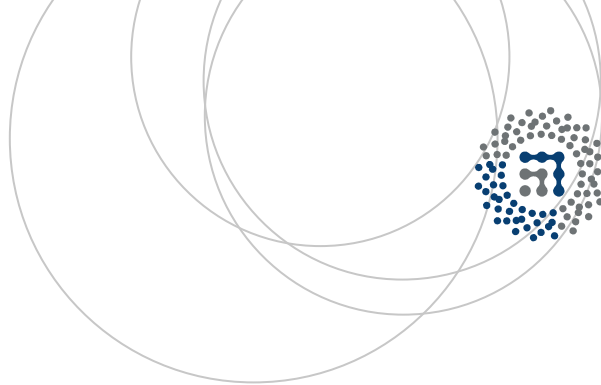


eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea



ZTF-FCT

Zientzia eta Teknologia Fakultatea
Facultad de Ciencia y Tecnología



Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado

Kimika Gradua / Grado en Química

Un nuevo método basado en la radiación microondas aplicado a la etapa de descarboxilación de la síntesis malónica

Egilea/Autor:

Itziar Beitia Ruiz

Zuzendaria/Director/a:

M. Isabel Moreno Benítez e Imanol Tellitu Kortazar

Leioa, 2014ko ekainaren 24a /Leioa, 24 de junio de 2014

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN QUÍMICA

UN NUEVO MÉTODO BASADO EN EL EMPLEO DE RADIACIÓN MICROONDAS APLICADO EN LA ETAPA DE DESCARBOXILACIÓN DE LA SÍNTESIS MALÓNICA.

MEMORIA PRESENTADA POR ITZIAR BEITIA RUIZ

FECHA DE MATRICULACIÓN Y DEFENSA: Junio/ Julio 2014.

DIRECTOR/A: M. ISABEL MORENO BENITEZ E IMANOL TELLITU KORTAZAR

DEPARTAMENTO: QUÍMICA ORGÁNICA II

LISTA DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.

ADMasa	Arilmalonato descarboxilasa
ADP	Adenosín difostato
ATP	Adenosín trifosfato
Bn	bencilo
c	cuadruplete
cat	Catalizador
d	doblete
DEPT	Distorsion Enhancement by Polarization Transfer
DHPM	3,4-dihidropirimidin-2-ona
DMSO	Dimetilsulfóxido
E	Electrófilo
ee	Exceso enantiomérico
EDDA	Diacetato de etilenediamonio
Eq	Equivalente(s)
Et	Etilo
Et ₃ N	Trietilamina
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
h	Hora(s)
H _{arom}	Hidrógeno aromático
HFIP	Hexafluoroisopropanol

HMPA	Hexametilfosforamida
Hz	Herzios
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
m	Multiplete
MCR	Reacción multicomponente
Me	Metilo
MeOH	Metanol
mg	Miligramo(s)
mL	Mililitro(s)
mmol	Milimol(es)
MW	Microondas
Nu	Nucleófilo
°C	grado(s) centígrado(s)
pág	Páginas
Ph	Fenilo
Pi	Fósforo inorgánico
PIFA	[Bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno
PLE	Estereasa de hígado de cerdo
PPL	Lipasa de pancreática porcina
ppm	partes por millón
Pr	Propilo
PTC	Transferencia de fase

RMN	Resonancia magnética nuclear
S _E Ar	Sustitución electrófila aromática
T	Temperatura
t	Tiempo
t	Triplete
T _{amb}	Temperatura ambiente
t-Bu	Terc-butil
THF	Tetrahidrofurano

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.	1
1.1. COMPUESTOS 1,3-DICARBONÍLICOS. METILENOS ACTIVOS.	1
1.1.1. Reacción de Knoevenagel	2
1.1.2. Reacciones multicomponentes (MCRs).....	4
1.1.3. Síntesis malónica.....	7
Alquilación y arilación de ésteres malónicos:.....	7
Obtención de mono y diácidos malónicos. Hidrólisis.....	10
Descarboxilación.....	12
1.1 OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO.	17
2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	19
2.1. MONOHIDRÓLISIS.....	19
2.2. OPTIMIZACIÓN DE LA ETAPA DE DESCARBOXILACIÓN. OBTENCIÓN DEL MONOÉSTER 3A	21
2.2.1. Optimización de la variable temperatura.	22
2.2.2. Optimización de la variable tiempo.	22
2.3. APLICACIÓN DE LAS CONDICIONES SELECCIONADAS A DIFERENTES COMPUESTOS.	29
3. PARTE EXPERIMENTAL	35
3.1. CONSIDERACIONES GENERALES.....	35
3.1.1. Experimentos con microondas	35
3.1.2. Control de temperatura.....	35
3.1.3. Espectroscopía.....	35
3.2. PREPARACIÓN DE LOS MONOÁCIDOS 2A-C	35

3.3. PREPARACIÓN DE LOS MONOÉSTERS 3A-C	37
3.3.1. Descarboxilaciones mediante microondas.	37
3.3.2. Pruebas térmicas.....	38
4. CONCLUSIONES	40
ANEXO. COLECCIÓN DE ESPECTROS.	41
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	47

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. COMPUESTOS 1,3-DICARBONÍLICOS. METILENOS ACTIVOS.

Los compuestos 1,3-dicarbonílicos son uno de los bloques sintéticos más utilizados a lo largo de la historia de la síntesis orgánica. Esto se debe a sus múltiples centros de reactividad: dos centros reactivos electrófilos y hasta cinco centros nucleófilos, como se puede ver en la Figura 1, que permiten realizar infinidad de secuencias de reacciones para generar moléculas complejas.¹

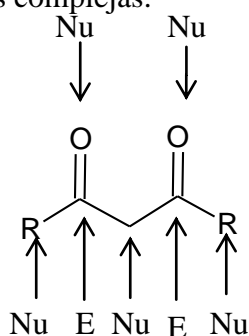


Figura 1. Centros reactivos de los compuestos 1,3-dicarbonílicos.

Se conoce un gran número de reacciones para esta familia de compuestos pero en este texto nos vamos a centrar en estudiar tres casos especialmente característicos por el potencial sintético que proporcionan, y que están muy relacionados con el hecho de que los hidrógenos de la agrupación metilénica son especialmente ácidos. Por ejemplo, el pKa de estos protones, en el caso del malonato de dietilo es de 13 unidades, mientras que el de su éster simple es de 24.² Esta notable diferencia en la acidez se explica fácilmente por la diferente estabilidad de los aniones enolatos correspondientes para los que la deslocalización de carga por resonancia está más extendida en el primer caso (Figura 2).

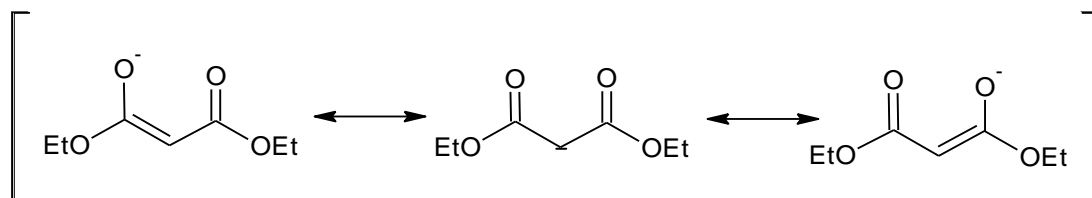
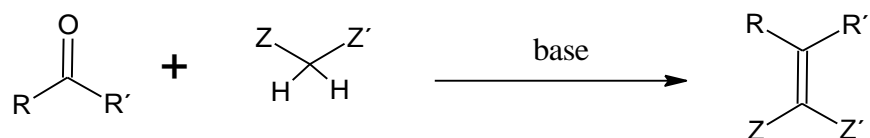


Figura 2. Representación de las formas resonantes del anión enolato malonato de dietilo.

Las reacciones más conocidas que se aprovechan de esta característica estructural son, probablemente, la reacción de Knoevenagel, la síntesis malónica y acetilacética y un buen número de reacciones multicomponente, para los que haremos unos comentarios particulares en los siguientes apartados.

1.1.1. Reacción de Knoevenagel

Se conoce como reacción de Knoevenagel la reacción de condensación entre un aldehído o cetona con un compuesto que posea metilenos activos en presencia de base suave. El resultado es la formación de compuestos alquilidén o bencilidén-dicarbonílicos, o análogos, como se muestra en el Esquema 1.³



Esquema 1. Reacción general de Knoevenagel.

Los compuestos que poseen metilenos activos son aquellos que contienen sustituyentes electroattractores (Z, Z'). En la Figura 3 recogen los algunos de los compuestos más comunes, que cumplen estas características, entre los que podemos encontrar compuestos lineales como los malonatos, cianoacetatos y acetilacetona pero también podemos ver compuestos cíclicos tales como 1,3-ciclohexadionas, ácidos de Meldrum, ácidos barbitúricos, azepanedionas y 4-hidroxicumarinas.

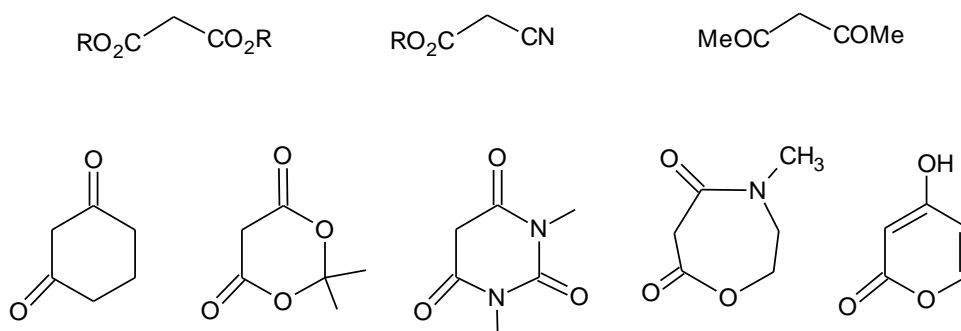
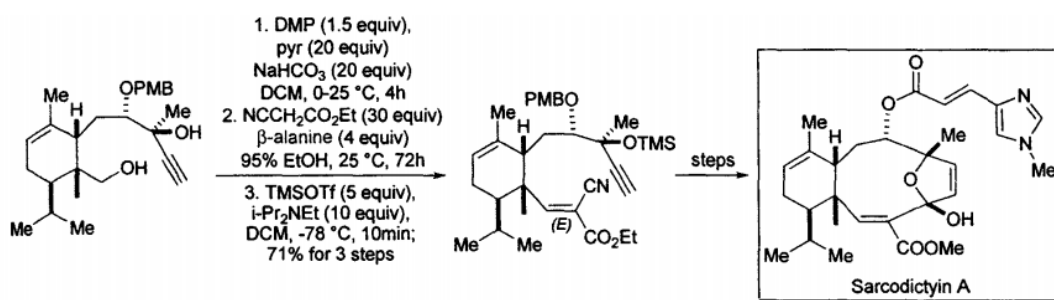


Figura 3. Ejemplos de sustratos dicarbonílicos adecuados para la reacción de Knoevenagel.

Se pueden encontrar infinidad de ejemplos de síntesis de moléculas de cierta complejidad en las que se incorpora una reacción de Knoevenagel en alguno de los pasos sintéticos. Uno de ellas es la síntesis de sarcodictina A, un diterpenoide tricíclico de origen marino que estructuralmente presenta un ciclo de diez miembros característicos. La reacción de Knoevenagel empleando cianoacetato de etilo es clave en su construcción como se puede observar en el Esquema 2.⁴

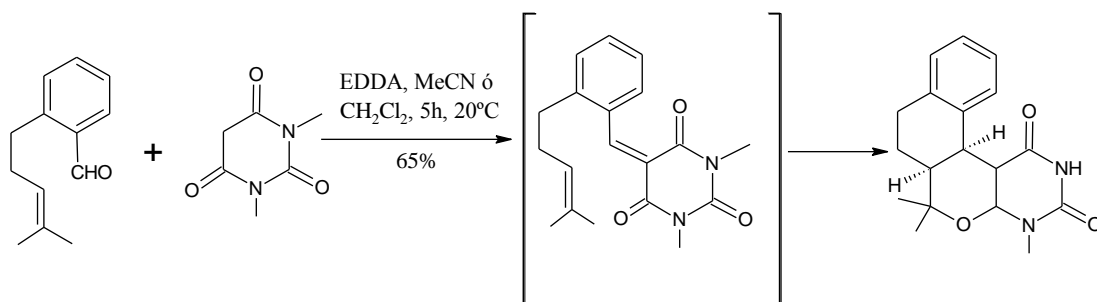


Esquema 2. Formación del ciclo de diez miembros en la síntesis de la sarcodictina A.

Hay varias razones que hacen de la reacción de Knoevenagel una de las reacciones sintéticas de mayor alcance, como pueden ser las condiciones suaves que requiere, su simplicidad y bajo coste de los sustratos de partida. Además, los productos que se obtienen mediante esta reacción son altamente reactivos, debido a la baja energía de sus orbitales LUMO. Esto permite que esta reacción se pueda combinar con otras reacciones clásicas para dar reacciones dominó o reacciones de múltiples componentes muy eficientes, MCRs, de las que hablaremos en el siguiente apartado.⁵

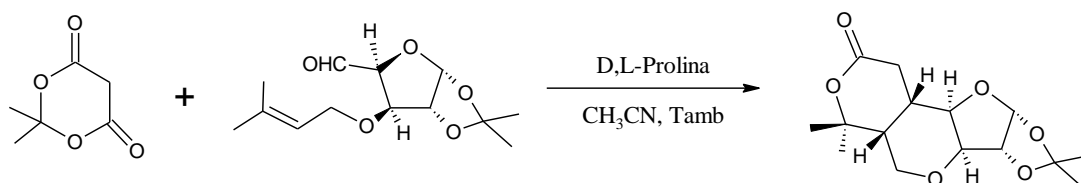
Antes de estudiar los ejemplos de las reacciones dominó es conveniente definir las. Las reacciones dominó son procesos de formación de dos o más enlaces bajo las mismas condiciones de reacción y en los que la posterior transformación tiene lugar a través de las nuevas funcionalidades formadas.⁶

Una de las reacciones dominó basadas en la reacción de Knoevenagel más conocidas es la denominada Donimó-Knoevenagel Hetero-Diels-Alder estudiada por Tietze. En el Esquema 3 podemos ver un ejemplo de reacción Donimó-Knoevenagel Hetero-Diels-Alder donde se parte de un derivado 1,3-dicarbonilo y un dienófilo que contiene un aldehído.⁷



Esquema 3. Ejemplo de reacción dominó.

A partir de la reacción original de Tietze, e incorporando las modificaciones adecuadas, se han descrito rutas sintéticas para multitud de compuestos como por ejemplo la síntesis de perhidrofuro[3,2-b]piran-5-onas utilizando un EDDA como catalizador, o reacciones Knoevenagel/Hetero-Diels-Alder/Elimination catalizadas por prolina. En la Esquema 4 se muestra la primera reacción Knoevenagel/Hetero-Diels-Alder/Elimination catalizada por prolina.⁶



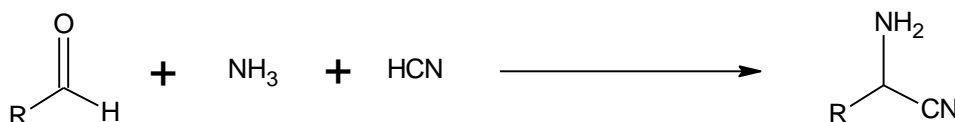
Esquema 4. Síntesis furo-piranona catalizada por prolina.

1.1.2. Reacciones multicomponentes (MCRs).

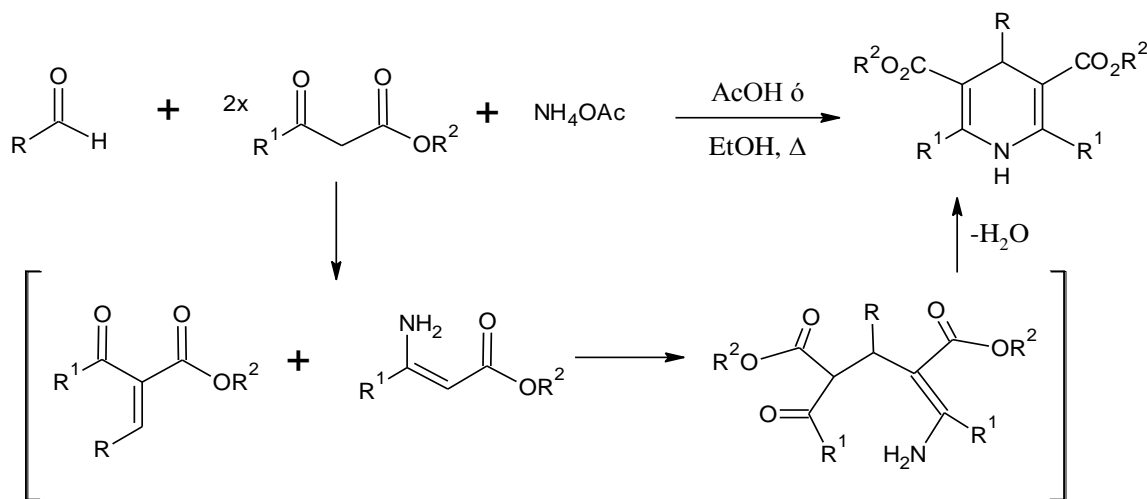
Los compuestos 1,3-dicarbonílicos son uno de los sintones más atractivos para ser incorporados a diferentes MCRs dirigidas a la síntesis de infinidad de heterociclos y otras moléculas potencialmente bioactivas, y para la realización de síntesis completas de moléculas complejas.³

Las MCRs han sido una gran revolución en la síntesis orgánica contemporánea ya que ésta no sólo tiene como objetivo sintetizar nuevos compuestos, sino que enfatiza sintetizar nuevos compuestos de una forma eficiente, es decir, realizando secuencias sostenibles y rentables. Esto significa que no sólo se busca la posibilidad de obtener reacciones con rendimientos superiores y mejor selectividad, sino que también se busca obtener menores tiempos de reacción, gasto energético, recursos humanos, desechos etc.^{3,8,9}

La primera MCR fue publicada por Strecker en 1850 para la síntesis α -aminonitrilos (Esquema 5), pero no fue hasta 1882 cuando Hantzsch publicó el primer trabajo basado en MCR con compuestos 1,3-dicarbonílicos.¹⁰ Hantzsch dio los primeros pasos en el mundo de la MCR mediante el desarrollo de una reacción entre cuatro componentes que derivó en la formación de compuestos 1,4-dihidropiridinas (1,4-DHPs). Esta reacción se basa en la combinación de un aldehído, un beta-cetoéster y acetato amónico (Esquema 6).

