

**Universidad:** Universidad Nacional de La Plata

**Facultad/Centro/Instituto:** Facultad de Ciencias Exactas - LADECOR

**Título del Trabajo:** ANÁLISIS DE EQUILIBRIOS TAUTOMÉRICOS EN  $\beta$ -CETOAMIDAS SELECCIONADAS POR ESPECTROMETRÍA DE MASA Y RMN. EFECTOS DE SOLVENTE, CONCENTRACIÓN Y TEMPERATURA. CÁLCULOS TEÓRICOS.

**Autor/es:** Sergio Laurella, Claudia Latorre, Roque Dietrich, Jorge Furlong, Patricia Allegretti.

**Nivel de formación del investigador principal:** Graduado

**Orientador:** Patricia Allegretti

**Núcleo Disciplinario:** Química

**Correo electrónico del autor principal:** sllaurella@hotmail.com

**Palabras Clave en Español:** cetoamidas, tautomerización, espectrometría

**Palabras Clave en Portugués:** ketoamide, tautomerization, espetrometría

## RESUMEN

Las  $\beta$ -cetoamidas constituyen una importante clase de intermediarios bifuncionales para la síntesis de heterociclos, además de ser biológicamente relevantes.

Se sintetizaron tres  $\beta$ -cetoamidas y se estudió el equilibrio ceto-enólico y amido-imidol a través del análisis exhaustivo de sus espectros de masa. Se concluye el predominio del equilibrio ceto-enol respecto del amido-imidol.

Los espectros de  $^1\text{HRMN}$  y  $^{13}\text{CRMN}$  demuestran la existencia mayoritaria de los tautómeros cetoamido y enolamido, ya que no se aprecian picos característicos para ninguna de las otras formas tautoméricas. Las constantes de equilibrio se calcularon asignando señales características de cada tautómero. Se realizaron determinaciones a diferentes temperaturas y en dos solventes diferentes. Esto permitió poder apreciar la dependencia de la constante de equilibrio con respecto a estas variables.

También se calcularon las  $\Delta H_T$  (entalpías de tautomerización) en fase gaseosa y en solución. Los resultados fueron comparados con cálculos teóricos, observándose una buena correlación entre los ellos.

## Introducción

Los  $\beta$ -cetoamidas constituyen una familia de compuestos biológicamente relevantes, entre otros, son intermediarios útiles para la preparación de agonistas del receptor CCR5. Por otro lado, los enoles acilados derivados de las mismas son prodrogas de conocidos inhibidores de la elastasa, o son inhibidores de esa enzima en sí mismos, siendo útiles en el tratamiento de distintas enfermedades inflamatorias, incluyendo la fibrosis quística y el enfisema (Medí, 2000).

En relación a sus aplicaciones en síntesis orgánica, las  $\beta$ -cetoamidas son intermediarios versátiles, para la preparación de heterociclos, por ejemplo, ácidos 3-aciltetrámicos (Iida, 1994; Boeckman, 1986), usado en la síntesis total de tirandamicina (Deshong, 1983; Boeckman, 1982) y otros antibióticos naturales relacionados; piranos (Amaresh, 1999), lactamas y espirolactamas (Cossy, 1989; Cossy, 1993), y acetidin-2-onas (Sakaki, 1989), como también de algunos 3-hidroxi-isotiazol-bioisoésteres del ácido glutámico (Matzen, 1997).

Por otro lado, algunas  $\beta$ -cetoamidas han sido convertidas en  $\gamma$ -cetoamidas, una clase de compuestos relacionados con una amplia variedad de sistemas biológicamente activos (Hilgenkamp, 2001).

Las formas enólicas de  $\beta$ -cetoamidas no han sido estudiadas con mucho detalle y la naturaleza tautomérica de estos sistemas no es totalmente conocida (Bunting, 1993). Estos sistemas son elementos importantes de tetraciclinas (Curtis, 1991; Hansen, 1994).

