

Utilización de las microondas en ausencia de disolventes. 2-Oxazolinas, 2-imidazolinas y sus intermediarios

Alma Leilani Marrero-Terrero

Laboratorio de Síntesis No Convencional y Microondas, Dirección de Química, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Avenida 25 y 158, Cubanacán, Playa, Apartado Postal 6990, Ciudad de La Habana, Cuba.

Recibido: 6 de junio de 1999. Aceptado: 23 de julio de 1999.

Palabras clave: activación por microondas, medio seco, condensación-ciclodeshidratación intramolecular tándem.
Key words: microwave-activation, dry media, intramolecular tandem-condensation-cyclodehydration.

RESUMEN. Este trabajo constituye la primera reseña nacional sobre la utilización de las microondas en síntesis química a escala de laboratorio y su aplicación en la Química Orgánica, a partir de las experiencias y propósitos que desde 1991 ha desplegado la autora para introducir y extender en Cuba esta novedosa técnica. Se discute pormenorizadamente sobre los fundamentos, principios, alcance, interés, ventajas, limitaciones y potencialidades de la utilización de las microondas, así como sobre las metodologías lógicas de su empleo y su comparación con algunos métodos tradicionales de síntesis. Las posibilidades de su empleo en las reacciones secuenciales de condensación-ciclodeshidratación intramolecular en ausencia de disolventes (como resultado de una forma muy particular de activación gracias a la armonización de efectos complementarios en microondas), se ajustan a un amplio sistema de reacciones entre ácidos carboxílicos y aminoalcoholes o diaminas y a la obtención de familias de compuestos de interés para múltiples aplicaciones industriales y científicas, lo que revela el lugar que ocupa el trabajo que realiza el equipo de la autora dentro del actual panorama de desarrollo en el campo de utilización de las microondas con fines preparativos y científicos, y su posición novedosa en la clasificación internacional de los trabajos de esta índole. Se propone incorporar esta técnica al quehacer científico-técnico de Cuba sustentado en sus bondades e innumerables ventajas prácticas desde el punto de vista económico, en cuanto a ahorro de materias primas, energía, tiempo y disolventes, lo que se ajusta particularmente a su coyuntural situación económica actual.

ABSTRACT. This paper constitutes the first Cuban review on the use of microwaves for purposes of chemical synthesis and its applications in Organic Chemistry, starting from the experiences and purposes that the author has developed from 1991 in order to introduce and extend this novel technique in Cuba. A detailed discussion on the foundations, principles, scope, interest, advantages, limitations and potentialities of the use of these methodologies in relation to the traditional methods of synthesis is presented. The possibilities of using this technique in tandem-condensation-cyclodehydration intramolecular reactions without solvent (as a result of a very particular form of activation by to the harmonization of complementary effects in microwaves), have been adjusted to a wide variety of reactions between carboxylic acids and aminoalcohols or diamines and to the obtainment of families of compounds of interest for multiple industrial and scientific applications, that allow to show the state of the art and development on microwaves applications for scientific and preparative purposes, which have a novel place inside the international classification of this kind of works. The proposal to extend these methodologies to the Cuban scientific-technical development is supported on its undoubted practical advantages from an economic point of view, as for saving of raw materials, energy, time and solvents, which is particularly adjusted to the present economic situation of this country.

INTRODUCCION

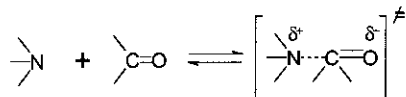
Las reacciones entre β -aminoalcoholes o dietilentriamina y ácidos carboxílicos, mediante la utilización de técnicas que emplean las microondas como fuente de activación, constituyen vías útiles para la formación de heterociclos de cinco miembros con dos heteroátomos (oxígeno y nitrógeno) de la familia de las conocidas 2-oxazolinas y 2-imidazolinas y sus intermediarios acíclicos. Dichos compuestos son importantes precursores para futuras transformaciones químicas, con interesantes aplicaciones.

Se conoce que los heterociclos mencionados, son relativamente resistentes a una gran variedad de reactivos, tales como nucleófilos, bases, radicales, entre otros.^{1,2} Por otra parte, poseen un potencial empleo en las industrias química, médico-farmacéutica, de aditivos a textiles, de procesos fermentativos, de cosméticos y detergentes y también como inhibidores de procesos corrosivos, en el campo de la catálisis, en la química organometálica, en la agricultura, en fotografía, como antiespumantes, como aditivos para adhesivos y pinturas, como estabilizadores de disoluciones acuosas de formaldehído y como reactivos eficientes para síntesis quiral, aquiral y de monómeros para química macromolecular.^{3,4}

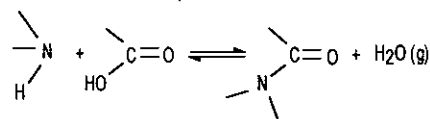
Además del interés que presentan los compuestos anteriormente

referidos, resulta novedosa la utilización de técnicas de síntesis no convencionales, como el empleo de microondas en ausencia de disolventes en su preparación. Este tipo de activación es especialmente adaptada a este caso, gracias a dos efectos complementarios en microondas:

1) La exaltación de la reacción de un nucleófilo neutro (amina) sobre un electrófilo neutro (función carbonilo del ácido),⁵ consecuencia del efecto de las microondas sobre el estado de transición polar de la condensación:



2) El desplazamiento del equilibrio químico como consecuencia de la formación de una molécula polar y volátil fácilmente eliminable bajo microondas (eliminación continua de agua).⁶



La eficacia de este procedimiento es aún mayor en cuanto no se emplea disolvente, lo que determina un incremento de las concentraciones de los reaccionantes y una mayor facilidad de eliminación de agua.

Como consecuencia de todo lo anterior, el aislamiento del producto final y su purificación resulta más económica y sencilla en comparación con los métodos clásicos.

De ello, se deduce que mediante los métodos de síntesis bajo irradiación por microondas y en ausencia de disolventes, se pueden obviar dificultades presentes en otros métodos tradicionales, resultando factible y de gran interés, la posibilidad de desarrollar métodos generales en estas condiciones para la obtención de series de la familia de los 4,5-dihidro-[1,3]-oxazoles-2-sustituídos (2-oxazolinas-4,4-disustituídas) y de sus intermediarios (β -hidroxiamidas). En el caso de las reacciones de los ácidos carboxílicos con dietilentríamina, es posible extender el desarrollo de dichos métodos para la obtención de diamidas, intermediarios útiles en la síntesis de 4,5-dihidro-1H-imidazoles (2-imidazolinas).

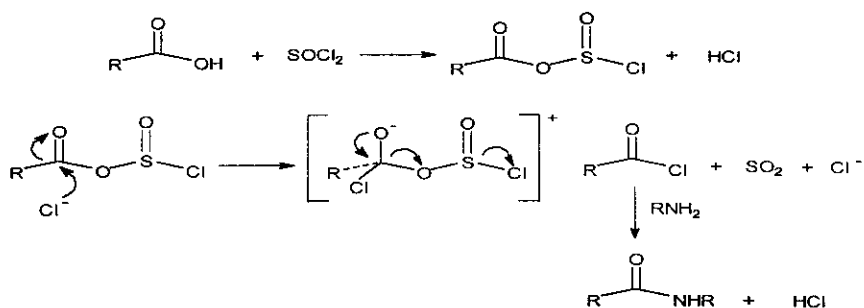
El interés proviene también de la posible preparación directa de los heterociclos sin aislamiento de sus intermediarios por la sencilla con-

ducción de las reacciones en un solo recipiente y en pasos secuenciales (condensación-ciclodeshidratación intramolecular tándem), en ausencia de disolventes y bajo irradiación por microondas. Esto puede realizarse mediante el empleo de equipos multimodo (hornos domésticos) y posibilita profundizar en el estudio de las condiciones de reacción para algunas reacciones seleccionadas, mediante la utilización de reactores de microondas monomodo.

Como no existen antecedentes de estudios sistemáticos bajo irradiación por microondas de sistemas reaccionantes para la formación de heterociclos e intermediarios del tipo anteriormente mencionado, el presente trabajo, se propuso analizar las investigaciones realizadas por otros autores, tanto en síntesis que utilizan métodos clásicos, como en aquellas descritas en el campo de las nuevas metodologías con las que se relaciona este trabajo, haciendo referencia en cada caso, a las ventajas relativas entre los métodos. Es la primera vez que en Cuba, se reseña la utilización de metodologías de síntesis bajo microondas y se aborda el tema de las 2-oxazolinas, sus intermediarios y las diamidas como intermediarias en la síntesis de 2-imidazolinas.

Amidas y β -hidroxiamidas

Entre las sustancias químicas de interés sintético, los intermediarios bifuncionales vecinales del tipo



Las desventajas del método anterior para la preparación de amidas, han sido críticamente descritas debido a los contaminantes que en él se generan (éster del clorosulfato y cloruro de hidrógeno en un primer paso),¹⁷ así como la inconveniencia de su empleo cuando en las moléculas reaccionantes están presentes grupos hidroxilos, que reaccionarían rápidamente con el haluro de acilo.

Normalmente, estos inconvenientes se "solucionan" con la utilización de la amina reaccionante en

exceso para propiciar la formación de sales.

La mayor importancia de las amidas está vinculada a su relación con la estructura de los péptidos, las proteínas y los materiales farmacéuticos,¹¹⁻¹³ aunque desde el punto de vista industrial, una amplia variedad de estos compuestos, se utiliza como precursora sintética en la industria química en general.

La síntesis de heterociclos a partir de esos intermediarios es de gran importancia teórica y práctica en la industria química, es decir, que tanto ellos como los correspondientes productos finales, son frecuentemente empleados en síntesis de precursores.

El gran número de procedimientos existentes para la obtención de amidas va desde la simple condensación de ácidos carboxílicos y aminas (reacciones que con frecuencia ocurren más rápidamente si el ácido es de bajo peso molecular y que constituyen la descripción más citada por efectuarse mediante la pirólisis sencilla de las sales de amonio), hasta otros procedimientos más elaborados.^{14,15}

Algunos métodos para la acilación de aminas requieren intermediarios más reactivos como los haluros de acilo, proceso en que la formación del haluro de ácido se logra previamente por reacción del ácido carboxílico con cloruro de tionilo en un primer paso:¹⁶

exceso para propiciar la formación de sales.

En el caso de las reacciones de los anhídridos con aminas,¹⁸ además del empleo de estas en exceso, se adiciona un equivalente de amina terciaria o de piridina.

La útil reacción de los ésteres con las aminas,¹⁹ muy empleada cuando los correspondientes haluros de acilo no son estables, o en los casos en que no existe disponibilidad del anhídrido, se convierte en inapropiada por la concurrencia de mecanis-

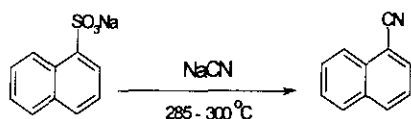
mos de hidrólisis (catálisis ácida o básica) que producen reacciones colaterales debido a la existencia de otros grupos funcionales de reactividad latente en las moléculas.

Otro método, utiliza la hidratación de nitrilos²⁰ en medio ácido, en el que la preparación previa de estos encarece el paso de síntesis seleccionado.

Se conoce que un método general para la formación de nitrilos, utiliza iones cianuro en disolventes dipolares apróticos como el dimetilsulfóxido, a temperaturas superiores a 100 °C. Las necesarias precauciones en el tratamiento de los desechos comunes y su eliminación, resultan una preocupación actual de ecologistas y especialistas en el tratamiento de residuos contaminantes del medio ambiente.

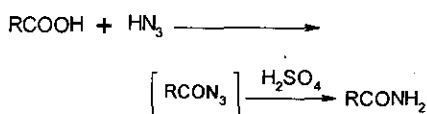
Para el caso de estas mismas reacciones de formación de nitrilos a partir de la sustitución nucleofílica aromática,²¹ se requieren condiciones drásticas (fusión con hidróxidos alcalinos y temperaturas superiores a 200 °C), lo cual hace a estas reacciones compatibles con muy pocos grupos funcionales, por lo que dicho método es considerado muy restringido en su alcance.

La reacción de formación del 1-naftonitrilo, con un rendimiento entre 60 y 70 %, ejemplifica lo anterior, en la que la peligrosidad del cianuro alcalino no debe ser olvidada para su manipulación:



Es decir, que una vía alternativa de síntesis de amidas aromáticas a partir de 1-naftonitrilo requeriría la utilización de reactivos de elevada toxicidad.

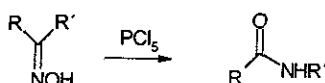
El reconocido método de Schmidt²² o sus variantes, se hace dependiente del empleo de ácido hidrazoico, en presencia de ácido sulfúrico para la reacción con los ácidos carboxílicos, procedimiento que se convierte en riesgoso y tóxico:



Sobre este particular, es bien conocido que tanto en la reacción de Curtius²³⁻²⁵ como en la de Schmidt, las acilazidas que se forman son po-

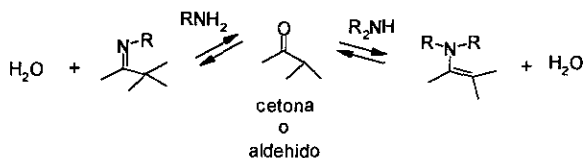
tencialmente explosivas y por tanto, por las consecuencias de su descomposición resulta muy peligrosa la reacción.

