



UNIVERSIDAD DE OVIEDO
FACULTAD DE QUÍMICA

**SÍNTESIS DE SUSTRATOS HALOGENADOS
INSATURADOS: HALOGENUROS DE ALQUENILO
Y ALENILO**

Aida Martínez-Gandía Telenti

Oviedo, julio, 2024

Tabla de contenido

Tabla de contenido	2
Abreviaturas	4
Prólogo.....	5
Introducción.....	6
Halogenuros de alqueno.....	6
Participación en la industria de los halogenuros de alqueno	6
Carcinogenicidad de los halogenuros de alqueno	7
Participación de halogenuros de alqueno en reacciones de acoplamiento cruzado .	8
Síntesis de halogenuros de alqueno.....	9
Halogenuros de aleno.....	11
Síntesis de halogenuros de aleno	12
Objetivo.....	15
Resultados y discusión	16
Síntesis del 1-bromotetradeca-1,2-dieno	16
Síntesis del 1-tetradecin-3-ol	16
Síntesis del 1-tetradecin-3-ol 2,4,6-tris(propan-2-il)benceno-1-sulfonato	17
Síntesis del 1-bromotetradeca-1,2-dieno	18
Síntesis del 3-bromotrideca-1,2-dieno	20
Síntesis del 1-trimetilsililtridec-2-ino	20
Síntesis del 1-yodododec-1-eno	21
Síntesis del 2-bromododec-1-eno	23
Parte experimental.....	25
Condiciones de trabajo	25
Técnicas analíticas y de purificación	25
Reactivos y disolventes	25
Reactivos	25
Disolventes	25
Síntesis del 1-bromoaleno:.....	25
Síntesis 1-tetradecin-3-ol.....	25
Síntesis 1-tetradecin-3-ol 2,4,6-tris(propan-2-il)benceno-1-sulfonato.....	26
Síntesis 1-bromotetradeca-1,2-dieno	27

Síntesis del 3-bromoaleno	27
Síntesis del 1-trimetilsililtridec-2-ino	27
Síntesis del 1-yodoalqueno	27
Síntesis del 2-bromoalqueno	28
Conclusiones	29
Referencias	30
Anexos	33
Anexo 1: Espectros RMN (¹ H) del compuesto 49	33
Anexo 2: Espectros RMN (¹ H) del compuesto 50.....	34
Anexo 3: Espectros RMN (¹ H y ¹³ C) del compuesto 51.....	35
Anexo 4: Espectros RMN (¹ H) del crudo de la reacción del alquinos con el (clorometil)trimetilsilano	36
Anexo 5: Espectros RMN (¹ H y ¹³ C) del compuesto 56.....	37
Anexo 6: Espectros RMN (¹ H) del compuesto crudo de la hidroaluminación del alquino en presencia del catalizador de níquel.....	38

Abreviaturas

DABCO: Trietilendiamina

DIBAL-H: Hidruro de diisobutilaluminio

DMAP: 4-dimetilaminopiridina

HMPA: Hexametilfosforamida

LiHMDS: Hexametildixilazuro de litio

NBS: N-Bromosuccinimida

PT: Fenil tetrazol

THF: Tetrahidrofurano

dppp: 1,3-bis(difenilfosfino)propano

Prólogo

En esta memoria se describen cuatro procedimientos que conducen a la formación de dos halogenuros de alenilo, el 1-bromotetradeca-1,2-dieno y el 3-bromotrideca-1,2-dieno, y dos halogenuros de alquenilo, el yodododec-1-eno y el 2-bromododec-1-eno.

Para facilitar la comprensión del trabajo realizado, esta memoria se ha estructurado de la siguiente forma: introducción, objetivos, discusión de resultados, parte experimental, conclusiones, bibliografía y anexos.

En la introducción se presenta una visión general sobre los halogenuros de alquenilo y los halogenuros de alenilo, abordando su papel en la química y las posibles rutas para su síntesis. A continuación, se detallan los objetivos que se buscan alcanzar con la realización de este trabajo.

En la sección dedicada a la discusión de resultados, se presentan las secuencias sintéticas propuestas y se exponen los resultados obtenidos al finalizar el trabajo experimental. El procedimiento realizado en el laboratorio se detalla en el apartado correspondiente a la parte experimental.

Para finalizar, se presentan las conclusiones del trabajo y se incluye la bibliografía consultada.

Introducción

Los compuestos orgánicos poseedores de enlaces carbono-carbono dobles o triples pertenecen a la familia de los compuestos insaturados. El número de hidrógenos por carbono en estos compuestos es menor que en los saturados, lo que resulta en menor estabilidad y, por lo tanto, en una mayor reactividad.

Los halogenuros orgánicos se utilizan en numerosos campos de la química, desde la síntesis de compuestos naturales y farmacéuticos, hasta procesos en la química de materiales y el reconocimiento molecular. Para sus diversas aplicaciones hemos de tener en cuenta dos características fundamentales. Por una parte, la hibridación del carbono al que está unido el halógeno. Así, los halogenuros de alquilo, alquenilo o alquinilo tendrán propiedades distintas. Por otra parte, en cada una de estas categorías, se observa un gradiente de reactividad entre los diferentes halógenos.

Halogenuros de alquenilo

Los halogenuros de alquenilo, también llamados haloalquenos, son compuestos orgánicos en los cuales uno o varios átomos de halógeno se encuentran formando un enlace con los carbonos de un doble enlace C=C. La reactividad conferida por el enlace C(sp²)-X los convierte en excelentes sustratos para la síntesis de numerosos compuestos.

Estos compuestos se encuentran presentes en una amplia variedad de productos naturales y de interés biológico. Un ejemplo sería los ácidos grasos que contienen bromuros (Figura 1), los cuales estimulan el proceso de adipogénesis.¹

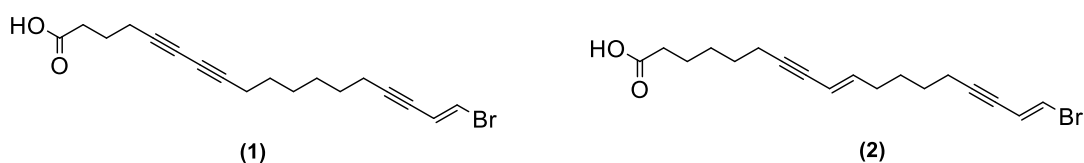


Figura 1. Ácidos grasos bromados con propiedades adipogénicas

Asimismo, ciertos metabolitos clorado derivados de cianobacterias marinas, como Janthielamida A1 (**3**) o Kimbeamida A (**4**), exhiben propiedades neuromoduladoras.²

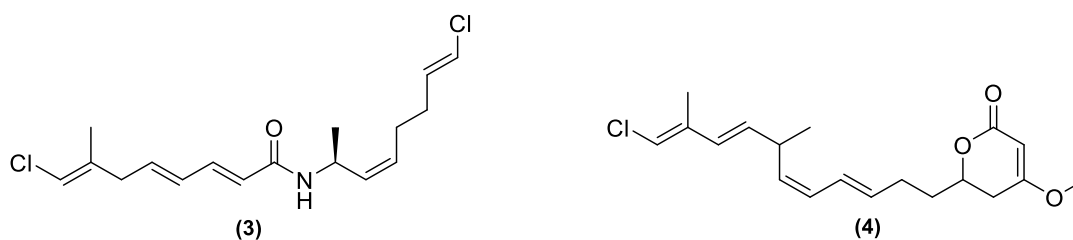


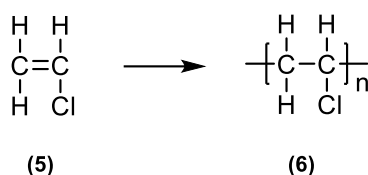
Figura 2. Estructura de la Janthielamida A1 y de la Kimbeamida A

Participación en la industria de los halogenuros de alquenilo

Los halogenuros de alquenilo son compuestos utilizados recurrentemente dentro de la industria. Los halogenuros de vinilo destacan especialmente en la industria del plástico y se describen como alquenos con al menos un sustituyente haluro unido al resto alquenilo más sencillo, el vinilo o etenilo. Estos compuestos se polimerizan y copolimerizan

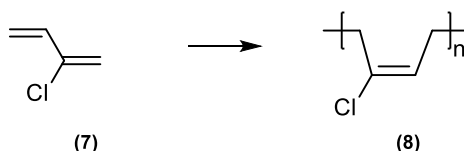
fácilmente con diversos monómeros, como el acrilonitrilo, el acetato de vinilo y el estireno, para formar plásticos flexibles y ligeros o resinas termoplásticas.

El cloruro de vinilo **(5)** es un compuesto clave en la industria del plástico, se utiliza principalmente como materia prima en la producción de polímeros. El cloruro de polivinilo (PVC) **(6)** se produce mediante la polimerización por radicales libres del cloruro de vinilo (Esquema 1). Es uno de los polímeros más importantes a nivel mundial y se fabrica en grandes volúmenes en todo el mundo debido a sus propiedades mecánicas y físicas. Es un material resistente a la abrasión y al impacto ligero, impermeable y duradero. Mediante el uso de aditivos se transforma en un material rígido o flexible, que permite una gran variedad de aplicaciones en distintas áreas como construcción, embalaje, industria, servicios médicos, entre otros.³



Esquema 1: Reacción de polimerización del cloruro de vinilo

Por otro lado, el Esquema 2 nos muestra la polimerización de cloropreno **(7)**, un dieno con un átomo de cloro unido al carbono 2, que produce el neopreno **(8)**. El neopreno o policloropreno es una familia de cauchos sintéticos que cuentan con una buena estabilidad química y una gran flexibilidad en un amplio rango de temperaturas. Se emplea en una diversidad de usos, como por ejemplo en fundas para portátiles, dispositivos ortopédicos, aislamiento eléctrico, membranas elastoméricas y correas para ventiladores de automóviles. Asimismo, la espuma de neopreno, poseedora de células de gas, se utiliza como material aislante, sobre todo en trajes de neopreno.⁴



Esquema 2: Reacción de polimerización del cloropreno

Carcinogenicidad de los halogenuros de alqueno

Los hidrocarburos insaturados halogenados son de gran importancia dentro de la industria química, pero cada vez es mayor la preocupación por los efectos medioambientales y toxicológicos que estos puedan causar, principalmente los compuestos organoclorados y sus derivados.

El cloruro de vinilo, el bromuro de vinilo y el fluoruro de vinilo son considerados como compuestos carcinogénicos. En 1980 se reconoció por primera vez al cloruro de vinilo como compuesto cancerígeno, basándose en pruebas de carcinogenicidad en estudios clínicos con seres humanos que demostraban su capacidad para ocasionar un tipo poco común de cáncer en los vasos sanguíneos del hígado, conocido como angiosarcoma hepático. Por el contrario, no fue hasta 2002 que tanto el bromuro de vinilo, como el fluoruro de vinilo fueron incluidos como compuestos carcinogénicos respaldados por evidencia recopilada en estudios con animales, dado que, considerando el estado actual

del conocimiento sobre carcinogénesis, las sustancias que provocan cáncer en los animales de laboratorio se consideran un riesgo potencial de cáncer para los seres humanos. Los tres haluros de vinilos tienen un amplio uso industrial, especialmente en la industria del plástico, siendo la principal vía de exposición laboral la inhalación desde lugares de desechos peligrosos y vertederos.⁵

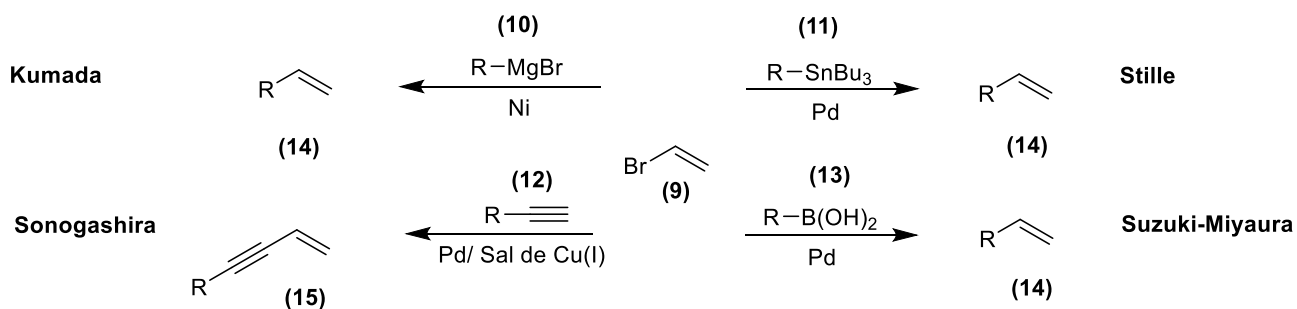
Participación de halogenuros de alqueno en reacciones de acoplamiento cruzado

Al contrario que en el caso del enlace $C(sp^3)-X$ que participa con gran facilidad en numerosos procesos de sustitución nucleofílica, tanto uni- como bimolecular, los enlaces $C(sp^2)-X$ son mucho más inertes en este tipo de reacciones. Para superar esta dificultad es muy común el uso de metales. Por ello, las reacciones de acoplamiento cruzado con compuestos organometálicos catalizada por metales de transición es una de las vías más atractivas para la síntesis de alquenos. Las reacciones de acoplamiento cruzado o cross-coupling, combinan reactivos organometálicos con electrófilos orgánicos en presencia de catalizadores metálicos con el propósito de formar enlaces, generalmente enlaces $C-C$. En 2010, Richard Heck, Ei-ichi Negishi⁶, y Akira Suzuki⁷ fueron galardonados con el premio Nobel en química por su papel en el descubrimiento y desarrollo de metodologías para la construcción de enlaces entre átomos de carbono de diferentes moléculas utilizando como catalizador el paladio. Este logro fue muy importante en el mundo de la química, sentando las bases para el avance de diversas reacciones de acoplamiento cruzado.

