

Artigo

Síntese e Aplicações de 1,3,5-Triazinanas

Reis, M. I. P.; Romeiro, G. A.; Damasceno, R. N.; da Silva, F. C.; Ferreira, V. F.*

Rev. Virtual Quim., 2013, 5 (2), 283-299. Data de publicação na Web: 1 de maio de 2013

<http://www.uff.br/rvq>

Synthesis and Applications of 1,3,5-Triazinanes

Abstract: The substances belonging to the class heterocyclic 1,3,5-triazinanes are extremely important because they stand out for the variety of biological activities, technological applications, such as insecticides, explosives and reagents for various organic reactions. In organic synthesis they are considered as being substances with simple preparation and low cost, which present an option for obtaining various other heterocyclic compounds, such as: imidazole, imine, aziridine, and diazirinamacrocycles.

Keywords: Azoheterocycles; Synthesis; 1,3,5-Triazinanes; Formaldehyde.

Resumo

Os heterociclos da classe 1,3,5-triazinana são importantes por se destacarem pela grande variedade de atividades biológicas e aplicações tecnológicas, por exemplo, inseticidas, explosivos, e como reagentes para diversas reações orgânicas. Em síntese orgânica esse composto heterocíclico se destaca por ser uma substância de simples preparação, custo baixo e que se apresenta como opção para obtenção de vários outros compostos heterociclos, como imidazol, imina, aziridina, diazirina e sistemas macrociclos.

Palavras-chave: Heterociclo nitrogenado; Síntese; 1,3,5-Triazinanas; Formaldeído.

* Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química, Campus do Valonguinho, CEP: 24020-150, Niterói-RJ, Brasil.

✉ cegvito@vm.uff.br

DOI: [10.5935/1984-6835.20130027](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20130027)

Síntese e Aplicações de 1,3,5-Triazinanas

Marcelo I. P. Reis, Gilberto A. Romeiro, Raimundo Damasceno, Fernando de C. da Silva, Vitor F. Ferreira*

Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química, Campus do Valonguinho, CEP: 24020-150, Niterói-RJ, Brasil.

* cegvito@vm.uff.br

Recebido em 26 de abril de 2013. Aceito para publicação em 1 de maio de 2013

1. Introdução

2. Aplicações das 1,3,5-triazinanas

3. Síntese das Triazinanas

- 3.1. Reação de formação das 1,3,5-Triazinanas utilizando formaldeído
- 3.2. Reação multicomponentes de obtenção das 1,3,5-Triazinanas
- 3.3. Reação de formação das 1,2,4-Triazinanas
- 3.4. Reação de obtenção da 1,3,5-Triazinana utilizando catalisadores
- 3.5. Reação de obtenção da 1,3,5-Triazinana utilizando outros reagentes
- 3.6. Reação utilizando 1,3,5-Triazinana como reagente

4. Conclusão

1. Introdução

Uma das classes de substâncias mais exploradas em Química Orgânica são os heterociclos nitrogenados devido a sua presença na maior parte dos fármacos.

Os anéis heterociclos de 6 membros com 3 átomos de nitrogênio, análogos ao anel benzeno são chamados de triazinanas. Estas substâncias podem se apresentar como três isômeros que se diferenciam pelas posições dos seus átomos de nitrogênio, e são chamados: 1,2,3-triazina (**1**), 1,2,4-triazina (**2**) e 1,3,5-triazina ou s-triazina (**3**, Figura 1).

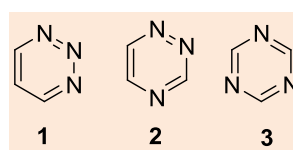


Figura 1. Isômeros do anel triazina

As substâncias dessa classe apresentam diversas propriedades biológicas e farmacológicas¹ e, em geral, por apresentarem átomos de nitrogênio em diferentes graus de hibridação, possuem característicasceptoras de ligação de hidrogênio e, por isso, são subunidades utilizadas pelas indústrias farmacêuticas e de biotecnologia.

É importante ressaltar que na literatura se

observam algumas confusões em relação à classificação das triazinas e das triazinanas. Em alguns artigos e livros há um equívoco em se diferenciar o que é triazinana do que é triazina.² Quando o anel é saturado adota-se a nomenclatura com a terminação “inana”. Já as 1,3,5-triazinas possuem o anel insaturado e aromático (**4**), ou seja, os três carbonos e os três nitrogênios apresentam hibridação sp^2 . O

sistema das 1,3,5-triazinanas não é aromático e pode possuir anéis contendo nitrogênio com hibridação sp^2 ou sp^3 e carbono sp^2 ou sp^3 (exemplo **5**, Figura 2) ou todos os átomos com hibridação sp^3 (exemplo **6**, Figura 2).³ Além disso, existe a possibilidade das triazinanas possuírem parte dos carbonos com hibridação sp^2 , como carbonilas, e parte com hibridação sp^3 .

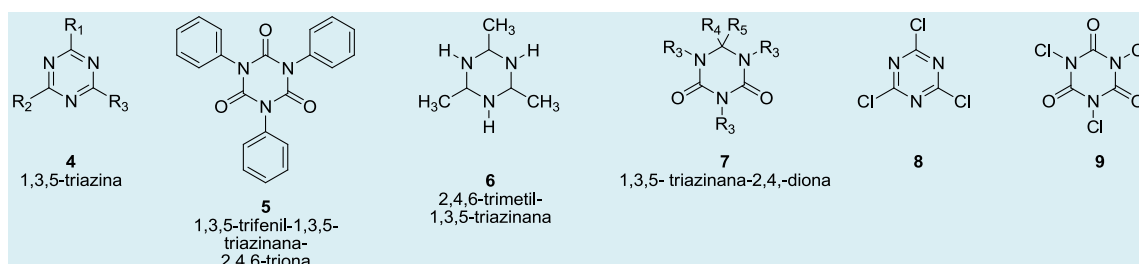


Figura 2. Exemplos de compostos 1,3,5-triazínicos e 1,3,5-triazinânicos

A literatura destaca o sistema 1,3,5-triazínico 2,4,6-tricloro-[1,3,5]-triazina (**8**, Figura 2), que é um composto comercial e de baixo custo, mais conhecido como cloreto cianúrico. Essa substância tem inúmeras aplicações que vão desde usos como reagentes em síntese orgânica, compostos com atividades biológicas, defensivos agrícolas, compostos fotoativos, etc.³⁻⁸ Diversos trabalhos de revisão relatam as preparações e as múltiplas aplicações dessa substância.⁹⁻¹²

Na classe 1,3,5-triazinana se destaca o composto comercial, também muito barato, 1,3,5-tricloro-2,4,6-(1H,3H,5H)-triona (**9**, Figura 2), também conhecido como ácido tricloroisocianúrico, simclosene ou cloreal. Esta substância é produzida em escala industrial. Ela é utilizada, principalmente, no tratamento e desinfecção de água de piscinas e outros tipo de águas,¹³ superfícies de alimentos e desinfecção de diversos ambientes potencialmente contaminados com bactérias. Porém, há muitas aplicações em síntese orgânica para esta substância em diversas reações, por exemplo, oxidação, cloração, etc.¹⁴⁻¹⁸

O foco desse trabalho de revisão é a

síntese e aplicação das substâncias da classe das 1,3,5-triazinanas, mais especificamente as estruturalmente relacionadas com os compostos de fórmula geral **6** e **7** (Figura 2).

2. Aplicações das 1,3,5-triazinanas

As triazinanas apresentam inúmeras aplicações nas áreas biológicas e tecnológicas, e possuem estruturas versáteis quanto à substituição no anel, que podem modular suas funções como, por exemplo, as substâncias **10** e **11**, as quais possuem o radical propiltrietóxisilano (Figura 3). Elas apresentam eficiente ação antibiótica frente às cepas de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* O157: H7, inativando-as após 10s e 5s, respectivamente.¹⁹ Tais substâncias são facilmente preparadas a partir da acetona e ditiobiureto, cujos átomos de enxofre foram substituídos por oxigênio. Ao se variar os reagentes carbonilados, que podem ser cetonas ou aldeídos, e seguindo essa rota, muitas outras triazinanas contendo o radical trietóxisilila podem ser preparadas.