Ciertas reacciones importantes como el reordenamiento de cetoximas para obtener amidas de ácidos sustituidos, requieren la presencia de catalizadores tales como el pentacloruro de fósforo que cuando son utilizados, se deben mantener condiciones de trabajo totalmente anhidras:



En este caso, el cloruro de fosforilo formado por descomposición en la etapa de hidrólisis es muy corrosivo y lacrimógeno. El empleo de trióxido de azufre²⁶ como catalizador es común también. Las variedades de este reactivo son muy higroscópicas y fumantes y su disociación térmica se hace perceptible a temperaturas elevadas cercanas a 400 °C. La formación de ácido sulfúrico a partir de este anhídrido y agua, va acompañada de un gran desprendimiento de calor por lo que se precisan muchas precauciones en el procedimiento de síntesis.²⁶

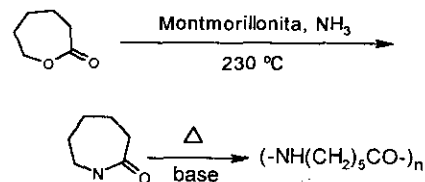
El reordenamiento de Beckmann ha dado lugar a diferentes variantes. Un ejemplo lo constituye la conversión catalizada de cetoximas en nitrilos²⁷ anteriormente mencionada, para su posterior transformación en amidas con rendimientos aceptables.



Se describe,³² que determinadas conversiones sobre la síntesis de amidas a partir de iminas tienen un amplio grado de variabilidad de éxito, limitaciones y selectividad según los sitios de reactividad puestos en juego.

Para el caso de las síntesis de amidas a partir de azinas,³²⁻³⁴ las reacciones se pueden desarrollar en sistemas con peróxido de hidrógeno en presencia de anhídrido acético, hidróxido de potasio, o hidróxido de potasio y ferrocianuro de potasio, mezclas de hidróxido de sodio y potasio, acetato de sodio y anhídrido acético e hidróxido de potasio o mediante oxidaciones enzimáticas.

Una aplicación atractiva y comercialmente empleada^{28,29} del reordenamiento de Beckmann, conocida también como alternativa de obtención del precursor del Nylon-6, es un procedimiento que se aplica en la producción de ε-caprolactama a partir de ε-caprolactona sobre montmorillonita a 230 °C:



El papel del soporte y su fuerza ácida (equivalente a la del ácido sulfúrico), hace muy atractiva la reacción anterior en fase gaseosa amoniacal y económicamente más factible y menos riesgosa, en virtud de la eliminación del tradicional ácido mineral de las condiciones de reacción y su sustitución por arcillas ácidas a temperaturas cercanas a 230 °C.

Recientemente, han sido publicadas varias reseñas³⁰ sobre los avances de la utilización de aminas y amidas que mantienen vivo el interés de los investigadores sobre las potencialidades prácticas de estos compuestos. Entre las rutas de síntesis presentadas en ellas, resulta significativa la tendencia a transferir las metodologías desarrolladas para la química de los compuestos carbonílicos a las investigaciones sobre catálisis asimétrica, en específico, para reacciones de adición de nucleófilos a aminas para la formación de iminas y enaminas.³¹

Atendiendo a las condiciones de síntesis relacionadas anteriormente, se sabe que a excepción del último procedimiento que utiliza enzimas, todos los demás métodos involucran usualmente el empleo de elevadas temperaturas y drásticas condiciones de reacción.

Una reciente publicación³⁵ presenta un conjunto de intentos para formar amidas basado en procedimientos mecano-químicos como alternativas poco contaminantes. Sin embargo, las posibilidades de obtención de amidas a partir de ácidos carboxílicos y aminas falla según reconocen los propios autores.

El afán es evidente y el desarrollo se enriquece por lo cautivante del tema y la rápida salida al mercado de nuevos reactivos más tolerantes a la presencia de otros grupos funcionales que permitan conducir las reacciones mediante condiciones más suaves.

Otro ejemplo lo constituye, la utilización de catalizadores (Pd-CO) para la obtención de β -hidroxiamidas soportadas sobre polímeros,³⁶⁻³⁷ proceso en el cual los inconvenientes se presentan por el envenenamiento del polímero y sus imposibilidades de reciclaje. La pérdida de la capacidad de re-empelo, junto a los elevados costos del catalizador, constituye una de las mayores limitaciones de este procedimiento.

Una ruta que se ha manifestado popular por su eficacia y selectividad, es la utilización de enzimas para la hidrólisis de nitrilos,³⁸ lo que ha permitido obtener amidas quirales y ópticamente activas por metodologías muy particulares que pudieran conducir a muchas investigaciones de gran aplicación e interés en Biología y Bioquímica.

Algunas metodologías para la síntesis de β -hidroxiamidas han sido descritas durante los últimos años.^{12,30} Esto es consecuencia del actual interés por los productos naturales que las contienen como subestructuras y por su versatilidad para la síntesis de nuevos compuestos con otros grupos funcionales de reactividad competitiva.

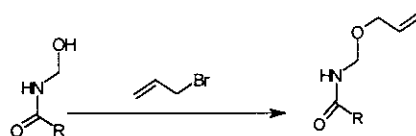
Ante la concurrencia de varios grupos funcionales de reactividad sensible a cambios en las hidroxiamidas, la utilización de soportes sólidos minerales ha ofrecido ventajas alternativas en cuanto a regio y quimioselectividad se refiere, en comparación con otros métodos.

Con la utilización de soportes sólidos minerales, algunos grupos funcionales en las moléculas exaltan más sus reactividades en presencia de otros. El empleo de sales inorgánicas sobre soportes sólidos minerales, o de reactivos soportados sobre superficies minerales, ha sido un campo dentro de la catálisis heterogénea de innumerables posibilidades de aplicación.

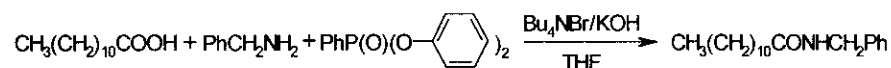
Los cambios en la dimensionalidad de las moléculas sobre el soporte mineral, debido a fenómenos de quimisorción o fisorción sobre las superficies, unido a determinados tratamientos para la activación de sitios catalíticos ácidos o básicos propios de la naturaleza del soporte, han sido estudiados profundamente me-

dianté técnicas analíticas modernas, evidenciándose los cambios químico-físicos y las propiedades de una amplia variedad de materiales y óxidos. Los trabajos de McKillop,⁴⁰ Posner,⁴¹ Laszlo⁴² y Loupy⁴³ son obras de obligada consulta cuando se trata de estos temas en Química Orgánica.

Recientemente, ha sido descrita una investigación sobre síntesis orgánica selectiva para la O-alilación de aminoalcoholes sobre alúmina activada,⁴⁴ en la que las ventajas y limitaciones del método empleado son analizadas críticamente, cuya contribución favorece mucho a las investigaciones que sobre otros materiales se llevan a cabo en la actualidad para reacciones análogas:



Las reacciones de Strauss y colaboradores⁴⁵ constituyen una novedad apreciable por ser la primera vez que se describen. Se trata de reacciones secuenciales del tipo C-aci-



Casi siempre, ese mismo catalizador es empleado junto a álcalis cuando se utilizan ácidos carboxílicos o ésteres en la preparación de amidas.

La reacción del diclorocarbene⁵⁵ para la obtención de amidas a partir de cetonas y aminas, utiliza $\text{BzEt}_3\text{N}^+\text{Cl}^-$ y sales de metales alcalinos o bases alcalinas en agua y diclorometano como disolventes.

La formación de amidas a partir de nitrilos, que requiere peróxido de hidrógeno u oxígeno para llevarse a cabo mediante CTF, casi de forma general, emplea $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{HSO}_4^-$ NaOH cuando el peróxido⁵⁶ es el oxidante y $\text{BzEt}_3\text{N}^+\text{Cl}^-$ cuando es en presencia de oxígeno.⁵⁷

Las bases de Schiff⁵⁸ en presencia de monóxido de carbono, yoduro de metilo y catalizadores en mezclas con $\text{BzEt}_3\text{N}^+\text{Cl}^-$ $\text{CO}_2(\text{CO})_8$, conducen a rendimientos aceptables cuando el disolvente empleado es benceno en presencia de agua.

Las amidas también pueden prepararse a partir de tioamidas. Sobre este procedimiento se han mostrado ejemplos que requieren la utilización de éteres coronas como el 18-crown-6 en dimetilformamida⁵⁹ como disolvente.

lación, oximación y reordenamiento Beckmann en un solo recipiente; muy factibles desde el punto de vista industrial y que abren nuevas posibilidades de investigación por su extensión a otros sistemas.

Con anterioridad al trabajo de Strauss, Bradshaw y col.⁴⁶ habían estudiado la reacción de alquilación de aminoalcoholes bajo condiciones neutras o en presencia de bases débiles, demostrando la conducción a la N-alquilación dado el gran carácter nucleofílico del nitrógeno.⁴⁷ En contraste, fue descrito otro trabajo en el que se emplearon bases fuertes como el hidróxido de sodio para lograr la O-alquilación de aminoalcoholes a partir de la formación del alcóxido.⁴⁸

La catálisis por transferencia de fase (CTF)⁴⁹⁻⁵² cuenta con más de diez métodos para la preparación de una amplia variedad de amidas a partir de aminas. En algunos, se emplea $\text{BzEt}_3\text{N}^+\text{MnO}_4^-$ en diclorometano,⁵³ logrando rendimientos entre 40 y 90 % en dependencia de la amina utilizada.

La reacción de Curtius vista por CTF,⁵⁴ cuenta con ejemplos en los que el catalizador es $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$:

El impacto de la CTF en la química moderna ha proporcionado un desarrollo adicional para las síntesis sobre soportes poliméricos. La incorporación de las posibilidades de la sonicación en estas reacciones, ha abierto un nuevo campo de investigación.

La catálisis trifásica⁶⁰ ha desarrollado métodos preparativos modernos y ventajosos por su bajo costo y amplia aplicación a escala de laboratorio.

Específicamente la CTF bajo microondas,⁶¹ se encuentra en los inicios de su desarrollo y se muestra como una alternativa de aplicación de nuevas fuentes energéticas para la conducción de reacciones estereoselectivas y estereoespecíficas.

Por otra parte, la información de patentes de la primera mitad del presente siglo, cuenta con un amplio número de ejemplos de reacciones entre los aminopolioles y los ácidos carboxílicos para la obtención de compuestos que conservan su interés de aplicación, aún a escalas industriales, pero no todas las síntesis a escala de laboratorio han podido ser introducidas, sobre todo, esas últimas a las que se hizo referencia que emplean la transferencia de fase.

No obstante, seleccionando algunos ejemplos de síntesis clásicas de interés para algunas compañías, resulta importante mencionar la patente de la Daiichi Seiyaku Co. Ltd.,⁶² que incorpora fragmentos de amidopoliol en la familia de intermediarios con actividad biológica relacionada con los fármacos que protegen en la invención.

Las propiedades conferidas a las moléculas con fragmentos de amidopoliol como parte constitutiva, se manifiestan en un reforzamiento de la actividad biológica y además, en un incremento de la solubilidad de los medicamentos que de estos compuestos se derivan.

La compañía Colgate-Palmolive⁶³ incorpora alquilamidas del 2-metil-1-propanol y del 2-amino-2-etil-1,3-propanodiol tanto en la combinación de los aditivos a detergentes como en la composición de algunas pastas dentales y en otras aplicaciones antimicrobianas.

Las Compañías INTER Research Corporation⁶⁴ y Sandoz Inc.⁶⁵ han descrito la presencia del grupo benzoilamino-2-metil-1-propanol y análogos como intermediarios de la síntesis de algunos derivados de cloroamino ésteres de piridincarboxilatos, los cuales presentan actividad antibacteriana, lo que sugiere la importancia de la presencia del sustituyente alquilaminopoliol en la síntesis de compuestos con actividad biológica.

Por otra parte, llama la atención que en la derivatización de algunos fosfolípidos la presencia del sustituyente alquilaminopoliol en la constitución del fármaco ha sido asociada con su actividad biológica. Ha sido descrita por Merck and Co. Inc.,⁶⁶ una variedad de compuestos inhibidores PAF (*platelet-activating-factor*). Dichas sustancias son utilizadas en el tratamiento de diferentes enfermedades y desórdenes que se presentan a partir de mediadores PAF en procesos febriles, inflamatorios, desórdenes cardiovasculares, alergias, enfermedades de la piel, psoriasis y síndromes por estrés respiratorio en adultos, entre otras aplicaciones importantes de interés farmacológico y de mucha actualidad.

En opinión de la autora, la importancia de la preparación de β -hidroxiamidas por métodos más rápidos y no contaminantes es evidente. La garantía de ausencia de restos de disolventes tóxicos, aún a nivel de trazas en los productos finales, como resultado del proceso seleccio-

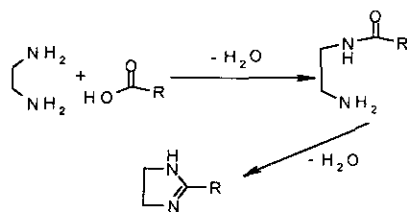
nado para las síntesis, el aislamiento y el fácil procedimiento de purificación involucrado, constituyen poderosas razones por las cuales esta forma de obtención de los compuestos de interés posee un gran valor.

De manera general, las hidroxiamidas y las diamidas⁶⁷ se obtienen en los procedimientos tradicionales de síntesis, por el calentamiento prolongado de aminoalcoholes o etilendiaminas y sus homólogos y en su reacción frente a ácidos carboxílicos en diferentes relaciones molares. Se obtienen así, los mismos productos fundamentales que cuando en lugar de ácidos carboxílicos se emplean en las reacciones sus derivados, a saber: haluros de acilo, anhídridos o ésteres.

