



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO  
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

ACTIVACIÓN DE NITRILOS CON COMPUESTOS DE MANGANESO

**TESIS**

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**DOCTOR EN CIENCIAS**

PRESENTA

M. en C. JORGE ANTONIO GARDUÑO ROJAS

DR. JUVENTINO J. GARCÍA ALEJANDRE  
FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

CIUDAD DE MÉXICO, ENERO 2020



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**

**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México, a su Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas y a su Facultad de Química, por la formación académica y cultural que me han brindado, por crear en mí un profundo sentimiento de pertenencia a esta institución.

Al Dr. Juventino J. García Alejandre, por su asesoría y acompañamiento inmejorable durante el desarrollo de este proyecto, porque su responsabilidad y compromiso con los estudiantes y con la química es motivo de gran admiración y profundo respeto.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), por el otorgamiento de las becas nacional y mixta para estudios de doctorado y realización de una estancia de investigación en el extranjero, respectivamente, con número de becario, 335811.

A los financiamientos otorgados por DGAPA-PAPIIT, con el proyecto IN-200119, y CONACyT, con el proyecto A1-S-7657, para la realización de las actividades de investigación en el grupo del Dr. Juventino J. García.

Al Simposio Latinoamericano de Química de Coordinación y Organometálica (SILQCOM), al Programa de Apoyo a los Estudios de Posgrado (PAEP-UNAM), y a la División de Química Inorgánica de la *American Chemical Society*, por el otorgamiento de apoyos económicos para la asistencia a congresos internacionales durante el desarrollo del presente trabajo.

Al Dr. Oleg V. Ozerov, por su asesoría durante la realización de la estancia de investigación en la Universidad de Texas A&M. Asimismo, al financiamiento otorgado por esta institución para llevar a cabo las actividades académicas correspondientes.

A los integrantes de Comité Tutor: Dr. Ronan Le Lagadec y Dr. Ivan Castillo Pérez, por su acompañamiento durante el desarrollo de las actividades de investigación; y a los miembros del jurado: Dr. Pankaj Sharma, Dr. Ronan Le Lagadec, Dra. Verónica García Montalvo, Dr. Iván García Orozco y Dra. Susana Porcel García, por sus contribuciones a la mejora de este trabajo escrito.

*A Obdulia y Benito, mis padres.*

*A Mariana, mi hermana.*

*A Alma, Juve y Tamara, mi familia académica.*

*A mis amigos, los de los hechos, los de la vida.*

*To the scientist, it is self-evident that major scientific advance depends upon the pioneering genius, that is, that it depends upon exploratory research in areas which have no immediately obvious practical value, carried out by people of outstanding and exceptional ability.*

Louis P. Hammett.

*The secret of all who make discoveries is to look upon nothing as impossible.*

Justus von Liebig.

## **Jurado Asignado**

<b>Presidente</b>	Dr. Pankaj Sharma	Instituto de Química, UNAM
<b>Vocal</b>	Dr. Ronan Marie Le Lagadec	Instituto de Química, UNAM
<b>Vocal</b>	Dra. Verónica García Montalvo	Instituto de Química, UNAM
<b>Vocal</b>	Dr. Iván García Orozco	CCIQS UAEMex
<b>Secretario</b>	Dra. Susana Porcel García	Instituto de Química, UNAM

El presente trabajo se llevó a cabo bajo la asesoría del Dr. Juventino J. García Alejandre en el Laboratorio 304 del Departamento de Química Inorgánica y Nuclear en la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, México, Cd. Mx., 04510, México.

Durante los estudios de doctorado, se realizó una estancia de investigación de 3 meses en el Departamento de Química de la Universidad de Texas A&M, College Station, Texas, EE.UU, bajo la asesoría del Dr. Oleg V. Ozerov, misma que fue autorizada por el Comité Académico del Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas, UNAM.

## **Publicaciones derivadas del proyecto doctoral**

### **Carteles presentados en congresos internacionales**

Garduño, J. A.; García, J. J. (Agosto de 2017). *Catalytic Hydration of Nitriles with Organometallic Manganese Compounds.* 6º Simposio Latinoamericano de Química de Coordinación y Organometálica (SILQCOM6), Iguazu, Misiones, Argentina.

Garduño, J. A.; García, J. J. (Julio de 2018). *Non-Pincer Mn(I) Organometallics for the Catalytic Hydrogenation of Nitriles.* 28th International Conference on Organometallic Chemistry (ICOMC 2018), Florencia, Italia.

Garduño, J. A.; García, J. J. (Agosto de 2019). *Manganese-catalyzed transfer hydrogenation of nitriles with secondary alcohols as the hydrogen source.* Abstracts of Papers, 258th ACS National Meeting and Exposition, San Diego, California, EE. UU. INOR-0213. Cartel seleccionado para el evento *Sci-Mix*.

### **Artículos publicados en revistas arbitradas**

Garduño, J. A.; Arevalo, A.; Flores-Alamo, M.; García, J. J. Mn(I) organometallics containing the  $\text{^tPr}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{P}^{\text{i}}\text{Pr}_2$  ligand for the catalytic hydration of aromatic nitriles. *Catal. Sci. Technol.* **2018**, *8*, 2606-2616.

Garduño, J. A.; García, J. J. Non-pincer Mn(I) organometallics for the selective catalytic hydrogenation of nitriles to primary amines. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 392-401.

Garduño, J. A.; Flores-Alamo, M.; García, J. J. Manganese-Catalyzed Transfer Hydrogenation of Nitriles with 2-Butanol as the Hydrogen Source. *ChemCatChem* **2019**, *11*, 5330-5338.

# ÍNDICE

ABREVIATURAS	1
RESUMEN	3
SUMMARY	4
<b>1. Introducción</b>	5
<b>1.1</b> Uso de compuestos de organomanganoso(I) en catálisis homogénea	6
<b>1.2</b> Activación catalítica de nitrilos con compuestos de organomanganoso(I)	6
<b>2. Marco teórico y antecedentes</b>	13
<b>2.1</b> Coordinación de nitrilos a centros metálicos	13
<b>2.2</b> Hidratación catalítica de nitrilos	14
<b>2.2</b> Hidrogenación catalítica de nitrilos	16
<b>2.3</b> Hidrogenación de catalítica por transferencia de nitrilos	19
<b>3. Hipótesis</b>	21
<b>4. Objetivos</b>	21
<b>4.1</b> Objetivo general	21
<b>4.2</b> Objetivos particulares	21
<b>5. Discusión de resultados</b>	22
<b>5.1</b> Síntesis y caracterización de los compuestos <i>fac</i> -[(CO) <sub>3</sub> Mn{R <sub>2</sub> P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> PR <sub>2</sub> }](Br)] [R = <sup>i</sup> Pr (dippe) ( <b>1</b> ), Et (depe) ( <b>2</b> ), Cy (dcpe) ( <b>3</b> )].	22
<b>5.2</b> Síntesis y caracterización del compuesto <i>fac</i> -[(CO) <sub>3</sub> Mn(dippe)(H)] ( <b>4</b> ).	25
<b>5.3</b> Síntesis y caracterización del compuesto <i>fac</i> -[(CO) <sub>3</sub> Mn(dippe)(OTf)] ( <b>5</b> ).	26
<b>5.4</b> Síntesis y caracterización del compuesto <i>fac</i> -[(CO) <sub>3</sub> Mn(dippe)(κ <sup>1</sup> -PhCN)](OTf) ( <b>6</b> ).	29
<b>5.5</b> Hidratación de catalítica de benzonitrilo en presencia de compuestos de Mn(I).	31
<b>5.6</b> Hidratación de nitrilos aromáticos catalizada por <i>fac</i> -[(CO) <sub>3</sub> Mn(dippe)(OTf)] ( <b>5</b> )	33
<b>5.7</b> Propuesta mecanística para la hidratación de nitrilos aromáticos catalizada por <i>fac</i> -[(CO) <sub>3</sub> Mn(dippe)(OTf)] ( <b>5</b> ).	35
<b>5.8</b> Hidrogenación catalítica de benzonitrilo con compuestos de Mn(I) en THF.	40

<b>5.9</b>	Hidrogenación catalítica de benzonitrilo con compuestos de Mn(I) en <i>i</i> PrOH.	41
<b>5.10</b>	Hidrogenación catalítica de benzonitrilo con compuestos de Mn(I) en 2-BuOH.	47
<b>5.11</b>	Hidrogenación de distintos nitrilos catalizada por <i>fac</i> -[(CO) <sub>3</sub> Mn(dippe)(OTf)] ( <b>5</b> ).	49
<b>5.12</b>	Propuesta mecanística para la hidrogenación de benzonitrilo catalizada por <i>fac</i> -[(CO) <sub>3</sub> Mn(dippe)(OTf)] ( <b>5</b> ).	52
<b>5.13</b>	Hidrogenación de benzonitrilo por transferencia con el uso de 2-BuOH catalizada por <i>fac</i> -[(CO) <sub>3</sub> Mn(dippe)(Br)] ( <b>1</b> ).	59
<b>5.14</b>	Hidrogenación de nitrilos por transferencia con el uso de 2-BuOH catalizada por <i>fac</i> -[(CO) <sub>3</sub> Mn(dippe)(Br)] ( <b>1</b> ).	64
<b>5.15</b>	Propuesta mecanística para la hidrogenación de benzonitrilo por transferencia con el uso de 2-BuOH catalizada por <i>fac</i> -[(CO) <sub>3</sub> Mn(dippe)(Br)] ( <b>1</b> ).	66
<b>6.</b>	<b>Conclusiones</b>	70
<b>7.</b>	<b>Sección Experimental</b>	73
<b>7.1</b>	Consideraciones generales	73
<b>7.2</b>	Síntesis y caracterización de <i>fac</i> -[(CO) <sub>3</sub> Mn(dippe)(Br)] ( <b>1</b> ).	74
<b>7.3</b>	Síntesis y caracterización de <i>fac</i> -[(CO) <sub>3</sub> Mn{R <sub>2</sub> P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> PR <sub>2</sub> }](Br)] [R = Et (depe, 2), Cy (dcpe, 3)].	74
<b>7.4</b>	Síntesis y caracterización de <i>fac</i> -[(CO) <sub>3</sub> Mn(dippe)(H)] ( <b>4</b> ).	75
<b>7.5</b>	Síntesis y caracterización de <i>fac</i> -[(CO) <sub>3</sub> Mn(dippe)(OSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> )] ( <b>5</b> ) a partir del complejo <b>1</b> .	75
<b>7.6</b>	Síntesis y caracterización de <i>fac</i> -[(CO) <sub>3</sub> Mn(dippe)(OTf)] ( <b>5</b> ) a partir del complejo <b>4</b> .	76
<b>7.7</b>	Síntesis y caracterización de <i>fac</i> -[(dippe)Mn(CO) <sub>3</sub> (κ <sup>1</sup> -PhCN)](OSO <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> ) ( <b>6</b> ).	76
<b>7.8</b>	Síntesis de benzamida ( <b>5a</b> ) a partir de la hidratación de benzonitrilo catalizada por <b>6</b> .	77
<b>7.9</b>	Síntesis de benzamida ( <b>5a</b> ) a partir de la hidratación de benzonitrilo catalizada por <b>1</b> .	77
<b>7.10</b>	Síntesis de benzamida ( <b>5a</b> ) a partir de la hidratación de benzonitrilo catalizada por <b>5</b> .	77
<b>7.11</b>	Procedimiento general para la síntesis de amidas aromáticas a partir de la hidratación de benzonitrilos con sustituyentes electroatractores catalizada por <b>5</b> .	78

<b>7.12</b>	Procedimiento general para la síntesis de amidas aromáticas a partir de la hidratación de benzonitrilos con sustituyentes electrodonadores catalizada por <b>5</b> .	78
<b>7.13</b>	Marcaje isotópico en la síntesis de benzamida ( <b>5a</b> ) a partir de la hidratación de PhCN catalizada por <b>5</b> .	79
<b>7.14</b>	Marcaje isotópico en la síntesis de p-metoxibenzamida ( <b>5h</b> ) a partir de la hidratación de p-metoxibenzonitrilo catalizada por <b>5</b> .	79
<b>7.15</b>	Ánálisis por RMN $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ del crudo de reacción obtenido a partir de la hidratación de PhCN catalizada por <b>5</b> .	79
<b>7.16</b>	Procedimiento general para la hidrogenación de benzonitrilo utilizando <b>5</b> como precursor catalítico.	79
<b>7.17</b>	Hidrogenación de benzonitrilo catalizada por <b>5</b> para la obtención del clorhidrato de bencilamina ( <b>5k</b> ).	80
<b>7.18</b>	Procedimiento general para la síntesis de aminas primarias a partir de nitrilos (hetero)aromáticos con sustituyentes electrodonadores ( <b>5l-n</b> ) y de nitrilos alifáticos ( <b>5t, 5u</b> ).	80
<b>7.19</b>	Procedimiento general para la síntesis de aminas primarias a partir de nitrilos (hetero)aromáticos con sustituyentes electroatractores ( <b>5p, 5q</b> ).	81
<b>7.20</b>	Procedimiento general para la síntesis de diaminas primarias a partir de tereftalonitrilo ( <b>5r</b> ) y adiponitrilo ( <b>5s</b> ).	81
<b>7.21</b>	Caracterización mediante RMN de la mezcla de reacción modelo al finalizar la reacción de hidrogenación de benzonitrilo catalizada por <b>5</b> .	82
<b>7.22</b>	Monitoreo mediante RMN de la reacción entre <b>5</b> , KO <i>t</i> Bu y 2-BuOH bajo presión atmósferica de H <sub>2</sub> .	82
<b>7.23</b>	Prueba de la gota de mercurio para la reacción de hidrogenación de benzonitrilo catalizada por <b>5</b> .	82
<b>7.24</b>	Prueba de TEMPO para la reacción de hidrogenación de benzonitrilo catalizada por <b>5</b> .	82
<b>7.25</b>	Uso de los compuestos <b>4</b> y <b>6</b> como precursores catalíticos en la reacción de hidrogenación de benzonitrilo.	83
<b>7.26</b>	Síntesis del clorhidrato de bencilamina mediante hidrogenación de benzonitrilo por transferencia con 2-BuOH catalizada por <b>1</b> y posterior hidrólisis ácida con HCl.	83
<b>7.27</b>	Síntesis de los clorhidratos de amina <b>1b-e</b> mediante hidrogenación de nitrilos por transferencia con 2-BuOH catalizada por <b>1</b> y posterior hidrólisis ácida con HCl.	83

**7.28** Hidrogenación de valeronitrilo, ciclopropilacetonitrilo, ciclohexanocarbonitrilo y lauronitrilo por transferencia con 2-BuOH catalizada por **1**. 84

**8. Referencias** 85

**ANEXO**

## ABREVIATURAS

<b>AE</b>	Análisis elemental
<b>BA</b>	Bencilamina
<b>BBA</b>	<i>N</i> -bencilidenbencilamina
<b>BN</b>	Benzonitrilo
<b>BzA</b>	Benzamida
<b>°C</b>	Grados centígrados
<b>CG-EM</b>	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
<b>Cy</b>	Ciclohexilo
<b>δ</b>	Desplazamiento químico en ppm
<b>dippe</b>	1,2-bis(diisopropilfosfino)etano
<b>depe</b>	1,2-bis(dietilfosfino)etano
<b>dcpe</b>	1,2-bis(diciclohexilfosfino)etano
<b>dppe</b>	1,2-bis(difenilfosfino)etano
<b>η</b>	Hapticidad por carbono
<b>Et</b>	Etilo
<b>equiv.</b>	Equivalentes
<b>FTIR(ATR)</b>	Espectroscopia de infrarrojo de transformada de Fourier por reflectancia atenuada total.
<b>Hz</b>	Hertz, s <sup>-1</sup>
<b>h</b>	horas
<b>IBA</b>	<i>N</i> -isopropilidenbencilamina
<b>iPr</b>	Isopropilo
<b>nJ<sub>A-B</sub></b>	Constante de acoplamiento escalar a <i>n</i> enlaces de distancia entre los núcleos A y B.
<b>κ</b>	Hapticidad por heteroátomos
<b>μ</b>	Ligante puente
<b>m/z</b>	Relación masa carga
<b>mmol</b>	Milimol
<b>mL</b>	mililitro
<b>min</b>	minutos
<b>MHz</b>	Megahertz
<b>ν</b>	Número de onda en cm <sup>-1</sup>

<b>ORTEP</b>	Del inglés, <i>Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot</i>
<b>Ph</b>	Fenilo
<b>RMN <math>^1\text{H}</math></b>	Resonancia magnética nuclear de protón
<b>RMN <math>^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}</math></b>	Resonancia magnética nuclear de fósforo desacoplado de protón
<b>RMN <math>^{31}\text{P}</math></b>	Resonancia magnética nuclear de fósforo
<b>RMN <math>^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}</math></b>	Resonancia magnética nuclear de carbono desacoplado de protón
<b>RMN <math>^{11}\text{B}</math></b>	Resonancia magnética nuclear de boro
<b>RMN <math>^7\text{Li}</math></b>	Resonancia magnética nuclear de litio
<b>SBA</b>	<i>N</i> -sec-butilidenbencilamina
<b>s</b>	segundos
<b>T</b>	Temperatura en °C
<b>t</b>	Tiempo
<b>THF</b>	Tetrahidrofurano
<b>THF-<math>d_8</math></b>	THF deuterado
<b>TOF</b>	Del inglés, <i>turnover frequency</i>
<b>TON</b>	Del inglés, <i>turnover number</i>

# RESUMEN

La presente tesis de doctorado informa la síntesis y caracterización de compuestos de organomanganese(I) y su uso en reacciones de activación catalítica de nitrilos. Las reacciones estudiadas en el desarrollo de este trabajo fueron la hidratación y la hidrogenación de nitrilos, esta última tanto en su versión clásica como por transferencia. Los compuestos de Mn(I) que se utilizaron para el estudio de la reactividad referida fueron, *fac*- $[(CO)_3Mn\{R_2P(CH_2)_2PR_2\}Z]^{1-n}X_{1-n}$  [ $n = 1$ , R =  $^iPr$  (dippe), Z = Br (**1**), H (**4**), OTf (**5**);  $n = 1$ , Z = Br, R = Et (depe, **2**), Cy (dcpe, **3**);  $n = 0$ , R =  $^iPr$ , Z = PhCN, X = OTf (**6**)]. Particularmente, el complejo **6** mostró que el nitrilo modelo, benzonitrilo, se coordina a través del átomo de nitrógeno, polarizando el triple enlace C-N, además de comportarse como un ligante lábil en disolución. De esta manera fue posible llevar a cabo la adición de agua a distintos nitrilos aromáticos produciendo amidas en rendimientos de muy buenos a excelentes con el uso de los compuestos **5** y **6**. Por otro lado, los compuestos **5** y **1** se utilizaron con éxito en reacciones de hidrogenación de nitrilos con hidrógeno molecular e hidrogenación por transferencia con 2-butanol, respectivamente. En el primer caso se sintetizaron bencilaminas y aminas alifáticas con muy buenos rendimientos, así como 1,6-hexanodiamina con rendimiento moderado. En el caso de la hidrogenación por transferencia se obtuvieron tanto aminas primarias como *N*-*sec*-butilidenaminas. Para cada reacción se llevaron a cabo estudios mecanísticos, arrojando evidencias sobre distintos equilibrios en disolución, en el caso de la hidratación, y formación de hidruros de manganeso coordinativamente insaturados, en el caso de las hidrogenaciones.

## SUMMARY

It is presented herein the synthesis and characterization of Mn(I) organometallics and their use in the catalytic activation of nitriles, namely, hydration and both hydrogenation and transfer hydrogenation of such substrates. Mn(I) compounds used for the study of the reactions aforementioned were, *fac*- $[(CO)_3Mn\{R_2P(CH_2)_2PR_2\}Z]^{1-n}X_{1-n}$  [ $n = 1$ , R = *i*Pr (dippe), Z = Br (**1**), H (**4**), OTf (**5**);  $n = 1$ , Z = Br, R = Et (depe, **2**), Cy (dcpe, **3**);  $n = 0$ , R = *i*Pr, Z = PhCN, X = OTf (**6**)]. Particularly, compound **6** featured *end-on* coordination of the model nitrile, benzonitrile, polarizing the triple C-N bond, and also the nitrile exhibited lability in solution. Considering these facts, addition of water to the -CN group was performed yielding amides in very good to excellent isolated yields with the use of compounds **6** and **5** as catalytic precursors. On the other hand, complexes **5** and **1** catalyzed the hydrogenation of nitriles with the use of dihydrogen and transfer hydrogenation of nitriles with 2-butanol as the hydrogen source, respectively. In the first case, benzylamines as well as aliphatic amines were synthesized in very good to excellent isolated yields, and also hexamethylenediamine was prepared in moderate yield. Regarding transfer hydrogenation, both aliphatic amines and *N*-*sec*-butyldene amines were obtained. For each reaction, mechanistic studies were performed, which featured occurrence of several equilibria in solution, in the case of hydration, and the formation of coordinatively unsaturated manganese hydride species performing the elementary steps, in the case of hydrogenation reactions.

# 1. Introducción

El desarrollo de metodologías sintéticas y procesos químicos amigables con el medio ambiente, de bajo consumo energético y que generen una cantidad baja o nula de residuos, es una tarea vigente y deseable, si tales metodologías están relacionadas con la obtención de productos químicos tanto de interés industrial como de alto valor agregado. Un enfoque para lograrlo es el uso de catalizadores homogéneos con metales de la primera serie de transición.

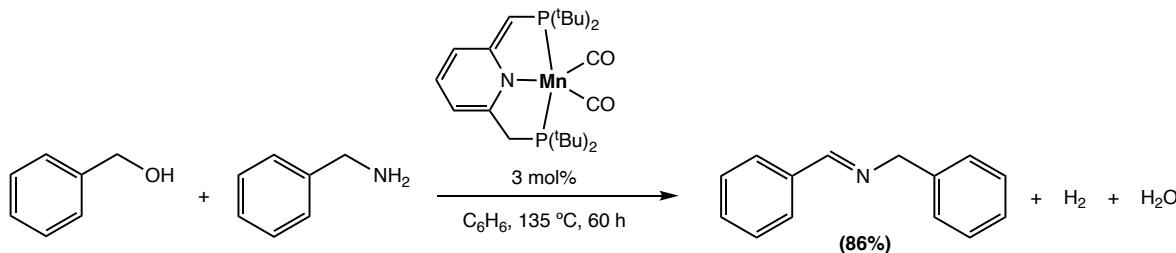
Si bien los metales del grupo del platino, o metales nobles, han sido utilizados por décadas con éxito en una amplia variedad de procesos industriales y en ciencia básica, su reemplazo resulta necesario debido a que estos metales son poco abundantes, así como de mayor costo y toxicidad comparados con los elementos de la primera serie de transición (**Figura 1**).<sup>1a,b</sup> Entre estos últimos, el manganeso es un elemento atractivo para el desarrollo de catalizadores debido a que es el tercer metal de transición más abundante en la corteza terrestre, después del hierro y del titanio, además de ser un elemento biocompatible y de bajo riesgo para la salud humana.<sup>2a</sup> Por estas razones, el uso de manganeso, específicamente de compuestos de organomanganeso(I) en catálisis homogénea, ha sido un área de investigación en crecimiento a partir del año 2016.<sup>2</sup>

VI	VII	VIII	IX	X	XI
Cr 126	Mn 716	Fe 43200	Co 24	Ni 56	Cu 25
Mo 1.1	Tc	Ru 0.0001	Rh $6 \cdot 10^{-5}$	Pd 0.0004	Ag 0.07
W 1.0	Re 0.0004	Os $5 \cdot 10^{-5}$	Ir $5 \cdot 10^{-5}$	Pt 0.0004	Au 0.0025

**Figura 1.** Abundancia de los metales de transición media y tardía en la corteza terrestre continental (concentración en ppm). Tomado de la referencia [3].

## 1.1 Uso de compuestos de organomanganeso(I) en catálisis homogénea

El primer ejemplo acerca del uso de un complejo de manganeso molecularmente definido en catálisis homogénea se informó por el grupo de Milstein,<sup>4</sup> en el cual un compuesto de Mn(I) con un ligante tipo pinza PNP (**Figura 2a**) se utilizó para llevar cabo la reacción de deshidrogenación sin acceptor, por acoplamiento oxidativo entre aminas y alcoholes.



