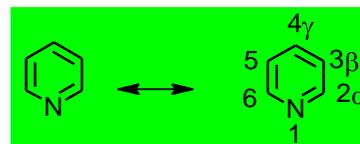


SÍNTESIS DE LA PIRIDINA Y SUS DERIVADOS

Wilbert Rivera Muñoz

La piridina es un líquido incoloro de olor desagradable, presenta en su estructura un heterociclo de seis eslabones, y tiene un carácter aromático; le sigue en importancia a la quinoleína debido a que se encuentra presente en numerosos alcaloides y fármacos de diversos usos.



Es muy soluble en agua, con un pKa 5.17 de punto de ebullición 115° C y es una base débil, pKa del amoniacó 9.2, de la piperidina 11.2 y un poco más fuerte que la anilina, cuyo pka es 4.6. Normalmente se lo extrae del alquitrán de hulla conjuntamente a las metilpiridinas, denominadas picolinas.



1. Síntesis y reacciones de los derivados de la piridina.

La piridina debido a su alta estabilidad no es afectada con los agentes oxidantes comunes, sin embargo se reduce con mayor facilidad que el benceno, para formar la correspondiente piperidina.

Por otro lado, se puede afirmar que la reactividad de la piridina es equivalente a la de un anillo bencénico disustituido con dos grupos nitro en posición para, razón por la cual no todas las sustituciones electrofílicas aromáticas que se dan en el benceno, ocurren en la piridina. Así por ejemplo no se producen la alquilación y acilación de Friedel Crafts, tampoco ocurre la nitración a temperaturas moderadas y de la halogenación la única reacción significativa es la bromación.

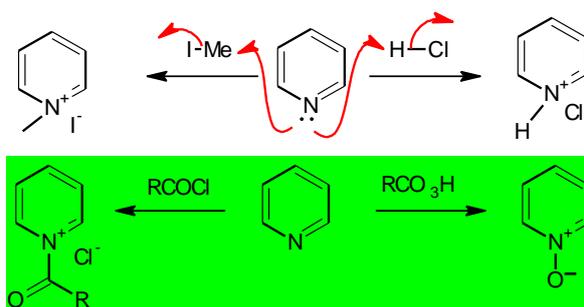
La química de los grupos sustituyentes en la piridina, depende de la posición de sustitución, habiéndose arribado luego de una infinidad de observaciones empíricas, a las siguientes generalizaciones:

- ▶ Los grupos funcionales sustituidos en la posición beta (3 ó 5) de la piridina, presentan propiedades aromáticas características.
- ▶ Los grupos funcionales ubicados en las posiciones alfa o gamma de la piridina (2,4 o 6) presentan reacciones características idénticas a los que están unidos a los grupos carbonilo (por ejemplo acidez de los hidrógenos).

a) Reacción con Electrófilos¹:

a. Adición al nitrógeno.

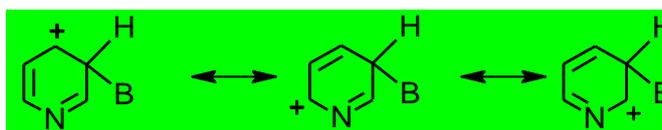
Cuando la piridina dona el par de electrones "libres" que posee el nitrógeno del heterociclo, hacia un electrófilo, por ejemplo: protones o haluros de alquilo, se forman sales, denominadas comúnmente como sales cuaternarias de amonio.



b. Sustitución en el Carbono

Las estructuras de resonancia de la piridina que reciben un sustituyente B y que a continuación se muestran, permiten la predicción de los lugares en los cuales se producirán las reacciones de sustitución electrofílica:

¹ JOULE J.A. "Heterocyclic Chemistry at a Glance".

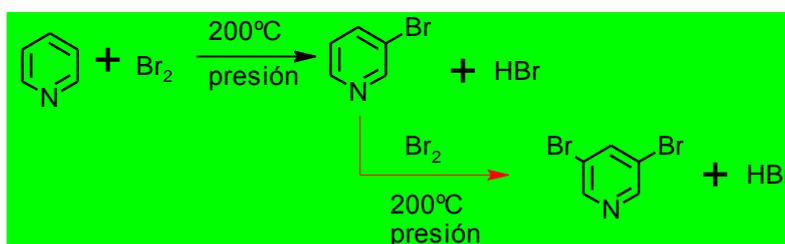


La inspección de las formas de resonancia cargadas sugiere que la densidad electrónica sobre los átomos de carbono alfa y gamma es especialmente baja; consiguientemente debe esperarse una sustitución en beta, además debido a que esta posición es la única en la que el estado de transición en la sustitución, no tiene una forma de resonancia con una carga sobre el nitrógeno trivalente.

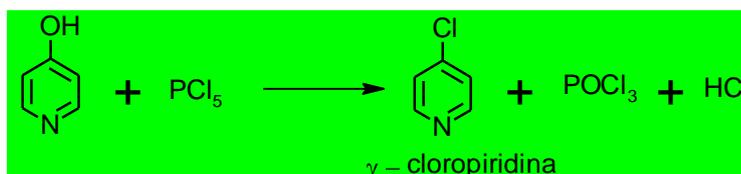
La nitración y las reacciones de Friedel–Crafts, muy comunes en el anillo bencénico, no ocurren sobre el anillo piridínico, por las razones ya expuesta

i. Halogenación.

La bromación es más estereoespecífica que la cloración, porque se puede obtener sólo el derivado monobromado en beta, separable de la dibromopiridina por destilación.



Sin embargo, también se pueden obtener derivados clorados, a partir de las alfa o gamma hidroxipiridinas



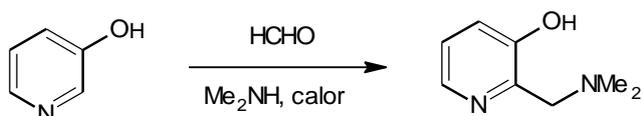
ii. Sulfonación.

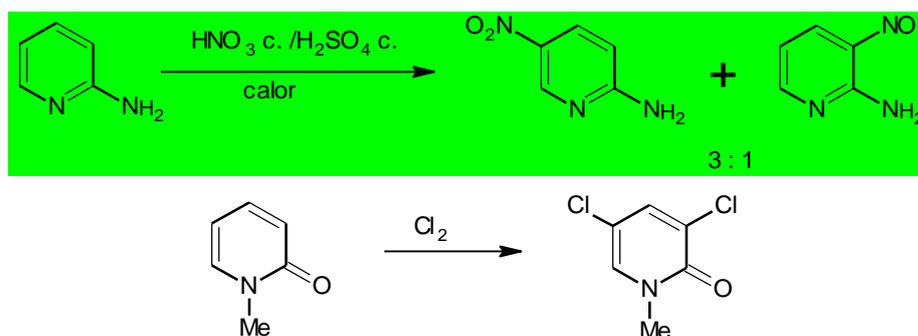
La piridina puede sulfonarse a temperaturas altas utilizando como catalizador sulfato de vanadio, formando ácido sulfónico, con muy buenos rendimientos; importante intermedio para la síntesis de piridinas sustituidas.



La presencia de sustituyentes activantes (electrón - donadores) como los grupos amino e hidroxilo (o sus piridonas tautoméricas) permite la sustitución electrofílica tradicional en el anillo piridínico, llevando se a cabo bajo condiciones relativamente suave.

Los efectos directores de estos sustituyentes, en las condiciones mencionadas, funcionan. Curiosamente, no existe un fundamento teórico sólido que respalde las observaciones experimentales, pero se sabe que un piridina con un sustituyente en la posición 3, dirigirá a un segundo a la posición 3 y no así a la 4 o 6. La reacción de Mannich ejemplifica estas afirmaciones.

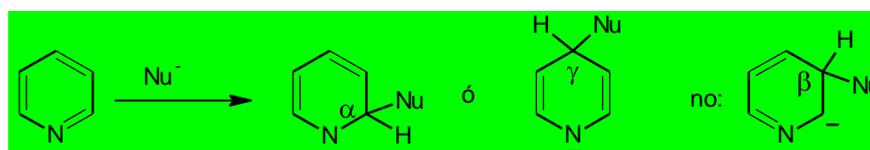




b) Reacción con Nucleófilos².

La piridina es susceptible de adicionar nucleófilos en las posiciones alfa y gamma, debido a la deslocalización de la carga negativa en el nitrógeno, en el anión intermedio producido. Este proceso es muy similar a la adición de nucleófilos al carbono alfa de carbonilo de una cetona o la posición beta de un alfa, beta insaturado carbonilo.

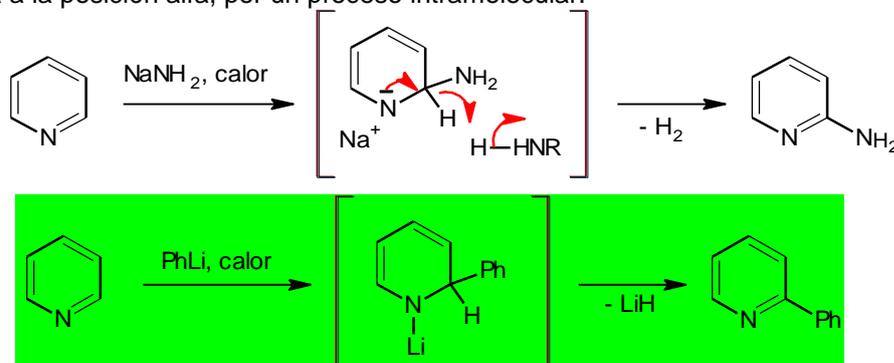
En los intermedios resultantes de la adición nucleofílica en la posición beta, el nitrógeno puede ayudar directamente a la deslocalización de la carga negativa.



a. Sustitución de Hidrógeno

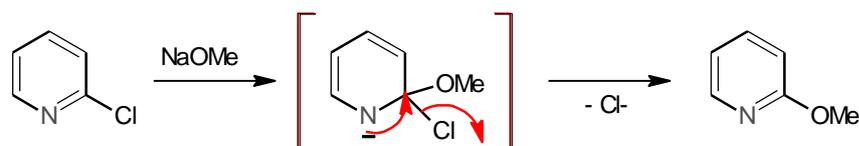
Las piridinas simples reaccionan con nucleófilos fuertes como amida de sodio (sodamida) o alquil o aril litio, con la eliminación de hidrógeno en el primer caso y de hidruro de litio en el segundo, resultando en la formación de 2- amino o 2 - alquil(aril) piridinas.

