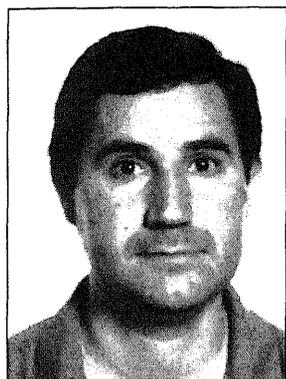


Técnicas no convencionales en química



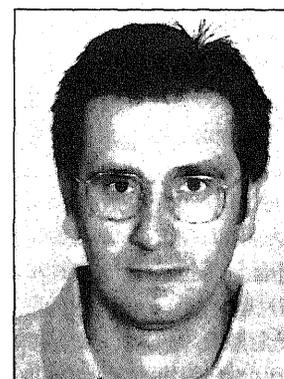
Ángel Díaz Ortiz
Facultad de Química.
Universidad de Castilla-La Mancha.
13071 Ciudad Real.



Antonio de la Hoz Ayuso
Facultad de Química.
Universidad de Castilla-La Mancha.
13071 Ciudad Real.



Fernando Langa de la Puente
Facultad de CC. del Medio Ambiente
Universidad de Castilla-La Mancha.
45071 Toledo.



Andrés Moreno Moreno
Facultad de Química.
Universidad de Castilla-La Mancha.
13071 Ciudad Real.

La Unión Europea, en su intento de aumentar la competitividad de la industria europea considera esencial el desarrollo de nuevos métodos y técnicas que produzcan nuevos productos y que mejoren las condiciones de procesado. Las tecnologías novedosas significan un menor consumo de energía, son menos polucionantes y permiten realizar procesos químicos más selectivos.

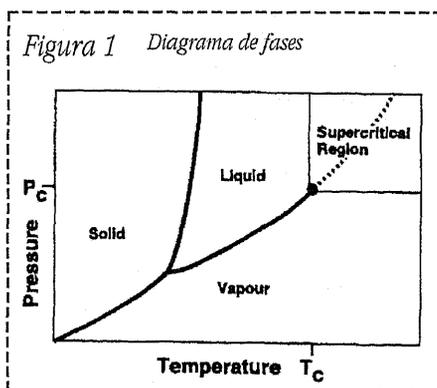
Por ello dentro de la acción COST D10 "Métodos y técnicas novedosas" se incluyen técnicas como fluidos supercríticos, alta presión, ultrasonidos, microondas, etc... como continuación de la anterior acción D6 "Procesos y reacciones químicas en condiciones extremas o no clásicas" (1). El interés de la Unión Europea en estas técnicas muestra la importancia del desarrollo de esta metodología. Como resultado de la acción D6 se publicó una recopilación de las técnicas en condiciones extremas o no clásicas implicadas en la acción (2).

FLUIDOS SUPERCRÍTICOS

Introducción

En 1869, Thomas Andrews (2) reconoció por vez primera la presencia del punto crítico, lo que dio origen al fenómeno crítico y al estudio de los fluidos supercríticos. Posteriormente, en 1879, Hannay y Hogarth

(3) midieron la solubilidad de sólidos en fluidos supercríticos. En 1895, Villard (4) intentó observar los cambios de color en disoluciones de yodo en CO₂ supercrítico. Estos trabajos abrieron la investigación sobre las propiedades y la utilidad de los fluidos supercríticos.



Fundamentos

Un fluido supercrítico se define como cualquier sustancia en la que la temperatura y presión se encuentran por encima del punto crítico. Esta definición no es completamente correcta ya que no tiene en cuenta la densidad del compuesto por lo que una definición más correcta sería la de una sustancia en la que la presión y temperatura están por encima del punto crítico y para la que la densidad es cercana o superior a su densidad crítica. En la figura 1 se muestra el diagrama de fases indicando la región super-

crítica. El hecho más importante de este diagrama es que no existe frontera entre la fase líquida y gaseosa. Hay por tanto una continuidad en las propiedades físicas del fluido entre las del estado líquido y las del estado gaseoso. Las propiedades de un fluido supercrítico se consideran a veces como híbridas entre las de un líquido y las de un gas; en general la viscosidad y la difusividad son similares a la de un gas mientras que la densidad es cercana a la de un líquido.

La transición desde un líquido denso a un fluido supercrítico menos denso no ocurre instantáneamente sino a través de un rango de temperaturas. Así, un fluido se convierte en "casi crítico" cuando es aún un líquido, pero algunas de sus propiedades, particularmente la densidad, se asemejan a las de un fluido supercrítico.

Los fluidos supercríticos tienen propiedades únicas, en el sentido de que compuestos que son insolubles en condiciones normales son solubles en condiciones supercríticas, o contrariamente, compuestos que son solubles en condiciones normales son menos solubles en condiciones supercríticas. Estas características pueden ser utilizadas de manera eficaz para la separación, extracción, cromatografía, pero también para regular las condiciones de reacción, las propiedades del medio, para eliminar las limitaciones de transporte en la velocidad de reacción y para integrar las etapas de reacción y separación.

Aplicaciones

Los fluidos supercríticos se han aplicado con éxito para la extracción de ingredientes en la industria alimentaria y farmacéutica, como por ejemplo, en la extracción de la cafeína del café o del té. Se ha investigado también la extracción de sustancias altamente contaminantes de residuos acuosos. Los fluidos supercríticos pueden utilizarse también como disolventes en la industria textil ya que permiten simplificar los procesos y reducir la emisión de agua contaminada. Se han utilizado para fines analíticos, como la cromatografía con fluidos supercríticos (SFC) que se ha empleado con éxito para la separación de sustancias no volátiles o térmicamente sensibles. Al nivel de laboratorio se han utilizado en reacciones de polimerización y despolimerización, catálisis homogénea y heterogénea, hidrogenaciones, reacciones de Diels-Alder, reacciones enzimáticas y en síntesis de compuestos organometálicos.

El principal problema de las reacciones en fluidos supercríticos es el alto costo del equipo lo que hace necesario demostrar claramente la utilidad de estas reacciones para convencer a la comunidad científica. Todas las reacciones con fluidos supercríticos implican altas presiones, aunque menores de las utilizadas en experimentos a alta presión. En general, las reacciones se realizan a presiones inferiores a 400 bar. Se emplea generalmente la espectroscopia (UV ó IR) para monitorizar in situ las reacciones realizadas en fluidos supercríticos. De esta manera pueden optimizarse los procesos en tiempo real. Este proceso de optimización es más complejo que en condiciones clásicas ya que el número de parámetros que afectan a la reacción es mayor.

Las reacciones pueden realizarse en autoclaves o en reactores en continuo. El primer ejemplo tiene la ventaja de la mayor simplicidad, pero no es fácil monitorizar las reacciones por espectroscopia. Los reactores en continuo tienen numerosas ventajas, ya que la baja viscosidad y las buenas propiedades de transporte térmico y de masas que presentan los fluidos supercríticos, les hacen muy adecuados para su empleo en reactores en continuo.

Dos disolventes tienen especial interés en condiciones supercríticas: el CO₂ y el H₂O. Desde el punto de vista medioambiental el

DATOS CRITICOS DE ALGUNAS SUSTANCIAS

Sustancia	Tc(K)	Pc(atm)	ρ _c (g/ml)
Ar	150.8	48.0	0.53
CH ₄	190.6	45.8	0.16
Kr	209.4	54.3	0.93
C ₂ H ₆	283.1	50.5	0.22
Xe	289.8	58.0	1.15
C ₃ F ₈	293.0	30.2	0.62
CHF ₃	299.3	47.9	0.62
CClF ₃	302.0	38.1	0.58
CO ₂	304.2	72.9	0.47
C ₄ H ₁₀	370.3	41.9	0.22
H ₂ S	405.6	112.5	0.24
Pr ¹ -OH	508.5	47.0	0.27
MeOH	513.7	78.9	0.27
EtOH	516.6	63.0	0.28
Benceno	562.1	48.3	0.30
H ₂ O	647.3	218.3	0.32

CO₂ es un disolvente muy interesante puesto que: i) es abundante en la naturaleza, ii) se genera en grandes cantidades, iii) es fácilmente accesible como fluido supercrítico (tabla 1) y iv) puede reciclarse para evitar su contribución al efecto invernadero. Además es barato, y no es tóxico ni inflamable. El CO₂ supercrítico (scCO₂) es un buen disolvente de compuestos orgánicos y organometálicos así como de polímeros. Puede utilizarse como disolvente en reacciones químicas

nicos tiene un indudable interés para prevenir la contaminación y para evitar la formación de residuos.

