

REDUÇÃO DE AMIDAS HALOGENADAS

Antonio Flavio C. Alcântara, Dorila Piló-Veloso

Departamento de Química - Instituto de Ciências Exatas - Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte - MG

David Lee Nelson

Departamento de Bioquímica-Imunologia - Instituto de Ciências Biológicas - Universidade Federal de Minas Gerais - Belo Horizonte - MG

Recebido em 31/7/92; cópia revisada em 17/11/92

Various methods for the reduction of haloamides are discussed with special reference to the use of lithium aluminum hydride, sodium borohydride, alane, diborane, their substituted analogs, catalytic hydrogenation and other reducing agents. Emphasis is given to the possible occurrence of hydrogenolysis of carbon-halogen bonds in haloamides and to the conditions which favor reduction of the amide group to haloamines, rather than hydrogenolysis.

Keywords: reduction; amides; haloamides.

INTRODUÇÃO

O grupo amida está presente na constituição química de proteínas, enzimas e muitas substâncias biologicamente ativas. Além do mais, as amidas também são, comumente, intermediárias de sínteses orgânicas, o que torna importante o estudo de sua reatividade.

As amidas, por reações de redução, podem sofrer hidrogenólise das ligações carbono-oxigênio e carbono-nitrogênio. Os produtos de tais reações são principalmente aminas, aldeídos e álcoois, dependendo do agente redutor e das condições escolhidas. Por outro lado, haloamidas podem ou não sofrer hidrogenólise da ligação carbono-halogênio, dependendo da natureza do redutor. Este trabalho faz uma revisão sobre a redução de amidas de diferentes tipos e de haloamidas, levando em conta a possibilidade de hidrogenólise da ligação carbono-halogênio nestas últimas.

PRINCIPAIS AGENTES REDUTORES NUCLEOFÍLICOS DE AMIDAS

a. Reduções por Aluminoidreto de Lítio (AHL)

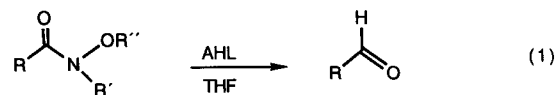
O AHL, por ser um poderoso agente redutor, tem sido muito empregado em redução não-seletiva de amidas.¹ Sua utilização se restringe a meios apróticos, em solventes tais como hidrocarbonetos, éteres (éter etílico - EE, THF e diglima), aminas terciárias e diclorometano,² os quais não causam nenhuma variação aparente em seu poder redutor.^{3,4}

O rendimento e o produto da redução de amidas por AHL dependem tanto das suas características estruturais estéricas e eletrônicas, quanto das condições do sistema de reação.⁵ Isso porque, no desenvolvimento da reação, forma-se um intermediário tetraédrico que proporciona a quebra da ligação carbono-oxigênio, conduzindo à formação da amina ou, em alguns casos, favorece a reação de competição da quebra da ligação carbono-nitrogênio, levando à formação de um álcool.⁶

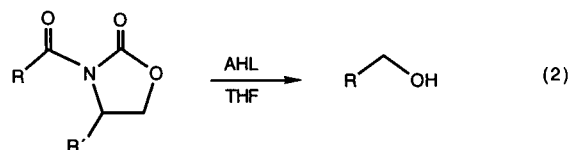
A redução de amidas terciárias a aminas com AHL é muito lenta, com fracos rendimentos, podendo favorecer a quebra da ligação carbono-nitrogênio com conseqüente formação competitiva de álcool.⁷ A redução de amidas secundárias é dificultada pela formação de complexos insolúveis entre o redutor e a amina produzida,⁸ mas pode favorecer a formação de

aldeídos.⁹ Já a reação de amidas primárias com AHL é relativamente rápida e mais eficiente para produzir aminas. Entretanto, nesse caso, o uso de quantidades insuficientes de redutor pode resultar na formação de nitrila como produto principal, através de desidratação.¹⁰

A redução de N-alcoxi-amidas por AHL fornece eficientemente e rapidamente aldeídos como produtos de reação,¹¹ conforme Equação 1.



Em N-acilouretanas cíclicas, o grupo amida é reduzido a álcool primário por AHL em THF,¹² conforme Equação 2.



A utilização da mistura organolítio e AHL na redução de amidas não foi relatada, apesar do seu emprego para obtenção de aminas secundárias a partir de tioamidas.¹³

O AHL, por ser um redutor nucleofílico forte, apresenta baixo grau de seletividade na redução de amidas halogenadas, proporcionando a hidrogenólise da ligação carbono-halogênio, tanto em substratos aromáticos, quanto em alifáticos.¹⁴ Acredita-se que a redução de haletos de alquila primários e secundários por AHL em EE envolva um mecanismo típico S_N2. A reação segue cinética de segunda ordem e se processa com inversão de configuração no centro de reação. Sua velocidade decresce na ordem: primários > secundários > terciários.¹⁵ Entretanto, AHL é de pouca utilidade para a redução de haletos terciários e de alguns haletos secundários que podem sofrer fácil eliminação. Em tais casos, o produto é preferencialmente uma olefina.¹⁶

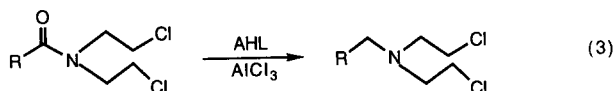
O AHL pode também propiciar reações por processo de transferência de elétrons, sem se saber se estes constituem o

processo principal. A desalogenação de haletos de alquila em substratos aromáticos por AHL via processos radicalares tem sido observada quando a reação é iniciada radicalmente.¹⁷

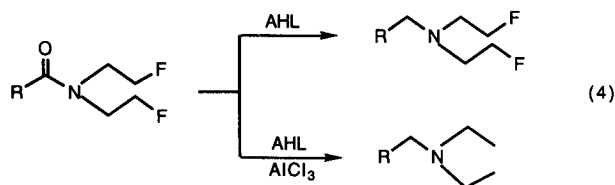
A não-seletividade na redução de amidas contendo grupos haletos de alquila foi observada durante uma tentativa de redução de substâncias contendo grupos α -flúor, α -bromo, sulfonila e, inclusive, trifluorometila, que sofrem hidrogenólise completa.¹⁸ Observa-se a fácil hidrogenólise da ligação carbono-flúor quando se utiliza AHL em THF sob refluxo, e mesmo à temperatura ambiente por 24 horas, para várias α -fluoretanamidas. Nas mesmas condições, também ocorre hidrogenólise em ω -fluoronitrilas com cadeias menores que cinco átomos de carbono.¹⁹ Em condições mais brandas (0 °C, por 30 minutos), pode-se evitar a hidrogenólise da ligação carbono-cloro em ácidos α -clorocarboxílicos, mas os rendimentos da formação de álcoois halogenados se situam em torno de 50%.²⁰

Uma tentativa de se suavizar as condições de redução de amidas envolve a adição no meio de reação de ácidos de Lewis, tal como cloreto de alumínio. Objetiva-se assim, ativar o oxigênio do grupo amida para a redução pelo ânion aluminoidreto.

Entretanto, verifica-se que o resultado final envolve prioritariamente a hidrogenólise da ligação carbono-halogênio.^{18,19} Em alguns casos, amidas halogenadas podem ser reduzidas, sem ocorrer hidrogenólise da ligação carbono-cloro, por AHL e cloreto de alumínio,²¹ conforme Equação 3.



Quando o substrato apresenta flúor no lugar de cloro, ocorre a hidrogenólise ao se adicionar cloreto de alumínio. Sem a adição de cloreto de alumínio, ocorre a redução apenas da amida,²² conforme Equação 4.



Uma outra alternativa para diminuir o poder redutor do ânion aluminoidreto e aumentar seu grau de seletividade é substituir o lítio por sódio. A consequente formação e utilização de aluminoidreto de sódio, entretanto, não evita a hidrogenólise da ligação carbono-halogênio. A reação ocorre em poucas horas, em THF, à temperatura ambiente.^{23,24} Mesmo a troca de hidrogênio por deutério ou trítio no AHL também não diminui a hidrogenólise da ligação carbono-halogênio.²⁵ Um resumo destas reações é apresentado na Tabela 1.

b. Reduções por Boroidreto de Sódio (BHS)

Um agente redutor mais brando do que AHL é o BHS, que também atua via ataque nucleofílico ao sítio molecular de maior deficiência de elétrons. Por apresentar menor poder redutor do que o AHL, deveria ser mais indicado para evitar a hidrogenólise em haloamidas. Entretanto, apesar de reduzir oxazinas fluoradas a α -fluoraldeídos,²⁶ tem-se observado a ocorrência preferencial da hidrogenólise da ligação carbono-halogênio em α -halocetonas.²⁷ Quando empregado em sulfóxido de dimetila-tetrametilenossulfona, reduz grupos haletos de alquila presentes em ácidos carboxílicos e seus derivados.²⁸