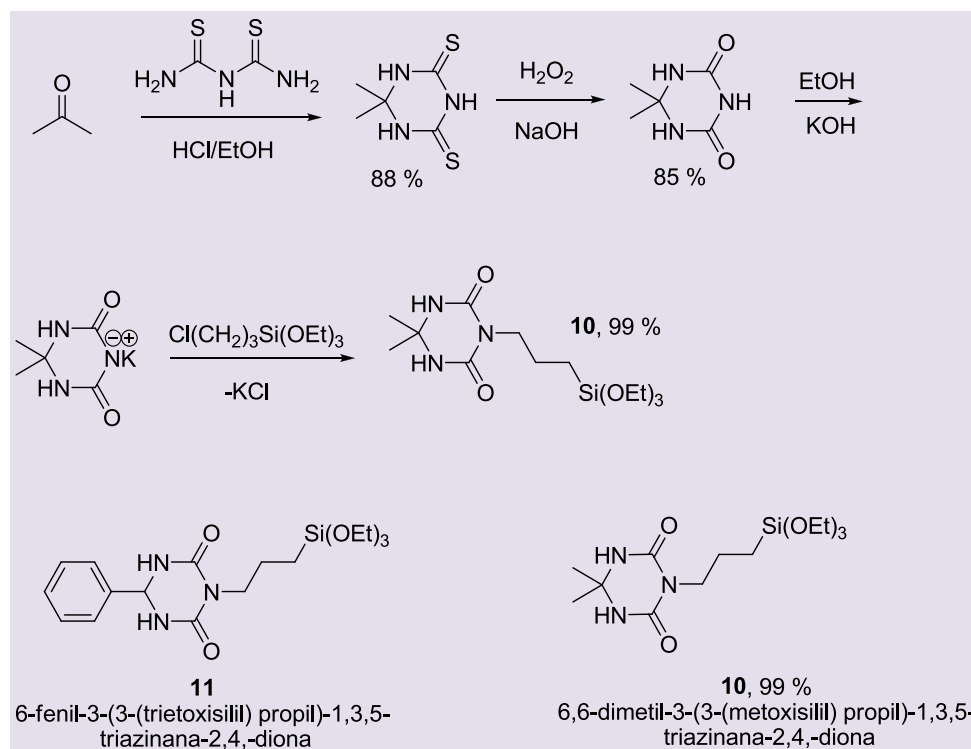


Figura 3. Reação de obtenção dos derivados das triazinanas contendo o radical trietóxisilila

Outro exemplo é a aplicação do sal sódico de 3,5-dicloro-2,4,6-trioxo-1,3,5-triazinana (**13**) em diversas sínteses industriais. Este derivado pode ser preparado a partir do aquecimento da ureia (Figura 4). Em água, libera ácido hipocloroso o que lhe confere ação desinfetante. Por ser atóxica, pode ser utilizada na indústria alimentícia, assim como, no tratamento de águas de diversas origens. Uma das vantagens desta substância é a sua estabilidade química quando comparada ao hipoclorito de sódio ou cálcio, pois a liberação do ácido hipocloroso em meio aquoso ocorre de forma lenta e gradual, evitando a rápida degradação,

principalmente pela luz. Por outro lado, as outras formulações a base de hipoclorito de cálcio ou de sódio precisam ser usadas por períodos curtos, devido a sua rápida decomposição, não podendo ser armazenadas por períodos prolongados.²⁰

Os organofosforados têm grande variedade estrutural e são inseticidas importantes disponíveis no mercado. Ao longo dos anos, houve o aperfeiçoamento dos inseticidas comerciais que passaram a ser derivados das nitroguanidinas (ver exemplos **14-18**, Figura 5).²¹

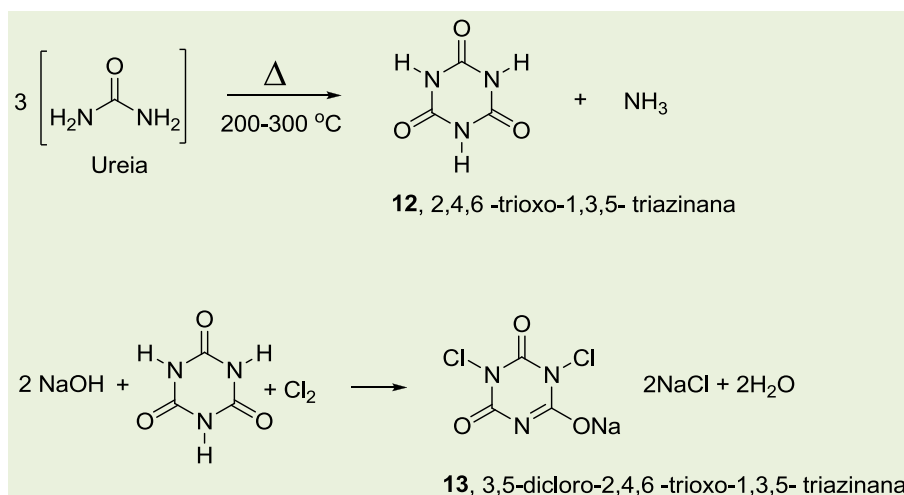


Figura 4. Preparação do 3,5-dicloro-2,4,6-trioxo-1,3,5- triazinana de sódio

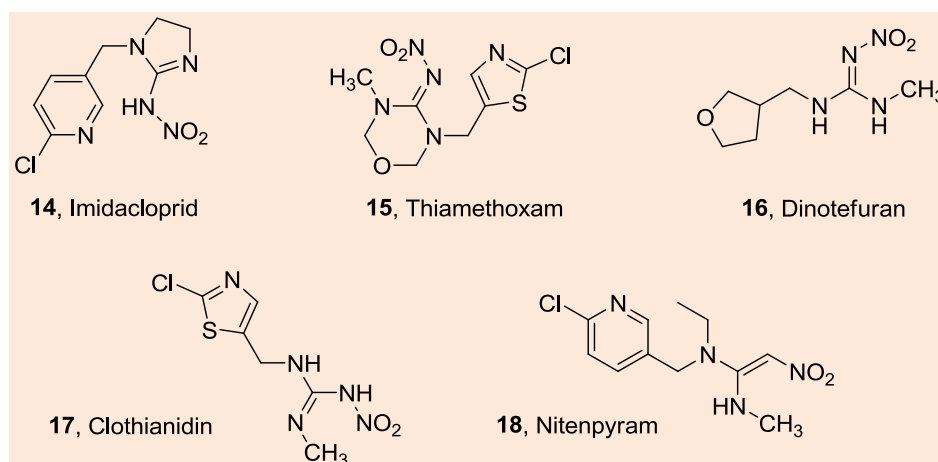


Figura 5. Inseticidas comerciais derivados das nitroguanidinas

Ainda é um grande desafio para a química o desenvolvimento de inseticidas que atuem mais eficientemente no controle aos insetos e que não sejam prejudiciais ao meio ambiente. A utilização indiscriminada dessas substâncias químicas no combate aos insetos proporcionam uma seleção natural das formas mais resistentes aos produtos químicos convencionais.

Dentro deste contexto, as triazinanas também foram acopladas às nitroguanidinas e avaliadas quanto a sua atividade inseticida. Observou-se que elas tem um amplo

espectro de ação e baixa toxicidade para animais de sangue quente, peixes e crustáceos.²² Neste sentido, a triazinana (**22**) foi obtida a partir da tiourea, após uma sequência de etapas. Tratamento da tiourea com sulfato de metila por 1,5 h, sob agitação ,produziu **19**, que foi nitrado com uma mistura de ácido nítrico 97 % e ácido sulfúrico 98 %, gerando o derivado **20**. Este composto sofre substituição nucleofílica com solução alcoólica de metilamina e formaldeído, levando a formação de **21** (Figura 6).

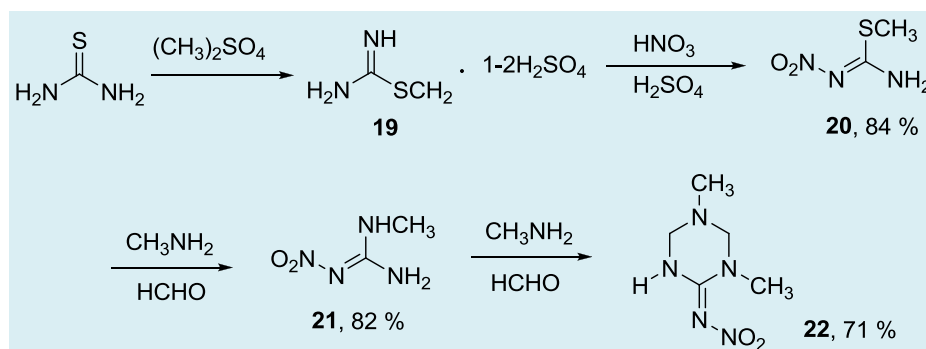


Figura 6. Estrutura do inseticida 1,3,5-triazinana (22)

Outra área onde as triazinanas tem atuação destacada é na indústria de petróleo como capturadoras de H_2S ²³ e, também, como inibidores de corrosão.