Se han utilizado con éxito muchos tipos diferentes de reactivos de partida. Por esta razón, este tipo de reacciones se utilizan para sintetizar desde polímeros y cristales líquidos hasta productos farmacéuticos y naturales. El uso de halogenuros de alqueno en estos casos nos permite obtener síntesis estereoselectivas de alquenos sustituidos, procesos de gran relevancia en la química orgánica.⁸

Es muy común su participación en reacciones de acoplamiento cruzado con reactivos de Grignard, así como en las reacciones de acoplamiento de Stille (con compuestos de estaño **(11)**), Sonogashira (con alquinos **(12)**) o Suzuki-Miyaura (con diversos compuestos de boro, generalmente ácidos borónicos o sus derivados **(13)**).^{9,10}

En las reacciones de acoplamiento cruzado (Esquema 3), la reacción de Suzuki-Miyaura destaca por sus condiciones suaves, la disponibilidad de materiales y la baja toxicidad de los reactivos de boro. La reacción de Stille, aunque utiliza compuestos de estaño tóxicos, es muy eficiente para la síntesis de macrociclos, polímeros y moléculas complejas gracias a su tolerancia a muchos grupos funcionales. Por otro lado, los reactivos de Grignard se obtienen fácilmente, siendo la reacción de acoplamiento de Kumada, catalizada por níquel, la más popular. Finalmente, la reacción de Sonogashira es ampliamente utilizada para alquilaciones catalizadas por paladio debido a su fiabilidad.



Esquema 3. Reacciones de acoplamiento cruzado a partir del bromuro de alqueno

En la Figura 3 se muestran algunos ejemplos de productos naturales y moléculas de interés farmacológico en cuya síntesis se utilizan reacciones de acoplamiento cruzado como etapa clave.¹¹⁻¹³

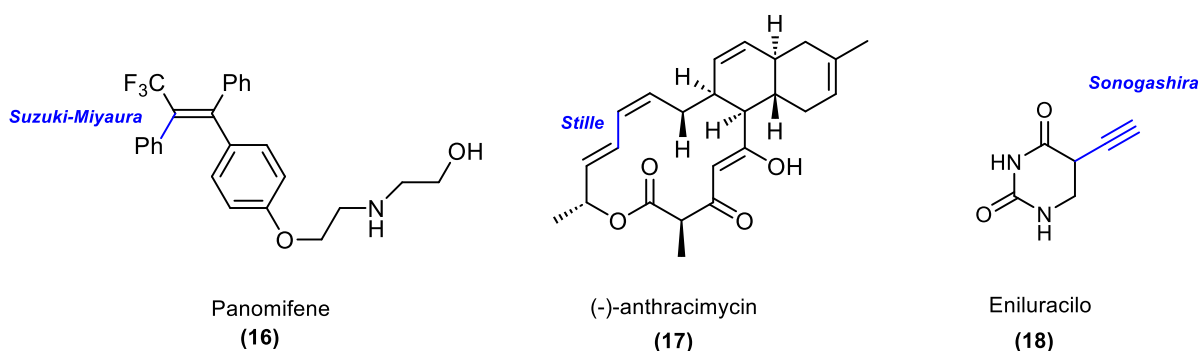


Figura 3. Ejemplo de compuestos que incluyen en su síntesis reacciones de acoplamiento cruzado

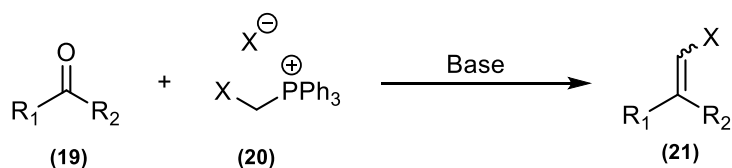
Síntesis de halogenuros de alqueno

La síntesis de halogenuros de alqueno desempeña un papel crucial tanto en el ámbito académico como en el industrial, sirviendo como materiales fundamentales para la elaboración de una amplia variedad de productos químicos.

Halogenuros de alqueno a partir de carbonilos

Tradicionalmente, los haloalquenos se preparan a través de la interacción entre su carbonilo correspondiente y compuestos halogenados, como ocurre en la reacción de Wittig (Esquema 4)^{14,15}. En esta reacción se hace reaccionar un aldehído (19) con un iluro de fósforo halogenado (20) para dar el haloalqueno correspondiente (21).

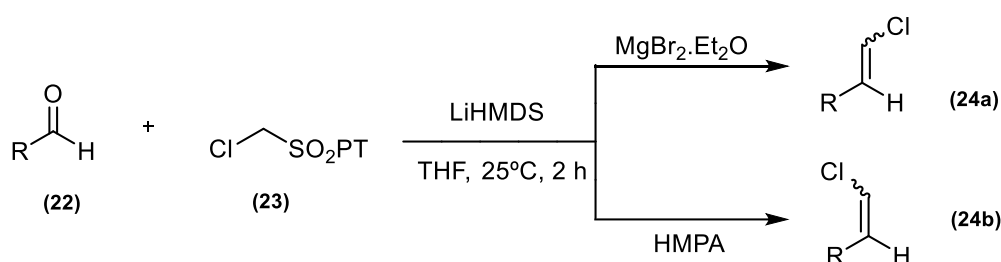
Sin embargo, existen ciertos inconvenientes asociados a esta reacción, como por ejemplo la disminución de la velocidad de reacción al usar cetonas impedidas estéricamente o la variable estereoselectividad.



Esquema 4: Esquema general de la reacción de Wittig con iluros de fósforo halogenados

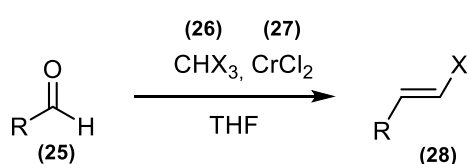
Una alternativa para este tipo de síntesis consiste en la reacción entre α -halometilsulfonas (**23**) (usando fenil tetrazol como compuesto heterocíclico) y aldehídos (**22**), llevándose a cabo una olefinación de Julia modificada. Esta olefinación permite obtener los haloalquenos correspondientes con buenos rendimientos y estereoselectividades *E/Z*, a pesar de que los efectos estéricos y electrónicos afectan considerablemente al resultado de la reacción.

Aunque este tipo de transformaciones se utilizan normalmente en la formación de isómeros *E*, la selectividad *E/Z* puede ser controlada variando los grupos sulfonilo, disolventes, aditivos y/o los tipos de bases (Esquema 5). Por ejemplo, al utilizar la base LiHMDS y el aditivo $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ en THF, se verá favorecida la formación del isómero *E* (**24a**). Por el contrario, si sustituimos el aditivo por HMPA obtendremos el *Z*-haloalqueno (**24b**) en una proporción considerablemente mayor.¹⁶



Esquema 5: Síntesis de haloalquenos a través de olefinación de Julia

Por otro lado, el método de Takai nos permite obtener de manera simple y estereoselectiva el *E*-haloalqueno deseado, a través de la reacción entre aldehídos (**25**) y especies organocromo generadas in situ mediante la reacción de haloformos (**26**) con cloruro de cromo (II) (**27**) (Esquema 6). Por ejemplo, se ha descrito la reacción entre benzaldehído, triioduro de metilo y cloruro de cobre (II) llevada a cabo a 0°C con un rendimiento del 87% y una proporción 94:6 de los isómeros *E/Z*, respetivamente.¹⁷



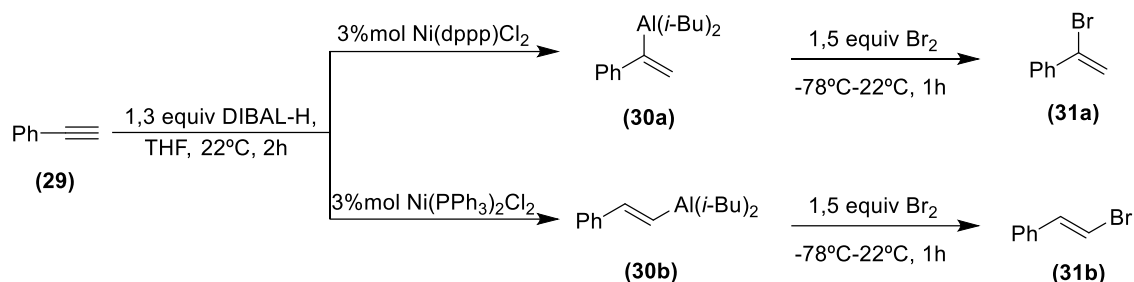
Esquema 6: Reacción de Takai para la síntesis de *E*-haloalquenos

Halogenuros de alqueno a partir de alquinos

Los alquinos son un tipo de compuestos empleados recurrentemente como productos de partida en este tipo de síntesis. Estas transformaciones generalmente ocurren a través de hidrometalaciones seguidas de halogenaciones electrofílicas de la especie metal-olefina. Este método se aplica en numerosas síntesis debido a su capacidad para generar halogenuros de alqueno con alta selectividad *syn* y anti-Markovnikov.

La hidroaluminación catalítica de enlaces C—C insaturados para la síntesis de reactivos de aluminio constituye un método eficaz y sencillo de gran valor en la química orgánica. En 2010, el grupo de Hoveyda desarrolló una hidroaluminación α -selectiva de alquinos terminales (**29**) con hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) empleando el catalizador de

níquel comercial Ni(dppp)Cl₂ obteniendo el compuesto **30a**, mientras que los productos β-sustituídos (**30b**) se obtuvieron con Ni(PPh₃)₂Cl₂ como catalizador en las mismas condiciones (Esquema 7). Los halogenuros de alqueno correspondientes (**31**) se sintetizan utilizando diversas fuentes de halógenos, como Br₂ y NBS, entre otras.¹⁸



Esquema 7. Hidroaluminación y halogenación de alquinos terminales catalizado mediante níquel.

Halogenuros de alenilo

Compuestos con la agrupación grupos >C=C=C< son conocidos como alenos. La primera síntesis data del año 1887, a cargo de Burton y von Pechmann, aunque la escasez de técnicas analíticas impide en ese momento distinguirlo de los alquinos correspondientes.¹⁹ Por ello, no fue hasta 1954, con la introducción de técnicas espectroscópicas como IR y Raman, que se consiguió demostrar su estructura.²⁰

Este tipo de compuestos cuentan con dos enlaces tipo π sucesivos formados por dos carbonos externos (hibridación sp²) unidos por un carbono central (hibridación sp). Estos dos enlaces no se encuentran en el mismo plano (no conjugación), sino que se encuentran perpendiculares entre sí, al igual que los sustituyentes situados en los carbonos externos (Figura 4).

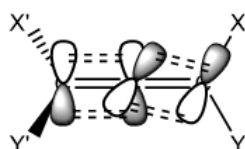


Figura 4. Geometría molecular del aleno

Estos compuestos no presentan centros quirales, pero algunos de ellos pueden ser ópticamente activos debido a la quiralidad axial que es capaz de proporcionar su peculiar estructura. Por lo que, si los sustituyentes X e Y (o X' e Y') son diferentes, los compuestos presentan eje de quiralidad, un eje que mantiene a sustituyentes en una disposición espacial que no es superponible en su imagen especular (Figura 5).²¹ Esta propiedad había sido predicha por van't Hoff en 1968 y fue verificada experimentalmente en 1935.²²



Figura 5. Enantiomería de un aleno

Los halogenuros de alenilo son alenos que contienen uno o más enlaces tipo $C(sp^2)-X$ en los carbonos que forman parte de la estructura alenilica (Figura 6).

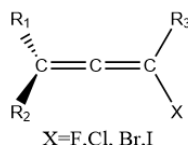


Figura 6. Estructura de un halogenuro de alenilo

Entre los 150 compuestos naturales que se conocen con alenos o cumulenos (dos o más enlaces dobles consecutivos) presentes en su estructura, los bromoalenos se encuentran dentro de los derivados descubiertos más recientemente. Estos haloalenos se aíslan de algas rojas y moluscos, y se componen principalmente de C15-dioxabicyclos a los que se encuentran acoplados los bromoalenos. Muchos de estos compuestos, como el Panaceno **(32)** o el Isolaureno **(33)** (Figura 7), presentan propiedades farmacológicas interesantes.