**Esquema 1.** Acoplamiento oxidativo entre aminas y alcoholes catalizado por Mn(I).

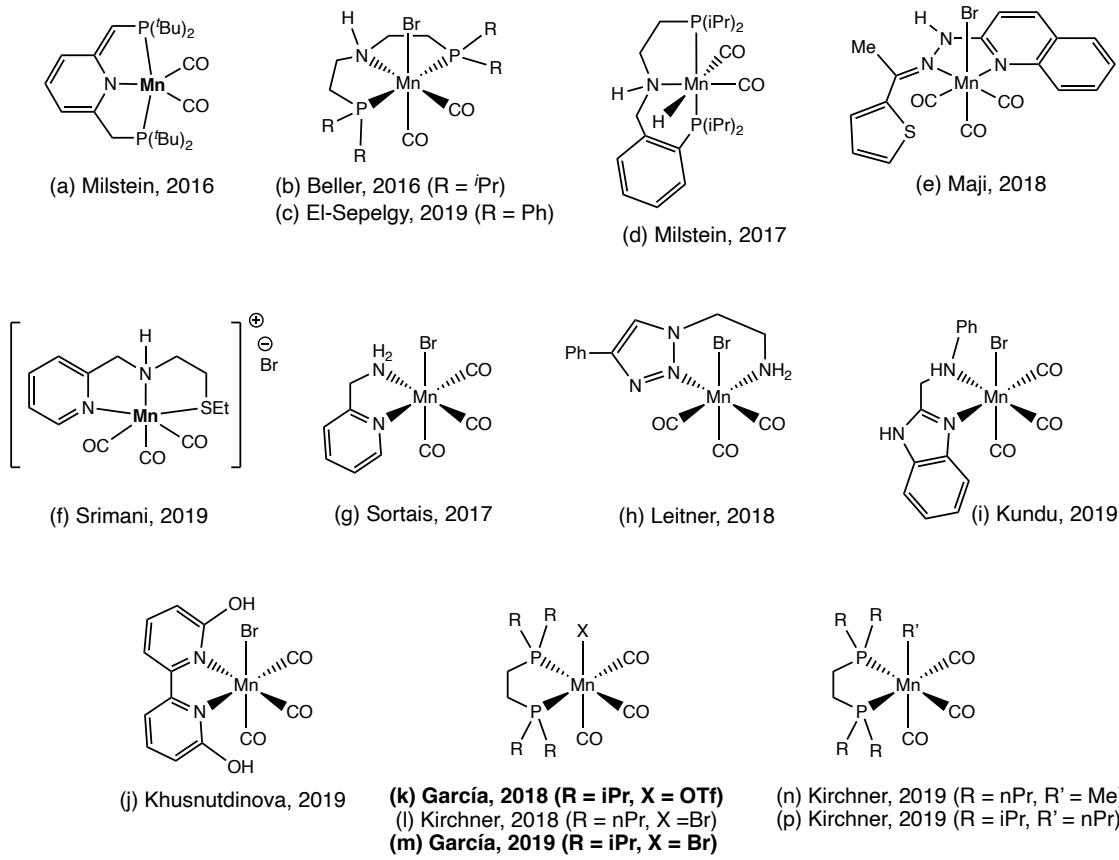
A partir de entonces, en el diseño de precursores catalíticos de Mn(I) ha sido particularmente recurrente el uso de ligantes tipo pinza en distintas variedades; entre otras, PNP, PNNNP, o PNN.<sup>2d-i</sup> Ejemplos de este tipo de compuestos, algunos de los cuales han sido patentados,<sup>5</sup> se muestran en la **Figura 2(a-d)**.

El uso de ligantes bidentados o polidentados se ha informado con menor frecuencia; sin embargo, estos ligantes han permitido la síntesis de una variedad de compuestos con aplicaciones en catálisis homogénea.<sup>2i</sup> Ejemplos selectos de esta categoría se muestran en la **Figura 2(e-p)**. Los compuestos sintetizados y estudiados en este proyecto, *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn{<sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>P(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>P<sup>j</sup>Pr<sub>2</sub>}](X)] [X = Br (**1**), OTf (**5**)], ahora publicados,<sup>6,7,8</sup> se muestran en la **Figura 2(k,m)**.

## 1.2 Activación catalítica de nitrilos con compuestos de organomanganeso(I): Contexto actual y planteamiento original del proyecto.

El grupo funcional nitrilo, u organonitrilo, se considera un bloque de construcción versátil en síntesis química porque permite la formación de compuestos carbonílicos, amidas, amidinas y ácidos carboxílicos, así como la obtención de heterociclos nitrogenados.<sup>9</sup> Los nitrilos también son

precursores de aminas e iminas por hidrogenación total o parcial del triple enlace C-N.<sup>10</sup> Todas estas transformaciones tienen en común la conversión de un nitrilo, que generalmente se considera un grupo funcional inerte, a materiales de mayor valor agregado.

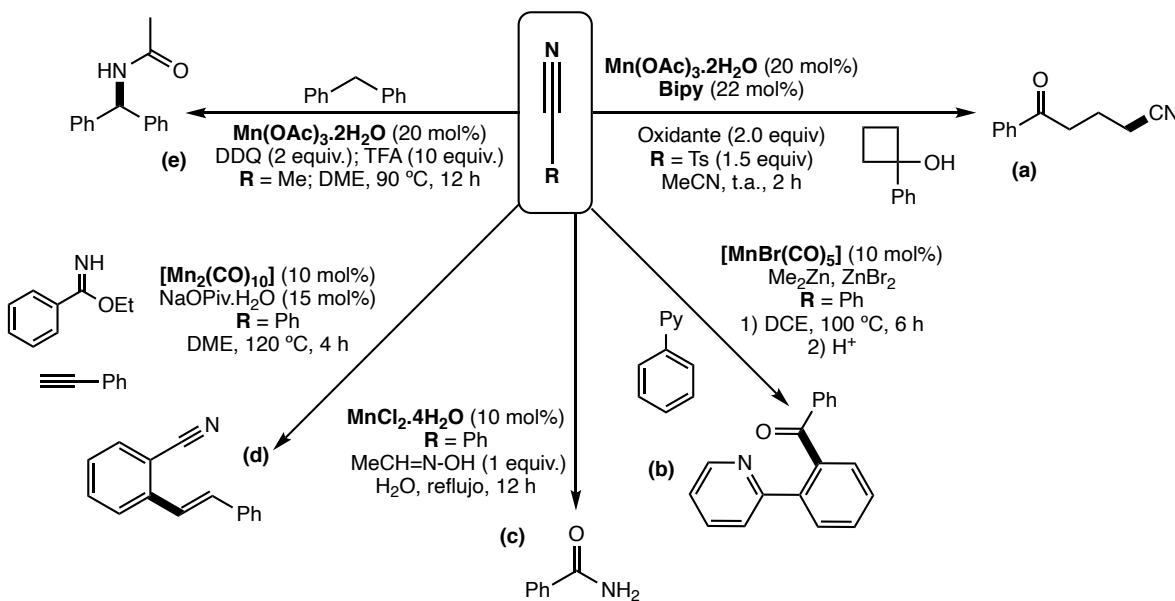


**Figura 2.** Compuestos de Mn(I) utilizados como precursores catalíticos en procesos variados.<sup>4,5,6,7,12,13,14a,15,17,51</sup>

Hasta el inicio de este proyecto en el año 2016, en la literatura había escasos informes del uso de especies solubles de manganeso, fueran sales o compuestos organometálicos, en reacciones de activación de nitrilos o de su uso como grupo director de reactividad (**Esquema 2**). Estos comprendían la formación de enlaces C-CN *vía* cianación, precedida por la apertura oxidativa de ciclobutanol mediada por  $\text{Mn}(\text{OAc})_3$  y el ligante 2,2'-bipiridina (**a**);<sup>11a</sup> la activación de enlaces  $\text{C}(sp^2)\text{-H}$  y ataque nucleofílico a nitrilos para la producción de cetonas, catalizada por  $[\text{MnBr}(\text{CO})_5]$  en presencia de  $\text{Me}_2\text{Zn}$  y  $\text{ZnBr}_2$  (**b**);<sup>11b</sup> la hidratación de nitrilos mediada por sales de Mn(II) con el uso de acetaldoxima (**c**);<sup>11c</sup> la activación  $\text{C}(sp^2)\text{-H}$  de imidatos de arilo e inserción de alquinos para obtener

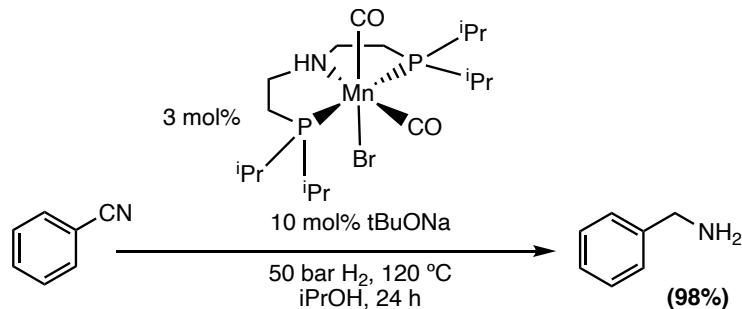
*o*-alquenil nitrilos, mediada por  $[\text{Mn}_2(\text{CO})_{10}]$  y pivalato de sodio (**d**);<sup>11d</sup> y la aminación oxidativa de enlaces  $\text{C}(sp^3)\text{-H}$  con nitrilos para formar amidas *N*-sustituidas, mediada por  $\text{Mn}(\text{OAc})_3\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  junto con DDQ y ácido trifluoroacético (**e**).<sup>11e</sup>

En todas las reacciones mostradas en el **Esquema 2**, los compuestos de manganeso en distintos estados de oxidación se utilizaron en cantidades estequiométricas o subestequiométricas, es decir, ninguna transformación se llevó a cabo en condiciones catalíticas.



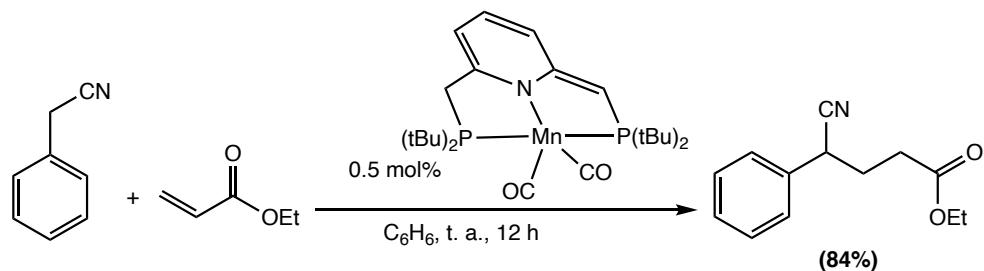
**Esquema 2.** Reactividad de nitrilos con compuestos de Mn.

El uso de compuestos molecularmente definidos de organomanganeso(I) en reacciones de activación catalítica de nitrilos ha sido poco recurrente,<sup>2c-e,h,i</sup> no obstante, existen informes relevantes que se enlistan a continuación. El primer ejemplo de la activación catalítica de nitrilos con un compuesto de organomanganeso(I) fue informado por el grupo de Beller en el año 2016 (**Esquema 3**).<sup>12</sup> La reacción estudiada fue la hidrogenación de nitrilos para la formación selectiva de aminas primarias, utilizando un precursor catalítico molecularmente definido de Mn(I) con un ligante PNP (**Figura 2b**).



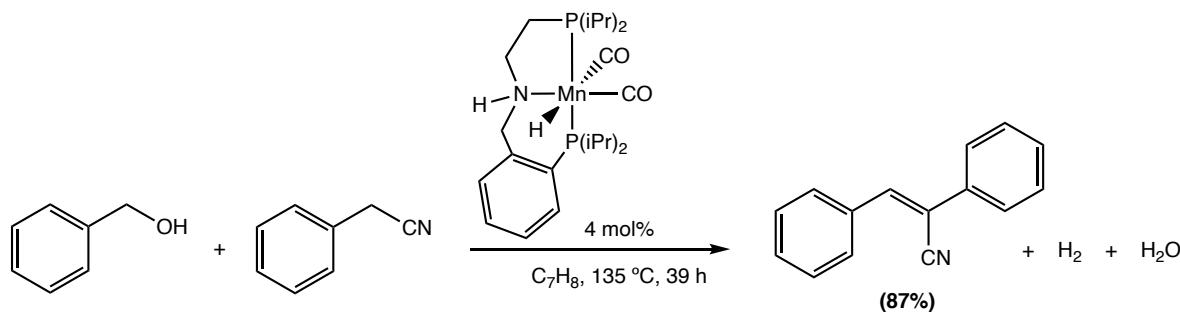
**Esquema 3.** Hidrogenación de nitrilos con un compuesto de Mn(I) con un ligante tipo pinza PNP.

El mismo año, Milstein y colaboradores informaron la activación C(*sp*<sup>3</sup>)-H del carbono en posición  $\alpha$  relativa al grupo -CN en nitrilos alifáticos y su posterior adición a aceptores de Michael utilizando como precursor catalítico el compuesto mostrado en la **Figura 2a**.<sup>13</sup>



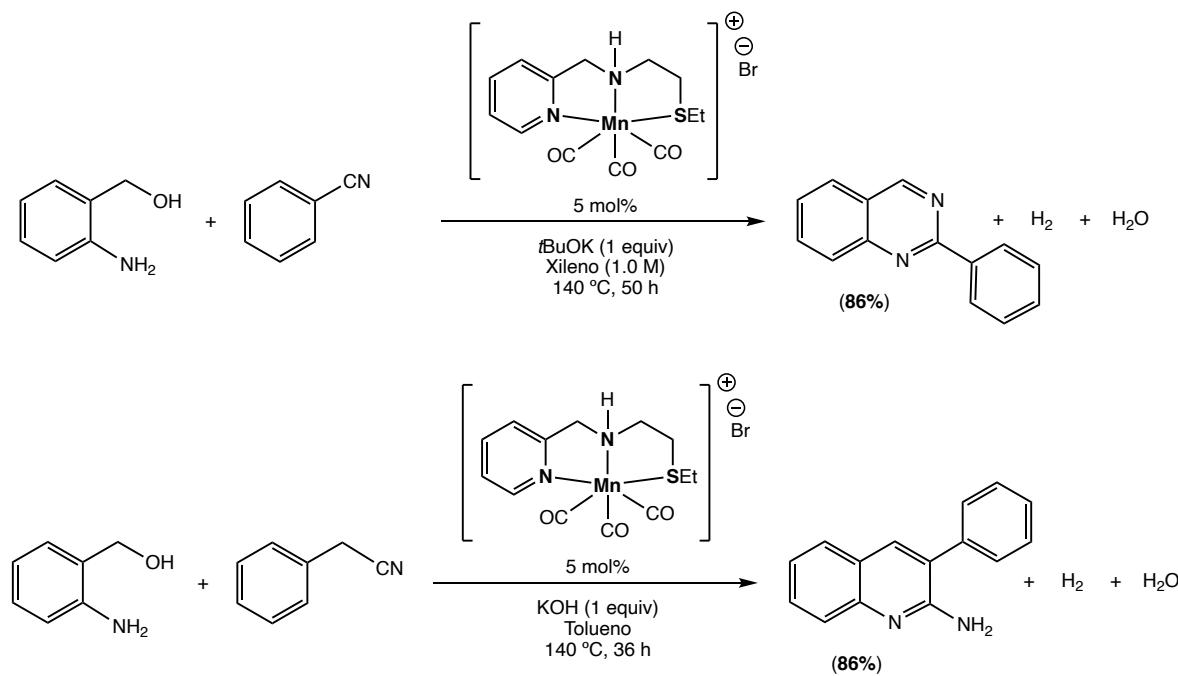
**Esquema 4.** Activación del enlace C-H en posición  $\alpha$  relativa al grupo -CN en nitrilos alifáticos

Al año siguiente, la misma activación C-H en nitrilos alifáticos, se utilizó como estrategia de alquenilación para la producción de acrilonitrilos con distintos patrones de sustitución (**Esquema 5**).<sup>14a</sup> De manera análoga, durante el último año se informó la alquilación de nitrilos alifáticos en la posición  $\alpha$  relativa al grupo -CN.<sup>15a,b</sup> La formación de los correspondientes enlaces C-C en estas reacciones se ha logrado con el uso de alcoholes, los cuales actúan como agentes de acoplamiento tras llevar a cabo una reacción de deshidrogenación catalizada por los compuestos de Mn(I) mostrados en la **Figura 2c-e**. Recientemente han aparecido en la literatura un par de contribuciones dedicadas al entendimiento del mecanismo de la reacción de alquenilación de nitrilos.<sup>14b,c</sup>



**Esquema 5.** Producción de acrilonitrilos mediante activación del enlace C-H en posición  $\alpha$  relativa al grupo –CN en nitrilos alifáticos.

El uso de nitrilos alifáticos y distintos benzonitrilos en presencia de alcoholes 2-amino bencílicos ha permitido sintetizar quinazolinas y 2-aminoquinolinas a partir de la deshidrogenación *in situ* de los alcoholes catalizada por el compuesto mostrado en la **Figura 2f (Esquema 6)**.<sup>14d</sup>

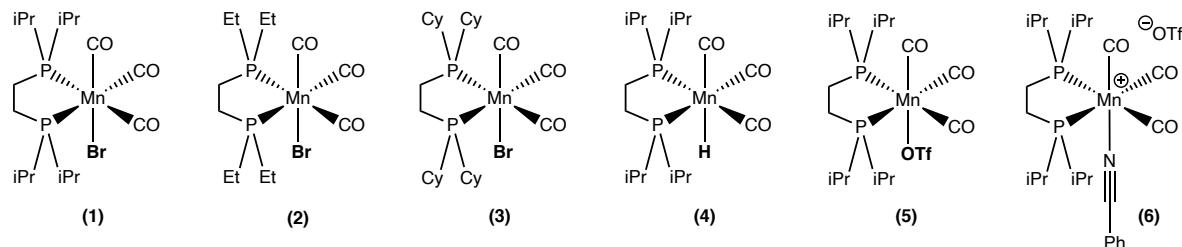


**Esquema 6.** Activación de PhCN y del enlace C-H en posición  $\alpha$  relativa al grupo –CN en nitrilos alifáticos.

En el planteamiento del presente proyecto se consideró estudiar reacciones de activación catalítica de nitrilos en presencia de compuestos de Mn(I) sin el uso de ligantes tipo pinza. En su lugar, considerando lo informado hasta el año 2016, se optó por el uso de fosfinas bidentadas (P-P), específicamente 1,2-bis(diisopropilfosfino)etano [dippe =  $i\text{Pr}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2i\text{Pr}_2$ ], como ligantes para la síntesis de compuestos de tipo *fac*-[ $(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{P-P})\text{X}$ ] ( $\text{X}$  = ligante aniónico) y evaluar su reactividad en presencia de nitrilos.

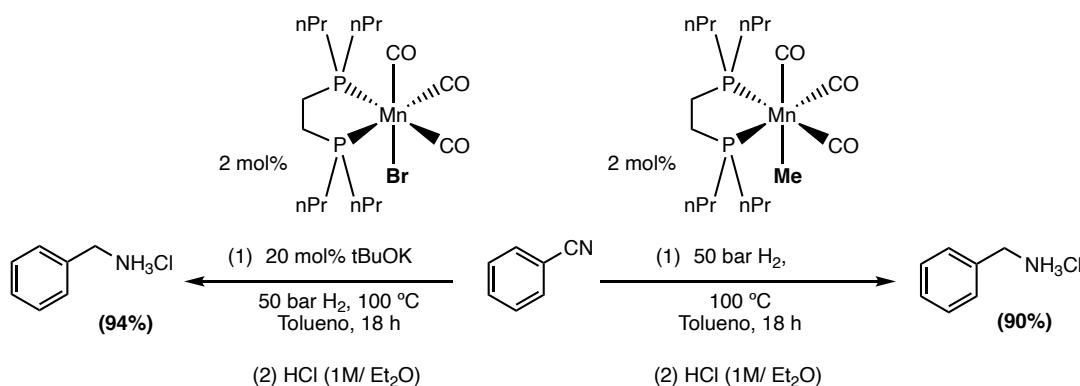
Si bien, había antecedentes respecto a la síntesis y caracterización de este tipo de compuestos de Mn(I), tales como, *fac*-[ $(\text{CO})_3\text{Mn}\{\text{R}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{PR}_2\}(\text{X})$ ] y *fac*-[ $(\text{CO})_3\text{Mn}\{\text{R}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{PR}_2\}(\text{L})](\text{Z})$  [( $\text{R}$  = Me (dmpe), Et (depe), Ph (dppe);  $\text{X}$  = Br, H, OTf; L = PPh<sub>3</sub>, PhCN, MeCN;  $\text{Z}^-$  = OTf]; en un período que abarca del año 1972 al año 2006, en ningún informe se estudió su uso en catálisis ni se documentó el uso de la fosfina dippe en las síntesis o estudios de reactividad a nivel estequiométrico.<sup>16</sup> Entre otros, informes sobre la reactividad de nitrilos con complejos de Mn(I) en el año 2000, mostraron que moléculas como acetonitrilo, acrilonitrilo y benzonitrilo, se coordinan al fragmento “*fac*-[ $(\text{CO})_3\text{Mn}\{\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{PPh}_2\}]^+$ ” ( $\text{Ph}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{PPh}_2$  = dppe) a través del par electrónico libre del átomo de nitrógeno del grupo –CN.<sup>16m</sup>

Con base en estos antecedentes, se planteó la posibilidad de llevar a cabo transformaciones sobre el grupo –CN ya fuera por adición de nucleófilos, como agua, o evaluando la posibilidad de hidrogenar del triple enlace C-N. De esta manera, se establecieron los alcances del presente proyecto considerando las reacciones de hidratación e hidrogenación catalítica de nitrilos en presencia de compuestos de Mn(I) con la fosfina bidentada, 1,2-bis(diisopropilfosfino)etano (dippe).



**Figura 3.** Compuestos de organomanganoso(I) sintetizados y estudiados en este trabajo.

Así, el presente proyecto doctoral comprendió por lo tanto la síntesis y caracterización de los compuestos de Mn(I) mostrados en la **Figura 3**, y su uso como precursores catalíticos en las reacciones antes mencionadas. Durante el desarrollo de este trabajo y la publicación de los resultados del mismo, el grupo de Kirchner informó el uso de compuestos análogos de Mn(I) en la reacción de hidrogenación de nitrilos. Específicamente en los años 2018 y 2019, los compuestos mostrados en la **Figura 2(l,n)** se utilizaron como precursores catalíticos para la formación selectiva de aminas primarias (**Esquema 7**).<sup>17a,b</sup>



**Esquema 7.** Hidrogenación de nitrilos con compuestos de Mn(I) y difosfinas informado por Kirchner y col.,<sup>17</sup> posterior a la publicación de los resultados de este proyecto.

## 2. Marco teórico y antecedentes

### 2.1 Coordinación de nitrilos a centros metálicos

Se conocen tres modos de coordinación entre nitrilos y centros metálicos. Éstos son: terminal, lateral y puente mixto; con notación  $\kappa^1-$ ,  $\eta^2-$ , y  $\mu-\kappa^1, \eta^2$ -NCR, respectivamente (Figura 4). Los modos de coordinación terminal y lateral se observan en complejos mononucleares, mientras que el modo de coordinación mixto se establece en sistemas di o polinucleares. En la Figura 4 se muestra un ejemplo de cada modo de coordinación; las especies mostradas en la Figura 4(b,c) fueron los primeros complejos de su tipo caracterizados estructuralmente.

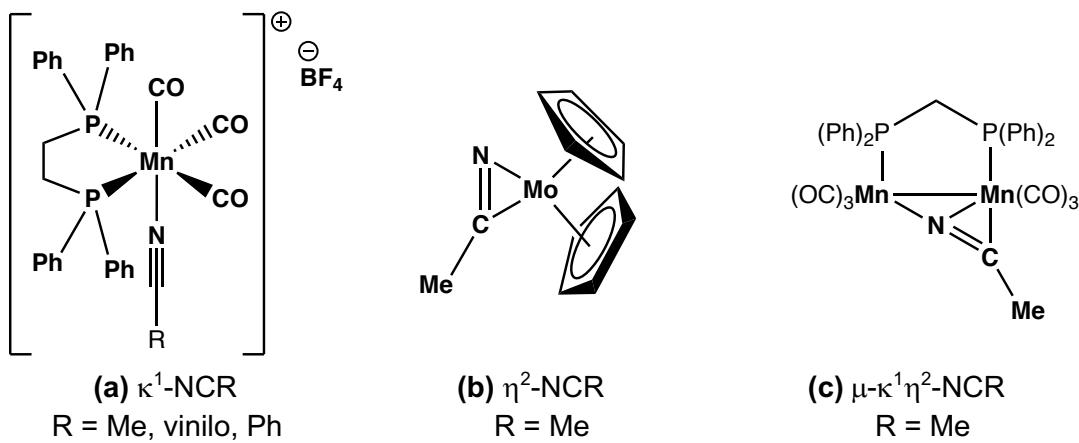


Figura 4. Modos de coordinación de nitrilos a centros metálicos.<sup>16m, 18, 19</sup>

El modo de coordinación terminal se establece a través de la formación de un enlace  $\sigma$  en el cual participa el par electrónico libre del nitrógeno. Esta interacción usualmente implica un incremento en la frecuencia de estiramiento del enlace CN, aunque en muchos complejos el número de onda correspondiente a dicha vibración no cambia y en algunos casos disminuye desde 20 hasta 100  $\text{cm}^{-1}$  por debajo del valor observado en el nitrilo libre.<sup>9a</sup> Lo último se atribuye a la retrodonación entre los orbitales *d* llenos del metal y los orbitales disponibles  $\pi^*$ , de antienalce, del nitrilo.

El modo de coordinación terminal se distingue del lateral porque este último involucra un decremento significativo, de hasta  $500\text{ cm}^{-1}$ , en la frecuencia de estiramiento del enlace CN. Los datos estructurales para complejos de este tipo indican un marcado carácter  $sp^2$  en el ligante.<sup>18</sup>

La coordinación de los nitrilos a través del átomo de nitrógeno es una estrategia para activar nitrilos que no poseen sustituyentes fuertemente electroatractores, pues son inertes frente a la adición de nucleófilos en su forma libre. La adición de nucleófilos a nitrilos se considera una metodología valiosa para la formación de compuestos con nuevos enlaces C-O, C-N, C-C, C-S y C-P.<sup>9b</sup>

## 2.2 Hidratación catalítica de nitrilos

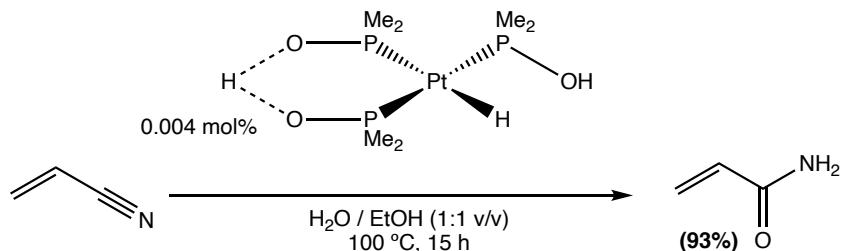
La hidratación de nitrilos es la reacción de mayor economía atómica para la síntesis de amidas. Este grupo funcional es importante porque forma parte de la estructura de fármacos, biomoléculas y materiales poliméricos.<sup>20,21</sup> Moléculas como la niacinamida y la acrilamida son de interés en las áreas farmacéutica y de polímeros, respectivamente, y su síntesis se lleva a cabo a nivel industrial mediante catálisis enzimática utilizando nitrilo hidratasa proveniente de *Rhodococcus rhodochrous* J1.<sup>22</sup>

El uso de metales de transición resulta atractivo frente a las metodologías enzimáticas, porque además de poseer alta selectividad, este tipo de catálisis permite mayor versatilidad de condiciones de reacción en términos de temperatura, pH y uso de disolventes, así como mayor tolerancia a diversos grupos funcionales.<sup>21,22</sup> En este contexto, el uso de estos elementos ha sido ampliamente estudiado.<sup>23</sup>

Uno de los precursores catalíticos más activo en la hidratación catalítica de nitrilos es el informado por Ghaffar y Parkins en 1995.<sup>24</sup> Con el uso de este compuesto se alcanzaron valores de TON y TOF de 77,000 y  $1485\text{ h}^{-1}$ , respectivamente, en la hidratación catalítica de acrilonitrilo (**Esquema 8**).<sup>24c</sup> Ejemplos más recientes del uso de metales de transición son los informados durante el año previo al desarrollo de este trabajo. Éstos incluyen el uso de precursores catalíticos de Pd, Ru y Os<sup>25</sup> en la síntesis de amidas mediante la hidratación de nitrilos.