Os derivados de enxofre são indesejáveis no processo de refinação do petróleo bruto, pois podem causar problemas de corrosão em tubulações, bombas, equipamentos de

refino e no processo de craqueamento, causando inativação dos catalisadores.²⁴ Dentre esses derivados sulfurados, um dos mais nocivos e tóxicos é o H_2S . Neste sentido, as 1,3,5-triazinanas podem atuar na captura do H_2S por uma reação de troca, liberando aminas primárias (Figura 7).

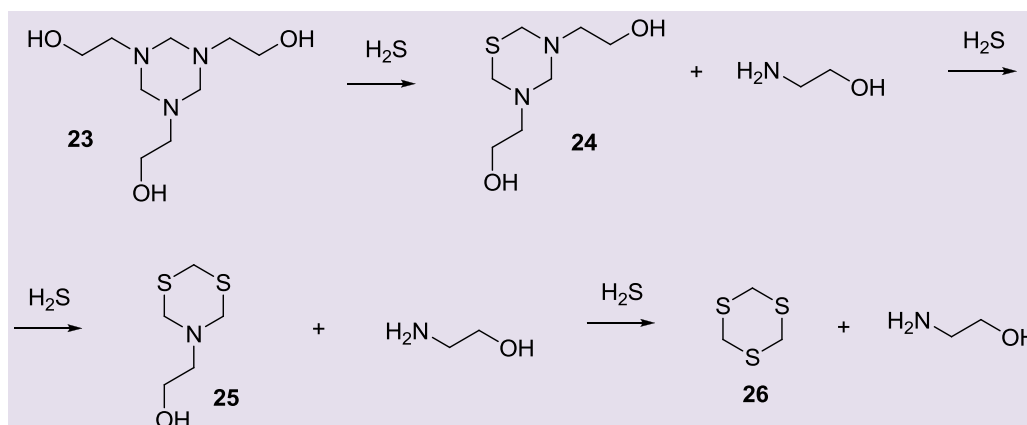


Figura 7. Reação de captura do H_2S pela 1,3,5-triazinana (23)

A captura de H_2S é um processo econômico, pois as triazinanas sequestrantes apresentam boa solubilidade em solução aquosa.²⁵ O método consiste na injeção da solução aquosa contendo o derivado triazinânico no tubo que transporta o petróleo do poço produtor. Ao longo do trajeto as triazinanas reagem com o H_2S , reduzindo a presença deste gás no campo de petróleo. (ver Figura 7).²⁶

Outra aplicação importante para as triazinanas é a sua ação anticorrosiva. Há

décadas já se conhecia a eficiência das triazinanas como inibidores de corrosão.²⁷⁻³⁰ No entanto, é importante ressaltar que o processo de corrosão que ocorre na tubulação do poço de petróleo³¹ é devido à presença de algumas impurezas, como compostos orgânicos, sais inorgânicos e areia, que dependendo da sua concentração apresentam um elevado nível de corrosividade.³²

Este processo causa inúmeros problemas à indústria petrolífera, pois quando ocorre

corrosão na tubulação do poço que está submersa ou enterrada o processo de extração de petróleo fica prejudicado, já que ele é interrompido para que ocorra a retirada da seção da tubulação para reparo.³³

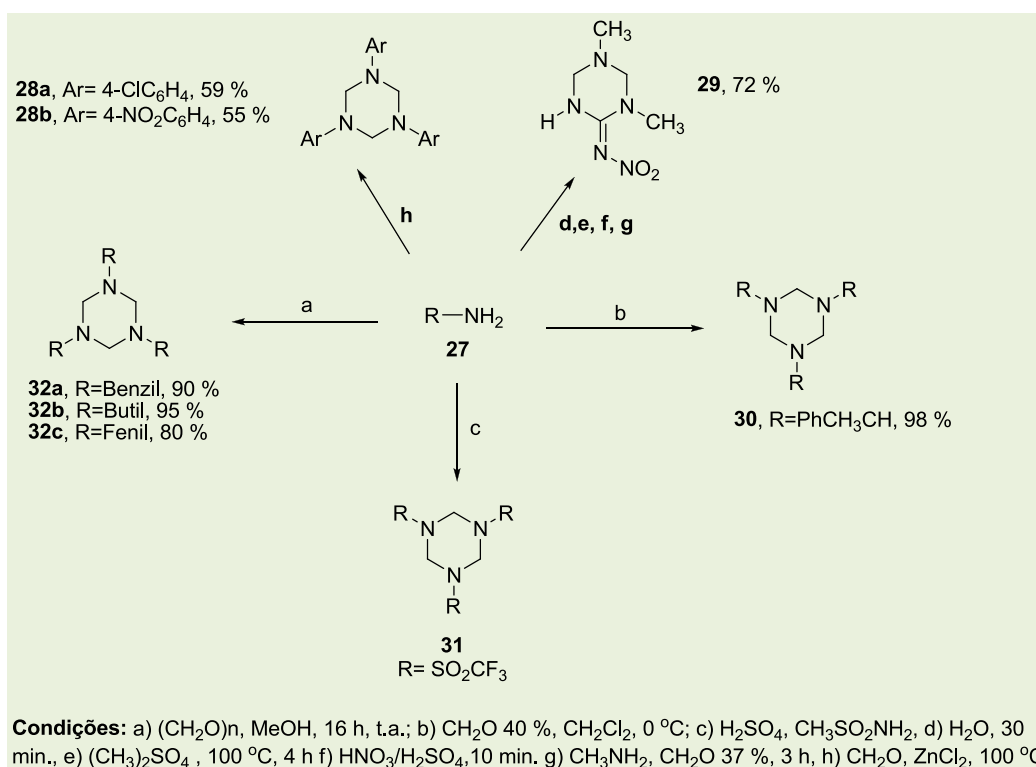
As triazinanas têm aplicações também como explosivos plásticos,³⁴⁻³⁵ na química de polímeros e na área de espumas, elastômeros, tintas, fibras,³⁶ e podem atuar como cromóforos octupolar.³⁷

3. Síntese das Triazinanas

3.1. Reações de formação das 1,3,5-triazinanas utilizando formaldeído

O método mais antigo de obtenção das 1,3,5-triazinanas emprega a reação de

condensação entre aminas aromáticas ou alifáticas (**27**) e formaldeído. Essa reação é conhecida há mais de um século (Esquema 1).³⁸ Como a reatividade das aminas varia em função da sua nucleofilicidade, o processo pode ser conduzido em diferentes condições de reação, em que podem ser alcançadas temperaturas mais elevadas, em 30 minutos. À temperatura ambiente, a reação pode levar de 3 a 16 horas (**29**, **30**, **32a-c**).³⁹⁻⁴¹ Uma alternativa para acelerar essa reação é a utilização de catalisadores para favorecer a condensação e a ciclização das aminas aromáticas, como $ZnCl_2$,⁴² H_2SO_4 ,⁴³ p -TsOH.⁴⁴ Nas reações que envolvem aminas alifáticas, por serem mais nucleofílicas, a ciclização ocorre mesmo sem a presença de catalisadores (Esquema 1). A utilização de catalisadores é mais frequente em reações de aminas aromáticas, pois a ciclização destas substâncias requerem condições mais drásticas (**28a-b** e **31**).²¹