Tanto los ácidos grasos o sus derivados, como los aceites vegetales dimerizados o trimerizados,⁶⁸ polimerizan con etileniminas formando resinas. Las reacciones frente a aminoalcoholes muestran igual comportamiento. Además, ha sido estudiada y descrita la viscosidad de los materiales obtenidos, su fortaleza, sus características termoplásticas, la resistencia al calor y el grado de transparencia a la luz visible de algunos de los compuestos del tipo diamidas, lo cual está en dependencia de los reactivos iniciales empleados en su síntesis y de su pureza.

No obstante, no existen estudios sistemáticos que describan de forma adecuada (en el sentido de que dichos resultados sean reproducibles), las condiciones de las síntesis utilizadas para la preparación de las imidazolininas grasas y los compuestos intermediarios de las síntesis.

Se conoce que la formación de las monoamidas está muy vinculada a las reacciones de ciclización por deshidratación.⁶⁹ Ellas conducen a las imidazolininas cuando se emplean diaminas en las reacciones con los ácidos carboxílicos:



No todos los trabajos descritos sobre imidazolininas cuentan con una descripción amplia de las técnicas de síntesis ni sobre la formación y caracterización de sus diamidas intermediarias. En ocasiones los resultados obtenidos por unos y otros autores, resultan contradictorios y con-

troversiales.⁷⁰ Los reportes en cuanto a la caracterización e interpretación estructural de los productos y sobre las posibilidades de su hidrólisis en algunos casos, no resulta clara y precisa.

La mayoría de los trabajos se refiere a enfoques considerados importantes por su valor en las aplicaciones industriales y aparece dispersa y polémica la información sobre esos sistemas.⁷¹ Algunos investigadores desconocen el significativo e interesante espacio que poseen las reacciones de acilación de aminas y la descripción detallada que se requiere conocer sobre las condiciones de pH y temperatura en los experimentos descritos.

En general, los productos de condensación ácido-amina pueden ser empleados en transformaciones posteriores hacia una amplia variedad de compuestos. Un ejemplo en tal sentido lo constituye, la reacción de dichos productos con formaldehído, ácidos carboxílicos, dimetilsulfato y resinas epóxicas. De esa forma, se obtienen derivados adicionales de amplia aplicación industrial, pero además, de merecido aprecio en los estudios sobre mecanismos de reacción.⁷²

Una interesante transformación se presenta en la reacción de la etilendiamina con ácido tartárico, la cual encuentra aplicación en osciladores de circuitos electrónicos de elevada frecuencia.⁷³ El crecimiento de cristales a partir de disoluciones saturadas de sales químicamente puras en agua destilada y a partir de técnicas de siembra muy específicas, permite preparar materiales de apreciado valor para la ciencia de los materiales y que son objeto de investigaciones durante estos últimos años por su elevada demanda industrial.

Las diamidas alifáticas⁷⁴ derivadas de ácidos grasos forman una familia por sí misma, a la cual (dadas las posibilidades de desarrollo de los productos naturales que se tienen en Cuba) debería prestársele atención por sus posibles aplicaciones en la química de aditivos para textiles y pinturas como impermeabilizantes.

Muchos procesos químicos tienen como productos colaterales compuestos del tipo imidazolininas grasas que han sido comercializados por su aplicación a escala industrial como aditivos a cosméticos, cremas, pigmentos, etcétera.^{75,76}

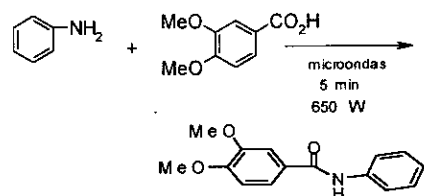
Algunos de ellos son conocidos por su utilidad como estabilizadores de espumas, aditivos para tintas y en

la industria textil como repelentes al agua.⁷⁷⁻⁷⁹

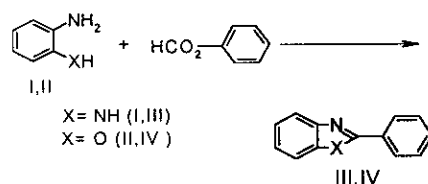
Los detergentes tipo "Ninol"⁷⁴ han sido producidos comercialmente a gran escala bajo el nombre comercial de "Igepon", el cual no es más que el derivado acilo de la metiltaurina.

Son pocas las investigaciones relacionadas con la síntesis de amido-polioles, por métodos tradicionales y más escasas aún, mediante la utilización de microondas como fuente de activación.^{80,81}

No obstante, Vázquez-Tato⁸² y El'tsov y col.⁸³ utilizan activación por microondas para la síntesis de amidas y heterociclos. En el primer caso,⁸² se describe la reacción de ácidos carboxílicos aromáticos y alifáticos con aminas primarias o secundarias:



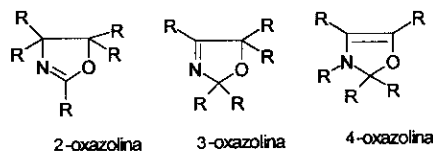
Los investigadores rusos,⁸³ realizan las heterociclizaciones bajo microondas mediante reacciones de ácidos carboxílicos con aminas aromáticas:



En este caso, las condiciones experimentales requieren de la presencia de ácido fosfórico 86 % (en agua). La mezcla reaccionante irradiada con microondas conduce a la obtención del producto de interés con sólo un 16 % de rendimiento, lo cual podría ser mejorado sustituyendo el ácido mineral por un soporte sólido mineral, o por sales soportadas, en condiciones de reacción menos drásticas.

Oxazolinas e imidazolinas (4,5-dihidro-1,3-oxazoles y 4,5-dihidro-1H-imidazoles)

Se conocen bajo el nombre de oxazolinas a los ciclo-azoxa-1,3-tricarbenos, aunque con frecuencia se nombran dihidro-oxazoles a los heterociclos de cinco miembros con dos heteroátomos (oxígeno y nitrógeno), con un doble enlace presente y cuya posición en el ciclo determina la existencia de tres tipos de anillos:



en tanto las 2-imidazolininas son amidinas cíclicas que presentan una estabilización característica por resonancia y por su elevada basicidad. Son heterociclos de la familia de los imidazoles,⁸⁴ pero con la presencia de un solo enlace que determina su existencia.

Las 2-imidazolininas y las 2-oxazolininas también pueden encontrarse alquiladas por uno de los átomos de nitrógeno y los resultados que se conocen son controversiales en dependencia de las rutas de síntesis utilizadas.⁸⁵⁻⁹¹

Desde el punto de vista de la nomenclatura, la mayoría de los heterociclos sencillos tienen nombres vulgares tan arraigados que los sistemáticos apenas se utilizan.

En el caso de las oxazolininas, la química de las 2-oxazolininas⁹²⁻⁹⁴ es la más comúnmente descrita en comparación con las 3- y 4-oxazolininas y las imidazolininas en general. Estas tres últimas, curiosamente presentan el menor número de rutas sintéticas y aplicaciones con relación a la primera.

Llama la atención que el interés de obtención de iminoéteres cíclicos, se manifiesta en un mayor volumen de información de patentes de procedimiento y aplicación para las 2-oxazolininas que para el caso de las 3-ó 4-oxazolininas.³

De 1949 a 1994 han sido reseñadas^{2,3,93,94} las rutas de obtención más empleadas, así como las reacciones que se pueden lograr a partir de estos heterociclos.

Las 2-oxazolininas han sido consideradas ideales por su utilidad cuando es necesario realizar posteriores transformaciones químicas en virtud de su capacidad como grupo protector de funciones carboxílicas. La habilidad de estos heterociclos como ligandos coordinantes o activantes del medio cuando son utilizados como tales en catálisis asimétrica, entre otras aplicaciones, ha permitido que estos compuestos gocen de actualidad e interés.⁹⁵⁻¹⁰⁸

A más de un siglo del primer reporte de oxazolininas, por R. Andreasch,³ lo cierto es que las 2-oxazolininas continúan gozando de éxito en muy diversas aplicaciones químicas y no es un tema de investigación agotado en posibilidades, pues continúa vigente la novedad de estos heterociclos, por ejemplo, en los campos de la ca-

tálisis asimétrica y la química organometálica y en síntesis de productos biofarmacéuticos.

Se ha observado, que muchas de las fuentes originales de los trabajos de investigación en el tema tratado en este trabajo, se realizan en institutos terapéuticos de países desarrollados y que la actividad biológica de un mismo tipo de familia en ocasiones encuentra diferentes aplicaciones en distintas especialidades de las Ciencias Médicas.¹⁰⁹⁻¹¹³

La síntesis orgánica clásica de los referidos compuestos, involucra en resumen un amplio número de procedimientos que parten tanto de la utilización de aminoalcoholes como de amidas, haloamidas, aziridinas, epóxidos, reactivos de Grignard, reacciones del cloruro de tionilo con hidroxiamidas, condiciones de reacción según el método Mitsunobu, N-alilamidas, empleo de complejos de platino para la coordinación con nitrilos, fotoquímica de azadienos y de otros muchos ya abordados que convierten a estos temas de investigación de gran importancia para los especialistas en heterociclos¹¹⁴⁻¹²² debido a que las posibilidades de empleo y desarrollo de los procedimientos respectivos todavía no se consideran temas agotados.

La síntesis de estos heterociclos no ha sido objeto de atención en Cuba con anterioridad en síntesis orgánica, a excepción de la simple mención de sus potencialidades prácticas como grupo protector de la función carboxílica en medios docentes a partir de la existencia de un gran número de sustancias naturales con el núcleo imidazol u oxazol, muchas de las cuales poseen valor terapéutico.^{119,123-127}

Los miembros de una serie de alquil-2-imidazolininas¹²⁸ han sido obtenidos por destilación o calentamiento de la diacetiltilendiamina con sodio metálico, magnesio, zinc u óxido de magnesio y un gran número de métodos de preparación de imidazolininas utilizan 1,2-diaminas o derivados y ácidos carboxílicos con regímenes térmicos algo drásticos para lograr la ciclización.

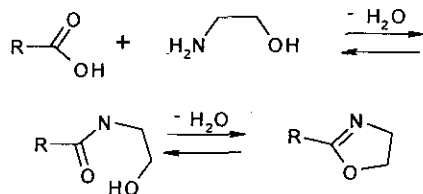
Las etilendiamidas y sus análogos, reaccionan mediante calentamiento prolongado con un exceso de ácido carboxílico para producir monoamidas o amidas disustituidas.^{72,130,131}

En muchos casos, los rendimientos de las imidazolininas son bajos y en otros, los productos no han sido debidamente caracterizados, ni descritas explícitamente las técnicas de obtención.

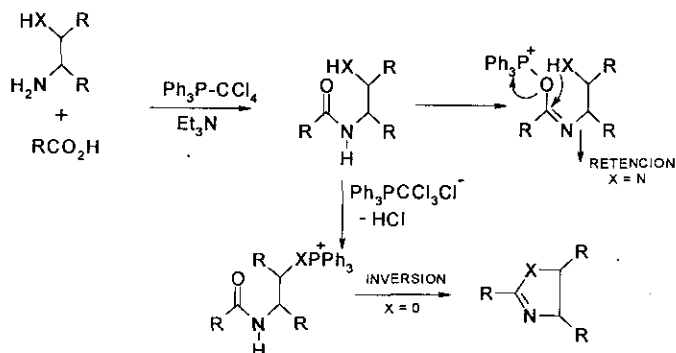
Las imidazolininas de los ácidos carboxílicos alifáticos de elevado peso molecular han sido obtenidas entre 200 y 300 °C en presencia de catalizadores (ácidos minerales, o el cloruro de un metal, o pentóxido de fósforo).¹³¹

Muy frecuentemente, se emplean elevadas temperaturas para la eliminación del agua formada en las reacciones de condensación y ciclización,^{132,133} lo cual conduce, a sobrecalentamiento superficial y productos no deseados por formación de resinas.

La ruta de síntesis más directa utiliza la conversión de ácidos carboxílicos en β-hidroxiamidas o diamidas, por condensación de dichos ácidos con β-aminoalcoholes o 1,2-diaminas respectivamente y posterior ciclodeshidratación intramolecular de las amidas con eliminación continua de agua. El esquema que se muestra a continuación es un ejemplo:⁹⁴

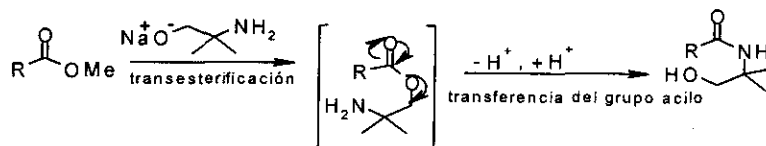


Por otra parte, el procedimiento de Vorbruggen a bajos niveles energéticos para la formación de heterociclos, analizado por Meyers y Hoyer¹³⁴ ha sido muy utilizado por ser posible su realización en un solo paso y en un mismo balón. La reacción ocurre con un gran control estereoquímico cuando se emplean aminoalcoholes, así como con retención de la configuración, cuando en su lugar participan diaminas. Este trabajo resulta interesante por los aspectos mecanísticos elucidados por Albert I. Meyers quien es uno de los más reconocidos expertos en este campo, por sus grandes contribuciones sobre estos temas relacionados con los heterociclos y sobre todo, por sus aportes sobre estereoquímica, todo lo cual puede evidenciarse mediante el ejemplo siguiente:



Según el método anterior, compuestos sensibles a medios muy ácidos pueden ser convertidos en oxazolininas.