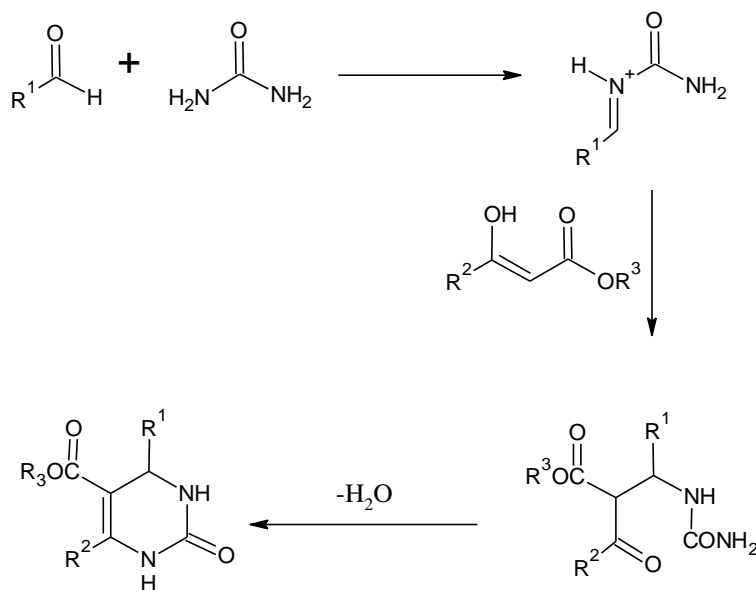


Esquema 5. Reacción de Strecker para la síntesis de aminoácidos.



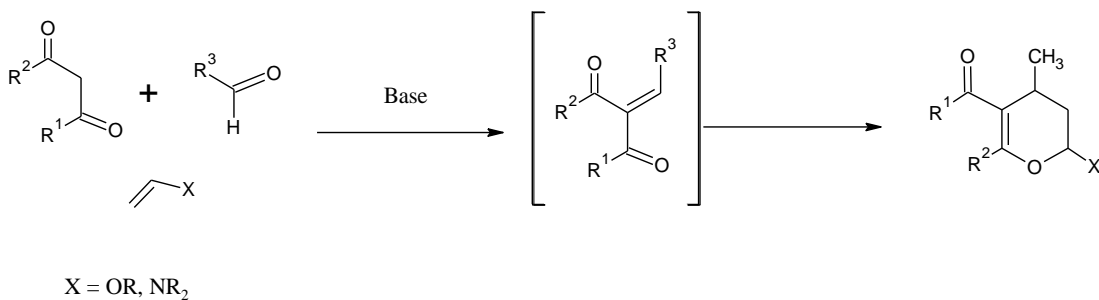
Esquema 6. Reacción de Hantzsch.

Otro de los primeros trabajos en este campo fue el de Biginelli en 1893, que se basa en una reacción entre urea o tiourea, un derivado 1,3-dicarbonílico y un aldehído para formar 3,4-dihidropirimidin-2-onas o -tionas (DHPMs) como se muestra en el Esquema 7.¹¹ Sin embargo, hubo que esperar hasta 1990 para que lo grupos de Enders y Tietze advirtieran del gran potencial sintético de estos compuestos.¹²



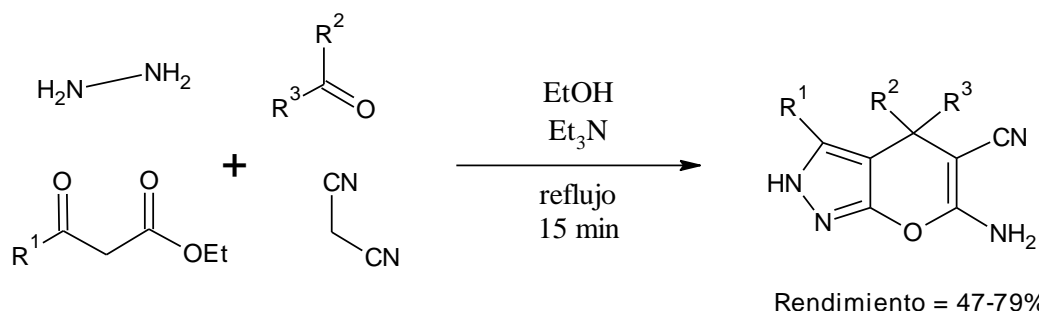
Esquema 7. Reacción de Biginelli

Como se ha adelantado en el apartado anterior existe un número importante de MCRs basadas en la reacción de Knoevenagel. Ya se ha mencionado algún ejemplo de reacciones dominó, también podemos encontrar reacciones dominó de más de dos componentes. En el Esquema 8, donde se puede observar un ejemplo genérico de este tipo de reacciones.⁷



Esquema 8. Reacción Dominó-Knoevenagel Hetero-Diels-Alder.

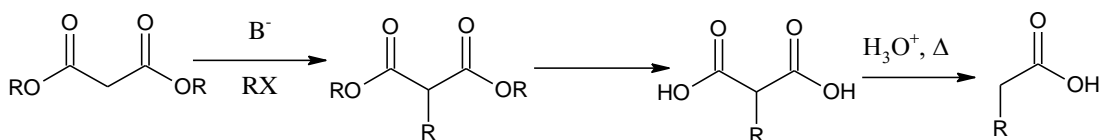
Otra secuencia conocidas es la combinación de aquella con una adición tipo Michael. Una de las más recientes es una secuencia Knoevenagel-Michael-oxa-ciclación para la formación de bis-heterociclos (Esquema 9).¹³



Esquema 9. Síntesis de dihidro-piranopirazol sustituidos.

1.1.3. Síntesis malónica.

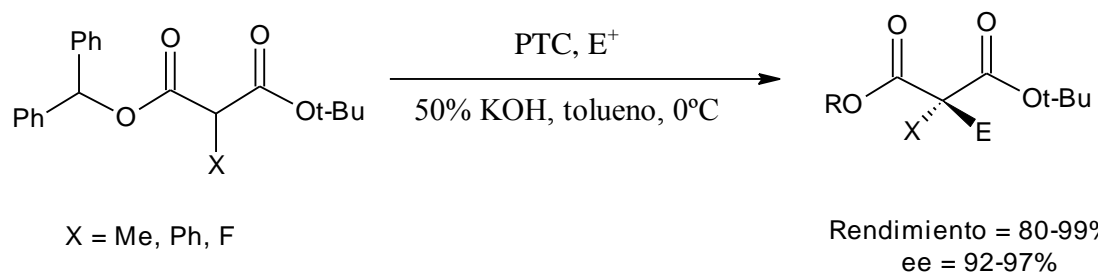
Los malonatos son diésteres muy empleados como punto de comienzo para la síntesis de un importante número de compuestos biológicamente activos y productos farmacéuticos.¹⁴ La síntesis malónica es uno de los recursos más versátiles para la obtención de estos productos que comparten el fragmento estructural de un ácido acético α -sustituido. Se trata de un conjunto combinado de reacciones que, partiendo de un éster malónico, abarcan una etapa de alquilación o arilación, seguida de una hidrólisis de los grupos ésteres y la descarboxilación del mismo (Esquema 10).^{14,15}



Esquema 10. Etapas de la síntesis malónica.

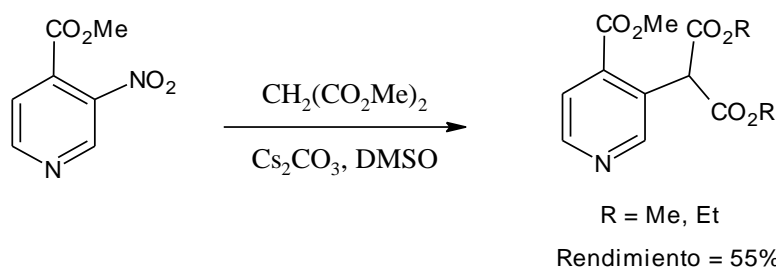
Alquilación y arilación de ésteres malónicos:

La alquilación es la primera etapa de la síntesis malónica. La alquilación clásica se realiza a través de la formación de un anión enolato y el ataque del mismo por un electrófilo alquílico, normalmente haluros de alquilo o análogos. Recientemente, se han publicado algunos trabajos sobre nuevos métodos sintéticos de ésteres α -monoalquilmalonamida –como alternativa más elaborada a simples malonatos– mediante la α -monoalquilación catalítica por transferencia de fase (PTC) para la obtención de productos enantioméricamente enriquecidos y con altos rendimientos.¹⁶ Sin embargo, la dialquilación de estos productos da rendimientos y enantioselectividades menores. Esta estrategia también se ha aplicado a la α -monoalquilación directa de malonatos bajo condiciones PTC obteniendo bloques sintéticos de interés (Esquema 11).¹⁶



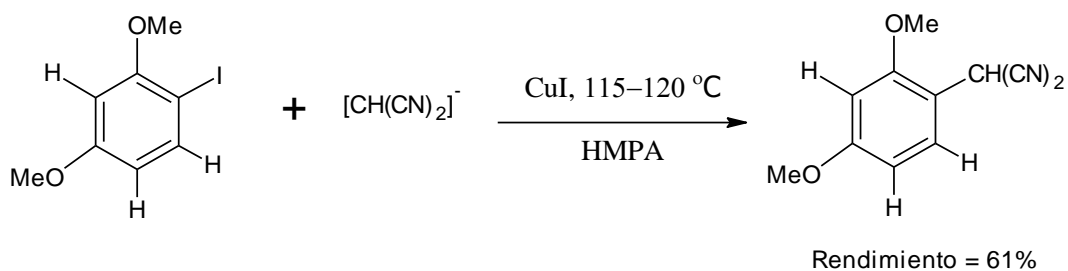
Esquema 11. α -alquilación de malonatos mediante PTC.

En cuanto a los procesos de arilación, la sustitución nucleófila aromática con arenos fuertemente desactivados y la catálisis metálica, usando generalmente sales de cobre y paladio,¹⁷ son, probablemente, las vías más empleadas con tal fin. A modo de ejemplo, del primer caso, se muestra la reacción con un nitropiridin-derivado como sustrato de partida para la arilación de malonatos (Esquema 12).¹⁸



Esquema 12. Arilación de ésteres malónicos a partir de 3-nitropiridil carboxilato.

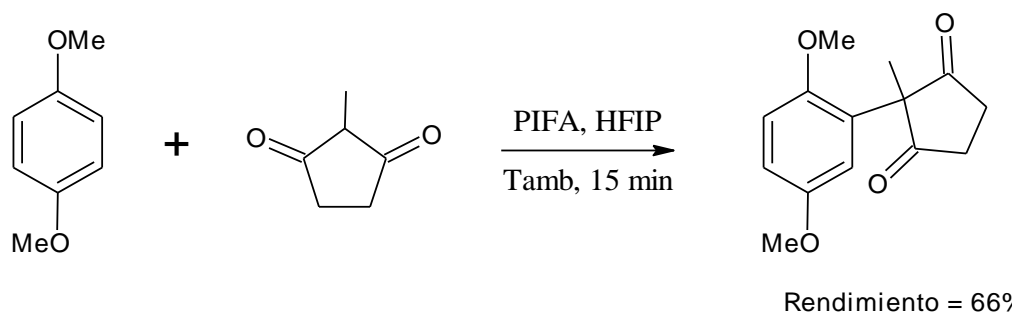
De modo análogo a los malonatos, la alquilación de malononitrilos contribuye a complementar la versatilidad de la estrategia que estamos comentando, si bien, las primeras rutas publicadas sobre la correspondiente reacción con haluros de arilo requerían transformaciones tales como la deshidratación de arilmaloamidas, lo que supone múltiples inconvenientes tales como la disponibilidad limitada del material de partida, obtención de productos secundarios o los bajos rendimientos. Por ello, se han estudiado diferentes vías alternativas para poder evitar estos inconvenientes. En 1983 Suzuki publicó la arilación del anión del malononitrilo con haluros de arilo no activados mediante la catálisis de cobre (I), que permitió realizar la reacción en una sola etapa y bajo condiciones más suaves de las requeridas en los métodos anteriores (Esquema 13).¹⁹



Esquema 13. Arilación de malonitrilos mediante catálisis de cobre(I).

En cuanto a catálisis mediada por Pd(II), α -arilación de compuestos carbonílicos, que explota el carácter electrofílico de las especies de Pd (II), ha surgido como una metodología sintética muy potente.²⁰

A diferencia de opciones mencionadas anteriormente, la arilación con sustratos aromáticos electrónicamente enriquecidos puede llevarse a cabo con reactivos de yodo hipervalente en ausencia de catalizadores metálicos. La ventaja de estos reactivos es su baja toxicidad, fácil accesibilidad y manejo.²¹ Uno de los compuestos de yodo hipervalente más utilizado para realizar arilaciones es el [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (PIFA). En el Esquema 13 se muestra la utilización de PIFA para la arilación de un compuesto 1,3-dicarbonílico mediante sustitución nucleófila aromática (Esquema 14).²²



Esquema 14. Arilación de un compuesto β -dicarbonílico monosustituido mediante PIFA.

Obtención de mono y diácidos malónicos. Hidrólisis.

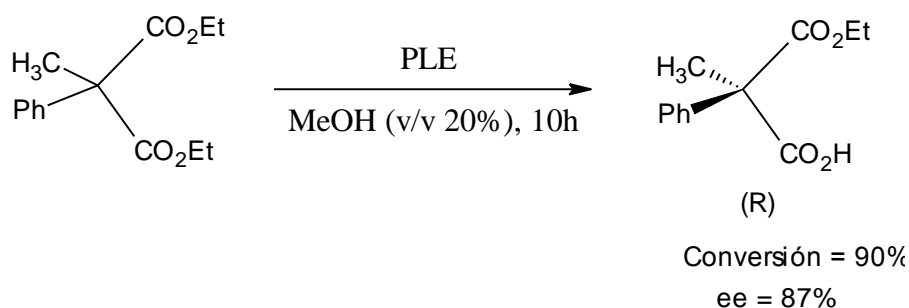
Tras la alquilación o arilación, la siguiente etapa en la síntesis malónica implica la hidrólisis a los correspondientes ácidos carboxílicos (Esquema 15).²³



Esquema 15. Reacción general de hidrólisis.

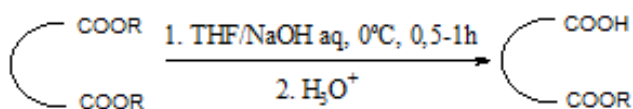
Para enriquecer las posibilidades sintéticas de la ruta malónica, se han explorado diferentes alternativas a la clásica hidrólisis en medio básico, que rinde el correspondiente ácido malónico. Así, en las últimas décadas se ha estudiado la monohidrólisis asimétrica, es decir, la desimetrización de estas moléculas proquirales (monosustituidas o diferentemente sustituidas) para conducir a uno de los dos enantiómeros mayoritariamente. El interés por estos compuestos se debe a que los monoésteres malónicos ópticamente activos –una vez descarboxilados– son unos productos intermedios clave en la industria farmacéutica.²⁴

Un número importante de los procesos recogidos en la bibliografía dedicados a este fin realizan las reacciones mediante catálisis enzimática, biocatalizadores muy específicos, algunos no son comerciales, por lo que resulta necesaria su extracción de organismos vivos.²³ Uno de los grupos de enzimas más comunes utilizados como catalizadores de estas reacciones son las esterasas, como es el caso de las de hígado de cerdo (PLE), que en condiciones suaves conducen a un monoácido quiral con una conversión alta (Esquema 16).^{24, 25} También se pueden encontrar referencias de reacciones de hidrólisis mediadas por el enzima PPL, α -chimotripsina o lipasa *Candina antarctica* de tipo B, todos ellos trabajando en medio acuoso.²⁶ Sin embargo, una gran limitación de la catálisis enzimática es que en muchos casos no es fácil predecir ni el grado de reactividad ni el resultado estereoquímico de dichos procesos.