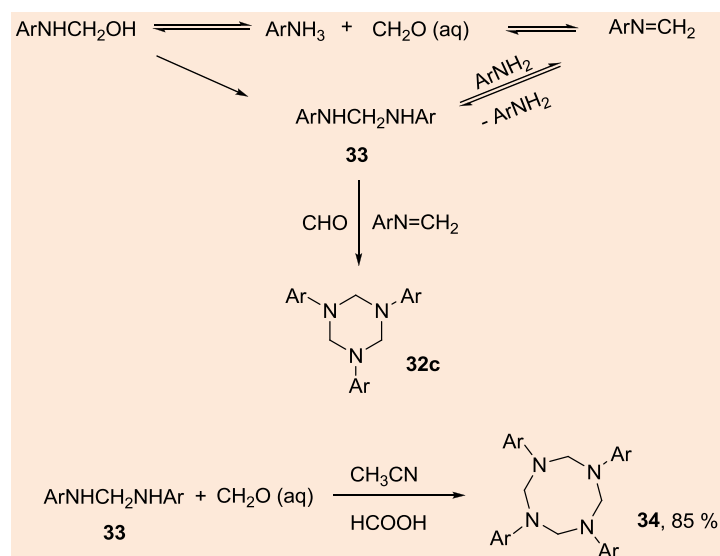


Esquema 1. Diferentes rotas sintéticas para a obtenção de 1,3,5-triazinanas

A metilenodiamina **33** pode reagir com formaldeído para a preparação de 1,3,5-triazinanas **32c** ou 1,3,5,7-

tetrafeniltetrazocina (**34**). Na preparação de **34** também se pode utilizar formaldeído e acetonitrila como solvente, à temperatura

ambiente. Após a recristalização, **34** foi obtido como um sólido branco em rendimento de 85 % (Esquema 2).⁴⁵



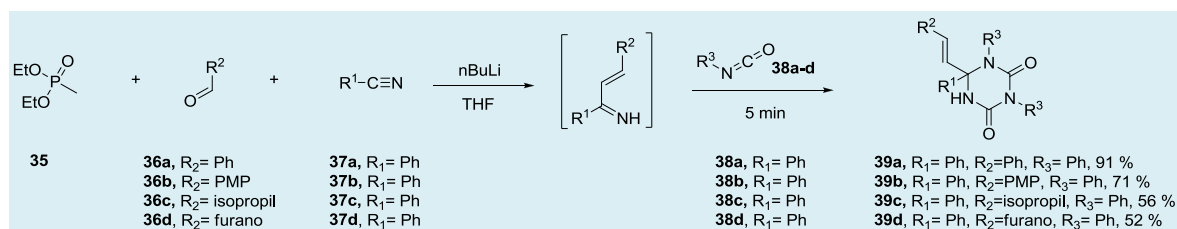
Esquema 2. Reação de obtenção do produto **34** utilizando a triazinana **32c** como material de partida

3.2. Preparação de 1,3,5-triazinana via Reação Multicomponente

As Reações Multicomponentes (RMCs) se caracterizam por serem reações que utilizam três ou mais reagentes.⁴⁶ Normalmente essas reações produzem produtos com características dos reagentes utilizados no processo de síntese e com uma notável economia atômica. Diversas RMCs se

tornaram famosas e levaram os nomes dos seus criadores como as reações de Passerini,⁴⁷ Ugi,⁴⁸ Mannich⁴⁹ e Biginelli.⁵⁰⁻⁵³

Na obtenção das triazinanodionas se utilizou uma RMC com a combinação de três reagentes, como dietilmetil-fosfonato (**35**), aldeídos **36** e nitrilas **37**, seguido da adição de isocianatos **38** ao meio de reação, gerando as triazinanodionas (**39a-d**) em rendimentos de 52 a 91 %.(Esquema 3).

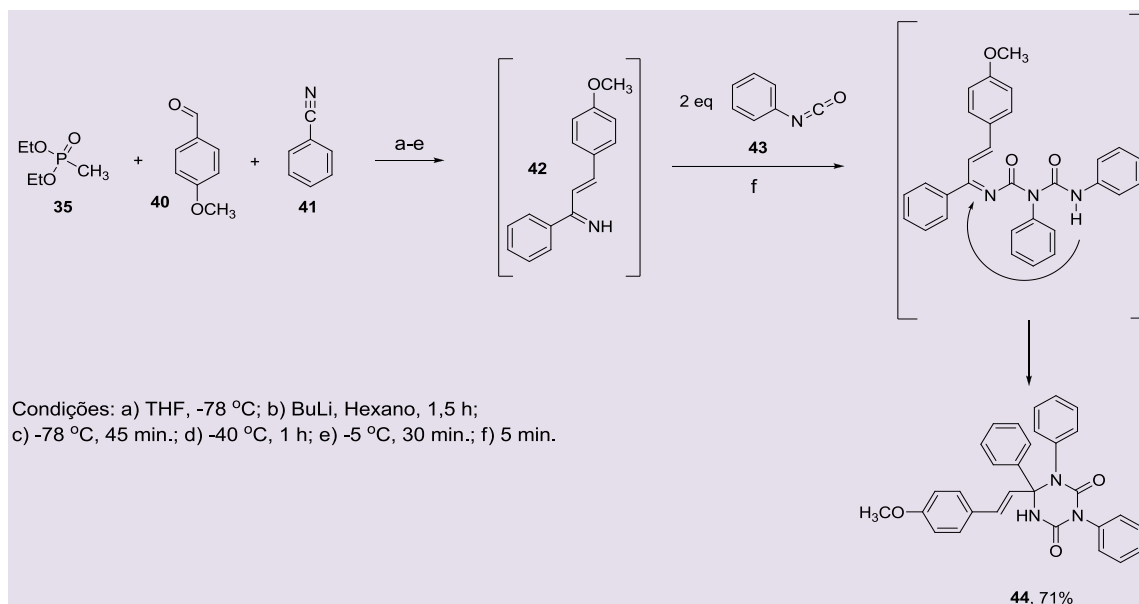


Esquema 3. Reação (RMCs) de três componentes na preparação de 1,3,5-triazinana dionas (**39a-d**)

Em outra RMC de três componentes (Esquema 4), as 1,3,5-triazinanodionas foram obtidas através da desprotonação do metilfosfonato **35** pelo BuLi, seguida de

reação com o 4-metóxi-benzaldeído (**40**) formando um intermediário cetimina. Em seguida, ocorre uma reação de Horner-Wadsworth-Emmons da cetimina e da

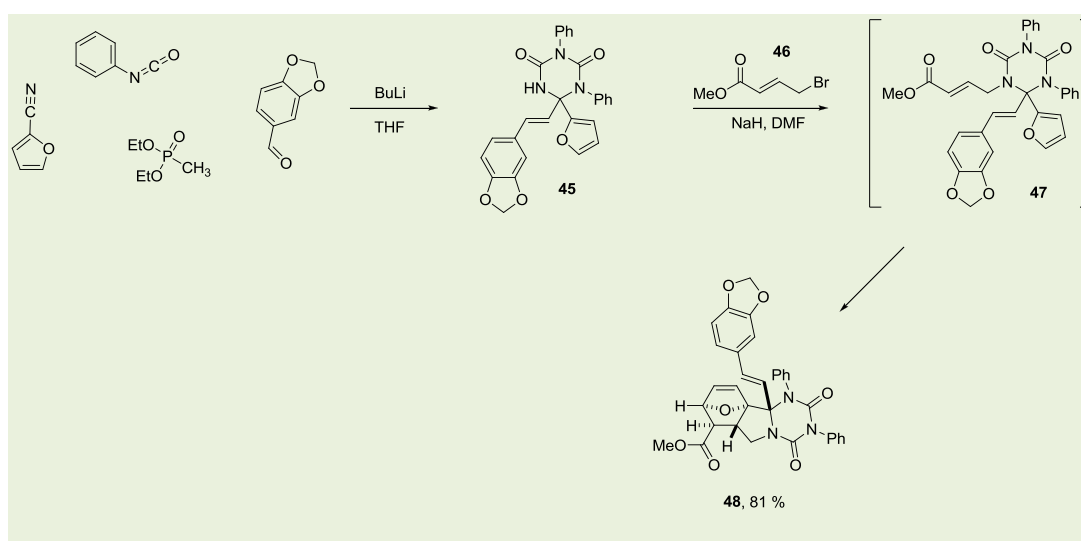
benzonitrila (**41**) para formar oazadieno **42**. Por fim, a reação entre o azadieno **42** com 2 equivalentes do fenilisocianato **43** gerou o produto **44** em rendimento de 71 % (Esquema 4).⁵⁴



Esquema 4. Reação RMCs de três componentes na preparação de 1,3,5-triazinadiona (**44**)