Aunque Dood¹³⁵ describió en 1993 un método no ácido para la conversión de ésteres carboxílicos en 2-oxazolininas, mediante la utilización de bases a temperatura ambiente, ya desde 1947, Phillips y Baltzly¹³⁶ habían realizado la conversión directa de los ésteres en amidoalcoholes, en condiciones de reflujo por largos periodos de reacción.



proceso en el que es posible corroborar que la transferencia del grupo acilo produce el amido alcohol para lo cual se utiliza hidruro de sodio.

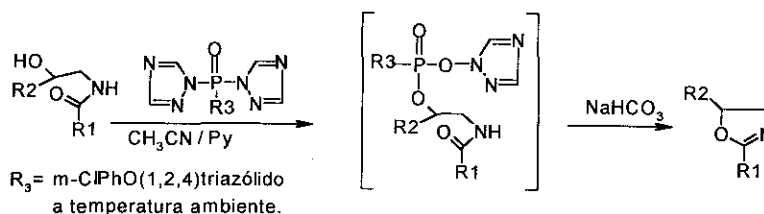
Dos métodos fundamentales en el aislamiento y purificación del producto final fueron descritos a partir de esta reacción de trans-esterificación. El método falla en los casos en que se presentan impedimentos estéricos, es decir, cuando existen dificultades en la formación del intermediario tetraédrico, el cual es de formación obligatoria en el me-

En opinión de la autora, la utilidad del método de Dood radica en la extensión de las condiciones de Vorbruggen, a compuestos alifáticos y aromáticos de variada polifuncionalidad, sensibles a transformaciones químicas. En este método, la hipótesis de Dood se basa en la reacción de trans-esterificación que ocurre entre el éster del ácido carboxílico y el amino alcóxido, lo cual puede representarse por:

canismo propuesto para la obtención de la oxazolinina.

Otras alternativas de síntesis han sido descritas,¹³⁷ en las que la ciclización es posible realizarla a partir del tratamiento de las β-hidroxiamidas con el trifluoruro de un derivado sulfurado de la dimetilamina.

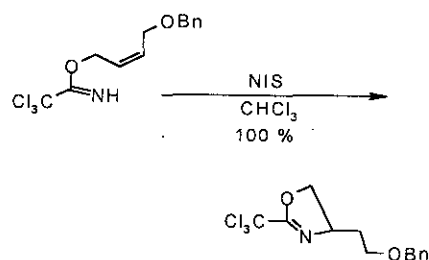
Recientemente Kwiatkoski¹³⁸ trató la hidroxiamida con análogos fosforados para activar el grupo hidroxilo con el objetivo de obtener 2-oxazolininas-5-disustituidas:



Lo anterior es un ejemplo del amplio número de alternativas selectivas que han sido descritas a partir de la ciclización de las amidas precursoras, apareciendo los mediadores fosforados (como los de Appel)¹³⁹ entre los más aplicados como variantes.

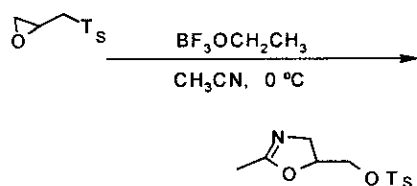
Las condiciones de reacción para la obtención de oxazolininas a partir

de eneamidas,¹⁴⁰ han sido aplicadas con resultados satisfactorios, dado que en la ciclización de las N-alilamidas los electrones π actúan como grupos donantes:



Las epoxidaciones asimétricas desarrolladas por Katsuki¹⁴¹ y Sharpless¹⁴² fueron recientemente aplicadas. Un ejemplo es la reacción de Ritter vía ión nitrilium, en la que las bajas temperaturas conducen a la formación de heterociclos con rendimientos aceptables.

Un ejemplo en el que los epóxidos han sido empleados para la síntesis de oxazolinas,¹⁴⁸ es el siguiente:



y otros procedimientos interesantes¹⁴⁴⁻¹⁴⁹ a partir de epóxidos y nitrilos han sido desarrollados empleando Amberlite tipo A-26, CoCl_2 , HClO_4 , TMS-CN y SiF_4 , así como métodos electrocatalíticos como los de Laurent y Stamm.¹⁵⁰

Se conoce que las reacciones electrocíclicas de iluros de azometinos⁹⁴ en combinación con aldehídos o cetonas en reacciones de cicloadiciones [3+2] producen oxazolinas, pero presentan limitaciones para los compuestos alifáticos, debido a su poca reactividad. Estas limitaciones fueron descritas por Tsuge,¹⁵¹ quien estudió que estas reacciones funcionan bien como método de síntesis cuando se utilizan compuestos carbonílicos.

Varios trabajos de amplio interés estereoquímico han sido descritos por Ortuno y Langlois,¹⁵² quienes empleando aldehídos y cianoésteres en medio catalítico básico, o alternativamente en presencia de un metal de transición, han obtenido oxazolinas asimétricas.

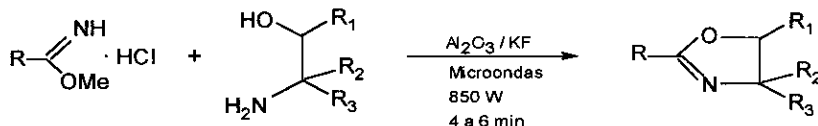
Ha sido explorado el comportamiento fotoquímico de azadienos¹⁵³ y se conoce que alternativamente en el estado sólido, la irradiación fotoquímica produce cicloaductos [2+2] en una relación 2:1 sobre la oxazolina.

Los soportes sólidos minerales y la CTF han estado presentes también en los últimos años, entre los intentos de síntesis de heterociclos, así como la unión de estos procedimientos con las técnicas de microondas en ausencia de disolventes.¹⁵⁴

De gran interés es el trabajo de Hamelin,¹⁵⁵ sobre nuevas 2-oxazolinas obtenidas por reacción de cicloadición de imidatos con aldehídos alifáticos y aromáticos, en ausencia de disolventes y catalizadores.

Los trabajos del grupo de P. Cintas en la Universidad de Extremadura, España (comunicación personal, 1998), apuntan hacia la síntesis de oxazolinas e imidazolinas quirales mediante la utilización de técnicas modernas como son la sonoquímica y las microondas.

Soufiaoui^{156,157} ha publicado numerosos trabajos en el campo de la síntesis de heterociclos. Otro investigador de este mismo grupo, describió en 1995 la preparación de oxazolinas,¹⁵⁸ a partir de reacciones entre el clorhidrato del iminoéter



Controversialmente a lo descrito por Oussaid, la autora del presente trabajo,¹⁵⁹ preparó directamente las 2-oxazolinas. Algunos autores¹⁶⁰ han considerado este último trabajo como una contribución de válida dimensión práctica en los protocolos existentes sobre microondas en estado sólido y en ausencia de disolventes. Dichos protocolos se encuentran protegidos bajo solicitud de patente desde 1995.

Por otra parte, en los protocolos de trabajo bajo microondas en estado sólido en general, además del beneficio de la conservación del medio ambiente y su pequeño impacto en la descarga de residuos (con frecuencia en la Química en fase homogénea, los disolventes son utilizados en cantidades entre 50 y 100 veces mayores que las de los reaccionantes), los reaccionantes son colocados a una gran proximidad sobre grandes áreas superficiales, lo que da lugar a reacciones muy eficientes.

Utilización de las microondas en síntesis orgánica

Antes y durante la Segunda Guerra Mundial, se describieron investigaciones químicas, que fueron aplicadas y manipuladas en detrimento del hombre y la naturaleza. Otros cientos de avances científicos, por suerte para la humanidad, tomaron otros derroteros y sus potencialidades fueron aprovechadas, tanto en la Química como en la Física, para beneficio del hombre y de su entorno.

Las investigaciones químicas, tanto a escala de laboratorio como en la industria, se requiere cada día que se dirijan hacia la búsqueda de nuevas formas y fuentes energéticas menos contaminantes para su utilización en diferentes procesos.

No todos los procedimientos o técnicas requieren de elevados consumos de energía para ser desarrollados, pero existe una buena parte de ellos que necesita de uno u otro modo, la utilización de calor para que puedan verificarse.

y el 2-amino-2-metil-1-propanol en presencia de fluoruro de potasio sobre alúmina, irradiando la mezcla reaccionante por dos procedimientos (en recipiente abierto a la atmósfera y en recipiente cerrado):

Se conocen numerosas formas de calentamiento. Percy Spencer describió por primera vez, el calor generado por antenas radares y en 1947, apareció su aplicación para el procesamiento de alimentos. Desde entonces, han sido muchas las aplicaciones desarrolladas a partir del descubrimiento del calentamiento de la materia por acción de las microondas: la hipertermia anticancerosa, el secado de semillas y plantas, la conservación, la desinsectización, la pasteurización, la química extractiva de productos naturales, el análisis rápido ambiental, las digestiones de muestras minerales y la hidrólisis selectiva de péptidos y proteínas en técnicas de análisis de aminoácidos. Estas aplicaciones muestran algunos de los muchos beneficios logrados por la introducción de esta técnica en los últimos 50 años.¹⁶¹⁻¹⁷²

Es importante ubicar el período que señala la entrada de la Síntesis Orgánica en el desarrollo y utilización de la irradiación por microondas como fuente energética, para comprender que se está ante un campo de investigación de abarcador espacio y amplio espectro para la acción creativa.

Esto hace que se requiera de una metodología de trabajo sistemática y reproducible en las contribuciones.

Se sabe que desde 1969, se utilizó la irradiación por microondas en la polimerización de monómeros acrílicos en emulsión y que posteriormente en 1980, fue empleada en el craqueo de petróleo, no siendo hasta 1986 en que Gedye¹⁷³ y Giguere¹⁷⁴ marcan la entrada de la Síntesis Orgánica (bajo una visión más abarcadora) a la utilización de las técnicas de irradiación por microondas.

Sobre el estado actual del desarrollo de la Síntesis Química por el empleo de la radiación por microondas, se valora entre las bondades de la técnica, la reducción significativa de los tiempos de reacción, los elevados rendimientos en comparación

con los métodos clásicos de síntesis y los incrementos en la pureza de los productos. Además, en una parte de ellas, se subrayan las ventajas del empleo de soportes sólidos minerales con propiedades catalíticas, las posibilidades de trabajar en ausencia de disolventes, lo que en algunos casos ha permitido llevar a gran escala procedimientos clásicos que de otra manera requerirían el empleo de grandes cantidades de disolventes, así como la reducción de los costos y la eliminación de residuos contaminantes de los medios de reacción.

Todas estas cuestiones constituyen procedimientos novedosos de trabajo que requieren cuidadosa experimentación e interpretación de los resultados que de ella se derivan.

Los químicos cubanos necesitan incorporar la utilización de esta técnica por sus bondades y por las innumerables ventajas que presenta en economía de materias primas, energía, disolventes (química limpia) y tiempo, teniendo en cuenta que la búsqueda de bajos costos en las investigaciones, es tarea de primer orden para la asimilación de nuevas tecnologías y que justamente esta técnica se ajusta muy particularmente a la coyuntural situación de Cuba, donde la escasez de recursos es creciente.

Definición¹⁷⁵

Las microondas se sitúan en el espectro electromagnético entre las frecuencias IR y las ondas de radio, en la región correspondiente a longitudes de onda entre 1 cm y 1 m (frecuencias entre 30 GHz y 300 MHz).¹⁷⁶ La zona de longitudes de onda entre 1 y 25 cm es la que se emplea para los radares, mientras que las secciones restantes están dedicadas a las telecomunicaciones. Obviamente, es importante tener en cuenta que los usos de las microondas no provoquen interferencias. Por estas razones, internacionalmente sólo se permiten para propósitos industriales y científicos de calentamiento y secado por microondas, las frecuencias de: 915 ± 25 ; 2450 ± 13 ; 5800 ± 75 y 22125 ± 125 MHz. Evidentemente, no toda la región correspondiente a las microondas está disponible para propósitos de calentamiento y los equipos que utilizan la frecuencia de 2450 MHz (que corresponde a una longitud de onda de 12,2 cm) son los más comúnmente utilizados.

Es conocido que la longitud de onda (λ), está relacionada con la ener-

gía cuántica a través de la ecuación $E = h c / \lambda = h \nu$ donde c es la velocidad de la luz ($3 \cdot 10^{10}$ cm/s) y ν es la frecuencia en hertz (ciclos/s), que es el número de alternancia del campo magnético por segundo. El fotón microondas a 2450 MHz porta una energía de 0,23 cal/mol, lo cual implica que la energía cuántica aportada es muy baja y totalmente insuficiente para la activación molecular directa y mucho menos para romper cualquier tipo de enlace. Esto significa que existen interacciones ondamatéria de naturaleza electromagnética con profundidades de penetración importantes (del orden de la longitud de onda), lo que no ocurre con otras radiaciones de longitudes de onda diferentes.

La utilización de las microondas en diversas industrias como secado del tabaco, madera, textiles, neumáticos, hormigón, vulcanización de polímeros, descongelación, conservación y pasteurización de alimentos, así como también, en Medicina, en la hipertermia anticancerosa y en la Química del petróleo (craqueo), constituyen aplicaciones ya referidas anteriormente en otros acápites y que junto al uso doméstico de las microondas en la cocina, pudieran hacer pensar a los profanos que no hay mucho que descubrir. Lo cierto es que tanto industriales como ingenieros que trabajan en campos colindantes con la aplicación de esta nueva técnica, no están ajenos a la paradoja aparente de que la utilización cotidiana de los hornos domésticos no puede ocultar la complejidad de la apertura al uso de las ondas electromagnéticas para propósitos de síntesis.