Las formas enólicas potenciales de las  $\beta$ -cetoamidas y sus correspondientes tioamidas dependen de las uniones por puente de hidrógeno y la localización *cis* o *trans* del grupo amido, siendo las barreras de rotación alrededor del enlace C-N también un factor importante (Gryff-Keller, 1979).

En relación al estudio del equilibrio tautomérico, se han investigado una serie de  $\beta$ -cetobutanamidas en solución por RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  y sus corrimientos químicos se han comparado con los de  $\beta$ -hidroxi-butanamidas relacionadas, midiéndose las poblaciones de las formas ceto y enol. Se han discutido los efectos de los sustituyentes sobre los corrimientos químicos y las poblaciones de cada forma en el equilibrio (Barros, 1986). Por otro lado, se ha estudiado el tautomerismo ceto-enólico de algunas amido-acetamidas y alquilcetoamidas por espectrometría de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , no pudiéndose detectar las formas enólicas de las últimas en solución (Kuangsen, 2002).

Adicionalmente se han estudiado, para una serie de  $\beta$ -cetoamidas y sus correspondientes tioamidas, efectos isotópicos sobre los corrimientos químicos de  $^{13}\text{C}$  para las formas ceto y enol de las mismas. También se estudió el efecto del tamaño del anillo (5 y

6 miembros) sobre los efectos isotópicos y la naturaleza de los sistemas tautoméricos (Hansen, 1994).

A través de trabajos previos realizados por el grupo de investigación, se ha demostrado la utilidad de la espectrometría de masa como herramienta predictiva de la estabilidad relativa de las diversas especies participantes, así como el aporte adicional de los cálculos semi-empíricos realizados sobre las mencionadas estructuras y estudios mecanísticos que involucran tautómeros específicos (Allegretti, 2000-2007).

Por otro lado, se han llevado a cabo diversos estudios de desplazamiento de equilibrios tautoméricos y cálculos de constantes por espectrometría de RMN, así como efectos del solvente en el desplazamiento del equilibrio en  $\beta$ -cetoésteres (Masuda, 1986).

Hasta el presente se han reportado pocos estudios de los equilibrios tautoméricos en  $\beta$ -cetoamidas, sobre todo por Espectrometría de Masa.

En nuestro grupo de trabajo, para el caso de los  $\beta$ -cetonitrilos, los resultados obtenidos por RMN indican que la proporción de cada tautómero varía de acuerdo a la polaridad del solvente, la temperatura y la concentración. Por otro lado, se observaron diferentes desplazamientos de los equilibrios de acuerdo a la sustitución (efectos estéricos y electrónicos) (Ruiz, 2008).

Se pretende llevar a cabo el estudio exhaustivo de los equilibrios presentes en esta familia de compuestos, lo que permitirá predecir su reactividad y comprender mejor sus propiedades. Asimismo permitirá establecer correlaciones no solamente entre su comportamiento en fase gaseosa y en solución sino también con la reactividad química y cálculos computacionales.

## **Objetivos**

- 1- Síntesis de una familia de  $\beta$ -cetoamidas de variada sustitución.
- 2- Estudio por espectrometría de masa de los equilibrios tautoméricos presentes. Efecto de la sustitución sobre los mismos. Cálculo de los calores de tautomerización experimentales. Su correlación con los datos teóricos.
- 3- Estudio por resonancia magnética nuclear  $^1\text{H}$  de los equilibrios tautoméricos. Determinación de las constantes de equilibrio de tautomerización en diferentes solventes. Efecto de la sustitución, la temperatura y la concentración sobre los equilibrios tautoméricos.
- 4- Correlación con datos de reactividad química y cálculos teóricos.