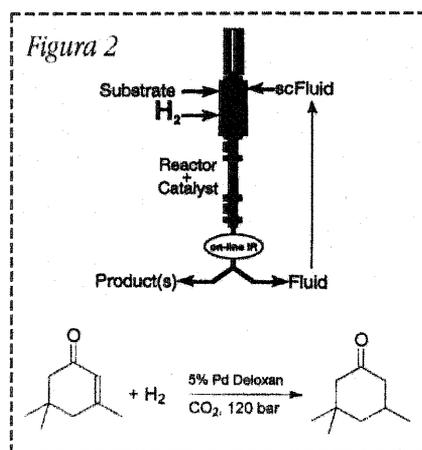
El agua en las proximidades del punto crítico tiene unas propiedades muy diferentes a las que presenta en condiciones normales. La constante dieléctrica es menor, similar a la de la acetona a 20 °C, y disminuyen el número y la fuerza de los enlaces de hidrógeno. El agua se comporta como un disolvente pseudo-orgánico cerca del punto crítico por lo que muchos compuestos orgánicos son solubles en agua supercrítica.

El producto iónico del agua aumenta tres órdenes de magnitud en las proximidades del punto crítico. Por ello el agua supercrítica es un medio eficiente para llevar a cabo reacciones catalizadas por ácidos o bases, de manera que reacciones orgánicas catalizadas por ácido pueden llevarse a cabo sin adición de ácido si se realizan en agua supercrítica.

Teniendo en cuenta que las propiedades del agua (viscosidad, constante dieléctrica, etc...) varían continuamente y en un rango muy amplio en el estado supercrítico es posible modular las propiedades del medio de reacción variando la presión y la temperatura con objeto de conseguir los valores óptimos para una determinada transformación.

Este es uno de los efectos más interesantes en fluidos supercríticos. Además de la densidad hay otras propiedades que varían como son la viscosidad, difusividad y constante dieléctrica. La sensibilidad de estos parámetros a la presión es mayor cerca del punto crítico.

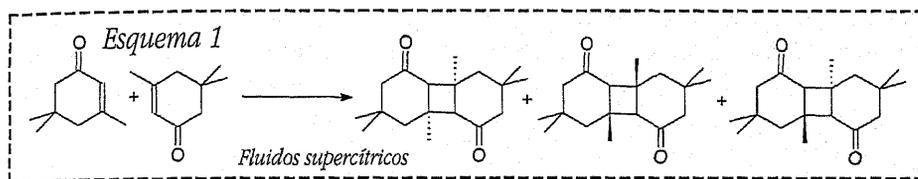
El control preciso de una reacción química es uno de los principales objetivos



con la ventaja de que en condiciones normales se evapora dejando nuestro producto de reacción puro, sin trazas de disolvente, por lo que las etapas de separación, aislamiento y purificación se simplifican.

La figura 2 muestra un ejemplo de reactor para la hidrogenación de compuestos orgánicos en continuo utilizando scCO₂ (5).

El H₂O es un medio cada vez más atractivo en química debido fundamentalmente a razones medioambientales. El posible empleo de agua en lugar de disolventes orgá-



en química. Con un disolvente convencional los parámetros que pueden modificarse son la concentración, temperatura y presión. La dependencia de la presión es muy pequeña y sólo es notable a presiones muy elevadas. La posibilidad de variar la densidad en fluidos supercríticos ofrece una variable adicional para modular una reacción química.

En algunas reacciones, cambios en la densidad del fluido supercrítico han dado lugar a cambios dramáticos en la velocidad de reacción, pero en muy pocos casos se ha observado un cambio en la selectividad. Un ejemplo interesante es la fotodimerización de la isoforona en $scCO_2$ (esquema 1), donde cambiando la densidad del fluido se consigue cambiar la distribución de productos de dimerización (6). Variando la densidad del disolvente, varía el grado de interacción y cambia la energía relativa de los estados de transición.

Conclusiones

Los fluidos supercríticos presentan propiedades excepcionales que pueden aprovecharse convenientemente. Aunque las aplicaciones en extracción, cromatografía y química y procesado de polímeros se han estudiado convenientemente son aún pocos los ejemplos de estudios de reactividad en estos fluidos. El empleo de $scCO_2$ u otros fluidos supercríticos como disolvente y reactivo y el diseño de catalizadores específicos para su utilización con esos fluidos, que permitan el trabajo en continuo son algunos de los avances que pueden esperarse en los próximos años.

SÍNTESIS ORGÁNICA A ALTA PRESIÓN

Introducción

A continuación abordaremos otro método de síntesis en condiciones no convencionales como es el uso de la alta

presión o piezoquímica. La técnica de alta presión ha dado contribuciones importantes a la síntesis orgánica por lo que en un corto periodo de tiempo podría entrar a formar parte de los métodos sintéticos establecidos en el campo de la síntesis orgánica, dejando de ser un método no convencional para considerarse rutinario.

En esta exposición, nos centraremos en su uso en síntesis orgánica, (1, 2) con el objetivo de mostrar algunos de los ejemplos más representativos, indicando los alcances y limitaciones de esta técnica y predecir posteriores posibilidades, no sin antes abordar, aunque muy someramente, los fundamentos físico-químicos, así como de los aparatos utilizados.

Fundamentos físico-químicos, materiales y método

Cuando las reacciones químicas se realizan a temperatura constante hay una relación directa entre la presión y el volumen, y son dos los efectos que la presión ejerce sobre el sistema de reacción:

- El efecto sobre la concentración, por reducción o aumento de volumen.

- Y el denominado efecto cinético, que afecta a la formación del estado de transición.

Según la teoría del estado de transición y las leyes de la termodinámica la ecuación básica de la piezoquímica es: $\Delta V^\ddagger = -RT \frac{\delta \ln k}{\delta P}$ que expresa el efecto de la presión sobre la constante de velocidad k , donde ΔV^\ddagger es el volumen de activación que en su sentido más estricto se define como la diferencia entre el volumen molar parcial del estado de transición y el volumen molar parcial del estado inicial. De aquí se deduce que las reacciones con volumen de activación negativo aumentan su velocidad por incremento de la presión en la que se llevan a cabo.

Generalmente, los volúmenes de activación negativos están asociados con:

formación de enlaces, concentración de carga o ionización durante la formación del estado de transición. Por otro lado, los volúmenes de activación positivos lo están con: ruptura de enlace, dispersión de carga, neutralización en el estado de transición o control de la difusión.

Además de ΔV^\ddagger , hay otros efectos que pueden influir en la constante de velocidad como son: solvatación, formación de complejos de transferencia de carga, creación de enlaces de hidrógeno, fuerzas de dispersión o el denominado efecto de "electroestricción" debido a la aparición de cargas o especies polarizadas durante la reacción que aumenta la fuerza de las interacciones entre reactivos y disolvente. Por tanto, los disolventes pueden afectar en gran medida los volúmenes de activación por su interacción con los estados de transición, sobre todo en reacciones donde hay un cambio de la polaridad del estado de transición.

Por otro lado, las reacciones impedidas tanto estéricamente como con cualquier tipo de tensión son más sensibles a la presión que las no impedidas y este efecto se relaciona con el volumen estérico de activación ΔV^\ddagger como efecto cinético adicional de la presión.

La presión se puede generar por medios físicos, químicos y mecánicos. Aunque muchos de los aparatos utilizados para generar altas presiones son comerciales, algunas veces es necesario diseñarlo por el propio grupo de investigación.

En la mayoría de los experimentos a alta presión a pequeña escala, el procedimiento es el siguiente: La presión se aplica a una muestra a temperatura ambiente, seguido de un aumento de la temperatura hasta que la reacción tiene lugar. Después de la reacción, la temperatura se reduce a temperatura ambiente, seguida de la liberación de la presión a la atmósfera para retirar la muestra del recipiente. No obstante, las muestras se deben manejar en recipientes flexibles de Teflón para aislar los reactivos de la cámara y del medio de transmisión de presión.

Aplicaciones a la Síntesis Orgánica

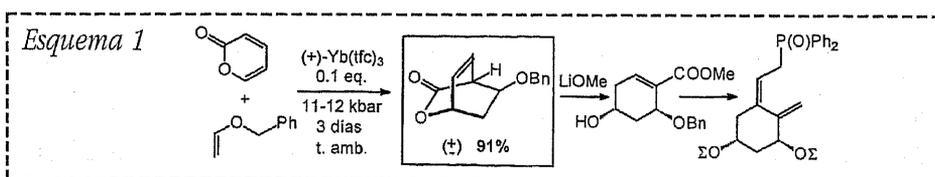
Su campo de aplicación se circunscribe a aquellas síntesis donde las reacciones

tienen volúmenes de activación grandes y negativos, como son aquellas donde la molecularidad de los reactivos decrece en los productos (cicloadiciones y condensaciones), reacciones que transcurren a través de estados de transición cíclicos (transposiciones de Cope y de Claisen), o aquellas que tienen lugar a través de estados de transición dipolar (alquilación de aminas terciarias o reacciones inhibidas por impedimento estérico). Utilizando altas presiones se han obtenido un número importante de compuestos muy difíciles de sintetizar a presión atmosférica. Este hecho hace que este tipo de tecnología pueda ser de un gran valor en la síntesis orgánica. Además, la alta presión puede dar lugar a un aumento de la selectividad o formación de productos alternativos.

