M.; HUSAIN, K.; AZAM, A. Synthesis and antiamoebic activity of new oxime ether derivatives containing 2-acetylpyridine/2-acetylfuran. **Bioorganic Medicinal Chemistry Letters**, v. 15, n. 19, p. 4375-4379, 2005.
- AHOND, A.; POUPAT, C.; POTTER, P. Carbon- 13 NMR study of 9(10H)-acridinone and 6H-pyrido[4,3-b]carbazole alkaloids. **Tetrahedron**, v. 34, n. 15, p. 2385 – 2388, 1978.
- ALI, M. H.; GREENE, S.; WIGGIN, C. J.; KHAN, S. Oxidative Cleavage of Oximes with Silica-Gel-Supported Chromic Acid in Nonaqueous Media. **Synthetic Communications**, v. 36, n. 12, p. 1761-1767, 2006.
- ANASTAS, P. T.; KIRCHHOFF, M. M. Origin, current status, and future challenges of green chemistry. **Accounts of Chemical Research**, v. 35, n. 9, p. 686 – 694, 2002.
- ANDO, T.; CLARK, BROWN, S. J.; CLARK, J. H.; CORK, D. G.; HANAFUSA, T.; ICHIHARA, J.; MILLER, J. M.; ROBERTSON, M. S. J. Alumina supported fluoride reagents for organic synthesis: Optimisation of reagent preparation and elucidation of active species. **Journal of Chemical Society**, v. 59, p. 1133 – 1139, 1986.
- ANDO, T.; YAMAWAKI, J. Potassium fluoride on inorganic solid supports for further efficient reagents promoting hydrogen bond assisted alkylation. **Chemistry Letters**, v. 8, n. 5, p. 755 – 758, 1979.
- ANDO, T.; YAMAWAKI, J.; KAWATE, T.; SUMI, S.; HANAFUSA, T. Fluoride salts on alumina as reagents for alkylation of phenols and alcohols. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 55, n. 8, p. 2502 – 2504, 1982.
- APSIMON, J.W.; HOOPER, J.W.; LAISHES, B.A. Potassium fluoride catalyzed reactions between malononitrile and α,β -unsaturated ketones. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 48, p. 3064 – 3075, 1970.
- ARENA, J. M. Poisoning, **Toxicology, Symptoms, Treatments**. Springfield: Charles Thomas Publisher, 1979, p. 133.
- BAKER, R.; NOBBS, M. S. Palladium catalyzed reaction of oximes with butadiene. **Tetrahedron Letters**, v. 18, n. 42, p. 3759 – 3760, 1977.
- BANDINI, M.; COZZI, P. G. GIACOMINI, M.; MELCHOIRRE, P.; SELVA, S.; RONICHI, A. U. Sequential one-pot InBr 3-catalyzed 1,4- then 1,2-nucleophilic addition to enones. **Journal Organic Chemistry**, v. 67, n. 11, p. 3700–3704, 2002.
- BARBOZA, J.C.S.; SERRA, A.A. Ultra-Som I: Influência do Ultra-Som na Química, **Química Nova**, v. 15, n. 4, p. 302 - 315, 1992.
- BLASS, B. E. KF/Al₂O₃ Mediated Organic Synthesis. **Tetrahedron**, v. 58, n. 46, p. 9301 – 9320, 2002.

BONNETT, R.; CLARK, V.M.; GIDDEY, A.; TODD, A. Experiments towards the synthesis of corrins. Part I. The preparation and reactions of pyrrolines. **Journal of Chemical Society**, p. 2087 – 2093, 1959.

BORUAH, M.; KONWAR, D.; SHARMA, S. D. $\text{KF/Al}_2\text{O}_3$ Mediated 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides: A novel and Convenient procedure for the synthesis of highly substituted purolidines. **Tetrahedron Letters**, v. 48, n.26, p. 4535 - 4537, 2007.

BRABEC, V.; KASPARKOVA, J. Modification of DNA by platinum complexes. Relation to resistance of tumors to platinum antitumor drugs. **Drug resistance Updates**, v. 8, n. 3, p.131 – 146, 2005.

BUEHLER, E. Alkylation of syn- and anti-Benzaldoximes. **Journal Organic Chemistry**, v. 32, p. 261-265, 1967.