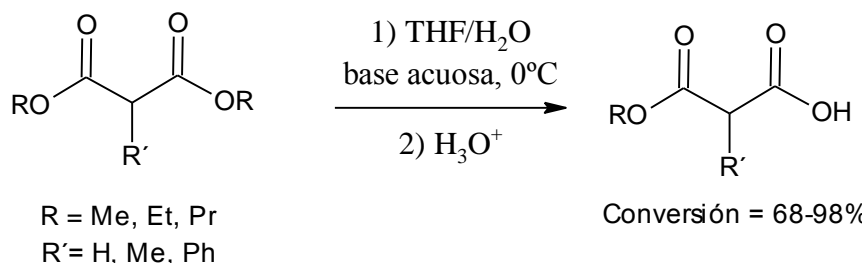
Esquema 16. Hidrolisis mediada por esterasas de hígado de cerdo

Por otro lado, también se conocen reacciones de monohidrólisis química, en ausencia de enzimas, aunque los ejemplos son más escasos. Niwayama publicó un método eficaz para la monohidrólisis de diésteres simétricos en medio básico acuoso. En el Esquema 17 se muestra un ejemplo genérico.^{23,27}



Esquema 17. Monohidrólisis de diésteres simétricos

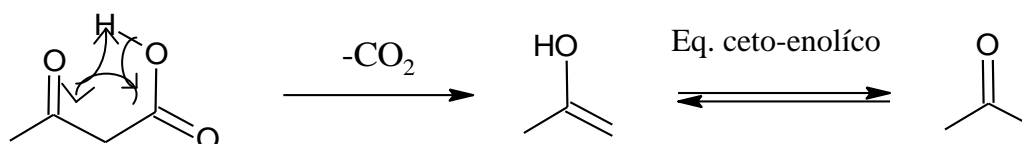
El grupo de Niwayana obtuvo una alta selectividad en 1,2-diésteres cíclicos en los que los grupos carbonilo se encontraban próximamente localizados. Explicaron este hecho remarcando la gran importancia de las interacciones electroestáticas atractivas entre los dos grupos carbonilo. Además consiguieron extrapolar este método a diésteres que no tuvieran necesariamente esta conformación ideal. Así, realizaron hidrólisis químicas en una gran gama de malonatos obteniéndose unas buenas conversiones como se muestra en el Esquema 18.²⁷



Esquema 18. Monohidrólisis selectiva de alquil malonatos.

Descarboxilación.

La inestabilidad térmica de los ácidos malónicos es muy conocida y su descarboxilación es un procedimiento sintético muy utilizado. En la Esquema 19 se muestra el mecanismo de descarboxilación.²⁸



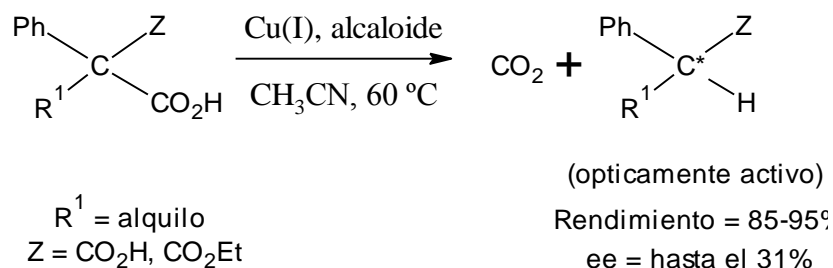
Esquema 19. Mecanismo de descarboxilación térmica de un beta-cetoéster.

La descarboxilación se puede inducir de diferentes maneras. El procedimiento tradicional incluye calentamiento convencional a temperaturas que pueden llegar hasta los 250 °C.²⁹ Las altas temperaturas requeridas representan obvios inconvenientes, especialmente los relacionados con la sensibilidad térmica de ciertos grupos funcionales, lo cual limita el uso general de este procedimiento.

La utilización de catalizadores de cobre (I) o cobre (II), en disolventes polares o neutros, o el empleo de catalizadores de paladio, ha permitido, por un lado, disminuir las temperaturas requeridas y el tiempo de reacción, así como la obtención de rendimientos significativamente mayores a los obtenidos por el calentamiento tradicional.³⁰

Por otro lado, se ha abierto un nuevo campo de investigación en lo referido a realizar descarboxilaciones asimétricas, lo que permite la síntesis de compuestos enantioméricamente enriquecidos. El primer ejemplo lo publicó en 1904 Marckwald, pero no fue hasta mucho después cuando realmente llamaron la atención del sector químico. En la década de los setenta y ochenta se desarrollaron reacciones enantioselectivas catalizadas por metales. Las cantidades estequiométricas del compuesto metálico requeridas en un principio fueron aminoradas en 1987 por Maumy quien incorporó por primera vez catalizadores de cobre(I) y cinchodina para promover la descarboxilación de un compuesto monoalquilado (Esquema 20).³¹ Aunque más tarde Brunner y su equipo realizaron ensayos con CuCl y Cu_2O , obteniendo enormes diferencias en los resultados, lo que demostró que el Cu(I) no

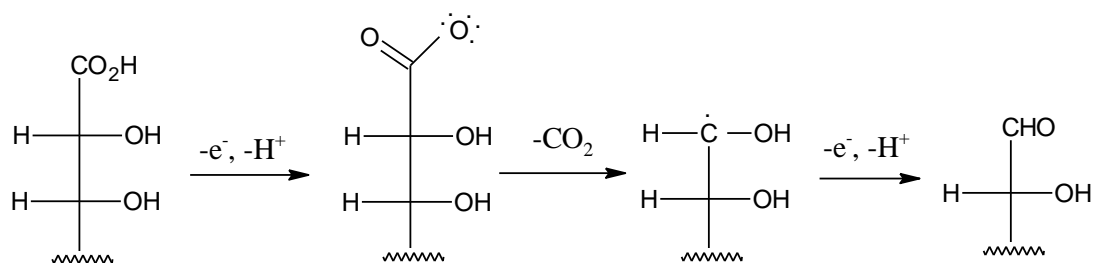
actúa como catalizador. Las diferencias obtenidas en los resultados las achacaron a la diferencia de basicidad de los aniones, concluyendo así que la basicidad de los aniones afecta a la catálisis de la reacción.^{32, 33}



Esquema 20. Descarboxilación de compuestos monoalquilados por catálisis metálica.

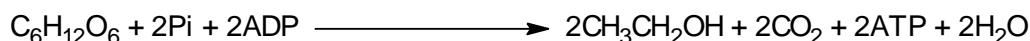
En los últimos años la organocatálisis está abarcando un número creciente de procesos entre los que también se encuentra la descarboxilación asimétrica. Se conoce como organocatálisis a la aceleración de reacciones químicas por compuestos orgánicos libres de metales que se encuentran en cantidades subestequiométricas. Las reacciones catalizadas por enzimas libres de metales en organismos vivos fueron la base para poder realizar posteriormente reacciones organocatalizadas en el laboratorio.³⁴

Las descarboxilaciones enzimáticas también están presentes en diferentes rutas metabólicas, como es el caso de las ocurridas en la respiración celular y en la fermentación. En la respiración celular la descarboxilación oxidativa ocurre en la etapa previa al ciclo de Krebs, donde el piruvato se descarboxila para poder entrar a la mitocondria para incorporarse al ciclo de Krebs (Esquema 21).³⁵



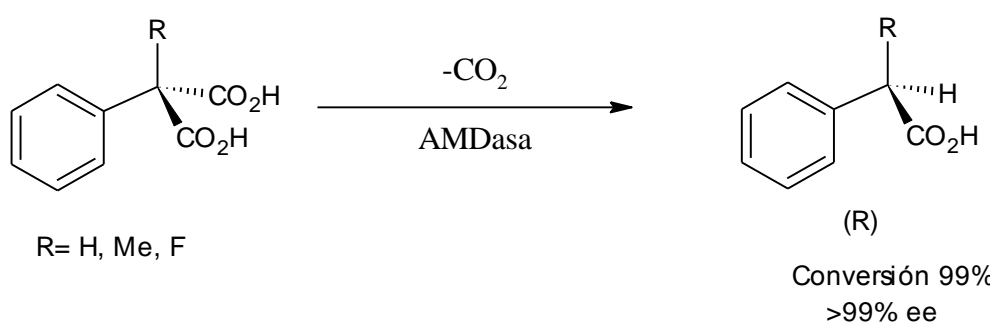
Esquema 21. Mecanismo de la descarboxilación oxidativa.

En la fermentación alcohólica, la glucosa se descarboxila para dar como producto etanol y adenosin trifosfato (Esquema 22).³⁵



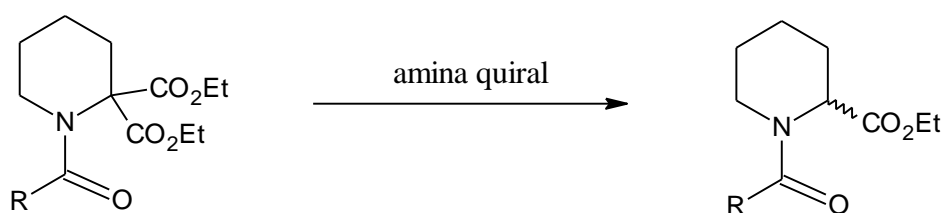
Esquema 22. Descarboxilación del piruvato.

Fuera del medio celular, los químicos podemos usar enzimas en un amplio rango de temperaturas y medios de reacción. Así, la literatura muestra ejemplos de reacción mediadas por catálisis enzimáticas tales como la arilmalonato descarboxilasa (AMDasa). Este enzima cataliza la reacción de descarboxilación de α -aril- α -metilmalonatos obteniendo así ácidos α -arilacéticos ópticamente activos (Esquema 23).³⁶



Esquema 23. Síntesis de ácidos α -arilacéticos mediante descarboxilación catalizada por AMDasa.

Por otro lado, se puede encontrar una amplia gama de compuestos orgánicos libres de metales utilizados como catalizadores por ejemplo los alcaloides de cinchona son utilizados en la descarboxilación de malonil pipercolatos como se muestra en el Esquema 24.³⁴



Esquema 24. Descarboxilación asimétrica de malonil pipercolatos catalizada por alcaloides de cinchona.

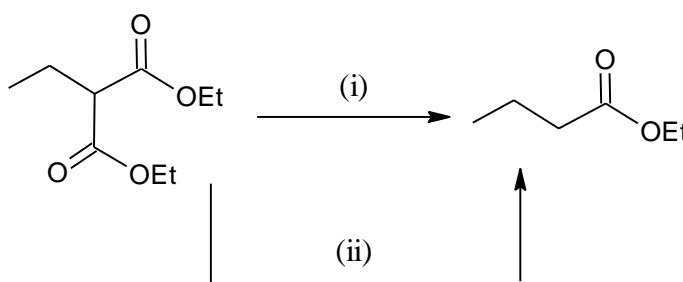
En las últimas décadas se han desarrollado reacciones en cadena denominadas reacciones “one pot”. Estas reacciones son sucesivas reacciones de creación o ruptura de enlaces que tienen lugar en el mismo reactor y bajo las mismas condiciones de reacción evitando así tener que realizar elaboraciones y

purificaciones entre las etapas de la reacción global. Para poder llevar a cabo estas secuencias de reacciones normalmente se requiere la utilización de catalizadores enzimáticos.

Las reacciones “one pot” catalizadas por enzimas son frecuentemente empleadas para realizar secuencias de reacción de hidrólisis y descarboxilación. La secuencia de hidrólisis y descaboxilación catalizada por enzimas estearasas conducente a la obtención de productos enantioméricamente enriquecidos es posible.³⁷

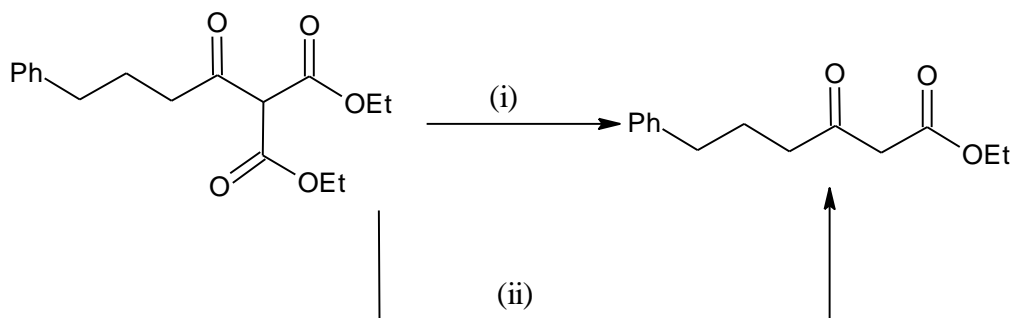
Además de la descarboxilación convencional, se conoce otra variante de esta reacción llamada descarboxilación Krapcho. Esta reacción se basa en la descarboxilación de un éster sin la necesidad de una hidrólisis previa. El éster debe contener un grupo aceptor de electrones en la posición beta. Así, algunos de estos grupos pueden ser β -cetoésteres, ésteres de ácido malónico, α -cianoésteres, o α -sulfonilésteres.

La primera reacción de este tipo fue publicada en 1967, la descarboxilación de derivados malonatos monoalquilados catalizada por cianuro. Posteriormente este protocolo se modificó dando lugar a la utilización de DMSO húmedo como disolvente sin necesidad de utilizar cianuro. En el Esquema 25 se muestran las condiciones Krapcho originales.³⁸



Esquema 25. Reactivos y condiciones: i. NaCN (2 eq), DMSO, 160 °C, 4 h, 80%.
ii. DMSO-H₂O, Δ , 16 h, 80%.

Krückert publicó una ruta para la síntesis de β -cetoésteres mediante la reacción y las condiciones que se muestran en el Esquema 26 (condiciones i). En 2013 el grupo de investigación de Murphree modificó estas condiciones observando que la utilización del DMSO podía desprejarse, utilizando radiación de microondas y medio acuoso, como se puede observar en el Esquema 26 (condiciones ii).³⁹



Esquema 26. Reactivos y condiciones: i. reflujo, 12 h, NaCl, DMSO acuoso. **ii.**

NaCl (1.2 eq.), H₂O, 185 °C, 5 min, 86%.

Además de en la descarboxilación Krapcho, se ha ido implantando estos últimos años la utilización de la radiación microondas para realizar reacciones de descarboxilación de malonatos.³⁹

La aplicación de radiación microondas en la síntesis orgánica ha aumentado considerablemente en las últimas décadas debido a las ventajas que ofrece frente al calentamiento convencional. Las ventajas más significativas se enumeran a continuación:

- Disminución de los tiempos de reacción.
- La energía se suministra a la muestra sin realizar ningún tipo de contacto.
- La energía no se suministra a través de la superficie compuesto, sino que se suministra a través de la masa lo que supone un calentamiento más homogéneo.
- Los rangos de calentamiento son más amplios.
- La técnica puede utilizarse fácilmente en síntesis secuencial y paralela.
- Aumento en la conversión
- La mejora de la regio y estereoselectividad.
- Facilita el trabajo de acuerdo con los protocolos de química verde. Como por ejemplo permite trabajar en ausencia de disolvente.

Una de las mayores ventajas de la utilización de microondas es la posibilidad de trabajar en ausencia de disolvente, ya que esto supone facilitar en gran medida todo el proceso de elaboración y purificación del producto final.^{40,41} Aunque la utilización de esta técnica no sea muy reciente, no se encuentran muchas referencias en la literatura sobre descarboxilaciones inducidas mediante microondas.

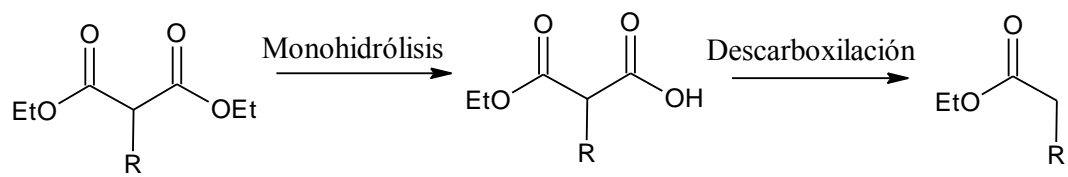
La utilización de microondas en la síntesis orgánica fue en un principio a escala de laboratorio pero en los últimos años se han desarrollado protocolos y técnicas a escala mayores y se ha conseguido implantar a nivel industrial. Para ello se han diseñado reactores mayores capaces de tratar grandes cantidades de reactivos.⁴²

1.1 OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO.

Como acabamos de exponer en la introducción, muchas secuencias sintéticas incluyen una etapa de descarboxilación. Como hemos visto, existen alternativas al empleo de altas temperaturas y largos tiempo de reacción, normalmente requeridos, basados en la utilización de catalizadores metálicos, orgánicos o enzimáticos. Sin embargo, estas mejoras no son aplicables de modo genérico a cualquier sustrato, lo que deja la puerta abierta a nuevas investigaciones.