En la actualidad, se considera que sólo con el serio aprendizaje de los mecanismos térmicos y electromagnéticos puestos en juego y la eliminación de la espectacularidad, se podrá avanzar más en este campo que obviamente es interdisciplinario.

Equipos de microondas multimodo y reactores monomodo¹⁷⁷

Según los tipos de cavidad utilizadas para propósitos de Síntesis Química, los equipos de microondas se dividen en hornos de microondas multimodo y reactores de microondas monomodo.

Los más usuales y baratos aplicadores multimodo, lo constituyen los hornos de microondas domésticos. En ellos, la distribución del campo eléctrico en el recinto de trabajo donde se encuentra el material so-

metido a la radiación es el resultado de múltiples reflexiones sobre sus paredes metálicas respectivas. En este caso, tanto el campo eléctrico como el calentamiento de los productos es heterogéneo.

Por el contrario, en los aplicadores monomodo, se utilizan mejor las propiedades de las ondas progresivas y estacionarias, debido a que la onda electromagnética está confinada en el volumen de la guía de ondas. En este caso, se logra una distribución homogénea del campo eléctrico, lo que significa que el haz está focalizado. Estos reactores son utilizados con una potencia emitida más pequeña y por tanto, con un rendimiento energético superior.

Resulta importante subrayar que las limitaciones fundamentales en la utilización de los hornos de microondas para propósitos de síntesis química cuando se utilizan disolventes, se traducen fundamentalmente en que el punto de ebullición de los disolventes suele ser alcanzado muy rápidamente, lo cual obliga a tener en cuenta los problemas de seguridad (sobrepresión), al mismo tiempo en que se diseñan las experiencias que se desean realizar.

Lo anterior en ocasiones se resuelve con la utilización de recipientes cerrados de teflón (transparentes a las microondas). En estos casos, se trabaja obviamente en volúmenes totales inferiores a 10 mL, lo que constituye una seria limitación para el escalado de los procedimientos. Por consiguiente, una alternativa muy interesante (y casi una necesidad) resulta la síntesis en ausencia de disolventes, la que permite un incremento importante en las cantidades de reaccionantes, así como una mayor seguridad (con todos los demás atractivos que presenta el trabajo sin disolvente).

Una gran limitación de mucha importancia de los equipos multimodo, radica en el hecho de que la temperatura no es ni controlada ni medida por lo que se corren riesgos de afrontar serios problemas de seguridad, ya que no se trabaja bajo un buen control de las operaciones y porque la distribución heterogénea del campo eléctrico en los hornos de microondas, para el caso de los domésticos en particular, provoca la aparición de puntos calientes en algunos de los materiales. La irradiación secuencial (todo o nada), es debido a una potencia no modificable y a una temperatura incontrolable por lo que las consecuencias en caso de riesgos son incalculables.

En los reactores monomodo, todos los inconvenientes anteriores desaparecen merced a la medición de la temperatura, la posibilidad de mantenerla fija por modulación de la potencia y de trabajar con esta a una magnitud baja y continua.

Principios e interés^{178,179}

El efecto del calentamiento por microondas se debe principalmente a la polarización dieléctrica. De ese modo, las moléculas polares tienen la propiedad de orientarse en el sentido del campo eléctrico, el cual es alternante ($4,9 \cdot 10^9$ oscilaciones/s), por lo que la orientación de los dipolos cambia a cada alternancia y esta particular agitación molecular genera calor. La eficacia de la producción de calor por la rotación dipolar depende del tiempo de relajación dieléctrica característico de la muestra, que a su vez, depende de la temperatura y la viscosidad, siendo éste uno de los dos mecanismos a través de los cuales los materiales disipan la energía de las microondas.

El calentamiento provocado por la radiación microondas es homogéneo, la repartición de la temperatura es regular en el seno de la muestra, sin sobrecalentamiento superficial, contrariamente a la calefacción clásica donde la fuente proviene del exterior y penetra poco a poco en el interior de la muestra reaccionante.

El calentamiento es muy rápido y la elevación de la temperatura puede ser lograda en segundos o minutos, en dependencia de la naturaleza de los materiales. Es un proceso selectivo porque sólo las moléculas polares que intervienen en la reacción dan interacciones con las microondas.

La cinética global de reacción es más rápida, en comparación con las condiciones clásicas de calentamiento que en ocasiones duran muchas horas. Los productos finales son obtenidos sin sobrecalentamiento superficial, lo que evita reacciones secundarias, así como su descomposición. Así, se logran rendimientos y selectividades superiores, que pueden ser modificadas en dependencia de la metodología y la estrategia de trabajo práctica seleccionadas.

En sólo estos 12 años (desde los primeros reportes sobre el tema) existen alrededor de seis escuelas en el mundo (Inglesa, Francesa, Norteamericana, Australiana, India y China), que son ya reconocidas por la comunidad científica internacional por la seriedad de los trabajos que realizan con microondas, de las

cuales se ha nutrido un amplio número de investigadores y experimentalistas aislados de diferentes países, entre ellos del Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Institución que en Cuba marcó el inicio del empleo de las microondas en la Síntesis Química en 1991.

En todas las escuelas europeas, asiáticas y norteamericanas, resulta de rigor el dominio previo de los métodos clásicos de la Química Orgánica Sintética, tanto desde el punto de vista experimental como teórico, para luego poder incursionar en esta nueva técnica (si es que se desea realmente contribuir al desarrollo del conocimiento científico en este campo). De lo contrario, la experimentación sólo queda en la química preparativa, es decir en la superficie del problema.

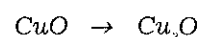
Esta premisa se basa en la regla obvia de conocer y reconocer todas las contribuciones a las que se arribaron en períodos anteriores y evitar los males que aquejaron inicialmente, al desarrollo científico de la Química.

Aunque la cantidad de publicaciones anuales en revistas de alto factor de impacto de la especialidad ya rebasa el número de 100, muchas aparentes contradicciones resaltan en ellas. En algunos casos, ha sido atribuido su origen a problemas que parten de diferencias en las condiciones experimentales, entre los métodos tradicionales o clásicos de síntesis y el método bajo microondas, resultando en ocasiones imprecisos los controles de temperatura registrados. Aquí debe decirse además, que el efecto de las microondas también parece estar relacionado con la naturaleza de las reacciones (iónicas o no iónicas), el tipo de reactivos y posiblemente, el estado de transición (polar o no polar), así como también, con las condiciones

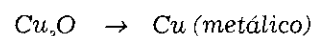
experimentales. Debe también depender de la presencia o ausencia de disolvente, o de la participación particular de catalizadores u otros materiales adicionados en el curso de las reacciones. No obstante, hay también evidencias de resultados que están fuera totalmente de las normas clásicas.

Para mostrar cuán difícil es poder explicar algunos fenómenos, el estudio de los óxidos resulta uno de los ejemplos más controversiales.¹⁷⁹

Por razones que aún son mal conocidas, se ha demostrado que bajo microondas es posible reducir u oxidar los óxidos, pero no se puede prever por el momento, el sentido de la reacción para algunos casos como por ejemplo¹⁷⁹:



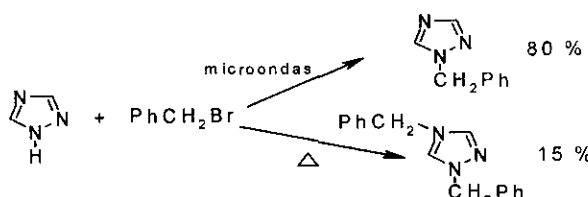
350 °C; 40 s



150 °C; 7 min

Esto usualmente es imposible de lograr a presión normal en la Química Clásica, lo que suele tener lugar en condiciones drásticas (900 °C, bajo presión y a muy largos tiempos de reacción). Uno de los investigadores que ha realizado interesantes contribuciones en el estudio del comportamiento de los óxidos bajo microondas, así como de arcillas y soportes sólidos en general es el Dr. M. Gasgnier¹⁷⁹ quien ha enriquecido el estudio de los materiales a partir de las investigaciones sobre las transformaciones cristalográficas determinadas por Difracción de Rayos X y Difracción Electrónica.

Por otra parte, en el campo de la Química Orgánica, las selectividades inducidas pueden ser alteradas bajo microondas, ejemplo de esto es la regioselectividad en la alquilación de azoles.^{180,181}



La síntesis de péptidos, así como trabajos relacionados con la química de las enzimas en medio seco sobre soportes de basicidad controlada y bajo radiación por microondas se han convertido en investigaciones de mucha novedad, pues como se conoce, las enzimas se degradan

a temperaturas superiores a 50 °C y no es posible preservar su actividad. Se han descrito¹⁸² investigaciones a temperaturas superiores sin la ocurrencia de su degradación en virtud del empleo de enzimas inmovilizadas sobre soportes minerales o poliméricos.

Actualmente se debate mucho la responsabilidad de la absorción selectiva de la energía, ya por el reactivo, el disolvente, o los complejos de transición o los propios intermediarios, o si el fenómeno está relacionado con la velocidad de formación del estado de transición en las reacciones y existen controversias sobre los resultados que se obtienen cuando las condiciones experimentales son bajo reflujo en atmósfera abierta o bajo presión en el caso de los trabajos en presencia de disolventes y en sistemas cerrados.

En la generalidad de los casos, muchos de los problemas de los disolventes en los medios de reacción se eliminan cuando se trabaja en ausencia de disolventes bajo microondas. No obstante, actualmente se realizan estudios complementarios y comparativos, tanto bajo microondas como mediante el calentamiento clásico en presencia y ausencia de disolventes.

El caso de la adición de una amina sobre un compuesto carbonílico es muy propicio a la activación selectiva por microondas. El estado inicial (no cargado) es menos polar que el estado de transición (donde aparece un dipolo) y por tanto, menos sensible a las microondas.

La energía de activación $\Delta G^\ddagger$ debe disminuir al existir un incremento en la estabilización del estado de transición por interacción dipolo-dipolo con el campo eléctrico.

Por otra parte, se tienen experiencias en las que el trabajo en sistemas abiertos la utilización de soportes sólidos minerales (como arcillas, alúmina, sílice), es considerada una actividad necesarias en la búsqueda de soluciones específicas.

Los problemas actuales en el ámbito internacional provienen de hipótesis que en ocasiones deben ser rechazadas o reemplazadas y generan otros problemas ajenos a la solución del asunto objeto de estudio inicial. Ocurre en ocasiones que los problemas iniciales desaparecen, al ser reformuladas nuevas hipótesis o teorías bajo un enfoque dentro de un contexto más amplio y eso está bien, siempre que no se modifique el sentido de su objeto de estudio.

Las investigaciones en este campo naciente relacionadas con el empleo de las microondas, son interdisciplinarias y se requiere que se aborde el sistema en estudio a partir de fenómenos sujetos a leyes naturales, que vinculen adecuadamente la teoría con la práctica.

Asimismo, la amplia información sobre equipos de microondas industriales destinados a la Química Extractiva,^{183,184} Química Sintética y otros procesos tecnológicos^{185,186} incluye mucha información de patentes, debido a que las modificaciones de los hornos de microondas, se encuentra en continuo proceso de perfeccionamiento y desarrollo y en la búsqueda permanente de soluciones, se presentan problemas que impiden la introducción rápida en el mercado de diferentes equipos.

Las aplicaciones en Química Analítica para análisis rápidos y ambientales en muestras de suelos, aguas y minerales en general, mediante digestiones aceleradas permiten lograr resultados más eficientes, reproducibles y económicos.^{177,186}

Los primeros intentos experimentales de utilización de las microondas se realizaron en recipientes de vidrio o teflón sellados. De esas experiencias se describen algunas explosiones causadas por el calentamiento rápido y el desarrollo de altas presiones en los sistemas reaccionantes.^{187,188} Por esa razón, aparecieron las tendencias a realizar las investigaciones en sistemas abiertos a la atmósfera, a emplear procedimientos que preventivamente evitaran riesgos y daños, así como a modificar los aplicadores de microondas, que en general están en desarrollo. Lógicamente, el sistema más adaptado es el medio seco (sin disolvente) que evita en gran medida muchos peligros.

A pesar de la aceptación del calentamiento dieléctrico como una técnica establecida, esto no ha eximido a las investigaciones en este campo de considerables problemas de interpretación, control y medición, los cuales en opinión de la autora constituyen los detalles medulares para las definiciones claras de las limitaciones, el alcance y grado de confiabilidad y reproducibilidad del método. Estos aspectos también están presentes en los experimentos que se realizan con la utilización de las microondas como fuente energética y deben considerarse sobre todo, si se estudian posibles efectos no térmicos o específicos de las microondas sobre la materia o si se valoran comparaciones entre distintas formas de calentamiento.

Las microondas y su interacción con la materia^{178,179}

La radiación electromagnética, su interacción con la materia, los efectos que resultan, las reacciones

que deben ser consideradas según los estados fundamentales: líquido, gaseoso y sólido, entre otros muchos factores, son aspectos a tener en cuenta en los estudios que se lleven a cabo en cada sistema seleccionado.

La particularidad de las microondas es única y no corresponde a ninguno de los procesos convencionales (sólo los haces de electrones y el láser pueden ser comparados) en cuanto a: poder penetrante de la radiación, distribución controlable de campos eléctricos, variaciones de pérdidas dieléctricas en función de la temperatura, aceleración de las reacciones, calentamiento selectivo, adsorción autolimitada incluso en los casos de mezclas sólido-sólido y sólido-líquido.