Otra ventaja de esta técnica es que puede producir un gran aumento de la velocidad que hace posible que la reacción ocurra en un tiempo razonable y/o a temperaturas bajas. Por todo esto, la alta presión se ha definido como esencial en los siguientes campos de la síntesis orgánica.

Síntesis de moléculas térmicamente sensibles

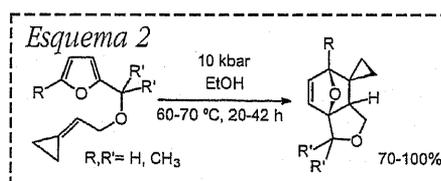
Si una reacción necesita condiciones de alta temperatura para que ocurra, puede esperarse que la reacción a alta presión tenga lugar con relativa facilidad a menor temperatura. La extrusión térmica de pequeñas moléculas estables se retarda por la presión debido a la deceleración de las reacciones de fragmentación. Esta característica ha encontrado una aplicación importante en algunas reacciones que rinden intermedios utilizados con fines farmacológicos. Por utilización conjunta de alta presión y catalizadores en la cicloadición [4+2] de la 2-pirona con bencilviniléter es posible obtener un precursor de análogos de la hidroxivitamina D₃ sin extrusión de CO₂ (3) (esquema 1).



Reacciones sensibles a catalizadores ácidos de Lewis

Los ácidos de Lewis pueden cambiar el curso de la reacción en la que participan substratos sensibles a ellos (isomerizaciones, polimerizaciones, etc.), por lo que en reacciones sensibles a los catalizadores ácidos de Lewis convencionales la presión también es un parámetro muy importante a tener en cuenta.

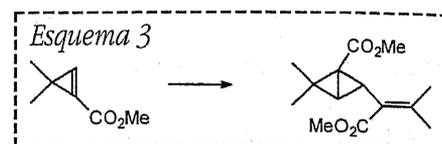
Así, en los alquencil furanos indicados a continuación, la cicloadición intramolecular [4+2] no tiene lugar a presión atmosférica incluso a temperaturas por encima de 150°C. En este caso, el empleo de ácidos de Lewis, como Cu(OAc)₂·H₂O, ZnI₂, LiClO₄ o BF₃·OEt₂ favorece la reacción de polimerización. Sin embargo, en las condiciones arriba indicadas las disoluciones 0.1-0.5 M de los derivados del alquencilfurano dan lugar a la cicloadición intramolecular diastereoselectivamente, obteniéndose los espirociclopropanos deseados con rendimientos de buenos a excelentes (4) (esquema 2).



Síntesis de moléculas tensas o estéricamente impedidas

En la síntesis de este tipo de moléculas, generalmente es necesario llevar a cabo reacciones estéricamente impedidas, por lo que es evidente la importancia que la alta presión puede tener en este tipo de procesos. Algunos ejemplos descritos se refieren a la reducción de cetonas impedidas estéricamente (5) o a la síntesis de ciclos tensos o sistemas congestionados o voluminosos, para los que la reacción

supone sobrepasar un gran impedimento estérico, por lo que son muy difíciles de realizar por métodos convencionales (6) (esquema 3).

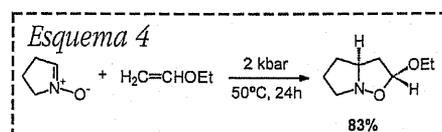


Selectividad

Por último, cabe señalar que la presión es muy importante para mejorar tanto la quimio como la estereoselectividad de algunas reacciones orgánicas.

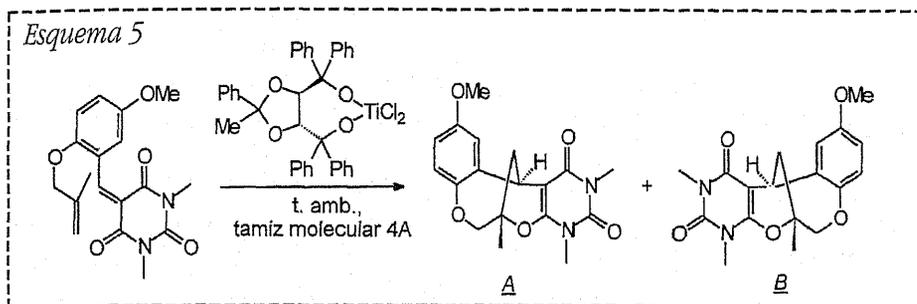
La quimioselectividad de una reacción que se lleva a cabo por efecto de la presión depende del volumen de activación. A presión atmosférica, algunas reacciones de compuestos insaturados se afectan por una polimerización paralela que limita el rendimiento del producto deseado. En otras reacciones, las altas temperaturas necesarias en algunos casos, hacen posible que ocurra la reacción inversa y la transposición a otros productos. Esto hace que la combinación de la alta presión y baja temperatura permita obtener selectivamente los productos deseados.

Por ejemplo, en la siguiente cicloadición 1,3-dipolar se obtiene estereoselectivamente el cicloaducto correspondiente, mientras que a presión atmosférica solo se observa el dímero de la nitrona (7) (esquema 4).



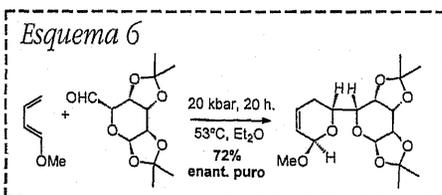
Igualmente, el empleo de alta presión también puede mejorar la estereoselectividad siempre que la alta presión favorezca un determinado estado de transición. Además, el uso conjunto de disolventes de alto punto de fusión y presiones muy altas hacen más favorable la inducción asimétrica en esta dirección.

En la siguiente reacción hetero-Diels Alder se muestra que por aplicación de alta presión, se observa un aumento del



exceso enantiomérico de la cicloadición de un 4,5% a presión atmosférica a un 20,4% de ee a 5 kbar (8) (esquema 5). Este incremento de la enantioselectividad puede ser debido a la formación de complejos con el ácido de Lewis con diferente estequiometría e implica que la estructura del estado de transición que conduce al enantiómero A tiene un volumen de activación más pequeño (más negativo), es decir, más compacto.

Por último, y dentro de este apartado cabe destacar que el primer ejemplo de una inducción asimétrica total en una reacción Diels-Alder no catalizada se llevó a cabo por Jurczak y colaboradores (9) (esquema 6).



Conclusiones

La metodología de alta presión es sin duda de un gran interés para innumerables reacciones con etapas lentas o en las que intervienen compuestos poco reactivos. Además, en algunos casos permite establecer el tipo de mecanismo por el que transcurre. Se puede utilizar como estrategia sintética en la síntesis de moléculas térmicamente frágiles, sensibles a los catalizadores ácidos de Lewis y estéricamente impedidas o tensas.

Por otro lado, en algunas reacciones orgánicas, tanto la quimio como la estereoselectividad, se pueden ver afectadas positivamente por la presión.

Por tanto, esta técnica se está incorporando a la red de estrategias sintéticas en el campo de productos naturales,

moléculas huésped-receptor (10) y en la química organometálica (11), entre otros.

Por último, el acoplamiento de la alta presión con otros métodos clásicos de activación puede aumentar su campo de aplicación, lo que confiere a esta metodología el carácter de una valiosa técnica de síntesis.

ULTRASONIDOS

Introducción

Popularmente, la palabra ultrasonido recuerda al sistema usado por los murciélagos para volar, los silbatos para ahuyentar perros, la base de las ecografías y el SONAR. Quizá por este motivo los ultrasonidos no empezaron a utilizarse en laboratorios de química hasta la década de los 70, algo ilógico puesto que al ser ondas de sonido se transmiten a través

de cualquier medio como ondas de presión y el mero hecho de transmitirse debe causar al menos, un aumento de la movilidad de las moléculas reaccionantes.