Estas reacciones suelen ocurrir en el C-2, probablemente debido a que el reactivo primero se coordina con el nitrógeno de la piridina en condiciones relativamente no-polares y el nucleófilo es entregado de forma selectiva a la posición alfa, por un proceso intramolecular.

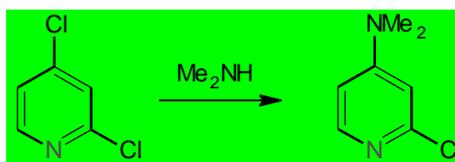


b. Desplazamiento de grupos salientes

El desplazamiento nucleofílico de grupos salientes tales como haluro de cualquiera de las posiciones alfa o gamma se produce en condiciones bastante moderadas y procede a través de un mecanismo de dos pasos: adición – eliminación. En primer lugar, el nucleófilo se adiciona al carbono que lleva el halógeno, seguido de la eliminación del haluro en el producto final. Los 4-halopiridinas son más reactivos que los 2-halopiridinas en estas reacciones de sustitución nucleofílica.

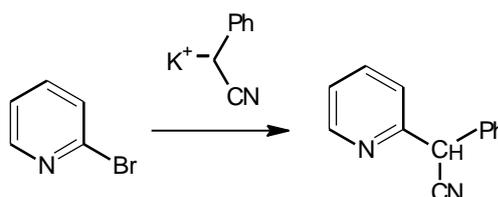
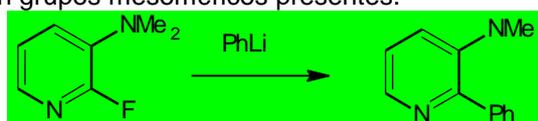


² IDEM. Pág 25



Inicialmente es necesario efectuar una distinción muy importante de los desplazamientos nucleofílicos de halogenuros de alquilo saturados. En piridinas (y sistemas relacionados, tales como diazinas), el fluoruro es mejor grupo saliente, que los otros haluros. Mientras que es acelerada por el efecto de grupos fuertemente atractores de electrones.

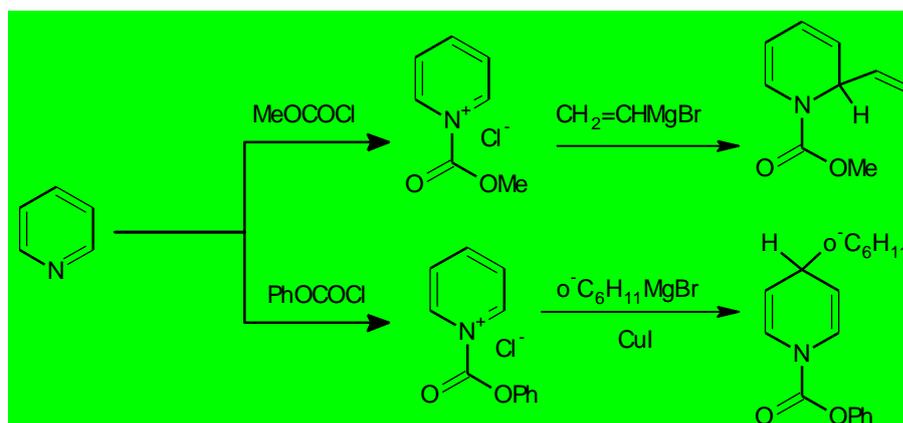
El halógeno en la posición beta de la piridina es mucho más difícil de ser desplazado, entra rápidamente en equilibrio con grupos mesoméricos presentes.



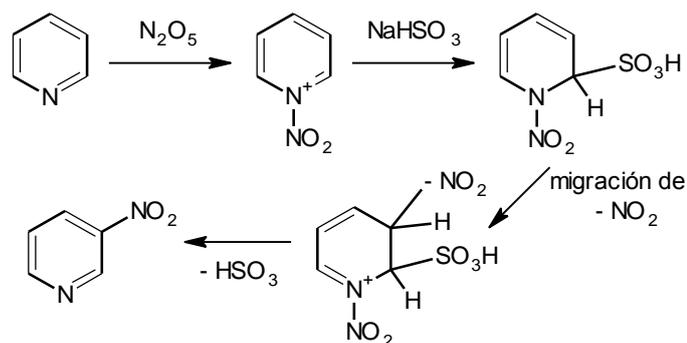
c. Adición a sales de piridina

Debido a la carga completa positiva en el nitrógeno, N^+ tanto en las sales N-alquil y N-acilpiridinas, son mucho más reactivos hacia los nucleófilos que las piridinas simples, pero una vez más muestran la misma tendencia para el ataque al C-2/C-4.

Las dihidropiridinas son generalmente los productos de estas reacciones, pero al mismo tiempo se debe indicar que las dihidropiridinas N-alquílicas son a menudo inestables, en cambio los N-acilderivados son generalmente estables y por ello aislados fácilmente. Estas sales, especialmente N- CO_2R , se han vuelto muy importantes intermedios sintéticos, puesto que son utilizados con una gran variedad de nucleófilos. Los aductos así formados luego pueden ser sometidos a nuevas transformaciones. La selectividad α/γ , varía con el nucleófilo y también se puede controlar mediante el uso de grupos de bloqueo desmontables.

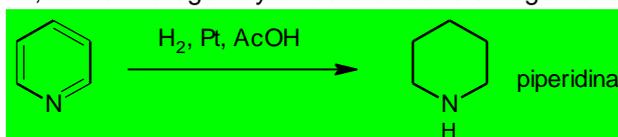


Una dihidropiridina se trata como una sustancia intermedia aislada en el mejor método práctico para la síntesis de 3-nitropiridinas, que implica una reacción de la piridina con pentóxido de nitrógeno y luego con hidrosulfito. Una formación inicial de una sal de N^+ -nitropiridinio, es seguido por la adición de alfa-hidrosulfito para dar una dihidropiridina, en el que el grupo nitro migra del nitrógeno piridínico al carbono beta, con la pérdida de ácido sulfuroso hasta completar la sustitución total.

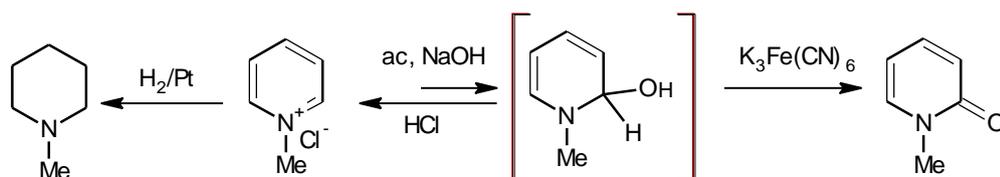


c) Reacciones de Oxidación - Reducción

El anillo de piridinas se reduce fácilmente, por ejemplo sobre un catalizador de platino en una solución ácida. Sin duda, es la piridina protonada que se reduce, y por lo tanto N⁺-alquilo sales de piridinio también son fáciles de reducir, con el hidrógeno y un catalizador o un agente reductor hidruro.



El anillo de piridina es muy resistente al ataque oxidativo, sin embargo, las sales de N⁺-alquiltridinio, se oxidan en una solución alcalina de N-alquiltridonas, debido a que una pequeña concentración en el equilibrio de un aducto formado por adición nucleofílica de hidruro, es atrapado por el oxidante.

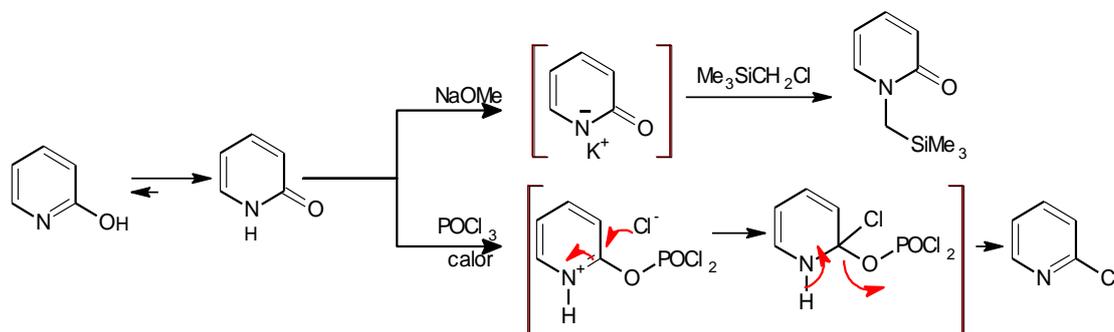


Reducción y oxidación de sales de piridinio

d) Piridinas con sustituyentes oxigenados

Las 2 y 4-hidroxipiridinas se dan fundamentalmente en las formas tautoméricas de piridonas, mientras que la 3-hidroxi piridinas existen sólo como la forma de hidroxilo. El enlace N-H en piridonas es relativamente ácido y puede ser desprotonado en condiciones suaves para dar aniones que son alquilados principalmente en el nitrógeno.

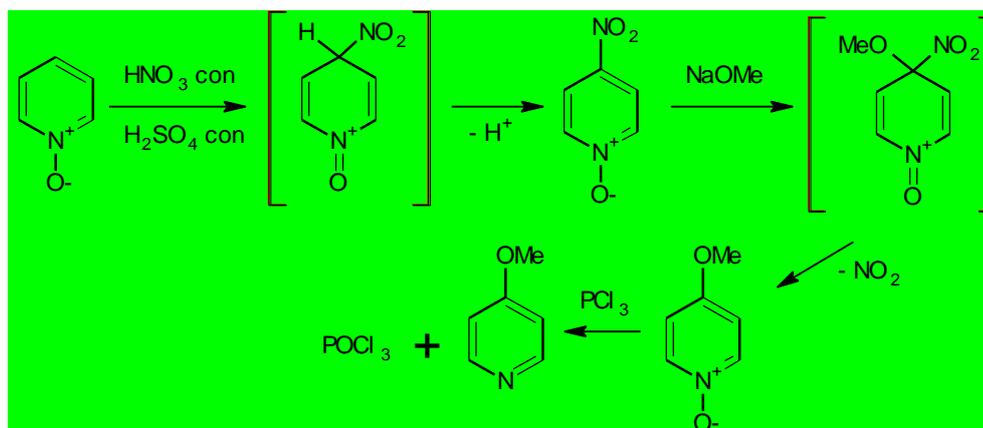
Una reacción importante de las alfa y gamma-piridonas, es la conversión en halopiridinas, por reacción con haluros de fósforo, como puede verse a continuación:



e) N-Óxidos de Piridina

Los N-óxido de piridina son reactivos sintéticos de gran utilidad, debido a su carácter ambifílico, es decir, que puede reaccionar con electrófilos o nucleófilos, ya sea porque la carga positiva en el nitrógeno o la carga negativa sobre el oxígeno puede ser deslocalizada a la alfa o gamma posiciones, dependiendo de la demanda de los reactivos, la 4-bromación y nitración en condiciones estándar, son ejemplos de sustitución electrofílica (nitrito es el grupo saliente).