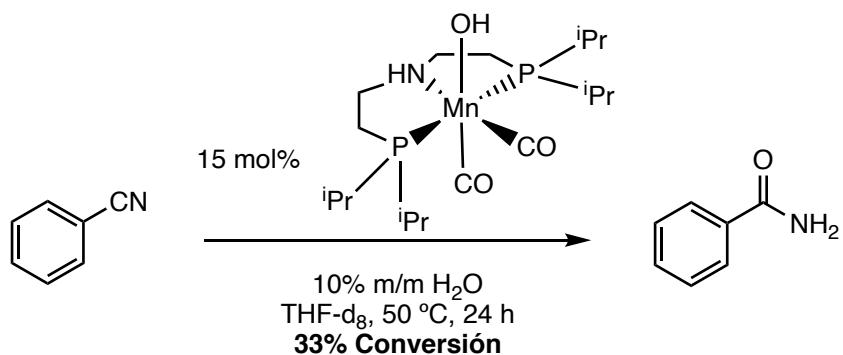
En cuanto al uso de manganeso en dicha transformación, hasta el inicio de este proyecto, no había informes en la literatura acerca del empleo de compuestos molecularmente definidos de este metal en la hidratación catalítica de nitrilos. No obstante, existía un informe relevante de un sistema en flujo continuo a través de una fase estacionaria de  $\text{MnO}_2$  para la producción de amidas en excelentes rendimientos mediante catálisis heterogénea,<sup>26</sup> y en catálisis homogénea, únicamente se había informado el uso de sales de Mn(II) en cantidad subestequiométrica (10 mol%), que involucraba el

uso estequiométrico de acetaldoxima y por lo tanto la formación de acetonitrilo como subproducto (**Esquema 2c**).<sup>11c</sup> Por lo anterior, se consideró que el desarrollo de metodologías que involucraran complejos solubles de manganeso a nivel catalítico, y que no generaran residuos a nivel estequiométrico, era un área de oportunidad.



**Esquema 8.** Hidratación de acrilonitrilo con el catalizador de Ghaffar y Parkins.

Posterior al desarrollo y publicación de los resultados correspondientes a esta etapa del presente proyecto,<sup>6</sup> Boncella y Tondreau informaron el uso de un compuesto tipo pinza PNP de Mn(I) con un ligante hidróxido el cual presentó actividad catalítica moderada hacia la hidratación de benzonitrilo (**Esquema 9**). Dicha actividad estuvo condicionada por la baja tendencia del producto, benzamida, a disociarse del compuesto bifuncional de Mn(I) utilizado en este estudio.<sup>27</sup> A la fecha, los estudios referidos en esta sección son los únicos informes que involucran el uso de compuestos solubles de manganeso en la hidratación de nitrilos.



**Esquema 9.** Hidratación catalítica de benzonitrilo con un compuesto tipo pinza PNP de Mn(I), posterior a la publicación de los resultados de este proyecto.

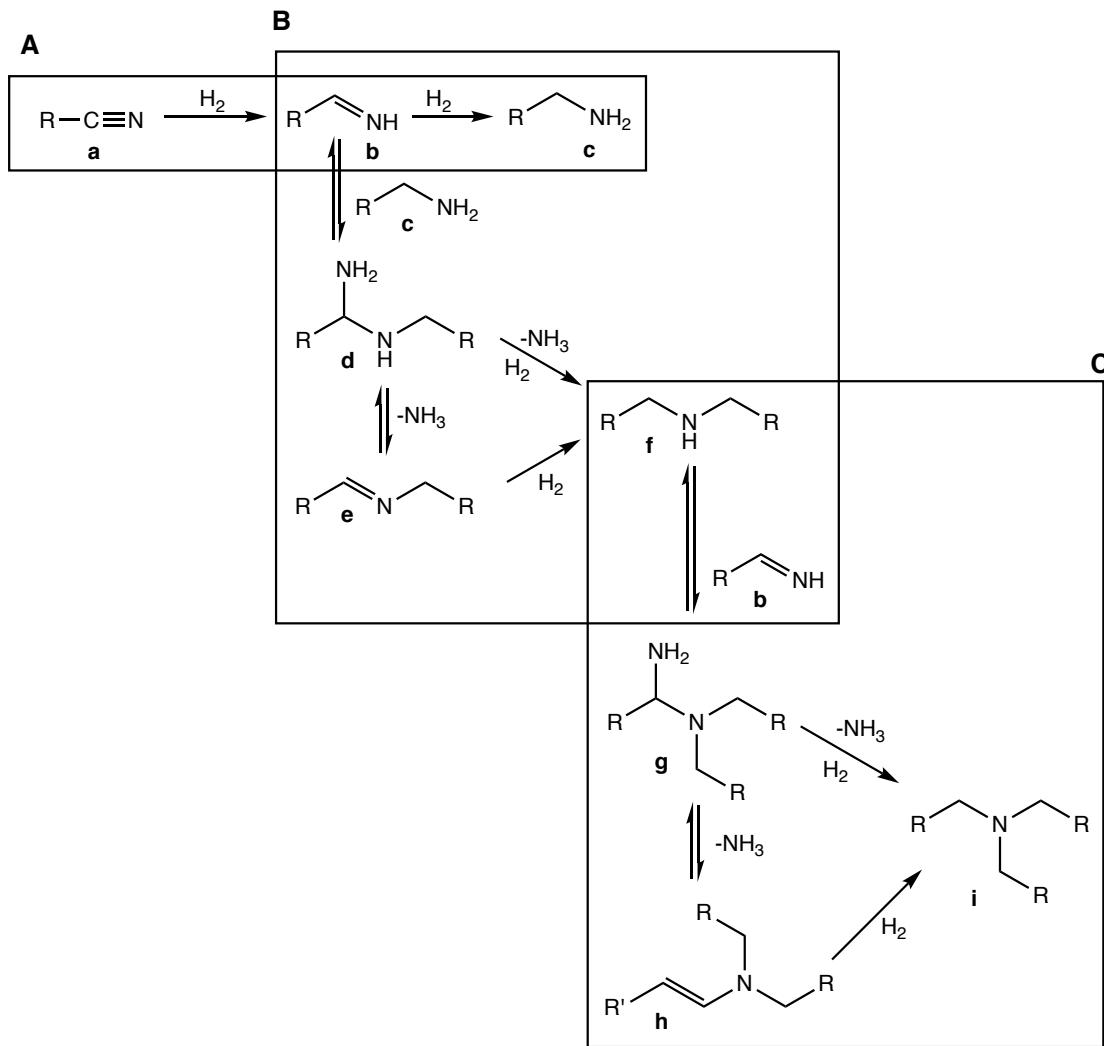
## 2.3 Hidrogenación catalítica de nitrilos

La síntesis de aminas es un tema de interés tanto industrial como académico debido al uso que tienen estos compuestos en la síntesis de fármacos, agroquímicos, pigmentos y plásticos, así como sus aplicaciones como estabilizantes de emulsiones, recubrimientos y agentes desmoldantes.<sup>10a,b,28,29</sup> Entre los métodos para la preparación de aminas, la hidrogenación de nitrilos es la reacción de mayor economía atómica.<sup>10a,28a</sup> Entre los ejemplos relevantes de esta reacción se encuentra la hidrogenación de benzonitrilo a bencilamina<sup>28b</sup> y la hidrogenación de adiponitrilo para la producción de hexametilendiamina, relevante en la producción industrial de nylon-66.<sup>28c</sup>

El control de la selectividad es uno de los principales retos asociados a la reacción de hidrogenación catalítica de nitrilos. Como se muestra en el **Esquema 10**, la hidrogenación de nitrilos hacia aminas primarias (**Esquema 10**, recuadro A) puede ir acompañada de la formación de aminas secundarias (**Esquema 10**, recuadro B) y de aminas terciarias (**Esquema 10**, recuadro C). La reacción de la amina primaria (**c**) con la imina intermediaria (**b**) produce la amina secundaria (**f**) vía la formación de un intermediario *gem* diamínico (**d**) el cual se desamina para generar la imina secundaria (**e**) que es susceptible a la hidrogenación. La formación de (**f**) a partir de (**d**) también puede ocurrir por hidrogenólisis acompañada de la correspondiente formación de amoníaco.<sup>30</sup> La amina secundaria (**f**) puede reaccionar con la imina primaria (**b**) para formar un nuevo intermediario *gem* diamínico (**g**), que por hidrogenólisis produce la amina terciaria (**i**),<sup>31</sup> o bien, tras perder amoníaco, (**g**) produce la enamina (**h**) que se hidrogena para formar (**i**).<sup>32</sup> En términos de valor sintético, las aminas primarias son los productos más relevantes derivados de la reacción de hidrogenación de nitrilos.

Tradicionalmente, la hidrogenación de nitrilos se ha llevado a cabo con el uso de catalizadores heterogéneos, tales como Pt/C, Pd/C y Ni o Co Raney, en procesos que requieren altas presiones y temperaturas, y en donde el control de la selectividad hacia la formación de aminas primarias se ha logrado con el uso de amoníaco o hidróxidos metálicos.<sup>29a-c</sup>

Entre las estrategias más atractivas y eficientes para controlar la selectividad de la reacción de hidrogenación de nitrilos, se encuentra el uso de complejos metálicos solubles, principalmente basados en Ru, Rh e Ir, los cuales, en general, han mostrado un excelente desempeño en la síntesis de aminas primarias bajo condiciones de reacción más suaves que las utilizadas en sistemas heterogéneos.<sup>29d,e</sup>



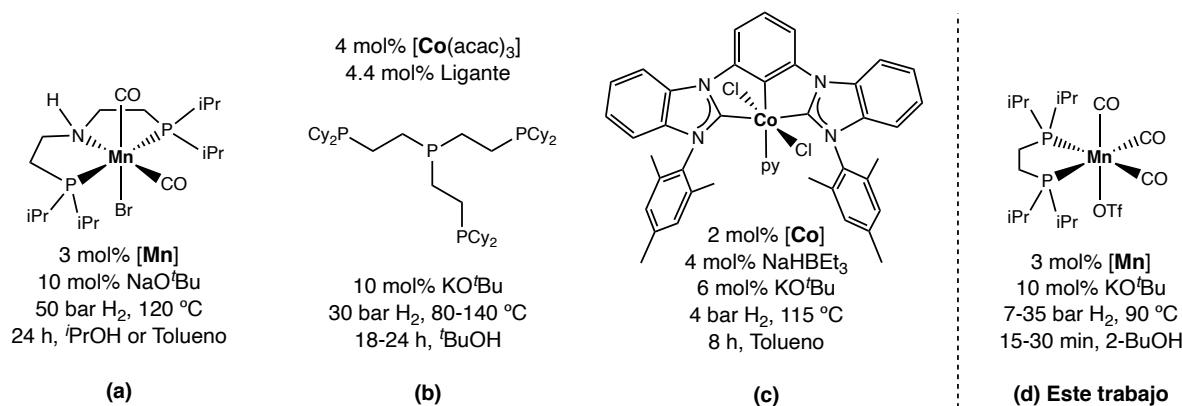
**Esquema 10.** Selectividad de la hidrogenación catalítica de nitrilos.<sup>29e</sup>

El uso de metales de la primera serie de transición se ha documentado en años recientes. En el año 2014, el grupo de Beller informó por primera vez el uso de un compuesto molecularmente definido tipo pinza PNP de Fe(II) para llevar a cabo la síntesis de aminas primarias y diaminas a partir de los correspondientes nitrilos y dinitrilos.<sup>33</sup> En 2015, el grupo de Milstein informó el primer ejemplo del uso de cobalto para la hidrogenación de nitrilos empleando un ligante auxiliar tipo PNN.<sup>34</sup>

Ambos grupos documentaron más tarde, en el año 2016, el uso de complejos de Fe(II) con ligantes tipo pinza PNP y complejos de Fe(II) tetracoordinados en la síntesis de aminas primarias.<sup>35,36</sup> En este mismo año, el grupo de Beller reportó el primer ejemplo del uso de un compuesto molecularmente definido de Mn(I) con un ligante tipo pinza PNP en la hidrogenación de nitrilos (**Esquema 3, Figura**

**5a).**<sup>12</sup> Todos estos informes tienen en común el uso de compuestos bifuncionales para llevar a cabo el proceso de hidrogenación.

Por otro lado, en el contexto del uso de metales de la primera serie de transición, las primeras contribuciones acerca de la hidrogenación catalítica de nitrilos llevada a cabo por un proceso exclusivamente centrado en el metal, aparecieron en el año 2017, también documentadas por el grupo de Beller, con el uso de una mezcla de  $\text{Co}(\text{acac})_3$  y una fosfina tetradentada (**Figura 5b**).<sup>37</sup> El mismo año, el grupo de Fout informó el uso de un compuesto tipo pinza CCC de Co(III) que, en presencia de un ácido de Lewis, fue activo en la hidrogenación de nitrilos para producir aminas primarias (**Figura 5c**).<sup>38</sup>



**Figura 5.** Precursores catalíticos con metales de la primera serie de transición para la hidrogenación de nitrilos: ejemplos selectos de Co y Mn.<sup>12,37,38,7</sup>

Desde el informe de Beller y colaboradores sobre la hidrogenación catalítica de nitrilos con un compuesto tipo pinza PNP de Mn(I) (**Figura 5a**), y hasta el inicio del estudio de esta misma reacción con el planteamiento propuesto en este proyecto doctoral (*vide supra*), en la literatura habían aparecido varios estudios acerca de la síntesis de compuestos de Mn(I) y su uso en catálisis organometálica, pero ninguna de esas contribuciones estuvo relacionada a la hidrogenación de nitrilos.<sup>2e,d,f</sup>

Por otro lado, además de los reportes de los grupos de Fout<sup>38</sup> y Beller<sup>37</sup> con el uso de cobalto (**Figura 5b** y **c**), no había contribuciones respecto al desarrollo de sistemas catalíticos sin el uso de compuestos bifuncionales con metales de la primera serie de transición para llevar a cabo la preparación selectiva de aminas primarias. Hasta el inicio de esta etapa del proyecto doctoral, no

había reportes acerca del uso de compuestos solubles de manganeso que llevaran a cabo la hidrogenación de nitrilos mediante un proceso promovido únicamente por el centro metálico. Por lo anterior, el uso del compuesto *fac*- $[(CO)_3Mn(dippe)(OTf)]$  (**5**) (**Figura 3**) como precursor catalítico en el proceso antes mencionado era un área de oportunidad. Este sistema demostró ser activo bajo condiciones de reacción más suaves que sus análogos e, incluso, que los sistemas catalíticos informados posteriormente por el grupo de Kirchner (**Esquema 7**),<sup>17a</sup> tras el envío y la publicación de los resultados obtenidos en este proyecto.<sup>7</sup>

## 2.4 Hidrogenación catalítica por transferencia de nitrilos

La hidrogenación por transferencia es una reacción que permite utilizar fuentes de hidrógeno distintas del hidrógeno molecular. La manipulación de este gas implica el uso de equipo especializado, lo cual representa un costo elevado, además de que su producción industrial a partir de combustibles fósiles, es altamente contaminante.<sup>39a</sup> En cambio, con el uso de agentes de transferencia de hidrógeno es posible llevar a cabo las reacciones de una forma más segura, práctica y, generalmente, económica.<sup>39b</sup>

A pesar de que la reacción de hidrogenación de nitrilos por transferencia, catalizada por metales de transición, se conoce desde el año 1982,<sup>40</sup> aún existen pocos ejemplos de esta reacción en la literatura. Desde el enfoque de la catálisis heterogénea, entre los ejemplos de la hidrogenación de nitrilos por transferencia para la producción de aminas primarias se encuentra el uso de Ni Raney en presencia de 2-propanol y nitrilos alifáticos,<sup>41a</sup> y en combinación con líquidos iónicos en presencia de formiatos.<sup>41b</sup> El uso de formiatos como agentes de transferencia se ha estudiado también con Pd/C,<sup>42a</sup> y recientemente con el uso de compositos de Rh.<sup>42b</sup> El aducto NH<sub>3</sub>BH<sub>3</sub> también se ha utilizado como agente de transferencia de hidrógeno en presencia de nanopartículas de NiPd depositadas en grafeno permitiendo la preparación de aminas primarias,<sup>43a</sup> y en sistemas multimetálicos de Pd-CuFe capaces de modular la selectividad hacia la formación de aminas primarias o secundarias.<sup>43b</sup> Adicionalmente, se ha informado la actividad catalítica de nanopartículas de Co depositadas en soportes que contienen nitrógeno y que, en presencia de 2-propanol, conducen a la formación tanto de aminas primarias como de iminas secundarias.<sup>44</sup>

En catálisis homogénea, la obtención de aminas primarias a partir de nitrilos se informó por el grupo de Beller en el año 2013, con el uso de [{Ru(*p*-cimeno)Cl<sub>2</sub>}<sub>2</sub>] en presencia del ligante 1,4-bis(difenilfosfino)butano y utilizando 2-butanol como agente de transferencia de hidrógeno.<sup>45</sup> El

mismo grupo estudió la reducción de nitrilos y posterior *N*-alquilación utilizando  $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$  en presencia de 2-propanol.<sup>45b</sup> Años más tarde Liu y colaboradores reportaron el uso de complejos de Co con ligantes tipo pinza PNN y el aducto amoníaco borano como fuente de hidrógeno para la síntesis tanto de aminas primarias como secundarias y terciarias.<sup>46</sup> Simultáneamente, el grupo de Nikonov utilizó compuestos de Ru con ligantes tipo carbeno *N*-heterocíclicos (NHC) para la *N*-alquilidenacloración de nitrilos con el uso de 2-propanol,<sup>47a</sup> y recientemente, los mismos productos se obtuvieron con el uso de compuestos de Ru con ligantes tipo pirazol.<sup>47b</sup> Dentro del mismo grupo se estudió la transferencia de hidrógeno a partir de formiato de amonio utilizando precursores catalíticos de rutenio obteniendo de esa manera las correspondientes aminas primarias.<sup>47c</sup>

De acuerdo con lo existente en la literatura del área, hasta el inicio del estudio de esta reacción en este proyecto doctoral, no se conocían ejemplos de la hidrogenación de nitrilos por transferencia catalizada por compuestos solubles de Mn(I). No obstante, una variedad de esta clase de compuestos con ligantes tipo pinza PNP o NNN se había utilizado en distintas reacciones de hidrogenación por transferencia en presencia de distintos aceptores de hidrógeno como alquinos,<sup>48</sup> o cetonas.<sup>2(e,h),49</sup> Adicionalmente, se conocía un número equiparable de ejemplos del uso de compuestos de Mn(I) de tipo Shvo,<sup>50a</sup> con ligantes polidentados<sup>50b</sup> y, especialmente, con ligantes bidentados –donadores por nitrógeno– para la hidrogenación de cetonas<sup>51</sup> y aldminas<sup>52</sup> por transferencia, todos ellos utilizando 2-propanol como donador de hidrógeno. Esta familia de compuestos se muestra en la **Figura 2(g-j)**.

## 3. Hipótesis

La coordinación de nitrilos a centros metálicos de Mn(I) permitirá llevar a cabo reacciones de adición de nucleófilos, hidrogenación e incorporación de estos sustratos a materiales orgánicos de mayor complejidad.

## 4. Objetivos

**4.1 Objetivo general:** Desarrollar nuevos protocolos de activación de nitrilos para generar productos de mayor valor agregado, utilizando especies moleculares de manganeso(I) como precursores catalíticos.

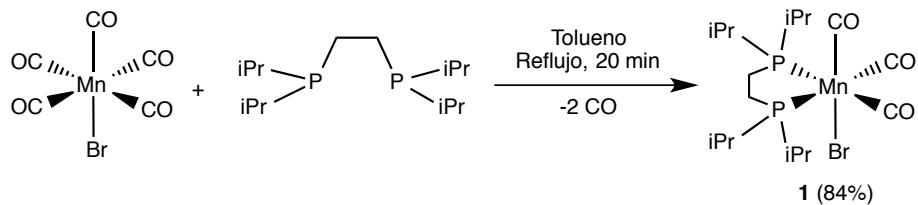
### 4.2 Objetivos particulares

- Sintetizar y caracterizar nuevos compuestos de Mn(I) con el ligante  $\text{^tPr}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{P}^i\text{Pr}_2$  (dippe) y estudiar su reactividad hacia el grupo funcional nitrilo.
- Desarrollar una metodología para llevar a cabo la activación catalítica de nitrilos (adición de nucleófilos y/o reducción del triple enlace) utilizando el complejo de Mn(I), *fac*- $[(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{dippe})(\text{OTf})]$  (o análogos) como precursor catalítico.

## 5. Discusión de resultados

### 5.1 Síntesis y caracterización de los compuestos *fac*-[ $(CO)_3Mn\{R_2P(CH_2)_2PR_2\}(Br)$ ] [ $R = ^iPr$ (dippe) (1), Et (depe) (2), Cy (dcpe) (3)].

La síntesis del compuesto *fac*-[ $(CO)_3Mn(dippe)(Br)$ ] ( $dippe = ^iPr_2P(CH_2)_2P^iPr_2$ ) (**1**) (**Esquema 11**) se llevó a cabo a partir del compuesto de Mn(I),  $[MnBr(CO)_5]$  y el ligante dippe. La metodología de preparación de **1** se adaptó a partir de los procedimientos informados para la obtención de las especies *fac*-[ $(CO)_3Mn\{R_2P(CH_2)_2PR_2\}(Br)$ ] [ $R = Me$  (dmpe),<sup>53</sup> Ph (dppe)<sup>54, 55</sup>], observando la formación de **1** con rendimiento de 84%.



**Esquema 11.** Síntesis de *fac*-[ $(CO)_3Mn(dippe)Br$ ] (**1**).

En el espectro de FTIR del compuesto **1** se observaron tres bandas de absorción en la región de carbonilos metálicos ( $2100-1800 \text{ cm}^{-1}$ ),<sup>56</sup> consistentes con un sistema de simetría  $C_s$  ( $2A' + A''$ ).<sup>57</sup> Por otro lado, en el espectro de RMN  $^{31}P\{^1H\}$  se observó únicamente un singulete en  $\delta_P$  80.5 (**Tabla 1**, entrada 1). Según estas observaciones **1** presenta isomería facial.

Se obtuvieron cristales adecuados para difracción de rayos X de monocrystal (DRX) a partir de una disolución saturada del compuesto **1** en tolueno, la cual se almacenó a -30 °C bajo atmósfera controlada de argón durante una semana. El diagrama ORTEP correspondiente, junto con las distancias de enlace y ángulos relevantes se muestran en la **Figura 6**.

**Tabla 1.** Valores de  $\nu_{\text{CO}}$  y  $\delta_{\text{P}}$  para  $\text{fac-}[(\text{CO})_3\text{Mn}\{\text{R}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{PR}_2\}(\text{Z})]^{1-n}(\text{X})_{1-n}$ <sup>a</sup>

Entrada	Compuesto	$\nu_{\text{CO}}^b / \text{cm}^{-1}$			$\delta_{\text{P}}^c / \text{ppm}$
		A'	A'	A'	
<b>1</b>	<i>fac-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(Br)]</i>	2001	1922	1886	80.5
<b>2</b>	<i>fac-[(CO)<sub>3</sub>Mn(depe)(Br)]</i>	2001	1935	1910	72.0
<b>3</b>	<i>fac-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dcpe)(Br)]</i>	2007	1941	1897	72.5
<b>4</b>	<i>fac-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(H)]</i>	1972	1891	1868	119.2
<b>5</b>	<i>fac-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(OTf)]</i>	2022	1958	1895	85.7
<b>6</b>	<i>fac-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(PhCN)](OTf)</i>	2022	1938	1921	87.0

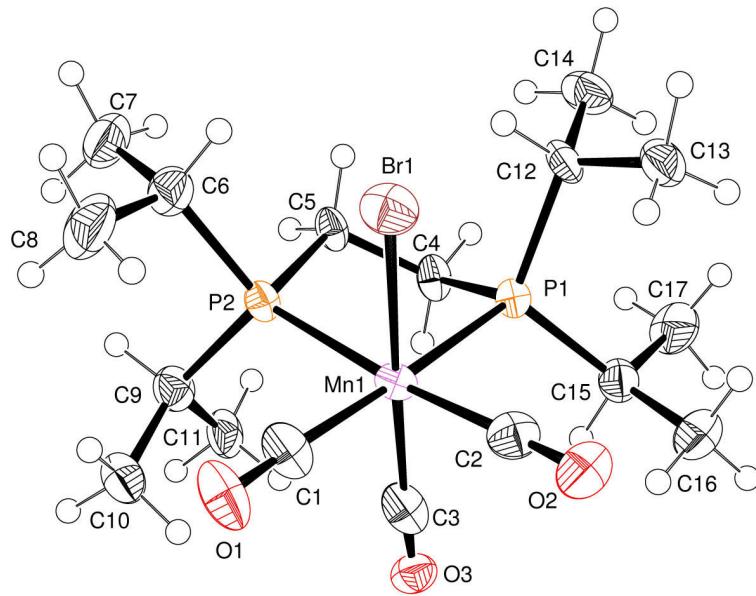
(a) n = 0, 1. (b) Para fines comparativos:  $\nu_{\text{CO libre}}^{56} 2155 \text{ cm}^{-1}$ . (c)  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (121, 162 MHz, THF- $d_8$ )

El compuesto **1** mostró dos moléculas independientes en la unidad asimétrica (**Figura A28**), de forma análoga a lo que se había observado previamente en las estructuras cristalinas de los compuestos de Mn(I), *fac-[(CO)<sub>3</sub>Mn{ $\kappa^2$ -*P,N*-Ph<sub>2</sub>P(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>}Br]*<sup>58</sup> y *fac-[(CO)<sub>3</sub>Mn{"Pr<sub>2</sub>P(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>P"Pr<sub>2</sub>}Br]*,<sup>17a</sup> informados en la literatura.