La producción de ultrasonidos es posible gracias al descubrimiento de los Curie en 1880 del efecto piezoeléctrico y su inversa. El primer aparato comercial de ultrasonidos no apareció hasta 1917. Se trataba de un sistema que, basado en la técnica eco/sonido, permitía estimar la profundidad de las aguas. Curiosamente, este artilugio provenía de una idea que surgió en el concurso organizado en 1912, tras el desastre del Titanic, para encontrar un método que permitiera detectar icebergs.

El oído humano es capaz de captar sonidos entre 16 Hz y 16 kHz. Ultrasonido es el nombre dado a cualquier onda de sonido cuya frecuencia es más alta de lo que el oído humano captar, o sea, de más de 16 kHz. Se pueden distinguir dos áreas de ultrasonidos: la primera incluye las ondas de alta frecuencia (1 a 10 MHz), cuya energía es baja; la segunda se refiere a las ondas de baja frecuencia (entre 20 y 100 kHz) y corresponde a los ultrasonidos de mayor energía (1).

Las aplicaciones actuales de los ultrasonidos, tanto de alta como de baja frecuencia, son numerosas (Tabla 1).

TABLA 1. ALGUNAS APLICACIONES ACTUALES DE LOS ULTRASONIDOS

Campo	Aplicación
Biología, bioquímica	Ruptura y homogeneización de células: los ultrasonidos de baja frecuencia se usan para romper las paredes celulares y liberar los contenidos.
Ingeniería	Se usan ultrasonidos para asistir procesos de taladrado, pulido y cortado, especialmente en materiales duros y frágiles (vidrios y cerámicas). También se han utilizado en procesos de estirado de tubos metálicos y de soldaduras metálicas. Los ultrasonidos de alta frecuencia (MHz) permiten realizar ensayos no destructivos de metales y detección de "pelos".
Ortodoncia	Para limpiar y taladrar dientes
Geografía, geología	Las técnicas pulso/eco se usan en la localización de depósitos minerales u oleosos y en medidas de profundidad de mares y océanos.
Medicina	Los ultrasonidos de alta frecuencia (2-10 MHz) se usan para obtener imágenes, particularmente en obstetricia (observación de fetos) y para guiar intervenciones quirúrgicas subcutáneas. En fisioterapia se usan frecuencias más bajas (20-50 kHz) para tratar esguinces musculares. Limpieza de material quirúrgico.
Polímeros	La sonicación permite realizar soldaduras termoplásticas e iniciar la polimerización o degradación de polímeros. La velocidad de curación de resinas y su composición se puede medir con ultrasonidos de alta frecuencia.
Industrial	Para dispersar pigmentos y sólidos en pinturas, tintas y resinas. Las piezas industriales se limpian y desengrasan a menudo en baños ultrasónicos. También se usan en la filtración acústica y el secado ultrasónico.

Ecuación 1

$$T_{\max} = T_0 \left[\frac{P_m^{(k-1)}}{P} \right]$$

$$P_{\max} = P \left[\frac{P_m^{(k-1)}}{P} \right]^{k-1}$$

T_0 = temperatura ambiente

k = índice politrópico (relación de calores específicos de la mezcla gas-vapor)

P = presión en la burbuja en su tamaño máximo

P_m = presión en el líquido en el momento de la ruptura

Los ultrasonidos ejercen su efecto a través de burbujas de cavitación. Estas se forman en el ciclo de depresión de la onda, cuando la estructura del líquido literalmente se abre por la presión negativa para formar burbujas microscópicas. En el siguiente ciclo de compresión las burbujas se ven obligadas a contraerse e implotan. Esta ruptura de burbujas de cavitación puede generar presiones de cientos de atmósferas y temperaturas de miles de grados en micropuntos del medio y da lugar a ondas de choque que se dispersan por el medio de reacción (Ecuación 1).

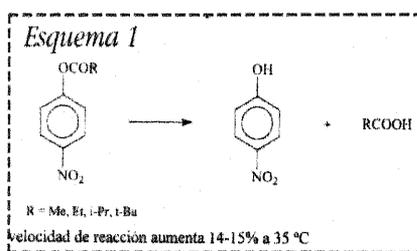
Los aparatos ultrasónicos comerciales más comunes en laboratorios de química son el baño de limpieza por ultrasonidos y la sonda ultrasónica. El baño presenta las ventajas de ser la fuente de irradiación económicamente más asequible y la fácil distribución de la energía al interior del matraz. La sonda destaca por su mayor potencia y el hecho de que ésta sea variable.

Ultrasonidos en medios homogéneos

Los efectos de la cavitación dependen del medio de reacción. En medios homogéneos el aumento de reactividad química es debido a que las burbujas de cavitación normalmente no están vacías sino que contienen algo de vapor del disolvente o de cualquier reactivo volátil. Este vapor se ve sujeto a enormes presiones y temperaturas en la implosión y en estas condiciones puede sufrir fragmentaciones que generan especies reactivas intermedias de tipo radical o carbeno que, dada su alta energía, provocan reacciones intermoleculares. Además, la onda de choque que produce la ruptura de burbujas rompe la estructura

del disolvente, lo que influencia la reactividad al alterar la solvatación de especies reactivas.

En este contexto, Kristol (2) describió un aumento de la velocidad de hidrólisis de 4-nitrofenil ésteres de ácidos carboxílicos alifáticos inducida por ultrasonidos, independiente de la naturaleza de R (Esquema 1). Esto indicaba que este efecto no podía ser debido exclusivamente al efecto de calentamiento de la radiación ultrasónica, ya que la energía de activación de hidrólisis es muy diferente para cada sustrato.

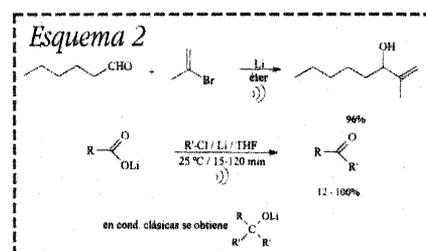


Ultrasonidos en medios heterogéneos

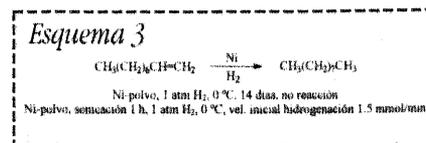
En medios heterogéneos sólido-líquido donde intervienen especies metálicas, los ultrasonidos actúan limpiando la superficie del metal y produciendo microporaciones que proporcionan nueva superficie a los reactivos y aumentan el área efectiva disponible para la reacción. En medios heterogéneos de sólidos dispersados en líquidos donde no intervienen metales, la reactividad total depende del área de reacción disponible. Pues bien, los mismos efectos que causan microporaciones en las superficies metálicas pueden también producir fragmentaciones y reducción del tamaño de partícula, lo que aumenta la superficie de reacción. En medios heterogéneos líquido-líquido los

ultrasonidos generan emulsiones extremadamente buenas. Como consecuencia, aumenta el área de contacto entre líquidos, es decir, aumenta la región en la que puede haber reacción entre sustancias disueltas en líquidos.

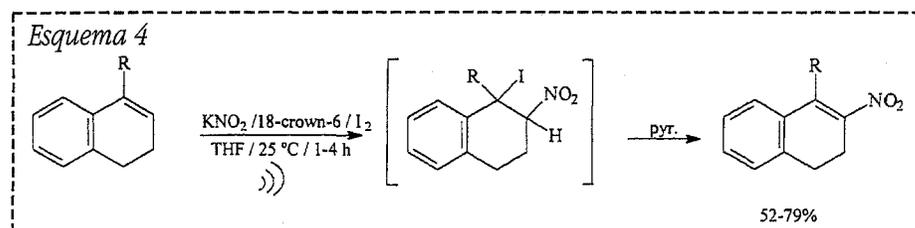
La metodología ultrasónica tiene una formidable aplicación en la reacción de Barbier (el acoplamiento en una sola etapa de un haluro orgánico con un compuesto carbonílico en presencia de litio o magnesio). La realización de esta reacción en un baño ultrasónico supone una notable mejora en rendimiento y montaje experimental. Incluso con haluros bencílicos se consigue más de un 95% de rendimiento, dándose muy poco acoplamiento de Würtz, que predomina en condiciones no ultrasónicas (3). Si se parte de ácidos carboxílicos no es necesaria su transformación en un derivado de ácido (es decir, se ahorra un paso de reacción) y se evita la obtención de un cierto porcentaje de derivado trisustituído, que ocurre en condiciones clásicas (Esquema 2) (4).