A utilização de BHS em solventes tais como água, metanol, etanol e aminas, favorece facilmente a hidrogenólise de haletos secundários e terciários, fornecendo hidrocarbonetos. A reação parece envolver a captura do íon carbônio formado na solvólise pelo ânion boroidreto.²⁸ Isso ocorre porque essas condições favorecem predominantemente reações do tipo S_N1 . Em meios apróticos e/ou não-iônicos, contudo, como as condições são predominantemente favoráveis à reações do tipo S_N2 , ocorre preferencialmente a desidroalogenação dos haletos de alquila,¹⁶ apesar dessa reação ocorrer muito mais lentamente do que quando se utiliza AHL.²⁴

Quando empregado isoladamente, a frio, o BHS não reduz amidas a aminas.²⁹ Por exemplo, não se observa redução de amidas primárias por BHS em diglima à temperatura ambiente. Entretanto, esse sistema sob refluxo produz nitrila como produto principal.¹⁰ Por ser relativamente estável em solventes próticos, a aplicação de BHS para reduções seletivas é favorecida em relação ao AHL. Quando em solução em *t*-butanol ou metanol, o BHS é capaz de reduzir δ -lactamas terciárias a aminas, o mesmo não acontecendo com amidas.^{30,31}

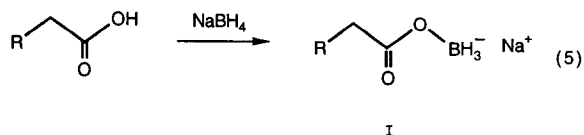
Na redução de ácidos carboxílicos por BHS em diglima, observa-se a formação de intermediários aciloxiboroidretos de sódio.⁸ Esse, que está descrito na Equação 5, provavelmente é o redutor efetivo.³

Tabela 1. Produtos de reação de redução de haloamidas utilizando aluminoidreto de metal.

Substrato	Redutor	Produto (1)	Hidrogenólise de R-X (2)	Ref.
amida 1 ^a	AHL	amina ou nitrila	sim	10
amida 2 ^a	AHL	amina e aldeído	sim	9
amida 3 ^a	AHL	amina e álcool	sim	6,7
N-alcoxiamida	AHL	aldeído	sim	11
Tioamida 2 ^a	RLi:AHL	amina	sim	13
N-cloroamida	AHL:AlCl ₃	cloroamina	não	21
N-fluoramida	AHL:AlCl ₃	amina	sim	22
haloamida	NaAlH ₄	amina	sim	23
haloamida	LiAlD ₄	amina	sim	25
haloamida	LiAlT ₄	amina	sim	25

(1) Caso haja mais de um produto, a ordem citada reflete a ordem proporcional de obtenção dos produtos.

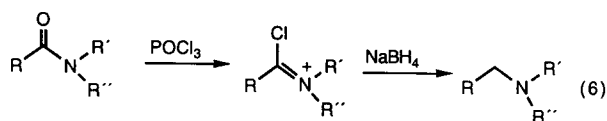
(2) A atribuição "sim" ou "não" indica respectivamente a possibilidade ou não de ocorrência de hidrogenólise de ligação carbono-halogênio anterior ou concomitante à redução do grupo amida em haloamidas.



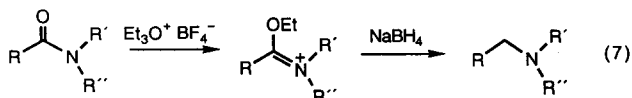
O derivado de I, formado quando se utiliza ácido propiônico e BHS, tem sido muito empregado em reduções de amidas. O procedimento é operacionalmente simples, altamente seletivo e eficiente.³² Nessa mistura, amidas primárias e secundárias foram reduzidas muito facilmente com bons rendimentos, empregando-se THF ou dioxano como solvente. A reação com amidas terciárias, nas mesmas condições, apresenta baixo rendimento. Para estas últimas, entretanto, bons rendimentos foram obtidos quando ácido trifluoroacético foi utilizado no lugar do ácido propiônico.³³ Dentre os acetoxiboroidretos formados, o monoacetoxiboroidreto de sódio tem sido o mais largamente utilizado para a redução de amidas,³⁴ enquanto também favoreça a alquilação da amina formada.³²

Outro sistema redutor descrito é composto de BHS, ácido metanossulfônico e sulfóxido de dimetila. A utilização de tal mistura fornece resultados similares ao método de redução de amidas por BHS em dioxano na presença de ácido acético ou trifluoroacético. Amidas substituídas ou não-substituídas, tanto aromáticas quanto alifáticas, podem ser reduzidas às respectivas aminas com rendimentos variando de 68 a 84%.⁸ A vantagem da utilização do sulfóxido de dimetila como solvente advém da atenuação da velocidade de decomposição do redutor que sempre ocorre em meio ácido prótico. Assim, pode-se utilizar BHS em reduções que não seriam possíveis em solventes hidroxílicos. Ao utilizar este método, um excesso do redutor deve ser usado, pois, uma certa quantidade de íons tetra-hidrobórato é complexada com amina formada.

A reação de amidas com oxiclureto de fósforo seguida da adição de BHS, resulta na formação de aminas (Equação 6).^{30a} O agente redutor real dessa reação pode ser o diborano (DB) e não o BHS, já que o DB pode ser gerado pela adição de BHS a oxiclureto de fósforo. A adição de piridina catalisa a reação, por aumentar a velocidade de formação de intermediário imino. Em contrapartida, a presença de piridina no meio pode ainda promover reações de dimerização.^{7,8}



A reação de amidas secundárias e terciárias com tetrafluoroborato de trietiloxônio em diclorometano fornece um fluoborato de imino-éter com excelente rendimento.³⁵ Esse intermediário é reduzido pela adição de solução de BHS em etanol, favorecendo formação da respectiva amina, conforme Equação 7.



Mas, a hidrogenólise da ligação carbono-halogênio pode ocorrer, já que a etapa de redução por BHS é lenta, levando cerca de 18 horas.³⁵

A capacidade redutora dos boroidretos é influenciada pelo cátion do metal presente no sal. Assim, boroidreto de lítio tem capacidade redutora maior do que BHS e este, por sua vez, maior do que boroidreto de potássio.³⁶ Entretanto, boroidreto de lítio em THF, que reduz lentamente ésteres e outros

compostos carbonílicos e carboxílicos, não reduz amidas.^{1a,37}

A adição de cloreto de alumínio anidro, por suas propriedades ácidas, aumenta consideravelmente o poder redutor do BHS em diglima, reduzindo facilmente amidas terciárias e algumas amidas de cadeia aberta.³¹ Entretanto, esse sistema não é eficiente na redução de amidas primárias.³⁶ Também o emprego de cloreto de alumínio é limitado devido à sua baixa solubilidade em solventes apolares e por ser um sólido que sublima.³⁸ Além do que, a mistura BHS e cloreto de alumínio favorece a redução de grupos haletos de alquila, mesmo à temperatura ambiente.^{30c,d} A substituição desse ácido por outros, tais como cloreto de gálio ou cloretos de titânio, também favorece a reação de desalogenação.³⁶

A combinação de BHS com tetracloreto de titânio, tetracloreto de estanho ou dicloreto de cobalto tem sido empregada na redução de amidas a aminas.³⁹ Amidas primárias e secundárias são reduzidas a aminas por BHS e dicloreto de cobalto. Amidas terciárias não são reduzidas por essa mistura, mesmo sob refluxo em dioxano ou em solventes hidroxílicos. A presença de grupos eletronegativos no carbono alfa das amidas primárias e secundárias, assim como, a presença de grupos N-alkil-substituintes nestas últimas, reduz drasticamente o rendimento da reação.⁴⁰

Na utilização de redutores contendo selênio, tem sido observada a redução de amidas terciárias por dibrometo de bis-(2-bromoetil)selênio e BHS ou dibrometo de dietilselênio em THF-aminas e BHS. Entretanto, amidas primárias e secundárias não são reduzidas.^{39b} Outros haletos de dialquilselênio com BHS têm sido estudados para redução de amidas, observando-se que o poder de redução segue a ordem de: I > Br > Cl.⁴¹ As reduções com BHS são resumidas na Tabela 2.

c. Redução por Boroidretos Substituídos

Boroidretos alkil ou aril-substituídos têm sido sintetizados e, em grande número, tornaram-se altamente atrativos como agentes redutores. Os cianoboroidretos são agentes redutores mais brandos e seletivos do que o BHS, devido à presença do grupo ciano, que é receptor de elétrons, entretanto, geralmente reduzem haletos de alquila.^{1a,42} O cianoboroidreto de tetrabutilamônio é um redutor suave, reduzindo apenas brometos de alquila e iodetos primários, mas não reduz amidas.⁴³ Cianoboroidreto de sódio, em princípio, pode reduzir ligações "pi" polarizáveis; contudo, reduz haletos de alquila preferencialmente aos grupos amida presentes na molécula,³ prejudicando a redução destes últimos que não ocorre eficientemente.^{1a} Já o cianoboroidreto de lítio reduz amidas, mas, a presença da amina formada na reação pode provocar a aminação dos componentes da mistura de reação, produzindo uma série de produtos competitivos.⁴⁴ Os aminoboroidretos de sódio podem também provocar a hidrogenólise da ligação carbono-halogênio.²⁸

Os monoalkilboroidretos de lítio reduzem certos compostos carbonílicos; entretanto, amidas são dificilmente reduzidas por esses reagentes. O n-butilboroidreto de lítio, por exemplo, é pouco reativo quando empregado na redução de amidas.⁴⁵

Os dialquilboroidretos de sódio reduzem amidas, favorecendo a formação de aminas e/ou álcoois, dependendo do grau de N-substituição. Assim, na redução com dialquilboroidretos de sódio, as amidas primárias são reduzidas a aminas, as amidas secundárias são inertes e as amidas terciárias fornecem misturas de aminas e álcoois.⁴⁶

Os trialquilboroidretos, por apresentarem somente uma ligação boro-hidrogênio e devido à influência dos grupos alkilas, são agentes redutores muito poderosos. Entretanto, não são eficientes na redução de amidas a aminas. As reduções de amidas terciárias com trietilboroidreto de lítio procedem como quebra de ligação carbono-nitrogênio, resultando na obtenção de álcool.^{3,47} O trifenilboroidreto de potássio apresenta com-

Tabela 2. Produtos de reação de redução de haloamidas utilizando boroidreto de metal.