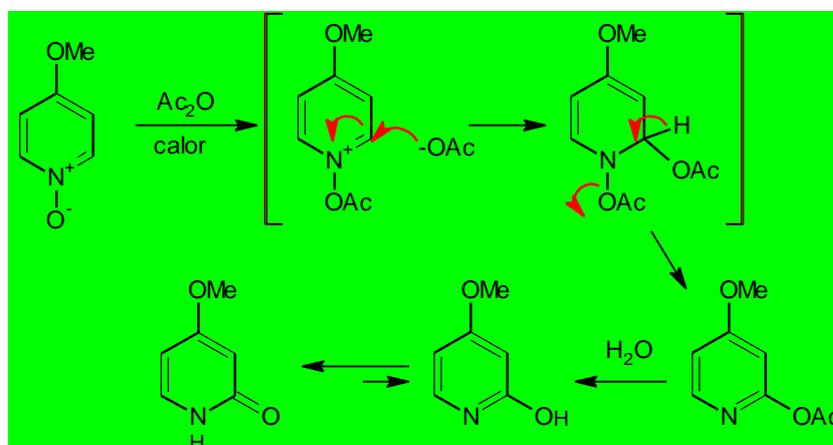
Un N-óxido de piridina, se puede restituir a la estructura piridínica fácilmente con una variedad de agentes reductores, siendo los compuestos de fósforo trivalente, lo que más se han usado con esta finalidad.



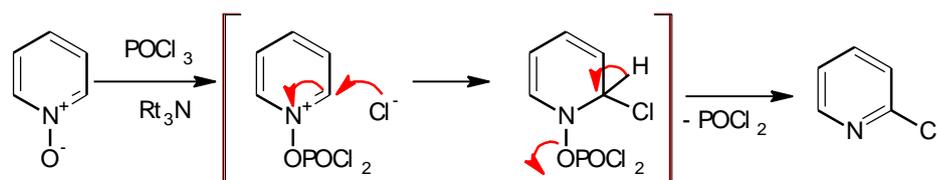
La formación de N-óxido de piridina se lo realiza fácilmente por oxidación de la piridina en ácido acético glacial con peróxido de hidrógeno acuoso al 30% a 70 – 80°C. Se forman cristales incoloros, de p.f. 66°C, del 1-óxido.

Las adiciones nucleofílicas en la posición alfa de los N-óxido piridina, se lleva a cabo a menudo en condiciones donde el oxígeno es el primer acilado, mejorar el carácter positivo del nitrógeno y la polarización de la unidad iminio. El aducto dihidropiridina inicialmente formado se somete a re-aromatización por medio de una 1,2-eliminación en la que se pierde el grupo nitro.

Utilizando 4-N-óxido metoxipiridina como sustrato y haciendo reaccionar con anhídrido acético se forma 2-acetoxi-4-metoxipiridina. Ésteres de este tipo (2 y 4-hidroxipiridinas) son fácilmente hidrolizados para revelar la correspondiente piridona, en general, una piridina alfa-sustituida se convierte en una 2-piridona.



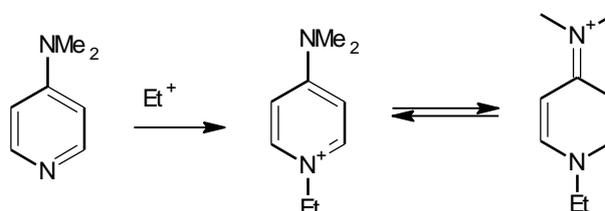
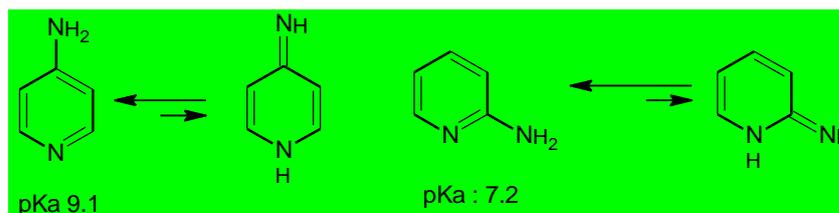
Otro procedimiento útil, es la conversión de una piridina, a través de su N-óxido, en una 2-halopiridina. Una vez más, se logra la funcionalización de una piridina alfa-sustituida en dos sencillos pasos, que finalmente pierde diclorofosfato en la re-aromatización.



f) Piridina con sustituyentes amínicos

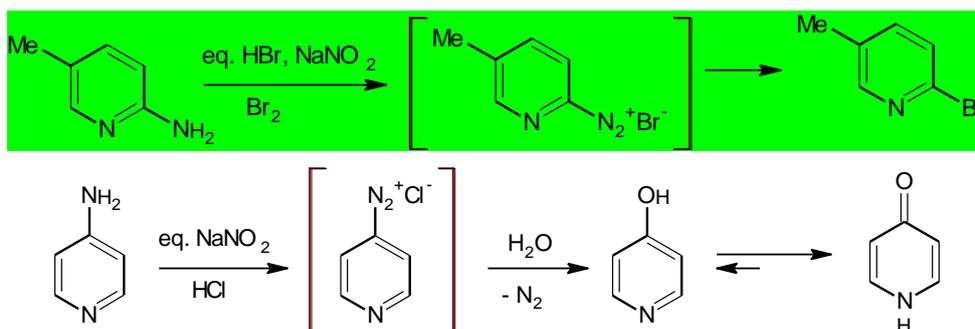
Todos los aminopiridinas existen en la forma tautomérica amino (no la forma alternativa imina) y se protona en el nitrógeno del anillo, y dando particularmente sales estabilizadas en 2 y 4 estabilizado debido a la participación del par solitario de la amina en la estabilización de la carga positiva.

Por esta razón, la 4-dimetil-aminopiridina es un catalizador muy ampliamente utilizado en síntesis orgánica.



Las aminopiridinas pueden someterse a muchas de las reacciones comunes de la anilina, las reacciones de este tipo, como la diazotización, y las sales de diazonio se pueden utilizar para la introducción de halógeno.

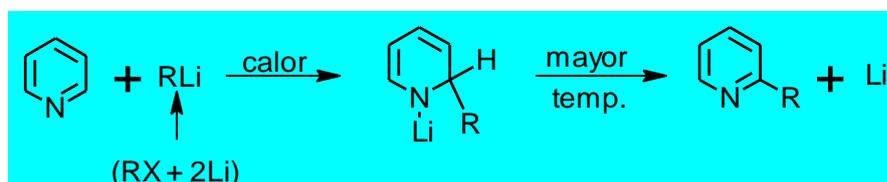
Sin embargo, es necesario tomar precauciones, porque las sales de diazonio piridínicos son mucho más reactivas, que los de anilinas, por lo que son fácilmente hidrolizados con la formación de piridonas, como se ilustra por la conversión de la 4-aminopiridina, a través de la hidrólisis de la sal de diazonio, en 4-piridona.



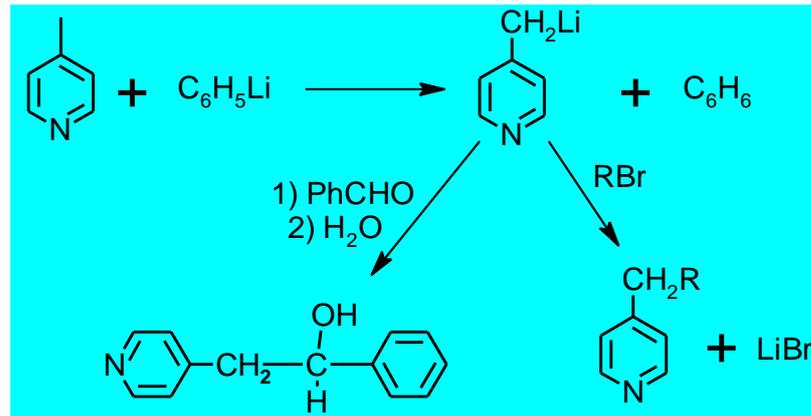
g) Alquil piridinas

Las distintas metilpiridinas, ya se ha dicho que se extraen del alquitrán de hulla, sin embargo las demás alquilpiridinas deben prepararse por otros procedimientos.

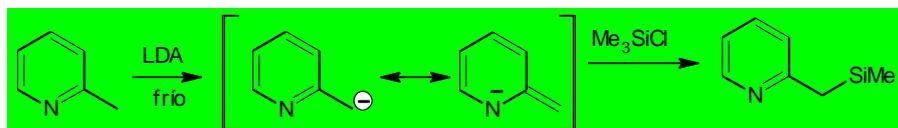
- *Síntesis de la beta- alquilpiridina:* La misma se puede conseguir por reducción del grupo carbonilo de la cetona al correspondiente grupo metileno $-\text{CH}_2-$, Las 2- y 4-alquilpiridinas se pueden obtener por métodos más directos.



