

SÍNTESIS DE DERIVADOS PIRRÓLICOS A TRAVÉS DE UNA CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR

Synthesis of pyrrole derivatives through a 1,3-dipolar cycloaddition

RESUMEN

Una nueva serie de compuestos pirrólicos fue obtenida a través de una cicloadición 1,3-dipolar entre cetonas α,β -insaturadas y el auxiliar sintético tosilmetilisocianuro, (TOSMIC). Los materiales de partida se prepararon mediante condensación aldólica a partir de los aldehídos y cetonas respectivos. La elucidación estructural de los precursores y moléculas objetivo se realizó con ayuda de técnicas espectroscópicas convencionales como resonancia magnética nuclear (^1H - y ^{13}C -RMN) y espectroscopia de infrarrojo (IR).

PALABRAS CLAVES: Caracterización espectroscópica, cicloadición 1,3-dipolar, compuestos carbonílicos α,β -insaturados, derivados pirrólicos, TOSMIC.

ABSTRACT

A new series of pyrrolic compounds was obtained through 1,3-dipolar cycloaddition between α,β -unsaturated ketones and the synthon tosylmethylisocyanide (TOSMIC). The starting materials were prepared through the aldol condensation from the respective aldehydes and ketones. The structural elucidation of precursors and the target molecules was performed by conventional spectroscopic techniques as nuclear magnetic resonance (^1H - and ^{13}C -NMR) and infrared spectroscopy (IR).

KEYWORDS: Spectroscopic characterization, 1,3-dipolar cycloaddition, α,β -unsaturated carbonyl compounds, pyrrolic derivatives, TOSMIC.

ANGELINA HORMAZA. A

Ph.D., Magister en Química Orgánica
Profesor Asociado de Planta
Universidad Nacional de Colombia
– Sede Medellín
ahormaza@unal.edu.co

LEIDI NATALIA VANEGAS

Ingeniera Química
Universidad Nacional de Colombia
– Sede Medellín
lvanegas@unal.edu.co

EDGAR SUÁREZ GARCÍA

Ingeniero Biológico
Universidad Nacional de Colombia
– Sede Medellín.
esuarez125@gmail.com

1. INTRODUCCIÓN

El desarrollo de estrategias sintéticas orientadas a la obtención de compuestos heterocíclicos se ha visto estimulado en razón de las valiosas propiedades fármaco-biológicas [1,2] exhibidas por esta clase de moléculas, cuya aplicación se extiende a la medicina, específicamente como antitumorales [3], anticancerígenos [4,5], antibióticos [6] y analgésicos [7]; así como también al sector agrícola para la elaboración de productos agroquímicos [8].

En el caso particular de los pirroles, cabe mencionar propiedades importantes como las de tipo anticonvulsivo [9], antiinflamatorio [10], analgésico [11], anticancerígeno [12,13] y antioxidante [14], además de su papel como agente selectivo para el enlace receptor D4 [Dopamina], propiedad de interés para el tratamiento de ADHA [15]. Adicionalmente, se ha encontrado en los últimos años que sistemas de anillos pirrólicos conjugados exhiben propiedades semiconductoras [16], ampliando de esta forma su rango de aplicación al área de materiales conductores.

Para la síntesis de pirroles se ha utilizado una gran variedad de precursores nitrogenados, en tanto que la unidad enona de las cetonas α,β -insaturadas ha constituido el principal componente carbonado [17,18]. Cuando dicha unidad actúa como un componente de dos carbonos, se requiere un fragmento $\text{C}_\alpha\text{NC}_\alpha$ para la formación del anillo pirrólico. Condiciones que se ajustan a una reacción 1,3-dipolar, en donde las cetonas α,β -insaturadas, aportan el doble enlace $\text{C}=\text{C}$ (dipolarófilo), y el TOSMIC [19], actuando como una especie 1,3-dipolar, contribuye respectivamente con el componente $\text{C}_\alpha\text{NC}_\alpha$ para la formación del heterociclo de cinco miembros.