23

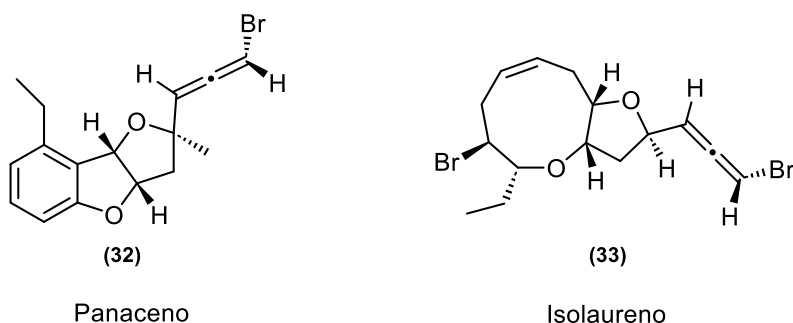


Figura 7: Ejemplos de bromoalenos naturales

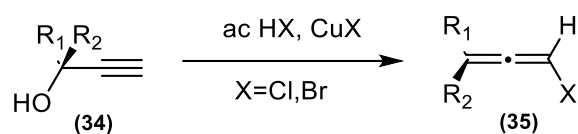
Síntesis de halogenuros de alenilo

Los alenos sustituidos cada vez atraen más atención debido a su función como reactivo de partida o intermedio de reacción en la síntesis de muchos productos. Los halogenuros de alenilo son de especial interés por su función como bloques de construcción en la química orgánica. Participan principalmente en sustituciones catalizadas por compuestos organocobre y reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio.²⁴⁻²⁶

Entre los métodos habituales para la síntesis de halogenuros de alenilo se encuentran la sustitución nucleófila S_N2 de mesilatos propargílicos con halogenuros mixtos de cobre y litio, y la ciclación electrófila de 1,3-eninos poseedores de un enlace carbono-nucleófilo.

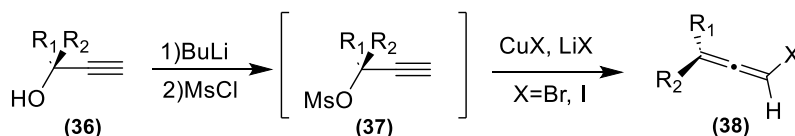
Reacciones de sustitución nucleofila a partir de alcoholes propargílicos

Las rutas disponibles para la preparación de halogenuros de alenilo ópticamente activos se encuentran bastante limitadas. La sustitución S_N2 en alcoholes propargílicos es frecuentemente utilizada en este tipo de casos. Muchos de estos alcoholes propargílicos secundarios o terciarios **(34)** se pueden convertir directamente en haloalenos **(35)**, siguiendo una sustitución 1,3 tipo syn, en presencia de halogenuros de hidrogeno concentrados y el halogenuro de cobre correspondiente (Esquema 8).²¹ Al tratarse de una reacción estereoespecífica, cuando se usa un alcohol enantioméricamente enriquecido se produce la transferencia del centro estereogénico al nuevo eje de quiralidad axial, obteniéndose el correspondiente aleno ópticamente activo.



Esquema 8. Síntesis de haloalenos a partir de alcoholes propargílicos a través de una sustitución 1,3 tipo syn.

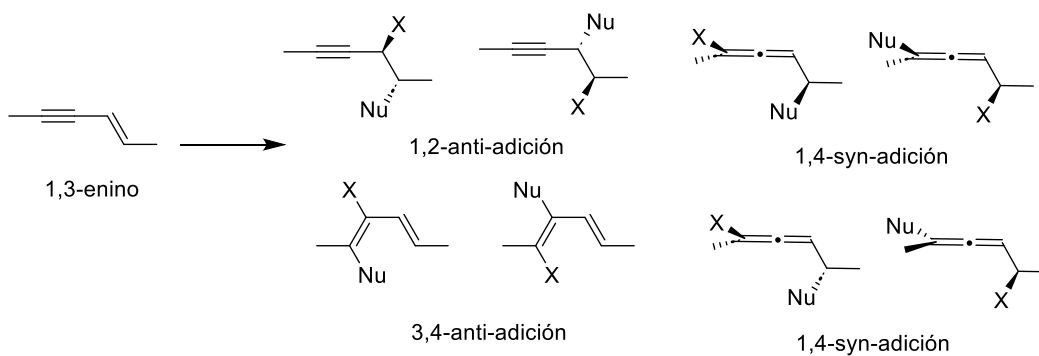
En 1980, Montury y Goré desarrollaron a partir del halogenuro de cobre y del halogenuro de litio, un halocuprato altamente eficiente de tipo $LiCuX_2$, capaz de convertir a los mesilatos de propargilo **(37)** en sus correspondientes haloalenos **(38)** a través de una sustitución 1,3 de tipo anti.²⁷ Actualmente, estos halocupratos, $LiCuX_2$, son los reactivos más utilizados en esta clase de reacciones, facilitando la obtención del haloaleno de manera estereoselectiva.²⁸⁻³⁰



Esquema 9. Síntesis de haloalenos a partir de mesilatos de propargilo a través de una sustitución tipo anti.

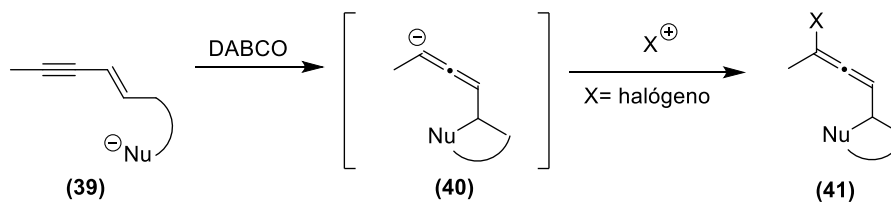
Ciclación electrófila intramolecular de 1,3-eninos

La adición de nucleófilos a alquenos en presencia de halógenos es una reacción fundamental dentro de la química orgánica. La adición 1,4 a eninos conjugados mediada por halógenos es capaz de proporcionar alenos quirales además de la formación de un nuevo centro estereogénico. Sin embargo, esta reacción puede traer consigo problemas de regio- y diastereoselectividad (Esquema 10).³¹



Esquema 10. Posibles productos isoméricos en la adición de nucleófilos a 1,3-eninos

Una manera de minimizar la formación de estos productos secundarios indeseados es enlazar el nucleófilo al enino (**39**) para llevar a cabo una ciclación electrófila intramolecular. Además de una fuente de halogenuros, se utiliza el DABCO como catalizador para aumentar la reactividad de los halogenuros electrófilos, favoreciendo así la halociclación (Esquema 11).³²⁻³⁴



Esquema 11. Ciclación de 1,3-eninos que contienen una unidad nucleofílica para la síntesis de haloalenos sustituidos

Objetivo

El objetivo de este trabajo es la síntesis de cuatro halogenuros insaturados distintos, dos halogenuros de alqueno y dos halogenuros de aleno (Figura 8). Ambos haloalenos elegidos se encuentran sustituidos por bromo, pero en posiciones distintas con respecto al grupo aleno, siendo estos el **1-bromotetradeca-1,2-dieno** y el **3-bromotrideca-1,2-dieno**. Por otra parte, los haloalquenos a sintetizar, **1-yodododec-1-eno** y **2-bromododec-1-eno**, además de estar halogenados en posiciones distintas con respecto al doble enlace, presentan halogenuros distintos en su estructura.

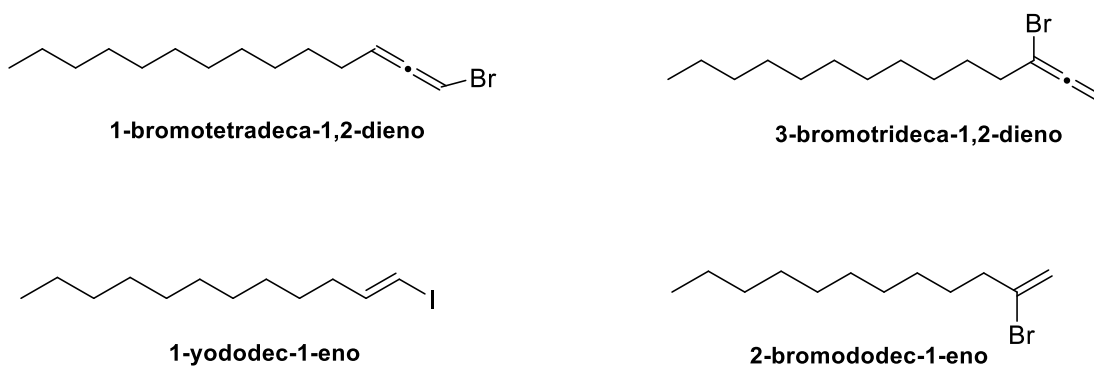
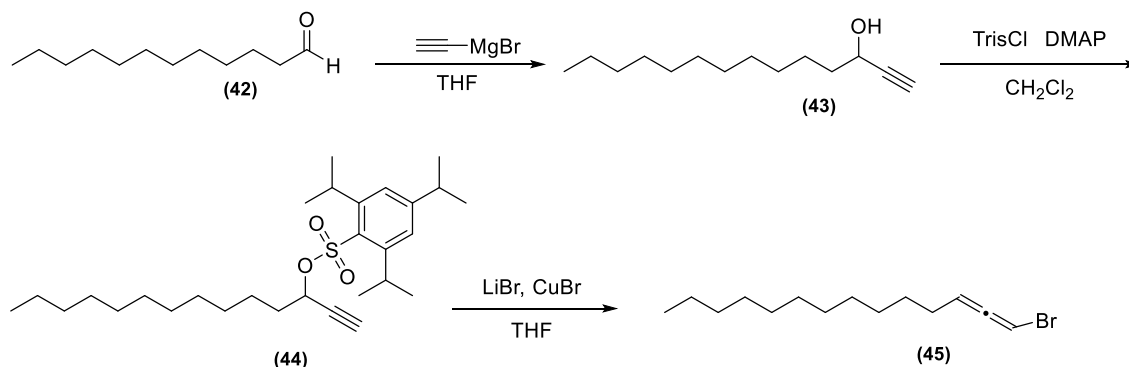


Figura 8. Estructura de los compuestos objetivo

Resultados y discusión

Síntesis del 1-bromotetradeca-1,2-dieno

El bromoaleno (**45**) se ha sintetizado mediante la adición de bromuro de etinilmagnesio a un dodecanal (**42**), seguido de la activación del alcohol propargílico (**43**) con TrisCl y, por último, la reacción de sustitución del trisilato (**44**) bajo la acción del LiCuBr₂ (Esquema 12).



Esquema 12. Síntesis del 1-bromotetradeca-1,2-dieno

Síntesis del 1-tetradecin-3-ol

En la primera etapa de adición se utiliza un reactivo de Grignard, bromuro de etinilmagnesio, en THF. Este magnesiano, mediante un ataque nucleófilo al aldehído (**42**), permite generar un alcohol propargílico (**43**). La estructura de este producto permite numerosas transformaciones debido a la nucleofilia asociada al alquino y a la considerable acidez del hidrógeno terminal.

A causa de la sensibilidad del reactivo de Grignard al oxígeno y la humedad la reacción se lleva a cabo en atmósfera inerte y a 0°C. El bromuro de etinilmagnesio es un compuesto muy sensible a la humedad, por lo que si entra en contacto con el aire se hidroliza rápidamente, siendo estas reacciones muy exotérmicas.

Tras una hora, el compuesto se hidroliza con disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrae con dietiléter. Antes de llevar a cabo la extracción, se elimina parcialmente el THF por tratarse de un disolvente orgánico miscible con el agua, lo que puede dificultar la extracción.

Tras el secado, la filtración y la eliminación del disolvente se obtuvo el compuesto **43** como un aceite marrón y un rendimiento del 83% (1.88 g).

El resultado de la reacción se determina a partir del espectro $^1\text{H-RMN}$ del crudo de la reacción (Figura 9). En el que aparecen un triple doblete con desplazamiento químico de 4.36 ppm correspondiente al hidrógeno situado en el carbono más cercano al alcohol y un doblete a 2.45 ppm característico del hidrógeno unido al carbono alquino terminal. Aunque la señal del hidrógeno del alcohol no aparece, se demuestra la presencia del compuesto **43**. Por lo tanto, este compuesto se utiliza en la siguiente etapa sintética sin necesidad de purificarlo.