Diferentes condiciones pueden influir en los procesos reaccionantes, como son los tiempos de exposición, variabilidad del incremento de la temperatura en el tiempo, efecto de la potencia, calentamiento por corrientes inducidas (para el caso de materiales magnéticos o metálicos).

Como se refirió anteriormente en este trabajo, los efectos de las microondas sobre las reacciones químicas en ocasiones han sido mal comprendidos y son objeto de numerosas polémicas en torno a tres puntos fundamentales: la medición exacta de la temperatura, el efecto intrínseco debido a las propias microondas (interacción onda-materia) y la validez de la termodinámica, lo que se traduce en el interés de interpretar si se está o no fuera del equilibrio en los sistemas en estudio.

Calentamiento por transferencia de energía^{178,179}

Las microondas son coherentes, polarizadas y obedecen a las leyes de la óptica según sea la naturaleza de los materiales, ellas pueden ser absorbidas, transmitidas o reflejadas.

En comparación con otras formas de calentamiento convencionales, el calor es generado en el interior del material y no proviene del exterior. De tal manera, se induce un calentamiento rápido y uniforme de magnitud tal que puede volatilizar constituyentes polares de bajo peso molecular (como es el caso del agua) ocluidos en las sustancias, los cuales constituyen en ocasiones, la causa de roturas en los materiales sometidos a un campo de microondas.

Según los diferentes tipos de sustancias, por su forma de permitir la penetración de las microondas se dividen en:¹⁷⁸

- transparentes (aquellos en los que la penetración de la onda es total).
- absorbentes (aislantes a las pérdidas) con penetración de la onda parcial o total.
- absorbentes mixtos (aislantes a las pérdidas y a la vez, absorbentes) con capacidad de penetración parcial o total.
- metálicos (aquellos en los cuales ocurren pérdidas por conducción y calentamiento por inducción) con penetración de la radiación parcial o total según el caso.
- opacos (conductores o semiconductores) (aquellos en los que la capacidad de penetración es nula o son buenos reflectores).

Teniendo en cuenta esa clasificación, para la síntesis orgánica en general, se debe tener en consideración una metodología lógica de determinación de las condiciones de trabajo y el examen previo bajo microondas de cada uno de los reactivos, así como de los productos finales.

Se debe considerar todo el conjunto de reactivos en el sistema y las mejores condiciones de trabajo para lograr la transferencia de energía apropiadamente en cada reacción.

Se deben contemplar las posibilidades de absorción sobre puntos calientes (donde las elevadas temperaturas producidas en el sistema son locales) lo que puede variar los objetivos y resultados del trabajo bajo microondas.

Deben estar presentes en cada trabajo emprendido bajo microondas las observaciones sobre el papel que desempeña el agua en el sistema, dado que algunos sólidos utilizados pueden hidratarse o poseer naturaleza higroscópica.

Este último aspecto es importante, ya que bajo la acción de un campo de microondas, las moléculas de agua son reflectoras antes de ser absorbentes, momento en el cual si se encuentran en el seno del material o formando parte de la sustancia química pasan rápidamente al exterior en forma de vapor, produciendo sobrepresiones internas como se expuso con anterioridad en este propio trabajo.

Se conoce,^{178,179,182} que el esquema más clásico para comprender cómo un sólido se calienta bajo la acción de un campo electromagnético como el de las microondas es el de un material dieléctrico, en el que los campos eléctricos internos, generados en el seno de la sustancia en un volumen conocido, inducen movimientos traslacionales de cargas (electrones o iones) libres o asocia-

dos, los cuales entrañan una rotación de cargas complejas (dipolos) y que la resistencia a esos movimientos inducidos (debido a fuerzas de inercia, elasticidad o fricción que se expresan de forma independiente) se mantiene en el tiempo, produciendo pérdidas y atenuación del campo eléctrico, lo cual provoca un calentamiento en todo el volumen de la muestra.

Algunos planteamientos sobre permitividad compleja, potencia disipada, conductividad eléctrica, potencia aplicada, temperatura y factores geométricos, entre otros, han sido definiciones muy relacionadas entre sí y no esclarecidas –hasta el momento de la publicación de este trabajo– por consenso entre los especialistas en síntesis química que utilizan las microondas como fuente energética.

Obviamente, los factores anteriormente mencionados no son los únicos que se deben tener en consideración para la explicación de los resultados experimentales.

No constituye objetivo de la presente reseña abordar estos aspectos, aunque entre las investigaciones del equipo de trabajo de la autora, se abordan esos estudios en reactores monomodo MX350 y Synthewave 402S (PROLABO, Francia).

Con el objetivo de facilitar la comprensión sobre cómo se clasifican las reacciones que emplean las microondas como fuente de activación, se tienen en cuenta dos grupos de reacciones, a saber:

Reacciones en presencia de disolventes¹⁷⁸

Las reacciones pueden ocurrir en presencia de disolventes:

- polares (muy sensibles a las microondas).
- no polares (transparentes a las microondas, pudiendo presentarse posibles efectos específicos de los reactivos).

En ambos casos, los problemas que se presentan por el calentamiento de los disolventes son de seguridad, debido a que las reacciones son difícilmente controlables.

Las soluciones técnicas adoptadas han contemplado la utilización de:

- recipientes cerrados de teflón.
- medios más concentrados (para limitar la cantidad de disolvente a utilizar).
- técnicas de reacción en recipientes abiertos o en hornos de microondas convenientemente acondicionados (en ocasiones esto consiste en practicar agujeros la pa-

red lateral o superior de los hornos domésticos).

Reacciones en ausencia de disolvente¹⁸⁹

Las reacciones en ausencia de disolvente pueden involucrar:

- soportes sólidos minerales en medio seco.
- catálisis por transferencia de fase.
- reacciones heterogéneas en ausencia de soporte o catalizador utilizando un reactivo líquido o un sólido polar.

Esta clasificación ha demostrado que el grupo de reacciones que no emplea disolventes presenta mayores ventajas prácticas, entre otras: mejores rendimientos, economía de energía y materias primas y simplificación de los pasos de aislamiento y purificación de los productos finales de las reacciones.

Reacciones sobre soportes sólidos minerales y en ausencia de disolventes¹⁸⁹

A partir de la sentencia Aristotélica –*no coopora nisi fluida*– (ninguna reacción ocurre en ausencia de disolventes), parecía como si su aceptación pretendiera asentarse en los siglos como premisa para la comprensión de los procesos químicos.

La casi totalidad de las reacciones se planifican y realizan en disolución, lo que en algunas ocasiones, se convierte en lugar de una facilidad, en una dificultad, debido a que la elección de los disolventes para conducir las reacciones no siempre es exitosa en el sentido esperado.

La química de las reacciones en estado sólido tiene una historia relativamente corta en comparación con las reacciones en fase homogénea. El tratamiento teórico de este tipo de reacciones cuenta con un menor desarrollo y por otra parte, para describir estos procesos en tales condiciones, hay que considerar que las descritas en disolución no le son totalmente aplicables. La complejidad de las interpretaciones de estas reacciones se incrementa aún más frente a las conducidas en presencia de óxidos minerales, arcillas y otros materiales, mediando un número de procesos nuevos dependientes de la naturaleza del material en cuestión y de los procedimientos de fisisorción o de adsorción química seleccionados, para lograr la adecuada interacción entre los reactivos sobre las superficies de variada composición y origen.

Por otra parte, el empleo de nuevas fuentes energéticas tales como la sonoquímica y las microondas (o

la combinación de ambas), amplía el panorama de posibilidades de desarrollo científico y la complejidad en la interpretación de los resultados.

Algunas reacciones sobre soportes minerales han sido bien descritas,¹⁹⁰ otras en cambio adolecen de mediciones rigurosas y controles de temperatura adecuados, que permitan estudiarlas a profundidad y con respetable reproducibilidad.

El empleo de soportes sólidos¹⁹¹ en reacciones orgánicas, se ha visto incrementado en los últimos 10 años,¹⁹² sobre todo por su utilización en el desarrollo de técnicas de síntesis bajo microondas con fines preparativos. Resulta fácil localizar diferentes firmas comerciales cuya venta incluye en forma adsorbida una variedad de reactivos sobre superficies minerales bien caracterizadas.

Es bien conocido¹⁹³⁻¹⁹⁵ que en los procesos de adsorción de las moléculas sobre las superficies minerales se reducen las posibilidades de movilidad rotacional y traslacional, por lo que debe esperarse que esta condición coadyuve a la exaltación de la reactividad de la molécula de una manera más apropiada, lo cual puede ser atribuido a muchos factores de tipo químico-físicos.

De manera general ha sido planteado^{182,192} que la síntesis orgánica sobre soportes sólidos minerales se caracteriza por buena reactividad, simplificación de los procesos experimentales y selectividad de las reacciones. En ocasiones, los resultados y las interpretaciones de los experimentos no son extrapolables a los que se obtienen en fase homogénea porque no siempre los mecanismos son iguales.

Los estudios térmicos sobre las modificaciones que ocurren en los soportes sólidos minerales por acción de las microondas, así como por la exaltación de la polaridad de las sales sobre alúmina, han servido de guía para el desarrollo de diferentes estudios comparativos de las mismas reacciones en condiciones de calentamiento clásico. Se ha podido demostrar, que una amplia variedad de electrófilos exaltan su reactividad y que los rendimientos son superiores en muchas reacciones en las que participan, en comparación con métodos tradicionales de síntesis o ante el calentamiento clásico.¹⁹⁶⁻²⁰²

También se conocen reacciones exitosas sobre soportes básicos, entre las que se encuentran, sustituciones nucleofílicas, condensaciones aniónicas con aldehídos (tipo Knoevenagel),¹⁹⁹ adiciones de compuestos

dicarbonílicos a aminas, entre otras, en las que el incremento de la reactividad es debido a las particularidades dependientes de la naturaleza del soporte.

La propia experiencia de la autora en la extensión del método de Varma²⁰⁰ constituye un ejemplo de lo anteriormente expresado con relación a la naturaleza del soporte. Si bien en la extensión de ese trabajo se encuentran soluciones prácticas de procesamiento del producto final análogas a las de la mayoría de las reacciones conducidas sobre soportes minerales (en cuanto a posibilidades de reutilización del soporte después de un tratamiento sencillo de recuperación), se demuestra que en ocasiones las generalizaciones no son válidas, pues las experiencias de Varma en desacetilaciones no han resultado extrapolables a otras condiciones.²⁰³

Téngase en cuenta que la naturaleza de los reaccionantes define su comportamiento sobre el soporte y por tanto, los resultados que se alcanzan.

Mediante reacciones de aminación reductiva de compuestos carbonílicos,^{204,205} por el empleo de borohidruro de sodio sobre alúmina y sobre arcillas húmedas respectivamente, se han logrado interesantes resultados, pero cada reacción constituye en ocasiones, un caso particular de síntesis.

Uno de los laboratorios de mayor experiencia en el mundo en la utilización de soportes sólidos minerales (en presencia o no de microondas como fuente de activación), es el de Reacciones Selectivas Sobre Soportes dirigido por el Dr. A. Loupy, de cuyos resultados existen abundantes reportes.⁴³ Los trabajos relacionados con soportes sólidos minerales han sido bien descritos por el equipo correspondiente de investigadores. Ejemplo de esto son los estudios sobre alúmina, de la cual se sabe que se comporta como un soporte básico, pero que por su carácter anfótero es también ácido.

Las arcillas son aluminosilicatos con estructuras laminares que pueden convertirse en materiales muy ácidos, sobre todo, cuando en los espacios intersticiales existen cationes que mediante diversos procedimientos logran intercambiarse por protones como es el caso de las montmorillonitas del tipo K-10 y KSF.

Basado en las propiedades catalíticas (ácido-básicas) de los soportes es posible seleccionarlos para las di-

ferentes reacciones y utilizarlos muy eficientemente para diferentes propósitos de Síntesis Orgánica.^{43,182}

Entre los soportes clasificados como ácidos se encuentran, los tamices moleculares (3A, 4A, 5A y 13X), sílice (SiO₂), alúmina activada o calcinada (Al₂O₃), resinas de intercambio iónico (entre las que se encuentran las amberlitas 15, 16, IR120, IRC 50 y CG-50), arcillas naturales como las montmorillonitas K-10 y KSF, las sintéticas (Clay-Hg, Claysil, Clayzin y NiCl₂-K10) y los cloruros de hierro o de zinc soportados sobre gel de sílice, así como los ácidos sobre tamices moleculares y los superácidos sólidos de sulfato logrados por tratamiento de sílice con ácido sulfúrico.

Entre los soportes clasificados como básicos se encuentran, el Hyflo Super Cel (pH = 8,5-9) la zeolita (Na⁺) (pH = 9-10), la alúmina básica, las resinas de intercambio iónico (amberlitas A21, A26 y A27, IRA 68 y CG420), el Florisil (pH = 8,5-9), las sales soportadas sobre alúmina (KF, KO₂B₁₂, KOH y K₂CO₃) y las sales soportadas sobre sílice como por ejemplo el NBu₄F. Por último, se conoce que las arenas y el Celite son consideradas soportes sólidos minerales neutros.

Se sabe que además de su origen y naturaleza química, en dependencia del método de preparación y posterior tratamiento de los soportes, pueden ocurrir transformaciones en la cristalinidad, variaciones en las superficies específicas y aparición de especies disociadas como pares iónicos sobre la superficie, entre otras muchas modificaciones.

Algunas consideraciones finales

El análisis de los antecedentes generales del desarrollo de la Química Orgánica en el presente siglo, permite sostener la importancia que sobre las perspectivas de desarrollo tiene para Cuba, la introducción de las técnicas de síntesis bajo irradiación con microondas en medio seco.