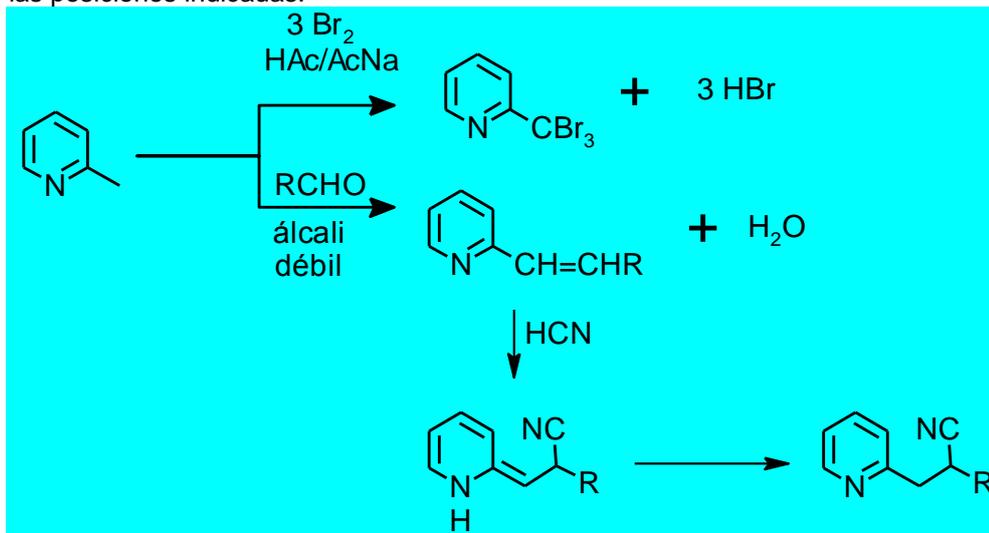
- Las 4-alquilpiridinas superiores se preparan aprovechando la acidez de los hidrógenos de un metilo sustituido en 4, haciéndolo reaccionar con Li, y este producto con un haluro de alquilo, para hacer crecer la cadena alquílica.



Los grupos alquilo en las posiciones alfa y gamma de las piridinas son "ácidos", ya que pueden ser desprotonados con bases fuertes para dar aniones, que se puede hacer reaccionar con electrófilos. La analogía con la alfa-desprotonación de cetonas (formación de enolatos, aunque en este caso requiere bases más suaves) es clara, con la deslocalización de la carga negativa por el nitrógeno.

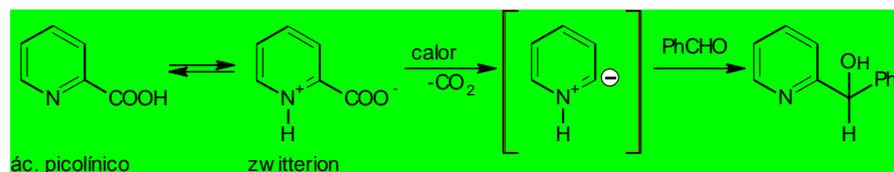


En atención a este comportamiento, se pueden efectuar una variedad de reacciones sobre los grupos alquilo, en las posiciones indicadas:



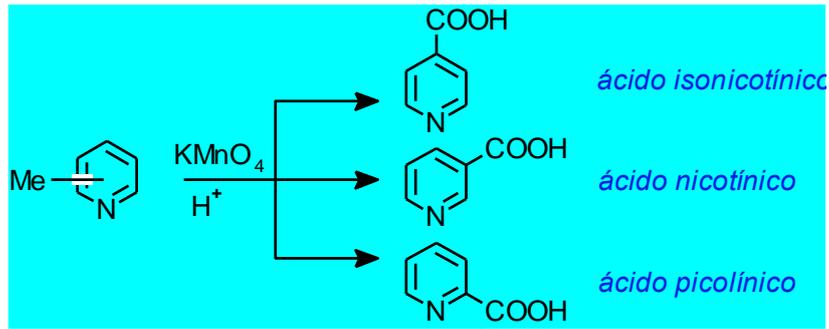
h) Ácidos piridincarboxílicos y sus derivados

Los ácidos piridincarboxílicos, existen como los alfa-aminoácidos simples, se hallan principalmente como zwitteriones (sales internas). El zwitterion de ácido picolínico se descompone, con la pérdida de dióxido de carbono, al calentamiento para generar un iluro transitorio, éste puede quedar atrapado si la reacción se lleva a cabo en presencia de benzaldehído. El 3-ácido es generalmente llamada ácido nicotínico y el 4-ácido, ácido isonicotínico.

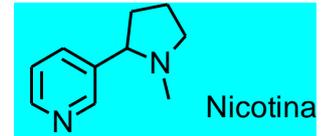


- **Ácido nicotínico, isonicotínico y picolínico**

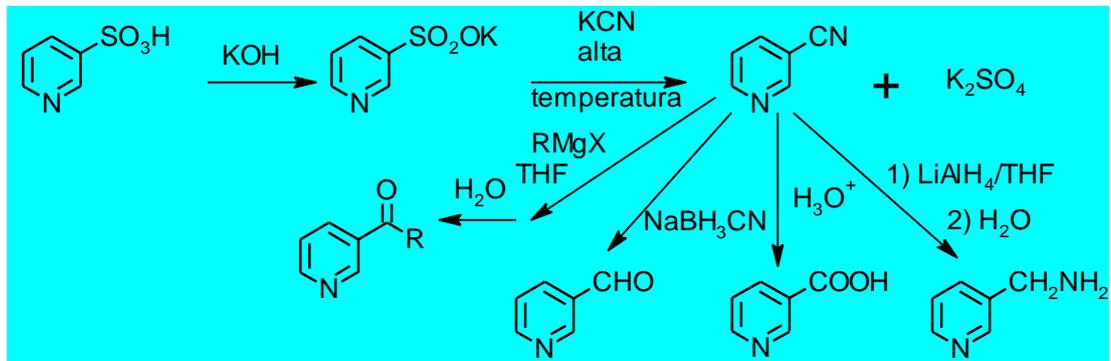
Pueden formarse por oxidación a partir de las picolinas obtenidas por extracción del alquitrán de hulla, con KMnO_4/H^+ .



El ácido nicotínico, así como su amida, tienen propiedades de vitamina (vitamina B), recibe ese nombre debido a que el mismo fue obtenido por oxidación de la nicotina, alcaloide muy tóxico.

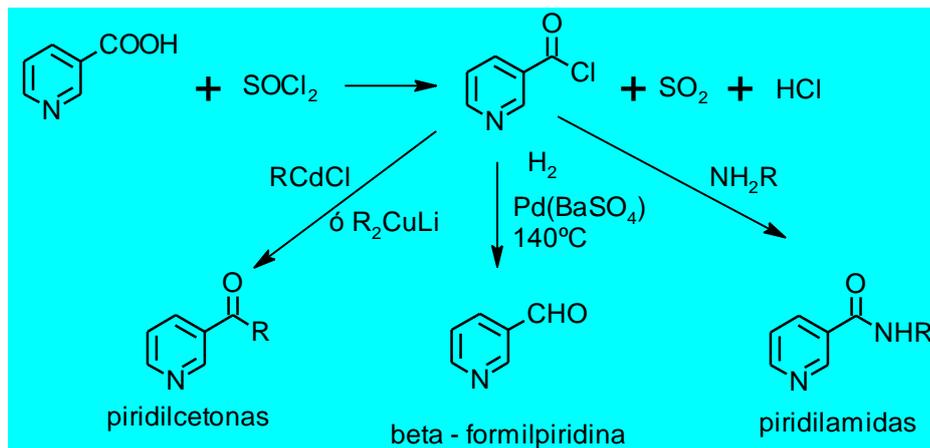


El ácido nicotínico es un importante intermediario, para la preparación de vitaminas, razón por la cual tiene una producción industrial significativa, y el procedimiento más común, parte del ácido beta-sulfónico que se obtiene por Sulfonación directa de la piridina.

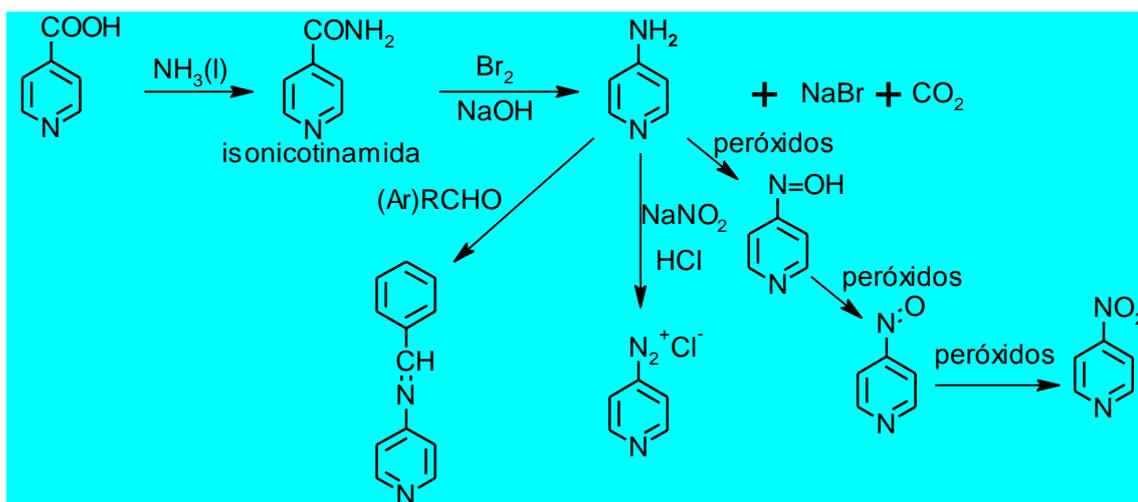


a) **Derivados de ácidos carboxílicos:**

a. **Haluros de ácido**



b. **Formación de aminopiridinas**, a partir de las amidas, por reacción de Hofmann

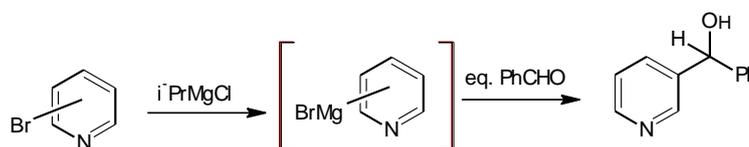
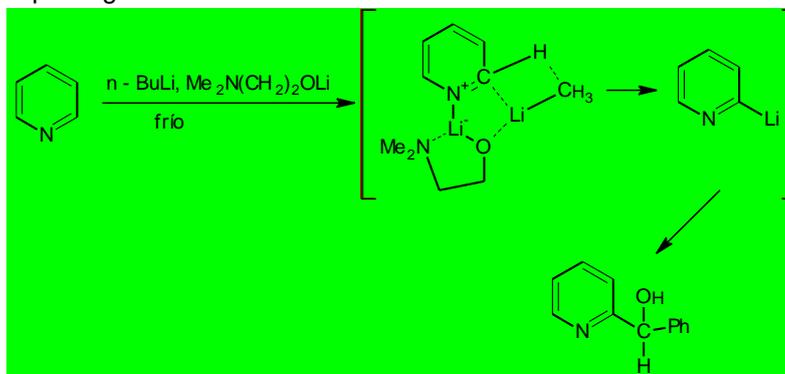


Las sales de diazonio de la piridina en las posiciones 2 y 4 no permiten la inclusión de otros grupos como ocurre en el benceno, para ello el grupo diazoico debe estar ubicado en la posición beta (3). Sin embargo puede reaccionar sobre otros compuestos aromáticos, para formar colorantes azoicos.

i) Formación de enlaces C-metal en piridinas.