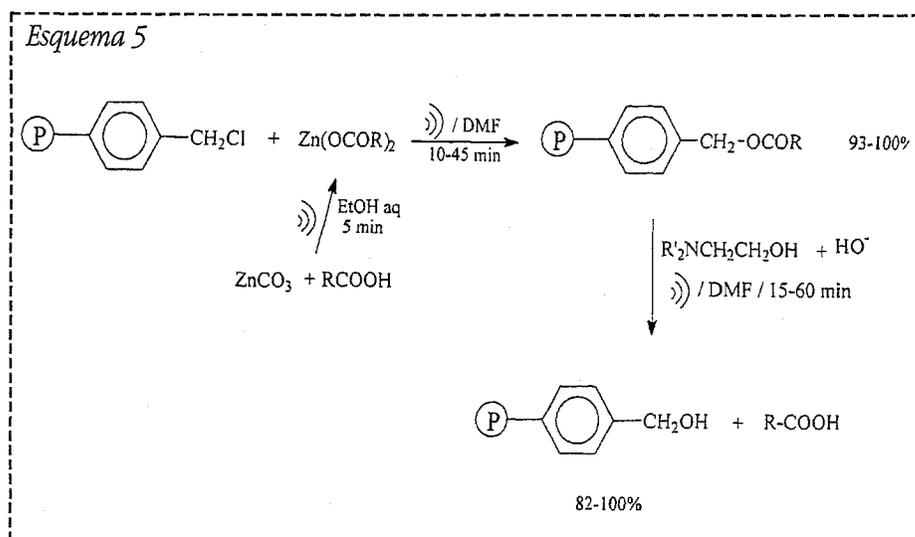
El níquel-polvo es un catalizador extremadamente inactivo en la hidrogenación de alquenos. Si se emplea en la hidrogenación de 1-noneno con agitación y 1 atm de H_2 a 0 °C no se detecta ni trazas de alcano tras 14 días de reacción. No obstante, si se irradia previamente el níquel-polvo con una sonda ultrasónica durante 1 h se consigue una velocidad inicial de hidrogenación de 1-noneno de 1.5 mmol/min en las mismas condiciones de reacción (Esquema 3). Activado de esta manera, el níquel-polvo ofrece una actividad similar al Ni Raney, con la diferencia de que es más fácil de producir y manejar (5).



La adición regioselectiva de nitrilioduro a olefinas en condiciones clásicas es conocida. Para formar el nitrilioduro normalmente se emplea $\text{AgNO}_2 + \text{I}_2$ (procedimiento muy caro) ó bien $\text{NaNO}_2/\text{H}_2\text{O}/\text{I}_2/\text{EtOAc}/\text{etilenglicol}$, que forma un sistema bifásico que da una importante cantidad del hidroxinitro derivado como subproducto. El procedimiento ultrasónico, con un éter corona como agente de transferencia de fase, permite realizar esta reacción de una forma fácil y barata, evitando los subproductos (Esquema 4) (6).



El anclaje de ácidos carboxílicos a polímeros es una etapa esencial en la síntesis en fase sólida de péptidos (método de Merrifield). En general, se realiza con la resina de Merrifield y sales de cesio de Boc-aminoácidos en 16-24 h a 50 °C en DMF. Para el desanclaje del péptido, el método más suave en condiciones clásicas es una transesterificación con dimetilaminoetanol en bicarbonato acuoso, aunque la reacción es demasiado lenta (al menos 72 h). Ambos procesos se pueden simplificar y acelerar notablemente con ultrasonidos, como se puede ver en el esquema 5 (7).



Conclusiones

Son muchos los procesos químicos susceptibles de ser modificados por irradiación ultrasónica. Los efectos más significativos de la sonicación son: aumento de la velocidad de reacción, dulcificación de las condiciones experimentales y/o aumento del rendimiento. Por este motivo hay ya varios cientos de trabajos publicados de sonoquímica en síntesis.

La irradiación ultrasónica ya no es una técnica aislada sino que se ha converti-

do en una técnica habitual en síntesis. En estos momentos se puede decir que un laboratorio de investigación en el que no haya, al menos, un baño limpiador por ultrasonidos no es un laboratorio completo.

MICROONDAS

Introducción

La radiación microondas es un modo alternativo de introducir energía térmica en las reacciones. La calefacción dieléctrica con microondas utiliza la posibilidad de algunos sólidos o líquidos de transformar la energía elec-

tromagnética en calor. Este modo de conversión de la energía in situ tiene muchos atractivos en química ya que su magnitud depende de las propiedades de las moléculas por lo que puede utilizarse para obtener selectividad.

Las aplicaciones de las microondas en química pueden resumirse en: Digestión con microondas para análisis elemental, extracción asistida por microondas, desabsorción de sólidos mediante microondas, descontaminación y recuperación de suelos, recuperación de petróleo, reducción de emisiones de SO_2 y NO_x , descontaminación de hormigón, vitrificación de basura radiactiva, aplicaciones en catálisis, síntesis de compuestos organometálicos y de coordinación, sinterización de materiales cerámicos, síntesis inorgánica en estado sólido, síntesis orgánica y síntesis y tratamiento de polímeros (1).

Fundamentos

La región de microondas del espectro electromagnético está asociada a longitudes de onda de 1 cm a 1 m. Las longitudes de onda entre 1 cm y 25 cm se utilizan para transmisiones de RADAR y las restantes se utilizan para telecomunicaciones. Para las aplicaciones comerciales y en química, la frecuencia de microondas está regulada en 2450 MHz en Europa que corresponde a una longitud de onda de 12,2 cm. La energía transmitida por la radiación microondas es de 0,13 cal/mol por cuanto lo que es muy poco para producir transiciones rotacionales lo que la diferencia de la espectroscopía microondas.

Con microondas, la transferencia de energía no se produce por convección o conducción como en la calefacción convencional, sino por pérdidas dieléctricas. La propensión de una muestra a calentarse con microondas depende de sus propiedades dieléctricas, el factor de pérdida dieléctrica (ϵ'') y la constante dieléctrica (ϵ'). Su cociente (ϵ''/ϵ') es el factor de disipación ($\tan \delta$), valores grandes de este parámetro indican una fácil susceptibilidad a la energía microondas (tabla 1).

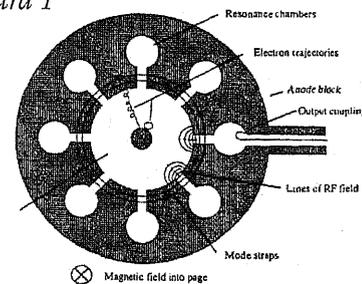
TABLA 1. PERMITIVIDAD DIELECTRICA Y FACTORES DE DISIPACION
Frecuencia, 3 GHz. Temperatura, 25°C

Material	ϵ'	ϵ''	$\text{Tan } \delta \times 10^4$
Hielo	32,7	0,00288	9
Agua	76,7	12,0419	1570
NaCl 0,1 M	75,5	18,12	2400
Metanol	23,9	15,296	6400
Etanol	6,5	1,625	2500
Tetraclorometano	2,2	0,00088	4
Heptano	1,9	0,00019	1

Como guía, compuestos con constantes dieléctricas grandes tienden a calentarse rápidamente con microondas, mientras que sustancias menos polares o compuestos que no tienen momento dipolar y compuestos cristalinos altamente ordenados absorben pobremente (tabla 2 y 3).

se lleva a cabo con una guía de onda. El generador más empleado es el magnetrón que se utilizó durante la Segunda Guerra Mundial y se desarrolló por su aplicación en el RADAR. Posteriormente se ha empleado para usos médicos y domésticos. Un magnetrón es un sistema de vacío que con-

Figura 1



Esquema de un magnetrón

taje (típicamente, 4 kV), en un campo magnético axial. Los electrones se emiten desde el cátodo y se aceleran hacia el ánodo por el potencial DC entre ellos. La presencia del campo magnético hace que los electrones sigan curvas espirales alejándose del cátodo.

El ánodo consiste en un número par de cavidades (normalmente 8), cada una de las cuales se comporta como un circuito regulado con un final abierto como una capacitancia. Cada cavidad actúa como un oscilador eléctrico que resuena a una frecuencia específica fundamental.

La energía de los electrones se convierte en energía RF en estas cavidades. El proceso de conversión de la energía de los electrones en movimiento es parecido a la generación de sonido soplando a través de la boca de una botella. La eficacia del magnetrón es del orden del 60%.

El aplicador asegura la transferencia de la energía electromagnética al material. Su diseño depende de la naturaleza, forma y dimensiones del material tratado. Para materiales de gran volumen, el aplicador es normalmente una cavidad multimodo cuyas dimensiones son grandes comparadas con las del material y la longitud de onda. La forma del campo eléctrico producido por las ondas estáticas dentro de la cavidad puede ser muy compleja (Figura 2). Algunas áreas pueden recibir una cantidad grande de energía, mientras que otras prácticamente ninguna. Para asegurar una distribución homogénea de la energía, a menudo se utiliza un sistema de agitación que simplemente mueve la zona de máxima potencia alrededor de la cavidad.