BULL, S. D.; DAVIES, S. G.; DOMINGEZ, S. H.; JONES, S.; PRICE, A. J.; SELLERS, T. G. R.; THOMAS, G. R.; SMITH, A. D. J. Diastereoselective [2,3] – sigmatropic rearrangements of lithium N-benzyl-O-alkylhydroxylamides bearing a stereogenic centre adjacent to the migration terminus. **Journal of Chemical Society, Perkin Transaction**, v. 1, p. 2141 – 2140, 2002.

CAYTAN, ELSA; REMAUD, GERALD S.; TENAILLEAU, EVE; AKOKA, SERGE, GS; TENAILLEAU, E; AKOKA, S. Precise and accurate quantitative ^{13}C NMR with reduced experimental time. **Journal Organic Chemistry**, v. 71, n.3, p. 1016–1021, 2007.

CABELLO, J.A.; CAMPELO, J.M.; GARCIA, D.; LUNA, D.; MARINAS, J.M. Knoevenagel condensation in the heterogeneous phase using $\text{AlPO}_4\text{-Al}_2\text{O}_3$ as a new catalyst. **Journal of Organic Chemistry**, v. 49, n. 26, p. 5195 – 5197, 1984.

CHIANG, Y.H. Chlorination of oximes. Reaction and mechanism of the chlorination of oximes in commercial chloroform and methylene chloride. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 36, n. 15, p. 2146 - 2155, 1971.

CHU, Y. C; LAVRENTYEV, A. I.; ROKHLIN, S. I.; BAAKLINI, G. Y.; BHATT., R. T. The ultrasound effect on chemistry reactions. **Journal of American Ceramic Society**, v.78, n. 7, p. 1809 – 1817, 1995.

CLARK, J.H. Fluoride ion as a base in organic synthesis. **Chemical Reviews**, v. 80, p. 429 - 452, 1980.

CLARK, J. H. Green Chemistry: Challenges and opportunities. **Green Chemistry**, n. 1, p. 1 - 8. 1999.

CLARK, J. H.; EMSLEY, J. Proton magnetic resonance studies of fluoride and acetate solutions in glacial acetic acid. The shielding and thermodynamics of strong hydrogen bonds. **Journal of Chemical Society, Dalton Transactions**, n. 20, p. 2154 – 2159, 1973.

CLARK, J. H. Drifluor reagents: Non-Hygroscopic sources of the fluoride ion. **Chemical Communications**, p. 789 – 791, 1978.

CLARK, J. H.; MACQUARRIE, D. J. Catalysis of liquid phase organic reactions using chemically modified mesoporous inorganic solids. **Chemical Communications**, p. 853 – 860, 1998.

CLARK, J. H.; MACQUARRIE, D. J. Supported phenolates as efficient catalysts of the Michael reaction. **Chemical Society Reviews**, v. 25, n. 5, p. 303, 1996.

COPE, A.C.; HAVEN, A.C. Rearrangements of oxime N-Ethers. **Journal of the American Chemical Society**, v. 72, n.11, p. 4896 - 4903, 1950.

COZZI, P.; CARGANICO, G.; FUSAR, D.; GROSSONI, M.; MENICHINCHERI, M.; PINCIROLI, V.; TONANI, R.; VAGHI, F.; SALVATI, P. Imidazol-1-yl and pyridin-3-yl derivatives of 4-phenyl-1,4-dihydropyridines combining Ca^{+2} antagonism and thromboxane A2 synthase inhibition. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 36, n. 20, 2964 – 2972, 1993.

DA SILVA, F. M.; JUNIOR, J. J. Reações orgânicas em meio aquoso. **Química Nova**, v. 24, n. 5, p. 646 – 657, 2001.

DA SILVA, F. M.; GOMES, A. K.; JUNIOR, J. J. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 77, n. 56, p. 624 – 627, 1999.

DAVIDSON, R. S. In Sonochemistry: the Uses of Ultrasonnd in Chemistry. **The Royal Society of Chemistry**, p. 69, 1990.

DAVIES, S. G.; FOX, J. F.; JONES, S.; PRICE, A. J.; SANZ, M. A.; SELLERS, T. G. R.; SMITH, A. D.; TEIXEIRA, F. C.J. The [2,3] Sigmatropic Rearrangement of N-Benzyl-O-allylhydroxylamines, **Cheminform**, v. 15, p. 1757 - 1765, 2002.

DESOIZE, B.; MADOULET, C. Particular aspects of platinum compounds used at present in cancer treatment. **Critical Reviews in Oncology Hematology**, v. 42, p. 317 – 325, 2002.