Uma aplicação da RMC com quatro reagentes está descrita no Esquema 5 onde, primeiramente, ocorre a reação de formação da 1,3,5-triazinadiona (**45**) em 61 % de rendimento. Posteriormente, **45** reagiu com *E*-4-bromo-2-butanoato de metila (**46**) em dimetilformamida e NaH levando à formação

do intermediário **47**, que através de uma reação intramolecular de Diels-Alder leva ao produto **48**. Esta reação mostrou ser de alta eficiência e flexibilidade. Além disso, a reação de alquilação subsequente foi eficaz e permitiu a obtenção do composto **48** em 81 % de rendimento (Esquema 5).⁵⁵



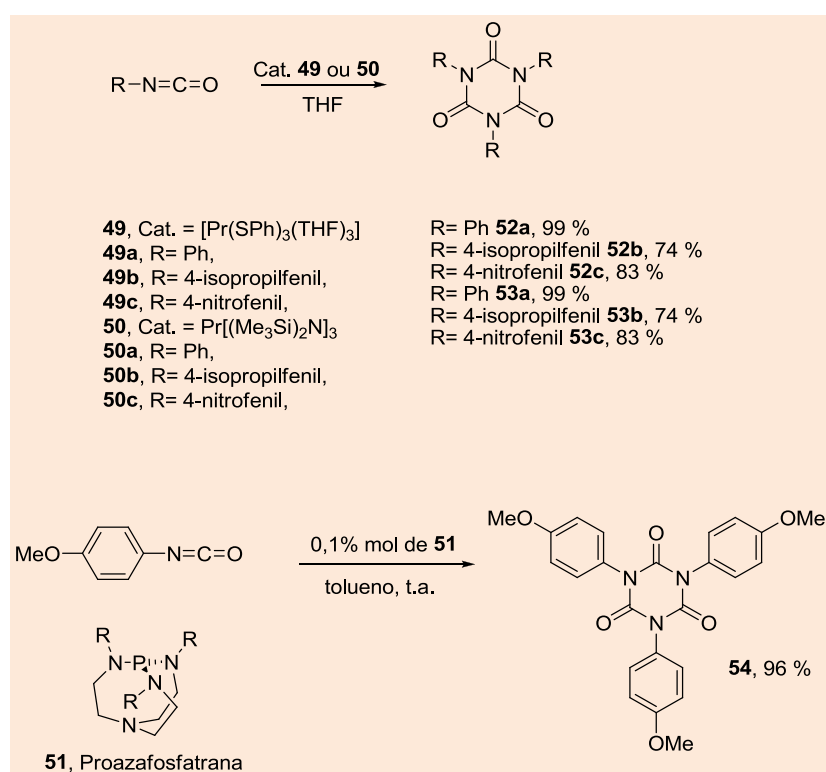
Esquema 5. Reação de alquilação e Diels-Alder intramolecular de **45** para obtenção do composto **48**

3.3. Preparação de 1,3,5-triazinana via ciclotrimerização de isocianatos

As 1,3,5-triazinanas podem se obtidas via ciclotrimerização de isocianatos com o uso obrigatório de catalisadores em condições brandas de reação. O Esquema 6 mostra alguns dos catalisadores utilizados nestas reações, como o complexo de praseodímio ($[\text{Pr}(\text{SPh})_3(\text{THF})_3]$) **49**, proazafosfatrana **51**, triamida ($\text{Pr}[(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{N}]_3$) **50**. Muitos outros catalisadores que foram utilizados

anteriormente na reação de ciclotrimerização dos isocianatos como, por exemplo, fosfinas,⁵⁶ aminas,⁵⁷ ftalamidato de potássio,⁵⁸ complexos de carbênio de cálcio,⁵⁹ compostos de zircônio,⁶⁰ halogenetos de cobre e de níquel⁵⁸ e complexos de paládio(0).⁶¹

Os catalisadores **49**, **50**, **51** se destacam pela sua eficiência, seletividade e excelentes rendimentos, como se pode observar na síntese dos produtos **52a-c**, **53a-c** e **54** (Esquema 6).⁶²⁻⁶⁴

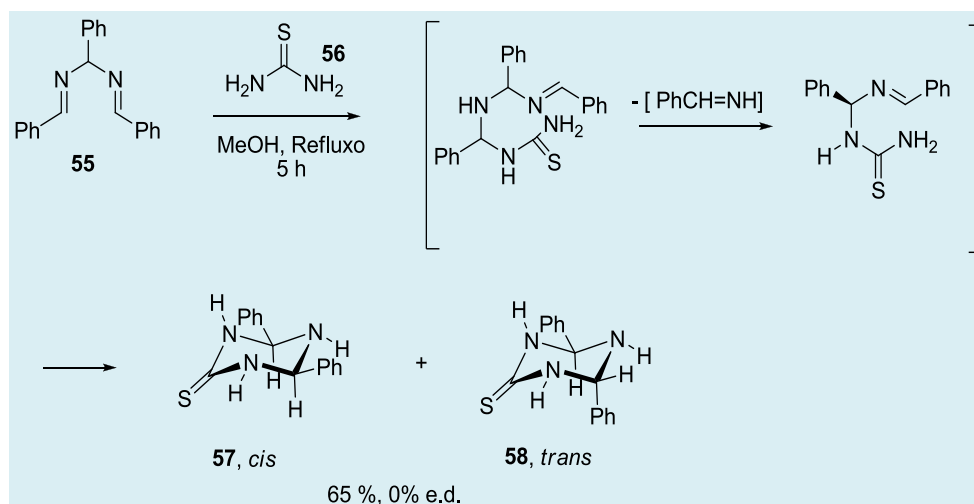


Esquema 6. Ciclotrimerização de diferentes isocianatos formando os produtos **52a-c**, **53a-c**, **54**

3.4. Outras Reações de obtenção da 1,3,5-triazinana

Na literatura estão descritas diversas outras reações de obtenção de 1,3,5-triazinanas com ou sem a presença do formaldeído.

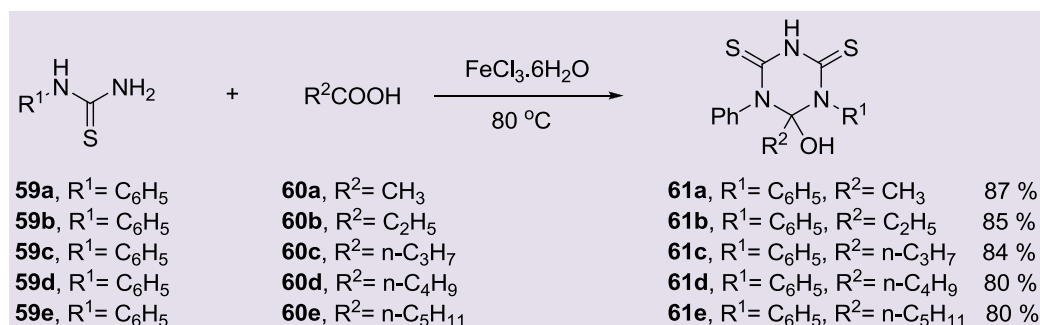
Na síntese dos derivados **60** e **61**, utilizou-se a dicetimina **55** e a tioureia **56** em aquecimento, sob refluxo, em metanol, durante 5 horas, obtendo-se a mistura diastereoisomérica de **57** e **58** na relação 1:1 (Esquema 7).⁶⁵



Esquema 7. Reação de formação dos isômeros *cis/trans* **57** e **58**

A reação de tioureas monossustituídas (**59a-e**) com ácidos carboxílicos alifáticos (**60a-e**) pode levar a formação de 1,3,5-triazinanas a partir do tratamento catalítico com cloreto de férrico a 80 °C por várias

horas. Ao final, observou-se a formação dos produtos **61a-e** em bons rendimentos (80 % a 87 %). Cabe ressaltar que esta preparação só é eficiente quando se utiliza um ácido de Lewis como catalisador (**61a-e**, Esquema 8).⁶⁶