La reorientación ocurrida en el campo de la Química Orgánica en la segunda mitad del siglo XX, hacia la comprensión profunda del papel de los disolventes y las sales en general para las reacciones en fase homogénea, así como todas las variantes de CTF, las reacciones en fase sólida y la utilización de soportes sólidos minerales y poliméricos, permite apreciar la importancia del desarrollo de las nuevas metodologías de trabajo en las investigaciones y la incorporación además, de nuevas

fuentes de energía, entre las que se encuentran por su novedad y posibilidad de empleo, las microondas.

No obstante el estado actual de desarrollo técnico en la utilización de las microondas para propósitos de síntesis química (por el cual se registran algo más de 600 publicaciones en sus 10 años de existencia), no se ha alcanzado un consenso internacional de interpretación satisfactoria que explique adecuadamente las posibles causas de algunas transformaciones que se verifican bajo su acción.

En gran medida, el éxito de los esfuerzos en este sentido, estará sometido al propósito de los investigadores de ayudar a esclarecer los fenómenos con el apoyo de trabajos sistemáticos más multidisciplinarios, en los que la Química-Física, la Física Aplicada y las disciplinas que de ellas se nutren, trabajen con mayor organicidad y sepan retroalimentarse unas de otras adecuadamente, junto al desarrollo de equipos que respondan mejor a las necesidades de las investigaciones.

Resultan evidentes las bondades del empleo de la técnica, así como su novedad dada por una forma muy particular de calentamiento de la materia cuando es sometida a la acción de un campo electromagnético de muy baja energía y también, su perspectiva de convertirse en competitiva frente a los métodos clásicos de síntesis empleados desde el pasado siglo, a los cuales supera con muchas ventajas: reducción significativa en los tiempos de reacción, gran economía de recursos, materias primas y energía, simplificación de los procedimientos de aislamiento y purificación de los productos de interés y elevados rendimientos de éstos.

Entre otras de las ventajas importantes de esa técnica, se constata, su posible utilización para la realización exitosa de reacciones de tipo secuencial de condensación-ciclodeshidratación intramolecular, como son las reacciones de obtención de heterociclos de las familias de las oxazolininas, imidazolininas y sus intermediarios acíclicos, prueba de la útil aplicación de metodologías de síntesis bajo microondas en sistemas abiertos a la atmósfera y en ausencia de disolventes o con el empleo de soportes minerales a partir de la propia experiencia de la autora.^{159,203,206}

AGRADECIMIENTOS

A la Academia de Ciencias del Tercer Mundo (TWAS) y el Research

Grant No. 94-209 RG/CHE/LA por el apoyo brindado a nuestro trabajo. Muy en particular, nuestro más sincero agradecimiento al Dr. André Loupy, Director de Investigaciones del Centro Nacional de la Investigación Científica (Francia), por su cuidadosa atención y su contribución científica a este trabajo. Así como también, al Dr. Carlos Gutiérrez Calzado, Director General del Centro Nacional de Investigaciones Científicas (Cuba) y a los colegas Heriberto Campaña Castellanos, Virgen Milián Hernández y Janet Díaz Navarro, sin cuyo apoyo no hubiera sido posible su realización.

BIBLIOGRAFIA

- Zhou P, Blubaum J.E., Burns C.T., Natale N.R. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 7019, 1997.
- Wiley R.H., Bennett L.L. *Chem. Rev.*, **44**, 447, 1949.
- Frumpp J.A. *Chem. Rev.*, **71**, 483, 1971.
- Kronek J., Luston J., Bohme F. *Chem. Listy*, **92**, 175, 1998.
- Chandra, S.R.A., Shanthan R.P., Venkataratnam R.V. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 2845, 1996.
- Chemat F., Poux M., Berlan J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **2**, 2597, 1994.
- Kelly D.R. *Synthetic Methods, Annual Reports B.*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 301, 1990.
- Mitchell J.A., Reid E.E. *J. Amer. Chem. Soc.*, **53**, 1897, 1931.
- Yu H.M., Chen S.T., Wang K.T. *J. Org. Chem.*, **57**, 478, 1992.
- Bossio R., Marraccini S., Paoli P., Pepino R. *Synthesis*, 672, 1994.
- Beckwith A.L.J. *The Chemistry of Amides*, Zabicky J. Ed. Interscience, London, 73, 1970.
- North M. *Contemporary Organic Synthesis*, **2**, 282, 1995.
- Edwards P.D. *et al. J. Med. Chem.*, **38**, 176, 1995.
- Rastogi R.C., Khan R.H., Baruah K.R. *J. Ind. Chem. Soc.*, **69**, 161, 1992.
- Metzulat M., Simchen G. *Synthesis*, 62, 1993.
- Streitwieser A. Jr., Heathcock C.H. *Introduction to Organic Chemistry*, McGraw-Hill. 3rd Edition, New York, 1986.
- Fessenden J.R., Fessenden S.J. *Organic Chemistry*, Cole Publishing Co., California, USA, 274, 1990.
- March J. *Advanced Organic Chemistry*, 4th Ed., Wiley, New York, 419, 1992.
- Sim T.B., Yoon N.M. *Synlett*, 827, 1994.
- McMurry J. *Organic Chemistry*, Cole Publishing Co., California, USA, 825, 1992.
- Meyers A.I., Mihelich E.D. *J. Amer. Chem. Soc.*, **97**, 7383, 1975.
- Schmidt R.F. *Ber.*, **57**, 104, 1924.
- Saunders H.J., Slocombe J.R. *Chem. Rev.*, **43**, 205, 1948.
- Banthorpe U.D. *The Chemistry of Azido Group*, S. Patai, Ed. Interscience, New York, USA, 397, 1971.
- Warren D.J. *Synth. Commun.*, **10**, 107, 1980.
- Nekrasov B.V. *Química General*, Ed. Mir, 4ta Edición 25, 1981.
- Sykes P. *Mechanism in Organic Chemistry*, Longman Scientific and Technical, John Wiley and Sons, Inc., New York, 125, 1986.
- Luft N.W., Rarth G. *Ger. Offen.*, **1**, 148, 553, *Chem. Abstract*, **59**, 11272.
- Turback F.A. *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Develop.*, **7**, 189, 1968.
- North Michael *Contemporary Organic Synthesis*, **4**, 6, 1994.
- Watanabe Y., Mukaryama T. *Chem. Lett.*, 285, 1981.
- Cheeseman L.M. *Adv. Heterocyclic Chem.*, **14**, 155, 1972.
- Albert A., Barlin B.G. *J. Chem. Soc.*, 1294, 1956.
- Claret P.A. *Comprehensive Organic Chemistry*, D.H.R. Barton, W.D. Ollis, Editors., Pergamon Press, New York, USA, 4, 1979.
- Fernández-Bertrán J., Alvarez C.J., Reguera E. *Solid State Ionics*, **106**, 129, 1998.
- Meyers A.I., Robichaud A.J., McKennon M.J. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 1181, 1992.
- Fevig J.M., Marquis R.W., Overman L.E. *J. Amer. Chem. Soc.*, **113**, 5085, 1991.
- Wasserman H.H., Ho B.W. *J. Org. Chem.*, **59**, 4364, 1994.
- Murakami M., Ito H., Ito Y. *J. Org. Chem.*, **58**, 6766, 1993.
- McKillop A., Young W.D. *Synthesis*, 401, 1979.
- Posner H.G. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **17**, 487, 1978.
- Cornelis A., Laszo P. *Synthesis*, 903, 1985.
- Bram G., Loupy A., Villemin D. *Solid Supports and Catalysts in Organic Synthesis*, Ed. K. Smith, Ellis Horwood and Prentice Hall, Chichester, UK, 1992.
- Motorina I.A., Parly F., Grierson D.S. *Synlett*, 389, 1996.
- Cablewski T., Gurr P.A., Raner K.D., Strauss C.R. *J. Org. Chem.*, **59**, 5814, 1994.
- Bradshaw J.S., Krakowiak K., Izatt R.M. *Tetrahedron Lett.*, **26**, 421, 1985.
- Maeda H. *J. Org. Chem.*, **47**, 5167, 1982.
- Meyers A.I., Poindexter G.S., Brich Z. *J. Org. Chem.*, **43**, 892, 1978.
- Lindblom L., Elander M. *Pharm. Technol.*, **4**, 59, 1986.
- Mathras J. *J. Macromol. Ser. Chem.*, **A15**, 853, 1981.
- Keller W.E. *Fluka-Compendium, Phase-transfer Reactions*, 1-2, 1987.
- Cocagne P., Elguero J., Gallo R. *Heterocycles*, **20**, 1379, 1983.
- Schmidt H.J., Schäfer H.J. *Angew. Chem.*, **93**, 124, 1981.
- Pfister R.J., Wymann W.E. *Synthesis*, 38, 1983.
- Yaocheng S. *Chem. Abstracts*, **97**, 71907.