Substrato	Redutor	Produto	Hidrogenólise de R-X (1)	Ref.
amida	BHS	amida	sim	29
amida	BHS:SOMe ₂ : SO ₂ (-CH ₂ C ₂ H ₄ CH ₂ -)	amina	sim	28
amida 1 ^a	BHS:diglima	nitrila	sim	10
-lactama	BHS:ROH	amina	sim	30,31
amida	BHS:ROH	amida	sim	30,31
amida 1 ^a ,2 ^a	BHS:RCO ₂ H	amina	sim	32
amida 3 ^a	BHS:CF ₃ CO ₂ H	amina	sim	33
amida	BHS:SOMe ₂ MeSO ₂ OH	amina	parcial	8
amida	POCl ₃ :BHS	amina	sim	30a
amida 2 ^a ,3 ^a	BHS:OEt ₃ BF ₄	amina	sim	35
amida	LiBH ₄	amida	sim	37
amida	KBH ₄	amida	sim	36
amida 3 ^a	BHS:MCl ₃ (M= Al,Ga)	amina	sim	31,36
amida 1 ^a	BHS:AlCl ₃	amida	sim	36
amida 1 ^a ,2 ^a	BHS:CoCl ₂	amina	sim	40
amida	BHS:TiCl ₄	amina	sim	39
	BHS: SnCl ₂			
amida 3 ^a	BHS:SeR ₂ Br ₂	amina	sim	41

(1) A atribuição "parcial" indica uma mistura de produto halogenado e não halogenado após ter ocorrido a redução do grupo amida.

Tabela 3. Produtos de reação de redução de haloamidas utilizando boroidretos substituídos.

Substrato	Redutor	Produto	Hidrogenólise de R-X	Ref.
amida	NaBH ₃ CN	amina	sim	3
amida	LiBH ₃ CN	amina	sim	44
amida	LiBRH ₃	amina	sim	45
amida 1 ^a	NaBR ₂ H ₂	amina	sim	46
amida 3 ^a	NaBR ₂ H ₂	amina	sim	46
		álcool		
amida 3 ^a	LiBR ₃ H	álcool	sim	47
amida 3 ^a	KBPh ₃ H	álcool	sim	48

portamento idêntico.⁴⁸

Com relação à redução de haloamidas, os alquilboroidretos são espécies redutoras que normalmente provocam a hidrogenólise da ligação carbono-halogênio.^{24,25a,48} A reatividade dessa hidrogenólise é fortemente influenciada pela natureza do solvente. Observa-se que seu poder redutor é decrescente no caso da ordem dos solventes utilizados ser: THF > EE > benzeno. Em THF são mais poderosos do que AHL para desalogenação de haletos de alquila.^{48a} O trietilboroidreto de lítio, da mesma forma que outros trialquilboroidretos de lítio,^{24,49} é um agente redutor com seletividade semelhante ao boroidreto de lítio.^{1a,42} Tabela 3 sumariza as reduções com boroidretos substituídos.

d. Redução por Aluminoidretos Substituídos

Os alcoxilaluminoidretos apresentam propriedades redutoras características, dependentes do substituinte alcoxila, aplicando-se conseqüentemente a reduções seletivas.^{5c} Os trialcoxilaluminoidretos são espécies extremamente nucleofílicas, tendo poder redutor superior ao AHL.^{1a} Assim, o trimetoxialuminoidreto de lítio reduz rapidamente amidas primárias e terci-

árias a aminas.^{4c,d} Essas últimas são reduzidas com maior facilidade. Já o trietoxialuminoidreto de lítio é altamente eficiente para a redução seletiva de amidas a aldeídos.³ Ele reage com amidas terciárias, formando o respectivo álcool.⁴⁸ Reage muito lentamente com amidas primárias, liberando inicialmente apenas um equivalente de hidrogênio molecular, para em seguida promover a redução.⁵⁰

O bis-(2-metoxietoxi)aluminoidreto de sódio pode ser utilizado para redução de amidas,⁵¹ reduzindo quantitativamente haletos de alquila quando a reação ocorre sob refluxo em benzeno, tolueno ou em condições mais brandas, envolvendo poucas horas de reação.²⁴ Por outro lado, o tri-*ter*-butoxialuminoidreto de lítio não reduz amidas,⁵² já que os efeitos estéricos dos grupos *ter*-butóxidos diminuem seu poder redutor. O tri-*ter*-butoxialuminoidreto de sódio apresenta características redutoras semelhantes ao BHS, reduzindo haletos de alquila.⁵³

O di-isobutil-n-butilaluminoidreto de lítio somente reduz amidas terciárias, produzindo misturas de álcool e aldeído.⁴⁹ Outros trialcoxilaluminoidretos de lítio reduzem amidas a aldeídos.⁵⁴ O tri-(dietilamino)aluminoidreto de lítio reduz amida a aldeído como produto principal. A redução de substratos aromáticos é mais fácil e fornece rendimentos melhores

de aldeídos quando comparados a substratos alifáticos.⁵⁵ Esse tipo de redutor não apresenta seletividade na redução de amidas halogenadas; sua capacidade redutora é comparável ao AHL em THF a 25°C para a hidrogenólise de haletos de alquila.^{24,56} Estas reduções são resumidas na Tabela 4.

PRINCIPAIS AGENTES REDUTORES ELETROFÍLICOS DE AMIDAS

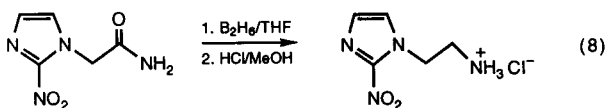
Os hidretos de metal, principalmente alumínio e boro, têm sido muito utilizados na redução de amidas e aminas, apesar de apresentarem um poder redutor mais fraco do que AHL. O borano e o alano iniciam suas reações pelo ataque ao centro de maior densidade eletrônica, devido à deficiência de elétrons na nuvem eletrônica do metal. Sendo assim, exibem um padrão de seletividade muito diferente dos redutores nucleofílicos, podendo ser empregados para redução de amidas que contenham uma vasta gama de outros grupos funcionais na cadeia de carbono.⁵⁷

a. Reduções por Diborano(DB)

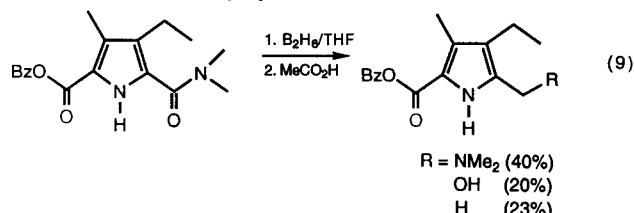
O DB tem sido confirmado como o mais apropriado para reduzir amidas de maneira seletiva. Os solventes mais utilizados para redução são EE, THF, éteres de glicóis, aminas terciárias e sulfeto de dimetila que formam adutos relativamente estáveis com o borano, aumentando assim a velocidade de reação.⁵⁸

Os complexos amino-borano apresentam propriedades físicas e químicas peculiares, com reatividade muito diferente do DB, constituindo-se uma fonte alternativa para hidroboração. Podem ser usados água, metanol, etanol, EE, hexano, diclorometano ou tolueno como solventes.^{1a} As soluções de DB em THF e em diclorometano têm reatividades similares em muitas situações, enquanto que, as soluções de DB em sulfeto de dimetila (BMS) são ligeiramente menos reativas.⁵⁹ Apesar de propiciar menor reatividade relativa, o sulfeto de dimetila apresenta certas vantagens sobre o THF: possibilita maior concentração do redutor no meio; forma aduto estável à temperatura ambiente com borano, o qual é solúvel em uma variedade de solventes apróticos, tais como EE, THF, hexano, tolueno, diclorometano e diglima.^{3,60,61}

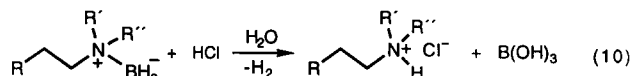
Amidas substituídas ou não-substituídas, aromáticas ou alifáticas, e mesmo amidas cíclicas,⁶² podem ser reduzidas com aduto borano-THF sob refluxo ou em condições relativamente brandas. Em geral, a reação com amidas primárias é mais lenta do que com amidas substituídas,⁶³ sendo que amidas terciárias são as mais reativas.^{6b} A redução seletiva do grupo amida primária é realizada por tratamento prolongado com excesso de borano-THF sob refluxo, conforme Equação 8.