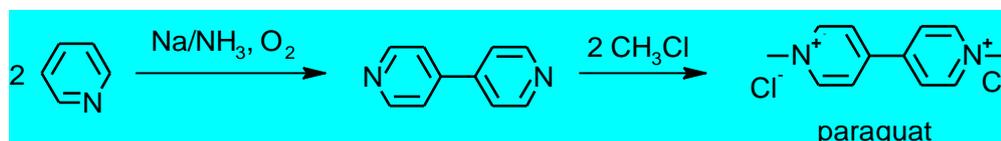
La desprotonación directa de la piridina en la posición alfa puede llevarse a cabo, sin embargo es preferible el uso de intercambio de halógeno, para la generación de nucleófilos piridínicos a partir de los organometálicos correspondiente. Particularmente significativa es la conversión de halopiridinas en reactivos de Grignard, por reacción con cloruro de magnesio isopropílico a temperatura ambiente, evitando las temperaturas muy bajas necesarias para la generación de especies organolitio (temperaturas de alrededor de -70°C tienen que ser utilizados en las reacciones de intercambio con n-butil-litio con el fin de evitar la adición nucleofílica del reactivo al heterociclo).

Por otro lado los reactivos de Grignard son también más tolerantes de hacia algunos grupos funcionales, que su par organolitio.

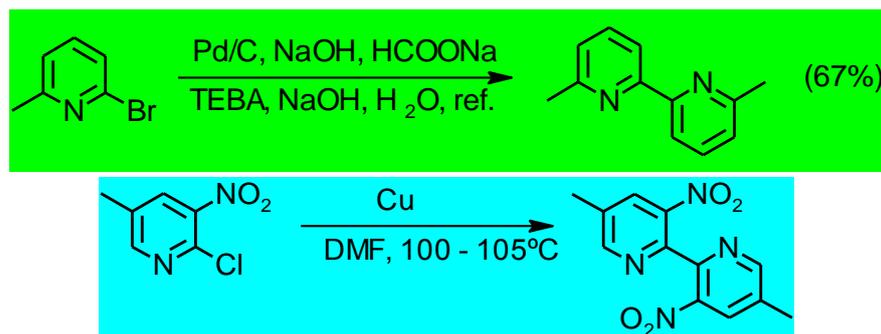


j) Reacciones de acoplamiento.

Las piridinas participan de reacciones de acoplamiento, cuando la piridina es tratada con Na/NH_3 y O_2 . Este comportamiento se ha utilizado para efectuar la síntesis del paraquat el cual es un efectivo herbicida.



Otras reacciones de acoplamiento, son catalizadas por metales como el paladio o cobre así como por el bronce:



2. Síntesis de Anillos Piridínicos

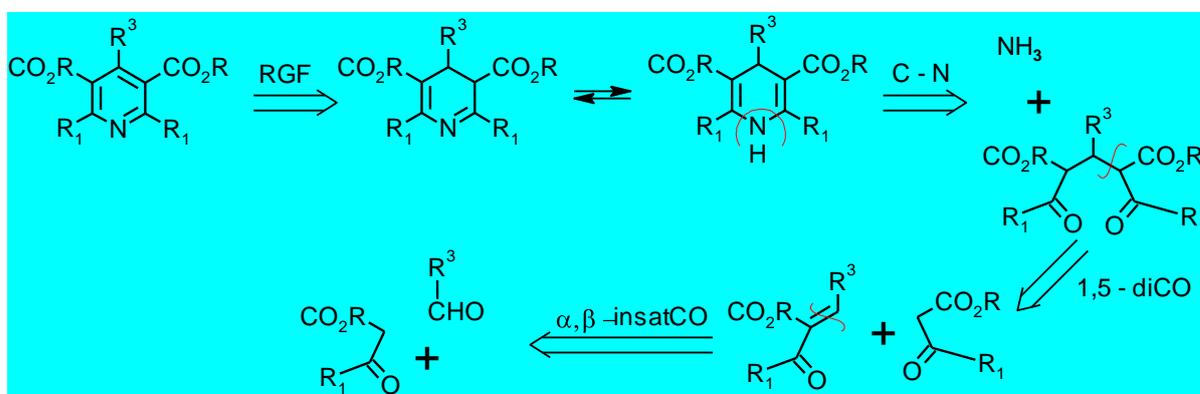
a. Síntesis de Hantzsch.

A pesar de que puede obtenerse casi cualquier derivado monosustituido de la piridina por las reacciones ya expuestas, la síntesis de derivados polisustituídos requiere, a menudo, una secuencia inicial implicando un procedimiento de ciclación, por esa razón se han estudiado muchas alternativas.

La síntesis de piridinas de acuerdo a Hantzsch, consiste en la condensación con **amoníaco** de un compuesto **beta-dicarbonílico** y un **aldehído**, para formar una **dihidropiridina** que por oxidación posterior conduce a la respectiva piridina. El camino seguido por la reacción, y la naturaleza del producto formado (dihidropiridina) depende de la cantidad relativa de los reactivos utilizados.

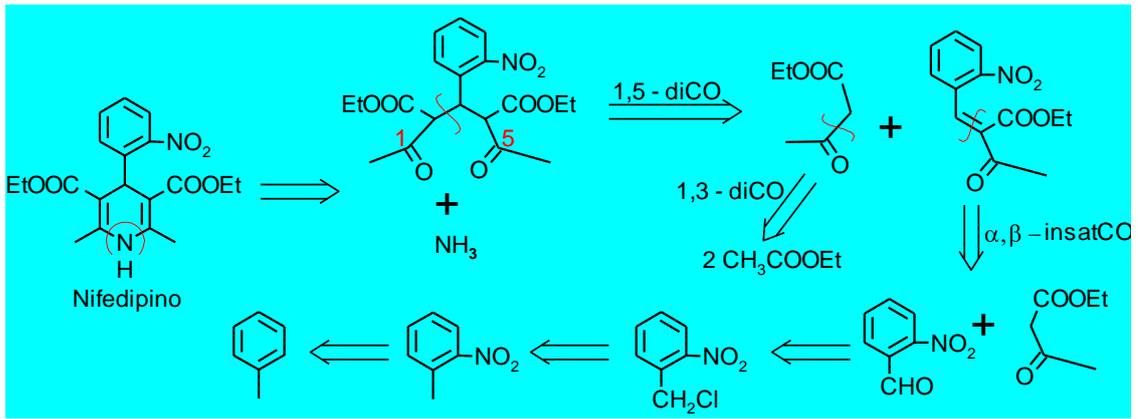
- Usando exceso del compuesto dicarbonílico (piridinas simétricas)

Mecanismo. Inicialmente un aldehído se combina con un compuesto 1,3 - dicarbonílico, según la reacción de Knoevenagel y el compuesto α, β - insaturado resultante luego sufre una adición de Michael con el enolato de otra molécula 1,3-dicarbonilo. El medio básico para todo esto lo proporciona el mismo amoníaco o amina.

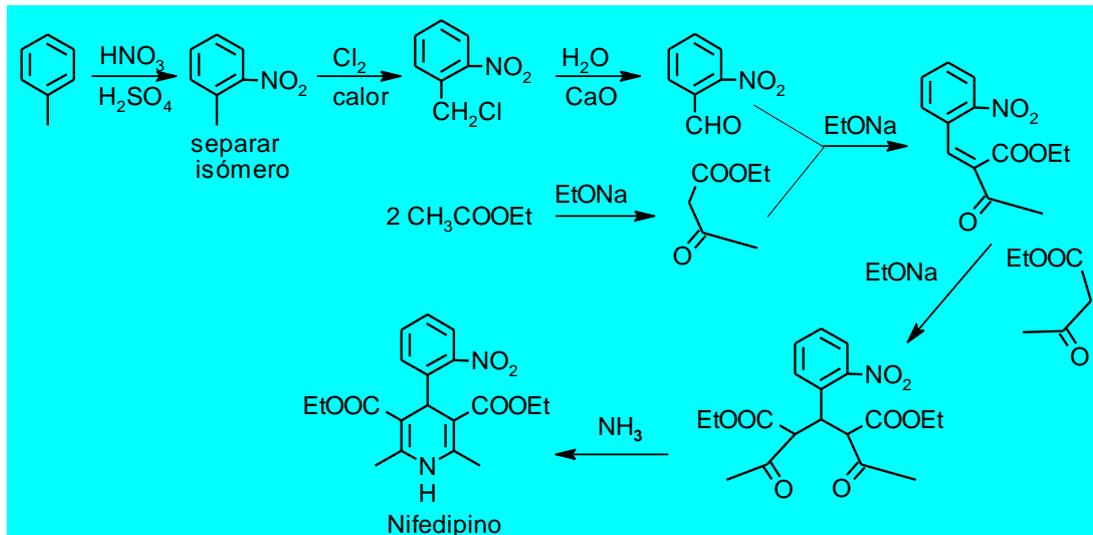


Problema 1. El Nifedipino es un fármaco denominado “*antagonista del calcio*”, por lo cual reduce la entrada de calcio en las células del miocardio y vasos sanguíneos. Produce vaso dilatación arterial a nivel periférico y aumenta el flujo sanguíneo coronario y la oxigenación del miocardio. Proponer un diseño de síntesis par este fármaco.

Análisis retrosintético: La simetría de los sustituyentes sobre el anillo dihidropiridínico, orienta la síntesis hacia la utilización en exceso del compuesto 1,3 – dicarbonílico, aspecto que se puede observar luego de la primera desconexión de los enlaces C – N, lo que al mismo tiempo permite visualizar la estructura del benzaldehído, con un grupo NO₂, en la posición orto.