56. Cauchi S., Misiti D., La Torre F. **Synthesis**, 243, 1980.
57. Yuste F., Origel. A.E., Breña L.J. **Synthesis**, 109, 1983.
58. Alper H., Amaratunga S. **Can. J. Chem.**, 61, 1309, 1983.
59. Katori E., Nagano T., Kumeda T., Hirobe M. **Chem. Pharm. Bull.**, 29, 3075, 1981.
60. Montanari F. **Nouveau Journal de Chimie**, 6, 635, 1981.
61. Loupy A. Utilización de Métodos No Clásicos en Síntesis Orgánica, Ciclo de Conferencias, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Ciudad de La Habana, Cuba, 13 al 18 de octubre, 1993.
62. Hayakawa I. Daiichi Seiyaku Co. Ltd., Japan, Eur. Pat. Appl., 86108547, 1995.
63. Wixon H.E. Colgate-Palmolive Co. USA, US Pat., 3795611, 1970.
64. Kaminski J.J. INTER_x Research Corporation USA, US Pat., 4036843, 1977.
65. Damon R.E. Sandoz Inc. USA, US Pat., 4588715, 1986.
66. Bugianesi R.L., Ponpipom M.M., Rupprecht K.M. Merck Co. Inc. USA, Eur. Pat. Appl., 86108693, 1986.
67. Bonneville Ltd. USA, US Pat., 2387201, 1945.
68. American Cyanamid Co. USA, US Pat., 2371104, 1945.
69. Reek R.A. **J. Am. Oil Chemist's Soc.**, 56, 796A, 1979.
70. Butler R.N., O'Regan C.B. **J. Chem. Soc. Perkin Trans.**, 1, 386, 1976.
71. Gabriel R.A. **J. Am. Oil Chemist's Soc.**, 61, 965, 1984.
72. Fern R.J., Riebsomer J.L. **Chem. Rev.**, 54, 593, 1954.
73. Kramer L. **Chem. Ind.**, 63, 40, 1948.
74. Cahn A. **J. Am. Oil Chemist's Soc.**, 56, 809A, 1979.
75. Petrolite Corporation USA, US Pat., 2693468, 1954.
76. Colgate-Palmolive Company USA, US Pat., 2731420, 1956.
77. Union Carbide Corporation USA, US Pat., 2355837, 1944.
78. Monsanto Chemical Company USA, US Pat., 2695243, 1954.
79. Société des Usines Chimiques Rhone-Poulenc US Pat., 2773856, 1956.
80. Puciova M., Toma S. **Collect. Czech. Chem. Commun.**, 57, 2407, 1992.
81. Bose A.K., Manhas M.S., Ghosh M., Raju V.S., Tabei K., Urbanczyk-Lipowska Z. **Heterocycles**, 30, 741, 1990.
82. Vázquez-Tato M. **P. Synlett**, 503, 1993.
83. El'tsov V.A., Martynova P.V., Sokolova B.N., Dmitrieva M.N., Brykov S.A. **Russian Journal of General Chemistry**, 65, 454, 1995.
84. Riebsomer J. L. **J. Amer. Chem. Soc.**, 70, 1629, 1948.
85. Chitwood D.H., Reid E.E. **J. Amer. Chem. Soc.**, 57, 2424, 1935.
86. Waldmann E., Chwala A. French Pat., 811423, 1937. **Chem. Abstracts**, 31, 8550, 1937.
87. Woodburn H.M., O'Gee R.C. **J. Org. Chem.**, 17, 1235, 1952.
88. Wilson A.L. Hydroxyalkylglyoxalidines. Carbide and Carbon Chemicals Corp. U.S. 2,267,965, Dec. 30. **Chem. Abstracts**, 36, 2648, 1942.
89. Tryon P.E. Condensation products of diamines and fatty acids. (to Commercial Solvents Corp.) U.S. 2,520,102, Aug. 22, 1950. **Chem. Abstracts**, 44, 11131, 1950.
90. Sikloski M.P., Hensley C.A. PCT Int. Appl. WO9222,535, USA Appl. 717,563, 1991. **Chem. Abstracts**, 10785v, 1994.
91. Costabile J.A. **Chem. Abstracts**, 1994. Pat. (CLC07C233/00), 1993.
92. Valco E.J. US 2416552 (Feb. 25/47), **Chem. Abstracts**, 41, 38231, 1947.
93. Boulton A.J. **Heterocyclic Chemistry, Annual Reports B, The Chemical Society**, 75, 239, 1978.
94. Gant G.T., Meyers A.I. **Tetrahedron**, 50, 2297, 1994.
95. Lutomski K.A., Meyers A.I. Asymmetric Synthesis, Academic Press, Morrisson J.D. Ed. New York, USA, 213, 1984.
96. Haidukewych D., Meyers A.I. **Tetrahedron Letters**, 30, 3031, 1972.
97. Maryanoff B.E. Chemistry of Hetero-cyclic Compounds, J. Wiley, Turchi J. Ed., New York, USA, 45, 963, 1986.
98. Reuman M., Meyers A.I. **Tetrahedron**, 41, 837, 1985.
99. Rawson J.D., Meyers A.I. **J. Org. Chem.**, 56, 2292, 1991.
100. Rizzacasa M.A., Sargent M.V. **J. Chem. Soc. Chem. Commun.**, 278, 1991.
101. Meyers A.I., Smith R.K., Witten C.E. **J. Org. Chem.**, 44, 2250, 1979.
102. Meyers A.I., Shipman M. **J. Org. Chem.**, 56, 709, 1991.
103. Langlois Y., Dahuron N. **Tetrahedron Lett.**, 31, 7433, 1990.
104. Rein K.S., Gawley R.E. **J. Org. Chem.**, 56, 1564, 1991.
105. Kouklovsky C., Pouilhes A., Langlois Y. **J. Amer. Chem. Soc.**, 112, 6672, 1990.
106. Meyers A.I., Snyder E.S., Ackerman J.J.H. **J. Amer. Chem. Soc.**, 100, 8186, 1978.
107. Kelly T.R., Arvanitis A. **Tetrahedron Lett.**, 25, 39, 1984.
108. Cardillo G., Gentilucci L., Tolomelli A., Tomasini C. **Tetrahedron Lett.**, 38, 6953, 1997.
109. Galleotti N., Montagne C., Poncet J., Jouin P. **Tetrahedron Lett.**, 33, 2807, 1992.
110. Kato S., Hamada Y., Shioeri T. **Tetrahedron Lett.**, 27, 2653, 1986.
111. Lockhart M.I., Newton G.G.F., Abraham E.P. **Nature**, 173, 536, 1954.
112. White E.H., McCapra F., Field G.F., McElroy W.D. **J. Amer. Chem. Soc.**, 83, 2402, 1961.
113. Shiori T., Hamada Y. Studies in Natural Products Chemistry, Rahmani A.U. Ed., Elsevier, Amsterdam, Holland, 44, 83, 1989.
114. Lussin R.M., Ritter J.J. **J. Amer. Chem. Soc.**, 72, 5577, 1950.
115. Lambert R.F., Thompson G., Kristofferson C.E. **J. Org. Chem.**, 29, 3116, 1964.
116. Oda R., Kano M.O., Tokiura S., Misumi F. **Chem. Abstracts**, 57, 12453, 1962.
117. Mustafa A., Sallam M.M. **J. Org. Chem.**, 27, 2406, 1962.
118. Fry E.M. **J. Org. Chem.**, 14, 887, 1949.
119. Wipf P., Miller C.P. **J. Amer. Chem. Soc.**, 114, 10975, 1992.
120. Abd. El Samiik., Zakaria M.A.I., Ashmawy Mohamed I., Mellor J.M. **J. Chem. Soc. Perkin Trans.**, 1, 2517, 1998.
121. Suga H., Shi X., Fujieda H., Ibata T. **Tetrahedron Lett.**, 32, 6911, 1991.
122. Hope D., Schollkopf V. **Angew. Chem. Int. Ed. Engl.**, 9, 300, 1970.
123. Pressman B.C. **Ann. Rev. Biochem.**, 45, 501, 1976.
124. Hughey J.L., Knapp S., Schugar H. **Synthesis**, 489, 1980.
125. Whetstone R.R., Ballard S.A. US Pat., 2490393, 1941, **Chem. Abstracts**, 46, 102009, 1952.
126. Rohmand Haas Company US Pat., 2742453, 1956.
127. Li W.R., Joulle M.M. Studies in Natural Products Chemistry, Rahmani A.U. Ed., Elsevier, Amsterdam, Holland, 10, 241, 1992.
128. Thyrum P., Day A.R. **J. Med. Chem.**, 8, 107, 1965.
129. Chwala A. German Patent 704, 410, 1941, **Chem. Abstracts**, 36, 2091, 1942, US Pat., 2194419, 1940.
130. Benbasat N., Tsanev D. **Chem. Abstracts**, 60, 1581b, 1964.
131. The Dow Chemical Company "Ethylene Amines", Ed. The Lake-side Press, R.R. Donnelley & Sons Co., USA, 1959.
132. Le Perche P. **Janssen Chim. Acta**, 4, 3, 1986.
133. Maryanoff B.E. Heterocyclic Compounds 45, I. Turchi Ed., Interscience, New York, USA, 96, 31, 1986.
134. Meyers A.I., Hoyer D. **Tetrahedron Lett.**, 26, 4687, 1985.
135. Dood J.H., Jihua Guan, Schwender C.F. **Synth. Commun.**, 23, 1003, 1993.
136. Phillips A.P., Baltzly R. **J. Amer. Chem. Soc.**, 69, 200, 1947.
137. Lafargue P., Guenot P., Lellouche J.P. **Heterocycles**, 41, 947, 1995.
138. Sund C., Ylikoski J., Kwiatkowski M. **Synthesis**, 853, 1987.
139. Appel R. **Angew. Chem. Int. Ed. Engl.**, 14, 801, 1975.
140. McManus S.P., Carroll J.T., Grohse P.M., Pittman C.V. **Org. Prep. Proced.**, 1, 83, 1969.
141. Katsuki T., Sharpless K.B. **J. Amer. Chem. Soc.**, 102, 59, 1980.
142. Klunder J.M., Onami T., Sharpless K.B. **J. Org. Chem.**, 54, 1295, 1989.
143. Bongini A., Cardillo G., Orena M., Sandri S., Tomasini C. **J. Chem. Soc. Perkin Trans.**, 1, 1200, 1975.
144. Seebach D., Enders D. **Angew. Chem. Int. Ed. Engl.**, 14, 15, 1975.
145. Schmidt V., Zah M., Lieberknecht A. **J. Chem. Soc., Chem. Commun.**, 1002, 1991.
146. Lengters J., Van Dienst E., Thijs Zwanenburg B. **Rech. Trav. Chim. Pays Bas.**, 111, 1992.

147. Legraverend M., Huel C., Guilhem J., Bisagni E. **Carbohydrate Res.**, **228**, 21, 1992.
148. Shimugi M., Yoshioka H. **Heterocycles**, **27**, 2527, 1988.
149. Krimen L.L., Cota D.J. **J. Org. React.**, **17**, 213, 1969.
150. Schmidt V., Respondek M., Lieberknecht A., Werner J., Fischer P. **Synthesis**, 256, 1989.
151. Tsuge O., Kanemasa, Yamada T., Matsuda K. **J. Org. Chem.**, **52**, 2523, 1987.
152. Ortuno J.C., Langlois Y. **Tetrahedron Lett.**, **32**, 4491, 1991.
153. Teng M., Lauher J.W., Fowler F.W. **J. Org. Chem.**, **56**, 6840, 1991.
154. Marrero-Terrero A.L. Informes Técnicos de Resultados de Trabajo, (Instituto de Química Molecular). Orsay, Centro Nacional de la Investigación Científica, París, Francia, mayo-junio, 1994 y 1995.
155. Lerestif J.M., Bazureau J.P., Hamelin J. **Synlett**, 647, 1995.
156. Stambouli A., Chastrette M., Soufiaoui M., **Tetrahedron Lett.**, **32**, 1723, 1991.
157. Bougrin K., Bennani A.K., Tetouani S.F., Soufiaoui, M. **Tetrahedron Lett.**, **35**, 8373, 1994.
158. Oussaid B. **Synth. Commun.**, **25**, 659, 1995.
159. Marrero-Terrero A.L. **Synlett.**, 245, 1996.
160. Varma R. Microwave-Expedited Solventless Organic Reactions, in Microwave and High Frequency Heating. Principles and Chemical Applications. An Educational Approach, Editors Breccia A., Metaxas A.C., USA, 45, 1997.
161. Harvey A.F. Microwave Engineering. Academic Press, New York, USA, 1, 1963.
162. Whittaker A.G., Mingos D.M.P. **Microwave Power Electromagn. Energy**, **29**, 195, 1994.
163. Majetich G., Hicks R.J. **Microwave Power Electromagn. Energy**, **30**, 27, 1995.
164. Caddick S. **Tetrahedron**, **51**, 10403, 1995.
165. Dagani D. **Chem. Eng. News**, 26, 1997.
166. Abramovitch R.A. **Org. Prep. Proced. Int.**, **23**, 683, 1991.
167. Abramovitch R.A., Abramovitch D.A., Iyanar K., Tamarselvy K. **Tetrahedron Lett.**, **32**, 5251, 1991.
168. Baghurst D.R., Mingos D.M.P. **J. Chem. Soc. Dalton Trans.**, **1**, 1151, 1992.
169. Mingos D.M.P., Baghurst D.R. **Chemical Society Reviews**, **20**, 1, 1991.
170. Peterson E.R. 28th Microwave Symposium Proceedings, Montreal, Canada, 89, July, 1993.
171. Thuerg J. Microwaves Industrial, Scientific and Medical Applications, Artech House Inc., MA, USA, 1992.
172. Chen S.T., Chiou S.H., Chu Y.H., Wang R.T. **Int. J. Peptide Protein Res.**, **30**, 572, 1987.
173. Gedye R., Smith F., Westaway K., Ali H., Baldisera L., Laberge L., Rousell J. **Tetrahedron Lett.**, **27**, 279, 1986.
174. Giguere R.J., Bray T.L., Duncan S.M., Majetich G. **Tetrahedron Lett.**, **27**, 4945, 1986.
175. Strauss C.R., Trainor R.W. Aust. **J. Chem.**, **48**, 1665, 1995.
176. Berteaud J.A., Delmotte M. **La Recherche**, **24**, 286, 1993.
177. Hamelin J., Preparación de Muestras en Síntesis Orgánica Asistidas por Microondas, Jornada Científica PROLABO, París, 23 de octubre, 1997.
178. Loupy A. Efectos Específicos de Microondas en Síntesis Orgánica. Racionalización y Aplicaciones, Conferencias Científicas, La Habana, Cuba, enero, 1999.
179. Gasgnier M., Curso de Formación Permanente, Instituto de Química Molecular, Orsay, París, Francia, 15 de junio, 1994.
180. Petit A.M., Síntesis Orgánica Bajo Microondas, Jornada Científica PROLABO, París, 23 de octubre, 1997.
181. Abenhaim. D., Diez-Barra. E., De la Hoz, Loupy A., Sánchez-Migallón. A. **Heterocycles**, **38**, 793, 1994.
182. Guibé-Jampel E., Rousseau G. **Tetrahedron Lett.**, **28**, 3563, 1987.
183. Colton D., Monk P. **SIAM J. Appl. Math.**, **58**, 926, 1998.
184. Paré M., "Las Técnicas de Extracción Asistidas por Microondas (MAP™), Semana Annual de la Química Extractiva, Environmental Technology Centre, Ontario, Canadá, 1993.
185. Cablewski T., Faux A.F. Strauss C.R. **J. Org. Chem.**, **59**, 3408, 1994.
186. Jacquault, P. 0549495A1, Patente Europea, PROLABO, fr. 2312.91 Fr 9116286.
187. Giguere R.J. Organic Synthesis, Theory and Application, JAI Press Inc., London, 1, 1989.
188. Gedye R.N., Smith. F.E., Westaway K.C. **Can. J. Chem.**, **B6**, 17, 1988.
189. Loupy A. Síntesis Asistida por Microondas, Conferencias Científicas, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, La Habana, Cuba, noviembre, 1996.
190. Balogh M., Laszlo P. Organic Chemistry Using Clays, in Reactivity and Structure Concepts in Organic Chemistry, Eds. Hafner K., Rees C.W., Trost B.M., Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 29, 1993.
191. Eleko P., Toma S. Chemické List, 1058-87, 1987.
192. Loupy A. Síntesis Orgánica en Condiciones no Clásicas, Curso de Formación Permanente, Instituto de Química Molecular, Orsay, París, Francia, noviembre, 1995.
193. Patil. D., Mutsuddy B., Garard R.J. **Microwave Power Electromagn. Eng.**, **27**, 49, 1992.
194. Landry C.C., Barron A.R. **Science**, **260**, 1653, 1993.
195. Kim Y., Yong Y.Y. **Mater. Res. Soc. Symp.**, **347**, 507, 1994.
196. Loupy A., Bram G., Sansoulet J. **New J. Chem.**, **16**, 233, 1992.
197. Galema S.A. **Chem. Soc. Reviews**, **26**, 233, 1997.
198. Varma R.S., Naickerk. P. **Molecules Online**, **2**, 94, 1998.
199. Varma R.S. **Am. Ceramic Soc.**, **80**, 357, 1997.
200. Varma R.S. **J. Chem. Soc. Perkin Trans.**, **1**, 999, 1993.
201. Villemin D., Benoit M. **J. Chem. Research**, (S) 146, 1994.
202. Varma R.S. **Tetrahedron Lett.**, **38**, 1721, 1997.
203. Pérez R.E., Marrero-Terrero A.L., Pérez R., Autié M.A. **Tetrahedron Lett.**, **36**, 1779, 1995.
204. Varma R.S. **Tetrahedron Lett.**, **38**, 4337, 1997.
205. Varma R.S. **Tetrahedron Lett.**, **54**, 6293, 1998.
206. Marrero-Terrero A.L., Loupy A., Petit A., Milián V., Campañá H. Pat.Cub. RPI 105/95, 1995.