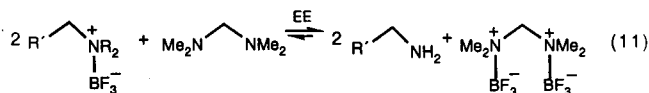
A hidrólise ácida ou básica da mistura de reação fornece a respectiva amina com excelente rendimento.¹⁸ Para uma série de reações de amidas com borano em THF, os rendimentos se situam entre 83 a 98%. Mesmo na redução de amidas aromáticas, normalmente menos reativas do que as amidas alifáticas,⁶⁵ a duração da reação de redução é de poucas horas sob refluxo.^{57,64} Não há relato na literatura pesquisada da ocorrência de quebra competitiva da ligação carbono-nitrogênio de grupo amida nessas reduções,⁷ o que se observa apenas em certas estruturas particulares como pirróis N,N-dissubstituídos,⁶⁶ conforme Equação 9.



Na utilização de DB para redução de amidas substituídas deve-se levar em conta a complexação do redutor com a amina produzida, donde necessita-se de excesso de reagente. Por isso, torna-se necessário a utilização de ácido ou base diluído, para o isolamento da amina relativamente isenta de hidreto, conforme Equação 10 (para o caso de uso de ácido).



Isso é necessário na redução de amidas substituídas, onde ocorre a formação de aduto amino-borano como produto. A utilização de tolueno sob refluxo, evita o emprego de borano adicional para a complexação com o produto formado.⁶⁷ Da mesma forma, a presença de trifluoreto de boro (TFB) no meio de reação possibilita a formação preferencial do aduto amino-TFB e elimina a necessidade do excesso de borano.^{64b} O isolamento do produto livre pode ser conseguido pela adição de tetrametiletilenodiamino(TMEDA), o qual se complexa preferencialmente com o TFB, formando um precipitado muito insolúvel no meio,⁵⁷ conforme Equação 11. A utilização dos outros tri-haletos de boro, embora apresentem maior caráter ácido, é problemática, devido às suas reações com borano.⁶⁸



As propriedades redutoras do DB podem ser incrementadas, e o curso de reação inteiramente modificado pela introdução de quantidades catalíticas de BHS e TFB.³ Isso pode ser também confirmado quando a reação de redução por DB envolve sua produção de forma externa ao sistema. Nesse caso, DB livre de BHS e TFB favorece rendimentos de reação mais

Tabela 4. Produtos de reação de redução de haloamidas utilizando aluminoidretos substituídos.

Substrato	Redutor	Produto	Hidrogenólise de R-X	Ref.
amida 1 ^a ,3 ^a	LiAl(OMe) ₃ H	amina	sim	4
amida 1 ^a ,3 ^a	LiAl(OEt) ₃ H	álcool	sim	50
amida 3 ^a	LiAl(isobut) ₂ (n-but)H	aldeído		
		álcool	sim	49
		aldeído		
amida	LiAl(NEt ₂) ₃ H	aldeído	sim	55

baixos em produtos secundários, quando comparados à reação envolvendo produção *in situ* de DB onde tem-se os reagentes BHS e TFB, fontes de DB, presentes na reação.²³ Assim, a escolha da reação via produção de DB externa ao sistema torna-se um procedimento preferido em relação à produção *in situ*.

A suavidade da reação envolvendo DB, deixa inalterada uma grande variedade de outros grupos funcionais presentes na molécula menos susceptíveis à ação redutora, incluindo anéis aromáticos⁵⁷ e haletos de alquila.^{64b} Assim, tem sido utilizado na redução de amidas halossustituídas para obtenção das respectivas aminas halossustituídas, com excelentes rendimentos.^{5c,6,19,69} Em adição, α -fluorolactamas são reduzidas por BMS a β -fluoraminas cíclicas, em altos rendimentos.⁷⁰

b. Reduções por Alano

Outro redutor eletrofílico importante é o alano, hidreto de alumínio.^{5c} Ele é menos seletivo do que o DB e, em alguns casos, apresenta poder redutor comparável ao AHL.^{1a} Trata-se de redutor muito útil para a redução de amidas terciárias, devido aos altos rendimentos que proporciona para a obtenção de aminas e às velocidades extraordinariamente rápidas de reação. A redução de amidas secundárias é muito mais lenta, podendo ultrapassar 24 horas de reação a 25°C.³ A reação de amidas primárias envolve dois equivalentes de hidreto. O primeiro é consumido rapidamente. O segundo equivalente é consumido muito lentamente. A redução total é ainda muito mais lenta do que no caso das amidas secundárias. Amidas aromáticas são reduzidas mais facilmente do que amidas alifáticas.

Um estudo comparativo da ação redutora do alano, em uma série de grupos funcionais orgânicos, revela considerável diferença de suas características redutoras em relação aos redutores nucleofílicos. Ele constitui um redutor mais forte do que o DB para a redução de amidas. Entretanto, a reação de alano com grupos haletos de alquila é consideravelmente mais lenta do que a reação destes grupos com AHL em THF a 25°C. Assim, pode-se utilizá-lo seletivamente para reduzir grupos funcionais mais reativos, sem afetar significativamente a ligação carbono-halogênio presente na molécula.^{24,71} Tem sido utilizado na redução de ácidos carboxílicos contendo halogênios, sem produzir hidrogenólise.¹⁴

c. Reduções por Boranos e Alanos Substituídos

A introdução de grupos alquilas e outros substituintes no borano ou alano resulta em agentes redutores que retêm as características do sistema matriz. Apesar disso, exibem diferenças no comportamento redutor, demonstrando especialmente uma maior seletividade. Normalmente os alquilboranos reduzem amidas a aldeídos e álcoois.⁷²

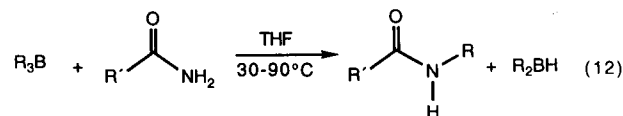
Dialquilboranos, como 9-borobiciclo[3.3.1]nonano, 9-BBN, são agentes redutores seletivos muito brandos, capazes de introduzir controle estérico na redução de cetonas cíclicas. Verifica-se que 9-BBN não reduz amidas primárias, liberando apenas um equivalente de hidrogênio após 48 horas de reação, sem que nenhuma redução posterior seja observada. A reação com amidas terciárias resulta predominantemente em álcoois.^{3,73}

Texilborano (2,3-dimetil-2-butilborano) existe como um dímero em solução de THF. Considerações estruturais e de reatividade mostram tratar-se de uma substância que apresenta características redutoras distintas do DB e disiamilborano (bis-3-metil-2-butilborano), reagindo com amidas primárias e terciárias, proporcionando reações muito lentas. Nesses casos um aldeído é normalmente o produto principal.⁷⁴ Disiamilborano também pode reduzir amidas a aldeídos. Da mesma forma, o catecolborano reduz mais facilmente amidas terciárias do que amidas secundárias.⁷⁵

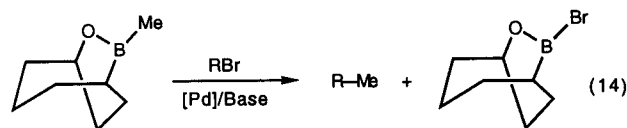
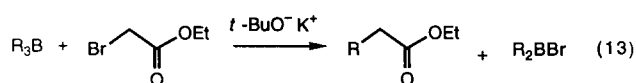
Na reação de disiamilborano com amidas, observou-se que

amidas primárias liberam dois equivalentes de hidrogênio molecular rapidamente. Entretanto, nenhum sinal de redução foi observado. Por outro lado, amidas terciárias reagem moderadamente com esse reagente para consumir um máximo de um equivalente de hidreto, produzindo predominantemente aldeídos.⁷⁶ A formação de aldeído a partir de amida é também obtida pelo emprego de 3-metilbutan-2-ilborano.⁷⁷

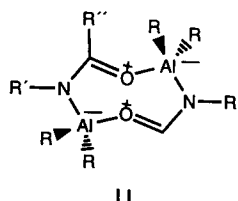
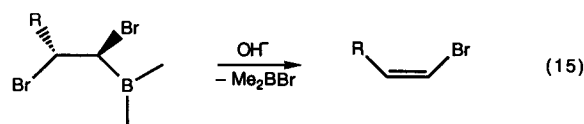
Trialquilboranos reagem com amidas em THF sob aquecimento para formar acilaminodialquilboranos. Reagem, no caso particular de amidas primárias em THF, fornecendo um alcano e um amidoborano sem redução subsequente,⁷⁸ conforme Equação 12.



Certos organoboranos reduzem compostos carbonílicos halogenados sem a hidrogenólise da ligação carbono-halogênio.⁷⁹ Mas, esses redutores não são indicados para redução de amidas a aminas.⁷² Outros organoboranos podem promover facilmente a alquilação de haletos de alquila⁸⁰ contendo grupos carbonílicos, desde que em presença de bases apropriadas,⁸¹ conforme Equações 13 e 14.