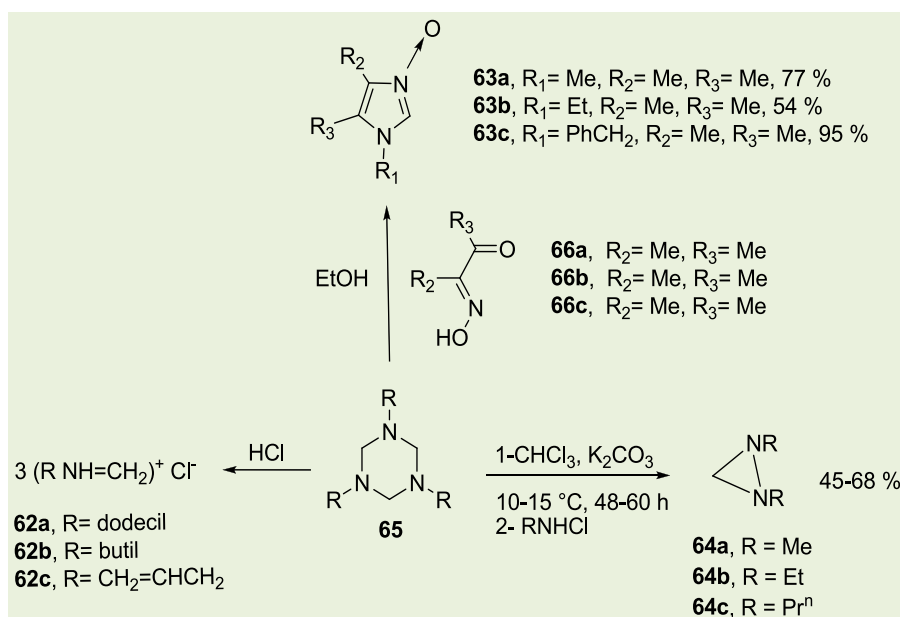
Esquema 8. Reação de obtenção dos produtos (**61a-e**) a partir de tioureas (**59a-e**) e ácidos carboxílicos(**60a-e**)

3.5. Uso de 1,3,5-Triazinana como reagente

As triazinanas e seus intermediários podem ser utilizados como intermediários de síntese para a obtenção de várias outras classes de substâncias com interesses diversificados, dentre os quais se destacam: iminas (**62**),⁶⁷⁻⁶⁸ imidazol(**63**), diaziridina (**64**).⁶⁹ A formação das iminas **62a-c** (Esquema 9) ocorre após o aquecimento do meio de reação no qual encontram-se as triazinanas, em que 1 equivalente da triazinana é capaz

de formar 3 equivalentes das iminas **62**. Já na reação de obtenção dos imidazóis **63a-c**, se utiliza como material de partida 1,7 mmols da triazinana **65** e 5 mmols da dicetonamoxima **66a-c** em etanol e aquecimento sob refluxo. O tempo de reação varia de acordo com os substituintes nos materiais de partida (Esquema 9). Por fim, as diarizidinas **64a-c** são formadas a partir das reações das triazinanas **65** com *N*-cloroalquilaminas. A reação pode ser realizada tanto em meio aquoso básico ou em clorofórmio e carbonato de potássio. Entretanto, o rendimento da reação varia de

acordo com as condições do meio de reação, K_2CO_3), como 9-12 % (H_2O -base) e 45-68 % ($CHCl_3$ -

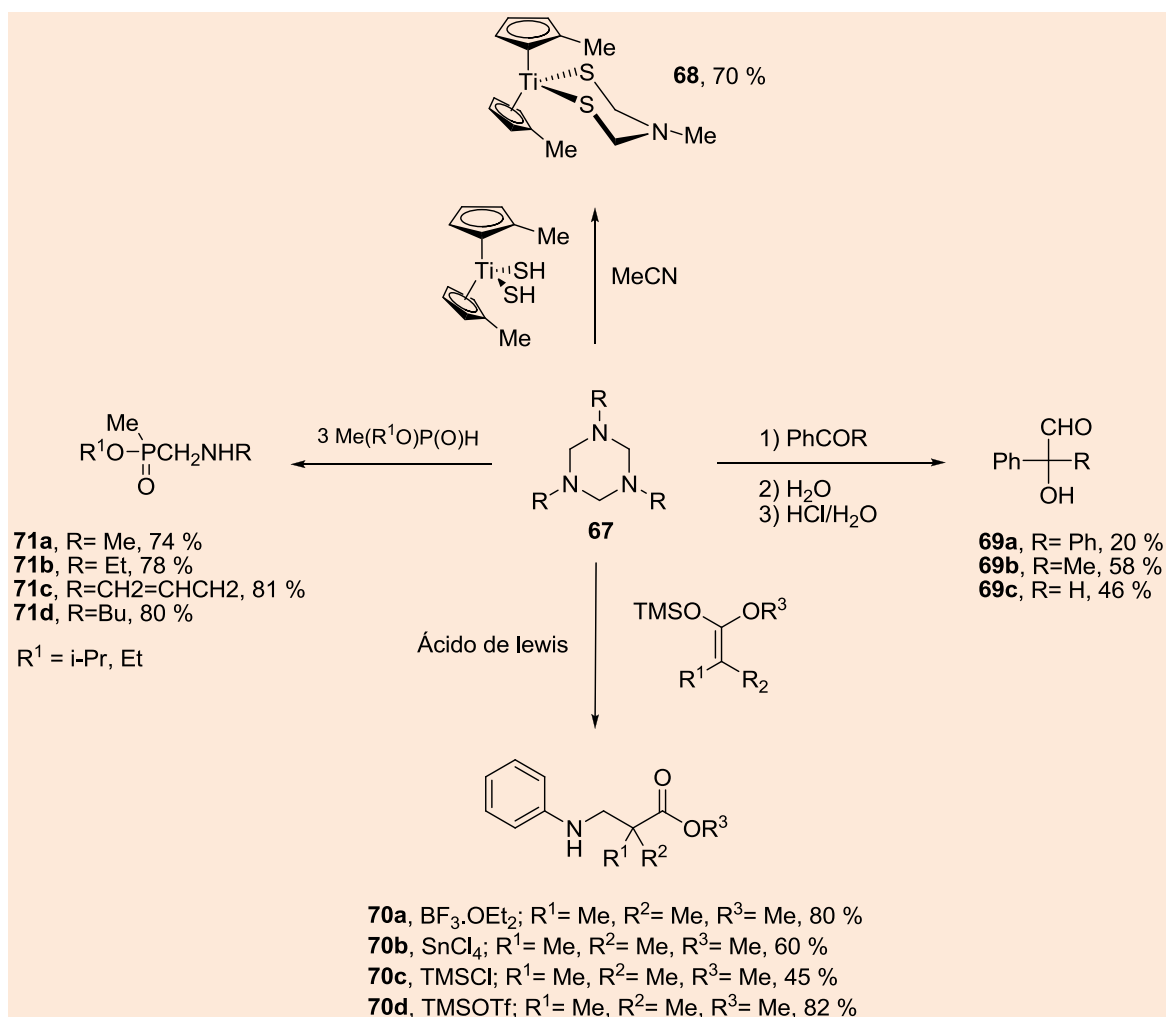


Esquema 9. Reação de obtenção dos compostos **62a-c**, **63a-c**, **64a-c** a partir da triazinana **65**

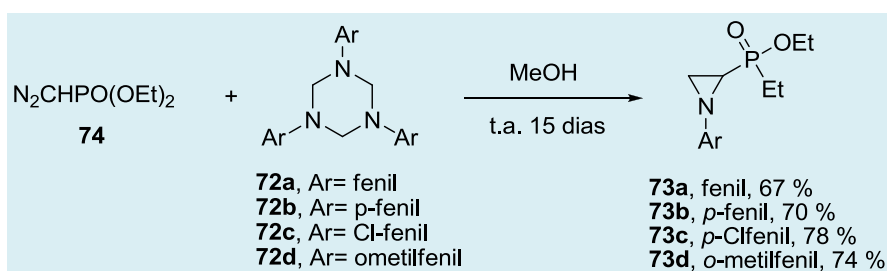
Os derivados **68**, **69**, **70** e **71** também podem ser obtidos a partir da triazinana geral **67** (Esquema 10).⁷⁰⁻⁷³ Os aminometilfosfinatos **71a-d** foram obtidos utilizando os metilfosfinatos e o composto **67** sob aquecimento a $120\ ^\circ C$, em rendimentos entre 74-81 %. Além dos compostos mencionados acima foi observado a formação de outros produtos a partir da triazinana **67** em bons rendimentos, dentre os quais se pode destacar o ditiotitanoceno (**68**, 70 %), α -hidróxi-acetaldeídos **69a-c** (**69b**, 58 %) e os 2,2-dimetil-3-aminofenil-

carboxilato de metila (**70a-d**, 45-82 %). Deve-se ressaltar que o rendimento é dependente do ácido de Lewis utilizado.