Por otro lado, también hemos visto que la química verde está a la orden del día, lo que ha llevado a la implantación de protocolos basados en reacciones libres de disolvente.

El presente Trabajo pretender proponer una nueva vía para la realización de reacciones de descarboxilación mediante radiación microondas en ausencia de disolvente, como etapa a aplicar a la ruta malónica o a otras secuencias sintéticas de interés, y que obvien al máximo elaboraciones costosas. Para ello, se planea llevar a cabo la monohidrólisis de varios ésteres malónicos comerciales monosustituidos para, a continuación, realizar la optimización de la descarboxilación, como se muestra en el Esquema 27. Se optimizarán las dos variables fundamentales de esta reacción; la temperatura y el tiempo de reacción, y se compararán los resultados con la vía térmica (en ausencia de radiación microondas). Por último se evaluará el papel del imidazol en la reacción realizando las reacciones en ausencia tanto de radiación MW como de imidazo. Así verificaremos si el imidazol es únicamente necesario en las reacciones con microondas o también mejora las conversiones en las reacciones en ausencia de esta radiación.

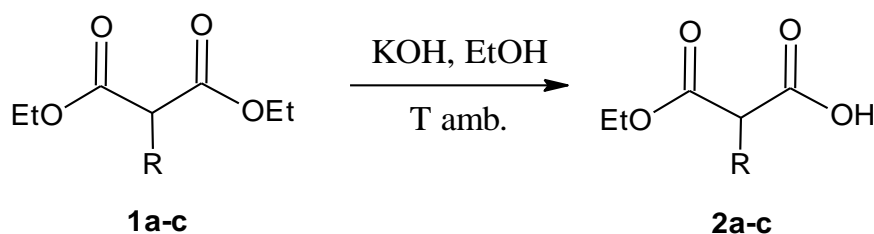


Esquema 27.

2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

2.1. MONOHIDRÓLISIS.

Los monoácidos **2a-c** requeridos para la descarboxilaciones se obtuvieron, a partir de sus respectivos diésteres comerciales **1a-c**, a través de monohidrólisis básica mediante una disolución de KOH en etanol (Esquema 28). Posteriormente, se añadió a los crudos en una disolución acuosa de NaHCO₃ y se lavó la fase acuosa con AcOEt con finalidad de retirar el malonato no reaccionante. Se acidificó la fase acuosa y se extrajo con AcOEt recogiendo todas las fases orgánicas. Después de concentrar se obtuvieron los monoácidos **2a-c** como aceites incoloros con muy bueno rendimientos en los tres casos.



Esquema 28. Reacción de monohidrólisis.

1/2	R	Rendimiento (%)
a	Bn	82
b	Me	79
c	Pr	85

Tabla 1.

La identidad de los productos obtenidos fue verificada mediante RMN-¹H, ya que aunque el producto **2a-c** y el sustrato de partida **1a-c** tienen el mismo número de señales se observa una diferencia en la integración del éster siendo para el sustrato el doble que para el producto. La Figura 4 muestra, a modo de ejemplo, los espectros de RMN-¹H del sustrato comercial **1a** y del producto de su monohidrólisis **2a** para que no ha sido necesario realizar ningún proceso adicional de purificación, exceptuando los lavados mencionados anteriormente, la que da idea de lo adecuado del

procedimiento. Así, en los tres casos (2a-c), los ensayos de descarboxilación se llevaron a cabo directamente sobre los crudos de reacción.

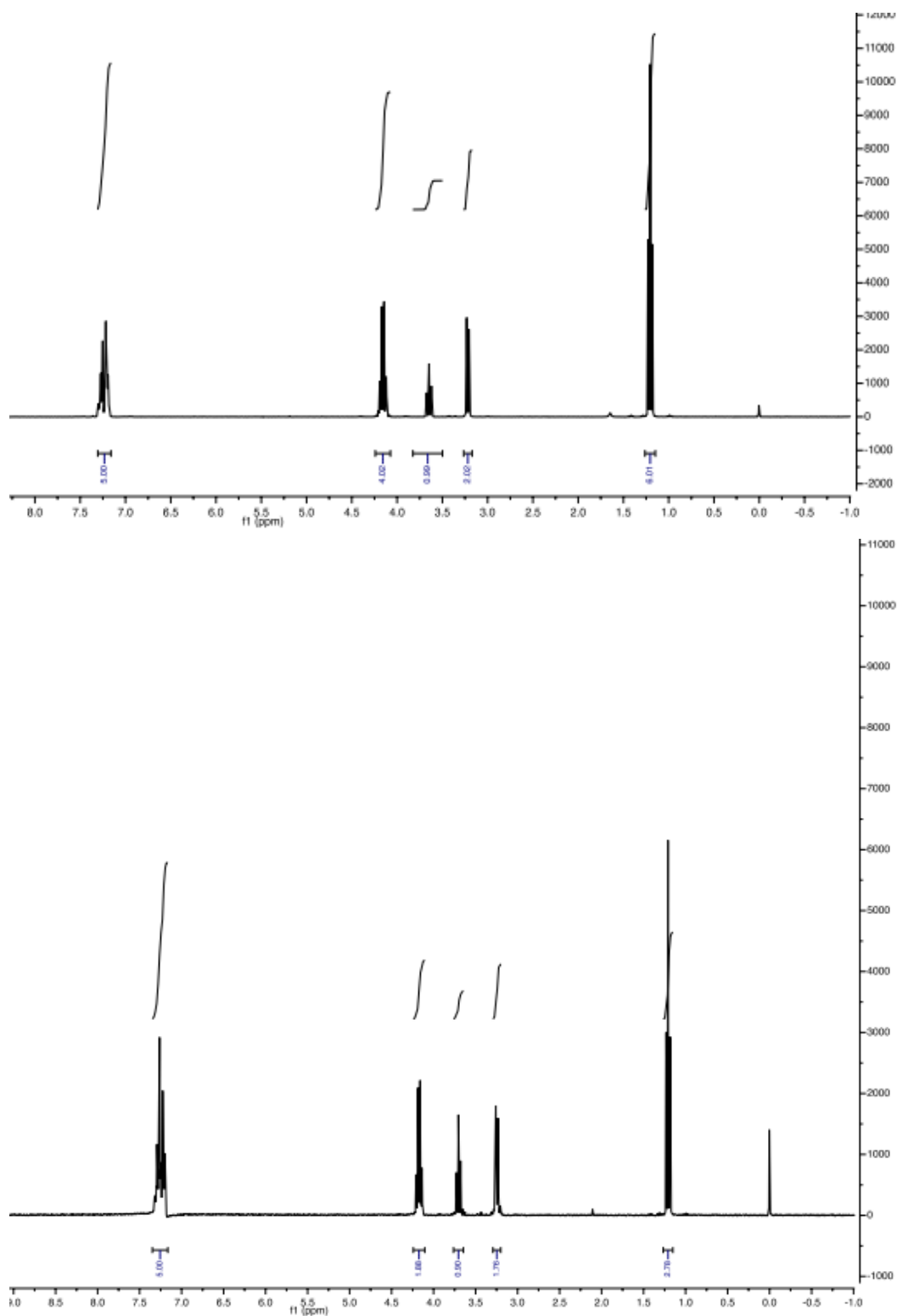
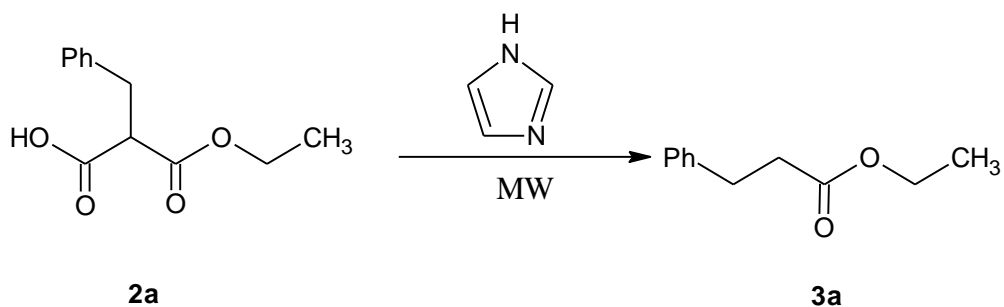


Figura 4. Espectro RMN- ^1H del diéster **1a** (arriba) y monoácido **2a** (abajo).

2.2. OPTIMIZACIÓN DE LA ETAPA DE DESCARBOXILACIÓN. OBTENCIÓN DEL MONOÉSTER 3A.

Como se ha mencionado en la introducción las reacciones de descarboxilación presentan dos grandes inconvenientes. Por un lado, la temperatura, que sin ningún tipo de catalizador o la utilización de radiación microondas puede requerir hasta los 200 °C aproximadamente. Y por otro lado, los largos tiempos de reacción que pueden llegar a ser de varias horas. Es por ello que se han elegido estas dos variables para optimizar la etapa de descarboxilación. Para realizar la optimización se mantendrá constante una variable mientras se optimiza la otra y viceversa.

Toda la fase de optimización se realizó sobre el monoácido **2a** en presencia de imidazol (1.2 equivalentes) en ausencia de disolvente para obtener así el monoéster **3a** y una vez obtenidos las condiciones óptimas, éstas fueron aplicadas a los monoácidos **2b-c**. Existen precedentes que demuestran que el carboxilato de amonio, resultante de la combinación de un ácido carboxílico e imidazol, absorbe la radiación microondas más eficientemente, de tal modo que las reacciones ocurren en tiempos de reacción menores y con mayores rendimientos.^{41, 42}



Esquema 29. Descarboxilación del **2a** mediada por MW.

2.2.1. Optimización de la variable temperatura.

Para la optimización de la temperatura se mantuvo el tiempo de reacción constante en cuatro minutos y se realizaron experimentos variando la temperatura desde 100 °C hasta los 145 °C en intervalos de 15 °C obteniéndose los resultados que se muestran en la Tabla 2. Los valores de conversión se calcularon a partir de los espectros de RMN-¹H de los crudos de reacción. En los espectros de RMN-¹H del crudo sólo se observó **3a** y cantidades variables de **2a**, por lo que las conversiones calculadas podemos considerar a su vez los rendimientos de las reacciones.

T (°C)	Conversión (%)
100	44
115	78
130	90
145	93

Tabla 2. Conversiones obtenidas en la descarboxilación de **2a** a diferentes temperaturas a un tiempo de reacción constante de 4 min.

A la vista de los resultados, donde se observa que a 145 °C se obtiene una conversión casi completa, se tomó 150 °C como temperatura óptima para realizar la optimización de la variable tiempo.

2.2.2. Optimización de la variable tiempo.

Una vez obtenido la temperatura óptima se llevo a cabo la optimización del tiempo de reacción trabajando a 150 °C, variando el tiempo de reacción minuto a minuto desde 1 a 6. Además, paralelamente, se realizaron pruebas térmicas para estudiar la contribución parcial de la radiación y de la temperatura en el resultado de la reacción. Al principio sólo se calcularon las conversiones del primer y último experimento para tener una visión general de la evolución de la reacción en el barrido de condiciones que se aplicaron. Cuando se observó que las conversiones obtenidas eran prácticamente iguales se pudo concluir que la reacción se puede dar prácticamente por concluida en un minuto, pero no así bajo condiciones estrictamente térmicas, lo que evidenciaría la verdadera asistencia de la radiación. De esta manera no fue

necesario calcular el resto de las conversiones. En la Tabla 3 se pueden observar los resultados obtenidos.

t (min)	Conversión MW (%)	Conversión térmica (%)
1	93	15
6	94	93

Tabla 3. Conversiones obtenidas de la descarboxilación de **2a** en la optimización del tiempo a 150 °C.

Por todo ello, se concluyó adoptando como condiciones óptimas la temperatura 150 °C y un minuto de tiempo de reacción.

Conociendo la evolución de la reacción a 150 °C con y sin radiación microondas se estudió la posibilidad de rebajar la temperatura para evitar, en trabajos futuros, posibles problemas de degradación con grupos funcionales termosensibles. Para ello, se escogió la temperatura de 100 °C y se optimizó el tiempo haciendo experimentos desde tiempo de reacción de 4 minutos hasta 10 minutos en rangos de dos minutos obteniéndose los resultados que se muestran en la Tabla 4.

t (min)	Conversión MW (%)
4	44
6	51
8	56
10	61

Tabla 4. Conversiones obtenidas en la optimización del tiempo a 100°C para la transformación de **2a** a **3a**.

Se observa que las conversiones obtenidas no son demasiados altas por lo que se optó por aumentar la temperatura (T= 125°C) con la intención de obtener conversiones superiores. Se obtuvieron los resultados que se muestran en la Tabla 5 donde se puede observar que las conversiones obtenidas son prácticamente completas.

A continuación se realizaron las pruebas térmicas para, una vez más, cerciorarnos de que la radiación microondas es necesaria en la reacción (Tabla 5). Como se observa la conversión decrece considerablemente lo que indica la necesidad de la radiación microondas, aunque se observa que en la prueba de diez minutos la conversión es casi completa. Con todo esto podemos deducir que a temperatura de 125 °C se da la reacción de descarboxilación pero la radiación MW aumenta la velocidad de reacción de manera considerable.

t (min)	Conversión MW (%)	Conversión térmica (%)
4	85	16
6	88	29
8	91	59
10	93	81

Tabla 5. Conversiones obtenidas con y sin radiación MW en la optimización del tiempo a 125°C para la transformación **2a** a **3a**.

Después de realizar todos los experimentos se llevo a cabo el estudio de los resultados y la elección de las condiciones óptimas. En la Tabla 6 se resumen las conversiones obtenidas en las pruebas realizadas y en el Gráfico 1 se pueden ver representados los datos resumidos en la tabla anterior.

T (°C)	t (min)	Conversión	Conversión
		MW (%)	térmica (%)
100	4	44	3
	6	51	6
	8	56	9
	10	61	26
125	4	85	16
	6	88	29
	8	91	58
	10	93	81
150	1	91	15
	6	94	93

Tabla 6. Conversiones obtenidas para la transformación de **2a** a **3a**.

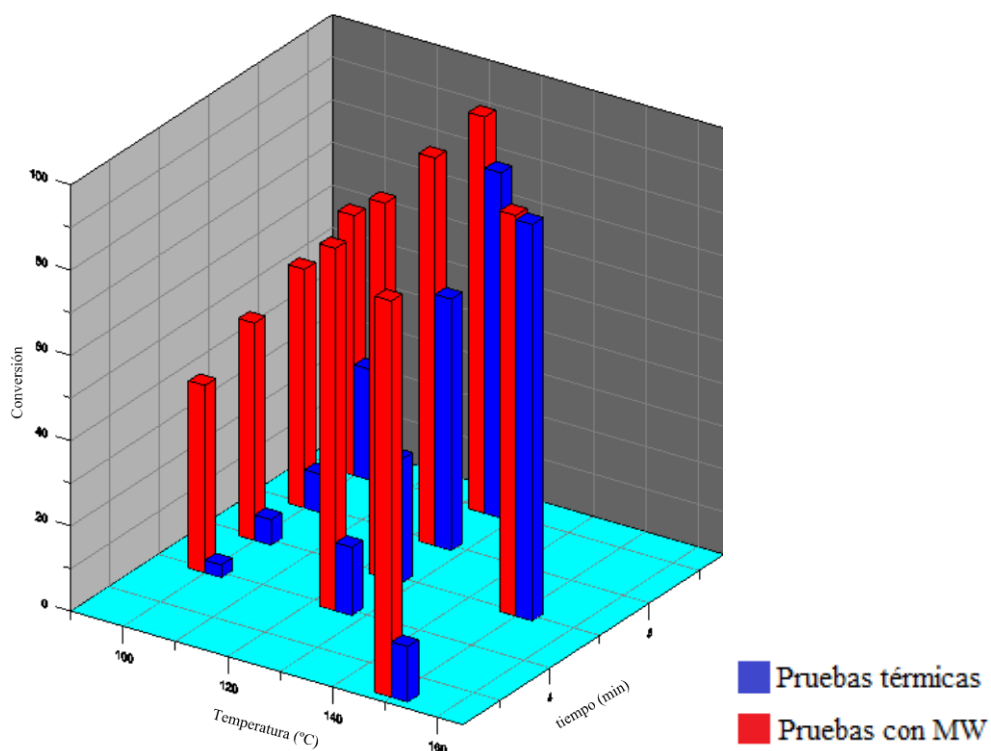


Gráfico 1. Representación de las pruebas realizadas durante la optimización.

Si se analizan los resultados que se muestran en la Tabla 6 y su representación gráfica (Gráfico 1) se puede observar por un lado, la obtención de conversiones altas en todas las pruebas realizadas con radiación MW, obteniéndose conversiones superiores al 90% en algunos de los casos.

Por otro lado, es notable la diferencia entre las conversiones obtenidas en las pruebas realizadas con radiación MW frente a aquellas en las que no se ha utilizado. De esta manera, se demuestra la necesidad de la utilización de la radiación MW ya que con el simple calentamiento en presencia de imidazol no es suficiente ya que las conversiones obtenidos son muy bajos.