DONARUMA, L.G.; HELST, W. Z. Synthesis os oximes under ultrasound irradiation. **Organic Reactions**, v. 11, p. 1, 1960.

FRÉCHET, J. M. J. Synthesis and applications of organic polymers as supports and protecting groups. **Tetrahedron**, v. 37, n. 4, p. 663 – 683, 1981.

GE, Y.; HU, L. Microwave assisted deformylation of N-aryl formamide by KF on basic Al_2O_3 . **Tetrahedron Letters**, v. 48, n. 27, p. 4585 – 4588, 2007.

GUERRA, W.; FONTES, A. P. S.; ALMEIDA, M. V.; SILVA, H. Síntese e caracterização de novos complexos de platina (II) com ligantes derivados do furano e nitrofurano. **Química Nova**, v. 28, n. 5, p. 809 – 812, 2005.

GHANNOUM, M.A.; RICE, L.B. Antifungal agents: Mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanism with bacterial resistance. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 12, n. 4, p. 501 – 517, 1999.

GHASSAN, I.; BOUET, G. M.; HALL, I. H.; KHAN, M. A. Stability constants of potent cytotoxic copper (II) complexes with furansemicarbazones in ethanoic solutions. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 81, n. 1-2, p. 29 – 34, 2000.

GIVENS, D. I.; DEBOEVER, J. L.; DEAVILLE, E. R. The principles, practices and some future applications of near infrared spectroscopy for predicting the nutritive value of foods for animals and humans. **Nutrition Research Reviews**, v. 10, n. 1, p. 83 – 114, 1997.

GORDON, I. M.; MASKILL, H. Solvolysis Aqueous 2,2,2-Trifluoroethanol. **Journal of Chemical Society, Perkin Transactions**, v. 2, p. 2059 – 2062, 2001.

GOTO, G.; KAWAKITA, K.; OKUTANI, T.; MIKI, T. An Improved Synthesis of N-Hydroxyamino Acids and Their Esters Using (Z)-2-Furaldehyde Oxime. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 34, p. 3202 - 3207, 1986.

GRIECO, P. A. **Organic synthesis in water**. London: Thompson Science, 1998, v. 2, p. 1 – 278.

HAJIPOUR, A.R.; MAHBOUBGHAH, N. A rapid and convenient synthesis of oximes in dry media under microwave irradiation. **Journal of Chemical Research**, n. 3, p. 228 – 229, 1999.

HAMED, A.; MULLER, E.; JOCHIMS, J. C.; ZSOLNAI, L.; HUTTNER, G. Reactions of 1-oxa-3-azoniabutatriene salts with 1,3-dipoles. **Tetrahedron**, v. 45, n.18, p. 5825 – 5836, 1989.

HAMER, J.; MACALUSO, A. A convenient synthesis of nitrones by N-alkylations of o- trimethylsilyloximes. **Chemical Reviews**, v. 64, p. 473 – 495, 1964.

HARRIS, D. C.; BERTOLUCCI, M. D. **Symmetry and Spectroscopy. An Introduction to Vibrational and Electronic Spectroscopy**. New York: Dover Publications, 1978, p. 1 – 529.

HIDALGO, M.; ECKHAERDT, S. G. J. Development of matrix metalloproteinase inhibitors in cancer therapy. **National Cancer Institute**, v.93, p. 178 – 193, 2001.

HJERESSEN, D. L.; SCHUTT, D. L.; BOESE, J. M., Methods and reagents for green chemistry. **Journal of Chemical Education**, v. 77, p. 1543 – 1547, 2000.

HOLLER, F. J.; SKOOG, D. A.; CROUCH, S. R. **Princípios de Análise Instrumental**. 6. ed. Porto Alegre: Bookman, 2009. 1055 p.

HUG, F.; DAGHRIRI, H.; BEALE, P. Studies on activities, cell uptake and DNA binding of four phenaramineplatinum (II) complexes. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 98, p. 1261 – 1270, 2004.

KABALKA, G. W.; WANG, L.; PAGNI, R. M. Rapid microwave enhanced, solventless desilylation on potassium fluoride doped alumina. **ARKIVOC**, v. 4, p. 5 – 11, 2001.

KAKABADSE, G. **Solvent Problems in Industry**. Cleveland: Elsevier Science, 1984, p. 1 -264.