Con esta metodología se han sintetizado de forma eficiente una serie de compuestos pirrólicos con chalconas de sustitución definida [20,21]. Continuando con este estudio, y con el propósito de establecer el efecto de los sustituyentes unidos directamente al centro de reacción, enlace olefínico, en la presente investigación se sintetiza nuevos compuestos carbonílicos α,β -insaturados, con sustituyentes aromáticos o alifáticos en torno al $\text{C}=\text{C}$, Figura 1, y se evalúa su efecto sobre la eficiencia en la obtención de pirroles. La reacción procede a través de un mecanismo concertado de cicloadición 1,3-dipolar [22].

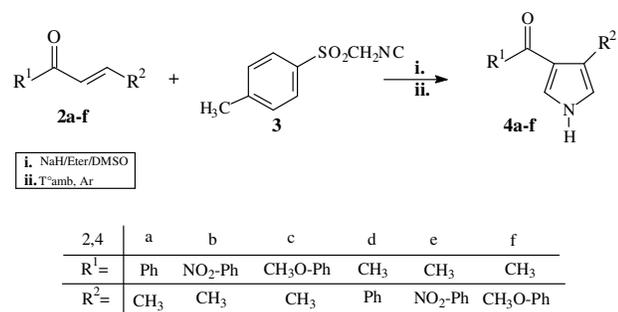


Figura 1. Obtención de derivados pirrólicos **4a-f** a partir de cetonas α,β -insaturadas **2a-f** y TOSMIC.

2. CONTENIDO

2.1 SECCION EXPERIMENTAL

2.1.1 General

Los puntos de fusión se determinaron en un fusiómetro electrónico, Electrothermal Digital, modelo IA9100 y no fueron corregidos. Las especificaciones del equipo incluyen una exactitud de 0.5 °C a 200 °C y una resolución de 0.1 °C. Los espectros de resonancia magnética nuclear ¹H- y ¹³C-RMN fueron tomados en cloroformo deuterado (CDCl₃) y dimetilsulfóxido hexadeuterado (DMSO-d₆) utilizando como patrón de referencia tetrametilsilano (TMS) en un espectrómetro Bruker Avance 400 MHz, en el Laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear de la Universidad Nacional de Colombia - Sede Bogotá. Los espectros de infrarrojo fueron obtenidos en un espectrofotómetro FT-IR Perkin Elmer Spectrum BX, en pastillas de KBr para sólidos y celdas de NaCl para líquidos, en el Laboratorio de Fisicoquímica Orgánica de la Universidad Nacional de Colombia - Sede Medellín. Los espectros de ultravioleta-visible se midieron en etanol, en un espectrofotómetro Agilent 8453 del Laboratorio de Análisis Instrumental de la Universidad Nacional de Colombia - Sede Medellín.

2.1.2 Etapa de síntesis

2.1.2.1 Procedimiento general para la obtención de precursores

Las reacciones se llevaron a cabo en etanol, excepto para el compuesto **2e**, que se efectuó en metanol.

(2E)-1-fenilbut-2-en-1-ona (2a): Una solución de acetofenona (1,0 g, 8,3 mmol) y acetaldehído (0,59 mL, 0,44 g, 10,0 mmol) en etanol (3mL) fueron tratados con KOH (1,5 M), el cual se adicionó lentamente. La mezcla de reacción se sometió a agitación continua a una temperatura adecuada y durante el tiempo necesario de reacción, (en este caso particular, temperatura ambiente y 1h). El progreso de la reacción fue monitoreado mediante

cromatografía de capa fina (CCF) bajo luz ultravioleta (UV) proporcionada por una lámpara Entela UVGL-58. Una vez finalizada la reacción, se procedió a la respectiva separación y purificación del producto. Se obtuvo 313, 7 mg (45%) de **2a** tras su purificación.

Las cetonas α,β -insaturadas restantes **2b-f** fueron preparadas de acuerdo a la anterior metodología. En general, las tres primeras reacciones **2a-c** deben efectuarse a una temperatura baja dado que el acetaldehído tiene un punto de ebullición de 19 °C en la ciudad de Medellín, (Presión atmosférica \cong 640 mm Hg); no obstante, para aumentar la solubilidad de los reactivos sólidos en el respectivo solvente, las reacciones **2a-c** se llevaron a cabo a una temperatura de 22 °C y bajo la precaución de un cuidadoso cierre de las bocas de los balones para evitar el escape del acetaldehído.