## Materiales y métodos

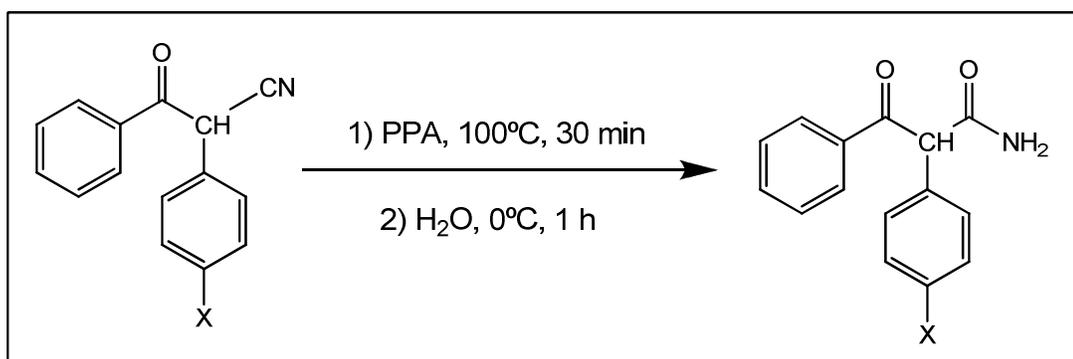
El trabajo propuesto se llevó a cabo en el Laboratorio de Estudio de Compuestos Orgánicos de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata (LADECOR).

Para cumplir con los objetivos propuestos se llevaron a cabo las siguientes actividades:

### **1-Síntesis de $\beta$ -cetoamidas**

Las  $\beta$ -cetoamidas fueron sintetizadas por medio de métodos adaptados de literatura (Hauser, 1957) que involucran la hidratación con ácido polifosfórico (PPA) de  $\beta$ -cetonitrilos. En una síntesis típica, se colocan en un balón 1 mmol de  $\beta$ -cetonitrilo con 3,5 g de PPA (85%, Aldrich), se calienta en baño de agua (100°C) con agitación magnética durante 30 minutos. Luego se añaden 5g de hielo picado y se deja reaccionar 1 hora más con agitación magnética. Luego se agregan 50 ml de agua destilada y se extrae con diclorometano. Se seca la fase orgánica con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evapora el solvente. El producto se recrystaliza desde etanol hasta punto de fusión constante.

Se sintetizaron tres  $\beta$ -cetoamidas, en las cuales los sustituyentes X fueron H, Cl y  $\text{OCH}_3$ .



**Figura 1:** Reacción de síntesis de los compuestos en estudio. X = H, Cl o  $\text{OCH}_3$ .

**2-Estudio por espectrometría de masa de los equilibrios tautoméricos en la familia seleccionada. Efecto de la sustitución sobre dichos equilibrios**

En primer lugar se llevó a cabo el registro de los espectros de masa por impacto electrónico de las dos familias seleccionadas, realizando un estudio exhaustivo de los mismos que permita realizar asignaciones específicas a cada uno de los tautómeros, intentando establecer correlaciones entre el desplazamiento del equilibrio con la diferente sustitución, como ya se ha efectuado en el grupo con otras familias de compuestos.

Estas determinaciones se llevaron a cabo en un cromatógrafo HP 5890 acoplado a un detector selectivo de masas HP 5972. Columna: HP5-MS, 30m x 0.25mm x 5µm, Gas portador: Helio, 0,6ml/min.

Temperatura del inyector: variable; temperatura del horno: 40°C (5 min), 20°C/min, 290°C ; Interfase: 300°C; Fuente de iones: 185°C ; Energía del haz electrónico:70 eV

La presión en el espectrómetro,  $10^{-5}$  torr, previene reacciones ion-molécula y posibilita correlacionar con cálculos sobre moléculas aisladas.

### ***3-Estudio por resonancia magnética nuclear de los equilibrios presentes en la mencionada familia. Determinación de las constantes de equilibrio de tautomerización en diferentes solventes. Efecto de la sustitución sobre el equilibrio tautomérico***

Los equilibrios tautoméricos en compuestos β-dicarbonílicos son lo suficientemente lentos en la escala de tiempos de RMN como para permitir la evaluación de las constantes de equilibrio a partir de las áreas obtenidas por integración de los picos correspondientes. La determinación de la fracción de ambos tautómeros se realizó en dos solventes: cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>) y dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d<sub>6</sub>), a diferente temperatura, a fin de evaluar su efecto sobre el desplazamiento del equilibrio tautomérico. También se analizó el equilibrio tautomérico en mezclas de los mismos.