KATRITZKY, A. R.; ALLIN, S. M. Aquathermolysis: Reactions of organic compounds with superheated water. **Accounts of Chemical Research**, v. 29, n. 8, p. 399 – 406, 1996.

KIASAT, A. R.; KAZEMI, F.; NOURBAKHSH, K. A Clean Conversion of Carbonyl Compounds to Oximes Using Silica Gel Supported Hydroxylamine Hydrochloride. **Synthetic Communications**, v. 179, n. 6, p. 1193 – 1196, 2004.

KING, J. F.; RATHORE, R.; LAM, J. Y. L.; GUO, Z. R.; KLASSEN, D. F. pH optimization of nucleophilic reactions in water. **Journal of American Chemical Society**, v. 114, n. 8, p. 3028 – 3033, 1992.

KOENIG, S. G.; LEONARD, K. A.; LOWE, R. S.; AUSTIN, D. J. Synthesis of 3,4-substituted cyclopentenones via an intramolecular Pauson-Khand reaction of N & unknown linked enynes. **Tetrahedron Letters**, v. 49, p. 3393 – 3394, 2000.

KUKUSHKIN, V.Y.; POMBEIRO, A. J. L. Oxime and oximate metal complexes: unconventional synthesis and reactivity. **Chemical Reviews**, v. 181, n. 29, p. 147 – 175, 1999.

KUPPERMAN, D. S.; KARPLUS, H. B. Ultrasonic wave propagation characteristics of green ceramics. **American Ceramic Society Bulletin**, v. 63, n. 12, p. 1505 – 1509, 1984.

LANE, C. F. Sodium Cyanoborohydride – A Highly Selective Reducing Agent for Organic Function Groups. **Synthesis**, n.3, p. 135 – 146, 1975.

LI, C. H.; CHAN, T. H. Organic reaction in aqueous media, **Journal of chemical Education**, v. 77, n. 6, p. 62-73, 1997.

LIU, K.C.; SHELTON, B.R.; HOW R.K. A particular convenient preparation of benzohydroximinoyl chlorides. **Journal Organic Chemistry**, v. 45, p. 3916 – 3918, 1980.

LORIMER, J. P.; MASON, T. J. Sonochemistry Part 1. The Physical Aspects. **Chemical Society Reviews**, v. 16, p. 239 – 274, 1987.

LUBINEAU, A.; AUGÃO, J.; QUENEAU, Y. Water promoted organic reactions. **Synthesis**, n. 8, p. 741 – 760, 1994.

LUCHE, J. L.; ALLAVENDA, C.; PETRIER, C.; DUPUY, C. Ultrasound in organic synthesis. Mechanistic aspects of the conjugate additions to α -enones in aqueous media. **Tetrahedron Letters**, v. 29, n. 42, p. 5373 – 5374, 1988.

MACIEL, A. M. C ; SERRA, A. A. ; BARBOZA, J. C S. Simples e nova metodologia de obtenção do catalisador $\text{KF/Al}_2\text{O}_3$ utilizando forno de micro-ondas comercial. IN: SICUSP- SIMPÓSIO INTERNACIONAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA USP, 2012, São Paulo.

MCKILLOP, A.; YOUNG, D. W. Organic synthesis using supported reagents. **Synthesis**, n. 6, p. 401 – 422, 1979.

MENDES, B. L. M. **Redução, oxidação e cicloadição de compostos nitrogenados buscando a síntese de intermediários de fármacos**. 2011. 113 f. Dissertação (Mestrado) – Departamento de Engenharia Química, Universidade de São Paulo, Lorena – São Paulo.

MIYABE, H.; MATSUMURA, A.; YOSHIDA, K.; YAMAUCHI, M.; TAKEMOTO, Y. Novel synthesis of o-allylated oxime ethers based on allylic substitution with oximes. **Synlett**, n. 12, p. 2123 – 2126, 2004

MOGHADDAM, F. M.; DOKHTTAIMOORY, S. M.; ISMAILI, H.; BARDAJEE, G. R. $\text{KF/Al}_2\text{O}_3$ mediated N-alkylation of amines and nitrogen heterocycles and S-alkylation of thiols. **Synthetic Communications**, v. 36, p. 3599 - 3607, 2006.

MONAGLE, J. J. Carbodiimides. III. Conversion of Isocyanates to Carbodiimides. Catalyst Studies. **Journal of Organic Chemistry**, v. 27, n. 11, p. 3851 – 3855, 1962.