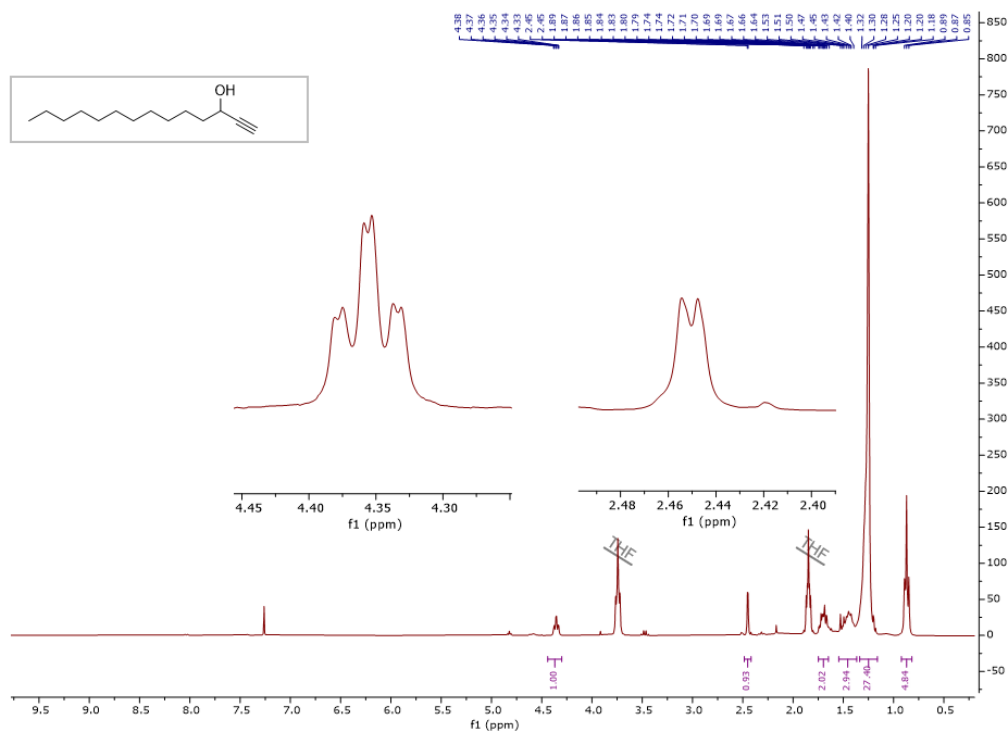


Figura 9. Espectro ^1H -RMN del 1-tetradecin-3-ol

Síntesis del 1-tetradecin-3-ol 2,4,6-tris(propan-2-il)benzeno-1-sulfonato

A continuación, se convierte el alcohol en un buen grupo saliente mediante su transformación en el correspondiente sulfonato. Para ello se hace reaccionar con TrisCl en presencia de DMAP, que actúa como catalizador en la sulfonación de nucleófilos débiles como es el alcohol. Los reactivos se mezclan en diclorometano seco sobre un baño de hielo con agitación y se deja agitando a r.t 19 horas. Una vez transcurrido el tiempo necesario se comprobó con una TLC el progreso de la reacción. Al observar la presencia del alcohol y otros compuestos en la TLC, se realizó un espectro ^1H -RMN a la mezcla, que confirmó la presencia del producto de partida en proporción 2:1 con respecto al producto final. Por ello, se repitió la reacción con una fracción del sustrato que no se había utilizado en la primera sulfonilación.

Al realizar un segundo espectro de ^1H -RMN al nuevo producto, se obtuvieron los mismos resultados. Por lo que, se juntaron ambos crudos y se purificaron mediante una columna cromatográfica empleando Hexano/ AcOEt 50:1 como eluyente.

Finalmente, se obtiene el compuesto **44** como un aceite incoloro y con un rendimiento del 9,4% (0,53g). El bajo rendimiento de la reacción se achacó a la decisión de utilizar el compuesto **43** sin una previa purificación por columna.

El espectro de ^1H -RMN realizado del compuesto final (Figura 10) muestra el triple doblete correspondiente al hidrógeno del carbono unido al oxígeno (CHOTris), aunque ahora a 5,16 ppm en vez de a 4,36 ppm, debido al desapantallamiento provocado por el TrisCl . En el espectro también se puede observar un doblete a 2,28ppm característico del hidrógeno del triple enlace ($\text{C}\equiv\text{CH}$).

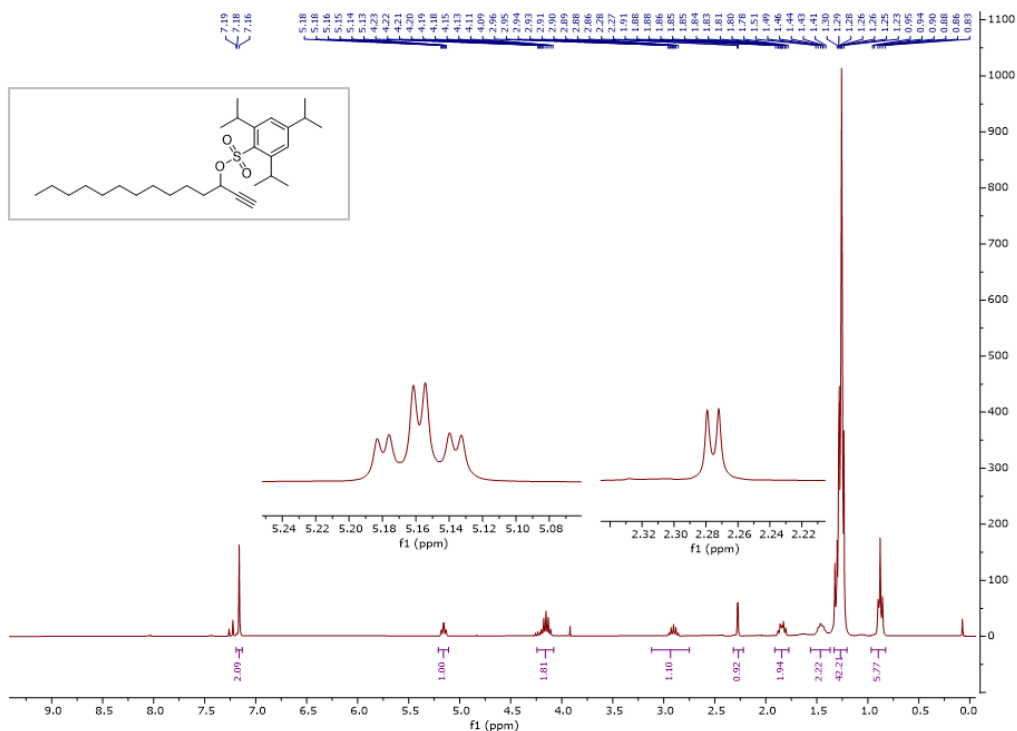


Figura 10. Espectro ¹H-RMN del 1-tetradecin-3-ol 2,4,6-tris(isopropil)benzeno-1-sulfonato

Síntesis del 1-bromotetradeca-1,2-dieno

Finalmente, el aleno se forma mediante la acción del LiCuBr₂, el cual, se sintetizó a partir de disoluciones de los compuestos LiBr y CuBr en THF.

El espectro de ¹H-RMN del compuesto **45** (Figura 11) presenta dos señales características del aleno que permite confirmar que la reacción se completó con éxito. Se registra un doble triplete atribuido al hidrógeno del carbono del aleno terminal a un desplazamiento de 5,95 ppm. Esta multiplicidad se debe al acoplamiento con el CH interno del aleno y un acoplamiento a larga distancia con el CH₂ en posición alílica, semejante al acoplamiento propargílico observado en el hidrógeno acetilénico de un alquino terminal. Por otra parte, el hidrógeno del carbono interno del aleno exhibe un menor grado de apantallamiento a 5,42 ppm. En este caso, la señal es un triple doblete debido de nuevo acoplamiento con el CH terminal del aleno y con el CH₂ alílica que, en este caso es una ³J de mayor intensidad.

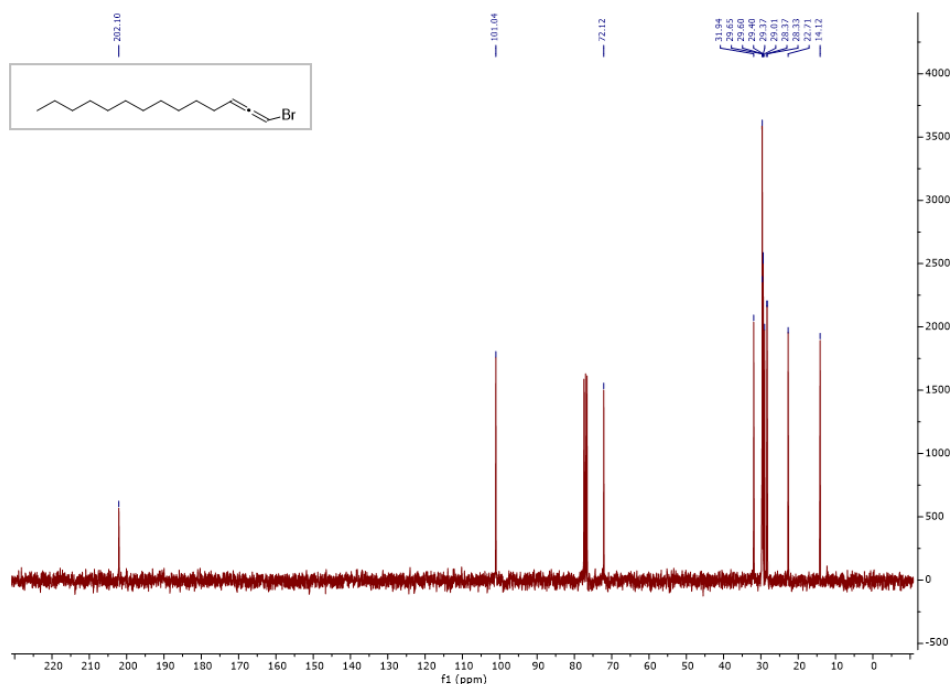
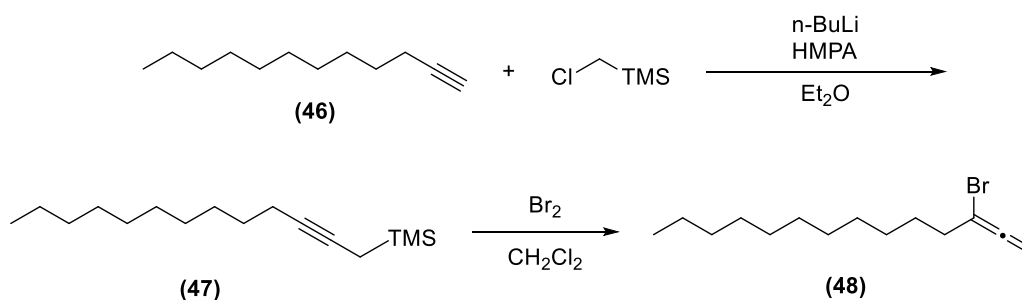


Figura 12. Espectro de ^{13}C -RMN del 1-bromotetradeca-1,2-dieno

Síntesis del 3-bromotrideca-1,2-dieno

Esta secuencia sintética consta de dos pasos (Esquema 13). El primero supone la formación del 1-trimetilsililtridec-2-ino mediante la reacción del alquino con (clorometil)trimetilsilano en presencia de una base fuerte. Una vez obtenido el compuesto **47**, el siguiente paso consiste en el ataque del triple enlace al bromo para formar el 3-bromotrideca-1,2-dieno (**48**).



Esquema 13. Síntesis del 3-bromotrideca-1,2-dieno

Síntesis del 1-trimetilsililtridec-2-ino

El alquino en presencia de una base se convierte en un nucleófilo fuerte (anión acetiluro) capaz de llevar a cabo una reacción de sustitución nucleófila con el (clorometil)trimetilsilano para formar el 1-trimetilsililtridec-2-ino.

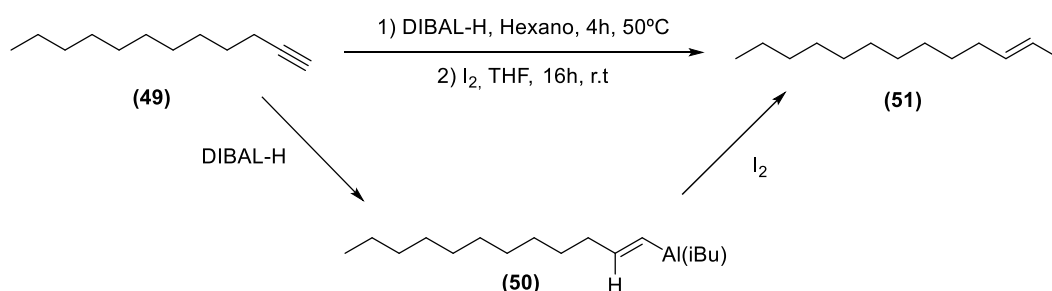
En la publicación utilizaban LDA para formar el acetiluro de litio. Dado que para su preparación se utiliza BuLi, que también es capaz de desprotonar eficazmente alquinos terminales, se decide prescindir de la etapa de formación de LDA y generar el anión acetiluro directamente con BuLi.

El n-BuLi desprotona al alquino permitiendo así que ataque al (clorometil)trimetilsilano para formar el compuesto **47**. El grupo trimetilsilano permite aumentar la nucleofilia del alquino. Una vez añadido todos los reactivos a la mezcla y dejar agitando 4 horas la reacción a -78°C , se retira el matraz del baño y se deja a r.t toda la noche. A la mañana siguiente se purifica el compuesto mediante una columna cromatográfica. El espectro de ^1H -RMN del producto obtenido (Figura A 5) confirmó que la reacción no ocurrió adecuadamente, y que, por lo tanto, no se formó el producto deseado. No solo no se detecta el singulete característico del trimetilsilano cerca de la 0 ppm (correspondiente a nueve hidrógenos), sino que también se observan varias señales alrededor de los 5 ppm que no coinciden con ninguno de los compuestos presentes en la mezcla.

No fue posible continuar con la síntesis del aleno dado que no se logró nada de producto en esta etapa. El resultado obtenido pudo haber sido influenciado por errores experimentales, como el estado de los reactivos, en particular el del HMPA que mostraba un aspecto poco fiable, o por retirar el matraz del baño antes de completarse las 4 horas.