Este tipo de reação tem sido observado com α -halocetonas, α -halonitrilas e α -halossulfóxidos,⁸² bem como com outros compostos halogenados.⁸³ A desalogenação de α -haloésteres, nitrilas e compostos carbonílicos por trialquilboranos na presença de 2,6-di-*ter*-butilfenóxido de potássio ocorre facilmente, conduzindo para a formação de produtos alquilados.⁸⁴ A desbromação de α,β -dibromomonoalquilboranos por aquecimento em meio aquoso neutro ou básico tem sido observada,⁸⁵ como mostrado na Equação 15. A reação de trialquilalúminio com amidas normalmente leva à formação de estruturas dimericas (conforme estrutura II), sem redução posterior.⁸⁶



Os compostos organoalúminio, por apresentarem um caráter de ácido de Lewis, podem abstrair ânions haletos de haletos de alquila para gerar um carbocátion.⁸⁷ As reações de hidreto

Tabela 5. Produtos de reação de redução de haloamidas utilizando redutores eletrofilicos.

Substrato	Redutor	Produto	Hidrogenólise de R-X (1)	Ref.
amida	DB	amina	não	62
amida	alano	amina	parcial	3
amida 3ª	9-BBN	álcool	?	73
amida 1ª,3ª	texilborano	aldeído	?	74
amida 3ª	disiamilborano	aldeído	?	76
amida 3ª	catecolborano	aldeído	?	75
amida	3-metilbutan- -2-ilborano	aldeído	?	77
amida	BR ₃	amidoborano	sim	78
amida 2ª	DIBAL	aldeído	sim	89
		amina		
amida 1ª	DIBAL	amina	sim	87

(1) A atribuição “?” indica que a literatura consultada não cita hidrogenólise da ligação carbono-halogênio em haloamidas durante a redução do grupo amida.

Tabela 6. Produtos de reação de redução de haloamidas utilizando hidrogenação catalítica e outros processos de redução.

Substrato	Redutor	Produto	Hidrogenólise de R-X (1)	Ref.
amida alifat.	catalisador de Adkins	amina	sim	90
amida	eletrorredução catodo de Hg,Pb,Cd,Sn	álcool aldeído amina	sim	94
amida	Li, Na, K em THF ou NH ₃	álcool	sim	100
amida 3ª aromat.	SiCl ₃ H	amina	sim	102
amida 2ª aromat.	SiCl ₃ H	amina	sim	102
amida	SiR ₃ H	álcool aldeído	sim	103,106
amida	Me ₃ SiI catodo de Pb	amina álcool aldeído	sim	107
amida	Me ₃ SiI: NCMe	álcool aldeído	sim	108
amida aromat.	MX ₂ e MX ₄ (M=Ti,To,Zr) cond. catal.	amina aldeído	sim	116
amida	SmI ₂	álcool amina	?	118

de dialquilalumínio com haletos orgânicos insaturados ocorrem com redução da insaturação e da ligação carbono-halogênio.⁸⁸ Assim, o hidreto de di-isobutilalumínio (DIBAL) é mais seletivo do que o alano. Entretanto, reduz amidas com hidrogenólise da ligação carbono-nitrogênio.^{1a} Amidas secundárias são reduzidas a aldeídos e aminas por DIBAL, não se observando reduções a álcoois.⁸⁹ Já as amidas primárias são geralmente reduzidas apenas a aminas.⁸⁷ Um resumo destes redutores é apresentado na Tabela 5.

REDUÇÃO POR HIDROGENAÇÃO CATALÍTICA

A hidrogenação catalítica de amidas alifáticas fornece aminas, porém, impurificadas com grande percentagem de produ-

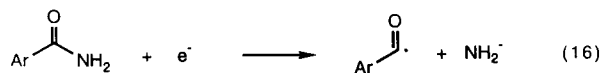
tos competitivos. Em muitos casos, a percentagem do produto desejado é inferior à dos produtos competitivos.⁹⁰ A hidrogenação catalítica de ácidos carboxílicos alifáticos e seus derivados, sob altas pressões e temperaturas na presença de catalisador de Adkins CuO:Cr₂O₃:CrO₃:BaO (42:40:2,5:12), apresenta rendimentos baixos. Nessas condições, a redução de amidas a aminas em solução aquosa apresenta rendimentos entre 2 a 3%. Entretanto, rendimentos melhores são obtidos na ausência de água no meio de reação.⁹¹

Na hidrogenação catalítica de amidas contendo grupos heteroaromáticos por ródio/alumina, somente estes últimos são reduzidos, os grupos amidas permanecem praticamente inertes.⁶¹ A hidrogenação catalítica, apesar da diversificação das condições de reação possíveis, também favorece a hidrogenólise da

ligação carbono-bromo.⁹⁰ A redução de amidas halogenadas por catálise heterogênea, preferencialmente favorece a hidrogenólise da ligação carbono-halogênio na seguinte ordem de reatividade: iodo > bromo > cloro >> flúor.^{64b,93} Estas reações são resumidas na Tabela 6.

OUTROS PROCESSOS DE REDUÇÃO DE AMIDAS

A redução eletroquímica de amidas em catodo de mercúrio, de acordo com as condições experimentais utilizadas, conduz principalmente a álcoois e aldeídos, com rendimentos muito baixos de aminas.⁹⁴ Amidas aromáticas são eletroquimicamente ativas em potenciais catódicos com metais como mercúrio, estanho, chumbo e cádmio, com resultante quebra da ligação carbono-nitrogênio,⁹⁵ conforme Equação 16.



Observa-se que a maior distância do grupo haletos de alquila em relação ao grupo amida em haloamidas diminui o alcance da hidrogenólise da ligação carbono-halogênio. Essa hidrogenólise também é influenciada favoravelmente pelo número de substituintes halogenados presentes no substrato.⁹⁶ As α -cloroamidas são mais resistentes à redução eletroquímica do que as α -bromoamidas,⁹⁷ sofrendo ambas hidrogenólise da ligação carbono-halogênio anterior à redução do grupo amida.⁹⁸

A utilização de lítio, sódio e potássio em THF ou amônia, para redução de compostos carbonílicos, tanto por mecanismo iônico, quanto radicalar, apresenta rendimentos satisfatórios.⁹⁹ No caso das reações das amidas com metal em solução, principalmente sódio-amônia, observa-se formação de sal de amidas primárias e secundárias. Esses sais protegem-nas da redução, embora, em poucos casos, alguns dos respectivos álcoois primários tenham sido obtidos.^{4d,100}

No caso da redução de haletos de alquila utilizando metal em solução, observa-se facilmente quebra de ligação carbono-halogênio.¹⁰¹ A hidrogenólise ocorre devido à alta eletronegatividade do halogênio, proporcionando uma alta estabilidade ao cátion do metal formado. A porção orgânica da molécula freqüentemente produz uma mistura complexa de produtos. No caso exclusivo de α -bromoamidas, o meio favorável à enolização pode levar à desalogenação, formando produtos competitivos.⁹⁹

Compostos carbonílicos são reduzidos por organossilanos através de hidrogenação iônica em meio ácido. Observa-se que triclorossilano reduz amidas aromáticas terciárias com rendimentos variando de 50 a 60%. O rendimento da redução de amidas aromáticas secundárias é menor, devido à formação de produtos competitivos.¹⁰² Com amidas alifáticas, sua importância como redutor é desprezível.¹⁰³ Compostos carbonílicos são reduzidos por organossilanos através de hidrogenação iônica em meio ácido.¹⁰⁴ Embora a redução de compostos contendo carbonilas ocorra por hidrossililação catalisada por íons fluoreto, ela torna-se inoperante no caso das amidas por causa do par de elétrons do nitrogênio,¹⁰⁵ além do que, haletos de alquila também são reduzidos em tais condições¹⁰⁴ por tris(trimetilsilil)silano e trialquilsilanos simples,¹⁰⁶ mesmo em condições que favorecem reações radicalares. A eletrorredução de haletos de alquila na presença de grupos carbonílicos e carboxílicos com iodeto de trimetilsilila, utilizando catodo de chumbo, leva à desalogenação do reagente.¹⁰⁷ A quebra da ligação carbono-nitrogênio de amidas pode ser realizada por iodotrimetilsilano em acetonitrila.¹⁰⁸ Outros derivados do silano têm sido sintetizados para estudos de redução. Nesses casos, a hidrogenólise da ligação carbono-halogênio tem sido

freqüentemente observada.¹⁰⁵

Os teluretos são reagentes poderosos para a redução de vários grupos funcionais, mas tem-se observado que promovem a desalogenação de compostos α -halocarbonílicos.¹⁰⁹ Os hidretos de alquilestanho reduzem α -halocarbonilas tanto em condições radicalares, quanto em condições iônicas. Em condições iônicas tem-se evitado, em alguns casos, a hidrogenólise da ligação carbono-bromo.¹⁰⁷ Em α ou β -haloésteres tem-se observado somente a desalogenação, sendo a desbromação na posição alfa preferencial à desfluoração na posição beta.¹¹⁰ O hidreto de tribulestanho reduz seletivamente haletos de alquila na presença de grupos lactama¹¹¹ e mesmo na presença de grupos amida.¹¹²

A fotorredução de 2,3-dibromoamidas, utilizando complexos de rutênio, leva à desbromação da amida.¹¹³ Amidas alfa-bromadas são somente desalogenadas, sem redução do grupo amida, por liga zinco-prata em THF agitado por radiação ultrassônica.¹¹⁴ Haloamidas são desalogenadas por eletrorredução utilizando-se catodo de mercúrio.¹¹⁵

Os haletos de metal de transição (titânio, tório e zircônio) reduzem cataliticamente amidas aromáticas com hidrogenólise parcial da ligação carbono-nitrogênio. Aminas e aldeídos concorrem como produtos de reação.¹¹⁶ O emprego de diiodeto de samário não reduz amidas terciárias.¹¹⁷ Entretanto, em meio básico, reduz amidas à álcoois, obtendo-se baixos rendimentos de aminas.¹¹⁸ Estes agentes redutores são resumidos na Tabela 6.