Además, en el Gráfico 1 se puede estudiar cómo evoluciona la reacción a medida que sube la temperatura y el tiempo de reacción es mayor. Se observa que 150°C y con la utilización de MW el tiempo de reacción apenas afecta a la conversión, ya que en los dos experimentos realizados se han obtenido conversiones parecidas (t= 1min conversión del 93% y t= 6min conversión del 94%). Sin embargo, sin la utilización de radiación MW solo se obtiene una conversión cuantitativa con 6 minutos de tiempo de reacción, lo que nos demuestra que la radiación MW aumenta considerablemente la velocidad de reacción.

La Tabla 7 recoge una selección de condiciones experimentales que nos han parecido más deseables y que serán las que ensayaremos con los monoácidos **2b-c**.

T (°C)	t (min)	Conversión MW (%)	Conversión térmica (%)
100	4	44	3
125	4	85	16
150	1	91	15

Tabla 7. Resumen de la conversiones obtenidas en la condiciones óptimas.

En el Gráfico 2 se muestran las conversiones obtenidas en las condiciones óptimas observándose una gran diferencia entre las conversiones obtenidas en las pruebas realizadas con radiación MW y las térmicas.

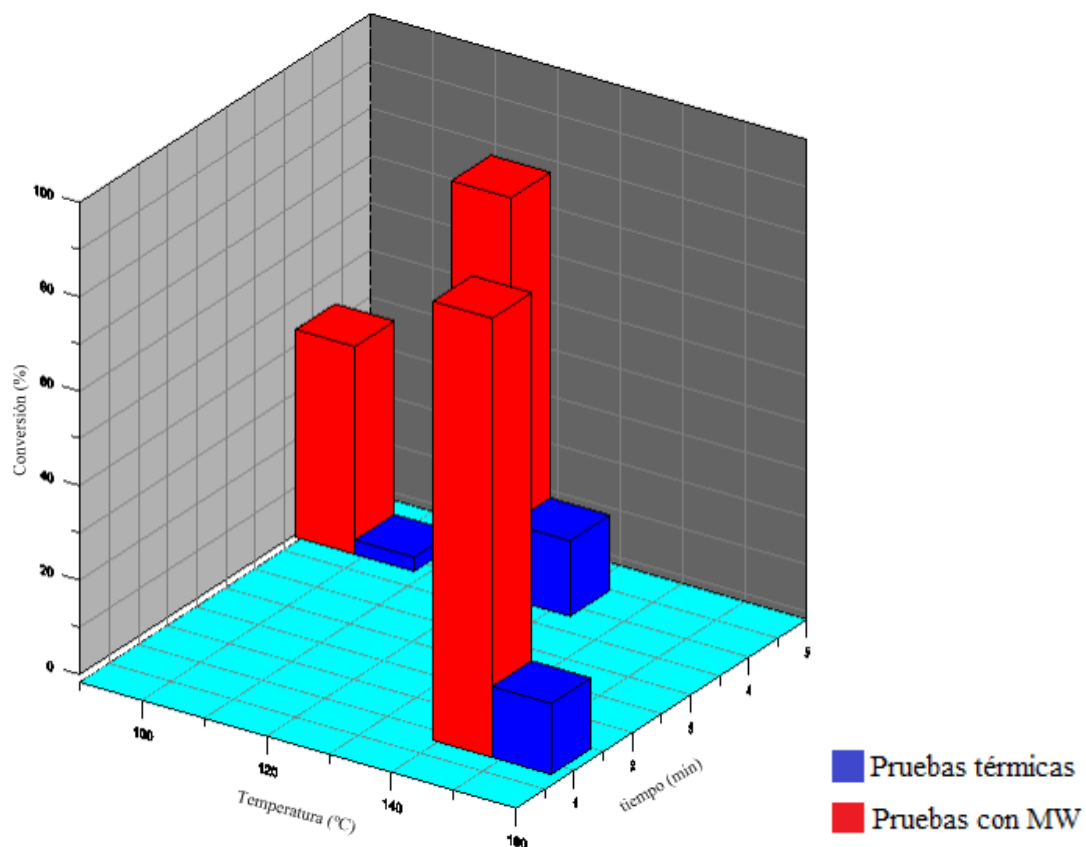


Gráfico 2. Representación de las conversiones obtenidas en las condiciones óptimas.

Respecto al aspecto estrictamente experimental ha de señalarse que los crudos de reacción obtenidos han sido muy limpios, ya que se ha obtenido el producto casi puro con restos del monoácido sin reaccionar y el imidazol en exceso (Figura 6). Los crudos fueron manipulados diluyéndolos en diclorometano y lavándolos con agua con el fin de eliminar el imidazol, ya que es soluble en agua, obteniéndose los productos deseados con restos, en su caso, del monoácido sin reaccionar (Figura 7).

En las siguientes Figuras (5, 6 y 7) se pueden observar el espectro sustrato de partida, del crudo, del producto libre de imidazol y del producto puro y se observa como los crudos obtenidos son muy limpios y en el proceso de purificación se ha logrado eliminar totalmente el imidazol en exceso. En la Figura 8 se puede observar el aumento del espectro del crudo purificado donde se puede ver que el producto **2a** se ha obtenido casi puro.

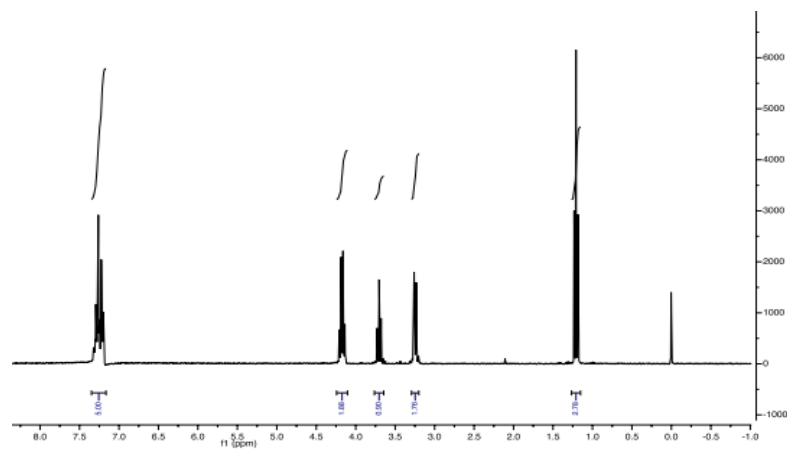


Figura 5. Espectro RMN-¹H del monoácido **1a**.

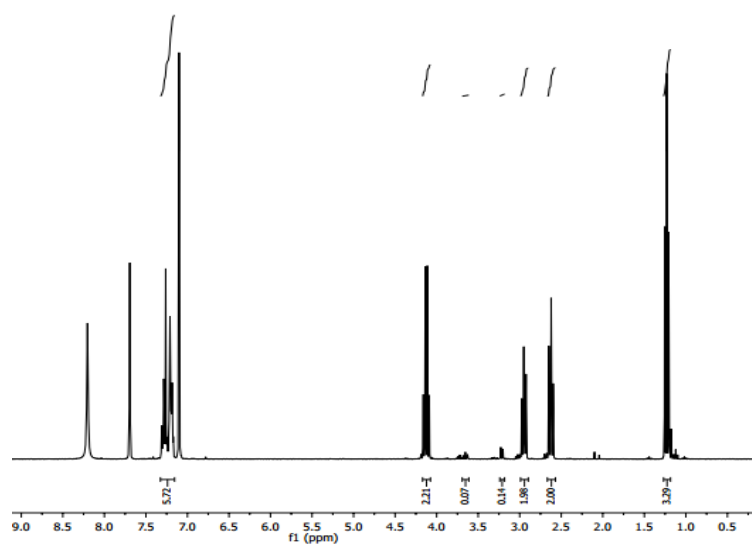


Figura 6. Espectro RMN-¹H del crudo de reacción de la descarboxilación de **2a**.

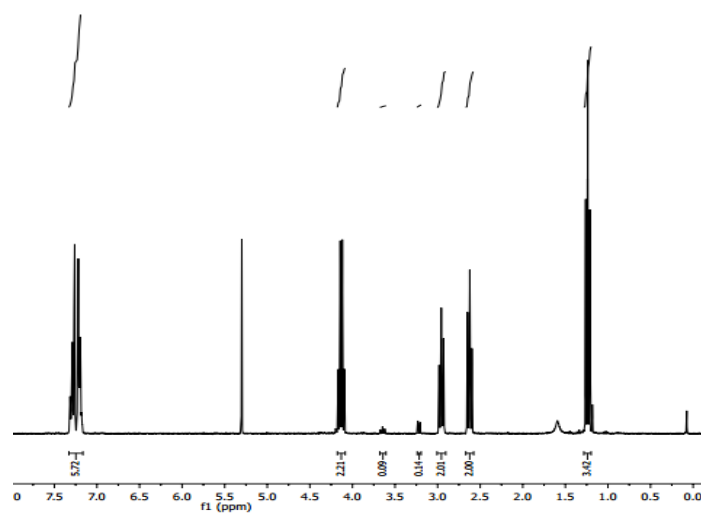


Figura 7. Espectro RMN-¹H de del crudo la descarboxilación **2a** purificado.

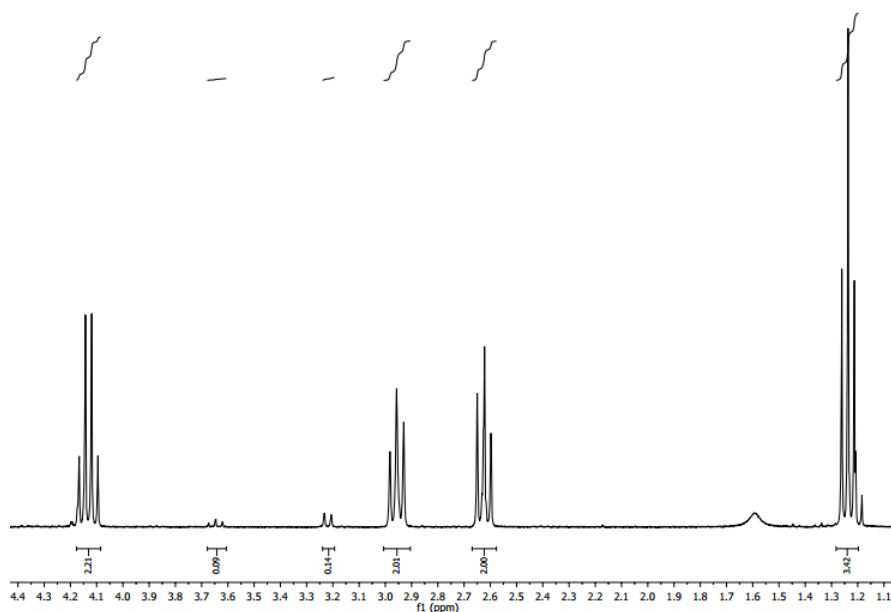
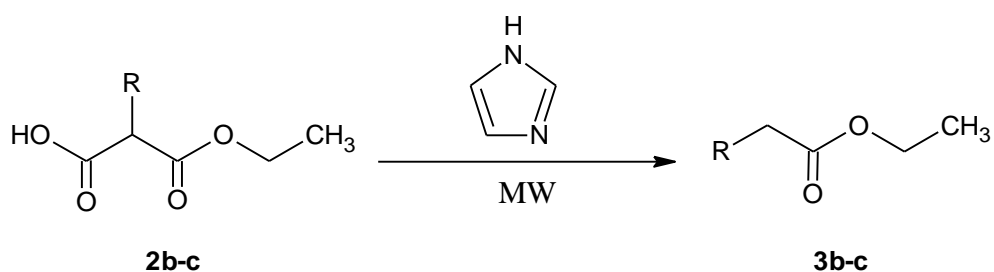


Figura 8. Aumento del espectro RMN-¹H del monoéster **3a**.

2.3. APLICACIÓN DE LAS CONDICIONES SELECCIONADAS A DIFEENTES COMPUESTOS.

Posteriormente, se aplicaron las mismas condiciones elegidas en el apartado anterior a la serie de compuestos **2**.



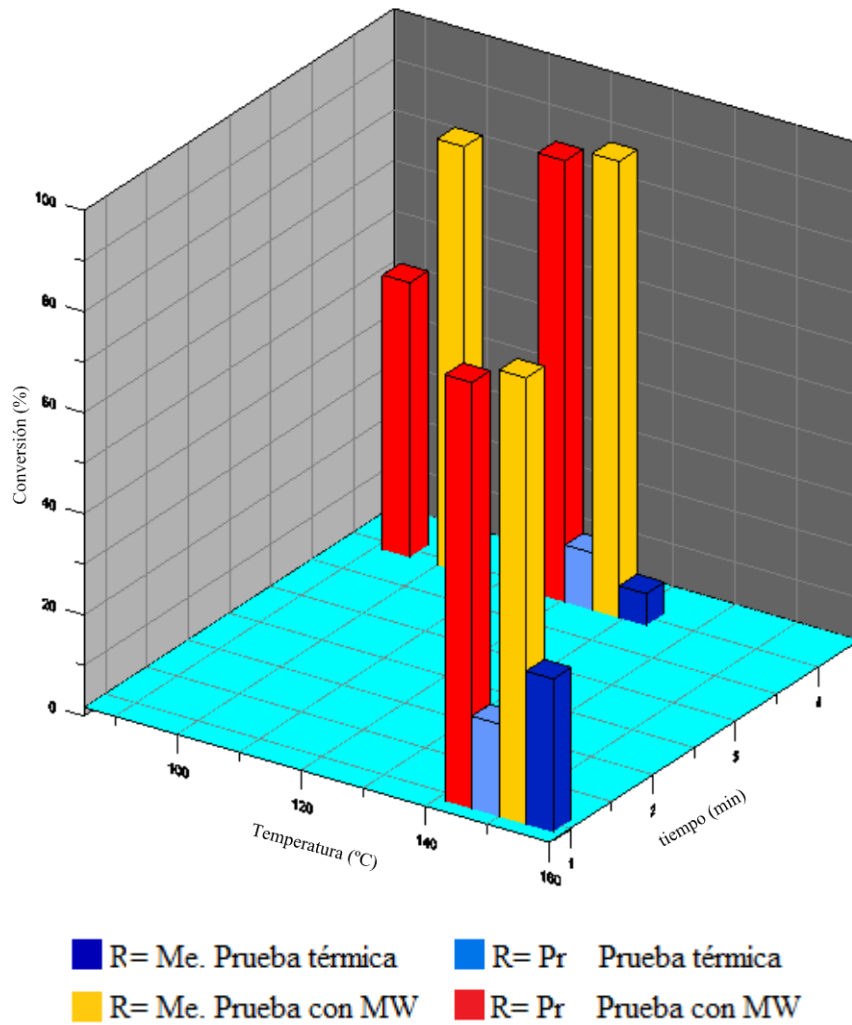
Esquema 30. Descarboxilación de los monoácidos.

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 8 donde se observa que las conversiones obtenidas en las pruebas realizadas con radiación microondas son altas, en torno al 90% en todas las pruebas, exceptuando la prueba realizada a 100 °C en el caso de la descarboxilación del monoácido **2c**, donde la conversión es, del 56%. En el Gráfico 2 se pueden observar las diferencias entre las conversiones realizadas con y sin radiación MW. En comparación con los resultados a partir de **2a**, la diferencia ahora entre ambas condiciones es mucho más acusada. Es decir, en el caso de la descarboxilación del compuesto **2a** se observa un claro aumento a medida que

aumenta la temperatura, a mayor temperatura mayor conversión. Sin embargo, en estos dos últimos casos (obtención de los monoésteres **3b** y **3c**) se observa que la conversión máxima se obtiene en la prueba realizada a 125 °C. La diferencia entre las conversiones obtenidas a 125 °C y 150 °C es muy pequeña por lo que se podría achacar a errores experimentales.