TABLA 2. VELOCIDAD DE CALENTAMIENTO. DISOLVENTES

Disolvente	Temperatura después de 1 min. (°C)		Temperatura de ebullición (°C)
	Baño de aceite	Microondas	
Agua	39	81	100
Metanol	58	65	65
Etanol	66	78	78
Ácido acético	55	110	119
Acetato de etilo	65	73	77
Diclorometano	43	41	43
Cloroformo	58	49	61
Tetraclorometano	38	28	77
Acetona	53	56	56
Dimetilformamida	43	131	153

TABLA 3. VELOCIDAD DE CALENTAMIENTO. SOLIDOS

	Tiempo de irradiación (min.)	Temperatura (°C)
Fe	7	768
Zn	3	581
ZnO	5	326
ZnS	5	67
CuO	6	1012
Cu ₂ O	6	89
MnO	6	113
MnO ₂	6	1287
Fe ₂ O ₃ (Hematita)	7	182
Fe ₃ O ₄ (Magnetita)	2,75	1258

Todos los microondas tienen dos componentes principales: Un generador de microondas y un aplicador. La conexión entre los dos componentes

vierte la energía eléctrica DC en microondas (figura 1). El magnetrón consiste en un cátodo calentado y un ánodo separados a alto vacío por un alto vol-

Haya o no muestra, las microondas que entran en la cavidad se reflejan en las paredes dando una forma compleja de ondas estáticas. A menos que se tenga un especial cuidado en la posición de la muestra en la cavidad puede haber problemas de reproducibilidad, particularmente para muestras pequeñas, ya que puede haber cambios bruscos de densidad de campo en muy pocos centímetros (figura 2).

En hornos microondas, la potencia de salida del magnetrón es constante y el

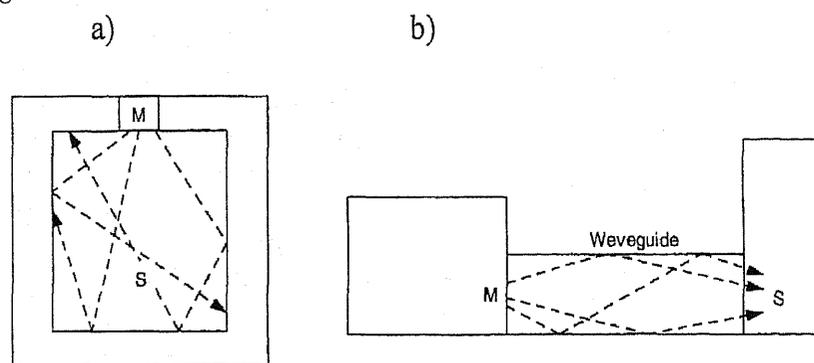
tamente en el material calentado, por tanto el interior del objeto puede calentarse sin mediación de calefacción conductiva y generalmente las temperaturas en el interior de los materiales son mayores que cerca de la superficie. Por este motivo la calefacción con microondas se considera una calefacción volumétrica ya que se calienta el volumen del material y no la superficie. Por ello es ventajoso emplear recipientes cilíndricos que tienen una baja relación superficie : volumen frente a los recipientes esféricos que tienen una

cantidad de calefacción observada, que en muchos casos no puede conseguirse mediante calefacción clásica. El efecto de aceleración y por lo tanto los tiempos extraordinariamente cortos asociados a las condiciones de microondas se han utilizado con éxito para la extracción de muestras y para reducir el tiempo de reacción de numerosos procesos (1), lo que es importante si se utilizan compuestos térmicamente sensibles. Por otra parte en la síntesis de fármacos isotópicamente marcados con ^{11}C , $t_{1/2}$ 20 min., ^{18}F = 100 min. ó ^{122}I = 36 min., la técnica ha permitido reducir los tiempos de reacción en un factor de 20, doblando la radiactividad del producto final, p.e. la síntesis de $[^{11}\text{C}]$ oxalato de dietilo (esquema 1) (2).

De manera similar la aplicación de la técnica a la química combinatoria abre nuevas y muy interesantes vías de aplicación de la radiación microondas por la posibilidad de preparar una serie muy amplia de productos en un tiempo de reacción muy corto (esquema 2) (3). En la actualidad la aplicación a química combinatoria debe resolver aún algunos problemas. Los hornos microondas multimodo no son fiables ya que la distribución del campo no es homogénea mientras que no existe una cavidad monomodo suficientemente grande como para realizar la reacción con un gran número de pocillos como para asegurar una distribución uniforme de la radiación.

El efecto de calefacción volumétrica se ha utilizado eficientemente para la descontaminación de suelos, evitando el denominado efecto corteza.

Figura 2



Distribución de la radiación: a) en un horno microondas multimodo y b) en un reactor microondas monomodo de haz focalizado

horno se controla conectando y desconectando cíclicamente el magnetrón. Por tanto para obtener la mitad de la "potencia", el magnetrón estará conectado sólo la mitad del tiempo base.

Cuando el material absorbe mal la energía microondas y se dispone sólo de una pequeña cantidad de muestra, el horno multimodo no es el sistema más efectivo. En este caso debe usarse una cavidad monomodo, ajustada a las características del material. En un horno monomodo la radiación se focaliza a la muestra a través de una guía de onda, por lo que se aprovecha más efectivamente la radiación (Figura 2). Por otra parte se tiene un control preciso de la potencia de radiación. Un horno monomodo permite colocar la muestra frente a un campo mucho mayor que el que se obtiene en un horno multimodo. Finalmente los reactores monomodo de haz focalizado pueden modificarse para medir y controlar la temperatura de reacción.

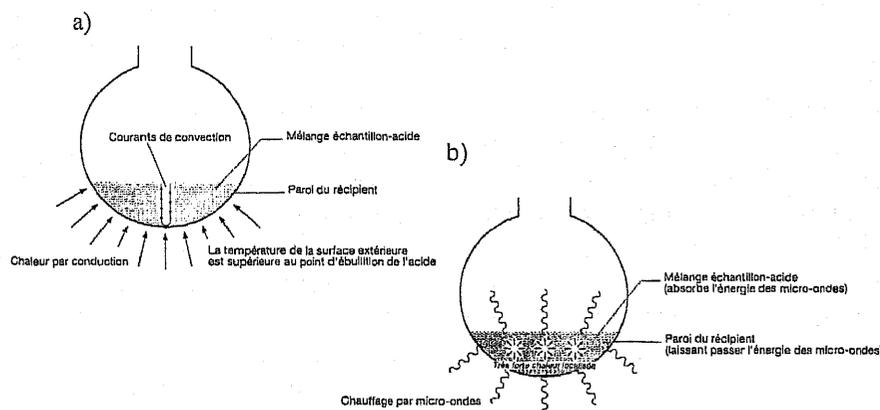
La energía microondas se deposita direc-

ta alta relación superficie : volumen que son más adecuados para la calefacción clásica (figura 3).

Aplicaciones

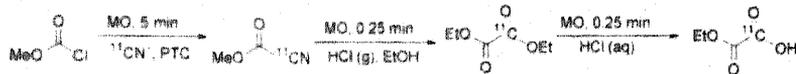
La característica más conocida de la radiación microondas es la extraordinaria velo-

Figura 3

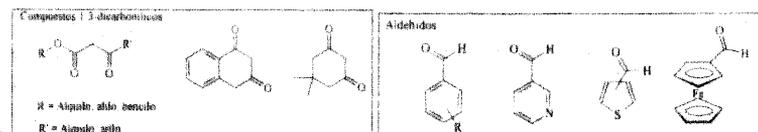
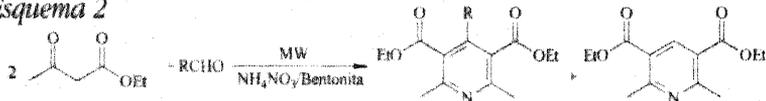