Las medidas fueron realizadas utilizando un equipo modelo Mercury Plus (Varian) de 200 MHz, grad. Z y controlador de temperatura, en CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub> y mezclas de los mismos como solvente. Cada determinación de <sup>1</sup>HRMN fue efectuada a tres temperaturas diferentes (25°C, 35°C y 45°C). La estructura de los compuestos sintetizados, así como la presencia de los tautómeros, fueron efectuadas por medio de <sup>13</sup>CRMN.

### ***4-Correlación con cálculos teóricos***

Este objetivo involucra la correlación de los datos obtenidos por espectrometría de masa y RMN con cálculos teóricos.

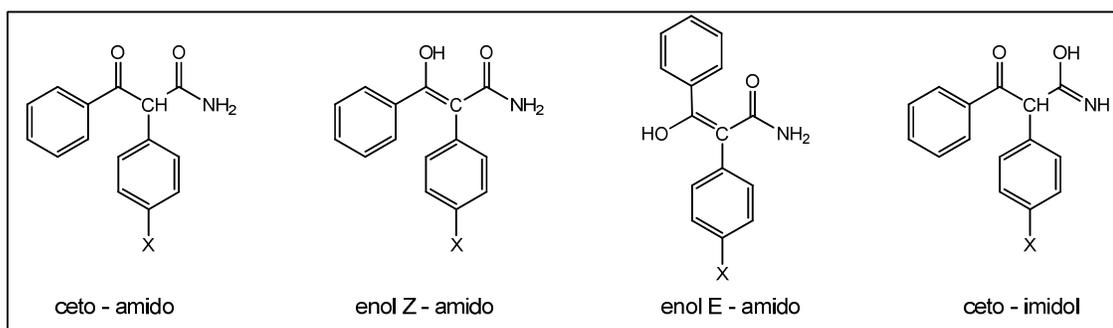
La búsqueda de las configuraciones de menor energía se llevó a cabo realizando una optimización de geometría utilizando la teoría del funcional de la densidad. Se utilizó el funcional híbrido B3LYP, junto a un conjunto de bases 6-31G(d,p). Todos los parámetros geométricos fueron optimizados sin restricciones.

Se obtuvieron las frecuencias de vibración armónicas de todos los tautómeros bajo estudio al mismo nivel de teoría de la optimización de energía. Por último, a partir del análisis de las vibraciones fue posible obtener información termodinámica sobre el sistema en estudio.

## **Resultados**

### **1-Espectrometría de masa**

En cada una de las  $\beta$ -cetoamidas seleccionadas existen, al menos en principio, cuatro formas tautoméricas en equilibrio (Figura 2).



**Figura 2:** Formas tautoméricas de las  $\beta$ -cetoamidas en estudio.

En todos los casos se analizaron exhaustivamente los espectros de masa de los compuestos, asignando picos específicos a cada uno de ellos. Los picos observados muestran una mayor contribución de los tautómeros ceto-amida y enol-amida, y no de los correspondientes imidoles.

La fragmentación elegida como provenientes únicamente de la forma enol es la pérdida de CONH<sub>2</sub> seguida de pérdida de OH (M-61)<sup>+</sup>

Se consideró fragmento (R<sub>1</sub>CO)<sup>+</sup> como proveniente únicamente de la forma ceto.

En la tabla 1 se muestran las abundancias de los iones seleccionados para los tres compuestos y la correspondiente temperatura de inyección. Designamos con A<sub>enol</sub> a la abundancia del pico M-61 proveniente del enol y con A<sub>ceto</sub> a la abundancia del pico R<sub>1</sub>CO proveniente de la forma ceto (este fue siempre el pico base del espectro)

Temperatura	X = H		X = Cl		X = OMe	
	A <sub>ceto</sub>	A <sub>enol</sub>	A <sub>ceto</sub>	A <sub>enol</sub>	A <sub>ceto</sub>	A <sub>enol</sub>
150	100	1,21	100	3,1	100	0,21
175	100	1,42	100	3,2	100	0,26
200	100	2,02	100	3,8	100	0,45