CONCLUSÃO

Por este artigo pode-se observar a complexidade da redução de amidas halogenadas. De um modo geral, os agentes redutores de amidas podem também favorecer a hidrogenólise da ligação carbono-halogênio. O volume de trabalhos referentes à redução de amidas ou à redução de haletos de alquila é muito extenso. Entretanto, o estudo da redução de substratos contendo ambos os grupos é muito limitado.

A escolha do redutor para a transformação de haloamidas em haloaminas normalmente se faz observando-se aqueles que reduzem amidas e, concomitantemente, não reduzem grupos haletos de alquila. A influência da presença do grupo haletos de alquila na reatividade para redução do grupo amida, e vice-versa, não tem sido levada em conta para a conveniência da escolha do agente redutor. Em certas condições características de estrutura química, agentes redutores inertes à hidrogenólise de grupos haletos de alquila podem ser ativos em haloamidas. Assim, o desenvolvimento de novos processos e novos agentes redutores, bem como o reestudo da aplicabilidade dos agentes redutores conhecidos de amidas, para redução de haloamidas, torna-se uma fonte de pesquisa com resultados imprevisíveis e interessantes.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico por bolsas de Mestrado e de Doutorado para A. F. C. Alcântara e por bolsas de Pesquisa para D. Piló-Veloso e D. L. Nelson.

REFERÊNCIAS

1. a) Walker, E. R. H.; *Chem. Soc. Rev.* (1976), 5,23; b) Jurczak, J.; Kasprzyk, S.; Salanski, P.; Stankiewicz, T.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1991), 956; c) Munõz, S.; Mallén, J. V.; Nakano, A.; Chem, Z.; Gay, I.; Echegoyen, L.; Gokel, G. W.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1992), 520; d) Pitner, S. B.; Abraham, P.; Joo, Y. J.; Triggle, D. J.; Carroll, F. I.; *J. Chem Soc., Perkin Trans. 1* (1991), 1375.

2. a) Organic Synthesis Coll., Vol.IV, N. Rabjohn, Ed., John Wiley; New York (1967), p.339; b) *ibid.*, p. 354; c) *ibid.*, p. 564; d) Medina, J. C.; Goodnow, T. T.; Bott, S.; Atwood, J. L.; Kaifer, A. E.; Gokel, G. W.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1991), 290.
3. Brown, H. C.; Krishnamurthy, S.; *Tetrahedron* (1967), 35, 567.
4. Um número de explosões tem sido registrado quando se utiliza AHL em THF, diglima ou EE. Nos casos de THF e diglima, a presença de peróxidos nos éteres tem sido citada como causa das explosões. No caso do EE, supõe-se que seja a presença de dióxido de carbono; a) Barbaras, G.; Barbaras, G. D.; Finholt, A. E.; Schlesinger, H. I.; *J. Am. Chem. Soc.* (1948), 70, 877; b) Adams, R. M.; *Chem. Eng. News* (1953), 31, 2334; c) Moffett, R. B.; Aspergren, B. D.; *Chem. Eng. News* (1954), 32, 4328; d) Algustine, R. L. "Reduction - Techniques and Applications in Organic Synthesis", Marcel Dekker; New York (1968).
5. a) Nystrom, R. F.; Berger, C. R. A.; *J. Am. Chem. Soc.* (1958), 80, 2896; b) Brown, H. C.; Weissman, P. M.; *J. Am. Chem. Soc.* (1965), 87, 5614; c) Brown, H. C.; Yoon, N. M.; *J. Am. Chem. Soc.* (1966), 88, 1464.
6. a) Newman, M. S.; Fukunaga, T.; *J. Am. Chem. Soc.* (1960), 82, 693; b) Brown, H. C.; Heim, P.; *J. Org. Chem.* (1973), 38, 912.
7. Brown, H. C.; Heim, P.; *J. Am. Chem. Soc.* (1964), 86, 3566.
8. a) Kuehne, M. E.; Shannon, P. J.; *J. Org. Chem.* (1977), 42, 2082; b) Brown, R. T.; Dauda, B. E. N.; Santos, C. A. M.; *J. Chem. Soc., Chem Commun.* (1991), 825.
9. a) Brown, H. C.; Tsukamoto, A.; *J. Am. Chem. Soc.* (1961), 83, 4549; b) Mahoney, L. R.; *J. Am. Chem. Soc.* (1964), 87, 1089.
10. Ellzey, Jr., S. E.; Mack, C. H.; Connick, Jr., W. J.; *J. Org. Chem.* (1967), 32, 846.
11. a) Garigipati, R. S.; Tschaen, D. M.; Weinreb, S. M.; *J. Am. Chem. Soc.* (1990), 112, 3475; b) Howard, M. H.; Sardina, F. J.; Rapoport, H.; *J. Org. Chem.* (1990), 55, 2829.
12. Clive, D. L. J.; Murthy, K. S. K.; Wee, A. G. H.; Prasad, J. S.; Silva, G. V. J.; Majewski, M.; Anderson, P. C.; Evans, C. F.; Haugen, R. D.; Heerze, L. D.; Barrie, J. R.; *J. Am. Chem. Soc.* (1990), 112, 3018.
13. Tominaga, Y.; Kohra, S.; Hosomi, A.; *Tetrahedron Lett.* (1987), 28, 1529.
14. Yoon, N. M.; Pak, C. S.; Brown, H. C.; Krishnamurthy, S.; Stocky, T. P.; *J. Org. Chem.* (1973), 38, 2786.
15. a) Eliel, E. L.; *J. Am. Chem. Soc.* (1949), 71, 3970; b) Malter, D. J.; Wotiz, J. H.; Hollingsworth, C. A.; *J. Am. Chem. Soc.* (1956), 78, 1311; c) Helmkamp, G. K.; Rickborn, B. F.; *J. Org. Chem.* (1957), 22, 479; d) Brown, H. C.; Tierney, P. A.; *J. Am. Chem. Soc.* (1958), 80, 1552.
16. Bell, H. M.; Brown, H. C.; *J. Am. Chem. Soc.* (1966), 88, 1473.
17. Goh, S. H.; Choy, K. L.; *Tetrahedron Lett.* (1990), 31, 553.
18. Lane, C. F.; *Chem. Rev.* (1976), 76, 773.
19. Papanastassiou, Z. B.; Bruni, R. J.; *J. Org. Chem.* (1964), 29, 2870.
20. "Organic Synthesis", C. H. Heathcock, Ed., John Wiley; New York (1987), Vol. 66, p. 160.
21. a) Pettit, G. R.; Baumann, M. F.; Rangammal, K. N.; *J. Med. Pharm. Chem.* (1962), 5, 800; b) Pettit, G. R.; Blonda, D. S.; Harrington, E. C.; *Can. J. Chem.* (1963), 41, 2962.
22. Pettit, G. R.; Smith, R. L.; *Can. J. Chem.* (1964), 42, 572.
23. Biswas, K. M.; Houghton, L. E.; Jackson, A. H.; *Tetrahedron, Suppl. E* (1966), 261.
24. Krishnamurthy, S.; Brown, H. C.; *J. Org. Chem.* (1980), 45, 849.
25. a) Fort, Jr., R. C.; Stahl, M. H.; Sky, A. F.; *J. Org. Chem.* (1987), 52, 2396; b) Andres, H.; Morimoto, H.; Williams, P. G.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1990), 627; c) Krishnamurthy, S.; Brown, H. C.; *J. Org. Chem.* (1983), 48, 3085.
26. Patrick, T. B.; Hosseini, S.; Bains, S.; *Tetrahedron Lett.* (1990), 31, 179.
27. a) Goto, T.; Kishi, Y.; *Tetrahedron Lett.* (1961), 513; b) Goto, T.; Kishi, Y.; *Nippon Kagaku Zasshi* (1962), 83, 1135. *apud. Chem. Abstr.* (1963), 58, 14059.
28. Silva, R. B. "Alguns Hidretos Metálicos e Boranos Empregados nas Reduções em Síntese Orgânica". Seminário de Mestrado - UFRJ, 1987.
29. a) Houminer, Y.; *J. Org. Chem.* (1975), 40, 1361; b) A redução de compostos contendo grupo carbonila através de reação sólido-sólido com BHS ou com borano-etilenodiamino tem sido realizada; entretanto, a redução de amidas ainda não tem sido conseguida. Toda, F.; Kiyoshige, K.; Yagi, M.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* (1989), 28, 320; c) Toda, F.; Mori, K.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1989), 1245.
30. a) Rahman, A. U.; Basha, A.; Waheed, N.; Ahmed, S.; *Tetrahedron Lett.* (1976), 219; b) Soai, K.; Oyamada, H.; Ookama, A.; *Synth. Commun.* (1982), 12, 463; c) Mandal, S. B.; Giri, V. S.; Pakrashi, S. C.; *Synth. Commun* (1987), 17, 1128; d) Kano, S.; Tanaka, Y.; Sugino, E.; Hibino, S.; *Synthesis* (1980), 695.
31. Mandal, S. B.; Giri, V. S.; Sabeena, M. S.; Pakrashi, S. C.; *J. Org. Chem.* (1988), 53, 4236.
32. Gribble, G. W.; Lord, P. D.; Skotnicki, J.; Dietz, S. E.; Eaton, J. T.; Johnson, J. L.; *J. Am. Chem. Soc.* (1974), 96, 7812.
33. Umino, N.; Iwakuma, T.; Itoh, N.; *Tetrahedron Lett.* (1976), 763.
34. Nieminen, T. E. A.; Hase, T. A.; *Tetrahedron Lett.* (1987), 28, 4725.
35. Borch, R. F.; *Tetrahedron Lett.* (1968), 61.
36. Brown, H. C.; Subba Rao, B. C.; *J. Am. Chem. Soc.* (1956), 78, 2582.
37. Threadgill, M.D.; Webb, P.; *Synth. Commun.* (1990), 20, 2319.
38. Olah, G. A.; Farooq, O.; Farnia, S. M. F.; Olah, J. A.; *J. Am. Chem. Soc.* (1988), 110, 2560.
39. a) Piantini, U.; Sorensen, O. W.; Ernst, R. R.; *J. Am. Chem. Soc.* (1982), 104, 6801; b) Akabari, S.; Takahashi, Y.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (1991), 479.
40. Satoh, T.; Suzuki, S.; Suzuki, Y.; Miyaji, Y.; Imai, Z.; *Tetrahedron Lett.* (1969), 4555.
41. Akabori, S.; Takanoashi, Y.; Aoki, S.; Sato, S.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (1991), 3121.
42. Lane, C. F.; *Synthesis* (1975), 135.
43. Hutchins, R. O.; Kandasamy, D.; *J. Am. Chem. Soc.* (1973), 95, 6131.
44. Borch, R. F.; Dorst, H. D.; *J. Am. Chem. Soc.* (1969), 91, 3996.
45. a) Corey, E. J.; Kim, S.; Yoo, S. -E.; Nicolaou, K. C.; Melvin, Jr., L. S.; Brunelle, D. J.; Falk, J. R.; Trybulski, E. J.; Lett, R.; Sheldrake, P. W.; *J. Am. Chem. Soc.* (1978), 100, 4620; b) Corey, E. J.; Weigel, L. O.; Chamberlin, A. R.; Lipshutz, B.; *J. Am. Chem. Soc.* (1980), 102, 1439; c) Kim, S.; Moon, Y. C.; Ahn, K. H.; *J. Org. Chem.* (1982), 47, 3311.
46. Hutchins, R. O.; Learn, K.; Telbany, F. E.; Stercho, Y. P.; *J. Org. Chem.* (1984), 49, 2438.