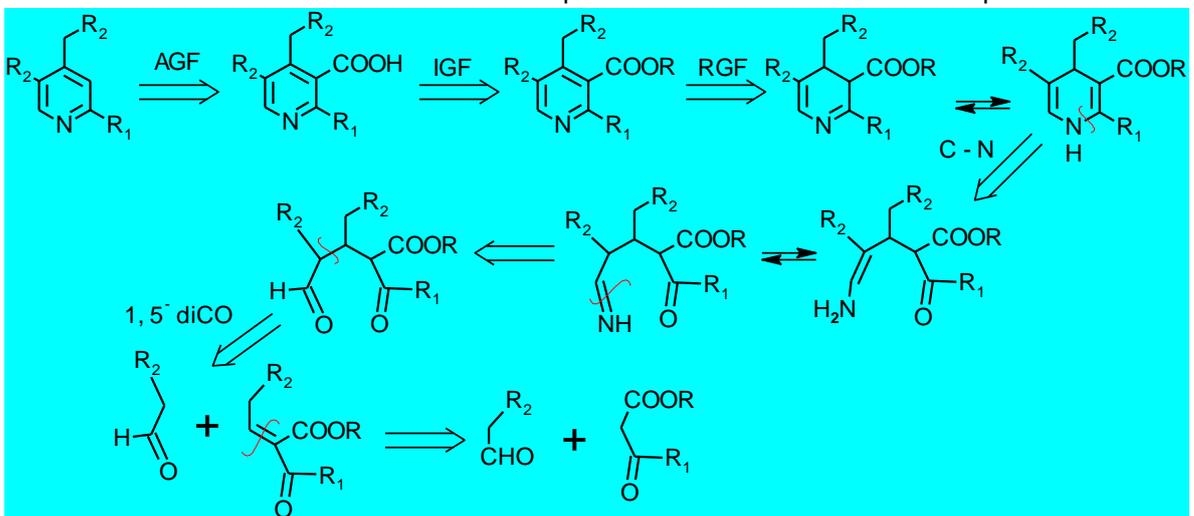
Síntesis del Nifedipino: El material de partida es el tolueno, que luego de nitrarse y



separar el isómero orto-nitrotolueno, permite halogenar el grupo metilo y luego transformarlo en aldehído, para hacerlo reaccionar con el cetoéster según Knoevenagel. Al compuesto α,β -insaturado CO formado se adiciona el enolato del cetoéster, para formar el 1,5-diCO que se cicla con el amoníaco.

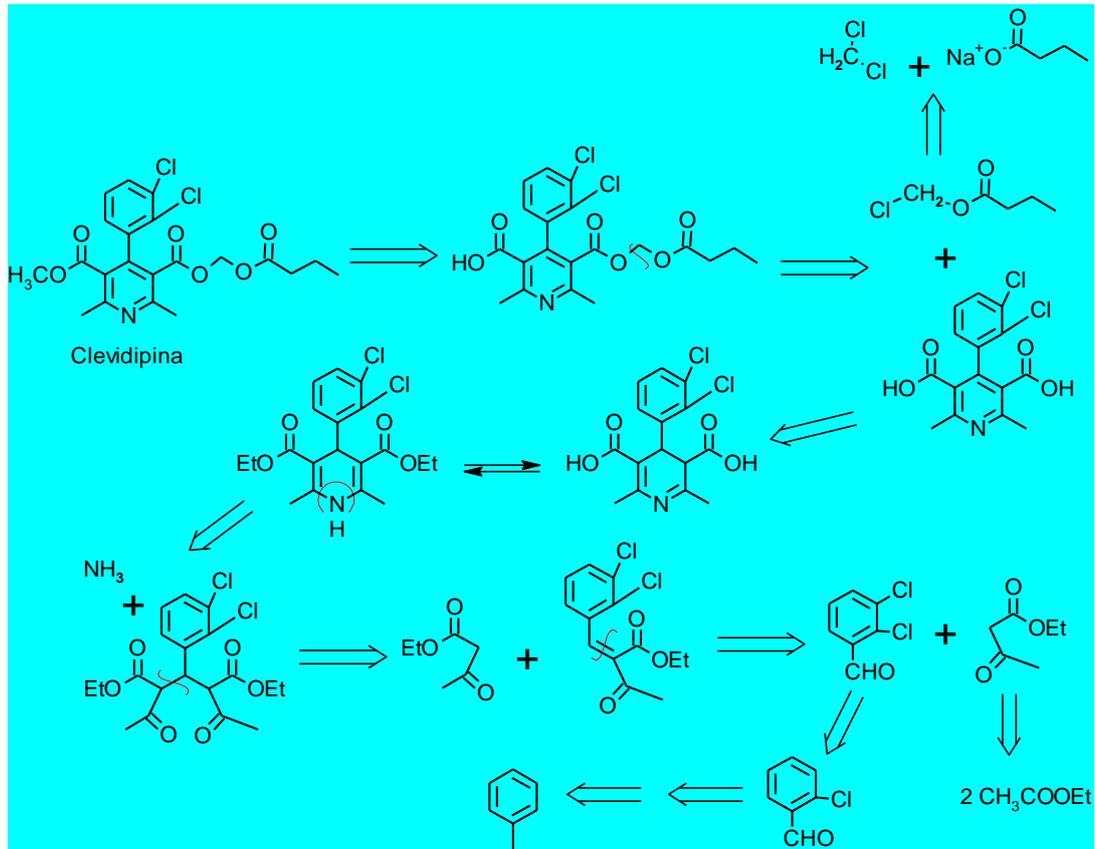
- **Usando exceso del aldehído (piridinas asimétricas)**

El aldehído se combina de acuerdo a la reacción de Knoevenagel con el 1,3 – dicarbonilo, para producir el éster α,β –insaturado que luego se combina con el enolato del aldehído por la reacción de adición de Michael. El último paso es una oxidación de la dihidropiridina formada.



Problema 2. La CLEVIDIPINA es un bloqueador de los canales de calcio de acción ultra rápida que se está desarrollando para el control endovenoso inmediato de la hipertensión arterial. Proponer un plan de síntesis para este fármaco.

Análisis retrosintético:

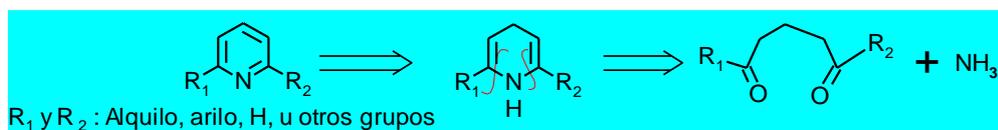


Las reacciones síntesis, como se ve, resultan ser recurrentes, establecido el modelo de desconexión.

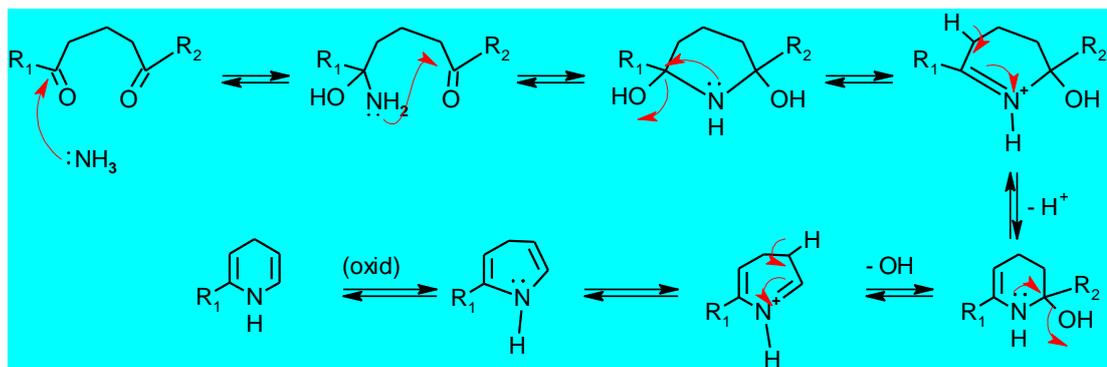
b. Síntesis de piridinas por reacciones de ciclación.

✓ 1,5 – Dinucleófilo como sustrato y un nucleófilo nitrogenado (amoníaco).

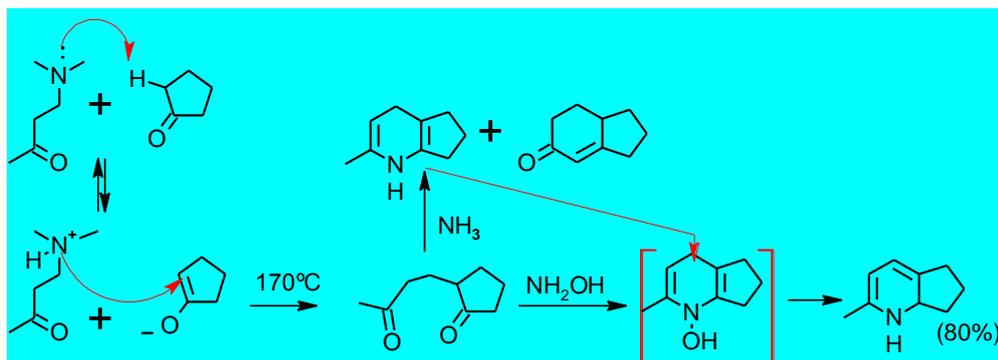
- **Condensación de un compuesto 1,5-Dicarbonílico con amoníaco (o aminas).** Esto corresponde, a la siguiente desconexión:



Mecanismo de la reacción:

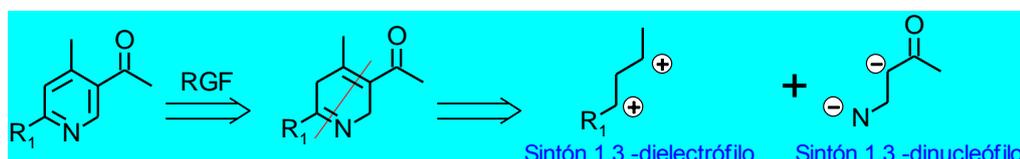


- **Condensación de un compuesto 1,5 – dicarbonílico con hidroxilamina.** Se puede evitar el paso de la oxidación final si se utiliza como nucleófilo una hidroxilamina; así, por pérdida de agua se obtiene la piridina.