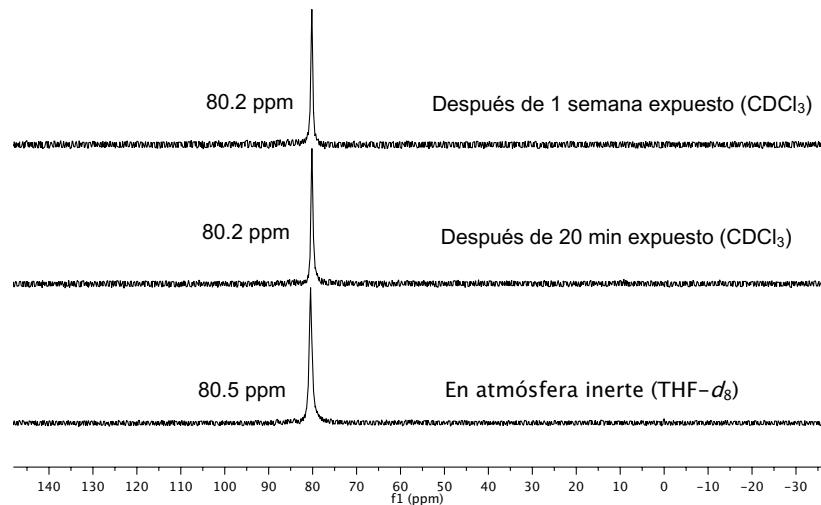
En la **Figura 6** se observa que en el estado sólido, el compuesto *fac-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(Br)]* (**1**) posee un centro metálico de manganeso hexacoordinado con una geometría octaédrica ligeramente distorsionada, donde dos átomos de fósforo y dos átomos de carbono forman un plano ecuatorial.

Adicionalmente, un ligante carbonilo y un ligante bromuro completan la esfera de coordinación localizándose en posiciones axiales, formando un ángulo de 173.2(2) $^\circ$ . Los tres ligantes carbonilo se encuentran dispuestos de forma facial, confirmando que la simetría puntual para el compuesto **1** es C<sub>s</sub>. Las distancias de enlace Mn-P [2.349(2) y 2.365(2) Å] y Mn-C(CO) [1.844(8) y 1.842(8) Å] en el plano ecuatorial (**Figura 6**) son comparables con las observadas para el fragmento *trans* P-Mn-CO en la especie *fac-[(CO)<sub>3</sub>Mn{"Pr<sub>2</sub>P(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>P"Pr<sub>2</sub>}Br]*, [2.313(1) y 2.314(1); 1.824(4) y 1.829(4) Å].<sup>17a</sup> El ángulo de mordida *cis* P-Mn-P en el compuesto **1** es de 83.07(12) $^\circ$ .

Debido a que el ligante 1,2-bis(diisopropilfosfino)etano (dippe) es sensible al oxígeno, la síntesis y caracterización de **1** se llevó a cabo bajo atmósfera controlada de argón. Para conocer la estabilidad al aire del compuesto sintetizado, se tomó una muestra y se expuso a la atmósfera local, se disolvió en CDCl<sub>3</sub> y se analizó por RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  observando integridad del compuesto **1**, tanto a los 20 min, como después de haberlo expuesto durante 1 semana (**Figura 7**).

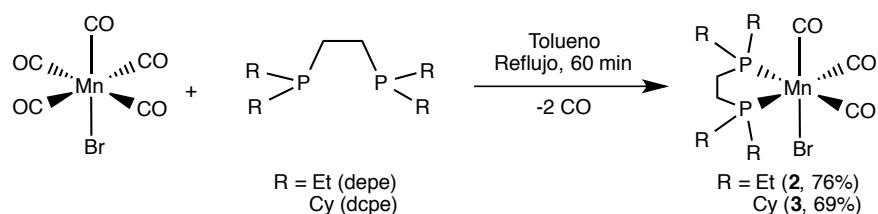


**Figura 6.** Diagrama ORTEP (elipsoides al 50% de probabilidad) del compuesto **1**. Distancias selectas de enlace ( $\text{\AA}$ ): Mn(1)-P(1) 2.349(2), Mn(1)-P(2) 2.365(2), Mn(1)-C(3) 1.878(10), Mn(1)-C(2) 1.842(8), Mn(1)-C(1) 1.844(8), Mn(1)-Br(1) 2.5378(12), C(1)-O(1) 1.083(9), C(2)-O(2) 1.100(9), C(3)-O(3) 0.972(9). Ángulos selectos de enlace ( $^{\circ}$ ): P(1)-Mn(1)-P(2) 83.85(7), P(1)-Mn(1)-C(3) 88.9(2), P(1)-Mn(1)-C(2) 94.1(2), P(1)-Mn(1)-C(1) 176.4(2), P(1)-Mn(1)-Br(1) 95.20(6), P(2)-Mn(1)-C(3) 94.8(2), P(2)-Mn(1)-C(2) 174.2(2), P(2)-Mn(1)-C(1) 92.5(2), P(2)-Mn(1)-Br(1) 91.05(6), C(3)-Mn(1)-Br(1) 173.2(2).



**Figura 7.** Estabilidad del compuesto **1** en atmósfera no controlada (RMN  $^{31}\text{P}\{{}^1\text{H}\}$  121 MHz).

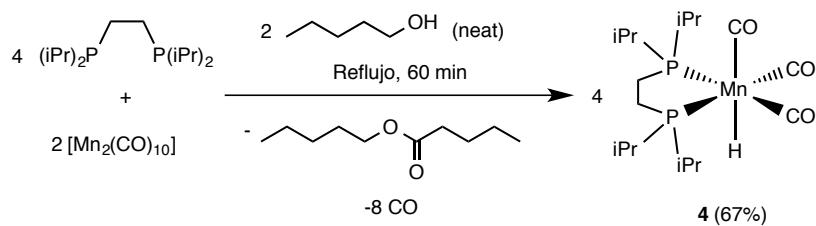
Con el uso de las materias primas comercialmente disponibles,  $[\text{MnBr}(\text{CO})_5]$ , 1,2-bis(dietilfosfino)etano (depe) y 1,2-bis(diciclohexilfosfino)etano (dcpe), y mediante una metodología análoga a la que se utilizó para la preparación del compuesto **1**, se llevó a cabo la síntesis de los compuestos *fac*- $[(\text{CO})_3\text{Mn}\{\text{R}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{PR}_2\}(\text{Br})]$  [ $\text{R} = \text{Et}$  (**2**), Cy (**3**)], con rendimientos de 76 y 69%, respectivamente (**Esquema 12**). De manera análoga a lo observado para el compuesto *fac*- $[(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{dippe})(\text{Br})]$  (**1**), también los espectros de FTIR y de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  de los compuestos **2** y **3** mostraron señales correspondientes a sistemas con isomería facial (**Tabla 1**, entradas 2 y 3).



**Esquema 12.** Síntesis de *fac*- $[(\text{CO})_3\text{Mn}\{\text{R}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{PR}_2\}\text{Br}]$ .

## 5.2 Síntesis y caracterización del compuesto *fac*- $[(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{dippe})(\text{H})]$ (**4**).

La síntesis del complejo *fac*- $[(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{dippe})(\text{H})]$  (**4**) se llevó a cabo utilizando el compuesto de Mn(0) comercialmente disponible,  $[\text{Mn}_2(\text{CO})_{10}]$ , en presencia del ligante dippe y empleando *n*-pentanol como reactivo y disolvente. La metodología para la preparación de **4** se adaptó a partir de lo informado para la síntesis de los compuestos *fac*- $[(\text{CO})_3\text{Mn}\{\text{R}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{PR}_2\}(\text{H})]$  [ $\text{R} = \text{Ph}$  (dppe);<sup>59a,b</sup> *p*-tol (dtpe);<sup>59a</sup> *c*hex (dcpe)<sup>59a</sup>]. El compuesto **4** se obtuvo con rendimiento de 67% (**Esquema 13**).

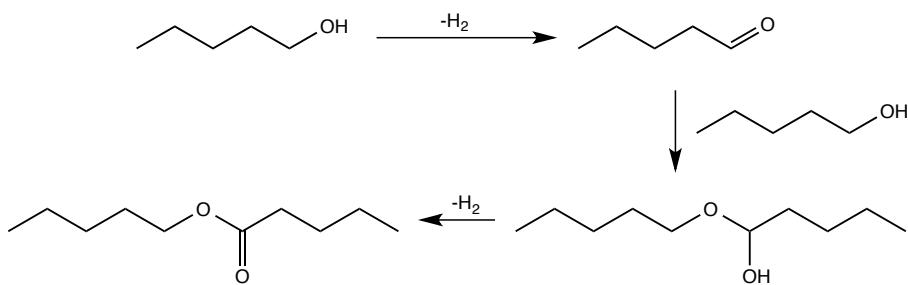


**Esquema 13.** Síntesis de *fac*- $[(\text{CO})_2\text{Mn}(\text{dippe})(\text{H})]$  (**4**).

El espectro de infrarrojo del compuesto **4** presentó un patrón de tres bandas en la región de carbonilos metálicos consistente con una simetría puntual  $C_s$  ( $2\text{A}' + \text{A}''$ ) y en el espectro de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  se

observó un singulete en  $\delta_{\text{P}}$  119.2 (**Tabla 1**, entrada 4). En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  correspondiente se observó un triplete en la región de hidruros metálicos en  $\delta_{\text{H}}$  -9.22, con una constante de acoplamiento heteronuclear  $^{2}\text{J}_{\text{H-P}} = 48$  Hz. Estas observaciones son consistentes con lo esperado para un compuesto con isomería facial en el cual un hidruro ocupa una posición axial en posición *trans* a un ligante carbonilo.

La formación del hidruro de Mn(I), **4**, a partir del compuesto de Mn(0),  $[\text{Mn}_2(\text{CO})_{10}]$ , implica la oxidación del centro metálico en presencia del alcohol que actúa como reactivo y disolvente (condiciones *neat*). Al analizar una alícuota de la mezcla de reacción por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CG-EM) se detectó pentanoato de pentilo ( $M^+ = 172$ ) como único subproducto proveniente del *n*-pentanol, lo cual es evidencia de que el alcohol lleva a cabo al menos dos procesos de deshidrogenación (**Esquema 14**) durante la formación del compuesto **4**.

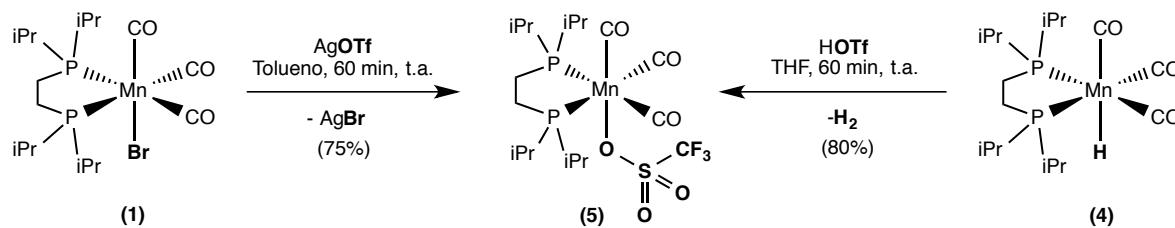


**Esquema 14.** Deshidrogenación del *n*-pentanol.

### 5.3 Síntesis y caracterización del compuesto *fac*- $[(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{dippe})(\text{OTf})]$ (**5**).

El compuesto *fac*- $[(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{dippe})(\text{OTf})]$  (**5**) ( $\text{OTf} = \text{OSO}_2\text{CF}_3$ ) se preparó a partir de dos rutas independientes. En la primera, el compuesto *fac*- $[(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{dippe})(\text{Br})]$  (**1**) se utilizó como materia prima junto con  $\text{AgOTf}$  como se muestra en el **Esquema 15**. Esta primera metodología para la obtención de **5** se adaptó a partir de lo informado para la síntesis de *fac*- $[(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{dppe})(\text{Z})]$  ( $\text{Z}^- = \text{OSO}_3\text{CF}_3^{55,60}, \text{OClO}_3^{61}$ ). El compuesto **5** presentó el mismo patrón de bandas de absorción en la región de carbonilos metálicos en el infrarrojo que el compuesto **1**, y una señal sencilla en el espectro

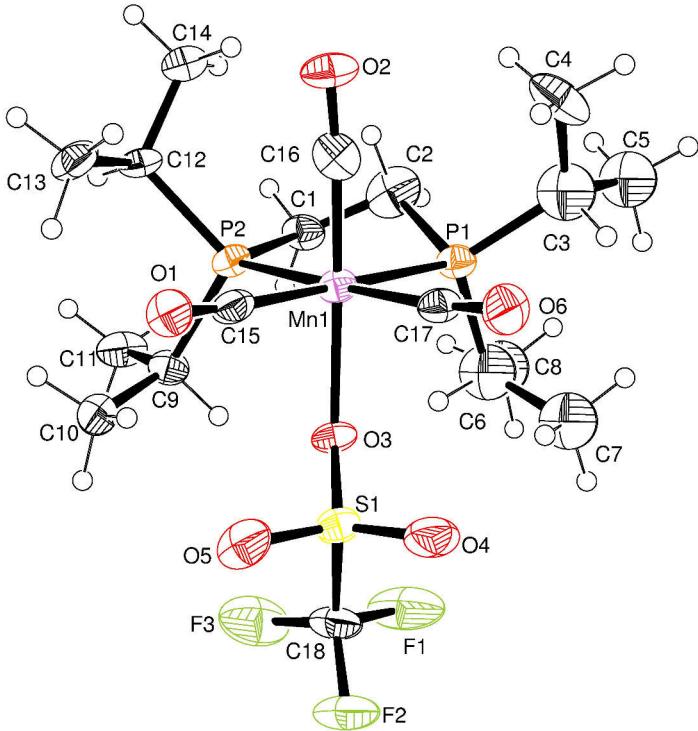
de RMN  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$  (**Tabla 1**, entrada 5). Según lo anterior, el compuesto **5** posee simetría  $C_s$  e isomería facial.



**Esquema 15.** Síntesis de *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(OTf)] (5).

Adicionalmente, se obtuvieron cristales adecuados para difracción de rayos X de monocristal (DRX) a partir de una disolución saturada del compuesto **5** en tolueno. Esta disolución se almacenó a -30 °C bajo atmósfera controlada de argón durante cuatro días. El diagrama ORTEP correspondiente junto con las distancias de enlace y ángulos relevantes se muestran en la **Figura 8**.

En el estado sólido el compuesto **5** contiene un centro metálico de manganeso hexacoordinado con geometría octaédrica ligeramente distorsionada (**Figura 8**), en la cual los átomos de fósforo del ligante dippe junto con los átomos de carbono de dos ligantes carbonilo definen un plano ecuatorial. Un carbono del tercer carbonilo y el átomo de oxígeno del ligante triflatio complementan la esfera de coordinación en posiciones axiales, formando un ángulo de 178.4(5)°. Los tres ligantes carbonilo se encuentran en disposición facial y el triflatio se ubica en posición relativa *trans* a un carbonilo. Las distancias de enlace Mn-P [2.350(4) y 2.348(4) Å] y Mn-C(CO) [1.840(15) y 1.825(13) Å] en el plano ecuatorial (**Figura 8**) son comparables con las observadas para el fragmento P-Mn-CO en la especie *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dppe)(OTf)], [2.337(2) y 2.348(2); 1.814(9) y 1.815(8) Å].<sup>55</sup> El ángulo de mordida *cis* P-Mn-P de 83.07(12)° también es consistente con el valor de 83.14(8)° observado para el complejo *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dppe)(OTf)].

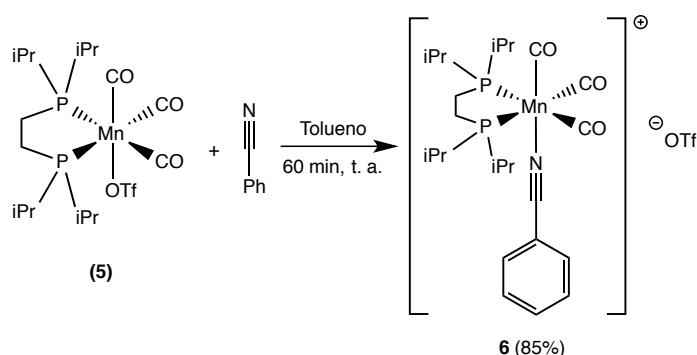


**Figura 8.** Diagrama ORTEP (elipsoides al 50% de probabilidad) del compuesto **5**. Distancias selectas de enlace ( $\text{\AA}$ ): Mn(1)-P(1) 2.350(4), Mn(1)-P(2) 2.348(4), Mn(1)-C(15) 1.840(15), Mn(1)-C(16) 1.756(14), Mn(1)-C(17) 1.825(13), Mn(1)-O(3) 2.103(7), C(15)-O(1) 1.150(15), C(16)-O(2) 1.163(15), C(17)-O(6) 1.125(14). Ángulos selectos de enlace (°): P(1)-Mn(1)-P(2) 83.07(12), P(1)-Mn(1)-C(15) 177.5(4), P(1)-Mn(1)-C(17) 89.8(4), P(1)-Mn(1)-C(16) 92.4(4), P(1)-Mn(1)-O(3) 88.5(2), P(2)-Mn(1)-C(15) 94.5(4), P(2)-Mn(1)-C(17) 172.9(4), P(2)-Mn(1)-C(16) 92.5(4), P(2)-Mn(1)-O(3) 86.3(2), C(16)-Mn(1)-O(3) 178.4(5).

La segunda ruta de síntesis de *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(OTf)] (**5**) se llevó a cabo a partir del compuesto *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(H)] (**4**), mediante una reacción con ácido trifluorometansulfónico (HOTf) como se muestra en el **Esquema 15**. Esta reacción ocurrió a temperatura ambiente, liberando hidrógeno y produciendo **5** con rendimiento de 80%. Esta segunda metodología para la preparación de **5** se adaptó a partir de los procedimientos informados para la síntesis de los compuestos *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dppe)(X)] (X = OTf,<sup>59a</sup> BF<sub>4</sub><sup>59b</sup>). Para corroborar la formación del compuesto **5**, el producto se analizó por RMN <sup>1</sup>H y <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}, y los resultados se compararon con los datos observados para el producto que se obtuvo de la reacción entre el compuesto **1** y AgOTf (**Tabla 1**, entrada 5. Los valores de ν<sub>CO</sub> para el compuesto **5** obtenido por esta metodología se encuentran en la Sección Experimental).

#### 5.4 Síntesis y caracterización del compuesto *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(κ<sup>1</sup>-PhCN)](OTf) (6).

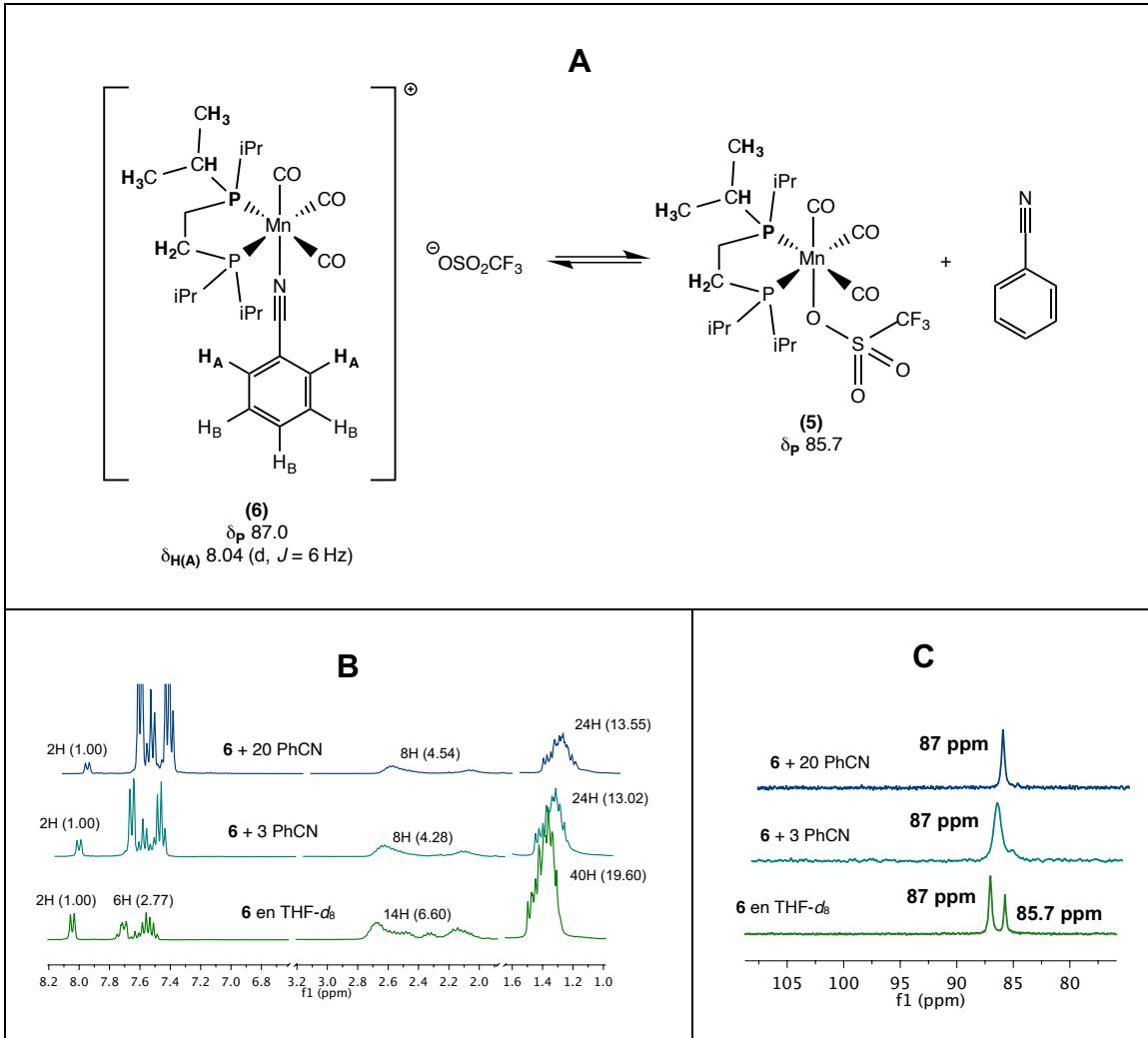
La preparación del complejo *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(κ<sup>1</sup>-PhCN)](OTf) (6) se llevó a cabo a partir del compuesto **5** (**Esquema 16**). En el espectro de FTIR (ATR) de **6** se observa un conjunto de señales correspondientes a los ligantes carbonilo en un sistema de simetría puntual C<sub>s</sub> (**Tabla 1**, entrada 6), y una señal en 2251 cm<sup>-1</sup> correspondiente a la frecuencia de estiramiento del enlace C-N. Esta banda aparece en un valor superior al esperado para el benzonitrilo libre (ν<sub>CN</sub> 2231 cm<sup>-1</sup>, Δν<sub>CN</sub> = 20 cm<sup>-1</sup>)<sup>56</sup>, por lo que el nitrilo se encuentra coordinado de forma terminal (κ<sup>1</sup>) a través del par electrónico libre del átomo de nitrógeno.



**Esquema 16.** Síntesis de *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(PhCN)](OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>) (6).

En el espectro de RMN <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} del compuesto *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(κ<sup>1</sup>-PhCN)](OTf) (6), además de una señal observada en δ<sub>P</sub> 87.0, se encontró una señal en δ<sub>P</sub> 85.7, la cual corresponde al compuesto *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(OTf)] (**5**) (**Tabla 1**, entradas 5 y 6). A partir de esta observación se propuso que el compuesto **6** se disocia parcialmente en disolución (**Figura 9A** y **Figura 9C**).

La presencia de benzonitrilo libre en disolución se confirmó a partir del espectro de RMN <sup>1</sup>H del compuesto **6**, en el cual los valores de las integrales de los protones de las regiones aromática y alifática correspondieron a los valores esperados para *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(κ<sup>1</sup>-PhCN)](OTf) (6), es decir, 5H<sub>Aromáticos (PhCN)</sub> : 32H<sub>Alifáticos (dippe)</sub> (**Figura 9B**, línea inferior); sin embargo, los valores de las integrales por separado para la señal de los protones del benzonitrilo en la posición relativa *ortho* del anillo aromático (H<sub>a</sub>, **Figura 9A**), y para el resto de los átomos de hidrógeno (2H<sub>a</sub> : 6H : 14H : 40H, línea inferior de la **Figura 9B**) no correspondieron a los valores esperados para el compuesto **6** como única especie en disolución (2H<sub>Ar, orto-</sub> : 3H<sub>Ar, para-, meta-</sub> : 8H<sub>CH2</sub> : 24 H<sub>CH3</sub>).