Síntesis del 1-yodododec-1-eno

La síntesis del halogenuro de alqueno correspondiente sucede en dos etapas (Esquema 14). En la primera etapa se lleva a cabo la reacción de hidroaluminación por parte del DIBAL-H. Ésta, ocurre mediante la adición concertada *syn* del aluminio y el hidrógeno al triple enlace del alquino. El carbono más sustituido estabiliza la carga positiva en el estado de transición, obteniéndose el intermedio de reacción **50**. Después de que la mezcla esté 4 horas a 50°C , el compuesto se hace reaccionar con el halógeno electrófilo correspondiente, en este caso yodo, para formar el 1-yodododec-1-eno.



Esquema 14. Mecanismo de formación de 1-yodododec-1-eno

Tras eliminar los disolventes en el rotavapor y la bomba rotatoria, se purifica el compuesto a través de una columna cromatográfica. Un espectro de ^1H -RMN revela la presencia de subproductos en la muestra. El subproducto mayoritario es la olefina terminal, procedente de la protonación del intermedio **50**. Por lo que, el compuesto recogido en la purificación se deja en la bomba rotatoria con un baño de agua caliente, ya que, los alquenos terminales formados poseen un punto de ebullición menor que los compuestos yodados.

Finalmente, se obtiene el yodolaceno deseado **51** con un un rendimiento del 83% (1,23g). El espectro de ^1H -RMN del compuesto final (Figura 13) muestra los dos dobles tripletes correspondientes a los hidrógenos del doble enlace, uno a 6,53 ppm ($\text{CH}=\text{CHI}$) y otro a 5,99 ppm ($\text{CH}=\text{CHI}$). Ambas señales presentan una constante de acoplamiento de 14Hz, que se ha de corresponder al acoplamiento entre ambos hidrógenos del doble enlace, demostrando que los protones se encuentran en posición trans. Los acoplamientos trans siempre son mayores que los acoplamientos cis en alquenos, esto se debe al valor del ángulo diedro. La mayor magnitud de los acoplamientos se tiene en 0° y 180° , y es mínima cuando el ángulo es 90° .

Al igual que en el caso del aleno, el acoplamiento del CH terminal con el CH_2 alílico a larga distancia es menor que para el CH interno, lo que explica la diferencia en la forma de ambas señales y que su constante de acoplamiento del triplete sea inferior.

El resto de las señales, más desapantalladas, del espectro se corresponden con los hidrógenos de la cadena alifática.

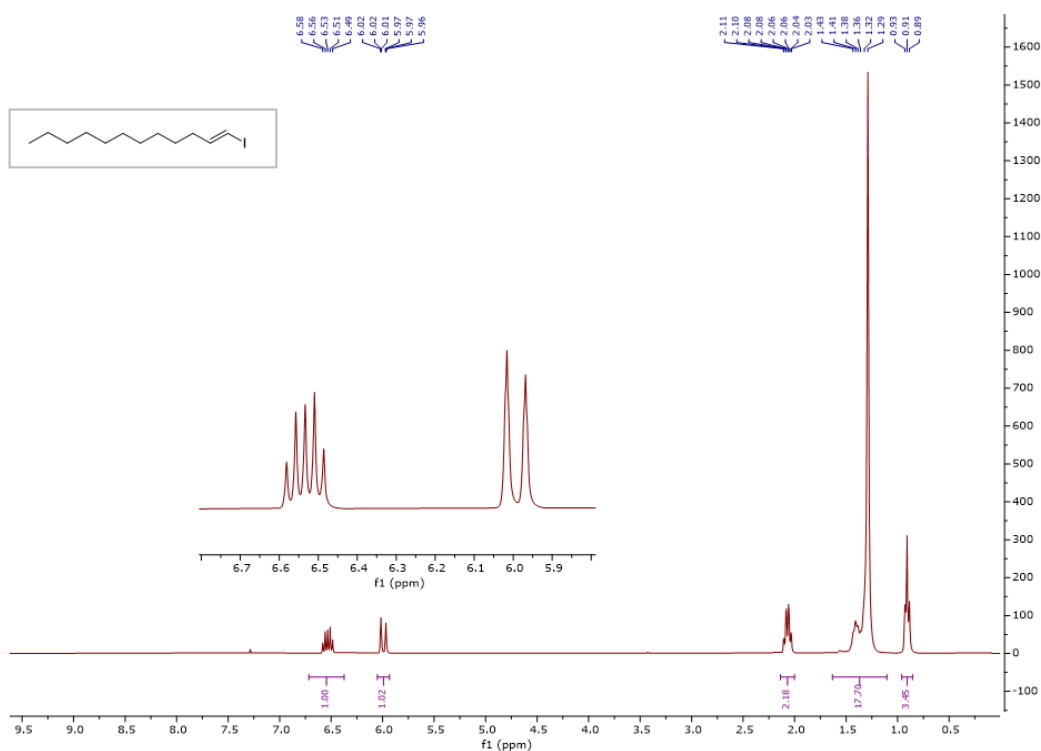


Figura 13. Espectro de ^1H -RMN del 1-yodododec-1-eno

En el espectro de ^{13}C -RMN (Figura 14), aparecen las señales correspondientes a los carbonos del doble enlace. El carbono unido a la cadena alifática se encuentra a 146,77 ppm mientras que el carbono unido al yoduro a 74,28 ppm. Ambos carbonos poseen desplazamientos químicos alterados debido al efecto de átomo pesado que aporta el yodo. Este efecto, al igual que en el caso del bromoaleno, apantalla el carbono unido al halógeno, mientras que desapantalla al carbono adyacente, siendo más acusado en este caso por tratarse de un iodo.

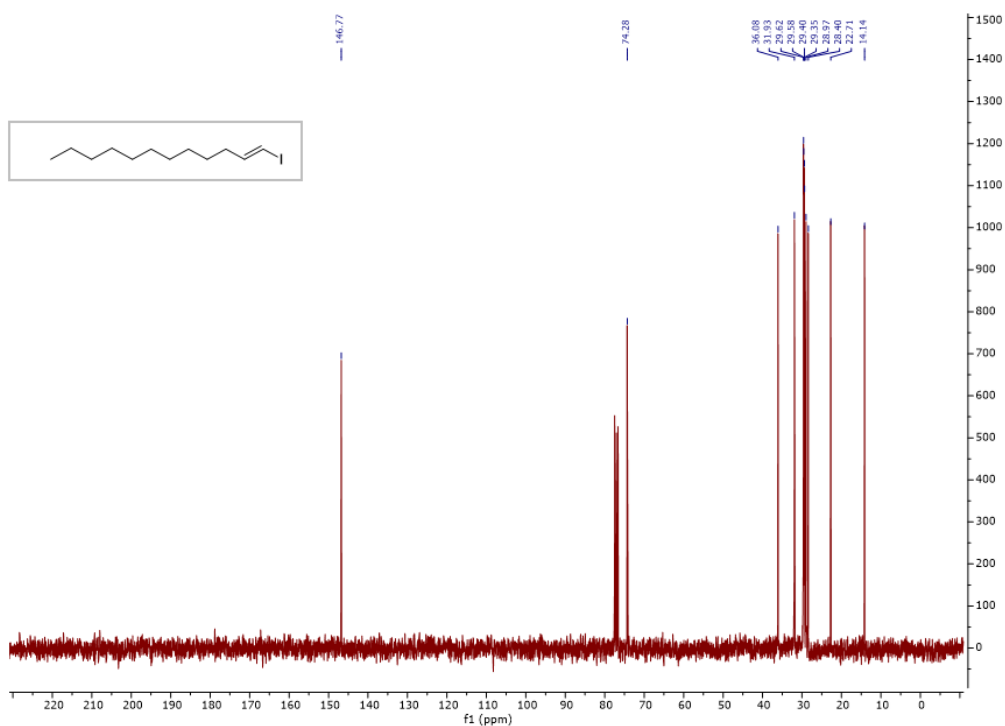
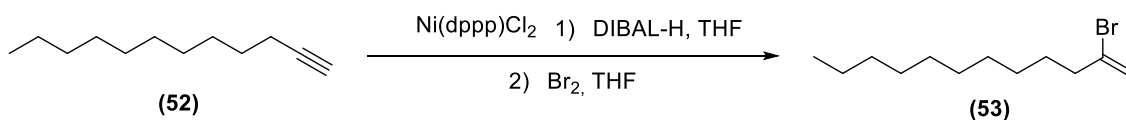


Figura 14. Espectro de C-RMN del 1-yodododec1-eno

Síntesis del 2-bromododec-1-eno

El procedimiento empleado en esta síntesis es análogo al utilizado con el yodoalqueno, pero implicando el uso de un catalizador de níquel (Esquema 15). Como hemos visto en la reacción anterior, la hidroaluminación de alquinos terminales favorece, generalmente, la formación de alquenos β -sustituidos (regioselectividad Markovnikov). En este apartado se pone a prueba un método para la hidroaluminación de alquinos terminales, catalizado mediante un complejo de níquel, que conduzca a la formación de isómeros α -sustituidos (regioselectividad anti-Markovnikov).



Esquema 15. Síntesis del 2-bromododec-1-eno

A la vista de los resultados descritos por Gao y colaboradores, se escogió como catalizador el Ni(dppp)Cl₂, que conduce a una elevada selectividad alfa y, además, minimiza la formación de subproductos. Una vez finalizado el procedimiento experimental, se llevó a cabo un espectro de ¹H-RMN (Figura A 8) para estudiar el resultado de la reacción.

En el espectro se esperaba observar, como señales identificativas del compuesto final, dos dobletes a un desplazamiento químico de entre 5 y 6 ppm, correspondientes a los hidrógenos terminales del alqueno. Sin embargo, en lugar de eso, se observó una combinación de señales que no guardaban relación alguna con el compuesto buscado. Las señales más desapantalladas se encontraban alrededor de los 7 ppm. Estos picos se podrían interpretar como dobles tripletes y achacar a la formación del 1-bromododec-1-eno. Aunque son muchas las opciones que se valoraron, no se pudo llegar a una conclusión clara.

Parte experimental

Condiciones de trabajo

Todas las reacciones descritas se llevaron a cabo bajo atmosfera de nitrógeno. Los reactivos y disolventes sensibles al aire y a la humedad fueron transferidos a través de una jeringa.

Las mezclas frigoríficas utilizadas para las reacciones a -78°C fueron preparadas con nitrógeno líquido y acetona. Las reacciones llevadas a 0°C se realizaron en baños de hielo.

Técnicas analíticas y de purificación

Los experimentos de resonancia magnética nuclear (^1H , ^{13}C , DEPT) se realizaron en un espectrómetro Bruker AV-300 equipado con un intercambiador de muestras automático.

Los valores de los desplazamientos químicos (δ) están expresados en ppm (partes por millón), utilizando como referencia la señal residual del disolvente, en el caso del ^1H RMN (7.26 ppm) y en ^{13}C RMN (77.0). Las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hercios (Hz).

En las purificaciones mediante columna cromatográfica se ha empleado gel de sílice como fase estacionaria y mezclas de hexano/acetato de etilo como eluyente. El seguimiento de las reacciones se ha realizado mediante cromatografía de capa fina (TLC) en placas de gel de sílice sobre soporte de aluminio. El revelado se lleva a cabo mediante exposición por luz ultravioleta y/o disolución reveladora de permanganato de potasio.

Reactivos y disolventes

Reactivos

El BuLi 1,6M y DIBAL-H (inflamables al aire) se utilizaron bajo atmósfera inerte y con jeringa. Los reactivos Br_2 , HMPA y (clorometil)trimetilsilano se manipularon en vitrina extractora.

Disolventes

Los disolventes CH_2Cl_2 , THF y Et_2O fueron previamente secados y destilados bajo atmósfera inerte.

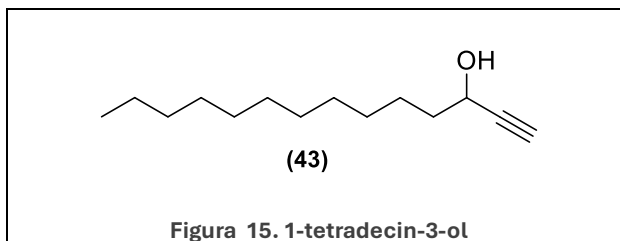
Síntesis del 1-bromoaleno:

Síntesis 1-tetradecin-3-ol

Añadimos gota a gota una disolución de dodecanal (10,8 mmol) en THF (20 ml) a una disolución agitada de bromuro de etilmagnesio 0,5M (16mmol) en THF (30 ml) a 0°C durante 20 minutos. Tras una hora agitando a r.t, se añade a la mezcla disolución saturada de NH_4Cl (4ml) y eliminamos parte del disolvente en el rotavapor. Se extrae con dietiléter (2x20ml), se lava la fase orgánica con una disolución de NH_4Cl concentrado (3x10ml), se seca con NaHCO_3 y se filtra a través de un embudo cónico sobre un matraz de fondo redondo. Finalmente, se eliminan disolventes en el rotavapor y se termina de secar en la bomba rotatoria. El producto (aceite amarillo) se purifica mediante una columna de Hexano:AcOEt 6:1 para obtener el 1-tetradecin-3-ol (0,66g).