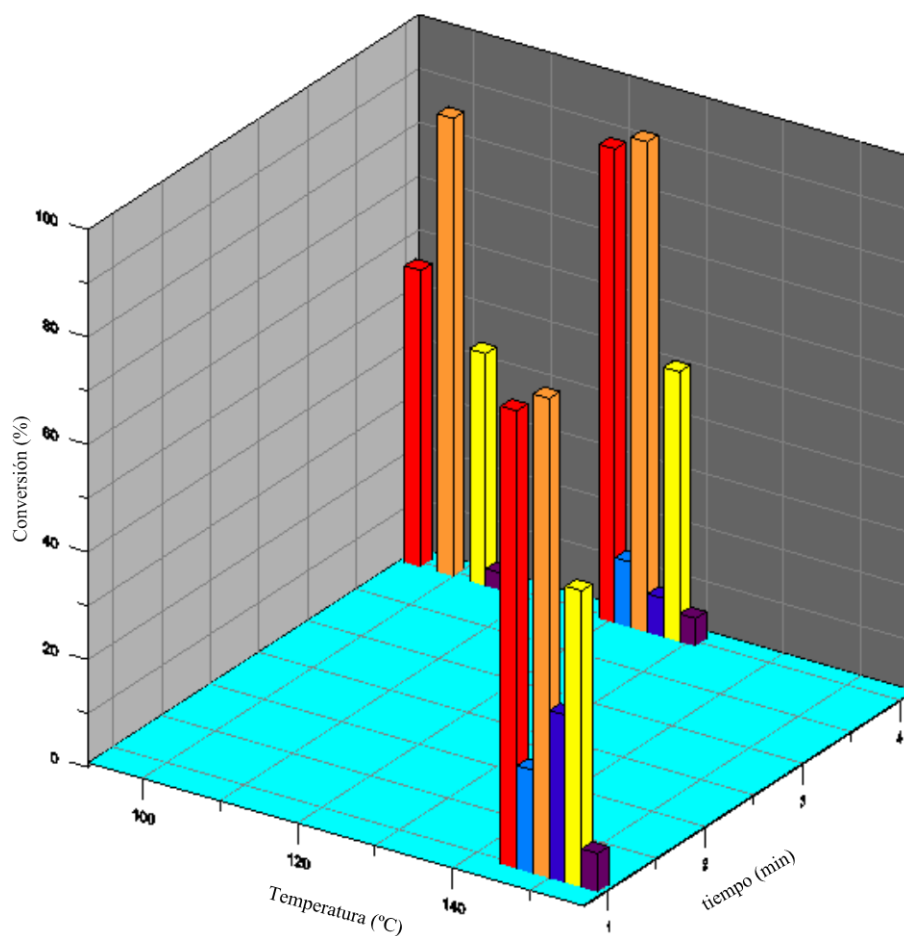
2/3	T (°C)	t (min)	Conversión MW (%)	Conversión térmica (%)
b R= Me	100	4	86	0
	125	4	92	8
	150	1	87	32
c R = Pr	100	4	56	0
	125	4	89	13
	150	1	83	20

Tabla 8. Conversiones obtenidas para las descarboxilaciones de los monoácidos **2b-c** en las condiciones seleccionadas.



Gráfica 2. Comparación de las conversiones obtenidas con y sin radiación MW.

En el Gráfico 3 se resumen todas las conversiones obtenidas en las pruebas realizadas en las condiciones óptimas. En base a ellas podemos concluir que los mejores resultados se han obtenido en las condiciones de 125°C de temperatura y 4 minutos, definiendo estas condiciones como condiciones óptimas definitivas.



■ R= Bn. Prueba térmica ■ R= Me. Prueba térmica ■ R= Pr Prueba térmica
■ R= Bn. Prueba con MW ■ R= Me. Prueba con MW ■ R= Pr Prueba con MW

Gráfico 3. Conversiones obtenidas para todos los compuestos.

Por otro lado, con intención de aclarar el papel del imidazol en la reacción, se realizó una prueba térmica en ausencia de imidazol ($T= 125\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $t= 4\text{ min}$) obteniéndose una conversión del 0% (Figura 10), a diferencia de la obtenida al realizar la misma prueba pero en presencia de imidazol en la que se obtuvo una conversión del 16% (Figura 11). De esta manera, se puede demostrar que la presencia de imidazol aumenta la velocidad de reacción pero que para que la reacción se lleve a cabo a temperaturas menores de 150°C y en unos tiempos de reacción relativamente cortos la presencia de la radiación MW es indispensable para poder obtener conversiones cuantitativas.

2.

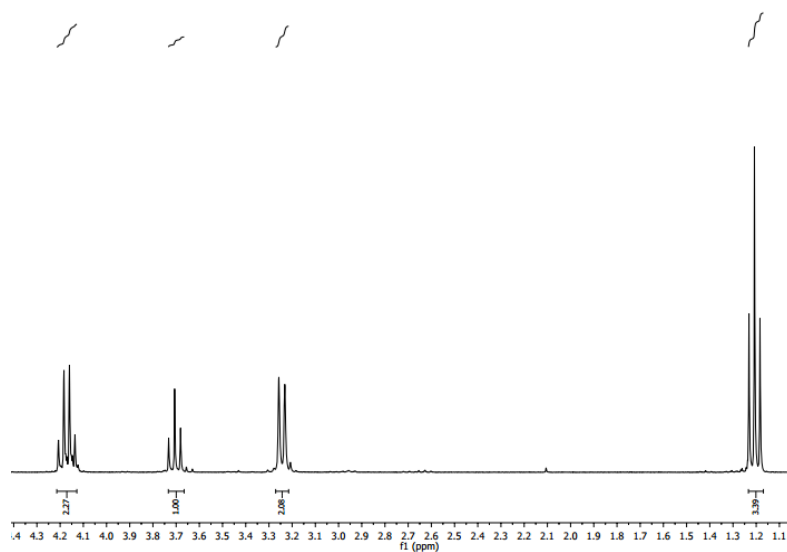


Figura 10. Espectro de la prueba térmica en ausencia de imidazol.

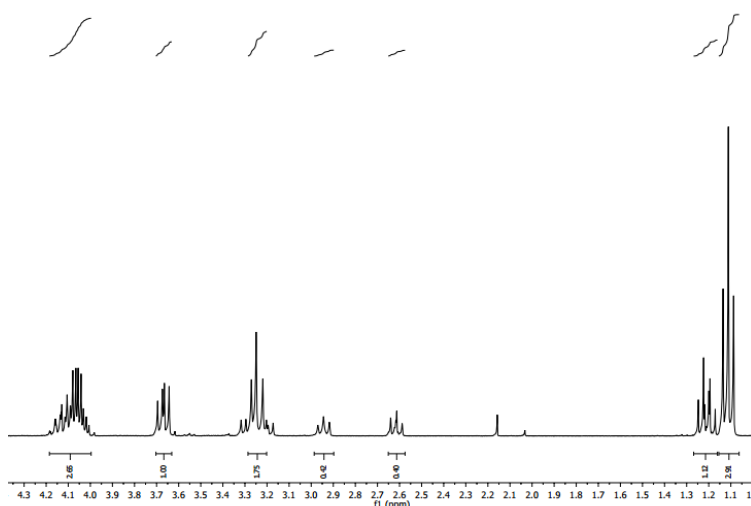
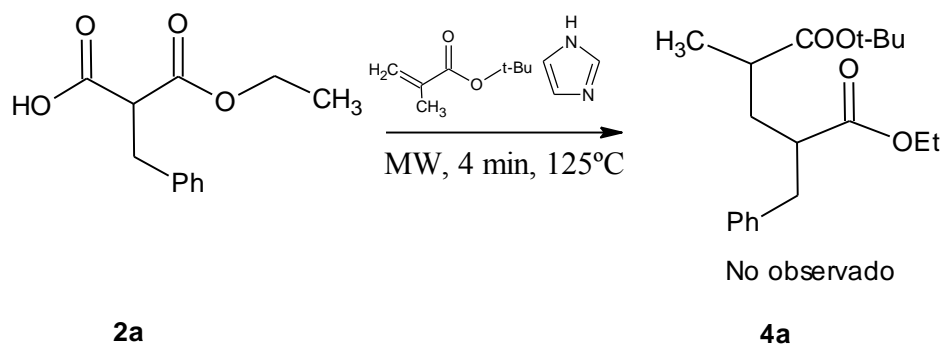


Figura 11. Espectro de la prueba térmica en presencia de imidazol.

2.4. DETERMINACIÓN DEL MECANISMO DE REACCIÓN.

Por último, con objeto de obtener más información acerca del mecanismo de la reacción de descarboxilación se diseñó un nuevo experimento en el que se pretendía atrapar posibles intermedios de esta reacción. Para ello, se repitió el procedimiento general de descarboxilación asistido por radiación MW en presencia de metacrilato de terc-butilo (Esquema 31). Bajo estas nuevas condiciones el resultado de reacción

no varió y del único experimento que pudimos llevar a cabo no se detectó nada del producto esperado **4a**.



Esquema 31.

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1. CONSIDERACIONES GENERALES.

3.1.1. Experimentos con microondas

Los experimentos que se realizaron con radiación microondas se realizaron en un microondas CEM Discover.

Para ello se utilizaron tubos y tapones de microondas y cada uno solo se pudo usar un máximo número de dos veces.

3.1.2. Control de temperatura

Para los experimentos de descarboxilación térmica se utilizaron baños de agua, para temperaturas inferiores o iguales a 100 °C, y baños de aceite para temperaturas superiores a 100 °C. Todas las temperaturas se controlaron por la utilización de sondas Heidolph EKT Hei-Con.

3.1.3. Espectroscopía

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (RMN-¹H) y de carbono (RMN-¹³C) se realizaron en un espectrómetro Bruker AV300 (300 MHz para ¹H y 75.4 MHz for ¹³C), utilizando cloroformo deuterado como disolvente y patrón interno [$\delta = 7.26$ ppm (¹H) y 77.0 ppm (¹³C)].

Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en Hercios (Hz).

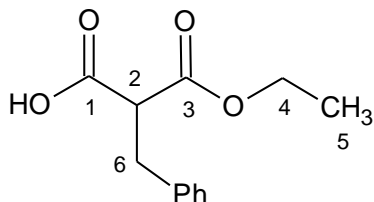
Los espectros infrarrojos se realizaron en película soportada de KBr en un instrumento FT-IR Perkin Elmer.

3.2. PREPARACIÓN DE LOS MONOÁCIDOS 2A-C.

Procedimiento típico. Síntesis del ácido 2-bencil-3-etoxi-3-oxopropanoico (2a).

Sobre una disolución de KOH (1.68 g, 30 mmol) en EtOH (45mL) se adiciona el malonato comercial **1a** y se deja bajo agitación a temperatura ambiente durante 72 horas. Posteriormente, se elimina el disolvente en el rotavapor. El sirupo incoloro y transparente resultante se redissuelve en una disolución acuosa de NaHCO₃ (20 mL, 5%) obteniéndose una suspensión blanquecina que se lava con AcOEt (15 mL). A

continuación la fase acuosa se acidifica con HCl 3M y se extrae con AcOEt (3 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secan con Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose **2a**, prácticamente puro, como un aceite incoloro y transparente con un rendimiento del 82%.⁴⁴

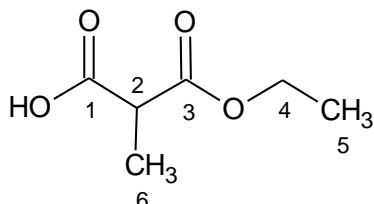


RMN-¹H: δ (ppm) = 7.25(m, 5H, H_{arom}), 4.18(c, $J = 7.1$, 2H, H₄), 3.70 (t, $J = 7.7$, 1H, H₂), 3.25(d, $J = 7.7$, 2H, H₆), 1.21(t, $J = 7.1$, 3H, H₅).

RMN-¹³C: δ (ppm) = 173.97 (C₁), 168.81 (C₃), 137.47 (C₂), 128.81 (C_{arom}), 128.586 (C_{arom}), 126.9 (C_{arom}), 61.89 (C₄), 53.62 (C₂), 34.67 (C₆), 13.93 (C₅)

Síntesis del ácido 2-metil-3-oxopropanoico (**2b**).

Se siguió el procedimiento típico a partir del éster malónico comercial **1b**, obteniéndose el monoácido **2b** como un aceite incoloro con un rendimiento del 79%.

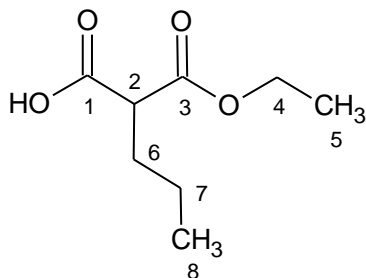


RMN-¹H: δ (ppm) = 4.23(c, $J = 7.1$, 2H, H₄), 3.48(c, $J = 7.6$, 1H, H₂), 1.47(d, $J = 7.6$, 3H, H₆), 1.29(t, $J = 7.1$, H₅)

RMN-¹³C: δ (ppm) = 175.11 (C₁), 170.14 (C₃), 61.71 (C₄), 61.42 (C₂), 45.95 (C₆), 13.67 (C₅).

Síntesis del ácido 2-propil-3-oxopropanoico (2c).

Se siguió el procedimiento típico a partir del éster malónico comercial **1c**, obteniéndose el monoácido **2c** como un aceite incoloro con un rendimiento del 85%.



RMN-¹H: δ (ppm) = 4.23(c, $J = 7.1$, 2H, H₄), 3.40(t, $J = 7.3$, 1H, H₂), 1.92(m, 2H, H₆), (m, 2H, H₆), (t, $J = 7.1$, 3H, H₇), 0.95(t, $J = 7.2$, 3H, H₅)

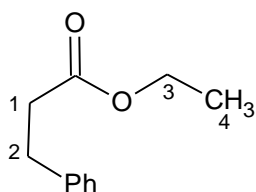
RMN-¹³C: δ (ppm) = 174.97 (C₁), 169.5 (C₃), 61.61 (C₄), 51.54 (C₂), 30.81 (C₆), 20.49 (C₇), 13.97 (C₅), 13.58 (C₈).

3.3. PREPARACIÓN DE LOS MONOÉSTERS 3A-C.

3.3.1. Descarboxilaciones mediante microondas.

Procedimiento típico. Preparación del 3-fenilpropionato de etilo (3a).

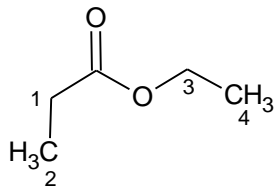
Sobre el monoácido **2a** (25 mg, 0.113 mmol) se añade imidazol (9.2 mg, 0.135 mmol). La mezcla se somete a radiación MW, obteniéndose como producto un aceite de color ámbar. El crudo se diluye en CH₂Cl₂ (2 mL) y se lava con agua (2 mL). La fase orgánica, una vez concentrada, se seca con Na₂SO₄ y se elimina el disolvente en el rotavapor.



RMN-¹H: δ (ppm) = 7.24 (m, 5H, H_{arom}), 4.14 (c, $J = 7.1$ Hz, 2H, H₃), 2.96 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, H₁), 2.62 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, H₂), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, H₄)

Preparación del propionato de etilo (3b).

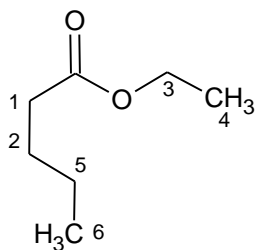
Se siguió el procedimiento típico a partir del monoácido **2b** obteniéndose el monoéster **3b** como un aceite de color ámbar.



RMN-¹H: δ (ppm) = 4.16 (c, J = 7.1 Hz, 2H, H₃), 2.32 (c, J = 7.6 Hz, 2H, H₁), 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 2H, H₄), 1.14 (t, J = 7.6Hz, 3H, H₂).

Preparación del pentanoato de etilo (3c).

Se siguió el procedimiento típico a partir del monoácido **2c** obteniéndose el monoéster **3c** como un aceite de color ámbar.



RMN-¹H: δ (ppm) = 4.15 (c, J = 7.1 Hz, 3H, H₃), 2.29 (t, J = 7.4Hz, 2H, H₁), 1.60 (m, 2H, H), 1.31 (m, 2H, H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H₄), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H, H₆)

3.3.2. Pruebas térmicas.

Procedimiento típico. Preparación del 3-fenilpropionato de etilo (3a).

Sobre el monoácido **2a** (25 mg, 0.113 mmol) se añade imidazol (9.20mg, 0.135mmol).

El vial se introduce en un baño (de agua o de aceite) a la temperatura deseada y se mantiene la temperatura constante hasta alcanzar el tiempo de reacción previsto. Se obtiene un aceite de incoloro a ámbar en función de la conversión obtenida.

Preparación del propionato de etilo (3b).

Se siguió el procedimiento típico a partir del monoácido **2b** obteniéndose el monoéster **3b** como un aceite de color ámbar.

Preparación del pentanoato de etilo (3c).

Se siguió el procedimiento típico a partir del monoácido **2c** obteniéndose el monoéster **3c** como un aceite de color ámbar.