**Figura 9.** (A) Competencia por el sitio vacante en el fragmento “*fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)]<sup>+</sup>”. (B) Espectros de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, THF- $d_8$ ) y (C) Espectros de RMN <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} (121 MHz, THF- $d_8$ ) para el compuesto **6** (línea inferior), y para las mezclas formadas tras la adición de 3 equiv. (línea intermedia), y de 20 equiv. (línea superior) de benzonitrilo a una disolución del compuesto **6** en THF- $d_8$  a temperatura ambiente. Los valores experimentales de las integrales en los espectros de RMN <sup>1</sup>H se muestran entre paréntesis.

El equilibrio de disociación del benzonitrilo se puede desplazar hacia la formación de **6** con la adición de un exceso de este ligante (**Figura 9B** y **Figura 9C**, líneas intermedia y superior). Tanto en presencia de 3 equivalentes como de 20 equivalentes de benzonitrilo respecto al compuesto **6** en disolución, se observó una señal en  $\delta_{\text{P}}$  87, asignada a **6** (**Tabla 1**, entrada 6), junto con los valores esperados para las integrales en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de este mismo compuesto ( $2\text{H}_{\text{Ar},o^-} : 8\text{H}_{\text{CH}_2} : 24\text{H}_{\text{CH}_3}$ ) (**Figura 9B**, líneas intermedia y superior). Cabe mencionar que el valor de la integral correspondiente a los protones en posición relativa *meta*- y *para*- del anillo aromático del benzonitrilo coordinado no se pudo determinar inequívocamente debido a que las señales del benzonitrilo libre en exceso aparecen en la misma región del espectro ( $\delta_{\text{H}}$  7.71 m, 7.51 m, 7.63 m).

## 5.5 Hidratación de catalítica de benzonitrilo en presencia de compuestos de Mn(I).

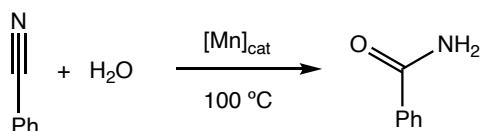
De acuerdo con el valor de  $\nu_{\text{CN}}$   $2251\text{ cm}^{-1}$  observado para el compuesto *fac*-[ $(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{dippe})(\kappa^1\text{-PhCN})](\text{OTf})$  (**6**), el benzonitrilo se encuentra coordinado al centro metálico de manganeso través del átomo de nitrógeno mediante una interacción  $\sigma$ , sin evidencia de contribuciones de tipo  $\pi$  al enlace por retrodonación.<sup>9a</sup> De esta manera el nitrilo se encuentra más activado frente a reacciones de adición nucleofílica porque la interacción con el metal polariza el triple enlace C-N, incrementando el carácter electrofilico del átomo de carbono. Adicionalmente, **6** participa en un equilibrio de disociación en disolución evidenciando la labilidad de los ligantes benzonitrilo y triflato, lo cual es de utilidad para la creación de sitios vacantes en la esfera de coordinación. Según lo anterior, se consideró que **6** sería un buen candidato para implementar un sistema catalítico, utilizando benzonitrilo como sustrato, mediante la reacción de ataque nucleofílico del agua para llevar a cabo un proceso de hidratación.<sup>9b,c</sup>

Como prueba de concepto se utilizó el compuesto **6** como precursor catalítico en la hidratación de benzonitrilo. Los resultados se muestran en la **Tabla 2**. Debido a la baja solubilidad de **6** y del benzonitrilo en agua, se utilizó una mezcla de agua y THF en proporción 2:1 v/v como disolvente. Con el uso de THF fue posible incorporar 1 mol% **6** y benzonitrilo en la misma fase a la cual se le añadió agua. Con este diseño experimental se observó la formación del producto de hidratación, benzamida, aunque con rendimientos bajos tras calentar la mezcla de reacción a  $100\text{ }^\circ\text{C}$  durante 24 o hasta 48 h (**Tabla 2**, entradas 1 y 2).

El rendimiento de benzamida incrementó hasta 88% en un tiempo de reacción de 24 h al aumentar la carga catalítica del compuesto **6** a 2 mol% (**Tabla 2**, entrada 3). Tomando en cuenta este resultado,

se utilizó un precursor catalítico más simple, el compuesto **5**, conservando una carga catalítica de 2 mol%. Con el uso de **5**, se obtuvo benzamida con rendimiento de 90% en un tiempo mejorado de 18 h (**Tabla 2**, entrada 4). La benzamida fue el único producto observado tras la catálisis, lo cual es evidencia de la alta selectividad de esta reacción.

**Tabla 2. Hidratación de benzonitrilo con precursores catalíticos de Mn(I).<sup>a</sup>**



Entrada	[Mn] <sub>cat</sub>	mol%	t /h	%Rendimiento <sup>b</sup>
<b>1</b>	<i>fac</i> -[(CO) <sub>3</sub> Mn(dippe)(κ <sup>1</sup> -PhCN)] (OTf)	1	24	<b>53</b>
<b>2</b>	<i>fac</i> -[(CO) <sub>3</sub> Mn(dippe)(κ <sup>1</sup> -PhCN)] (OTf)	1	48	<b>54</b>
<b>3</b>	<i>fac</i> -[(CO) <sub>3</sub> Mn(dippe)(κ <sup>1</sup> -PhCN)] (OTf)	2	24	<b>88</b>
<b>4</b>	<i>fac</i> -[(CO) <sub>3</sub> Mn(dippe)(OTf)]	2	18	<b>90</b>
<b>5<sup>c</sup></b>	<i>fac</i> -[(CO) <sub>3</sub> Mn(dippe)(OTf)]	2	18	<b>91</b>
<b>6<sup>d</sup></b>	<i>fac</i> -[(CO) <sub>3</sub> Mn(dippe)(OTf)]	2	18	<b>51<sup>e</sup></b>
<b>7</b>	<i>fac</i> -[(CO) <sub>3</sub> Mn(dippe)(Br)]	2	24	<b>5</b>
<b>8</b>	[(CO) <sub>5</sub> Mn(Br)]	2	24	<b>n.d.</b>

(a) Reacciones bajo atmósfera inerte, PhCN (47.3 mg, 0.46 mmol), H<sub>2</sub>O (2 mL, 111 mmol), THF (1 mL). (b) Rendimiento del producto aislado. (c) Se agregaron 2 gotas de Hg<sup>0</sup>. (d) Se agregaron 1.1 equivalentes de PPh<sub>3</sub>. (e) Rendimiento cromatográfico.

Adicionalmente, se demostró la homogeneidad del sistema catalítico mediante una prueba de gota de mercurio, en la cual el rendimiento de benzamida permaneció constante (**Tabla 2**, entrada 5). Por último se utilizaron las especies **1** y [(CO)<sub>5</sub>MnBr] observando un decremento significativo del rendimiento de benzamida aislada en ambos casos (**Tabla 2**, entradas 7 y 8).

## 5.6 Hidratación de nitrilos aromáticos catalizada por *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(OTf)] (**5**).

Se llevó a cabo la hidratación de distintos benzonitrilos con sustituyentes modificadores de la densidad electrónica en el anillo aromático, así como de nitrilos heteroaromáticos. Los resultados se muestran en la **Tabla 3**.

El primer grupo de sustratos fueron los nitrilos con sustituyentes electroatractores a partir de los cuales se obtuvieron las amidas **5b-d** con rendimientos de muy buenos a excelentes (88-94%) (**Tabla 3**, entradas 2 a 4). Posteriormente se llevó a cabo la hidratación de las 3- y 4-cianopiridinas, la cuales contienen un sistema aromático  $\pi$ -deficiente. A partir de estos sustratos se obtuvo isonicotinamida (**5e**) y niacinamida (**5f**), esta última de interés industrial, con rendimientos del producto aislado de 90 y 91%, respectivamente (**Tabla 3**, entradas 5 y 6).

En el caso de la 2-cianopiridina (**Tabla 3**, entrada 7) el sistema catalítico fue menos eficiente obteniendo un rendimiento de picolinamida (**5g**) de 70%. En vista de lo anterior, se incrementó la carga catalítica a 4 mol%, no obstante después de 24 h de reacción el rendimiento fue de 79% (**Tabla 3**, entrada 8). Una explicación para esto es la posible formación de quelatos por coordinación de la picolinamida al centro metálico de manganeso, lo cual implica un proceso de inhibición por producto.

Respecto al uso de sustratos con sustituyentes electrodonadores, el sistema catalítico optimizado mostró un desempeño deficiente al obtener bajos rendimientos para la síntesis de *p*-metoxibenzamida (**5h**) tras 24 e incluso 72 h de calentamiento (**Tabla 3**, entradas 9 y 10). Entonces, utilizando *p*-metoxibenzonitrilo como sustrato modelo, se determinó que era necesario incrementar la carga catalítica a 4 mol% para alcanzar un rendimiento de 93% tras calentar durante 18 h a 100 °C (**Tabla 3**, entrada 11). Con este nuevo conjunto de condiciones experimentales se llevó a cabo la síntesis de *p*-toluamida (**5i**) (**Tabla 3**, entrada 12) y de furan-2-carbamida (**5j**), la cual contiene un sistema aromático  $\pi$ -excesivo (**Tabla 3**, entrada 13). Ambas amidas se obtuvieron con excelentes rendimientos de los productos aislados (90-93%).

**Tabla 3. Hidratación de nitrilos aromáticos catalizada por *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(OTf)]<sup>a</sup>**

Entrada	Producto	%mol 2	t /h	%Rendimiento <sup>b</sup>
1		2	18	90
2		2	18	88
3		2	18	89
4		2	18	94
5		2	18	90
6		2	18	91
7		2	18	70
8		4	24	79
9		2	24	48 <sup>c</sup>
10		2	72	46 <sup>c</sup>
11		4	18	93
12		4	18	90
13		4	18	93

(a) Reacciones bajo atmósfera inerte, RCN (0.46 mmol), H<sub>2</sub>O (2 mL, 111 mmol), THF (1 mL), 100 °C. (b) Rendimiento del producto aislado. (c) Rendimiento cromatográfico.

## 5.7 Propuesta mecanística para la hidratación de nitrilos aromáticos catalizada por *fac*-[ $(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{dippe})(\text{OTf})$ ] (**5**).

Con el objetivo de reunir evidencia acerca del mecanismo de la reacción de hidratación catalizada por el compuesto **5** se analizó, en primer lugar, la mezcla de reacción modelo tras finalizar el tiempo de calentamiento. El espectro de RMN  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$  de esta mezcla mostró señales para el compuesto **5** y dos nuevos singuletes en  $\delta_{\text{P}}$  86.8 y 87.8 (**Figura 10A**, línea e).

Dada la reactividad del fragmento catiónico de 16 electrones “*fac*-[ $(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{dippe})]^+$ ” frente a ligantes neutros (p. ej. benzonitrilo, **Figura 9**), y dada la presencia de agua y benzamida al término de la catálisis, estas señales se asignaron inicialmente a los complejos *fac*-[ $(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{dippe})(\text{L})(\text{OTf})$ ] ( $\text{L} = \text{OH}_2$  (**7**),  $\text{PhC(O)NH}_2$  (**8**)). Las asignaciones fueron confirmadas mediante experimentos independientes de RMN  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$  en los cuales se agregó exceso de agua (**Figura 10A**, línea c) o benzamida (**Figura 10A**, línea d) a una disolución del compuesto **5** en THF- $d_8$ .

De acuerdo con los resultados de estos experimentos ambos ligantes pueden sustituir al triflato en la esfera de coordinación para formar las especies *fac*-[ $(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{dippe})(\text{OH}_2)(\text{OTf})$ ] (**7**) y *fac*-[ $(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{dippe})(\text{PhC(O)NH}_2)(\text{OTf})$ ] (**8**), las cuales mostraron señales en  $\delta_{\text{P}}$  86.8 y 87.8, respectivamente (**Tabla 4**, entradas 2 y 3). En el caso del compuesto **7**, dado que en el sistema catalítico el agua se encuentra en gran exceso respecto al benzonitrilo (p. ej. 242:1), se planteó la hipótesis de que dicho compuesto fuera la especie predominante en el medio de reacción.

**Tabla 4.** Valores de  $\delta_{\text{P}}$  para *fac*-[ $(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{dippe})(\text{L})(\text{OTf})$ ].

Entrada	Compuesto	$\delta_{\text{P}}^a / \text{ppm}$
1	<i>fac</i> -[ $(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{dippe})(\text{PhCN})(\text{OTf})$ ] ( <b>6</b> )	87.0
2	<i>fac</i> -[ $(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{dippe})(\text{OH}_2)(\text{OTf})$ ] ( <b>7</b> )	86.8
3	<i>fac</i> -[ $(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{dippe})(\text{PhC(O)NH}_2)(\text{OTf})$ ] ( <b>8</b> )	87.8
4	<i>fac</i> -[ $(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{dippe})(2\text{-BuOH})(\text{OTf})$ ] ( <b>9</b> )	86.0

Para fines comparativos:  $\delta_{\text{P}}$ , compuesto **5** 85.7. (a) RMN  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$  (121, 162 MHz, THF- $d_8$ ).

A partir de lo anterior, se evaluó la estabilidad de la especie **7** en disolución en una mezcla de THF-*d*<sub>8</sub>/H<sub>2</sub>O (1:2 v/v), la cual se sometió a condiciones de termólisis a 100 °C por 18 h. Se analizó esta disolución después de calentar durante 6 y 18 h y se observó en ambos casos que la señal en δ<sub>P</sub> 86.8 permaneció sin cambios (**Figura A115**).

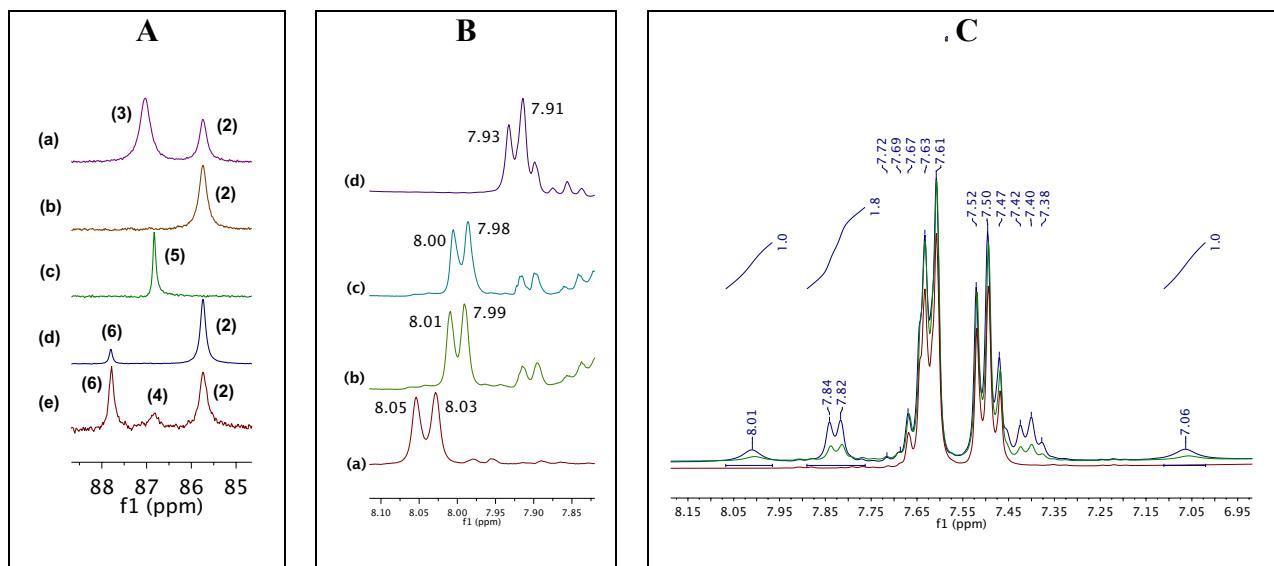
En vista de este resultado, se investigó si el benzonitrilo era capaz de competir con el agua por el sitio vacante en el fragmento “*fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)]<sup>+</sup>”. Para esto, se preparó una disolución del complejo **5** en THF-*d*<sub>8</sub> y posteriormente se le añadió un exceso de benzonitrilo en una relación molar **5**/PhCN = 1:50. El correspondiente espectro de RMN <sup>1</sup>H mostró la señal característica para el benzonitrilo coordinado en δ<sub>H</sub> 8.04 (*J* = 6 Hz) y los valores de las integrales correspondientes a la formación del compuesto **6** (**Figura 9B**, línea superior, y **Figura 10B**, líneas a y b).

A esta disolución se le agregaron cantidades controladas de agua de 1.5 y 50 equiv respecto a **5**, logrando relaciones molares H<sub>2</sub>O/PhCN de 1:33 y 1:1, respectivamente. En los espectros de RMN <sup>1</sup>H correspondientes se observó la señal característica del benzonitrilo coordinado (**Figura 10B**, líneas c y d) y en los espectros de <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} se observó un singulete, consistente con la existencia de sólo una especie en disolución, en este caso el compuesto **6**. Posteriormente se agregó un exceso de agua tal que la relación molar H<sub>2</sub>O/PhCN/**5** fuera 1500:50:1 observando la desaparición de la señal en δ<sub>H</sub> 7.92 (*J* = 6 Hz) de la **Figura 10B** (línea d), y observando sólo una señal correspondiente al compuesto **7** (δ<sub>P</sub> 86.8) en el espectro de <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}.

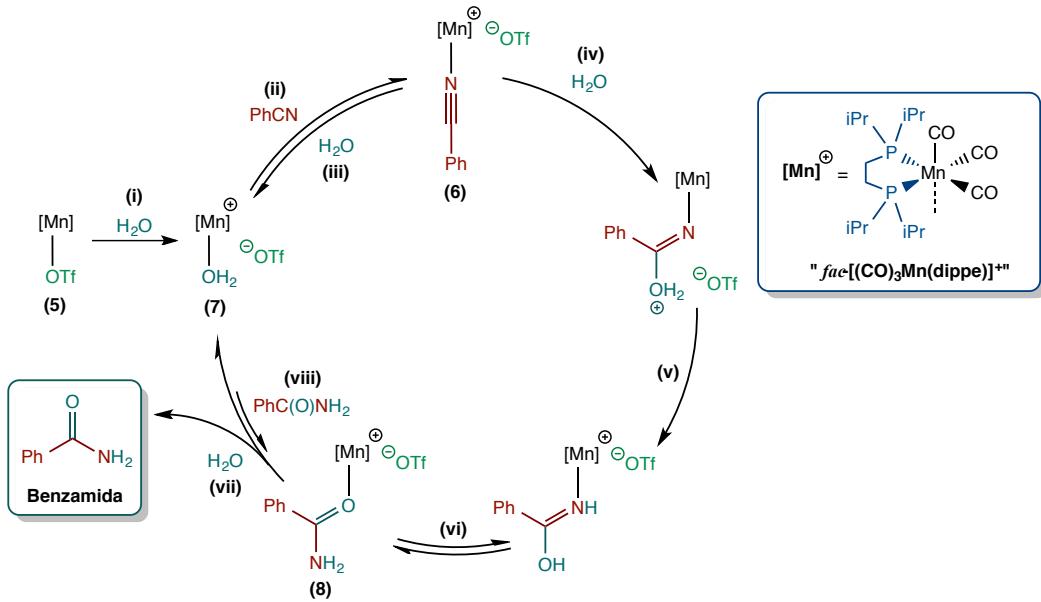
Las observaciones anteriores indican que la coordinación del benzonitrilo depende de la cantidad de agua presente en el medio de reacción, es decir, manteniendo una relación agua/nitrilo a nivel estequiométrico o subestequiométrico, donde el agua sea el componente minoritario, la coordinación del nitrilo para formar **6** es la interacción favorecida. En cambio, en sistemas con exceso de agua, el equilibrio se desplaza hacia la formación del compuesto **7**, el cual se convierte en la especie predominante en disolución.

Adicionalmente se llevó a cabo el monitoreo por RMN <sup>1</sup>H y <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} de la reacción modelo durante las primeras 9 h de calentamiento. Para ello se preparó una disolución de benzonitrilo y el compuesto **5** (2 mol%) en THF-*d*<sub>8</sub>/H<sub>2</sub>O (1:2 v/v) y se calentó a 100 °C. La mezcla de reacción se analizó a temperatura ambiente, primero tras la preparación de la misma, y posteriormente después de calentar durante 3 y 9 h. Los tres espectros de <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} mostraron una señal correspondiente al compuesto **7**.

Por otro lado, los espectros de RMN  $^1\text{H}$  mostraron diferencias en la región aromática después de cada intervalo de calentamiento. Primero, la mezcla de reacción sin calentar mostró únicamente señales para benzonitrilo libre (**Figura 10C**, línea roja) confirmando que el exceso de agua desplaza al benzonitrilo de la esfera de coordinación. Durante las siguientes 3 y 9 h a 100 °C, a pesar de que no se observaron señales para el nitrilo coordinado, se detectaron nuevas señales asignadas al producto de hidratación. Los valores experimentales de las integrales para las señales en  $\delta_{\text{H}}$  8.01 (bs, 1H<sub>NH2</sub>), 7.83 (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 7$  Hz, 2H<sub>ortho</sub>), y 7.06 (bs, 1H<sub>NH2</sub>) (**Figura 10C**, línea azul) fueron consistentes con los valores esperados para la benzamida. Las observaciones aquí descritas se resumen en la propuesta mecanística presentada en el **Esquema 17**.



**Figura 10.** (A) Espectros de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (121 MHz, THF- $d_8$ ) del compuesto **5** (línea b); del compuesto **5** en presencia de los ligantes PhCN (1 equiv, línea a), H<sub>2</sub>O (111 equiv, línea c) y PhC(O)NH<sub>2</sub> (10 equiv, línea d), y de la mezcla de reacción al final de la catálisis (línea e). (B) Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, THF- $d_8$ ) en los que se muestra la señal característica para benzonitrilo coordinado en las mezclas obtenidas tras la adición de PhCN al compuesto **5** [20 equiv (línea a) y 50 equiv (línea b)], y en las mezclas obtenidas tras la adición de agua [1.5 equiv (línea c) y 50 equiv (línea d)] a la mezcla correspondiente a la línea b. En cada espectro se muestran los valores de  $\delta_{\text{H}}$  correspondientes. (C) Monitoreo por RMN  $^1\text{H}$  [300 MHz, THF- $d_8$ /H<sub>2</sub>O (1:2 v/v)] de la reacción modelo, en el que se muestran señales en la región aromática para benzonitrilo y benzamida al tiempo cero (línea roja), y después de calentar 3 h (línea verde) y 9 h (línea azul). Para este último, se muestran los valores de las integrales de las señales características de benzamida, así como algunos valores de  $\delta_{\text{H}}$  para ambos compuestos.



**Esquema 17.** Propuesta mecanística para la hidratación de benzonitrilo catalizada por *fac* $[(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{dippe})](\text{OTf})$  (5).

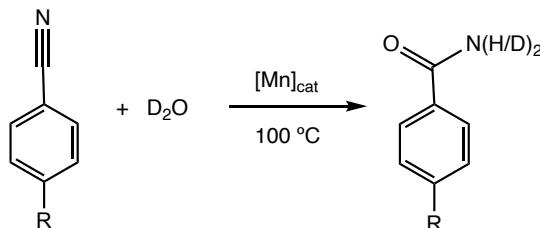
De acuerdo con el **Esquema 17**, se propone que la formación de la especie catalíticamente activa ocurre a través de la reacción inicial del precursor catalítico **5** con un exceso de agua ( $2/\text{H}_2\text{O} = 1:12000$ ) para producir **7** [Esquema 17, reacción (i)], el cual reacciona con benzonitrilo ( $2/\text{PhCN} = 1:50$ ) para producir el compuesto **6** [Esquema 17, reacción (ii)]. Se propone que la formación *in situ* de **6** ocurra a través de un equilibrio que, en principio, está desplazado a hacia la formación de **7** [Esquema 17, reacción (iii)]; sin embargo, conforme se consume el producto de la reacción directa (p. ej. **6**), el equilibrio se desplaza permitiendo que la catálisis avance en el sentido deseado.

Para comprobar el efecto de desplazar el equilibrio, así como de la generación de sitios vacantes, se realizó un ensayo independiente de la reacción catalítica en el cual se agregó PPh<sub>3</sub> ( $2/\text{PhCN}/\text{PPh}_3/\text{H}_2\text{O} = 1:50:55:242$ ) (Tabla 2, entrada 6). El rendimiento de benzamida disminuyó a un valor de 51%. Esta disminución en el rendimiento se atribuyó a la coordinación del centro metálico de Mn(I) con el ligante PPh<sub>3</sub>, lo cual inhibe parcialmente la actividad del sistema catalítico.

El siguiente paso en la secuencia de reacciones presentada en el **Esquema 17** es el ataque nucleofílico del agua al nitrilo coordinado [reacción (iv)] seguido de una transferencia de protón [reacción (v)] para producir un ácido bencimídico coordinado, el cual tautomeriza hacia la amida coordinada correspondiente [reacción (vi)] formando el compuesto **8**. Con el fin de aportar evidencia sobre la

naturaleza de la reacción de adición del agua al nitrilo, se llevaron a cabo experimentos de marcaje isotópico con el uso de agua deuterada (**Tabla 5**).

**Tabla 5.** Pruebas de marcaje isotópico con agua deuterada.<sup>a</sup>



Entrada	R	mol%[Mn] <sub>cat</sub>	t /h	%Rendimiento (H <sub>2</sub> O) <sup>b</sup>	%Rendimiento (D <sub>2</sub> O) <sup>c</sup>
1	H	2	18	90	15
2	OMe	4	18	93	19 <sup>d</sup>
3	OMe	2	24	48 <sup>d</sup>	n.d.