1-tetradecin-3-ol

Aspecto: Aceite incoloro
Fórmula empírica: C₁₄H₂₆O
PM: 210,36



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.36 (td, *J* = 6.6, 2.1 Hz, 1H), 2.45 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.90 – 1.80 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.29 – 1.25 (m, 14H), 0.87 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H).

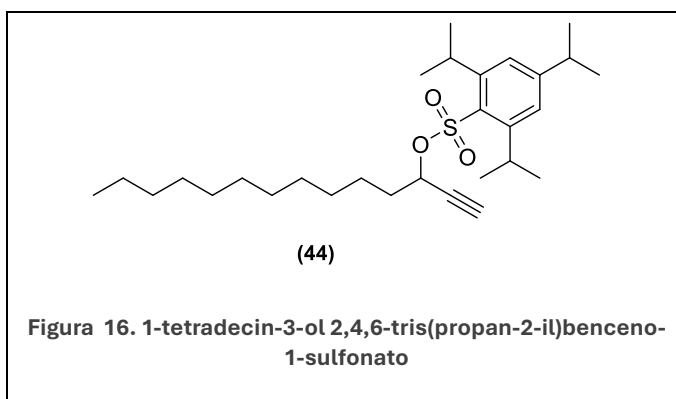
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 85.1 (C≡CH), 72.8 (C≡CH), 62.3 (COH), 37.7 (CH₂), 31.7 (CH₂), 28.9 (CH₂), 27.5 (CH₂), 26.8 (CH₂), 25.0 (CH₂), 24.7 (CH₂), 24.1 (CH₂), 22.6 (CH₂), 21.6 (CH₂), 14.1 (CH₃).

Síntesis 1-tetradecin-3-ol 2,4,6-tris(propan-2-il)benceno-1-sulfonato

A la disolución del compuesto **43** (1,9 mmol) en CH₂Cl₂ (7ml) se le añaden, a 0°C, una disolución de cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonato (TrisCl) (1,9 mmol) en CH₂Cl₂ (7ml) y una disolución de DMAP (0,4 mmol) en CH₂Cl₂ (7ml). La disolución incolora se deja a r.t y agitando 19 horas comprobando mediante TLC (Hexano:AcOEt 6:1) que la reacción ha finalizado. La disolución se hace pasar por una placa filtrante con sílica con ayuda de Et₂O. Se eliminan disolventes en el rotavapor y se termina de secar en la bomba rotatoria, obteniéndose un aceite amarillo claro. El crudo se purifica mediante una columna utilizando Hexano:AcOEt 50:1 como eluyente para obtener el 1-tetradecin-3-ol 2,4,6-tris(propan-2-il)benceno-1-sulfonato (0,26g).

1-tetradecin-3-ol 2,4,6-tris(propan-2-il)benceno-1-sulfonato

Aspecto: Aceite incoloro
Fórmula empírica: C₂₉H₄₈O₃S
PM: 476,764



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.16 (s, 2H), 5.16 (td, *J* = 6.5, 2.2 Hz, 1H), 4.17 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.28 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 1.91 – 1.75 (m, 2H), 1.56 – 1.38 (m, 2H), 1.35 – 1.20 (m, 34H), 0.97 – 0.83 (m, 3H).

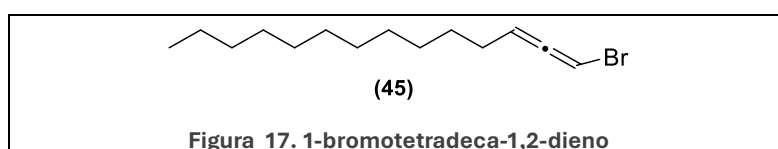
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 153.62 (*para*-C), 150.38 (2 x *orto*-C), 130.85 (*ipso*-C), 123.56 (2 x *meta*-C), 79.14 (C≡CH), 75.91 (C≡CH), 70.15 (COTris), 35.69 (CH₂), 34.25 (*para*-CH(CH₃)₂), 31.92 (CH₂), 29.63 (2 x *orto*-CH(CH₃)₂), 29.48 (CH₂), 29.38 (CH₂), 29.35 (CH₂), 28.93 (CH₂), 24.71 (2 x *orto*-CH(CH₃)₂), 24.71 (2 x *orto*-CH(CH₃)₂), 24.61 (CH₂), 24.38 (CH₂), 23.60 (2 x *para*-CH(CH₃)₂), 22.70 (CH₂), 22.67 (CH₂), 14.13 (CH₃).

Síntesis 1-bromotetradeca-1,2-dieno

Se disuelven LiBr (1,65 mmol) y CuBr (1,65 mmol) en THF (7ml) y se deja agitando 30 minutos a r.t. La disolución se transfiere a una disolución del compuesto **44** en THF (9 ml) y se deja agitando a reflujo 30 min. El THF se elimina en el rotavapor y el producto se seca en la bomba rotatoria. El residuo marrón resultante se hace pasar por una placa filtrante con sílica con ayuda de hexano. Finalmente, el producto se purifica mediante una columna utilizando hexano como eluyente para dar el compuesto final, 1-bromotetradeca-1,2-dieno.

1-bromotetradeca-1,2-dieno

Aspecto: Aceite incoloro
Fórmula empírica: C₁₄H₂₅Br
PM: 273,256



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.95 (dt, *J* = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 5.42 (td, *J* = 6.8, 5.6 Hz, 1H), 2.24 – 2.10 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.30 (m, 16H), 0.96 – 0.83 (m, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 202.10 (C=C=C), 101.04 (HC=C=CHBr), 72.12 (HC=C=CHBr), 31.94 (CH₂), 29.65 (CH₂), 29.65 (CH₂), 29.60 (CH₂), 29.40 (CH₂), 29.37 (CH₂), 29.01 (CH₂), 28.37 (CH₂), 28.33 (CH₂), 22.71 (CH₂), 14.12 (CH₃).

Síntesis del 3-bromoaleno

Síntesis del 1-trimetilsililtridec-2-ino

Se coloca un Schlenk de 100 ml que contiene Et₂O (30ml) en un baño a -78°C. Tras dejar enfriar unos minutos, se añade, lentamente BuLi 1,6M (20,66 mmol, 13 ml) y dodecino (10,1 mmol, 2,2 ml). Después de 30 minutos agitando, se introduce a la mezcla (clorometil)trimetilsilano (7,05 mmol, 7 ml) y HMPA (50,8 mmol, 9 ml). Una vez añadido los reactivos, la reacción permanece agitando durante 4 horas a -78°C. Una vez transcurrido el tiempo estimado, el Schlenk se retira del baño y se deja agitando a r.t durante toda la noche. La mezcla se hidroliza con NH₄Cl a 0° y se separan las capas y la capa acuosa se lava con Et₂O (3x10 ml). Las fases orgánicas se juntan, se secan con Na₂SO₄ y se filtran. Los disolventes se eliminan con ayuda del rotavapor y la rotatoria. El crudo se purifico mediante una columna de pentano, pero no se obtuvo producto.

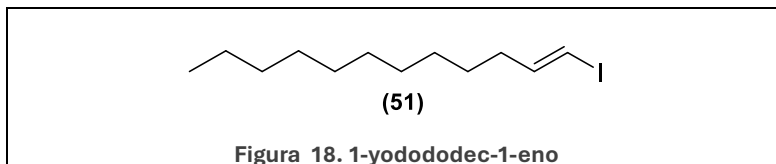
Síntesis del 1-yodoalqueno

En un matraz de 100ml introducimos DIBAL-H 5,6 M en hexano (33,7 mmol, 6 ml) . El matraz se enfría con ayuda de un baño de hielo y se añade dodecino (5 mmol, 1,1 ml). La mezcla se calienta, agitando, 4 horas a 50°C. Por último, se añade una disolución de I₂ (5 mmol, 1,4g) en hexano (6 ml) al matraz y se deja agitando a r.t. 16 horas. La mezcla se

concentra en el rotavapor y se seca en la bomba rotatoria. El crudo (aceite amarillo) se purifica mediante una columna utilizando hexano como eluyente y se obtiene el 1-yodododec-1-eno (1,54g).

1-yodododec-1-eno

Aspecto: Aceite incoloro
Fórmula empírica: C₁₂H₂₃I
PM: 294,219



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.53 (dt, *J* = 14.3, 7.1 Hz, 1H), 5.99 (dt, *J* = 14.3, 1.5 Hz, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.39 (m, 2H), 1.29 (m, 14H), 0.96 – 0.86 (m, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 146.77 (HC=CHI), 74.28 (HC=CHI), 36.08 (CH₂), 31.93 (CH₂), 29.62 (CH₂), 29.58 (CH₂), 29.40 (CH₂), 29.35 (CH₂), 28.97 (CH₂), 28.40 (CH₂), 22.71 (CH₂), 14.14 (CH₃).

Síntesis del 2-bromoalqueno

En un Schlenk, bajo atmósfera inerte y agitación, añadimos el catalizador Ni(dppp)Cl₂ (0,01mmol, 5,4 mg). Se añade THF (10 ml), seguido de una adición gota a gota de DIBAL-H (11mmol, 2ml) a 22°C. La disolución marrón resultante se enfría a 0°C con ayuda de un baño de hielo antes de introducir, lentamente (reacción exotérmica), el dodecino (10mmol, 2,14 ml), a la mezcla. La disolución resultante se atempera a r.t y se deja agitando 2 horas. La mezcla se enfría esta vez a -78°C y el Br₂ (15 mmol, 0,8 ml) se adiciona con cuidado (reacción vigorosa) con una pipeta. Se utiliza THF para lavar el residuo de Br₂ de las paredes del Schlenk. La disolución resultante (amarilla) se calienta a 22°C y se deja reposar una hora. Una vez transcurrido el tiempo, la disolución se enfría a 0°C y se le añaden, gota a gota, disolución saturada de sal de Rochelle (tartrato mixto de sodio y potasio). La mezcla se agita durante 30 minutos a r.t. antes de separar las capas. La fase acuosa se lava con Et₂O (3x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se secan con Na₂SO₄ y se filtran. Los disolventes se eliminan en el rotavapor y se acaba de secar en la bomba rotatoria quedando un aceite amarillo claro. El producto restante se purifica mediante una columna de hexano para dar el 2-bromododec-1-eno, pero no se logró obtener ningún producto.

Conclusiones

Se obtuvieron dos de los cuatro compuestos propuestos inicialmente, el **1-bromotetradeca-1,2-dieno** y el **1-yodododec-1-eno**. En los compuestos halogenados en los carbonos internos de las insaturaciones, **3-bromotrideca-1,2-dieno** y **2-bromododec-1-eno**, fue inviable obtener producto final.

Los resultados obtenidos demuestran que los compuestos sustituidos externamente son más fácilmente obtenidos que los sustituidos internamente. Asimismo, se observa que, según los rendimientos obtenidos, existe una mayor facilidad para la obtención de alquenos en comparación con la de alenos.

Los mecanismos propuestos para la formación de los distintos alenos nos permite explorar múltiples rutas sintéticas para la obtención de estos compuestos. Uno mediante un ataque nucleofílico por parte del LiCuBr_2 , y el otro, a través de un ataque electrofílico al bromo.

Referencias

- (1) Akiyama, T.; Takada, K.; Oikawa, T.; Matsuura, N.; Ise, Y.; Okada, S.; Matsunaga, S. Stimulators of Adipogenesis from the Marine Sponge *Xestospongia Testudinaria*. *Tetrahedron* **2013**, 69 (32), 6560–6564.
- (2) Nunnery, J. K.; Engene, N.; Byrum, T.; Cao, Z.; Jabba, S. V.; Pereira, A. R.; Matainaho, T.; Murray, T. F.; Gerwick, W. H. Biosynthetically Intriguing Chlorinated Lipophilic Metabolites from Geographically Distant Tropical Marine Cyanobacteria. *J. Org. Chem.* **2012**, 77 (9), 4198–4208.
- (3) Endo, K. Synthesis and Structure of Poly(Vinyl Chloride). *Prog. Polym. Sci.* **2002**, 27 (10), 2021–2054.
- (4) Johnson, P. R. Polychloroprene Rubber. *Rubber Chemistry and Technology* **1976**, 49 (3), 650–702.
- (5) Grosse, Y.; Baan, R.; Straif, K.; Secretan, B.; El Ghissassi, F.; Bouvard, V.; Altieri, A.; Coglianò, V. Carcinogenicity of 1,3-Butadiene, Ethylene Oxide, Vinyl Chloride, Vinyl Fluoride, and Vinyl Bromide. *The Lancet Oncology* **2007**, 8 (8), 679–680.
- (6) Negishi, E. I. Magical Power of Transition Metals: Past, Present, and Future (Nobel Lecture). *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50 (30), 6738–6764.
- (7) Suzuki, A. Cross-Coupling Reactions of Organoboranes: An Easy Way to Construct C-C Bonds (Nobel Lecture). *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50 (30), 6722–6737.
- (8) Nolan, S. P.; Navarro, O. C–C Bond Formation by Cross-Coupling. In *Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering*; Elsevier, 2013.
- (9) Cai, M.-Z.; Chen, G.-Q.; Hao, W.-Y.; Dong, W. A Facile Stereoselective Synthesis of 1,3-Dienyl Sulfones via Stille Coupling Reactions of (E)- α -Stannylvinyl Sulfones with Alkenyl Iodides. *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692 (5), 1125–1130.
- (10) Li, J.-H.; Li, J.-L.; Wang, D.-P.; Pi, S.-F.; Xie, Y.-X.; Zhang, M.-B.; Hu, X.-C. CuI-Catalyzed Suzuki–Miyaura and Sonogashira Cross-Coupling Reactions Using DABCO as Ligand. *J. Org. Chem.* **2007**, 72 (6), 2053–2057.
- (11) Konno, T.; Daitoh, T.; Noiri, A.; Chae, J.; Ishihara, T.; Yamanaka, H. A Highly Regio- and Stereoselective Carbocupration of Fluoroalkylated Internal Alkynes: A Short Total Synthesis of the Antiestrogenic Drug Panomifene. *Org. Lett.* **2004**, 6 (6), 933–936.
- (12) Davison, E. K.; Freeman, J. L.; Zhang, W.; Wuest, W. M.; Furkert, D. P.; Brimble, M. A. Asymmetric Total Synthesis of the Naturally Occurring Antibiotic Anthracimycin. *Org. Lett.* **2020**, 22 (14), 5550–5554.
- (13) Cooke, J. W. B.; Bright, R.; Coleman, M. J.; Jenkins, K. P. Process Research and Development of a Dihydropyrimidine Dehydrogenase Inactivator: Large-Scale Preparation of Eniluracil Using a Sonogashira Coupling. *Org. Process Res. Dev.* **2001**, 5 (4), 383–386.