**Tabla 1:** Abundancias en EM de los picos seleccionados para cada tautómero.

Las abundancias obtenidas a las tres temperaturas A<sub>enol</sub> y A<sub>ceto</sub> son consideradas directamente proporcionales a las concentraciones, siendo el factor de proporcionalidad el llamado factor de respuesta f, propio de cada sustancia. De esta manera se obtuvieron constantes de equilibrio operacionales K<sub>op</sub> definidas como

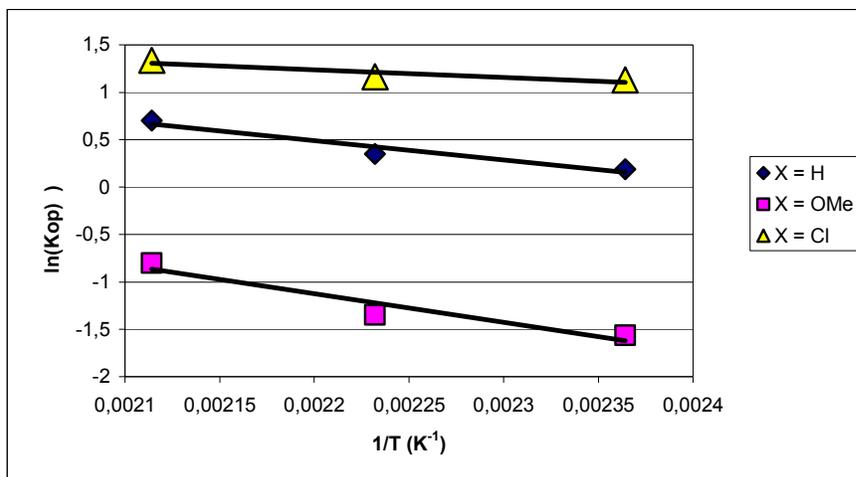
$$K_{op} = A_{enol}/A_{ceto} = ([enol].f_{enol})/([ceto].f_{ceto}) = F.[enol]/[ceto]$$

Donde F es la constante resultante de dividir los factores de respuesta. La ecuación de Van't Hoff permite calcular el valor de  $\Delta H_T$  correspondiente a cada uno de los compuestos por medio de gráficos de  $\ln(K_{op})$  en función de  $1/T$ .

$$\ln(K_{op}) = -\Delta H_T/RT + C$$

Donde C es equivalente a  $\Delta S + \ln(F)$ .

En la figura 3 se grafican los resultados obtenidos y en la tabla 2 se resumen los calores de tautomerización calculados.



**Figura 3:** Gráficos  $\ln(K_{op})$  vs  $1/T$  para los tres compuestos estudiados (fase gaseosa, datos de EM).

X	Pendiente de la recta	R <sup>2</sup>	$\Delta H_T$ (Kcal/mol)
H	-2034	0,9409	+4,1