(a) Reacciones bajo atmósfera inerte RCN (0.46 mmol), D<sub>2</sub>O (2 mL, 100 mmol), THF (1 mL). (b) Los rendimientos de las reacciones con H<sub>2</sub>O se muestran con fines comparativos. (c) Rendimientos de las amidas aisladas, obtenidas de las reacciones con D<sub>2</sub>O; n.d. = no determinado. (d) Rendimiento cromatográfico.

La **Tabla 5** muestra los rendimientos de las amidas obtenidas a partir de las reacciones con H<sub>2</sub>O y D<sub>2</sub>O. A partir de los datos para la hidratación de benzonitrilo (**Tabla 5**, entrada 1) se observó que el rendimiento decreció en un factor de 6 con el uso de agua deuterada respecto a la reacción modelo optimizada, lo cual es consistente con un mecanismo cuyo paso determinante de la rapidez sea una reacción de transferencia de protón [Esquema 17, reacción (v)].<sup>62</sup>

Respecto a los nitrilos con sustituyentes electrodonadores, para los cuales fue necesario incrementar la cantidad de precursor catalítico de 2 a 4 mol% (**Tabla 3**, entradas 9 a 13), se especuló sobre la posibilidad de que el paso determinante de la rapidez fuera el ataque nucleofílico debido al menor carácter electrofilico que posee el átomo de carbono del grupo CN. Se realizó el marcaje isotópico correspondiente utilizando *p*-metoxibenzonitrilo en presencia de 4 mol% y 2 mol% del compuesto **5** (**Tabla 5**, entradas 2 y 3). En el primer caso se determinó que el rendimiento disminuyó en un factor de 5 y en el segundo caso hubo inhibición completa de la reactividad. De acuerdo con este resultado la transferencia de protón también es determinante de la rapidez de la reacción para los nitrilos ricos en densidad electrónica.

La última reacción de esta propuesta mecanística es la sustitución de la amida coordinada por agua para regenerar el compuesto **7** y liberar la benzamida libre [Esquema 17, reacción (vii)]. En esta etapa la regeneración de **7** podría competir con la formación del compuesto **8** [Esquema 17, reacción (viii)],<sup>63</sup> el cual se observó al analizar la mezcla final de reacción, como se mencionó con anterioridad. No obstante, se asume que ésta es una reacción poco relevante dado el débil carácter coordinante de la benzamida, mismo que mostró durante los experimentos aquí descritos (Figura 10A, línea d). Una excepción a este comportamiento quizás se observa con el uso de 2-cianopiridina, cuyo producto de hidratación es la picolinamida (**5g**), que se comporta como un ligante quelato, participando así en un proceso de inhibición por producto. Lo anterior ayuda a explicar el menor rendimiento de la reacción de hidratación de 2-cianopiridina observado en este trabajo (Tabla 3, entradas 7 y 8).

Una consideración adicional en el mecanismo presentado en el Esquema 17 es que para llevar a cabo un nuevo proceso de hidratación, la concentración de benzonitrilo debe ser suficientemente alta para reaccionar con el complejo **7** y producir **6** [Esquema 17, reacción (ii)]. Si esto no se cumple, otra opción es incrementar la concentración total de [Mn(I)] lo cual conlleva un incremento en la concentración de **7**, promoviendo por esta vía la formación de **6**. Probablemente esta es la razón por la cual el incremento de la carga catalítica en la reacción modelo (p. ej. de 1 a 2 mol%), y no del tiempo de calentamiento (p. ej. de 24 a 48 h), conduce a la obtención de los mejores resultados de conversión y rendimiento para la formación de benzamida (Tabla 2, entradas 1 a 3).

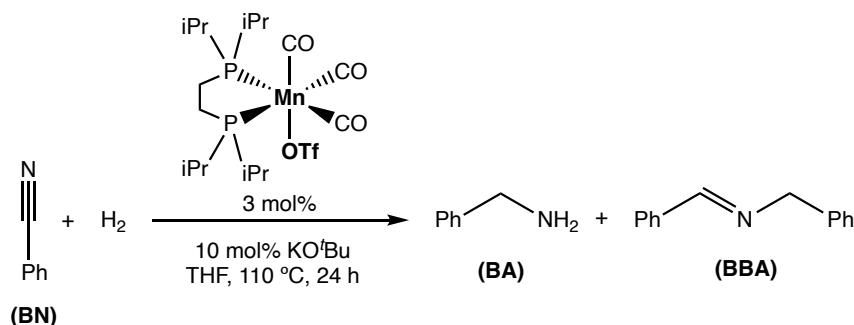
## 5.8 Hidrogenación catalítica de benzonitrilo con compuestos de Mn(I) en THF.

Una vez demostrada la actividad catalítica del compuesto *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(OTf)] (**5**) en la reacción de obtención de amidas a partir de la hidratación de nitrilos, se evaluó su actividad en la reacción de hidrogenación de nitrilos. Esta reacción es relevante porque permite la obtención de aminas primarias, que son compuestos de alto valor agregado por su amplio uso industrial (*vide supra*).

Se utilizó el compuesto **5** como precursor catalítico (3 mol%) para llevar a cabo la hidrogenación de benzonitrilo. Inicialmente se empleó THF como disolvente junto con una cantidad subestequiométrica de base (10 mol% KOtBu) y se calentó a 110 °C durante 24 h. En la Tabla 6 se muestran los resultados obtenidos tras variar la presión inicial de hidrógeno en el sistema. Se observó tanto del incremento en la conversión de benzonitrilo (BN) como de la selectividad hacia la formación

de bencilamina (**BA**) al aumentar la presión de H<sub>2</sub> desde 300 hasta 725 psi (ca. 20 y 50 bar, respectivamente) (**Tabla 6**, entradas 1 a 3).

**Tabla 6. Hidrogenación de benzonitrilo en THF.<sup>a</sup>**



Entrada	P (H <sub>2</sub> )/ psi	%Conversión <sup>b</sup>	%BA	%BBA
1	300	8	n.d.	8
2	500	91	34	57
3	725	99	71	28

(a) Reacciones bajo atmósfera inerte. Condiciones: **5** (3.1 mg, 0.0057 mmol), BN (19.4 mg, 0.18 mmol), KO<sup>t</sup>Bu (2.1 mg, 0.018 mmol), THF (5 mL). (b) Determinado por CG-EM.

En todos los casos con el uso de THF se observó baja solubilidad de la base en el medio de reacción. Por esta razón y con el fin de mejorar las condiciones de reacción para lograr la conversión total de **BN** hacia productos de hidrogenación con mayor selectividad que la observada en los primeros experimentos (**Tabla 6**, entrada 3), se utilizó <sup>i</sup>PrOH como disolvente.

## 5.9 Hidrogenación catalítica de benzonitrilo con compuestos de Mn(I) en *i*PrOH.

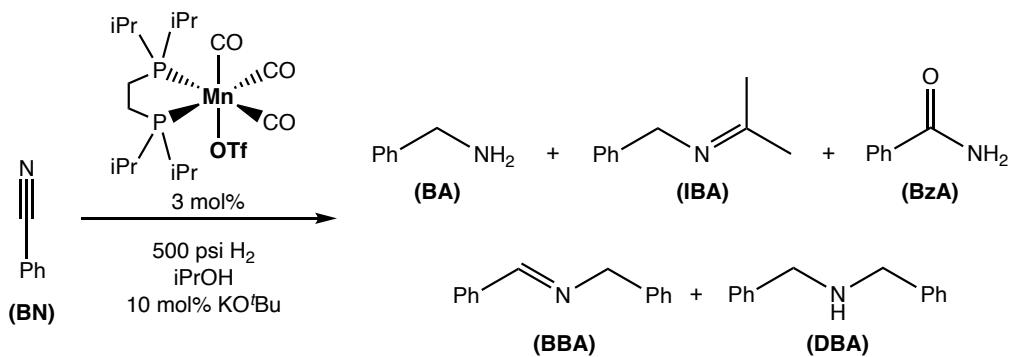
Con el uso de isopropanol, además de lograr disolver la totalidad del *tert*-butóxido de potasio en el medio de reacción, se observó un incremento en la reactividad del sistema alcanzando la conversión total de **BN** con menor presión de H<sub>2</sub> y menor tiempo de reacción que lo requerido al utilizar THF (**Tabla 7**, entrada 1 y **Tabla 6**, entrada 3).

En la **Tabla 7** se muestran los resultados de la variación del tiempo de reacción para la hidrogenación de **BN** utilizando 500 psi (ca. 35 bar) de H<sub>2</sub>, 3 mol% del precursor catalítico **5** y 10 mol% de la base KO<sup>t</sup>Bu en <sup>i</sup>PrOH a una temperatura de 110 °C. Bajo estas condiciones de reacción fue posible

disminuir el tiempo necesario para lograr conversión cuantitativa de benzonitrilo, desde 16 h hasta 30 min (**Tabla 7**, entradas 1 a 5).

Si bien el uso de *i*PrOH permitió mejorar las condiciones de reacción, también promovió la pérdida de la selectividad hacia la formación exclusiva de bencilamina (**BA**). La formación de otros productos tales como *N*-isopropilidenbencilamina (**IBA**) y benzamida (**BzA**) se debe probablemente a la deshidrogenación del alcohol isopropílico en el medio de reacción (**Esquema 18**). La acetona producida por deshidrogenación de isopropanol puede llevar a cabo una reacción de condensación con la bencilamina formada tras la hidrogenación de benzonitrilo para formar **IBA**. A su vez, el agua, que es el subproducto de esta reacción parásita, puede adicionarse al benzonitrilo mediante una reacción de hidratación catalizada por **5** para formar **BzA**. La actividad catalítica de **5** en la reacción de hidratación de benzonitrilo se presentó previamente en este trabajo.

**Tabla 7. Hidrogenación de benzonitrilo en *i*PrOH.<sup>a</sup>**

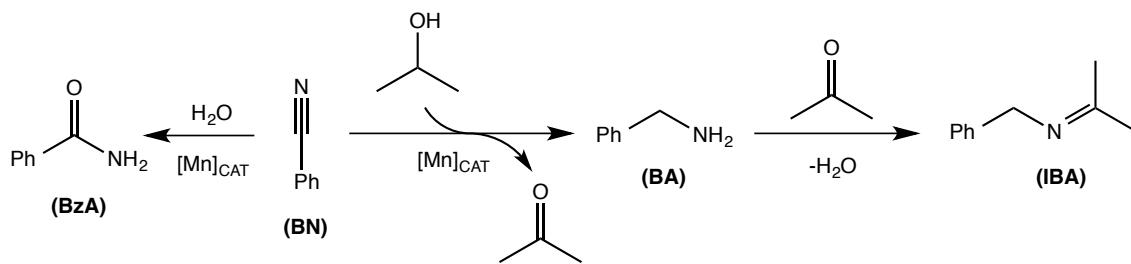


Entrada	T/ °C	t/ h	%Conversión <sup>b</sup>	%BA	%IBA	%BzA	%BBA	%DBA
1	110	16	>99	82	9	6	2	1
2	110	6	>99	65	28	6	n.d.	n.d.
3	110	3	>99	71	27	2	n.d.	n.d.
4	110	1	>99	61	35	4	n.d.	n.d.
5	110	0.5	>99	60	32	4	3	1
6 <sup>c</sup>	110	0.5	10	n.d.	n.d.	n.d.	8	2
7 <sup>d</sup>	110	0.5	88	n.d.	n.d.	n.d.	87	1
8	90	0.5	>99	90	8	2	n.d.	n.d.
9	70	0.5	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

(a) Reacciones bajo atmósfera inerte. Condiciones: **5** (3.1 mg, 0.0057 mmol), BN (19.4 mg, 0.18 mmol),  $\text{KO}^{\prime}\text{Bu}$  (2.1 mg, 0.018 mmol), *i*PrOH (3 mL), 500 psi  $\text{H}_2$ ; n.d. = no detectado . (b)

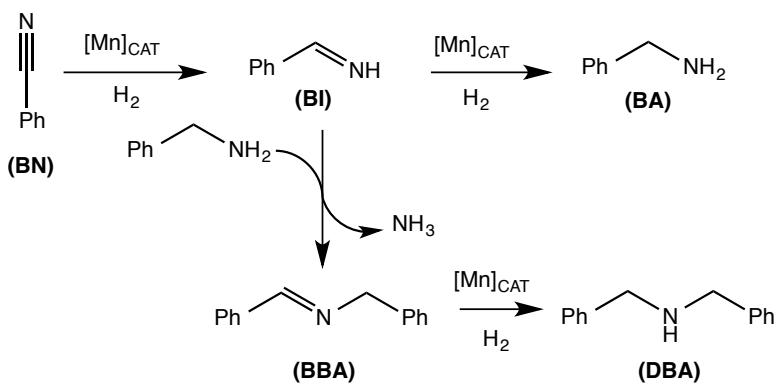
Determinado por CG-EM; n.d. = no determinada. (c) No se agregó  $\text{KO}^{\prime}\text{Bu}$ . (d) 5 mol%  $\text{KO}^{\prime}\text{Bu}$ .

Con un tiempo de calentamiento de 30 min, se realizaron experimentos de variación de la cantidad de base, disminuyéndola hasta 5 mol% o retirándola de la mezcla de reacción. En ambos casos se observó un decremento significativo en la conversión de **BN** y mayor selectividad hacia la formación de *N*-bencilidenbencilamina (**BBA**) (**Tabla 7**, entradas 6 y 7).



**Esquema 18.** Formación de productos de condensación e hidratación a partir de la hidrogenación de **BN** y la deshidrogenación de  $\text{PrOH}$

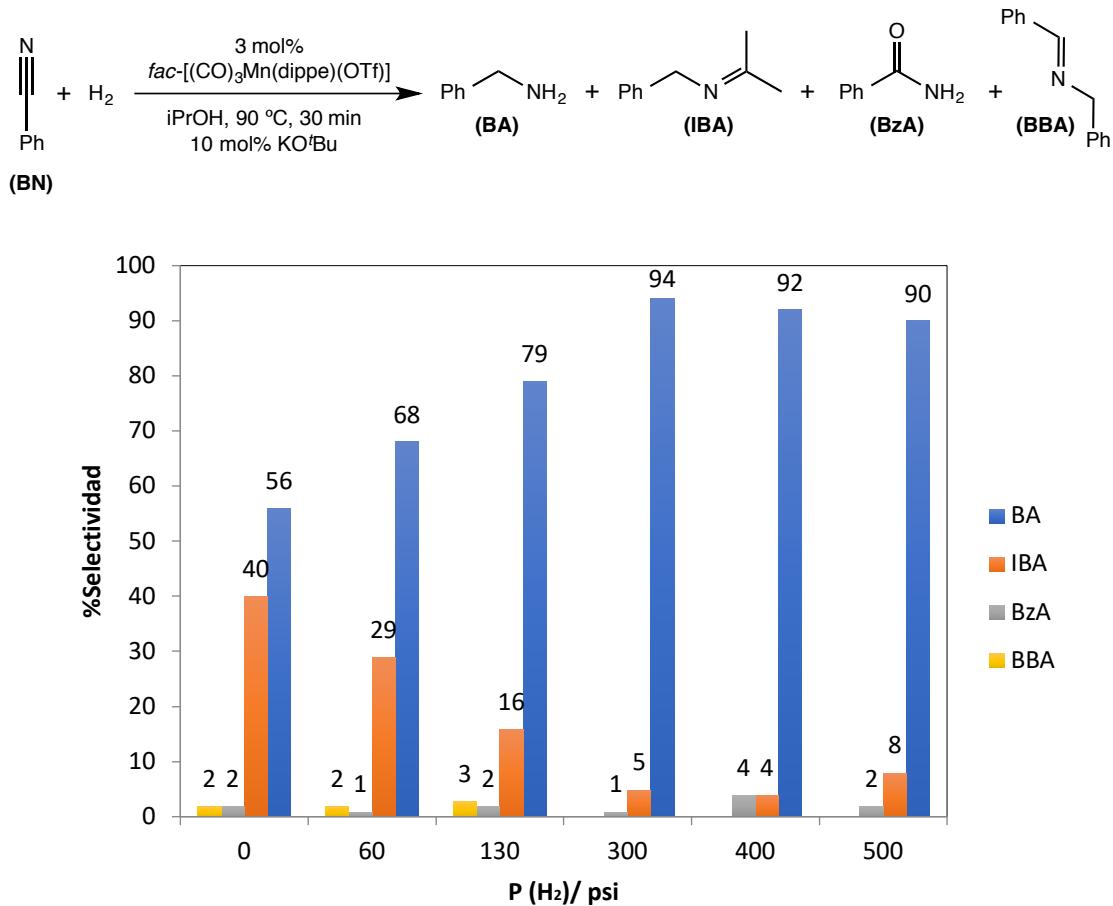
De acuerdo con la literatura,<sup>10b</sup> la formación de **BBA** se favorece cuando hay acumulación de bencilidenamina (**BI**), que es el producto de la primera hidrogenación de **BN**, en el medio de reacción (**Esquema 19**). Este intermediario reacciona con la amina primaria (**BA**) para formar **BBA** con la correspondiente eliminación de amoníaco. Adicionalmente, la imina secundaria, **BBA**, puede participar en otro proceso de hidrogenación para formar *N,N*-dibencilamina (**DBA**). Tanto **BBA** como **DBA** se consideran productos de hidrogenación parcial de **BN**, mientras que **BA** es el producto de hidrogenación completa o total del mismo sustrato.



**Esquema 19.** Formación de aminas e iminas durante la hidrogenación catalítica de **BN**

La formación de subproductos provenientes de las reacciones parásitas de condensación e hidratación (**IBA** y **BzA**, respectivamente) disminuyó significativamente al modificar el valor de la temperatura de reacción de 110 a 90 °C (**Tabla 7**, entradas 5 y 8), indicando que la reacción de condensación involucrada se favorece menos a menor temperatura. A 70 °C no se observó actividad catalítica del sistema modelo.

Enseguida se estudió el efecto de la variación de la presión inicial de hidrógeno en el sistema. La **Figura 11** ilustra que la disminución del valor de la presión de hidrógeno ocasiona la pérdida de selectividad en la reacción, debido principalmente al incremento de la formación del producto de condensación, **IBA**. En este gráfico también se puede apreciar que tanto la hidrogenación parcial para producir **BBA**, como la hidratación para formar **BzA**, son procesos poco favorecidos bajo las condiciones de reacción establecidas.

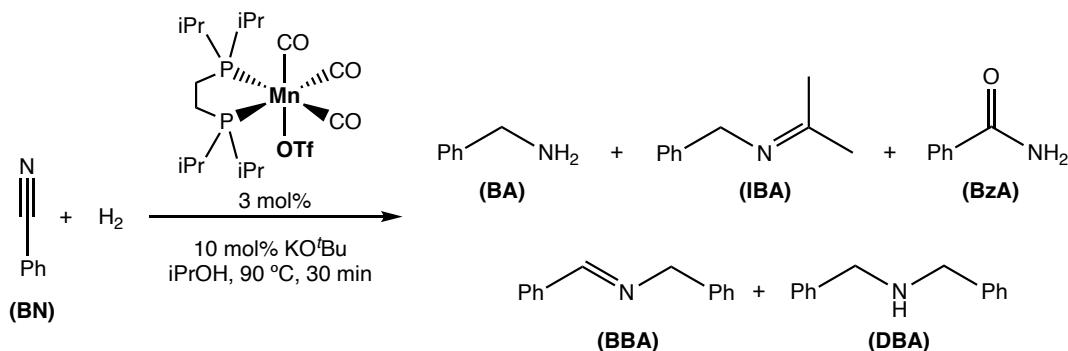


**Figura 11.** Selectividad de la hidrogenación catalítica de **BN** en  $\text{iPrOH}$  respecto a la presión inicial de  $\text{H}_2$ .

Una observación importante en la **Figura 11** es que al utilizar *i*PrOH como disolvente no es estrictamente necesario el uso de H<sub>2</sub> para llevar a cabo la hidrogenación de **BN**. De hecho, el alcohol es capaz de llevar a cabo un proceso de hidrogenación por transferencia. La presión de hidrógeno es entonces la variable que permite controlar la selectividad del sistema, siendo 300 psi (ca. 20 bar) el valor mínimo necesario para conservar dicha selectividad por arriba del 90% hacia a la formación de la amina primaria correspondiente (**BA**).

Se realizaron experimentos complementarios tales como la adición de una gota de mercurio a la mezcla de reacción, tras lo cual se determinó la naturaleza homogénea del proceso debido a que tanto la conversión como la selectividad permanecieron sin mostrar cambios significativos (**Tabla 8**, entrada 1). Adicionalmente, se disminuyó la carga catalítica del compuesto **5** y se observó un decremento significativo en la reactividad del sistema (**Tabla 8**, entrada 2). Finalmente, se incrementó la concentración de todos los reactivos en disolución observando excelente conversión del sustrato (**Tabla 8**, entrada 3). La bencilamina producida en esta reacción se aisló y purificó forma de clorhidrato, mediante el tratamiento de la mezcla final de reacción con HCl 1M(MeOH), tras lo cual se observó un rendimiento del producto aislado de 82%.

**Tabla 8. Hidrogenación de benzonitrilo en *i*PrOH.<sup>a</sup>**



Entrada	P (H <sub>2</sub> ) / psi	%Conversión <sup>b</sup>	%BA	%IBA	%BzA	%BBA	%DBA
1 <sup>c</sup>	300	96	80	10	3	3	n.d.
2 <sup>d</sup>	300	60	n.d.	n.d.	n.d.	60	n.d.
3 <sup>e</sup>	400	98	83 (82) <sup>f</sup>	4	7	3	1

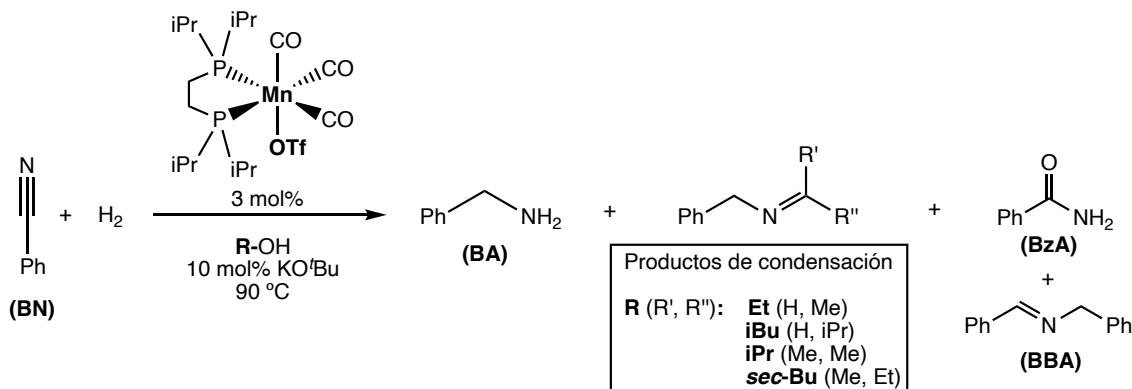
(a) Reacciones bajo atmósfera inerte. Condiciones: **5** (3.1 mg, 0.0057 mmol), BN (19.4 mg, 0.18 mmol), KO*Bu* (2.1 mg, 0.018 mmol), *i*PrOH (3 mL). (b) Determinado por CG-EM. (c) Se agregó una gota de Hg<sup>0</sup>. (d) 1.5 mol% **5** (e) Se aumentó 3 veces la concentración de todos los reactivos. (f) Rendimiento del clorhidrato de bencilamina aislado.

Además del uso de la presión de hidrógeno como factor para controlar la selectividad del sistema (*vide supra*), en la literatura se sugiere el uso de otros alcoholes secundarios distintos del <sup>i</sup>PrOH que presumiblemente, debido al impedimento estérico, no son capaces de llevar a cabo la reacción parásita de condensación de forma eficiente cuando participan en procesos de hidrogenación por transferencia. Tal es el caso del alcohol *sec*-butílico (2-BuOH).<sup>45a</sup>

Por este motivo se utilizaron distintos alcoholes bajo las condiciones de reacción hasta ahora establecidas, variando en cada caso el valor de la presión inicial de hidrógeno, ya fuera 300 psi (ca. 20 bar) o sin hidrógeno. Los resultados se muestran en la **Tabla 9**, en la cual se puede observar que los alcoholes primarios como EtOH o <sup>i</sup>BuOH no favorecen las reacciones de hidrogenación en ningún caso (**Tabla 9**, entradas 1 a 4). Los alcoholes secundarios <sup>i</sup>PrOH y 2-BuOH son los más apropiados para llevar a cabo la hidrogenación en presencia de 300 psi (ca. 20 bar) de H<sub>2</sub> mostrando un desempeño similar (**Tabla 9**, entradas 5 y 7); sin embargo, en ausencia de la atmósfera reductora muestran un comportamiento significativamente distinto (**Tabla 9**, entradas 6, 8 y 9).

En ausencia de hidrógeno y con un tiempo de reacción de 30 min, la conversión de **BN** en <sup>i</sup>PrOH es completa pero la selectividad hacia la amina primaria es del 56%, favoreciendo la formación del producto de condensación *N*-isopropilidenbencilamina (**IBA**) (**Tabla 9**, entrada 6). Bajo las mismas condiciones de reacción pero utilizando 2-BuOH como disolvente, la conversión disminuye significativamente (37%) y únicamente se observan productos de hidrogenación parcial (**BBA**) y de hidratación del nitrilo (**BzA**) (**Tabla 9**, entrada 8). Si este mismo sistema se calienta por 16 h (**Tabla 9**, entrada 9), se observa el incremento de la conversión del sustrato a 81% y la formación adicional de amina primaria (**BA**). Cabe destacar que, al utilizar 2-BuOH en ausencia de hidrógeno, no se detectó la formación de *N*-*sec*-butilidenbencilamina (**SBA**), y que la hidrogenación por transferencia resultó ser un proceso lento.