- (14) Branquet, E.; Meffre, P.; Durand, P.; Le Goffic, F. Synthesis of New Chiral Vinyl Halides from L-Serinal. *Synth. Commun.* **1998**, *28* (4), 613–622.
- (15) Kadota, I.; Ueno, H.; Ohno, A.; Yamamoto, Y. A Simple and Practical Method for the Stereoselective Synthesis of (Z)-1-Iodo-1-Alkenes from 1,1-Diiodo-1-Alkenes. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44* (48), 8645–8647.
- (16) Lebrun, M. E.; Le Marquand, P.; Berthelette, C. Stereoselective Synthesis of Z Alkenyl Halides via Julia Olefination. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (5), 2009–2013.
- (17) Takai, K.; Nitta, K.; Utimoto, K. Simple and Selective Method for RCHO - (E)-RCH=CHX Conversion by Means of a CHX₃-CrCl₂ System. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408–7410.
- (18) Gao, F.; Hoveyda, A. H. α -Selective Ni-Catalyzed Hydroalumination of Aryl- and Alkyl-Substituted Terminal Alkynes: Practical Syntheses of Internal Vinyl Aluminums, Halides, or Boronates. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (32), 10961–10963.
- (19) Burton, B. S.; von Pechmann, H. Ueber Die Einwirkung von Chlorphosphor Auf Acetondicarbonsäureäther. *Ber. Dtsch. Chem.* **1887**, *20* (1), 145–149.
- (20) Jones, E. R. H.; Mainsfield, G. H.; Whiting, M. C. The Prototropic Rearrangements of Some Acetylenic Dicarboxylic Acids. *J. Chem. Soc.* **1954**, 3208–3212.
- (21) Taylor, D. The Chemistry of Allenes. *Chem. Rev.* **1967**, *67* (3), 317–359.
- (22) Maitland, P.; Mills, W. H. Experimental Demonstration of the Allene Asymmetry. *Nature* **1935**, *135* (3424), 994–994.
- (23) Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. Synthesis and Properties of Allenic Natural Products and Pharmaceuticals. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43* (10), 1196–1216.
- (24) Woerly, E. M.; Cherney, A. H.; Davis, E. K.; Burke, M. D. Stereoretentive Suzuki-Miyaura Coupling of Haloallenes Enables Fully Stereocontrolled Access to (-)-Peridinin. *J. Org. Chem.* **2010**, *132* (20), 6941–6943.
- (25) Ohno, H.; Hamaguchi, H.; Tanaka, T. Stereoselective Synthesis of Chiral 2,3-Cis-2-Ethynylaziridines by Base-Mediated Intramolecular Amination of Bromoallenes. *Org. Lett.* **2001**, *3* (15), 2269–2271.
- (26) Fuchibe, K.; Mayumi, Y.; Zhao, N.; Watanabe, S.; Yokota, M.; Ichikawa, J. Domino Synthesis of Fluorine-Substituted Polycyclic Aromatic Hydrocarbons: 1,1-Difluoroallenes as Synthetic Platforms. *Angew. Chem. Inter. Ed.* **2013**, *52* (30), 7825–7828.
- (27) Montury, M.; Goré, J. New Preparation of Bromoallenes. *Synth. Commun.* **1980**, *10* (11), 873–879.
- (28) Tang, Y.; Shen, L.; Dellaria, B. J.; Hsung, R. P. Saucy-Marbet Rearrangements of Alkynyl Halides in the Synthesis of Highly Enantiomerically Enriched Allenyl Halides. *Tetrahedron Lett* **2008**, *49* (45), 6404–6409.
- (29) D'aniello, F.; Mann, A.; Taddei, M.; Wermuth, C.-G. 1,3-Diastereocontrol with Bromoallenes. Synthesis of Enantiomerically Pure 13-Branched α -Amino Acids. *Tetrahedron Lett* **1994**, *35* (42), 7775–7778.

- (30) Elsevier, C. J.; Meijer, J.; Stehouwer, P. M.; Tadema, G.; Stehouwer, P. M.; Bos, H. J. T.; Vermeer, P. A Highly Stereoselective Synthesis of Allenic Halides by Means of Halocuprate-Induced Substitution in Propargylic Methane Sulfonates. *J. Org. Chem.* **1982**, *47* (11), 1985–2234.
- (31) Wang, H. Y.; Zhang, W.; Schienebeck, C. M.; Bennett, S. R.; Tang, W. Intermolecular Bromoesterification of Conjugated Enynes: An Efficient Synthesis of Bromoallenes. *Organic Chemistry Frontiers* **2014**, *1* (4), 386–390.
- (32) Zhang, W.; Zheng, S.; Liu, N.; Werness, J. B.; Guzei, L. A.; Tang, W. Enantioselective Bromolactonization of Conjugated (Z)-Enynes. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (11), 3664–3665.
- (33) Braddock, C. D.; Bhuvu, R.; Pérez-Fuertes, Y.; Pouwer, R.; Roberts, C. A.; Ruggiero, A.; Stokes, E. S. E.; White, A. J. P. The Stereochemical Course of Bromoetherification of Enynes. *Chem. Commun.* **2008**, No. 12, 1419–1421.
- (34) Zhang, W.; Xu, H.; Xu, H.; Tang, W. DABCO-Catalyzed 1,4-Bromolactonization of Conjugated Enynes: Highly Stereoselective Formation of a Stereogenic Center and an Axially Chiral Allene. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (11), 3832–3833.
- (35) Vícha, J.; Novotný, J.; Komorovsky, S.; Straka, M.; Kaupp, M.; Marek, R. Relativistic Heavy-Neighbor-Atom Effects on NMR Shifts: Concepts and Trends Across the Periodic Table. *Chem. Rev.* **2020**, *120* (15), 7065–7103.

Anexos

Anexo 1: Espectros RMN (^1H) del compuesto 49

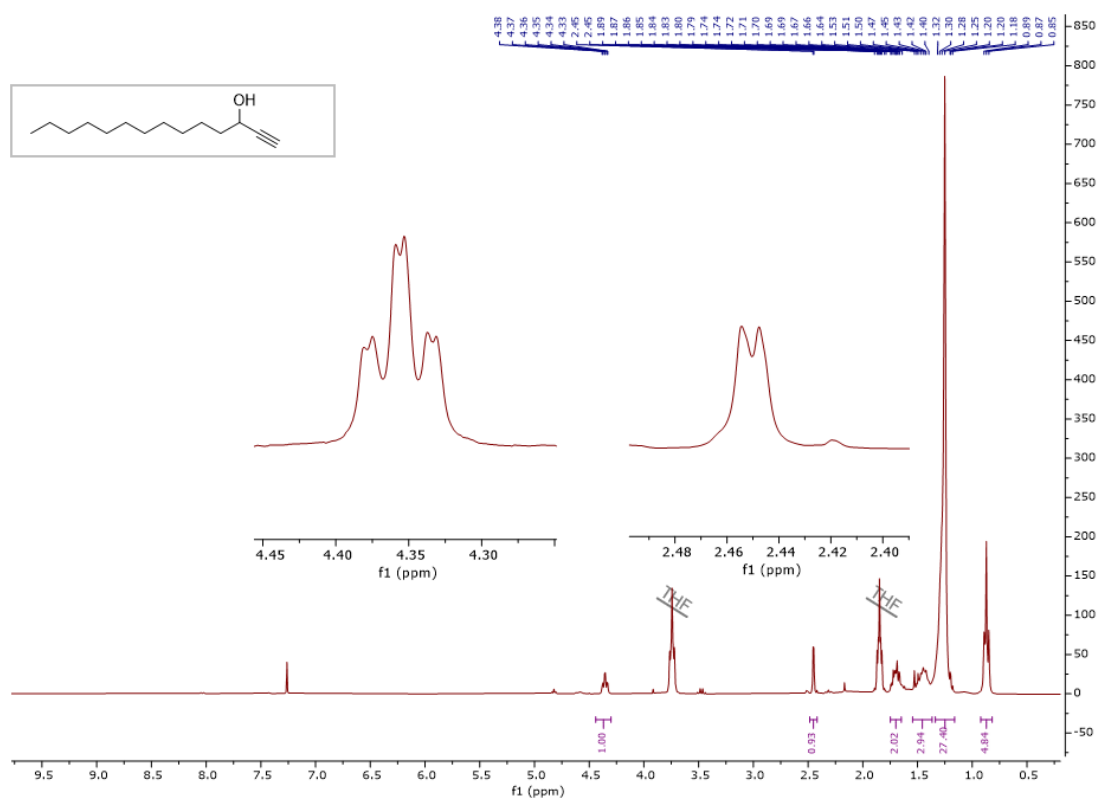


Figura A 1. Espectro ^1H -RMN del 1-tetradecyn-3-ol

Anexo 2: Espectros RMN (^1H) del compuesto 50

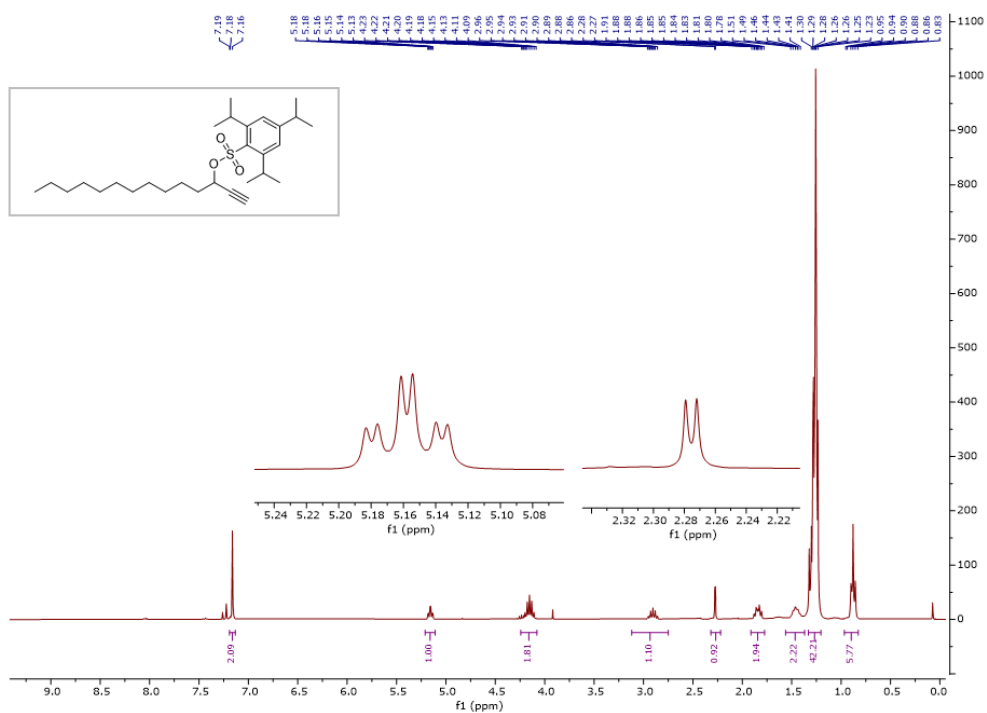


Figura A 2. Espectro ^1H -RMN del 1-tetradecin-3-ol 2,4,6-tris(propan-2-il)benzeno-1-sulfonato