Cl	-803	0,8408	+6,0
OMe	-3021	0,9232	+1,6

**Tabla 2:** Resultados de las regresiones lineales y cálculo de  $\Delta H_T$  en fase gaseosa.

## 2-Espetrometría $^1\text{HRMN}$

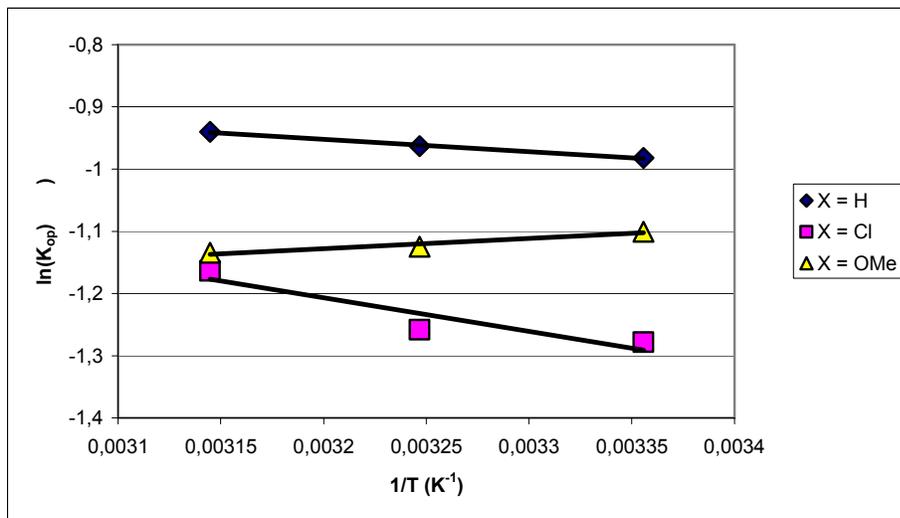
Se asignaron picos específicos para cada uno de los tautómeros y se obtuvieron las constantes de equilibrio operacionales  $K_{op}$  definidas igual que antes. Esta vez la relación de concentraciones se calcula a partir de la relación de integración de los picos de la forma enólica y cetónica.

A continuación se detallan los valores de desplazamiento químico  $\delta$  de los hidrógenos seleccionado para cada tautómero. En el caso de la forma ceto, el pico elegido fue el del hidrógeno del carbono 2 (CH); mientras que para la forma enol es el hidrógeno del OH. La tabla 3 muestra los resultados obtenidos en  $\text{CDCl}_3$ . En la figura 4 se grafica  $\ln(K_{op})$  vs  $1/T$  y en la tabla 4 se muestran los  $\Delta H_T$  obtenidos a partir de las regresiones.

En el caso de usar como solvente  $\text{DMSO-d}_6$  o una mezcla  $\text{DMSO-CDCl}_3$  50:50 no se observó una cantidad apreciable de enol en ninguno de los tres compuestos en el rango de temperatura estudiado, encontrándose un 100% de forma enólica en todos los casos.

	X = H			X = Cl			X = OMe		
	ceto $\delta_{\text{CH}}$ (Int)	enol $\delta_{\text{OH}}$ (Int)	$K_{op}$	ceto $\delta_{\text{CH}}$ (Int)	enol $\delta_{\text{OH}}$ (Int)	$K_{op}$	ceto $\delta_{\text{CH}}$ (Int)	enol $\delta_{\text{OH}}$ (Int)	$K_{op}$
25°C	5,61 (2,67)	15,28 (1)	0,374	5,57 (3,59)	15,32 (1)	0,278	15,23 (3,00)	5,55 (1)	0,333
35°C	5,61 (2,62)	15,26 (1)	0,381	5,57 (3,52)	15,30 (1)	0,284	15,21 (3,08)	5,55 (1)	0,325
45°C	5,61 (2,56)	15,25 (1)	0,391	5,57 (3,20)	15,28 (1)	0,312	15,19 (3,11)	5,56 (1)	0,321

**Tabla 3:** Valores de  $\delta$  e integración para los picos asignados a los tautómeros en  $^1\text{HRMN}$  a diferentes temperaturas.



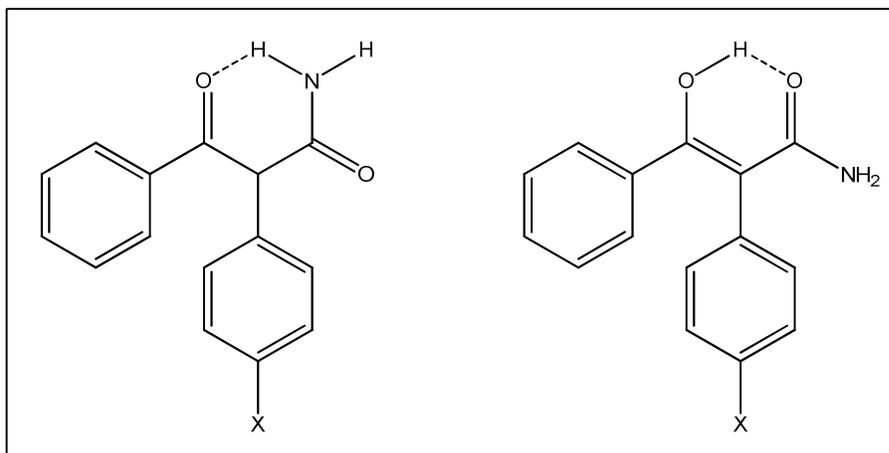
**Figura 4:** Gráficos  $\ln(K_{op})$  vs  $1/T$  para los tres compuestos estudiados (fase solución, datos de  $^1HRMN$ ).