MOVASSAGH, B.; SHORKI, S. An efficient and convenient $\text{KF/Al}_2\text{O}_3$ mediated synthesis of nitriles from aldehydes. **Tetrahedron Letters**, v. 46, n. 40, p. 6923 – 6925, 2005.

MURAHASHI, S.-I.; MITSUI, H.; WATANABE, T.; ZENKI, S. The reaction of N-mono an N,N-disubstituted hydroxylamines with palladium catalyst. **Tetrahedron Letters**, v. 24, n. 10, p. 1049 – 1052, 1983.

NEELAKANTAN, L.; HARTUNG, W. H., α -Hidroxyamino Nitriles and α -Hydroxyamino Acids. **Journal of Organic Chemistry**, v. 23, n. 7, p. 964 – 967, 1958.

OZAKI, Y.; MCCLURE, W. F.; CHRISTY, A. A. **Near-infrared spectroscopy in food science and technology**. New York: Wiley Inter Science, 2007. 424 p.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. Z.; VYVYAN, J. R. **Introdução à Espectroscopia**. 4. ed. São Paulo: Cengage Learning, 2010. 700 p.

PATAI, S. **The Chemistry of Amides – Synthesis of Amides**. Michigan: Interscience Publication, 1982, v. 25, n. 1 – 2, p. 73 – 85.

PERIN, G.; JACOB, R. G.; BOTTESELLE, G. V.; KUBLIK, E. L.; LENARDÃO, E. J.; CELLA, R.; DOS SANTOS, P. C. S. Clean and Atom-Economic Synthesis of α -phenylselenoacrylonitriles and α -phenylseleno- α,β -unsaturated Esters by Knoevenagel Reaction under Solvent-Free Conditions. **Journal of Brazilian Chemical Society**, v. 16, n. 4, p. 857-862, 2005.

PETERS, D. Ultrasound in materials reactions. **Journal of Materials Chemistry**, v. 6, p. 1605 – 1618, 1996.

PFEIFFER, P.; BRAUDE, S.; FRITSCH, R.; HALBERSTADT, G.; KIRCHHOFF, G.; KLEBER, J. Nucleophilic Reactions in ethylenic derivatives. **Journal of Sulfur Chemistry**, v. 411, p. 72 – 153, 1916.

POLIAKOFF, M.; FITZPATRICK, J. M.; FARREN, T. R.; ANASTAS, P. T. Green Chemistry: Science and Politics of Change. **Science**, p. 807 – 819, 2002.

POLONSKI, T.; CHIMIAK, A. Nitrones as Intermediates in the Synthesis of N-Hydroxyamino Acid Esters. **Journal of Organic Chemistry**, v. 41, n. 12, p. 2092 – 2095, 1976.

POSNER, G.H. Organic Reactions of Alumina Surface. **Angewandte Chemie International**, v. 17, n. 12, p. 487 – 496, 1978.

PRICE, P. M.; CLARK, J. H.; MACQUARRIE, D. J. Green Chemistry, the chemical challenges of new millennium. Modified silicas for the clean technology. **Journal of Chemical Society, Dalton Transaction**, p. 101 – 110, 2000.

PUNTEL, G., **Análise das Propriedades Antioxidantes das Oximas 3-(Fenil Hidrazona) Butano-2-ona e Butano-2,3-Dioxetosemicarbazona**. 2008. 94 f. Dissertação (Mestrado Bioquímica Toxicologia) – Departamento de Bioquímica Toxicológica, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Catarina – RS.

RAMALINGAN, C.; PARK, Y. T.; KLABIAN, S. Synthesis, stereochemistry and antimicrobial evaluation of substituted piperidin-4-one oxime ethers. **European Journal Medicinal Chemistry**, v. 41, n. 6, p. 683 – 696, 2006.

RANU, C. B.; DEY, S. S.; SAMANTA, S. Indium (III) chloride–catalyzed Michael addition of thiols to chalcones: A remarkable effect. **Arkivoc**, v. 3, p. 44 – 50, 2004.

RAO, C. G. Facile Hydration of Nitriles to amides using potassium fluoride on alumina. **Synthetic Communications**, v. 12, n. 3, p. 177 – 181, 1982.

ROSA, R. R. D. **Síntese de Isoxazóis a partir de Δ^2 – Isoxazolinas**. Porto Alegre: Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2011. 56 f. Trabalho de conclusão.