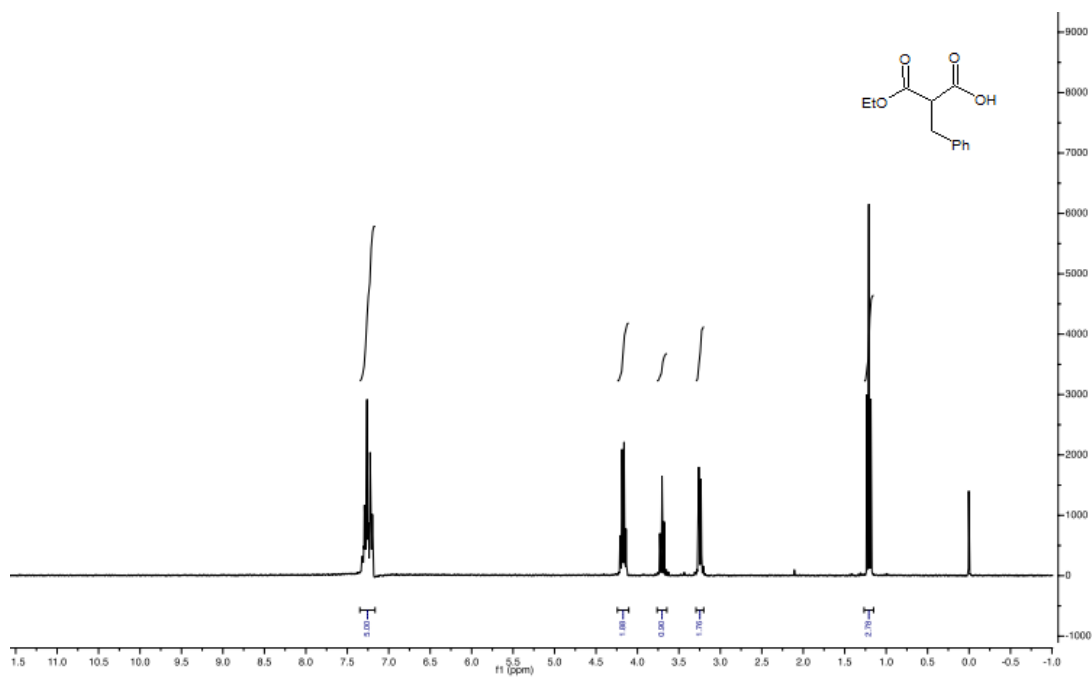
4. CONCLUSIONES

Los resultados experimentales obtenidos en esta investigación han demostrado la utilidad de la radiación microondas para suavizar las condiciones de descarboxilación de malonatos monohidrolizados frente a procesos únicamente térmicos. Esto permitirá, a priori, la posibilidad de realizar reacciones con compuestos termosensibles en tiempos de reacción relativamente cortos.

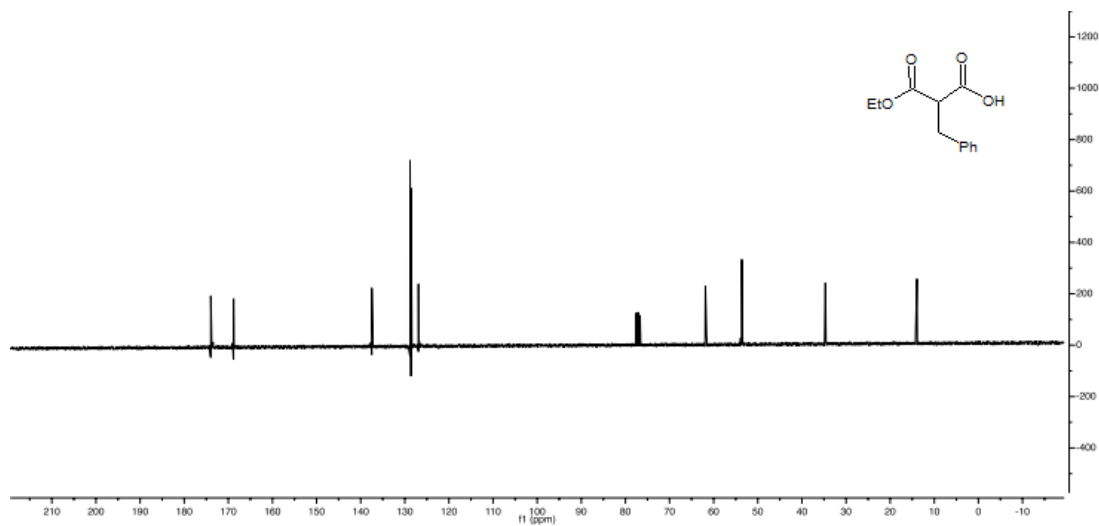
Por otro lado, las reacciones se han llevado a cabo en ausencia de disolvente y las conversiones obtenidas han sido altas obteniendo productos casi puros e imidazol, que se consiguió retirar con un simple lavado acuoso para retirar el imidazol empleado.

De cara al futuro, y siguiendo con el experimento realizado con el aceptor de Michael se pueden realizar más pruebas con intención de conocer el mecanismo de reacción y darle utilidad sintética al proceso global (descarboxilación + atrapado del intermedio).

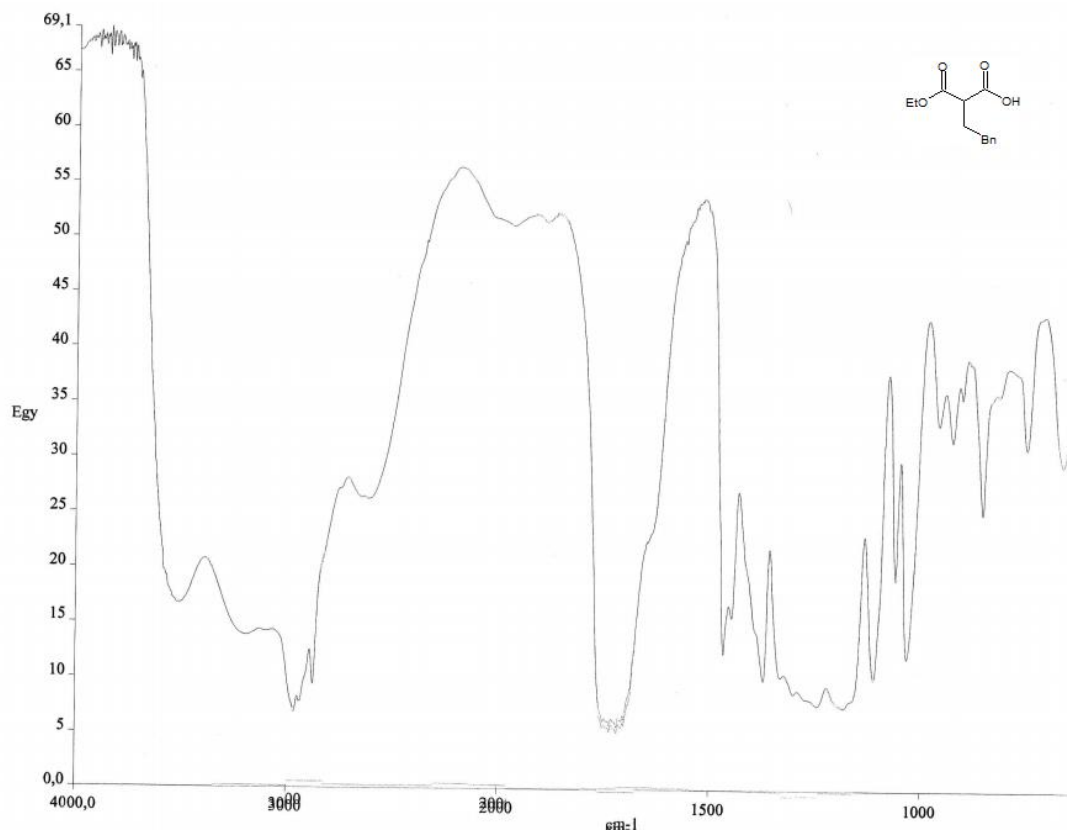
ANEXO. COLECCIÓN DE ESPECTROS.



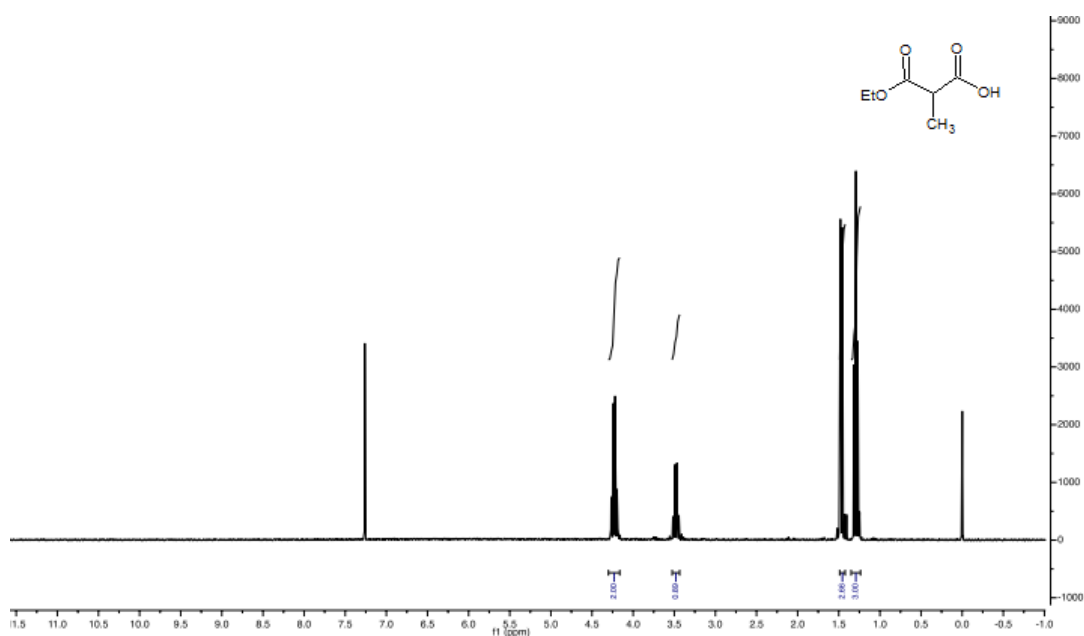
Espectro RMN- ^1H del ácido 2-bencil-3-etoxi-3-oxopropanoico (**2a**).



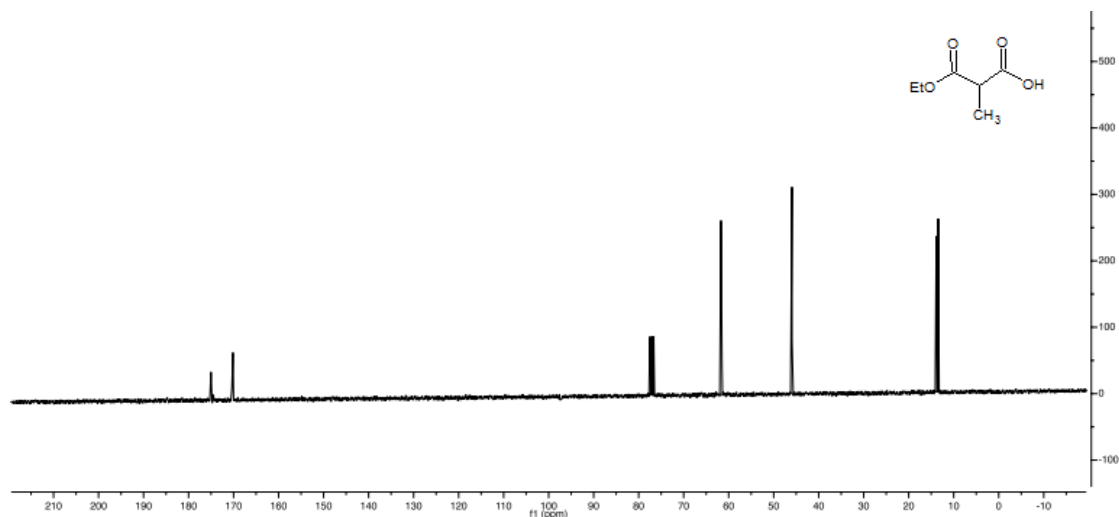
Espectro RMN- ^{13}C del ácido 2-bencil-3-etoxi-3-oxopropanoico (**2a**).



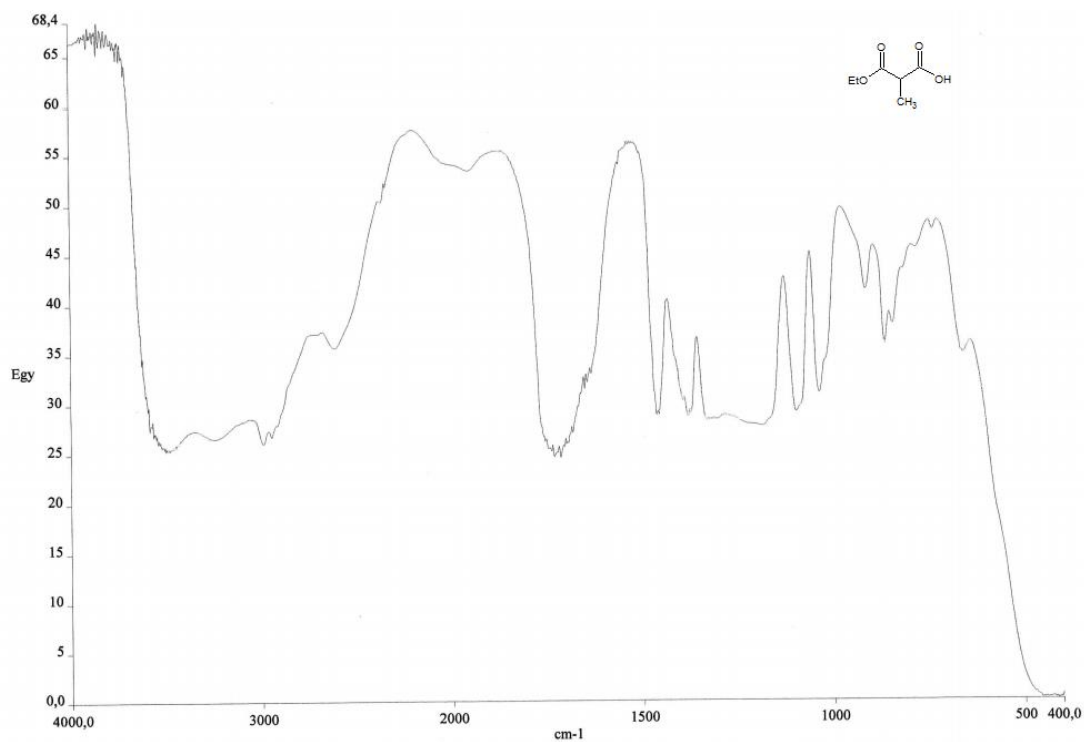
Espectro IR del ácido 2-bencil-3-etoxi-3-oxopropanoico (**2a**).



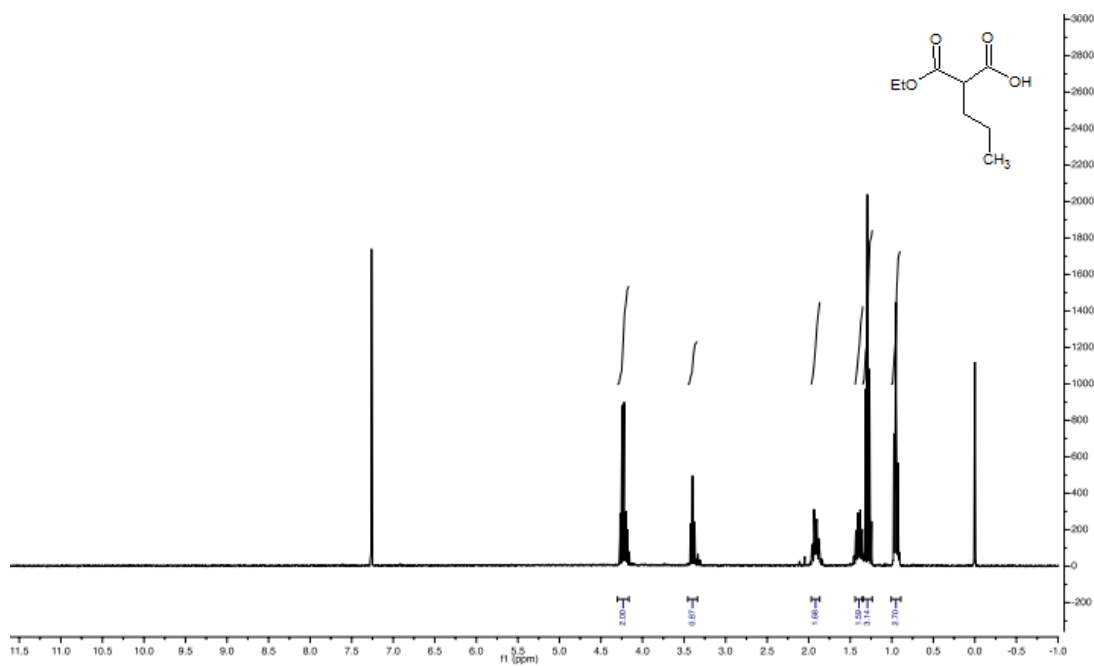
Espectro RMN-¹H del ácido 2-metil-3-oxopropanoico (**2b**).



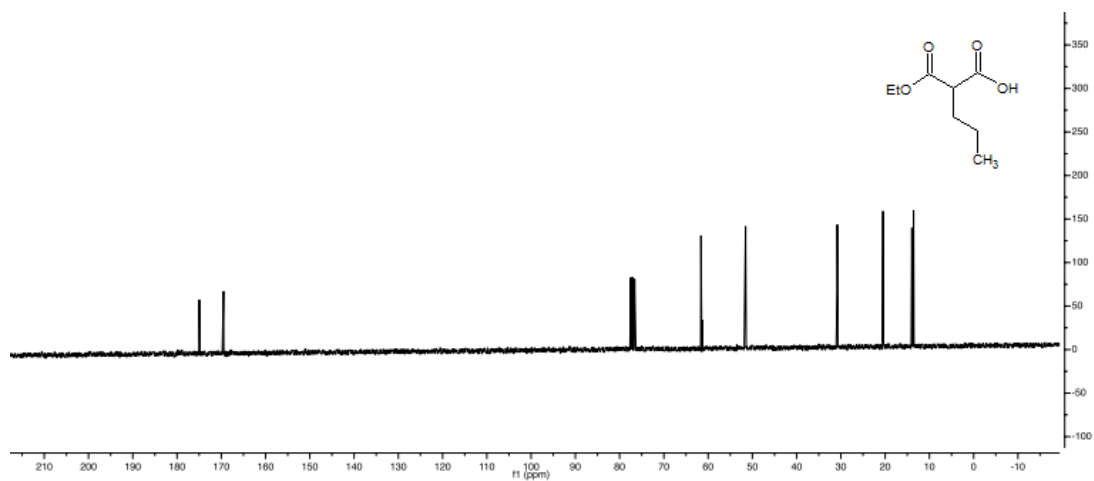
Espectro RMN-¹³C del ácido 2-metil-3-oxopropanoico (**2b**).