Transmisión de la energía: a) Calefacción clásica. b) Microondas

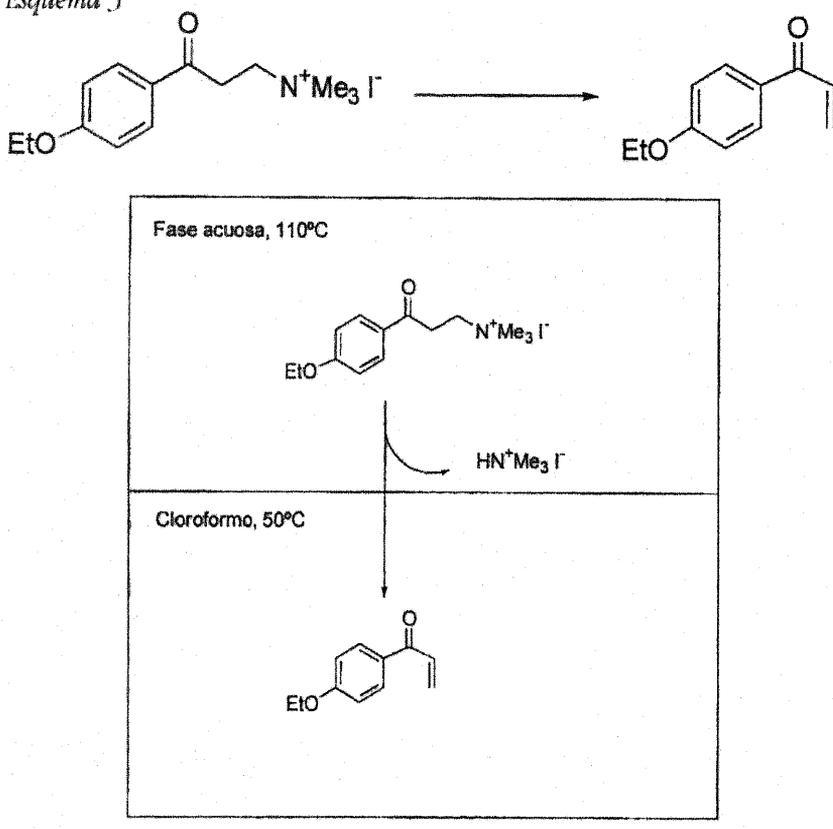
Esquema 1



Esquema 2



Esquema 3



mite la energía a los reactivos por mecanismos convencionales. Por otra parte se evita el empleo y eliminación de disolventes (5).

Efecto microondas

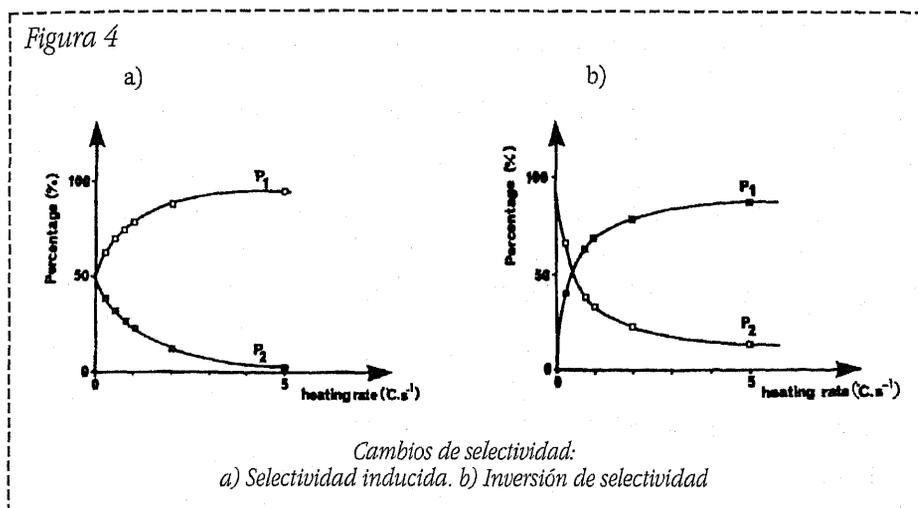
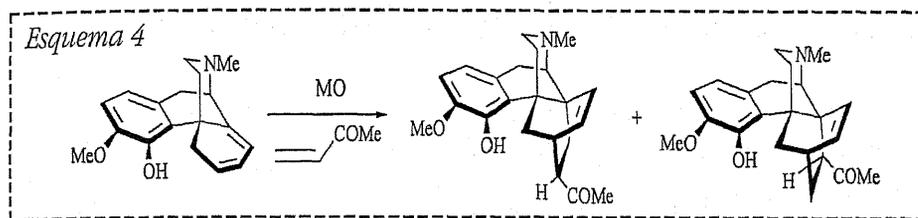
La existencia de resultados que no pueden explicarse exclusivamente por un efecto de calefacción rápida, ha llevado a diversos autores a postular la existencia de un denominado "efecto microondas" (6). Así, aceleraciones o cambios en la reactividad y selectividad podrían explicarse por un efecto específico de la radiación y no por un efecto meramente térmico. Varios autores han postulado que la modificación de parámetros termodinámicos bajo irradiación microondas es la causa del "efecto microondas". Sin embargo cuando se aumenta la energía interna del sistema, ésta se distribuye entre energías traslacional, rotacional o vibracional independientemente del modo de calefacción. Por ello no deben esperarse diferencias cinéticas entre reacciones calentadas por microondas o calefacción clásica si la temperatura es conocida y la disolución es térmicamente homogénea.

Sin embargo, otros efectos que sí parecen probados son el aumento de la agitación y movilidad molecular en sólidos y la presencia de "puntos calientes" en muestras irradiadas por microondas. Este efecto, relacionado con el observado en ultrasonidos, se produciría por la inhomogeneidad del campo e implicaría que en ciertas zonas de la muestra la temperatura es muy superior a la temperatura macroscópica, por lo que ésta no sería representativa de las condiciones de reacción. Así, Mingos ha detectado un efecto de sobrecalentamiento en líquidos polares bajo microondas, los cuales pueden sobrecalentarse entre 13-26 °C por encima de su punto de ebullición convencional (7).

Aunque la existencia del denominado "efecto microondas" no ha sido probada, es evidente la utilidad de las microondas para mejorar numerosos procesos o para modificar la quimio, regio o estereoselectividad. Estos cambios parecen estar basados en muchos casos en la velocidad de calefacción

Un efecto interesante y poco explotado es el hecho de que la radiación microondas es selectiva ya que solo es absorbida por los compuestos polares, por lo que en una mezcla podría absorberse, y por ello activarse selectivamente uno de los componentes. Un ejemplo de esta calefacción selectiva es el descrito por Strauss en una eliminación de Hoffman (4). El producto de reacción que polimeriza a la temperatura de reacción, puede extraerse en un disolvente poco polar que no se calienta con microondas (esquema 3).

La radiación microondas puede considerarse una técnica medioambientalmente benigna. Muchos sólidos térmicamente aislantes absorben eficientemente la radiación por lo que pueden diseñarse reacciones en presencia de soportes reciclables como arcillas, zeolitas, alúmina, etc..., evitando el empleo de ácidos minerales, altamente contaminantes. Por otra parte es una técnica muy adecuada para su empleo en ausencia de disolvente, de esta manera la radiación se absorbe directamente por los reactivos lo que aumenta su eficacia, en disolución, la radiación es absorbida por el disolvente, que trans-



bajo microondas, inaccesible por calefacción clásica.

En una de las publicaciones pioneras sobre activación por microondas, Linders y col llevan a cabo la cicloadición de 6-demetoxi-b-dihydrothebaina con metilvinilcetona: Mientras que por calefacción clásica, se produce una polimerización masiva del filodieno, mediante microondas se obtiene una mezcla (32%) 3:2 de los dos isómeros del cicloadducto (esquema 4) (8).

Stuerga (9), en la sulfonación del naftaleno con microondas, muestra que la selectividad puede ser modificada con la potencia aplicada. En el caso de dos reacciones competitivas, es posible pensar que mediante el control de la velocidad de calefacción, puede inducirse selectividad entre ambos procesos. Considerando un modelo cinético basado en la ley de Arrhenius, para dos reacciones competitivas como las indicadas en el esquema, un aumento de la velocidad de calefacción, además de una reducción del tiempo de reacción, prevé dos situaciones especiales:

La primera situación es la denominada selectividad inducida, descrita en la figura que representa las concentraciones de P₁ y P₂ frente a la velocidad de calefacción. Bajo calefacción clásica, calefacción lenta, se obtiene una mezcla de P₁ y P₂. Modificando la velocidad de cale-

facción, es posible obtener P₁ de modo mayoritario (Figura 4a).