**Tabla 9. Comparación entre distintos alcoholes.<sup>a</sup>**

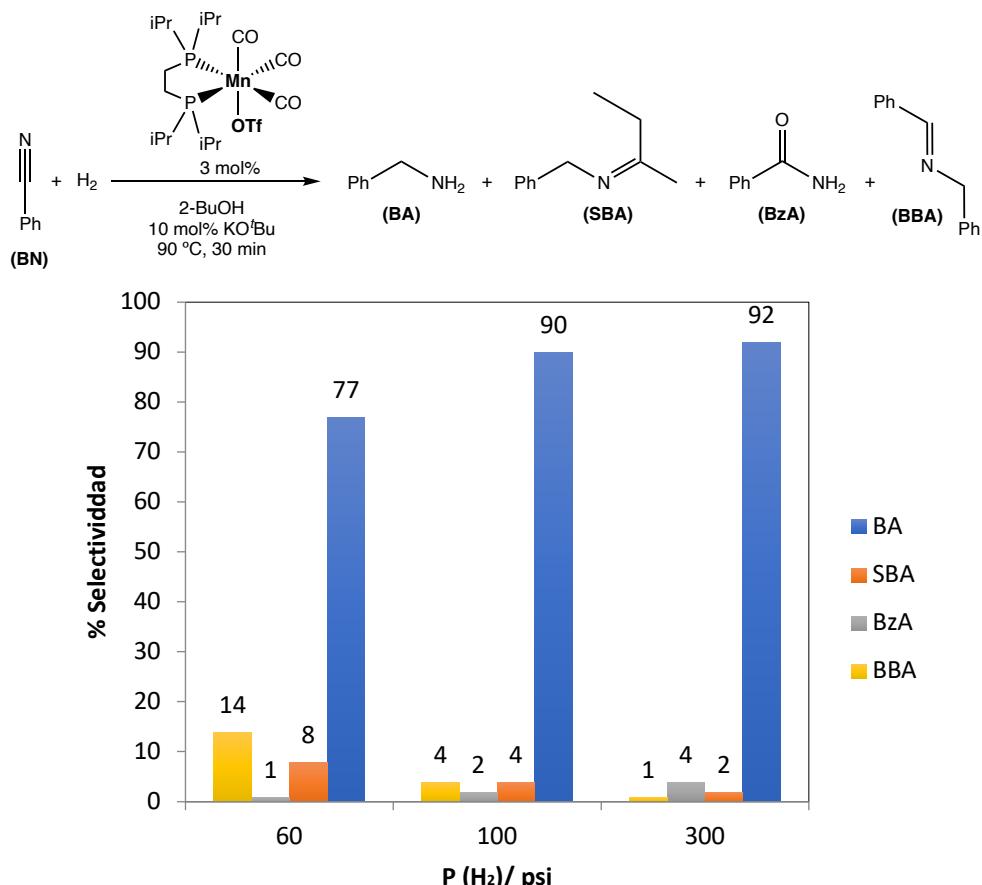


Entrada	ROH	P(H <sub>2</sub> )/ psi	t/ h	%Conversión <sup>b</sup>	%BA	%Prod. condensación	%BzA	%BBA
1	EtOH	300	0.5	14	n.d.	n.d.	n.d.	14
2		300	0.5					
3	<i>i</i> BuOH	0	0.5	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
4		0	16					
5	<i>i</i> PrOH	300	0.5	>99	94	5	1	n.d.
6		0	0.5	>99	56	40	2	2
7		300	0.5	>99	92	2	4	1
8	2-BuOH	0	0.5	37	n.d.	n.d.	18	19
9		0	16	81	16	n.d.	33	32

(a) Reacciones bajo atmósfera inerte. Condiciones: [Mn]<sub>cat</sub> (3.1 mg, 0.0057 mmol), BN (19.4 mg, 0.18 mmol), KO'Bu (2.1 mg, 0.018 mmol), R-OH (3 mL). (b) Determinado por CG-EM.

### 5.10 Hidrogenación catalítica de benzonitrilo con compuestos de Mn(I) en 2-BuOH.

Con base en los resultados observados al comparar *i*PrOH con 2-BuOH, se decidió utilizar 2-BuOH como disolvente para tratar de mejorar las condiciones de reacción y la selectividad del sistema modelo. El uso de 2-BuOH resultó atractivo porque permitió disminuir el valor de la presión inicial de H<sub>2</sub> [de 300 a 100 psi (ca. 20 a 7 bar)] necesaria para lograr la conversión cuantitativa de BN sin comprometer la selectividad del sistema ya que el porcentaje global de subproductos se mantuvo por debajo del 10% (**Figura 11**).



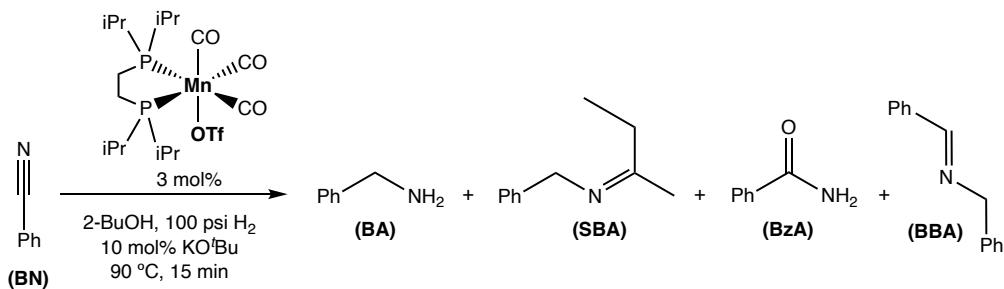
**Figura 12.** Selectividad de la hidrogenación catalítica de **BN** en 2-BuOH respecto a la presión inicial de  $\text{H}_2$ .

Otra variable que se pudo mejorar fue el tiempo de reacción, el cual disminuyó hasta un valor óptimo de 15 min, tras lo cual fue posible obtener bencilamina en su forma de clorhidrato con un rendimiento del producto aislado de 91% (**Tabla 10**, entrada 1). Se realizaron experimentos para tratar de disminuir la carga catalítica; sin embargo, el sistema fue menos eficiente al utilizar 1 y 2 mol% del precursor catalítico **5** (**Tabla 10**, entradas 2 y 3).

Adicionalmente, utilizando las condiciones de reacción óptimas para la hidrogenación catalítica de benzonitrilo, es decir, 3 mol% *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(OTf)] (**5**), 10 mol% KOBu, en 2-BuOH a 90 °C durante 15 min y bajo una presión inicial de hidrógeno de 100 psi (ca. 7 bar), se realizó una prueba de homogeneidad añadiendo una gota de mercurio sin observar cambios en el rendimiento del producto aislado (**Tabla 10**, entrada 4). Por otro lado, se realizó un experimento añadiendo 1.1 equiv. de TEMPO sin detectar inhibición de la actividad catalítica ni formación de aductos con el radical persistente (**Tabla 10**, entrada 5). Estos experimentos permitieron determinar que la reacción

optimizada ocurre mediante catálisis homogénea y no involucra la formación de radicales libres. Finalmente, al utilizar el compuesto  $[\text{Mn}_2(\text{CO})_{10}]$  como precursor catalítico (1.5 mol%) se observó únicamente 6% de conversión hacia la formación de **BBA**.

**Tabla 10.**Hidrogenación de benzonitrilo en 2-BuOH.<sup>a</sup>



Entrada	Variación de las condiciones	%Conversión <sup>b</sup>	%BA	%SBA	%BzA	%BBA
1	Ninguna	>99	92 (91) <sup>c</sup>	2	2	4
2	2 mol% <b>5</b>	>99	87	2	3	8
3	1 mol% <b>5</b>	94	4	n.d.	n.d.	90
4	1 gota de $\text{Hg}^0$	>99	94 (93) <sup>c</sup>	3	2	1
5	1.1. equiv. de TEMPO	>99	90	2	5	3
6	1.5 mol% $[\text{Mn}_2(\text{CO})_{10}]$	6	n.d.	n.d.	n.d.	6

(a) Reacciones bajo atmósfera inerte. Condiciones: **5** (3.1 mg, 0.0057 mmol), BN (19.4 mg, 0.18 mmol), KO'Bu (2.1 mg, 0.018 mmol), 2-BuOH (3 mL), n.d. = no detectado. (b) Determinado por CG-EM. (c) Rendimiento del clorhidrato de bencilamina aislado.

### 5.11 Hidrogenación de distintos nitrilos catalizada por *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(OTf)] (**5**).

Después de establecer las condiciones óptimas para la obtención de bencilamina a partir de la hidrogenación de benzonitrilo catalizada por el complejo **5**, se evaluó el desempeño de este sistema en la hidrogenación de otros nitrilos y dinitrilos tanto alifáticos como aromáticos y heteroaromáticos en presencia de 3 mol% del precursor catalítico **5**, 10 mol% de base (KO'Bu) y 2-BuOH como disolvente. Para todos los sustratos las mezclas de reacción se calentaron a 90 °C, pero los valores de presión inicial de H<sub>2</sub> y los tiempos de calentamiento se modificaron, principalmente en función de las características electrónicas de cada grupo de nitrilos. Los resultados se muestran en la **Tabla 11**.

**Tabla 11. Hidrogenación de distintos nitrilos catalizada por Mn(I).<sup>a</sup>**

Entrada		Producto	P /psi	t /min	%Rendimiento <sup>b</sup>
1	<b>5k</b>		100	15	91±2 <sup>c</sup>
2	<b>5l</b>		100	15	97
3	<b>5m</b>		100	15	95
4	<b>5n</b>		100	15	91
5	<b>5p</b>		100	15	n.d. <sup>e,f</sup>
6			500	15	94
7	<b>5q</b>		500	15	96
8	<b>5r</b>		500	30	98
9			100	30	n.d. <sup>e</sup>
10	<b>5s</b>		500	30	53
11	<b>5t</b>		100	15	95
12	<b>5u</b>		100	15	83

(a) Reacciones bajo atmósfera inerte. Condiciones: **5** (3.1 mg, 0.0057 mmol), RCN (0.18 mmol), KO'Bu (2.1 mg, 0.018 mmol), 2-BuOH (3 mL), 90 °C. (b) Rendimiento del clorhidrato de amina aislado. (c) Determinado a partir de tres experimentos independientes. (e) n.d. = no determinado. (f) 84% de rendimiento cromatográfico de la imina secundaria correspondiente.

Las condiciones de la reacción modelo (**Tabla 11**, entrada 1) fueron apropiadas para llevar a cabo la hidrogenación de nitrilos aromáticos con sustituyentes electrodonadores y sistemas aromáticos  $\pi$ -excesivos, a partir de los cuales se obtuvieron los clorhidratos de amina correspondientes (**5l-n**) en excelentes rendimientos (**Tabla 11**, entradas 2 a 4). Estas condiciones de reacción también fueron apropiadas para producir aminas primarias a partir de nitrilos alifáticos. El producto **5t** se obtuvo con excelente rendimiento demostrando que el sistema catalítico tolera sustituyentes voluminosos, como es el caso del ciclohexilo (**Tabla 11**, entrada 11). Por otro lado, el producto **5u** se obtuvo con muy buen rendimiento sin observar subproductos derivados de la apertura del anillo de ciclopropilo, lo cual contribuye a descartar la posibilidad de un mecanismo de reacción que involucre la formación de radicales libres (**Tabla 11**, entrada 12).

En el caso de los nitrilos aromáticos con sustituyentes electroatractores fue necesario incrementar el valor de la presión inicial de hidrógeno para obtener las aminas primarias correspondientes. Particularmente, cuando se utilizó una presión de 100 psi (ca. 7 bar) de H<sub>2</sub> con el sustrato *p*-trifluorometilbenzonitrilo, se observó la formación de la imina secundaria correspondiente con rendimiento de 84% (**Tabla 11**, entrada 5). En cambio, cuando se modificó el valor de la presión inicial de H<sub>2</sub> de 100 a 500 psi (ca. 7 a 35 bar) fue posible obtener el clorhidrato de la amina primaria correspondiente (**5p**) con rendimiento de 94% (**Tabla 11**, entrada 6). La amina primaria derivada de la 3-cianopiridina, que es un heterociclo aromático  $\pi$ -deficiente, se sintetizó también con un rendimiento excelente del clorhidrato correspondiente (96%) utilizando el mismo valor de presión inicial de hidrógeno (**Tabla 11**, entrada 7). Una interpretación de estos resultados se presenta más adelante en el texto (*vide infra*).

Los dinitrilos, tereftalonitrilo y adiponitrilo, se hidrogenaron para la obtención de las diaminas correspondientes bajo condiciones de reacción idénticas para ambos sustratos [p. ej. 500 psi (ca. 35 bar) de H<sub>2</sub>, 30 min]. Respecto al tereftalonitrilo, el producto **5r** se obtuvo en excelente rendimiento bajo las condiciones de reacción utilizadas para los nitrilos aromáticos con sustituyentes electroatractores (p. ej. el segundo grupo -CN) (**Tabla 11**, entrada 8).

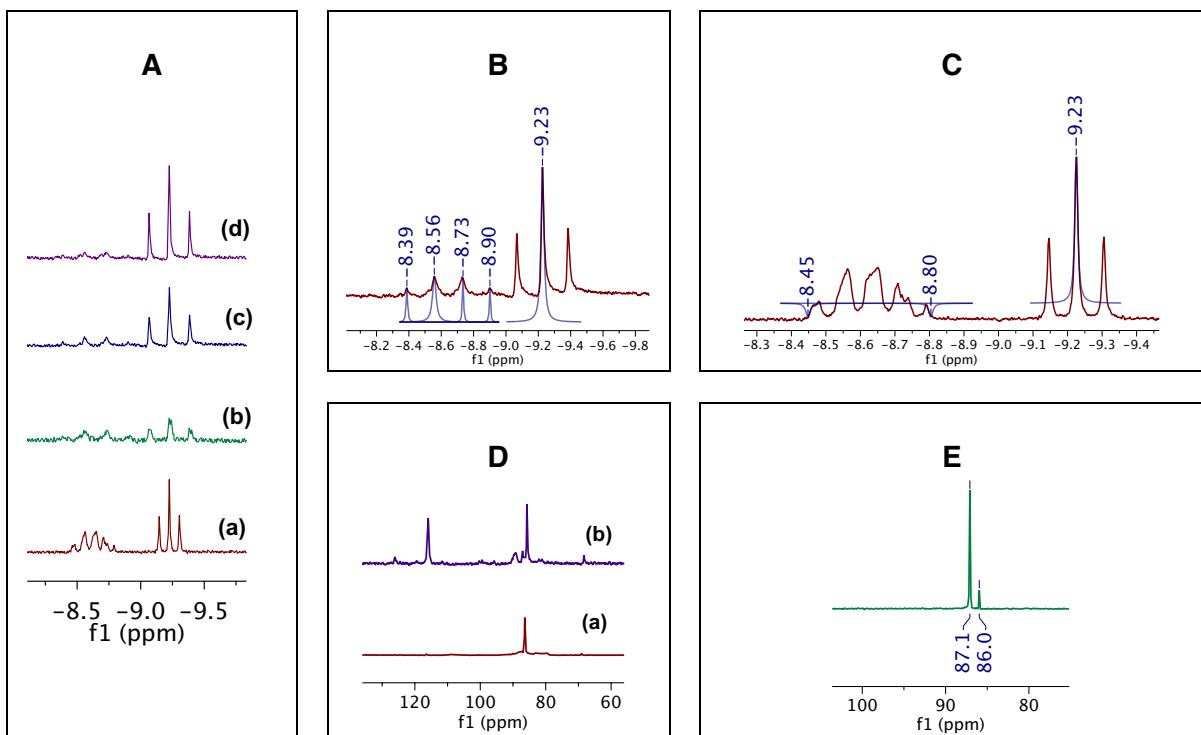
En el caso del adiponitrilo las condiciones de hidrogenación utilizadas con los nitrilos alifáticos (*vide supra*) no fueron apropiadas para la producción de la diamina correspondiente (**Tabla 11**, entrada 9), sino que se observó una mezcla de productos de ciclación y condensación. Para evitar estas reacciones parásitas se incrementó el valor de la presión de H<sub>2</sub> a 500 psi (ca. 35 bar), tras lo cual fue posible aislar la 1,6-hexanodiamina en su forma de clorhidrato (**5s**) con rendimiento de 53% (**Tabla**

**11**, entrada 10). La 1,6-hexanodiamina o hexametilendiamina es un producto relevante debido a su uso en la síntesis industrial del nylon-66.

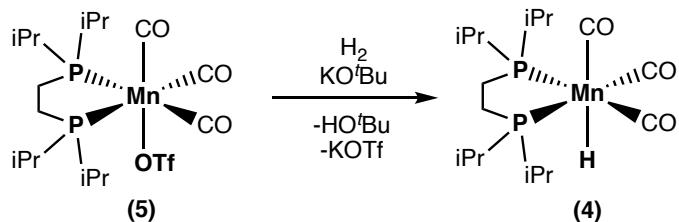
### 5.12 Propuesta mecanística para la hidrogenación de benzonitrilo catalizada por *fac*-[ $(CO)_3Mn(dippe)(OTf)$ ] (**5**).

Como se mencionó anteriormente, los experimentos control con mercurio y el radical persistente, TEMPO, indicaron que la hidrogenación de benzonitrilo utilizando el compuesto **5** ocurre mediante catálisis homogénea y no involucra la participación de radicales libres (**Tabla 10**, entradas 4 y 5). Para obtener más información sobre el mecanismo de la reacción se llevó a cabo un análisis por RMN  $^1H$  de la reacción modelo al finalizar la catálisis y se encontraron señales en la región de hidruros metálicos: a saber, un triplete en  $\delta_H$  -9.23 ( $^2J_{HP} = 48$  Hz) y un multiplete en  $-8.80 < \delta_H < -8.45$  (**Figura 13A**, línea a, y **Figura 13C**). El triplete se asignó al compuesto *fac*-[ $(CO)_3Mn(dippe)(H)$ ] (**4**), previamente sintetizado por una ruta independiente. La señal múltiple se propuso que correspondiera a otros hidruros de manganeso.

Con base en lo anterior, se preparó una disolución del compuesto **5** en THF- $d_8$  a la cual se le agregó KO*Bu* y 2-BuOH en una proporción molar 1:1:1. El espectro de RMN  $^1H$  correspondiente mostró señales asignadas al alcohol *tert*-butílico.<sup>64</sup> Adicionalmente se observó un precipitado blanco, presumiblemente 2-BuOK. Lo anterior es consistente con los valores observados de las integrales para las señales de 2-butanol en  $\delta_H$  0.72 (t,  $J = 7.4$  Hz) y de *tert*-butanol en  $\delta_H$  1.15 (s), los cuales no correspondieron con la integración esperada para una relación molar 1:1 entre ambos alcoholes ( $1H_2\text{-BuOH}:3H_{HO/tBu}$ ), sino que mostraron una relación de integrales tal que,  $1H_{2\text{-BuOH}}:3H_{HO/tBu}$ , indicando que los protones provenientes del 2-butanol fueron parcialmente removidos de la disolución (**Figura A117**). El espectro de RMN  $^{31}P\{^1H\}$  correspondiente mostró la señal previamente asignada al compuesto **5** en  $\delta_P$  86.3 (**Figura 13D**, línea a).



**Figura 13.** (A) Espectros de RMN  $^1\text{H}$  [600 MHz (línea a); 300 MHz (líneas b-d)] de la reacción modelo al finalizar la catálisis (línea a) y de disoluciones de **5** con KO'Bu y 2-BuOH en proporción molar 1:1:1 en THF- $d_8$  en presencia de  $\text{H}_2$  (1 atm) a temperatura ambiente (línea b), y después de calentar a 60 °C durante 30 min (línea c) y 2 h (línea d). (B) y (C) son ampliaciones del línea c y del línea a de la figura (A), respectivamente. (D) Espectros de RMN de  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$  (121.4 MHz) de una disolución de **5** con KO'Bu y 2-BuOH en THF- $d_8$  a temperatura ambiente (línea a), y de una mezcla de **5** y **4** en la misma disolución tras exponerla a  $\text{H}_2$  (1 atm) y calentarla a 60 °C por 2 h (línea b). (E) Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$  (242.8 MHz) de una disolución del compuesto **6** en 2-BuOH.



**Esquema 20.** Formación de **4** a partir de **5** en presencia de  $\text{H}_2$  y una base.

Tras exponer esta mezcla de reacción a una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente, el espectro de RMN  $^1\text{H}$  mostró señales en la región de hidruros metálicos en  $\delta_{\text{H}} -9.23$  ( $t$ ,  $^2J_{\text{HP}} = 48$  Hz), asignada al compuesto **4**, y en  $\delta_{\text{H}} -8.64$  (dd,  $^2J_{\text{HP}} = 103$  Hz, 51 Hz) (**Figura 13A**, línea b). Enseguida se calentó la mezcla de reacción a 60 °C for 30 y 120 min, observando que únicamente la

intensidad relativa de la señal para el compuesto **4** incrementó (**Figura 13A**, líneas c y d, y **Figura 13B**), indicando que este es un producto favorecido termodinámicamente. La presencia del compuesto **4** se confirmó a través de RMN  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ , cuyo espectro mostró señales para **4** y **5** remanente en  $\delta_{\text{p}}$  115.9 y 85.7, respectivamente (**Figura 13D**, línea b). Con base en estas observaciones se propuso que el compuesto **4** se forma a partir de la activación heterolítica de H<sub>2</sub> en presencia de una base, tal como se muestra en el **Esquema 20**.

**Tabla 12.** Uso de distintos precursores catalíticos de Mn(I).<sup>a</sup>



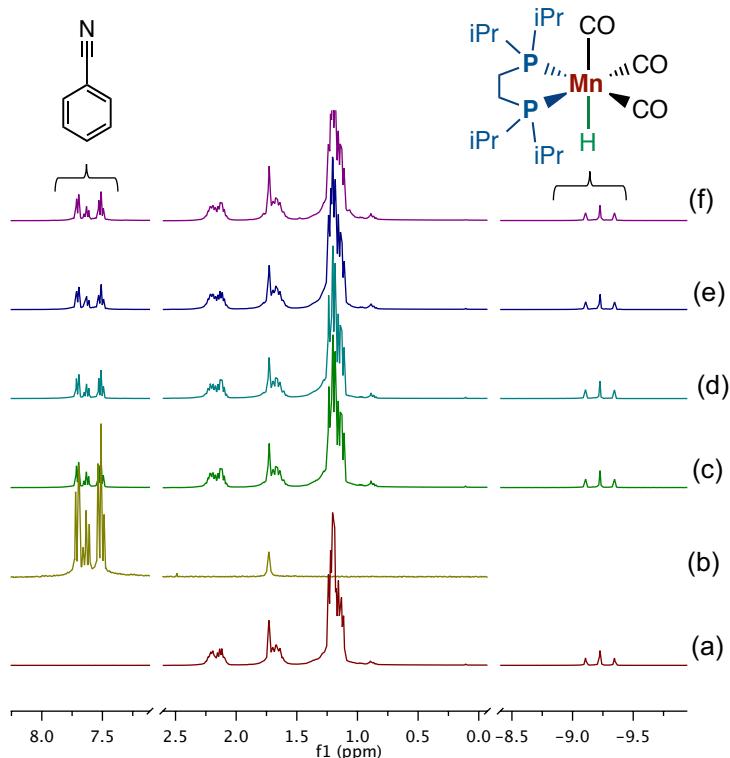
Entrada	[Mn] <sub>cat</sub>	%Rendimiento <sup>b</sup>
1	<i>fac</i> -[(CO) <sub>3</sub> Mn(dippe)(OTf)] ( <b>5</b> )	93
2	<i>fac</i> -[(CO) <sub>3</sub> Mn(dippe)(κ <sup>1</sup> -PhCN)](OTf) ( <b>6</b> )	92
3	<i>fac</i> -[(CO) <sub>3</sub> Mn(dippe)(H)] ( <b>4</b> )	n.d. <sup>c</sup>

(a) Reacciones bajo atmósfera inerte. Condiciones: [Mn]<sub>cat</sub> (0.0057 mmol), RCN (0.18 mmol), KO'<sub>Bu</sub> (2.1 mg, 0.018 mmol), 2-BuOH (3 mL). (b) Rendimiento de los clorhidratos de amina aislados. (c) Se observó 2% de conversión hacia la imina secundaria mediante CG-EM.

El compuesto *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(H)] (**4**) se sintetizó por una ruta independiente y se utilizó como precursor catalítico bajo las condiciones de reacción previamente establecidas con el uso del precursor catalítico **5** (**Tabla 12**, entradas 1 y 3).

La ausencia de actividad catalítica con el uso del compuesto **4** permitió descartar su participación en el mecanismo de la reacción. De hecho, el compuesto **4** resultó ser inerte de acuerdo a lo observado cuando se calentó en presencia de benzonitrilo, pues no se detectó ningún producto debido a la inserción del grupo ciano en el enlace Mn-H o a algún otro proceso, tal como la reacción de isomerización (**Figura 14** y **Figura A118**). De esta manera, estos resultados indican que la formación del compuesto **4** es en realidad una ruta de desactivación del sistema catalítico y permite explicar por

qué se observa un decremento en la actividad del sistema al disminuir la carga inicial del precursor catalítico (**Tabla 10**, entradas 1 a 3).



**Figura 14.** Espectros de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) de disoluciones en  $\text{THF}-d_8$  del compuesto **4** (línea a) y  $\text{PhCN}$  (línea b), y de la mezcla de **4** con 1.1 equiv. de  $\text{PhCN}$  a temperatura ambiente (línea c) y después de calentar a 110 °C durante 3 h (línea d), 6 h (línea e) y 24 h (línea f).

Respecto a la señal con multiplicidad de doblete dobleteado observada en  $\delta_{\text{H}} -8.64$  cuando se hizo reaccionar al compuesto **5** con  $\text{KO}^\prime\text{Bu}$  y 2-butanol (*vide supra*), el desplazamiento químico de esta señal coincidió con el desplazamiento químico de la señal múltiple observada en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la mezcla final de reacción modelo (**Figura 13A**). Esto sugiere que la especie que da origen al doblete dobleteado está presente en la mezcla de la reacción modelo al finalizar la catálisis.