X	Pendiente de la recta	$R^2$	$\Delta H_T$ (Kcal/mol)
H	-199	0,9941	+0,40
Cl	-541	0,8613	+1,1
OMe	+163	0,9491	-0,33

**Tabla 4:** Resultados de las regresiones lineales y cálculo de  $\Delta H_T$  en fase solución.

### 3-Cálculos teóricos

Se calcularon las entalpías de formación de las diferentes formas tautoméricas. Dos de ellas (la forma ceto y la forma enol Z) tienen la posibilidad de formar un puente de H intramolecular, con lo cual se calculó la entalpía de formación de cada molécula con y sin puente de H interno (figura 5). La forma enólica E no tiene la posibilidad de formar estos puentes.



**Figura 5:** Puentes de hidrógeno intramoleculares en la forma ceto y enol Z.

En la tabla 5 se dan los valores de entalpía (en Kcal/mol) relativos a la forma ceto con puente hidrógeno:

Forma tautomérica	X = H	X = Cl	X = OMe
ceto con puente H	0	0	0
ceto sin puente H	3,70	3,49	4,41
enol Z con puente H	-2,38	-1,70	-3,05
enol Z sin puente H	15,23	14,96	16,38
enol E	12,33	13,02	12,51

**Tabla 5:** Valores de entalpía (en Kcal/mol) de los diferentes tautómeros referidos a la forma ceto con puente de hidrógeno interno.

### Discusión

En principio, los datos de espectrometría de masa nos muestran que los tautómeros enólicos están en muy baja concentración (asumiendo factores de respuesta similares o por los menos del mismo orden). Dicho contenido enólico va de la mano con las altas entalpías de tautomerización encontradas. Podemos ver además que un sustituyente atractor como el Cl aumenta la energía de tautomerización y un sustituyente donador como el metoxi disminuye dicha energía.

Por otro lado, los datos provenientes del  $^1\text{HRMN}$  muestran una mayor cantidad de contenido enólico. Este hecho se correlaciona con los valores de entalpía observados, los cuales son bastante menores respecto de los de fase gaseosa.

La diferencia entre las entalpías de tautomerización en solución de las tres  $\beta$ -cetoamidas estudiadas puede explicarse en términos del efecto que ejerce el sustituyente X

sobre el puente H. El Cl es un sustituyente aceptor y, al quitar electrones del anillo aromático y por consiguiente al doble enlace C=C y al OH, debilita el puente H y desestabiliza a la forma enol Z cíclica. Con este mismo argumento podemos decir que también existe una desestabilización de la forma ceto con puente H, pero dicha desestabilización es mucho menor debido a que en la forma ceto no hay conjugación entre el anillo y el carbonilo (y en la forma enol Z esta conjugación sí está). Como la forma enol Z se desestabiliza más que la forma ceto, entonces la entalpía de tautomerización aumenta. Un sustituyente donador como el metoxi produce un aumento de densidad electrónica en el puente de H y lo refuerza, estabilizando la forma enol Z y disminuyendo la entalpía de tautomerización.

Los valores de contenidos enólicos obtenidos en fase gaseosa y en solución muestran que éste es mucho menor en el primer caso, hecho que va acompañado de entalpías de tautomerización apreciablemente mayores. Esto puede deberse a que es poco probable la formación del puente H en fase gaseosa a tan alta temperatura (150 a 200°C) y por lo tanto dicho puente no se forma y, dado que es el factor estabilizador de la forma enol (15 a 19 Kcal/mol) mucho más que de la forma ceto (alrededor de 4 Kcal/mol), la reacción se vuelve más exotérmica.