Los compuestos **2a-c** son líquidos y su separación fue alcanzada a través de cromatografía de columna, utilizando sílica gel como fase estacionaria y como eluyente la mezcla de solventes tolueno / acetato de etilo (3:1). Los precursores **2d-f** son sólidos y fueron purificados a través de recristalización con una de estas mezclas de solventes: Acetato de etilo / hexano (1:1) o acetato de etilo / metanol / acetona (2:1:0.5).

2.1.2.2 Procedimiento general para la obtención de los compuestos pirrólicos

En la preparación de los pirroles se utilizó una relación molar de 1:1.3 entre el precursor carbonílico α,β -insaturado:TOSMIC y como base el hidruro de sodio, (NaH en una relación molar 1:1.2 con respecto a TOSMIC). Estos reactantes se solubilizaron en la mezcla éter/dimetilsulfóxido (Éter/DMSO) 2:1, cuya cantidad dependió de su grado de solubilidad (2-5 mL aproximadamente).

(4-metil-1H-pirrol-3-il)(fenil)metanona (4a): En un balón de fondo redondo de dos bocas, previamente sometido a atmósfera inerte (Ar o N₂) se adiciona 71,3 mg (2,97 mmol) de NaH y 3,0 mL de éter seco y se somete la mezcla a agitación. Luego se adiciona gota a gota la mezcla del precursor **2a** (400 mg, 2,74 mmol) y TOSMIC (694,5 mg, 3,56 mmol), disueltos en la mezcla (Éter/DMSO) (2:1) La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente. Su inicio se detecta por la aparición de un color rojizo que luego se torna café oscuro y aproximadamente a los 10 minutos se observa la formación de precipitado en las paredes. Al cabo de 45-60 minutos la reacción ha concluido. Al igual que para los precursores, la reacción fue monitoreada por CCF.

La separación y purificación del pirrol **4a**, se alcanzó por filtración, luego se lavó repetidas veces con solución saturada de NaCl y finalmente se recristalizó en metanol, obteniendo 354,8 mg (70%) de un sólido amarillo con

punto de fusión de 115 °C. El aislamiento y purificación de los pirroles **4c-f** se logró bajo el mismo procedimiento. Para el compuesto **4b** se necesitó evaporar el exceso de éter, posteriormente se secó en horno por 24 horas y por último se recrystalizó con acetato de etilo.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los precursores carbonílicos α,β -insaturados **2a-f** fueron obtenidos por medio de la condensación aldólica a partir de las cetonas y aldehídos respectivos. La Figura 2 muestra el esquema general para la síntesis de estas moléculas. Este material de partida junto con TOSMIC permitió obtener bajo condiciones básicas, generadas con NaH, y en un medio aprótico (Éter/DMSO) los pirroles 3,4-disustituídos a través de la cicloadición 1,3-dipolar, con porcentajes satisfactorios. En el caso de los materiales de partida, el rendimiento promedio fue menor para los compuestos de naturaleza líquida **2a-c** (48%), en tanto que con los sólidos **2d-f** se alcanzó una mayor eficiencia (67%).

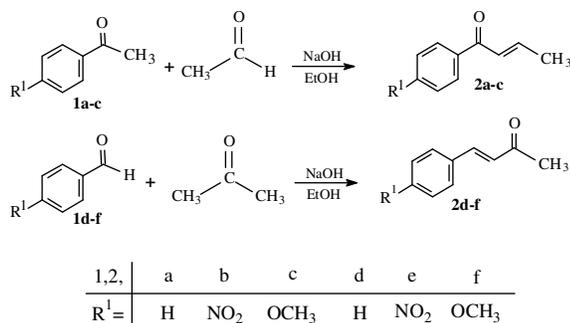


Figura 2. Obtención de cetonas α,β -insaturadas **2a-f**.