47. Brown, H. C.; Kim, S. C.; *Synth. Commun.*, **7**, (1977), 635.
48. a) Brown, H. C.; Khuri, A.; Krishnamurthy, S.; *J. Am. Chem. Soc.* (1977), **99**, 6237; b) Yoon, N. M.; Kim, K. E.; *J. Org. Chem.* (1987), **52**, 5564.
49. Kim, S.; Ahn, K. H.; *J. Org. Chem.* (1984), **49**, 1717.
50. Brown, H. C.; Kim, S. C.; Krishnamurthy, S.; *J. Org. Chem.* (1980), **45**, 1.
51. Bazant, V.; Capka, M.; Cerny, M.; Chvaldusky, V.; Kochloeff, K.; Kraus, M.; Málek, J.; *Tetrahedron Lett.* (1968), 3303.
52. a) Bailey, J. L.; *Biochem. J.* (1955), **60**, 170; b) Brown, H. C.; Weissman, P. M.; *Israel J. Chem.* (1963), **1**, 430; c) Brown, H. C.; Weissman, P. M.; Yoon, N. M.; *J. Am. Chem. Soc.* (1966), **88**, 1458.
53. Málek, J.; "Reductions by Metal Alkoxyaluminum Hydrides", in "Organic Reactions", A. S. Kende, Ed., John Wiley; New York (1985), Vol. 34, p. 33.
54. Jammot, J.; Pascal, R.; Commeyras, A.; *Tetrahedron Lett.* (1989), **30**, 563.
55. Cha, J. S.; Lee, J. C.; Lee, H. S.; Lee, S. E.; Kim, J. M.; Kwon, O. O.; Min, S. J.; *Tetrahedron Lett.* (1991), **32**, 6903.
56. Brown, H. C.; Krishnamurthy, S.; *Tetrahedron* (1979), **35**, 567.
57. Krishnamurthy, S.; *Tetrahedron Lett.* (1982), **23**, 3315.
58. Deve-se tomar cuidado quando se utiliza THF e éteres de glicóis como meio de reação, já que estes são lentamente quebrados por DB à temperatura ambiente. Braun, L. M.; Braun, R. A.; Crissman, H. R.; Opperman, M.; Adams, R. M.; *J. Org. Chem.* (1971), **36**, 2388.
59. Fieser, M.; Fieser, L. F.; "Reagents for Organic Synthesis", John Wiley; New York (1974), Vol. 4, p. 190.
60. Krishnamurthy, S.; Thompson, K. L.; *J. Chem. Educ.* (1977), **54**, 778.
61. a) A utilização de sulfóxido de dimetila como solvente nessas reações não é aconselhável. Quando este é misturado ao DB em quantidades estequiométricas a baixa temperatura, há formação de um sólido branco. Este material é decomposto explosivamente mesmo em temperaturas baixas. Wann, S. R.; Thorsen, P. T.; Kreenoy, M. H.; *J. Org. Chem.* (1981), **46**, 2579; b) Hisaeda, Y.; Ihara, T.; Ohno, T.; Murakami, Y.; Maeda, Y.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* (1992), 595.
62. Bradshaw, J. S.; Krakowiak, K. E.; Izatt, R. M.; Krakowiak, J. Z.; *Tetrahedron Lett.* (1990), **31**, 1077.
63. Swenton, J. S.; Shih, C.; Chen, C. P.; Chou, C. T.; *J. Org. Chem.* (1990), **55**, 2019.
64. a) Brown, H. C.; Narasimhan, S.; Choi, Y. M.; *Synth. Commun.* (1981), 996; b) Brown, H. C.; Choi, Y. M.; Narasimhan, S.; *J. Org. Chem.* (1982), **47**, 3153.
65. Brown, H. C.; Heim, P.; Yoon, N. M.; *J. Am. Chem. Soc.* (1970), **92**, 1637.
66. Cragg, G. M.; "Organoboranes in Organic Synthesis", Marcel Dekker; New York (1973).
67. Bonnat, M.; Hercovet, A.; Le Corre, M.; *Synth. Commun.* (1991), **21**, 1579.
68. Brown, H. C.; Ravindran, N.; *Inorg. Chem.* (1977), **16**, 2938.
69. Brown, H. C.; Narasimhan, S.; Choi, Y. M.; *Synth. Commun.*, (1991), **21**, 441.
70. Reymond, J. L.; Pinkerton, A. A.; Vogel, P.; *J. Org. Chem.* (1991), **56**, 2128.
71. Yoon, N. M.; Brown, H. C.; *J. Am. Chem. Soc.* (1968), **90**, 2927.
72. Brown, H. C.; Park, W. S.; Cho, B. T.; Ramachandran, P. V.; *J. Org. Chem.* (1987), **52**, 5406.
73. Brown, H. C.; Krishnamurthy, S.; Yoon, N. M.; *J. Org. Chem.* (1976), **41**, 1778.
74. Brown, H. C.; Heim, P.; Yoon, N. M.; *J. Org. Chem.* (1972), **37**, 2942.
75. Evans, D. A.; Fu, G. C.; *J. Am. Chem. Soc.* (1991), **113**, 4042.
76. Brown, H. C.; Bigley, D. B.; Arora, S. K.; Yoon, N. M.; *J. Am. Chem. Soc.* (1970), **92**, 7161.
77. a) Tsay, S. C.; Robl, J. A.; Hwu, J. R.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (1990), 757; b) Brown, H. C.; Klender, G. J.; *Inorg. Chem.* (1962), **1**, 204.
78. a) Dorokhov, V. A.; Lavrinovich, L. I.; Mikhailov, B. M.; *Doklady Akad. Nauk. USSR* (1970), **195**, 1100; b) Dorokhov, V. A.; Lavrinovich, L. I.; Yakovlev, I. P.; Mikhailov, B. M.; *Zh. Obshch. Khimii* (1971), **41**, 2501; c) Mokhailov, B. M.; Dorokhov, V. A.; Lavrinovich, L. I.; *Zh. Obshch. Khimii* (1972), **42**, 1553; d) Dorokhov, V. A.; Lavrinovich, L. I.; Bochkareva, M. N.; Bogbdanov, V. S.; Mikhailov, B. M.; *Zh. Obshch. Khimii* (1973), **43**, 1115; e) Mikhailov, B. M.; Dorokhov, V. A.; Lavrinovich, L. I.; *Zh. Obshch. Khimii* (1974), **44**, 1888.
79. a) Noyori, R.; Tomino, I.; Tanimoto, Y.; *J. Am. Chem. Soc.* (1979), **101**, 3129; b) Brown, H. C.; Narasimhan, S.; *J. Org. Chem.* (1982), **47**, 1606; c) Chandrasekharan, J.; Ramachandran, P. V.; Brown, H. C.; *J. Org. Chem.* (1985), **50**, 5446.
80. Soderquist, J. A.; Santiago, B.; *Tetrahedron Lett.* (1990), **31**, 5541.
81. a) Brown, H. C.; Rogic, M. M.; Rathke, M. W.; Kabalk, G. W.; *J. Am. Chem. Soc.* (1968), **90**, 818; b) Brown, H. C.; Rogic, M. M.; Rathke, M. W.; Kabalk, G. W.; *J. Am. Chem. Soc.* (1968), **90**, 1911.
82. a) Brown, H. C.; Rogic, M. M.; *Organomet. Chem. Synth.* (1972), **1**, 305; b) Truce, W. E.; *J. Org. Chem.* (1974), **39**, 1449; c) Brown, H. C.; *Pure & Appl. Chem.* (1976), **47**, 49.
83. Nelson, D. J.; Soundararajan, R.; *J. Org. Chem.* (1988), **53**, 5664.
84. a) Brown, H. C.; Nambu, H.; Rogic, M. M.; *J. Am. Chem. Soc.* (1969), **91**, 6852; b) Brown, H. C.; Nambu, H.; Rogic, M. M.; *J. Am. Chem. Soc.* (1969), **91**, 6854; c) Brown, H. C.; Nambu, H.; Rogic, M. M.; *J. Am. Chem. Soc.* (1969), **91**, 6855.
85. Brown, H. C.; Subrahmanyam, C.; Hamaoka, T.; Tavindran, N.; Bowman, D. H.; Misumi, S.; Unni, M. K.; Somayaji, V.; Bhat, N. G.; *J. Org. Chem.* (1989), **54**, 6068.
86. a) Kai, Y.; Yasuoka, N.; Kasai, N.; Kakudo, M.; Yasuda, H.; Tani, H.; *Chem. Commun.* (1968), 1332; b) Kai, Y.; Yasuoka, N.; Kasai, N.; Kakudo, M.; *J. Organomet. Chem.* (1971), **32**, 165.
87. a) Ziegler, K.; Schneider, K.; Schneider, J.; *Ann. Chem.* (1959), **623**, 9; b) Mole, T.; Jerrery, E. A.; "Organoaluminium Compounds", Elsevier; Amsterdam (1972).
88. Zakharkin, L. J.; Savina, L. A.; *J. Gen. Chem. USSR, Engl. Transl.* (1965), **35**, 1144.
89. a) Ziegler, K.; Brit. Pat. 803,178 (1958). apud *Chem. Abstr.* (1959), **53**, 6985c; b) Zakharkin, L. I.; Khorlina, I. M.; *Bull. Acad. Sci. USSR, Eng. Transl.* (1959), 2046; c) Zakharkin, L. I.; Khorlina, I. M.; *Bull. Acad. Sci. USSR, Eng. Transl.* (1964), **6**, 435.
90. Wojcik, B.; Adkins, H.; *J. Am. Chem. Soc.* (1934), **56**, 2419.
91. Lanchec, G.; Blouri, B.; Rumpf, P.; *Bull. Soc. Chim. Fr.* (1966), **12**, 3978.
92. Jones, T. H.; *Tetrahedron Lett.* (1990), **31**, 4543.
93. Brown, H. C.; Narasimhan, S.; Choy, Y. M.; *Synth. Commun.* (1981), **11**, 966.
94. Zinco, hidreto de lítio, sódio, potássio, hidreto de tributilestanho e hidretos de selênio podem reduzir compostos contendo grupos carbonílicos sem ter sido experimentado para grupos amidas; a) Danheiser, R. L.;