La existencia de estos puentes de hidrógeno intramoleculares en fase solución es apoyada por dos hechos. En primer lugar, los valores de desplazamiento químico de los OH (alrededor de 15) son coherentes con un hidroxilo puenteado a carbonilo más que con un hidroxilo libre (que aparece a valores de  $\delta$  mucho menores). En segundo lugar, cuando se disuelven las cetoamidas en un solvente más polar (DMSO) el contenido enólico baja drásticamente. Esto se debe a que un solvente más polar interacciona con el OH enólico dificultando la formación de los puentes de hidrógeno y, por ende, desestabilizando a la forma enol Z.

Podemos observar que las diferencias de energía calculadas, si bien difieren de las obtenidas experimentalmente al menos guardan una relación de orden.

## **Referencias**

Medí, S. P.; Norton, P.; Burkhart, J. P. Solicitante: Hoeschst Marion Roussel, Inc., U. S.; Publicación de la concesión: 16/6/2000; Fecha de solicitud: PCT, 4/11/1996; Fecha Concesión Europea: 2/2/2000; Clasificación principal: A61K 38/55.  
Iida, T.; Hori, K.; Nomura, K.; Yoshii, E.; *Heterocycles*, **1994**, 38, 1839.

Boeckman, R. B. Jr.; Starrett, J. E. Jr.; Niekell, D. G.; Sum, P. E.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 5549.

Deshong, P.; Lowmaster, N. E.; Baralt, O.; *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 1149.

Boeckman, R. B. Jr; Thomas, A. J.; *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 2823.

Amaresh, R. R.; Perumal, P. T.; *Tetrahedron*, **1999**, 55, 8083.

Cossy, J.; Leblanc, C.; *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 4531.

Cossy, J.; Belotti, D.; Leblanc, C.; *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 2351.

Sakaki, J.; Kobayashi, S.; Sato, M.; Kaneko, C.; *Chem. Pharm. Bull*, **1989**, 37, 2952.

Matzen, L.; Engesgaard, B. E.; Didriksen, M.; Frolund, B.; Krogsgaard, P.; Jarszewski, J. W.; *J. Med. Chem.*, **1997**, 40, 520.

Hilgenkamp, R.; Zercher, C. K.; *Tetrahedron*, **2001**, 57, 8793.

Bunting, J. W.; Kanter, J. P.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 11705.

Curtis, R. D.; Wasylshen, R. E.; *Can. J. Chem.*, **1991**, 69, 834.

Hansen, P. E.; *J. Mol. Struct.*, **1994**, 321, 79.

Gryff-Keller, A.; Szceciniski, P.; Terpinski, J.; *Pol. J. Chem.*, **1979**, 53, 2517.

Barros, M. T.; Geraldles, F. G. C.; Maycock, C. D.; Silva, M. I.; *J. of Mol. Struct.*, **1986**, 142, 435.

Kuangsen, S.; Ru-Rong, W.; Shu-Yi S.; *Journal of Physical Organic Chemistry*, **2002**, 15 (11), 775.

Hansen, P. E.; Duus, F.; Bolvig, S.; Jagodzinski, T. S.; *Tetrahedron*, **1994**, 50 (23) 6935.

Allegretti, Patricia E.; Castro, Eduardo A.; Furlong, Jorge J. P.; *J. Mol. Structure, (Theochem)*, **2000**, 499, 121.

Allegretti, P. E.; Cánepa, A. S.; Bravo, R. D.; Castro, E. A.; Furlong, J. J. P., *Asian Journal of Spectroscopy*, **2000**, 4, 133.

Allegretti, P. E.; Labadie, G. R.; Gonzalez Sierra, M.; Furlong, J. J. P.; *Afinidad*, **2000**, LVII, N°485, 42.

Charles R. Hauser, Charles J. Eby; *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79 (3), 725–727