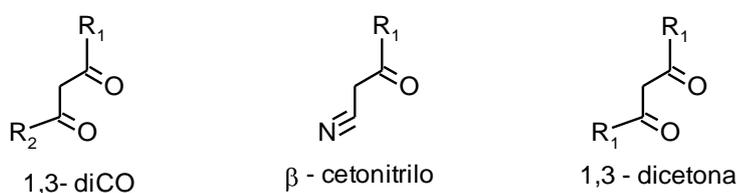


✓ **1,3–Dielectrófilo como sustrato y 1,3–Dinucleófilo como reactivo.**

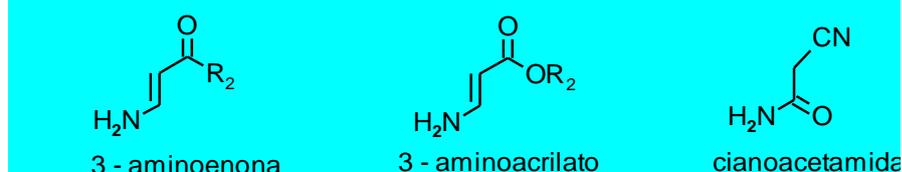
Aquí se puede contar con un conjunto de sustratos dielectrófilos y varios dinucleófilos, que pueden viabilizar la formación de una piridina multisustituída y que responde a la siguiente secuencia de desconexión:



Equivalentes sintéticos 1,3 - dielectrófilos:

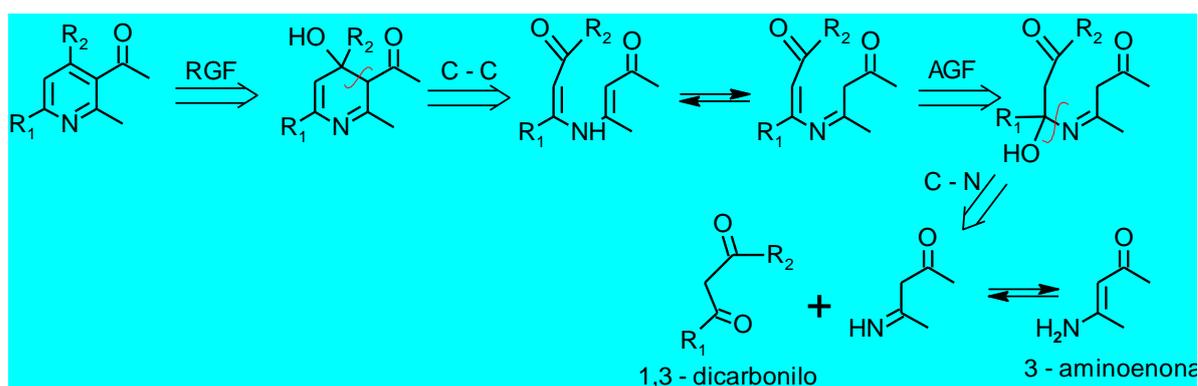


Equivalentes sintéticos 1,3 - dinucleófilos:



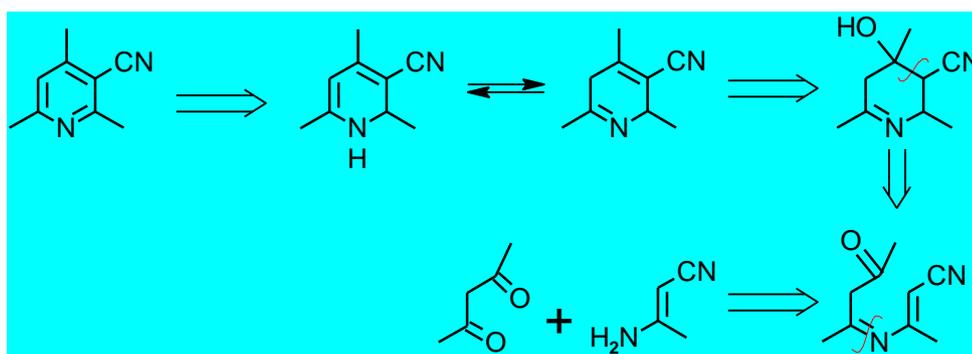
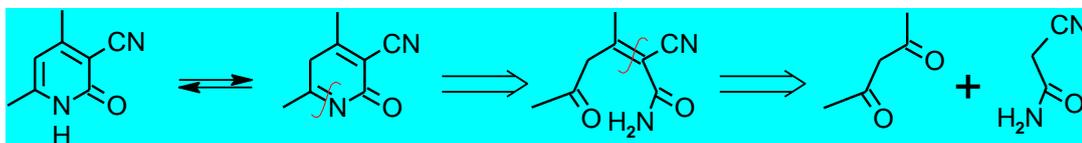
A modo de ejemplo, se verán algunas alternativas de un conjunto de combinaciones para formar derivados de piridinas.

- **1,3-dicarbonilo con 3-aminoenona (ó 3-aminoacrilato).**

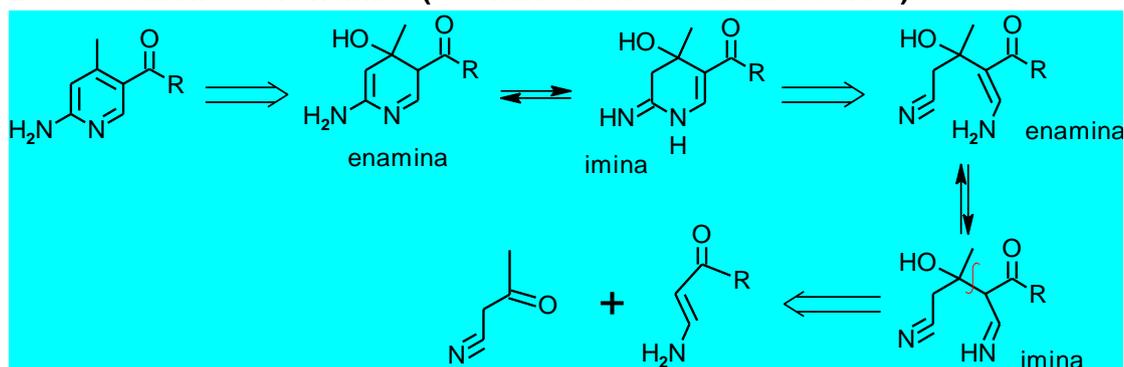


Se considera a esta síntesis como la más versátil, porque permite el acceso a piridinas no simétricas a partir de precursores relativamente sencillos.

- **1,3-dicarbonilo con cianoacetamida (o su equivalente).** Con la cianoacetamida, normalmente se obtienen 3-ciano-2-piridonas, reacción que es conocida como la síntesis Guareschi.

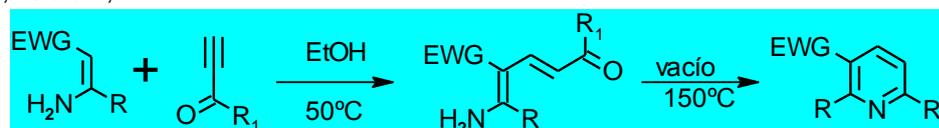


- **Beta-cetonitrilo con enamina (3 - aminoenona o 3-aminoacrilato)**

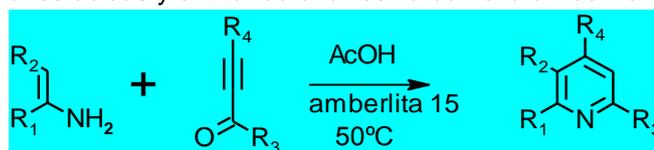


c. Síntesis de piridinas de Bohlmann – Rahtz.

Esta síntesis responde al siguiente esquema, donde EWG, es un grupo atractor de electrones como –CHO, –COR, –COOR, etc.

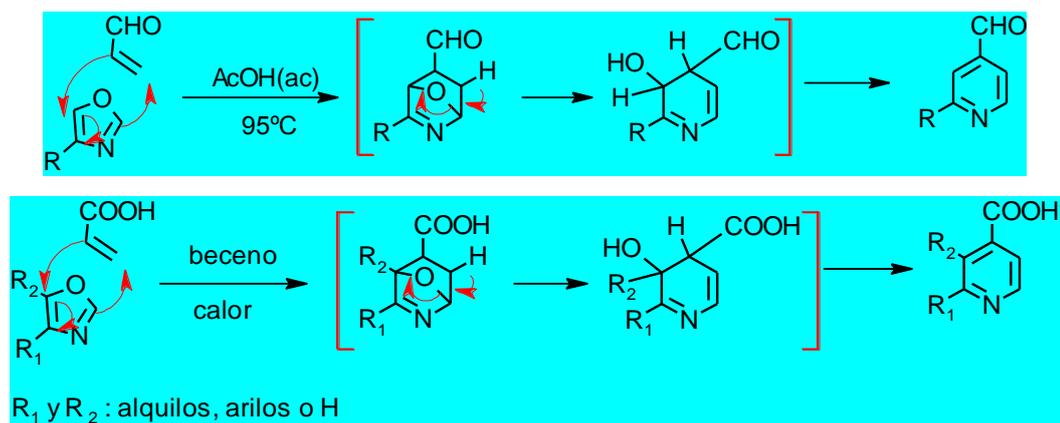


Las altas temperaturas en el paso de la deshidratación se pueden evitar mediante la realización de la condensación en condiciones ácidas y utilizando una resina como la amberlita 15.

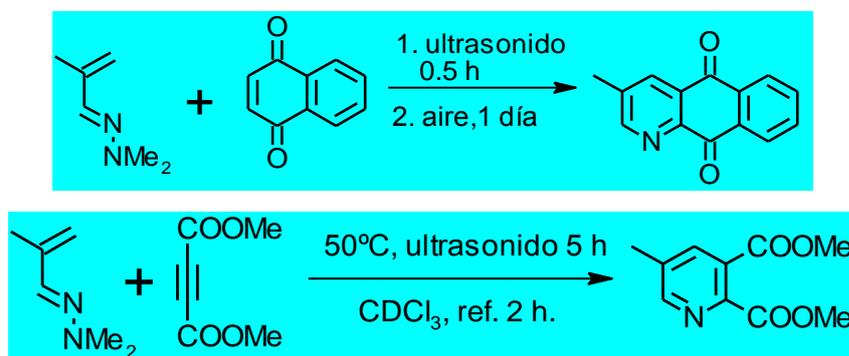


d. Síntesis de piridinas por Cicloadiciones.