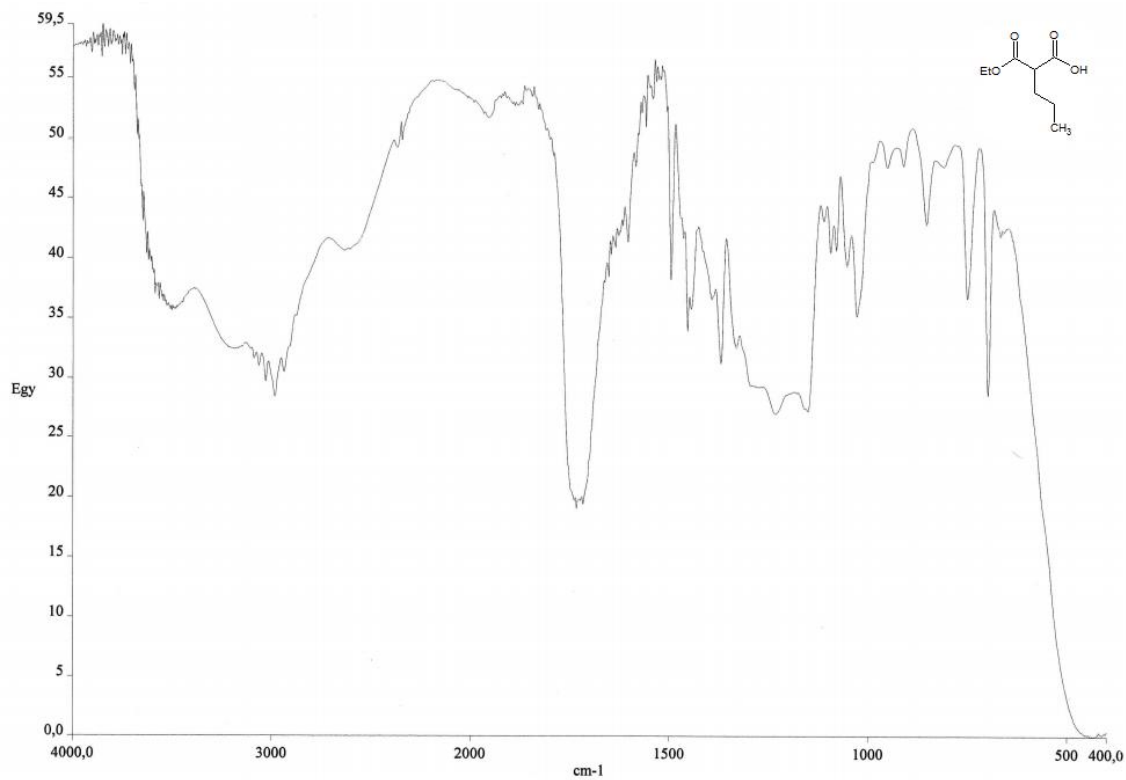
Espectro IR del ácido 2-metil-3-oxopropanoico (**2b**).



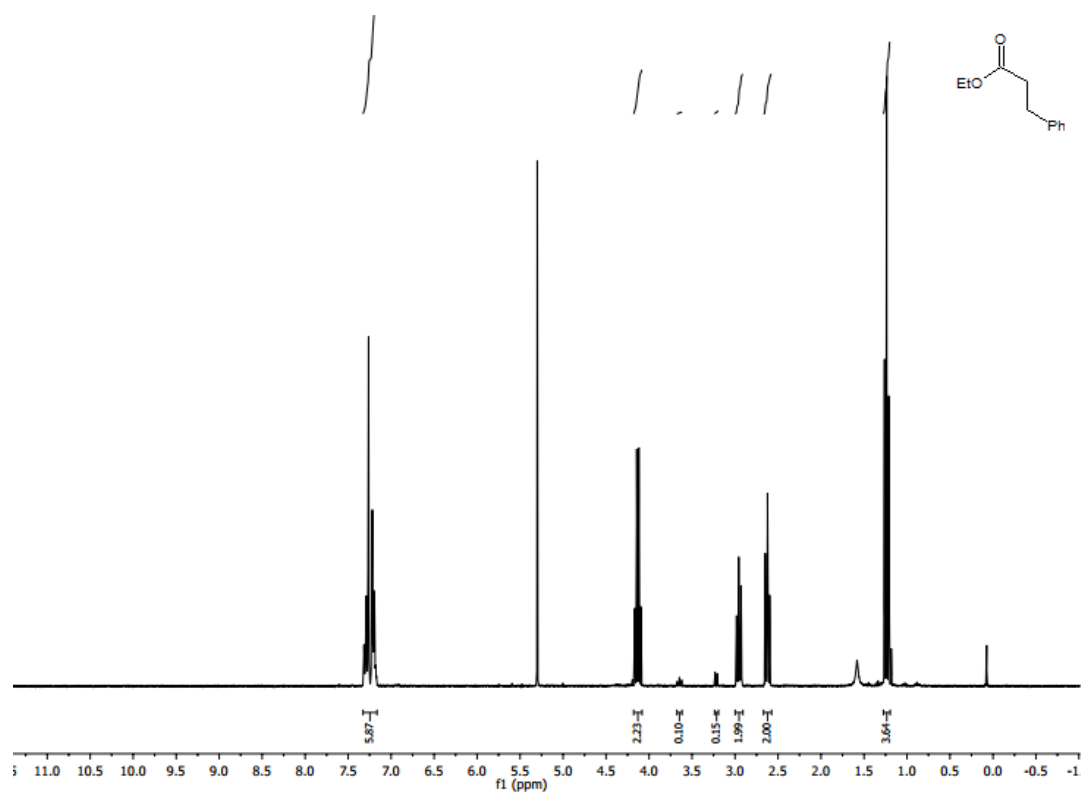
Espectro RMN-¹H del ácido 2-propil-3-oxopropanoico (**2c**).



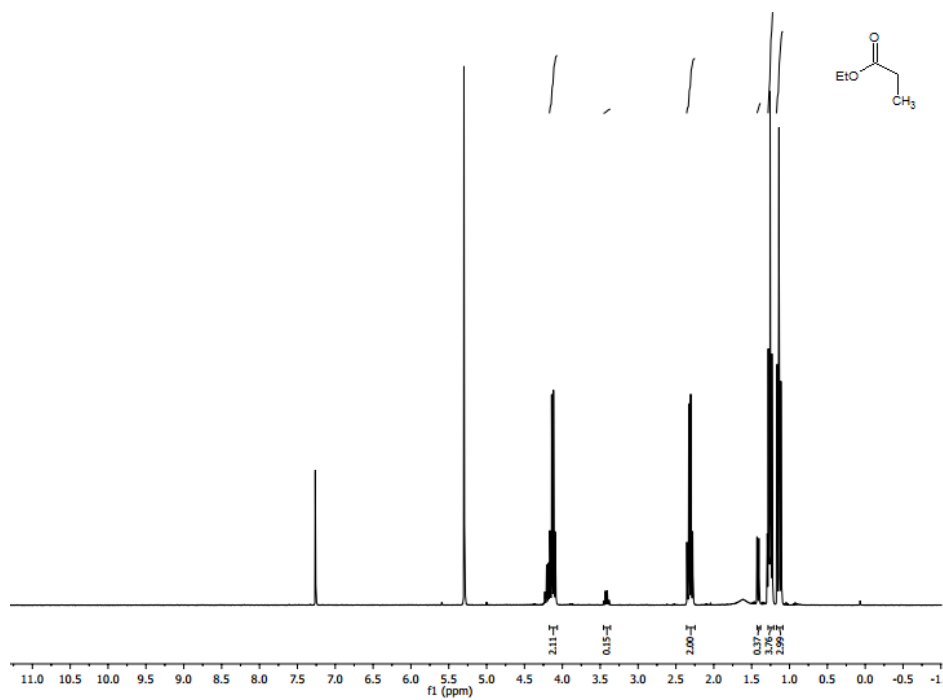
Espectro RMN-¹³C del ácido 2-propil-3-oxopropanoico (**2c**).



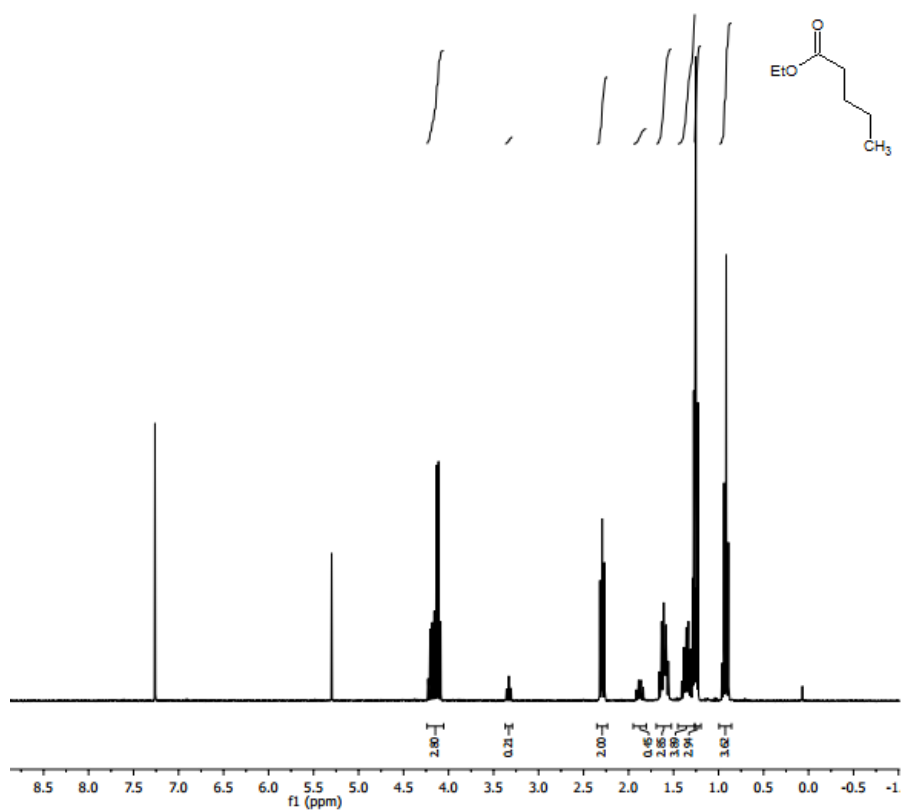
Espectro IR del ácido 2-propil-3-oxopropanoico (**2c**).



Espectro RMN-¹H del 3-fenilpropanoato de etilo (**3a**).



Espectro RMN-¹H del propionato de etilo (**3b**).



Espectro RMN-¹H del pentanoato de etilo (**3c**).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Bonne, D.; Constantieux, T.; Coquerel, Y.; Rodriguez, J. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 2218- 2231.
2. Carruthers, W.; Coldham, I. *Modern Methods of Organic Synthesis*, 4^a ed., Cambridge University Press, 2004, pág. 2.
3. Bonne, D.; Coquerel, Y.; Constantieux, T.; Rodriguez, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1085-1109.
4. Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named in Reactions in Organic Chemistry*; Elvise: Londre, **1990**, 242-243.
5. Simon, C.; Constantieux, T.; Rodriguez, J. *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 4957-4980.
6. Sabitha, G.; Fatima, N.; Reddy, E. V.; Yadav, J. S. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1353-1355.
7. Tietze, L. F.; Rackelmann, N. The Domino-Knoevenagel.hetero-Diels-Alder Reaction and Related Transformations. In *Multicomponent Reactions*. Ed. Zhu, J.; Bienaymé, H. Ed. WILEY-VCH, 2005.
8. Andrews, I.; Cui, J.; Da Silva, J.; Dubin, L.; Dunn, P.; Hayler, J. *Org. Process Res. Dev.* **2010**,*14*,19–29
9. Tucker, J. L. *Org. Process Res. Dev.* **2010**,*14*,328–331
10. Hantzsch, A. *Justus Liebig Ann. Chem.* **1882**, *215*, 1
11. Biginelli, P. *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, *23*, 360-413.
12. Tietze, L.F.; Rackelmann, N.; Müller, I. *Chem. Eur. J.* 2004, *10*, 2722- 2731.
13. Vasuki, G.; Kumaravel, K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5636–5638.
14. Vollhardt, K. P. C.; Schore, N. E. *Química Orgánica. Estructura y función*: Omega: New York y Basingtone, 2008.
15. Carey, F. A; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry* (3^oed.): Plenum Press: New York, 1990.
16. Djakovitch,L.; Kohler, C. J. *Organomet. Chem.* **2000**, *606*, 101-107.
17. Hong, S.; Lee, J.; Kim, M.; Park, J.; Park, C.; Kim, M. H.; Jew, S. S.; Park, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4924-4929.

18. a) Solé, D.; Mariani, F.; Fernández, I.; Sierra, M. A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10272–10284. b) Culkin, D. A.; Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 234-245.
19. Tjosås F.; Pettersen, N. M.; Fiksdahl, A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11893-11901.
20. Suzuki, H.; Kobayashi, T.; Osuka, A. *Chem. Lett.* **1983**, *12*, 589-590.
21. a) Varvoglis, A. *Hypervalent Iodine in Organic Synthesis*; Academic Press: London, 1997. b) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J.; *Chem Rev.* **2002**, *102*, 2523-2584. c) Wirth, T. *Top. Curr. Chem.* **2003**, *224*, 1-264. d) Varvoglis, A. *Tetrahedron.* **1997**, *53*, 1179-1255. Y referencias citadas en el texto.
22. Kita, Y.; Tohma, H.; Hatanaka, K.; Takadan T.; Fujita, S.; Mitoh, S.; Oka, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3684-3691.
23. Niwayama, S.; Cho, H.; Lin, C. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4434-4436.
24. Domínguez de María, P.; Kossmann, B.; Potgrave, N.; Buchholz, S.; Trauthwein, H.; May, O.; Gröger, H. *Synlett* **2005**, *11*, 1746-1748.
25. Klotz-Berendes, B.; Kleemiß, W.; Jegelka, U.; Schäfer, H. J.; Kotila, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1821-1823.
26. Fryszkowska, A.; Komar, M.; Koszelewski, D.; Ostaszewski, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2475-2485.
27. Niwayama, S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5834-5836.
28. Challis, B. C.; Kerr, S. H.; McDermott, I. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1974**, *II*, 1829-1832.
29. Toussaint, O.; Capdevielle, P.; Maumy, M. *Communications.* **1986**, *12*, 1029-1030.
30. Shintani, R.; Park, S.; Shirozu, F.; Murakami, M.; Hayashi, T. *J. Am Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16174-16175.
31. Toussaint, O.; Capdevielle, P.; Maumy, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 539-542.
32. Valla, A.; Le Guillou, R.; Cartier, D.; Labia, R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4737-4740.
33. Brunner, H.; Mueller, J.; Spitzer, J. *Monatsch. Chem.* **1996**, *127*, 845-858
34. Seitz, T.; Baudoux, J.; Bekolo, H.; Cahard, D.; Plaquevent, J. C.; Lasne, M. C., Rouden, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6155-6165.

35. Lehninger, A.L. *Bioquímica*; Ed. Omega, Barcelona **1981**.
36. Matoishi, K.; Ueda, M.; Miyamoto, K.; Ohta, H. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2004**, 27, 161-168.
37. Wada, R.; Kumon, T.; Kourist, R.; Ohta, H.; Uemura, D.; Yoshida, S.; Miyamoto, K. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 1921-1923.
38. Krapcho, A. P.; Glynn, G. A.; Grenon, B. J. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8, 215-217.
39. Manson, J. D.; Murphree, S. S. *Lett.* **2013**, 24, 1391-1394.
40. a) Strauss, C. R.; Varma, R. S. *Microwave in Green and Sustainable Chemistry en Microwave methods in Organic Synthesis*; Ed. Springer-Verlag: Berlín, q23. b) Varma, R. S. *Green Chem.* **1999**, 1, 43-55.
41. Kkalafi-Nezhad, A.; Mokhtari, B.; Soltani Rad, M. N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7325-7328
42. Bernini, R.; Mincione, E.; Barontini, M.; Provenzano, G.; Setti, L. *Tetrahedron* **2007**, 63, 9663-9667.
43. Baldwin, B. W.; Hirose, T.; Wang, Z. H. *Chem. Commun.* **1996**, 23, 2669-2670.
44. Charton, J.; Hocine, A.; Dassonneville, S.; Deprez, B.; Deprez-Poulain, R. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 6790