O Esquema 11 mostra algumas triazinanas, representada pela estrutura **72**, que são excelentes para a preparação das aziridinas **73a-d**. A reação ocorre por uma cicloadição 1,3-dipolar da triazinana (**72**) e o diazometilfosfonato de etila (**74**). Esta reação, entretanto, necessita de longos tempos de reação, que podem chegar a aproximadamente 15 dias.⁷⁴



Esquema 10. Reação de obtenção dos produtos **68**, **69a-c**, **70a-d**, **71a-d** a partir da triazinana **67**



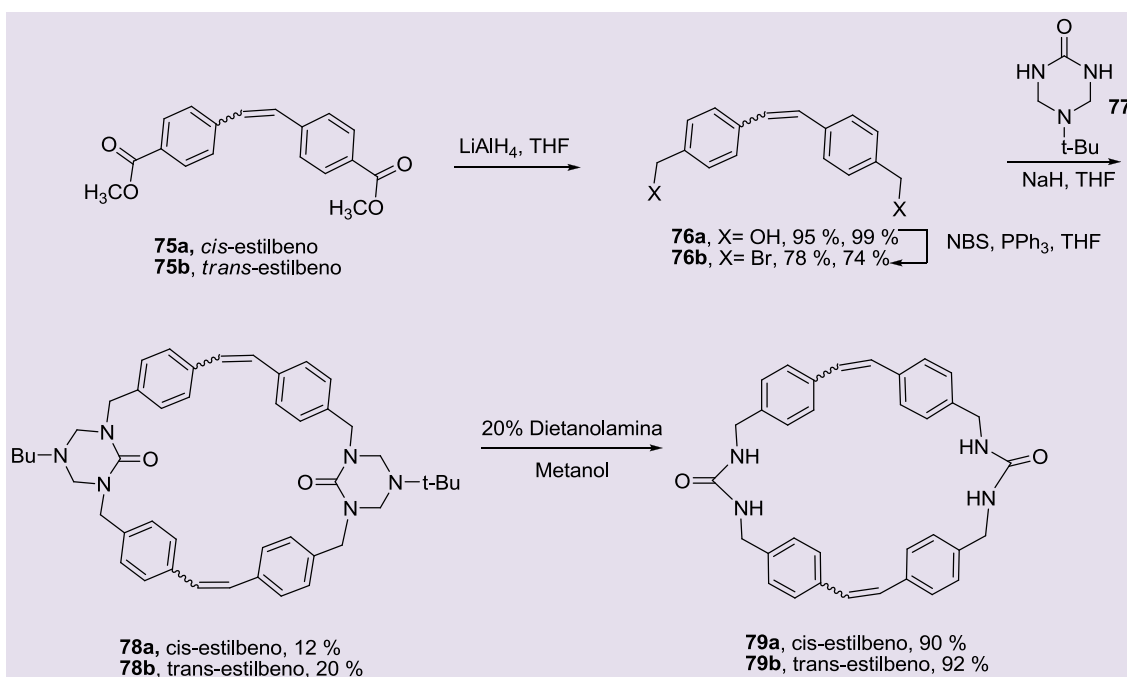
Esquema 11. Preparação das aziridinas **73a-d**

A reação de obtenção do macrociclo bisureiaestilbeno pode ser controlada pela inserção ou remoção de grupos protetores, como a triazinana. Na reação de construção do macrociclo, a triazinana reage com estilbeno formando o macrociclo desejado. Para obter um único

produto com elevado rendimento, o grupo protetor *tert*-butila, que se encontra na triazinana ureia, exerce efeitos surpreendentes na reação de formação destes macrociclos (Esquema 12).⁷⁵ A reação de construção dos macrociclos foi realizada utilizando como material de partida *cis*-

estilbeno 4,4'-dicarboxilato de metila **75a-b**, que foi reduzido ao diol correspondente com LiAlH_4 . A seguir ocorre a substituição das hidroxilas por átomos de bromo com *N*-bromosuccinimida (NBS) e trifetilfosfina (PPh_3). Em seguida, o derivado dibromado **76** foi ciclizado com a triazinana **77** em meio de NaH/THF , gerando os macrociclos protegidos

78a-b em 12 % de rendimento. Por fim, ocorre a remoção do grupo protetor, utilizando dietanolamina em metanol para produzir o macrociclo alvo **79a** em 90 % de rendimento. O macrociclo *trans*-estilbeno (**79b**) foi sintetizado pela mesma rota utilizando como material de partida o *trans*-estilbeno **75b** (Esquema 12).



Esquema 12. Síntese domacrociclobis-ureiaestilbeno

4. Conclusão

Este trabalho descreveu a importância, algumas das aplicações em síntese orgânica e métodos de preparação de 1,3,5-triazinas. De um modo geral, há inúmeras aplicações dessa classe de substância, seja na área biológica, medicinal ou tecnológica. Na área de síntese orgânica, as triazinanas são bastante versáteis, podendo ser utilizadas como material de partida para obtenção de outros substratos e reagentes, que por sua vez, também são capazes de promover diversas transformações químicas.

Agradecimentos

Este projeto foi desenvolvido no âmbito dos projetos financiados pela Petrobras (Petrobras- UFF- Nº 0050.0049374.09.9 -SAP Nº 460.030.7682-Rede águas), CNPq e FAPERJ (E-26/ 103.180/2011).

Referências Bibliográficas

- Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 650. [CrossRef]
- Katritzky, A. R.; Pozharskii, A. F. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, 2a. ed., Pergamon: New York, 2000.

- ³ Halasz, A.; Groom, C.; Zhou, E.; Paquet, L.; Beaulieu, C.; Deschamps, S.; Corriveau, A.; Thiboutot, S.; Ampleman, G.; Dubois, C.; Hawari, J. *J. Chromatogr. A* **2002**, *963*, 411. [[CrossRef](#)]
- ⁴ Brzozowski, Z.; Saczewski, F. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 709. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵ Gamez, P.; de Hoog, P.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Reedijk, J. *Inorg. Chim. Acta* **2003**, *351*, 319; [[CrossRef](#)] Bielejewska, A. G.; Marjo, C. E.; Prins, L. J.; Timmerman, P.; de Jong, F.; Reinhoudt, D. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7518; [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] Patel, H. S.; Patel, V. C. *Eur. Polymer J.* **2001**, *37*, 2263. [[CrossRef](#)]
- ⁶ Kuplich, M. D.; Grasel, F. S.; Campo, L. F.; Rodembusch, F. S.; Stefani, V. *J. Braz. Chem. Soc.* **2012**, *23*, 25. [[CrossRef](#)]
- ⁷ Sharma, M.; Pandey, S.; Chauhan, K.; Sharma, D.; Kumar, B.; Chauhan, P. M. S. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 929. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁸ Haval, K. P. *Synlett* **2006**, *13*, 2156. [[CrossRef](#)]
- ⁹ Blotny, G. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9507. [[CrossRef](#)]
- ¹⁰ Cunha, A. C.; da Paixão, F. M.; de Souza, M. C. B. V.; Ferreira, V. F. *Quim. Nova* **2006**, *29*, 520. [[CrossRef](#)]
- ¹¹ Giacomelli, G.; Porcheddu, A.; De Luca, L. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 1497. [[CrossRef](#)]
- ¹² Bretterbauer, K.; Schwarzingger, C. *Curr. Org. Synth.* **2012**, *9*, 342. [[CrossRef](#)]
- ¹³ Tilstam, U.; Weinmann, H. *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 384. [[CrossRef](#)]
- ¹⁴ Gupta, A. K.; Acharya, J.; Dubey, D. K.; Kaushik, M. P. *J. Chem. Res.* **2007**, *29*. [[CrossRef](#)]
- ¹⁵ Juenge, E. C.; Beal, D. A.; Duncan, W. P. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 719. [[CrossRef](#)]
- ¹⁶ De Luca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3041. [[CrossRef](#)]
- ¹⁷ De Souza, M. V. N. *Quim. Nova*, **2004**, *27*, 287. [[CrossRef](#)]
- ¹⁸ De Luca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7907. [[CrossRef](#)]
- ¹⁹ Kou, L.; Liang, J.; Ren, X.; Kocer, H. B.; Worley, S. D.; Broughton, R. M.; Huang, T. S. *Colloids Surf., A* **2009**, *345*, 88. [[CrossRef](#)]
- ²⁰ Bicho, M. A. F.; *PT104208 A* **2010**.
- ²¹ Dick, R. A.; Kanne, D. B.; Casida, J. E. *Chem. Res. Toxicol.* **2006**, *19*, 38. [[CrossRef](#)]
- ²² Hu, Y.; Chen, X.; Yang, W.; Lei, W.; Zhao, C. *J. Phys. Chem. Solids*, **2010**, *71*, 170. [[CrossRef](#)]
- ²³ Bakke, J. M.; Buhaug, J. B. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2004**, *43*, 1962. [[CrossRef](#)]
- ²⁴ Srivastava, V. C. *RSC Advances*, **2012**, *2*, 759. [[CrossRef](#)]
- ²⁵ Taylor, G. N.; Matherly, R. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2010**, *49*, 5977. [[CrossRef](#)]
- ²⁶ Bakke, J. M.; Buhaug, J.; Riha, J. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2001**, *40*, 6051. [[CrossRef](#)]
- ²⁷ Bell, J. A.; Dunstan, I. *J. Chem. Soc. C* **1969**, 1556. [[CrossRef](#)]
- ²⁸ Hughes, W. B.; *U.S. Pat. N° 2,889,277* **1959**. [[Link](#)]
- ²⁹ Hayman, Jr. E. S.; *U.S. Pat. N° 3,819,527* **1974**. [[Link](#)]
- ³⁰ Au, A. T.; Hussey, H. F.; *U. S. Patent N° 4,830,827* **1989**. [[Link](#)]
- ³¹ AL-Jutaily, S. A.; *PCT 20110283783* **2011**. [[Link](#)]
- ³² Machado, J. P. S. E.; Silva, C. C.; Sobral-Santiago, A. V. C.; de Sant'Ana, H. B.; Farias, J. P. *Mater. Res.* **2006**, *9*, 137. [[CrossRef](#)]
- ³³ Fragosa, J. W. H.; *PCT MX/a/2010/009262* **2010**.
- ³⁴ Elbeih, A.; Zeman, S.; Jungova, M.; Vávra, P.; Akstein, Z. *Propell. Explos. Pyrot.* **2012**, *37*, 676. [[CrossRef](#)]
- ³⁵ Zhao, G. Z.; Lu, M. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, *33*, 1913. [[CrossRef](#)]
- ³⁶ Argouarch, G.; Veillard, R.; Roisnel, T.; Amar, A.; Meghezzi, H.; Boucekkine, A.; Hugues, V.; Mongin, O.; Blanchard-Desce, M.; Paul, F. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 11811. [[CrossRef](#)]