3.1 Caracterización de las cetonas α,β -insaturadas, **2a-f**

Los espectros de IR de **2a-f** muestran dos bandas representativas, una de ellas para la elongación del carbonilo en un valor promedio de 1683 cm^{-1} y la segunda correspondiente a la vibración del enlace olefínico, que se registra en promedio a 1602 cm^{-1} . Las señales restantes de la vibración del enlace C-H alifático (CH_3) y C-H aromático (anillo fenílico) aparecen a 2985 y 1545-1450 cm^{-1} respectivamente. En el espectro de UV-Vis para **2a-f** se observó en todos los casos una banda de absorción intensa a una longitud de onda promedio $\lambda = 231 \text{ nm}$.

Los desplazamientos químicos experimentales de ^1H -RMN para los compuestos **2a-f** correlacionan con los valores esperados. Los compuestos **2d** y **2f** son comercialmente disponibles, pero adicionalmente una pequeña muestra fue preparada y caracterizada. Los datos de ^1H -RMN se compilan en la Tabla 1.

2	Ar	H α (d)	H β	CH ₃	CH ₃ O (s)
a	7.24-7.74 (m)	6.40	6.98 (m)	1.85 (d)	
b	8.08, 8.26 (dd)	6.38	6.99 (m)	1.79 (d)	
c	6.96, 7.95 (dd)	6.39	6.95 (m)	1.86 (d)	3.57
d	7.35-7.50 (m)	6.70	7.48 (d)	2.34 (s)	
e	7.59, 7.73 (dd)	6.99	6.94 (d)	3.87 (s)	
f	6.93, 7.44 (dd)	6.61	7.26 (d)	2.38 (s)	3.12

Tabla 1. Desplazamientos químicos experimentales ^1H -RMN para los compuestos **2a-f**.

Es importante resaltar que las tres primeras cetonas α,β -insaturadas, **2a-c**, presentan multipletes para el protón olefínico H β , confirmando su posición y acoplamiento con el grupo metilo, que por su parte se registra como un doblete debido a dicha intercorrelación. Por el contrario, los compuestos **2d-f** muestran para los hidrógenos olefínicos el patrón de acoplamiento esperado para un sistema AX con constantes de acoplamiento de un valor promedio igual a $^3J = 16.0 \text{ Hz}$ y un singlete para el grupo metilo.

Por su parte, las señales de ^{13}C -RMN para **2a-f** coinciden con los valores esperados. El grupo carbonilo aparece a un valor promedio de 192 ppm, (Figura 3). Es de resaltar que el grupo metilo se registra a un valor de campo más bajo para los tres últimos compuestos, **2d-f**, debido a que hace parte del fragmento acetilo. En general, la alternación en el ordenamiento estructural, fragmento benzoilo y acetilo, no genera grandes cambios en las señales registradas, no obstante influye decisivamente en su naturaleza, así, los tres primeros compuestos (**2a-c**) se presentan en estado líquido, en tanto que los tres restantes (**2d-f**) en estado sólido [23].

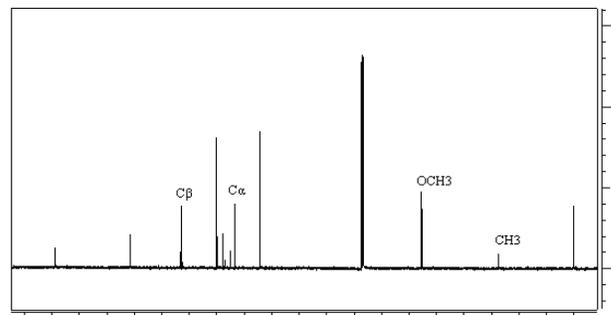
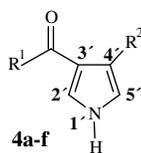


Figura 3. Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto **2f**.

3.2 Caracterización de los compuestos pirrólicos **4a-f**



4	a	b	c	d	e	f
R ¹ =	Ph	NO ₂ -Ph	CH ₃ O-Ph	CH ₃	CH ₃	CH ₃
R ² =	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Ph	NO ₂ -Ph	CH ₃ O-Ph

Las bandas principales observadas en el espectro de IR para los derivados pirrólicos corresponden a la vibración del grupo carbonilo a 1658 cm⁻¹, al enlace C-H alifático y C-H aromático a 2985 y 1545-1450 cm⁻¹ respectivamente. Es de resaltar, la desaparición de la banda del enlace olefínico y el registro de la señal a 3333 cm⁻¹ que confirman la presencia del enlace N-H y con ello la formación del anillo pirrólico. En los espectros de UV-Vis de los derivados pirrólicos **4a-f** se presentan dos bandas de absorción a longitudes de onda promedio de $\lambda_1 = 205$ nm y $\lambda_2 = 258$ nm, siendo esta última la más intensa.