- Savariar, S.; *Tetrahedron Lett.* (1987), **28**, 3299; b) Pi, R.; Friedl, T.; Schleyer, P. R.; Klusener, P.; Brandsma, L.; *J. Org. Chem.* (1987), **52**, 4299; c) Chatgililoglu, C.; Griller, D.; Lesage, M.; *J. Org. Chem.* (1988), **53**, 3641; d) Nishiyama, Y.; Hamanaka, S.; *J. Org. Chem.* (1988), **53**, 1326; e) De Prez, D.; Margraff, R.; Bizot, J.; Pulicani, J. P.; *Tetrahedron Lett.* (1987), **28**, 4679.
95. Bukhtiarov, A. V.; Mikheev, V. V.; Lebedev, A. V.; Kuzmin, O. V.; *J. Gen. Chem. USSR* (1990), **60**, 157.
96. Casadei, M. A.; Inesi, A.; *Bull. Soc. Chim. France* (1991), **127**, 54.
97. Casadei, M. A.; Di Renzo, B.; Inesi, A.; Moracci, F. M.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (1992), 379.
98. Maran, F.; Cecadon, D.; Severin, M. G.; Vianello, E.; *J. Am. Chem. Soc.* (1991), **113**, 9320.
99. Huffman, J. W.; Liao, W.; Wallage, R. H.; *Tetrahedron Lett.* (1987), **28**, 3315.
100. Haller, M. A.; *Compt. Rend.* (1912), **154**, 364.
101. a) Chamblay, M. E.; *Ann. Chim.* (1914), **1**, 469; b) Dains, F. B.; Brewster, R. Q.; *J. Am. Chem. Soc.* (1920), **42**, 1573; c) Vaughn, T. H.; Nieuwland, J. A.; *Ind. Eng. Chem., Anal. Ed.* (1931), **3**, 274.
102. Ono, A.; Maruyama, T.; Kamimura, J.; *Synth. Commun.* (1987), **17**, 1093.
103. Benkeser, R. A.; Li, G. S.; Mozdzen, E. C.; *J. Organomet. Chem.* (1979), **178**, 21.
104. Sassaman, M. B.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A.; *Tetrahedron* (1988), **44**, 3771.
105. Fujita, M.; Hiyama, T.; *Tetrahedron Lett.* (1987), **28**, 2263.
106. Lesage, M.; Simões, J. A. M.; Griller, D.; *J. Org. Chem.* (1990), **55**, 5413.
107. a) Shibata, I.; Nakamura, K.; Baba, A.; Matsuda, H.; *Tetrahedron Lett.* (1990), **31**, 6381; b) Shono, T.; Kise, N.; Uematsu, N.; Morimoto, S.; Okazaki, E.; *J. Org. Chem.* (1990), **55**, 5037.
108. Petter, R. C.; Banerjee, S.; England, S.; *J. Org. Chem.* (1990), **55**, 3088.
109. Li, C. J.; Harp, D. N.; *Tetrahedron Lett.* (1991), **32**, 1545.
110. Guindon, Y.; Yoakim, C.; Lemieux, R.; Boisvert, L.; Delorme, D.; Lavallée, J. F.; *Tetrahedron Lett.* (1990), **31**, 2845.
111. Otsuka, M.; Masuda, T.; Haupt, A.; Ohno, M.; Shiraki, T.; Sugiura, Y.; Maeda, K.; *J. Am. Chem. Soc.* (1990), **112**, 838.
112. a) Snieckus, V.; Cuevas, J. C.; Sloan, C. P.; Liu, H.; Curran, D. P.; *J. Am. Chem. Soc.* (1990), **112**, 896; b) Sato, T.; Ishida, S.; Ishibashi, H.; Ikeda, M.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* (1991), 353.
113. Willner, I.; Tsfania, T.; Eichen, Y.; *J. Org. Chem.* (1990), **55**, 2656.
114. Beard, R. L.; Meyers, A. I.; *J. Org. Chem.* (1991), **56**, 2091.
115. Casadei, M. A.; Inesi, A.; *Bull. Soc. Chim. Fr.* (1991), **127**, 54.
116. Ravi, S.; Saravanan, N.; Shanti, A.; Dharmaraj, N.; Lakshmanan, A. J.; *Indian J. Chem.* (1991), **30b**, 443.
117. Inanaga, J.; Handa, Y.; Tabuchi, T.; Otsubo, K.; Yamagushi, M.; Hanamoto, T.; *Tetrahedron Lett.* (1991), **32**, 6557.
118. Kamochi, Y.; Kudo, T.; *Tetrahedron Lett.* (1991), **32**, 3511.