De igual manera, las reacciones de cicloadición de Diels Alder, entre derivados del 1,3-oxazol como dienos y diversos dienófilos, pueden obtenerse aductos intermedios que luego de eliminar el oxígeno puente formado por simple calentamiento, permiten arribar a compuestos piridínicos con sustituyentes difíciles de conseguir por otras vías, como puede verse en los siguientes ejemplos:



Los azadienos, también permiten formar heterociclos piridínicos, para lo cual se deberá seleccionar un dienófilo adecuado:

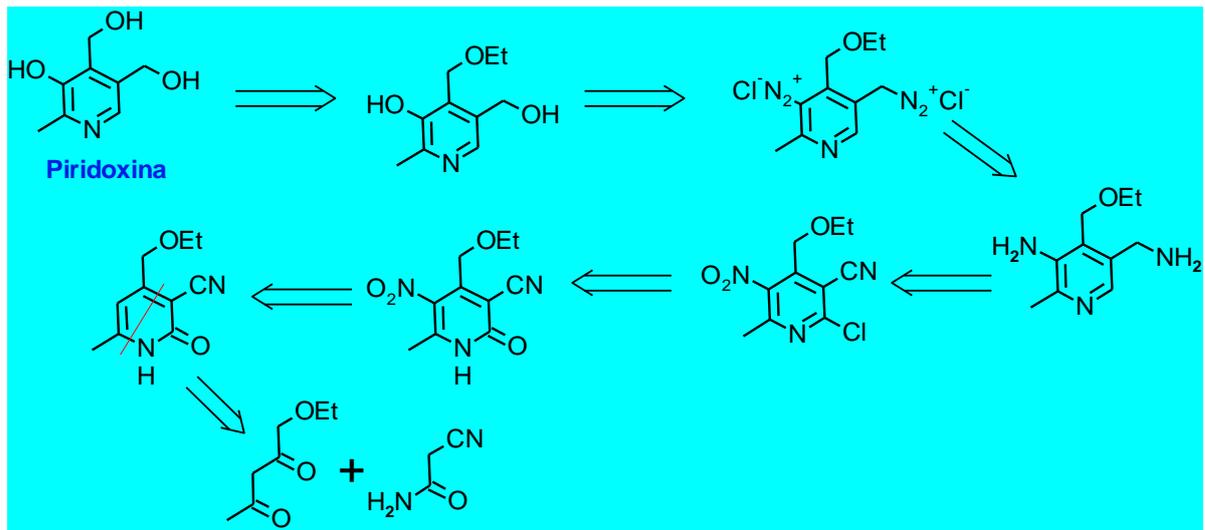


3. Proponer un análisis retrosintético para los siguientes derivados de piridina:

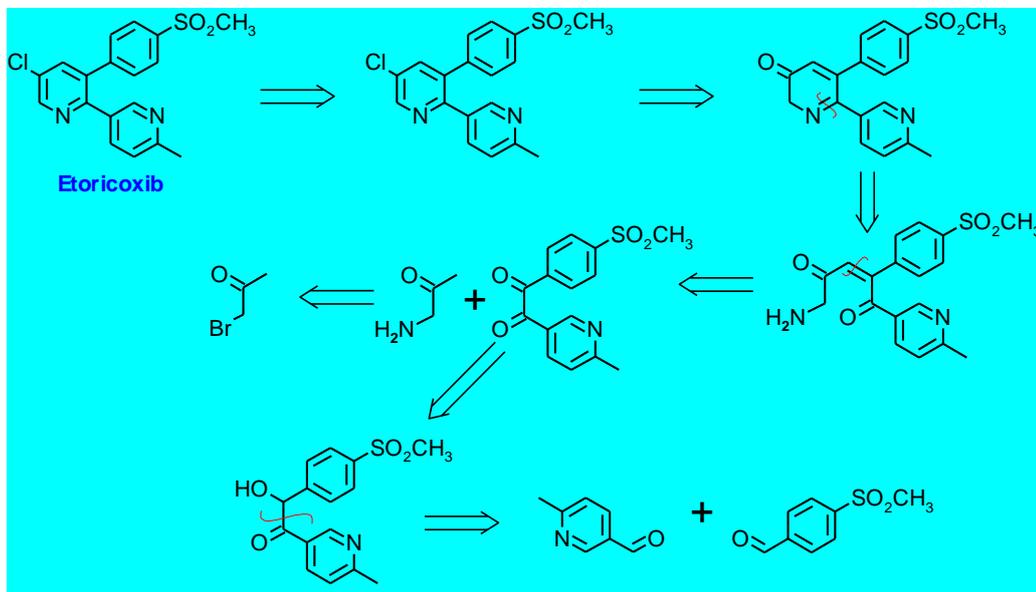
<p>1. Rosoxacin</p>	<p>2. Amrinona:</p>	<p>3. Piridoxina.</p>
<p>4. Etoricoxib</p>	<p>5. Nevirapina</p>	<p>6. Benedipino (Benidipine)</p>

SOLUCIONES:

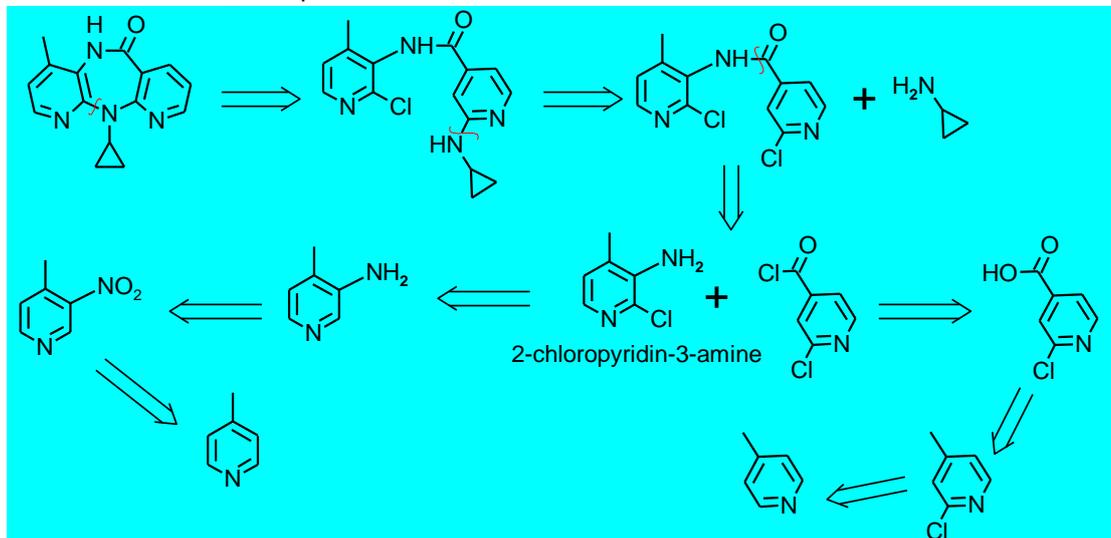
- 1. Rosoxacin.** Es un antibiótico quinolónico de primera generación, conocido también como acrosoxacin, o según su nombre comercial: Eradacil. Es utilizado para el tratamiento de infecciones del tracto urinario y otras enfermedades de transmisión sexual.



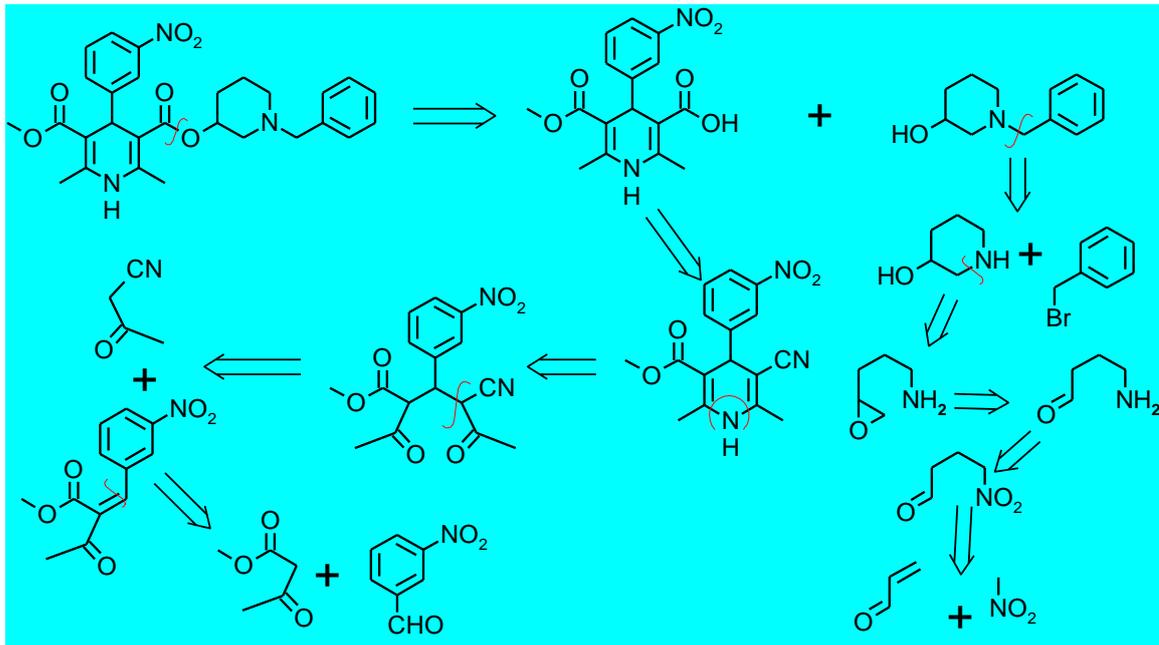
4. **Etoricoxib**. Comercializada como ARCOXIA(etoricoxib). Es un miembro de una clase de medicaciones para la artritis/analgesia, denominada Coxibs. ARCOXIA es un inhibidor altamente selectivo de la ciclooxigenasa-2 (COX-2).



5. **Nevirapina**. Comercializada con el nombre de **Viramune** es un inhibidor de la transcriptasa reversa no análogo de los nucleósidos, empleado en el tratamiento de la infección por VIH tipo 1 y del sida. Se recomienda su uso, siempre en combinación con otros retrovirales.



6. Benidipino (Benidipine DCI). Es también conocido como Benidipinum o clorhidrato de benidipine, es un bloqueante de los canales de calcio, pertenece a la familia de los compuestos dihidropiridínicos muy útiles para el tratamiento de [la hipertensión](#) .



Bibliografía.

1. ACHESON R.M. Química Heterocíclica. Publicaciones Cultural S.A. 1979
2. CASON E. Química Orgánica Moderna. Publicaciones URMO S.A. 1977
3. DAVIES D.T. Aromatic Heterocyclic Chemistry. 2010
4. GILCHRIST T. Heterocyclic Chemistry (Oxford Primer Series). 2005
5. SAINSBURYM. Heterocyclic Chemistry. University at Bath. R.S.C, 2001