RUPE, H.; WITTWER, R. Experiments towards the synthesis of corrins. **Helvetica Chimica Acta**, v. 5, n. 2, p. 217 – 220, 1922.

SANDLER, S.R.; KARO, W. **Organic Functional Group Preparations**. New York: Academic Press, 1989, v. 3, p. 482.

SCHMITTLING, E. A.; SAWYER, S.S. Selective desilylation of tert-butyltrimethylsilyl ether of phenols using potassium fluoride-alumina and ultrasound. **Tetrahedron Letters**, v. 32, p. 7207-7210, 1991.

SCHOENEWALDT, E.F.; KINEL, R.B.; DAVIS, P. Improved Synthesis of anti-Benzaldoxime. **The Journal of Organic Chemistry**, n. 33, p. 4270-4272, 1968.

SCHUSTER, H.; CHIODINI, P. L. Parasitic infections of the intestine. **Current Opinion Infectious Diseases**, v.14, n. 5, p. 587 – 591, 2001.

SHEEHAN, D.J.; HITCHCOCK, C.A.; SIBLEY, C.M. Current and emerging azole antifungal agents. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 12, n. 1, p. 40–79, 1999.

SHONO, T.; MATSUMURA, Y.; INOUE, K. Syntheses of optically active piperidine and pyrrolidine alkaloids from L-lysine, L-ornithine, or L-proline using anodic oxidation as key steps. **Journal of Organic Chemistry**, n. 51, p. 2590 – 2592, 1986.

SILVA, M. S.; LARA, R. G.; MARCZEWSKI, J. M.; JACOB, R. G.; LENARDÃO, E. J.; PERIN, G. Synthesis of vinyl sulfides via hydrothiolation of alkynes using $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{KF}$ under solvent free conditions. **Tetrahedron Letters**, v. 49, n. 12, p. 1927 – 1930, 2008.

SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, G. C., MORRILL, T. C. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 5. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 1994.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. Rio de Janeiro: LTC, 2000.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. 7. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2007.

SMITH, P.A.S.; ROBERTSON, J.E., Some Factors Affecting the Site of Alkylation of Oxime Salts. **Journal of the American Chemical Society**, n. 84, p. 1197 – 1204, 1962.

SUZUKI, O.; HASHIGUCHI, Y.; INOUE, S.; SATO, K. Allylation of active methylene compounds with allyl oxime carbonates catalyzed by Pd (0). **Chemical Letters**, v. 17, p. 291 – 294, 1988.

SUSLICK, K. S.; DIDENKO, Y.; FANG, M. M.; HYEON, T.; KOLBECK, K. J.; MCNAMARA, W. B. III; MDLELENI, M. M.; WONG, M. **Acoustic Cavitation and Its Chemical Consequences**. Urbana: The Royal Society, 1999. v. 357, p. 335 - 353.

SUSLICK, K. S. Yearbook of Science and the Future Encyclopedia Britannia, **Scientific American**, p. 139, 1994.

SUSLICK, K. S. The Chemical Effects of Ultrasound. **Scientific American**, v. 2, p. 80 - 86, 1989.

THORNTON, J. Implementing green chemistry. An environmental policy for sustainability. **Pure and Applied Chemistry**, v. 73, p. 1231 – 1236, 2001.

TORSSELL, K.B.G. **Organic Nitro Chemistry Series. Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis. Novel Strategies in Synthesis.** New York: VCH Publishers, 1988.

TROST, B. M. ; FLEMING, I. **Inter Molecular 1,3 dipolar cycloaddition.** New York : Comprehensive organic synthesis, 1991. p. 1069 – 1109.

TUFARIELLO, J. J. Alkaloids from nitrones. **Accounts of Chemical Society**, v. 12, p. 396 – 403, 1979.

TUFARIELLO, J. J.; PADWA, A. 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry. **Accounts of Chemical Society**, v. 2, p. 83 – 168, 1984.

TUNDO, P.; ANASTAS P.; BLACK, D. S.; BREEN, J.; COLLINS, T.; MEMOLI, S.; MIYAMOTO, J.; POLYAKOFF, M.; TUMAS, W. Synthetic pathways and processes in green chemistry. **Pure and Applied Chemistry**, v. 72, p. 1207 – 1228, 2000.