La información espectral de RMN de protones y carbono obtenida para los pirroles **4a-f**, corresponde en todos los casos a las señales esperadas. Así el patrón de acoplamiento AA'XX' se muestra claramente para los protones de los anillos benzénico y fenílico de los compuestos **4b-c** y **4e-f**. Los protones aromáticos del anillo pirrólico (2'H y 5'H) se registran según lo esperado, como dobletes para los compuestos **4a** y **4d** y como singletes en los compuestos restantes. Este solapamiento de las señales, registrado también en estudios previos [20,21], se puede atribuir al efecto estérico ejercido por el grupo aromático. La señal del enlace NH aparece de acuerdo a lo previsto, como un singlete a campo bajo, con un valor promedio de 11.66 ppm, confirmando la formación del anillo heterocíclico, (Figura 4).

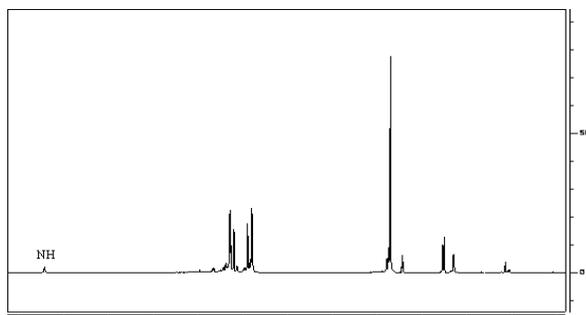


Figura 4. Espectro de ¹H- RMN del compuesto **4f**.

Los datos de ¹H-RMN para la serie de pirroles **4a-f** se presentan en la Tabla 2.

4	Ar	H-2'	H-5'

a	7.16-7.41 (m)	7.10 (d)	6.48 (d)
b	7.91, 8.28 (dd)	7.09 (s)	6.48 (s)
c	6.82, 7.75 (dd)	7.11 (s)	6.46 (s)
d	7.19-7.41 (m)	7.69 (d)	7.19 (d)
e	6.80, 7.28 (dd)	7.20 (s)	6.89 (s)
f	7.23, 7.26 (dd)	7.32 (s)	7.17 (s)

4	N-H(s)	CH ₃ (s)	CH ₃ O(s)
a	11.83	2.12	
b	11.52	2.10	
c	11.82	2.06	3.78
d	11.55	2.33	
e	11.42	2.10	
f	11.84	2.61	3.37

Tabla 2. Desplazamientos químicos experimentales ¹H-RMN para los compuestos **4a-f**.

Los desplazamientos químicos de ¹³C- RMN para **4a-f**, reproducen la estructura de las moléculas obtenidas. Cabe mencionar que el grupo metilo para los tres primeros compuestos, **4a-c**, se registra, al igual que en los precursores, a campo más alto que para los tres restantes, **4d-f** confirmando la presencia del fragmento acetilo en estos últimos. Para el grupo carbonilo no se aprecia una diferencia notable en la serie **4a-f** como consecuencia del fragmento benzoilo o acetilo. Información espectral adicional de ¹H-, y ¹³C-RMN para las series **2a-f** y **4a-f** se encuentra disponible en el documento referenciado [23].

4. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Se logró optimizar estrategias sintéticas para la obtención tanto de cetonas α,β -insaturadas como de sus correspondientes derivados pirrólicos, cuya metodología puede implementarse en la generación de moléculas estructuralmente análogas. En total, siete nuevos compuestos fueron sintetizados, dos de los cuales, **2b-c**, corresponden a los compuestos carbonílicos α,β -insaturados, y los cinco restantes, **4a-c** y **4e-f**, a los derivados pirrólicos 3,4-disustituídos. Técnicas espectroscópicas convencionales permitieron verificar la estructura de las nuevas moléculas sintetizadas.