- ³⁷ Trujillo, A.; Veillard, R.; Argouarch, G.; Roisnel, T.; Singh, A.; Ledoux, I.; Paul, F. *Dalton Trans.* **2012**, 41, 7454. [[CrossRef](#)]
- ³⁸ Sprung, M. M. *Chem. Rev.* **1940**, 26, 297. [[CrossRef](#)]
- ³⁹ Jasinski, M.; Mloston, G.; Mucha, P.; Linden, A.; Heimgartner, H. *Helv. Chim. Acta* **2007**, 90, 1765. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁰ Amoroso, R.; Cardillo, G.; Tomasini, C. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6413. [[CrossRef](#)]
- ⁴¹ Amoroso, R.; Cardillo, G.; Tomasini, C.; Tortoreto, P. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1082. [[CrossRef](#)]
- ⁴² Melnikova, T. G.; Shagaeva, M. E.; Lukyanov, O. A. *Russ. Chem. Bull.* **2001**, 50, 480. [[CrossRef](#)]
- ⁴³ Shainyan, B. A.; Ushakov, I. A.; Koch, A.; Kleinpeter, E. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7638. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁴ Lebrun, S.; Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaoudon, P. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 1701. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁵ Ghandi, M.; Salimi, F.; Olyaei, A. *Molecules*, **2006**, 11, 556. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁶ Batalha, P. N. *Rev. Virtual Quim.* **2012**, 4, 13. [[Link](#)]
- ⁴⁷ a) Passerini, M.; Simone, L. *Gazz. Chim. Ital.* **1922**, 52, 126; b) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1922**, 52, 181.
- ⁴⁸ a) Ugi, I.; Meyr, R. *Angew. Chem.* **1958**, 70, 702; [[CrossRef](#)] b) Ugi, I.; Meyr, R.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1959**, 71, 386. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁹ Mannich, C.; Krosche, W. *Arch. Pharm.* **1912**, 250, 647. [[CrossRef](#)]
- ⁵⁰ Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 17. [[CrossRef](#)]
- ⁵¹ Córdova, A. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 102. [[CrossRef](#)]
- ⁵² Kappe, C. O. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 879. [[CrossRef](#)]
- ⁵³ Marques, M. V.; Bisol, T. B.; Sá, M. M. *Quim. Nova* **2012**, 35, 1696. [[CrossRef](#)]
- ⁵⁴ Groenendaal, B.; Vugts, D. J.; Schmitz, R. F.; Kanter, F. J. J.; Ruijter, E.; Groen, M. B.; Orru, R. V. A. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 719. [[CrossRef](#)]
- ⁵⁵ Groenendaal, B.; Ruijter, E.; de Kanter, F. J. J.; Lutz, M.; Spekb, A. L.; Orru, R. V. A. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 3158. [[CrossRef](#)]
- ⁵⁶ Liu, X.; Bai, Y.; Verkade, J. G. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 582, 16. [[CrossRef](#)]
- ⁵⁷ Taguchi, Y.; Shibaya, I.; Yasumoto, Y.; Ynoemoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, 63, 3486. [[CrossRef](#)]
- ⁵⁸ Moghaddam, F. M.; Dekamin, M. G.; Koozehgari, G. R. *Lett. Org. Chem.* **2005**, 2, 734. [[CrossRef](#)]
- ⁵⁹ Orzechowski, L.; Harder, S. *Organometallics*, **2007**, 26, 2144. [[CrossRef](#)]
- ⁶⁰ Li, Y.; Matsumura, H.; Yamanaka, M.; Takahashi, T. *Tetrahedron* **2004**, 60, 1393. [[CrossRef](#)]
- ⁶¹ Paul, F.; Moulin, S.; Piechaczyk, O.; Le Floch, P.; Osborn, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7294. [[CrossRef](#)]
- ⁶² Wang, H. M.; Li, H. X.; Yu, X. Y.; Ren, Z. G.; Lang, J. P. *Tetrahedron* **2011**, 67, 1530. [[CrossRef](#)]
- ⁶³ Raders, S. M.; Verkade, J. G. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5308. [[CrossRef](#)]
- ⁶⁴ Tang, J.; Mohan, T.; Verkade, J. G. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4931. [[CrossRef](#)]
- ⁶⁵ Kaboudin, B.; Ghasemi, T.; Yokomatsu, T. *Synthesis* **2009**, 18, 3089. [[CrossRef](#)]
- ⁶⁶ Li, Z.; Cai, H.; Yang, J.; Niu, P.; Liu, C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, 22, 1939. [[CrossRef](#)]
- ⁶⁷ Barluenga, J.; Bayon, A. M.; Campos, P.; Asensio, G.; Gonzalez-Nuñez, E.; Molina, Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1988**, 1631. [[CrossRef](#)]
- ⁶⁸ Mloston, G.; Gendek, T.; Heimgartner, H. *Helv. Chim. Acta* **1998**, 81, 1585. [[CrossRef](#)]
- ⁶⁹ Kuznetsov, V. V.; Makhova, N. N.; Dmitriev, D. E.; Seregin, V. V. *Mendeleev Commun.* **2005**, 15, 116. [[CrossRef](#)]

- ⁷⁰ Bojer, D.; Kamps, I.; Tian, X.; Hepp, A.; Pape, T.; Hlich, R. F.; Mitzel, N. W. *Angew. Chem.* **2007**, *46*, 4176. [[CrossRef](#)]
- ⁷¹ Angamuthu, R.; Carroll, M. E.; Ramesh, M.; Rauchfuss, T. B. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, *7*, 1029. [[CrossRef](#)]
- ⁷² Prishchenko, A. A.; Livantsov, M. V.; Novikova, O. P.; Livantsova, L. I.; Petrosyan, V. S. *Heteroatom Chem.* **2010**, *21*, 236. [[CrossRef](#)]
- ⁷³ Ha, H. J.; Choi, C. J.; Lee, W. K. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 1495. [[CrossRef](#)]
- ⁷⁴ Bartnik, R.; Lesniak, S.; Wasiak, P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7301. [[CrossRef](#)]
- ⁷⁵ Xu, Y.; Smith, M. D.; Krause, J. A.; Shimizu, L. S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4874. [[CrossRef](#)]