UTZINGER, G.E.; REGENASS, F.A. N-Arylnitrone. **Helvetica Chimica Acta**, v. 37, p. 1892, 1954.

VILLEMIN, D. Stereo selective enolization of methyl dithiopropionate by adsorption on potassium fluoride-alumina. **Journal of Chemical Society, Chemical Communications**, v. 13, p. 870, 1985.

VILLEMIN, D.; RICARD, M. Activation of weakly acidic carbon-hydrogen bonds by adsorption on potassium fluoride-alumina. **Tetrahedron Letters**, v. 25, n.10, p. 1059 – 1060, 1984.

VOGEL A. I. **Análise Química Quantitativa.** 6. ed. Rio de Janeiro: Editora LTC, 2011.

WANG, X.S.; SHI, D.Q.; TU, S.J. Synthesis of 3-aryl-3-(5,5-dimethyl-3-hydroxycyclohex-2-ene-1-one-2-yl) propionamide derivatives catalyzed by KF-Al₂O₃. **Chinese Journal of Organic Chemistry**, n. 22, p. 909, 2002.

WANG, X.S.; SHI, D.Q.; TU, S.J. Synthesis of 3,4-dihydro-2H-pyrano[3,2-h]quinoline derivatives catalyzed by KF-Al₂O₃. **Chinese Journal of Organic Chemistry**, n. 23, p. 210, 2003.

WANG, X.S.; SHI, D.Q.; TU, S.J. Michael addition reaction of malononitrile and α,β -unsaturated ketones catalyzed by KF/Al₂O₃. **Chinese Journal of Chemistry**, v. 22, n. 2, p. 122 – 125, 2004.

WEINSTOCK, L. M.; STEVENSON, J. M.; TOMELLINI, S. A.; PAN, S.; UTNE, T.; JOHNSON, R. B.; REINHOLD, D. F. Characterization of the actual catalytic agent in potassium fluoride on activated alumina systems. **Tetrahedron Letters**, v. 27, n. 33, p. 3845 – 3848, 1986.

WHEELER, O.H.; GORE, P.H. Absorption Spectra of Azo and Related Compounds – Substituted Phenylnitrones. **Journal of the American Chemical Society**, n. 78, p. 3363 – 3366, 1956.

WILLIE, A. B. **Manual de espectroscopia vibracional**. São Paulo: McGraw-Hill, 1989. p.221 – 229.

WOOTEN, A.; CARROL, P.J.; MAESTRI, A. G., WAISH, P. J. Unprecedented Alkene Complex of Zinc(II): Structures and Bonding of Divinylzinc Complexed. **Journal of American Chemical Society**, v. 128, n. 14, p. 4624 – 4631, 2006.

YADAV, V. K.; BADU, K. G.; MITTAL, M. KF/Al₂O₃ is an efficient solid supported reagent for the cetylation of amines, alcohols and phenols. Impeding effect of the solvent on the reaction rate. **Tetrahedron**, v. 57, n. 32, p. 7047 – 7051, 2001.

YAMADA, T.; GOTO, K.; MITSUDA, Y.; TSUJI, J. O-allyl ether as a new protective group for oximes and its palladium-catalyzed deprotection. **Tetrahedron Letters**, v. 28, p. 4557 – 4560, 1987.

YAMAWAKI, J.; ANDO, T.; HANAFUSA, T. N-Alkylation of amides and N-heterocycles with potassium fluoride on alumina. **Chemical Letters**, v. 8, p. 1143 – 1146, 1981.

YAMAWAKI, J.; KAWATE, T.; ANDO, T.; HANAFUSA, T. Potassium fluoride on alumina, an efficient solid base for elimination, addition and condensation. **Bulletin of Chemical Society of Japan**, v. 56, p. 1885 – 1886, 1983.

ZAHOUILY, M.; ABROUKI, Y.; RAYADH, A.; SEBTI, S.; DHIMANE, H.; DAVID, M. Fluorapatite: Efficient catalyst for the Michael addition. **Tetrahedron Letters**, v. 44, p. 2463 – 2465, 2003.

ZANG, C. X.; LIPPARD, S. J. New metal complexes as potential therapeutics. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 7, p. 481 – 489, 2003.

ZHUKOVSKAYA, N. A.; DIKUSAR, E. A. O-Acyl Derivates of Cyclopentanone and Cycloheptanone Oximes. **Russian Journal of Organic Chemistry**, v. 46, n.2, p. 180 – 185, 2010.