La naturaleza de los sustituyentes, alquílica o arílica, unidos directamente al centro de reacción no ejerció una notable influencia sobre la velocidad de formación de los compuestos pirrólicos, pues se requirieron tiempos similares para su aparición (1h en promedio). No obstante, la alternancia de estos grupos en la molécula dio lugar a estados de agregación sólidos y líquidos en

los precursores y con ello, una considerable incidencia en los porcentajes de obtención de los pirroles, registrándose valores promedio bajos (55%) para aquellos provenientes de compuestos carbonílicos α,β -insaturados líquidos y del orden del 76% para los generados de los precursores sólidos.

A diferencia de chalconas, materiales implementados en previas investigaciones, las cuales se encuentran predominante en geometría *E*, se sugiere que la presencia de los isómeros geométricos *Z* en **2a-c** contribuyeron en una menor eficiencia para la formación de sus respectivos pirroles.

5. AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan sus agradecimientos a COLCIENCIAS por el respaldo económico a través del Proyecto Código 1118-489-25228, así como a la Dirección de Investigación de la Universidad Nacional de Colombia – Sede Medellín, DIME, por el Proyecto 20101007131.

6. BIBLIOGRAFÍA

[1] K. Senga, T. Novinson, H. R. Wilson, R. K. Robins, "Synthesis and Antischistosomal Activity of Certain Pyrazolo [1,5-a]pyrimidines," *J. Med. Chem.*, vol. 24, pp. 610-613, 1981.

[2] N. Argade, K. Kalrale, C. Gill, "Microwave assisted improved method for the synthesis of pyrazole containing 2,4-disubstituted oxazole-5-one and their antimicrobial activity," *Eur. J. Org. Chem.*, vol. 5, pp. 120-129, 2008.

[3] Nicola Ferri, B. Egle Maria Beccalli, A. Alessandro Contini, A. Alberto Corsisni, B. Manuela Antonino, B. Tizano Radice, A. Graziella Pratesi, C. Stella Tinelli, C. Franco Zuninoc and Maria Luisa Gelmia, "Antiproliferative effects on human tumor cells and rat aortic smooth muscular cells of 2,3-heteroarylmaleimides and heterofused imides," *Bioorg. Med. Chem.*, vol. 16, pp. 1691-1701, 2008.

[4] A. Kamal, G. Ramesh, P. N. Laxman, P. Ramulu, O. Srinivas, "Synthesis of C-8 alkylamino substituted pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepines as potential anti-cancer agents," *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 12, N.15, pp. 1917-1919, 2002.

[5] Z. Pietrzkowski, J. L. Girardet, C. Esler, G. Wang, "Synthesis and anticancer activity of 4-amino-5-oxo-8-(β -d-xylofuranosyl)pyrido[2,3-d]pyrimidine," *Nucleosides, Nucleotides, Nucleic Acids*, vol. 20, N. 4-7, pp. 323-328, 2001.

[6] J. Gosteli, "New synthesis of pyrrolnitrin antibiotics," *Helv. Chim. Acta*, vol. 55, N.2, pp. 451-460, 1972.

[7] S. Schenone, O. Bruno, Angelo, Ranise, C. Brullo, F. Bondavalli, W. Filippelli, F. Mazzeo, A. Capuano, G. Falcone, "2-Aryl-3-phenylamino-4,5-dihydro-2h benz[g]indazoles with analgesic activity," *Farmaco*, vol. 58, pp. 845-849, 2003.

[8] S. C. Knight, V. M. Anthony, A. M. Brady, "Rationale and perspectives on the development of fungicides," *Annu. Rev. Phytopathol.*, vol. 35, pp. 349-372, 1997.

[9] J. R. Carson, R. J. Carmosin, M. Pitis, J. L. Vaught, H. R. Almond, J. P. Atables, H. Wolf, E. A. Swinyard, H. S. White, "Aroyl(aminoacyl)pyrroles, a new class of anticonvulsant agents," *J. Med. Chem.*, vol. 40, N.11, pp. 1578-1584, 1997.