Anexo 3: Espectros RMN (^1H y ^{13}C) del compuesto 51

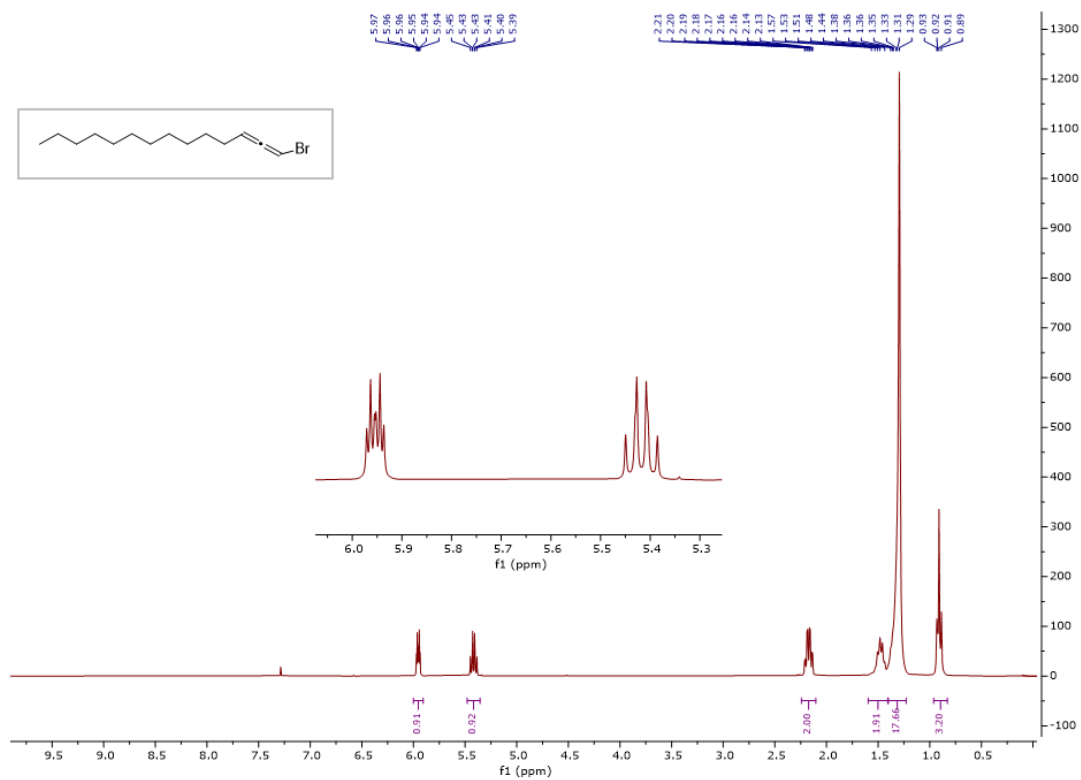


Figura A 3. Espectro de ^1H -RMN del 1-bromotetradeca-1,2-dieno

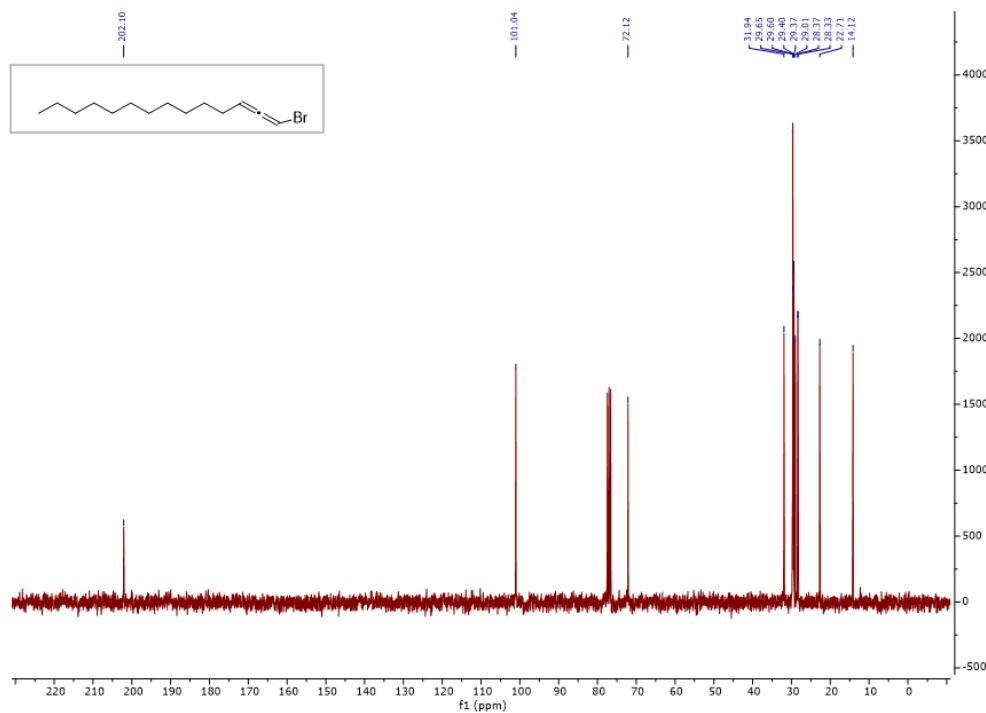


Figura A 4. Espectro de ^{13}C -RMN del 1-bromotetradeca-1,2-dieno

Anexo 5: Espectros RMN (^1H y ^{13}C) del compuesto 56

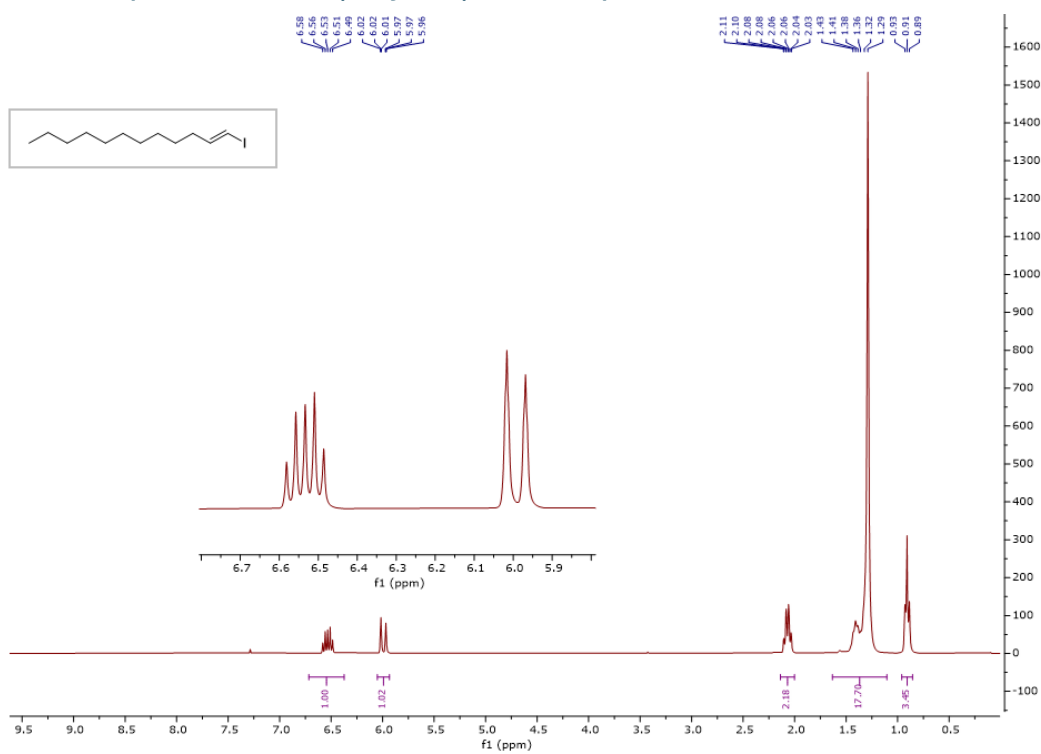


Figura A 6. Espectro de ^1H -RMN del 1-yodododec-1-eno

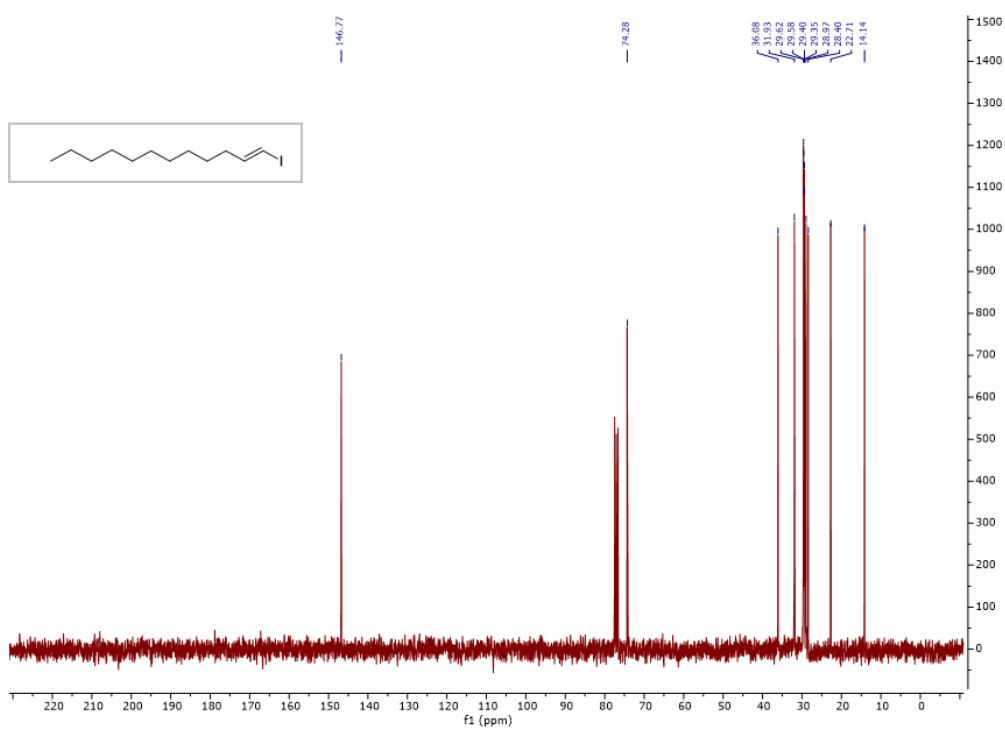


Figura A 7. Espectro de ^{13}C -RMN del 1-yodododec-1-eno

Anexo 6: Espectros RMN (^1H) del crudo de la hidroaluminación del alquino en presencia del catalizador de níquel

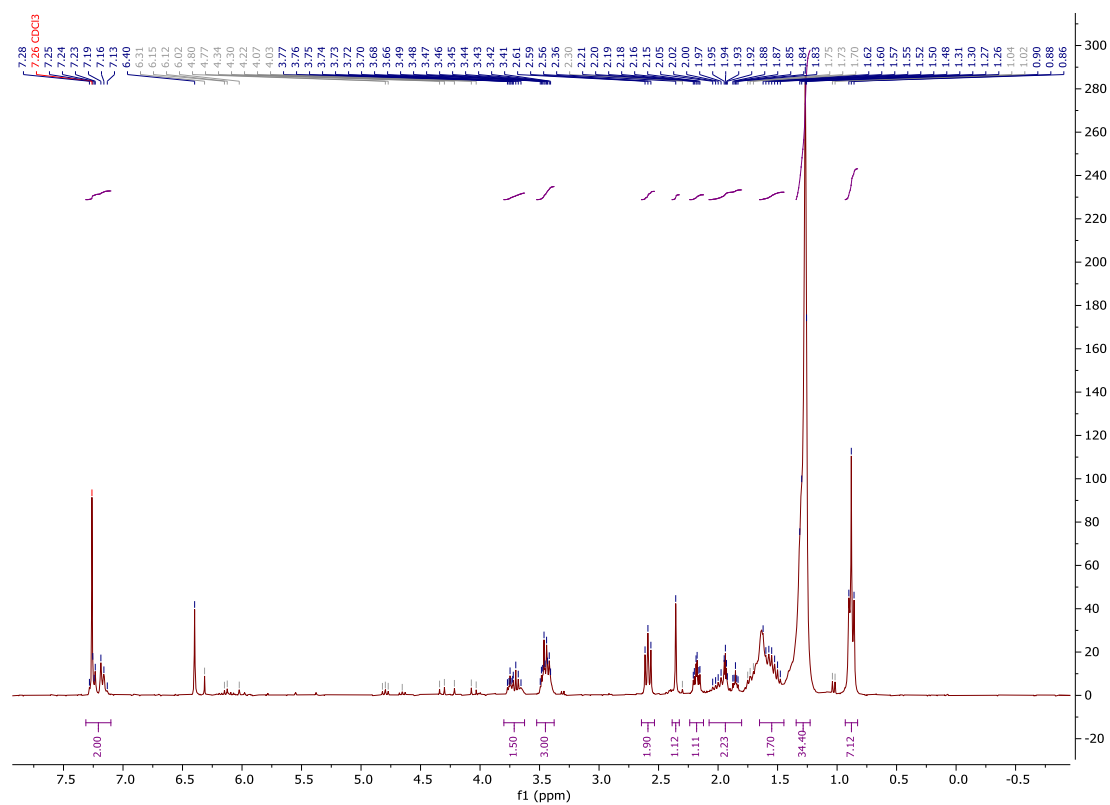


Figura A 8. Espectro de ^1H -RMN del crudo de la hidroaluminación del alquino en presencia del catalizador de níquel.