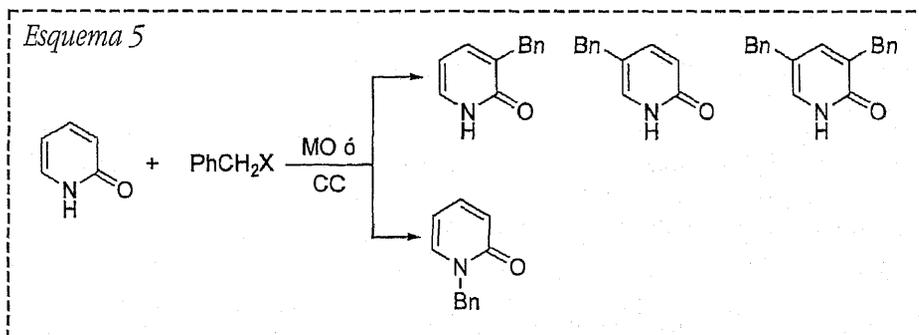
La segunda situación es la denominada inversión, situación descrita en la fig. Bajo condiciones clásicas se obtiene esencialmente P₂ y mediante microondas, o calefacción muy rápida, se obtiene fundamentalmente P₁. Esta situación es muy interesante porque prevé cambios de reactividad inducidos por la velocidad de calefacción (Figura 4b).

Los autores muestran la selectividad inducida en la reacción de sulfonación de naftaleno, donde la proporción de ácidos 1 y 2-naftalensulfónicos obtenidos en la reacción es función de la potencia aplicada.

En la reacción de 2-piridona (10) con haluros de bencilo en ausencia de disolvente, la reacción por vía clásica conduce a N-alkilación mientras que por irradiación microondas se obtienen productos de C-alkilación, es por tanto un ejemplo límite de inversión de la selectividad. Con microondas, la selectividad puede controlarse con la potencia de irradiación y el grupo saliente, observándose también el fenómeno de selectividad inducida (Esquema 5).

Conclusiones.

La radiación microondas representa un método alternativo de introducir energía en las reacciones. Las propiedades de la radiación pueden aprovecharse adecuadamente para obtener una determinada selectividad o conseguir resultados no accesible mediante calefacción clásica. El desarrollo de nuevos equipos, métodos de control de potencia y temperatura así como una mejor comprensión de la interacción de la radiación con la materia deben ayudar a conseguir nuevos objetivos y una mayor eficacia de la radiación. **AQ**



X	Condiciones	Tiempo (min.)	Temperatura (0C)	Producto N/C
Cl	Microondas, 780 W	5	178	100 / 0
	C. clásica	5	178	100 / 0
	Microondas, 450 W	5	196	0 / 100
Br	Microondas, 150 W	5	81	100 / 0
	C. clásica	5	196	100 / 0
	Microondas, 450 W	2.5	180	0 / 100
I	Microondas, 150 W	10	160	0 / 100
	C. clásica	5	180	100 / 0

REFERENCIAS

GENERALES

1. COST. European Cooperation in the field of Scientific and Technical Research. Acciones relacionadas con la Química: Acciones D1-D7 (finalizadas). Acciones D8-D15, en curso. Acciones D16-D18, en preparación.
2. "Chemistry under Extreme or non Classical Conditions". R. Van Eldik, C.D. Hubbard, Eds. Wiley, 1997.

FLUIDOS SUPERCRÍTICOS

1. Chem. Rev. 1999, 99(2). Número monográfico sobre fluidos supercríticos.
2. T. Andrews Philos. Trans. 1869, 159, 575.
3. J.B. Hannay, J. Hogarth Proc. R. Soc. 1879, 29, 324. J.B. Hannay, J. Hogarth Proc. R. Soc. 1880, 30, 178.
4. P. Villard J. Phys. 1894, 3, 441. P. Villard C.R. Hebd. Seances Acad. Sci. 1895, 120, 182.
5. M.W. George, M. Poliakoff J. Phys. Org. Chem. 1998, 11, 589.
6. B.J. Hrnjez, A.J. Mehta, M.A. Fox, H.P. Johnston J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 2662.

ALTA PRESIÓN

1. Ver los siguientes textos específicos W.J. Le Noble (ed), "Organic High Pressure Chemistry", Elsevier, 1988. K. Matsumoto, R.M. Acheson (eds), "Organic Synthesis at High Pressures", J. Wiley and Sons, 1991. R. Winter, J. Jonas (eds), "High Pressure Chemistry, Biochemistry and Materials Science", Kluwer Academic Publishers, 1993.
2. Ver los reviews: K. Matsumoto, A. Sera, T. Uchida Synthesis 1985, 1. K. Matsumoto, A. Sera Synthesis 1985, 999. N.S. Isaacs Tetrahedron 1991, 47, 8463. M. Ciobanu, K. Matsumoto Liebigs Ann. 1997, 4, 623.
3. G.H. Posner, Y. Ishihara Tetrahedron Lett. 1994, 35, 7545.
4. T. Heiner, S. Michalski, K. Gerke, G. Kuchta, M. Buback, A. Meijere Synlett 1995, 355.
5. M. Dagueil-Castaing, A. Rahm, N. Dahan J. Org. Chem. 1986, 51, 1672.
6. M. Franck-Neumann, M. Miesch, F. Barth, G. Jenner, Bull. Soc. Chim. France 1989, 661.
7. C.M. Dicken, P. De Shong J. Org. Chem. 1982, 47, 2047.
8. L.F. Tietze, C. Ott, K. Gerke, M. Buback Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1993, 32, 1485.
9. (a) W.M. Daniewski, E. Kubak, J. Jurczak J. Org. Chem. 1985, 50, 3963. (b) J. Jurczak, T. Bauer, S. Jarosz Tetrahedron 1986, 42, 6477.
10. H. Tsukube, H. Minatogawa, M. Munakata, M. Toda, K. Matsumoto J. Org. Chem. 1992, 57, 542.
11. L.D. Field, A.V. George, T.W. Hambley, P. Turner, B.J. Wallace J. Organomet. Chem. 1997, 540, 95.

ULTRASONIDOS

1. T.J. Mason, J.P. Lorimer "Sonochemistry. Theory, Applications and Uses of Ultrasound in Chemistry", Ellis Horwood: Chichester, 1988.
2. D.S. Kristol, H. Klotz, R.C. Parker Tetrahedron Lett. 1981, 22, 907.
3. J.L. Luche, J.C. Damiano J. Am. Chem. Soc. 1980, 103, 7926.
4. M.J. Aurell, Y. Danhui, J. Einhorn, C. Einhorn, J.L. Luche Synlett 1995, 459.
5. K.S. Suslik, D.J. Casadonte J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 3459.
6. D. Ghosh, D.E. Nichols Synthesis 1996, 195.
7. M.V. Anuradha, B. Ravindranath Tetrahedron 1995, 51, 5671 y 5675.

MICROONDAS

1. Algunas revisiones recientes sobre aplicaciones de microondas: En Materiales, D.E. Clark, W.H. Sutton Annu. Re. Mater. Sci. 1996, 26, 299. C.S. Cundy Collect. Czech. Chem. Commun. 1998, 63, 1699. En Química Analítica, A. Zlotorzynski Critical Rev. Anal. Chem. 1995, 25, 43. F.E. Smith, E.A. Arsenault Talanta, 1996, 43, 1207. En Química Organometálica, R. Van Eldik, C.D. Hubbard New J. Chem. 1997, 21, 825. En Química Orgánica, S. Caddick, Tetrahedron, 1995, 38, 10403. S.A. Galema Chem. Soc. Rev. 1997, 26, 233. C.R. Strauss, R.W. Trainor Aust. J. Chem. 1995, 48, 1665.
2. J.O. Thorell, S. Stone-Elander, N. Elander J. Labelled Comp. Radiopharm. 1993, 33, 995.
3. I.C. Cotterill, A.Y. Usyatinsky, J.M. Arnold, D.S. Clark, J.S. Dordick, P.C. Michels, Y. L. Khemelniitsky Tetrahedron Lett. 1998, 39, 1117.
4. K.D. Raner, C.R. Strauss, R.W. Taylor J. Org. Chem. 1995, 60, 2456.
5. Revisión sobre aplicaciones en ausencia de disolvente: A. Loupy, A. Petit, J. Hamelin, F. Texier-Boullet, P. Jacquault, D. Mathé Synthesis, 1998, 1213.
6. Revisión sobre efectos "no térmicos" de la radiación: F. Langa, P. de la Cruz, A. de la Hoz, A. Díaz-Ortiz, E. Díez-Barra Contemporary Org. Synth. 1997, 4, 373.
7. D.R. Baghurst, D.M.P. Mingos J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1992, 674.
8. J.T.M. Linders, J.P. Kokje, M. Overhand, T.S. Lie, L. Maat Rec. Trav. Chim. Pays Bas. 1988, 107, 449.
10. D. Stuerger, K. Gono, M. Lallemand Tetrahedron, 1993, 49, 6229.
11. I. Almena, A. Díaz-Ortiz, E. Díez-Barra, A. de la Hoz, A. Loupy Chem. Lett. 1996, 333.