[10] K. Sakai, M. Suzuki, K. Numan, N. Yoneda, Y. Onoda, Y. Iwasaw, "Syntheses of 3-substituted pyrrole derivatives with antiinflammatory activity," *Chem. Pharm. Bull.*, vol. 28, N. 8, pp. 2384-2393, 1980.

[11] W. Malinka, M. Kaczmarz, A. Redzicka, B. Filipek, J. Sapa, "Synthesis and analgesic action of N-(substituted-ethyl)pyrrole-3,4-dicarboximides," *Farmaco*, vol. 60, pp. 15-22, 2005.

[12] C. Rochais, A. V. Lisowski, B. P. Dallemagne, S. Raulta, "Synthesis and biological evaluation of novel pyrrolopyrrolizinones as anticancer agents," *Bioorg. Med. Chem.*, vol. 14, pp. 8162-8175, 2006.

[13] J. M. Padró, D. Tejedor, Alicia Santos-Exposito, F. García-Tellado, V. S. Martín, J. Villar, "Antiproliferative activity in HL60 cells by tetrasubstituted pyrroles: a structure-activity relationship study," *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 15, pp. 2487-2490, 2005.

[14] J. M. Gaullier, A. Valla, M. Bazin, M. Giraud, L. Dubertret, R. Santus, "N-conjugates of 2,5-disubstituted pyrrole and glutathione evaluation of their potency as antioxidants against photosensitization of NCTC 2544 keratinocytes by excess endogenous protoporphyrin IX," *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.*, vol. 39, pp. 24-29, 1997.

[15] M. Bergauer, H. Hubner, P. Gmeiner, "2,4-Disubstituted pyrroles: synthesis, traceless linking and pharmacological investigations leading to the dopamine D4 receptor partial agonist FAUC 356," *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, vol. 12,15, pp. 1937-1940, 2002.

[16] Mei Lu, Xiao-Hong Li, Hu-Lin Li. "Synthesis and characterization of conducting copolymer nanofibrils of pyrrole and 3-methylthiophene using the template-

synthesis method,” *Mater. Sci. Eng. A*, vol. A334 pp. 291-297, 2002.

[17] R. A. Jones, G. P. Bean, *The Chemistry of Pyrroles*, New York, Academia Press, 1977.

[18] A. R. Katritzky, R. G. Sunderberg, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Oxford. Pergamon Press. vol. 10, pp. 313, 1984.

[19]. A. Van Leusen, H. Siderius, B. E. Hoogenboom, D. Van Leusen, “A New and Simple Synthesis of the Pyrrole Ring system from Michael Acceptors and Tosylmethylisocyanides,” *Tetrahedron Lett.*, vol. 52, pp. 5337-5340, 1972 y la literatura allí citada.

[20] a). A. Hormaza, S. Hineschiedt, H. Meier. “Gekreuzt konjugierte oligomere aus pyrrol-, benzol- und carbonyl-Bausteinen,” *Tetrahedron*, vol. 60, pp. 229-233, 2004; b). A. Hormaza, “Gekreuzt Konjugierte Oligomere aus Benzolringen Heterocyclen,” Ph.D. Tesis Doctoral, Institut für Organische Chemie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Alemania, 2003.

[21] a). A. Hormaza, C. Sánchez, E. Suárez, "Obtención de compuestos pirrólicos a partir de chalconas y el synthon nitrogenado tosilmethylisocinauro (TOSMIC)," *Revista Politécnica*, vol .7 pp. 89-102, 2008; b). O. F. Arbeláez, “Síntesis de derivados pirrólicos y estudio teórico del efecto Hammett de diferentes sustituyentes,” M. Sc. Tesis, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Medellín, 2008.

[22] A. Hormaza, C. Sánchez and R. Notario B. A Study of the Substituent Effects on the Michael Acceptors in the Formation of Pyrrole by 1,3-dipolar Cycloaddition with Tosyl methyl isocyanide (TOSMIC). V Congreso Latinoamericano de Físicoquímica (CLAFICO). Brasil, 2005.

[23] L. N. Vanegas. “Diseño de una propuesta sintética para la obtención de compuestos pirrólicos y estudio cinético de su termólisis,” Tesis de Pregrado, Facultad de Ingeniería Química, Universidad Nacional de Colombia – Sede Medellín, Febrero de 2009.