El compuesto **4** es un hidruro inerte que no participa en el ciclo catalítico bajo las condiciones de reacción aquí presentadas. Entre otras razones porque es una especie coordinativamente saturada de 18 electrones y no es proclive a la formación de sitios vacantes, necesaria para llevar a cabo la coordinación del sustrato o de las moléculas de disolvente. Para fines comparativos se sintetizó el

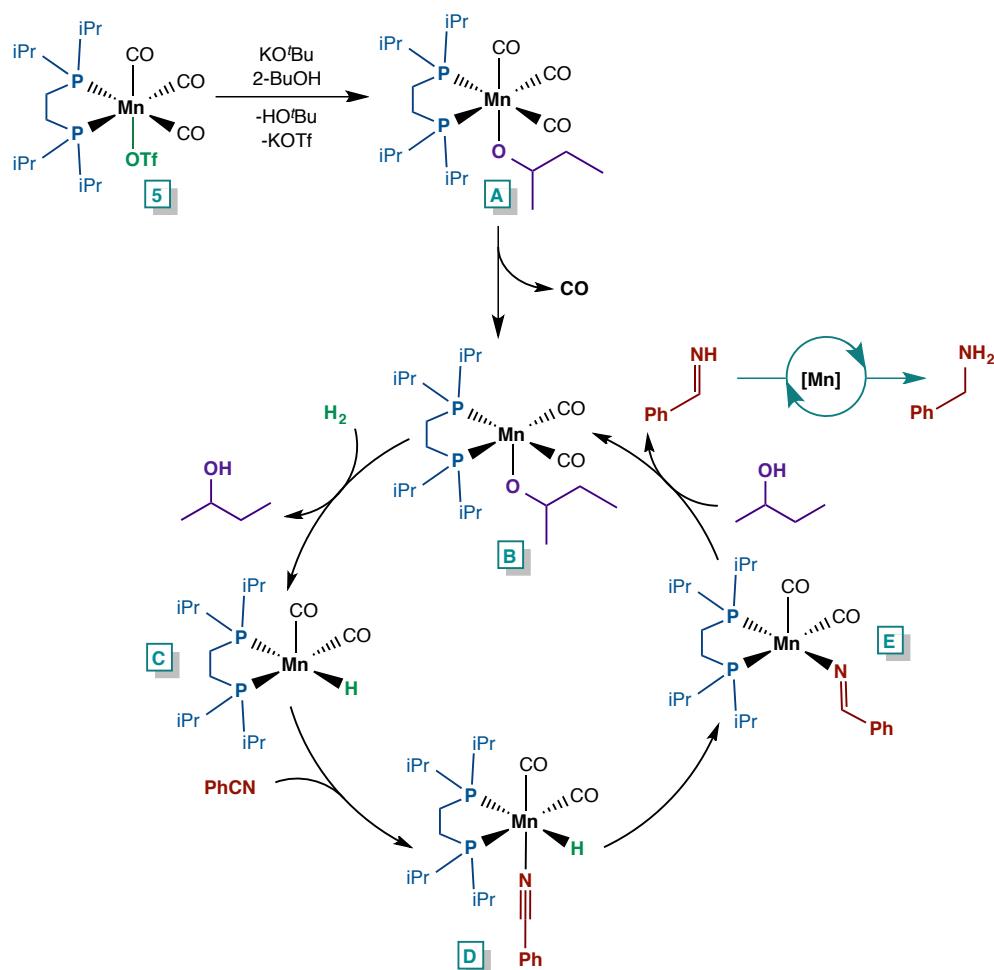
compuesto *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(PhCN)](OTf) (**6**) y se utilizó como precursor catalítico en la hidrogenación de benzonitrilo, a partir de lo cual fue posible aislar bencilamina en su forma de clorhidrato con rendimiento de 92% (**Tabla 12**, entrada 2).

De manera similar al caso del compuesto **5**, el compuesto **6** contiene un ligante lábil que favorece la generación de un sitio vacante en la esfera de coordinación. La disociación parcial de benzonitrilo a partir de *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(PhCN)](OTf) (**6**), observada anteriormente en este trabajo, se observó también al analizar una disolución de este compuesto en una mezcla de exceso de 2-butanol y THF-*d*<sub>8</sub>. El espectro de RMN <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} correspondiente mostró señales en δ<sub>P</sub> 87.1 para **6** y en δ<sub>P</sub> 86.0, para la especie propuesta *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(2-BuOH)](OTf) (**9**) (**Figura 13E** y **Tabla 4**, entrada 4).

A partir de estas observaciones se propuso que la disociación del nitrilo y del triflato es posible en presencia de disolventes coordinantes, en este caso los alcoholes isopropílico y *sec*-butílico. Posterior a la coordinación del alcohol, la desprotonación del mismo conduce a la formación de un complejo con un alcóxido en la esfera de coordinación, como se representa en la estructura **A** en la propuesta mecanística mostrada en el **Esquema 21**.

La coordinación y desprotonación de los alcoholes en el fragmento “*fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)]<sup>+</sup>” es consistente con el hecho de que, cuando se prescindió de la presión de hidrógeno, se observó actividad catalítica mediante hidrogenación por transferencia al utilizar alcoholes secundarios como disolvente (**Tabla 9**, entradas 6 y 8). Por otro lado, cuando se utilizó isobutanol como disolvente (**Tabla 9**, entrada 3), pese a que no ocurrió la hidrogenación del nitrilo, se detectó un producto de deshidrogenación de alcohol primario mediante análisis por CG-EM (**Figuras A123** y **A124**).

En el **Esquema 21**, una vez formada la especie **A**, se propone la disociación de un ligante CO para generar un sitio vacante dando lugar a un intermediario coordinativamente insaturado de 16 electrones, **B**. Es importante hacer notar que, cada vez que se detectó la producción de bencilamina en algún ensayo catalítico durante la optimización de la reacción modelo, también se observó la formación de *N*-bencilformamida en porcentajes menores al 1% en todos los casos (**Figura A125**). Considerando que el precursor catalítico **5** es la única fuente de CO en el medio de reacción, la producción de formamida es evidencia de la disociación de un ligante carbonilo del fragmento “*fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)]<sup>+</sup>”.



**Esquema 21.** Propuesta mecanística para la hidrogenación catalítica de benzonitrilo con el compuesto 5.

La formación de un sitio vacante en la esfera de coordinación es importante porque permite que ocurra la reacción de  $\beta$ -eliminación de hidruro, la cual es necesaria para llevar a cabo procesos de hidrogenación por transferencia, tal como ocurre con isopropanol y 2-butanol en ausencia de hidrógeno molecular. Este tema se volverá a abordar más adelante.

Adicionalmente, en los sistemas presurizados, la disponibilidad de un sitio vacante también permite llevar a cabo la coordinación y activación de H<sub>2</sub> para formar hidruros de Mn coordinativamente insaturados, como el intermediario C en el **Esquema 21**. Al respecto, se especuló sobre la formación inicial de un hidruro no clásico, seguido de una desprotonación intramolecular para producir el hidruro clásico C (**Esquema 21**) y liberar 2-BuOH al medio de reacción. Una señal de RMN <sup>1</sup>H para

un compuesto como **C** presentaría la multiplicidad de un doblete dobleteado tal que,  $^2J_{\text{HP},\text{cis}} \neq ^2J_{\text{HP},\text{trans}}$ , como en el caso de la señal observada en los experimentos de RMN  $^1\text{H}$  (**Figura 13B**).

A partir de lo anterior se propuso **C** como un intermediario en el ciclo catalítico. La formación de especies como **C** y **D** (**Esquema 21**) y posibles análogos que contengan algunas de las moléculas coordinantes disponibles en el medio de reacción, tales como aminas, iminas y alcoholes, podría ser la razón por la cual se observa una mezcla de hidruros al final de la catálisis (**Figura 13A**, línea a, y **Figura 13C**).

Tras la coordinación del nitrilo para generar el intermediario **D** (**Esquema 21**), se propone que ocurra la reacción de inserción del triple enlace C-N en el enlace Mn-H. La inserción podría ser el paso determinante de la rapidez de la reacción por estar relacionada con las características electrónicas de los sustratos. Por ejemplo, tras la coordinación de un nitrilo al intermediario **C** para formar especies análogas a **D** (**Esquema 21**), la inserción ocurriría más fácilmente para sustratos que poseen acidez  $\pi$  relativamente baja o moderada, mientras que para nitrilos con mayor acidez  $\pi$  la reacción se volvería más lenta. Esto es consiste con el hecho de que se necesita una presión de hidrógeno significativamente más alta [500 vs 100 psi (ca. 35 vs 7 bar)] para convertir nitrilos deficientes de densidad electrónica y dinitrilos hacia aminas primarias, que cuando se convierten los nitrilos ricos en densidad electrónica hacia los mismos productos. En este último caso la hidrogenación ocurre a menor presión de hidrógeno y en un tiempo menor de reacción.

En el último paso de la propuesta mecánistica presentada en el **Esquema 21**, el ligante imido presente en el intermediario **E** puede sufrir una reacción de abstracción electrofílica en presencia de 2-butanol para liberar la aldmina primaria correspondiente y regenerar el intermediario **B**, el cual vuelve a participar en el ciclo catalítico. Si la aldmina primaria participa en un segundo proceso de hidrogenación, esto da lugar a la amina primaria correspondiente, que es el producto principal del proceso aquí descrito.

### **5.13 Hidrogenación de benzonitrilo por transferencia con el uso de 2-BuOH catalizada por *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(Br)] (**1**).**

Durante la optimización de las condiciones de reacción para la hidrogenación catalítica de nitrilos con el uso del compuesto **5** se encontró que, con el uso de alcoholes secundarios, era posible llevar a cabo un proceso de hidrogenación por transferencia. Tomando en cuenta estas observaciones se estudió la reacción de hidrogenación de benzonitrilo por transferencia utilizando compuestos de Mn(I) como precursores catalíticos. Específicamente para este estudio se anticipó que el uso de *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(Br)] (**1**), como sustituto de *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(OTf)] (**5**), sería una alternativa práctica tomando en cuenta que su preparación implica un número mínimo de etapas experimentales (**Esquema 11**). Por otro lado, simultáneamente con la publicación del trabajo sobre hidrogenación de nitrilos presentado en la sección anterior, se informó también en la literatura el uso del compuesto *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn{"Pr<sub>2</sub>P(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>P"Pr<sub>2</sub>}Br] para llevar a cabo la misma reacción de hidrogenación.<sup>17a</sup>

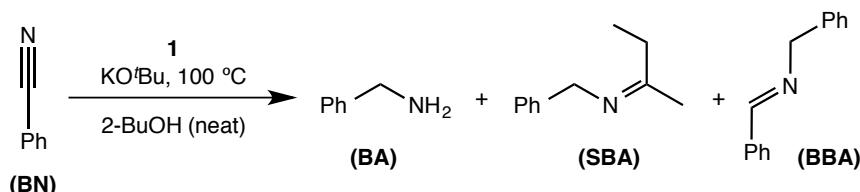
En este contexto se planteó que, en presencia de KO'Bu, la formación de un sitio vacante en la esfera de coordinación de **1** podría llevarse a cabo mediante una reacción de metátesis dirigida por la formación de KBr, y de esta manera acceder a un sistema con actividad catalítica.

Como prueba de concepto se hizo reaccionar benzonitrilo en presencia de 2-butanol, KO'Bu y el compuesto **1**, y se observó reactividad hacia la hidrogenación por transferencia. En presencia de isopropanol y con el uso del precursor catalítico **1**, la reacción fue menos selectiva que con 2-butanol debido a reacciones parásitas de hidratación y condensación aldólica; por esta razón se eligió 2-butanol como fuente de hidrógeno y disolvente (condiciones *neat*). Con el uso de *sec*-butanol se favoreció la formación de los productos de hidrogenación de benzonitrilo por transferencia, los cuales fueron, bencilamina (**BA**), *N*-*sec*-butilidenbencilamina (**SBA**) y *N*-bencilidenbencilamina (**BBA**) (**Tabla 13**).

El diseño experimental inicial para llevar a cabo la hidrogenación de benzonitrilo por transferencia consistió en el uso de 5 mol% del compuesto *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(Br)] (**1**) en presencia de una cantidad subestequiométrica de KO'Bu (10 mol%) y 2-butanol como disolvente. Con el uso del compuesto **1** se observó actividad catalítica moderada tras 1 h de reacción a 100 °C, y conversión completa del sustrato al calentar durante 3 h a la misma temperatura (**Tabla 13**, entradas 1 y 2). Con estas condiciones de reacción se logró la conversión cuantitativa del benzonitrilo con selectividad

orientada hacia el producto de condensación (**SBA**) entre bencilamina (**BA**) y 2-butanona, proveniente de la deshidrogenación de 2-BuOH [Esquema 22, reacción (h)]. El clorhidrato de la amina primaria correspondiente se obtuvo mediante la hidrólisis ácida de la mezcla de reacción, y por lo tanto de **SBA**, al término de la catálisis [Esquema 22, reacción (i)]. El rendimiento del producto aislado fue de 95% (Tabla 13, entrada 2) con pureza de 98%, determinada por cromatografía de gases (CG-EM).

**Tabla 13. Hidrogenación de benzonitrilo catalizada por **1** con 2-BuOH como fuente de hidrógeno**

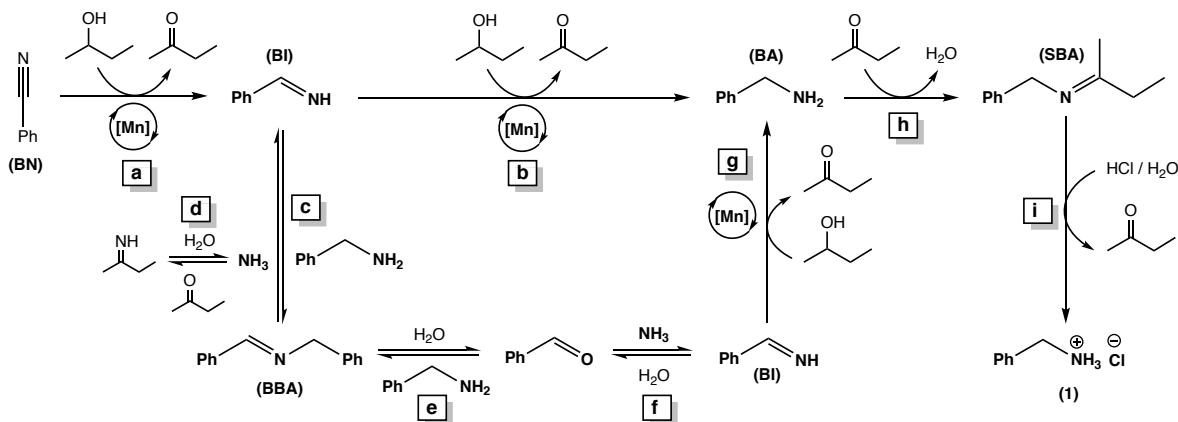


Entrada	%mol <b>1</b>	%mol KO <sup>t</sup> Bu	t/ h	%Conversión <sup>b</sup>	%BA	%SBA	%BBA
<b>1</b>	5	10	1	<b>50</b>	n.d. <sup>c</sup>	6	44
<b>2</b>	5	10	3	>99	30 (95) <sup>e</sup>	69	1
<b>3</b>	5	20	3	>99	11	83	6
<b>4<sup>d</sup></b>	5	10	3	>99	60 (92) <sup>e</sup>	37	3
<b>5</b>	4	10	3	>99	37 (94) <sup>e</sup>	58	5
<b>6</b>	3	10	3	>99	18 (96) <sup>e</sup>	77	4
<b>7</b>	2	10	3	<b>84</b>	n.d. <sup>c</sup>	14	70
<b>8<sup>f</sup></b>	3	10	3	>99	38(96) <sup>e</sup>	58	4
<b>9</b>	3	10	1	<b>70</b>	2	3	65
<b>10<sup>g</sup></b>	3	10	3	<b>77</b>	13	12	52
<b>11<sup>g</sup></b>	3	10	6	<b>99</b>	30	56	13
<b>12</b>	3	5	3	<b>95</b>	42	32	21
<b>13</b>	3	5	6	>99	23	70	7
<b>14<sup>h</sup></b>	3	10	3	<b>n.d.<sup>i</sup></b>	n.d. <sup>c</sup>	n.d. <sup>c</sup>	n.d. <sup>c</sup>

(a) Reacciones bajo atmósfera inerte. Condiciones: BN (0.19 mmol), 2-BuOH (3 mL). (b) Determinado mediante CG-EM. (c) No detectado. (d) Reacción en un sistema abierto bajo flujo de argón. (e) En paréntesis se muestra el rendimiento del clorhidrato de amina aislado. (f) Prueba de la gota de Hg. (g) T = 90 °C. (h) Se utilizó 3 mol% [Mn(CO)<sub>5</sub>Br] en lugar de **1**. (i) No determinado.

El incremento en la cantidad de base añadida al inicio de la reacción no afectó el desempeño del sistema (Tabla 13, entrada 3). Por otro lado, fue posible disminuir la carga catalítica de **1** hasta 3 mol%, tras lo cual se observó la conversión cuantitativa del benzonitrilo en un tiempo de 3 h y fue

possible aislar los clorhidratos de bencilamina correspondientes con rendimientos de hasta 96% (**Tabla 13**, entradas 5 a 7).



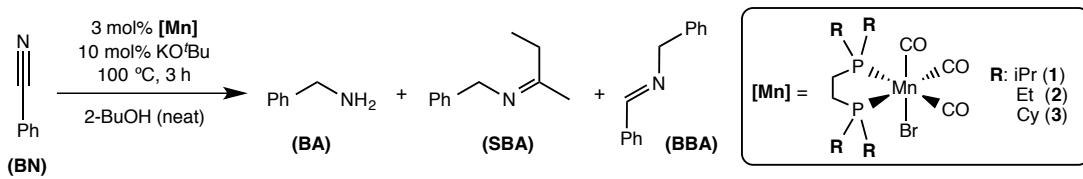
**Esquema 22.** Secuencia de formación y consumo de compuestos nitrogenados durante la hidrogenación de benzonitrilo por transferencia con 2-BuOH catalizada por **1**.

La homogeneidad de este sistema catalítico se comprobó mediante una prueba de gota de mercurio, en la cual no se observaron cambios significativos en la conversión de benzonitrilo (>99%) o en el rendimiento del clorhidrato de amina primaria aislado (96%) respecto a la reacción modelo optimizada (**Tabla 13**, entradas 6 y 8).

La variación de condiciones de reacción como menor temperatura o menor cantidad de base resultaron de poca utilidad para el sistema dado que la reacción se volvió más lenta en ambos casos, requiriendo de al menos 6 h de calentamiento para lograr la conversión cuantitativa del sustrato (**Tabla 13**, entradas 10 a 13). Adicionalmente, se demostró la utilidad del ligante 1,2-bis(diisopropilfosfino)etano (dippe) al no observar ningún tipo de actividad catalítica cuando se prescindió del mismo en la mezcla de reacción (**Tabla 13**, entrada 14).

Con el fin de implementar un sistema catalítico más práctico y accesible, se estudió la influencia de los ligantes auxiliares  $R_2P(CH_2)_2PR_2$  [R = Et (depe), Cy (dcpe)], que son comercialmente disponibles. Para ello se sintetizaron los compuestos **2** y **3** como se muestra en el **Esquema 12**. Los resultados del desempeño de estos compuestos en la reacción modelo se muestran en la **Tabla 14**.

**Tabla 14. Influencia del ligante auxiliar en la reacción modelo.**



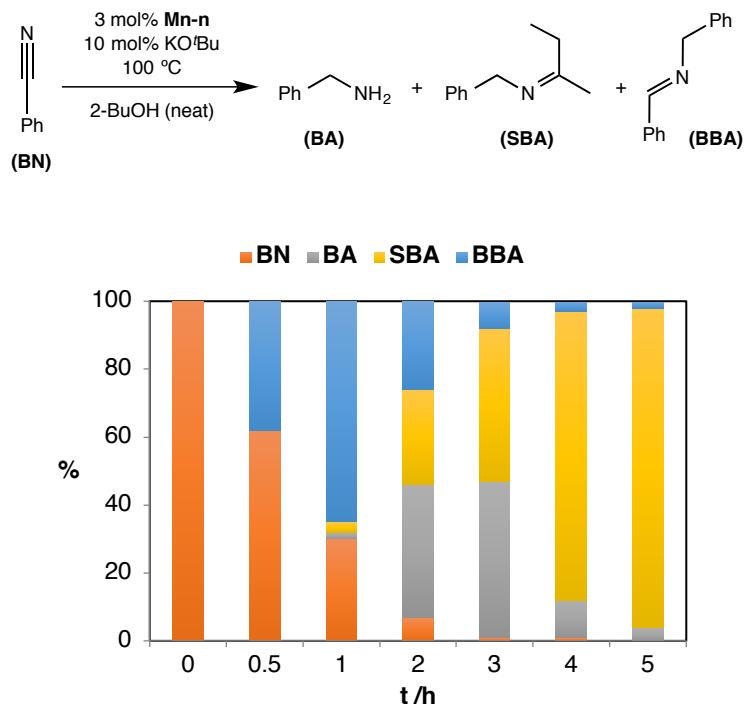
Entrada	R	t/h	%Conversión <sup>b</sup>	%BA	%SBA	%BBA
1	iPr	3	>99	18	77	4
2	Et	3	58	19	38	1
3	Et	6	89 <sup>c</sup>	n.d. <sup>d</sup>	85	n.d. <sup>d</sup>
4	Cy	3	94	31	46	17
5	Cy	6	>99	20	75	5

(a) Reacciones bajo atmósfera inerte. Condiciones: BN (0.19 mmol), **Mn-n** (5.7 μmol), KO'Bu (0.019 mmol), 2-BuOH (3 mL). (b) Determinado mediante CG-EM. (c) Se observó 4% de benzamida. (d) No detectado.

Respecto a las características electrónicas de los ligantes 1,2-bis(dietilfosfino)etano (depe) y 1,2-bis(diciclohexilfosfino)etano (dcpe) en los compuestos **2** y **3**, respectivamente, los datos de FTIR indican que ambos ligantes se comportan de manera similar en cuanto a su carácter electrónico donador  $\sigma$ , y son similares también a 1,2-bis(diisopropilfosfino)etano (dippe) en el compuesto **1** (**Tabla 1**, entradas 1, 2 y 3). El desempeño de ambos ligantes durante la catálisis es inferior comparado con el precursor catalítico modelo. En el caso del uso de depe con el compuesto **2**, la reacción se volvió lenta (**Tabla 14**, entradas 2 y 3), mientras que al utilizar dcpe con el compuesto **3**, se observó excelente conversión tras calentar por 3 h, aunque con mayor producción de **BBA** que en el caso modelo con dippe (**Tabla 14**, entradas 1 y 4). Para el compuesto **3**, que contiene al ligante dcpe, fue necesario incrementar el tiempo de reacción a 6 h para obtener la misma conversión y distribución de productos que lo logrado con el compuesto **1** en el sistema modelo optimizado (**Tabla 14**, entradas 1 y 5).

Como se muestra en la **Tabla 13**, para una carga catalítica dada, a tiempos cortos de reacción (p.ej. 1 h) se observa la acumulación de *N*-bencilidenbencilamina (**BBA**) (**Tabla 13**, entradas 1 y 9). La formación de **BBA** implica la eliminación de amoníaco y está relacionada con la acumulación de intermediarios de tipo imina primaria en la mezcla de reacción. Cuando se llevó a cabo la reacción modelo en un sistema abierto, tratando de modular la selectividad hacia la formación de **BBA** por desplazamiento de amoníaco bajo un flujo continuo de argón, no se observó ningún cambio significativo en la reactividad (**Tabla 13**, entrada 4).

A partir de estas observaciones, se llevó a cabo el monitoreo de la formación y el consumo de las especies nitrogenadas durante la reacción de hidrogenación por transferencia utilizando una carga catalítica de 3 mol% del compuesto **1**. Para ello se analizaron alícuotas de una misma mezcla de reacción por CG-EM en distintos intervalos de tiempo.



**Figura 15.** Monitoreo por CG-EM de la formación y consumo de compuestos nitrogenados durante la hidrogenación de benzonitrilo por transferencia con 2-BuOH catalizada por **1**.

En la **Figura 15** se observa que, transcurrido un tercio del tiempo de la reacción optimizada (1 h), **BBA** alcanza su máxima concentración, misma que comienza a decrecer conforme incrementa la concentración de amina primaria (**BA**) y su producto de condensación (**SBA**) con 2-butanona [Esquema 22, reacción (h)]. Al completar 3 h de calentamiento, **BA** alcanza su concentración máxima en la mezcla de reacción y continúa condensándose con la cetona para formar **SBA**. A mayores tiempos de reacción (p.ej. 3 a 5 h) la condensación se vuelve el proceso predominante para formar una mezcla final de reacción que contiene 94% de **SBA**. A partir de estos datos se propone que la reversibilidad entre la formación de **BBA** y **BA** ocurra como se muestra en el Esquema 22.

Entre las estrategias para controlar la selectividad hacia la formación de la amina primaria (**BA**) sobre la formación de la imina secundaria (**BBA**) se encuentra el uso de amoníaco o de hidróxidos metálicos.<sup>10b</sup> En el presente estudio ambas alternativas son plausibles. En primer lugar, dado que el amoníaco permanece en disolución, incluso cuando la reacción se lleva a cabo en un sistema abierto (**Tabla 13**, entrada 4), éste puede llevar a cabo una reacción de aminólisis con **BBA** [**Esquema 22**, reacción (c) reversa] para formar la amina primaria (**BA**) y el intermediario bencilidenamina (**BI**). Adicionalmente, el amoníaco podría reaccionar reversiblemente con 2-butanona para generar 2-butanimina [**Esquema 22**, reacción (d)], pero este producto no se detectó por CG-EM.

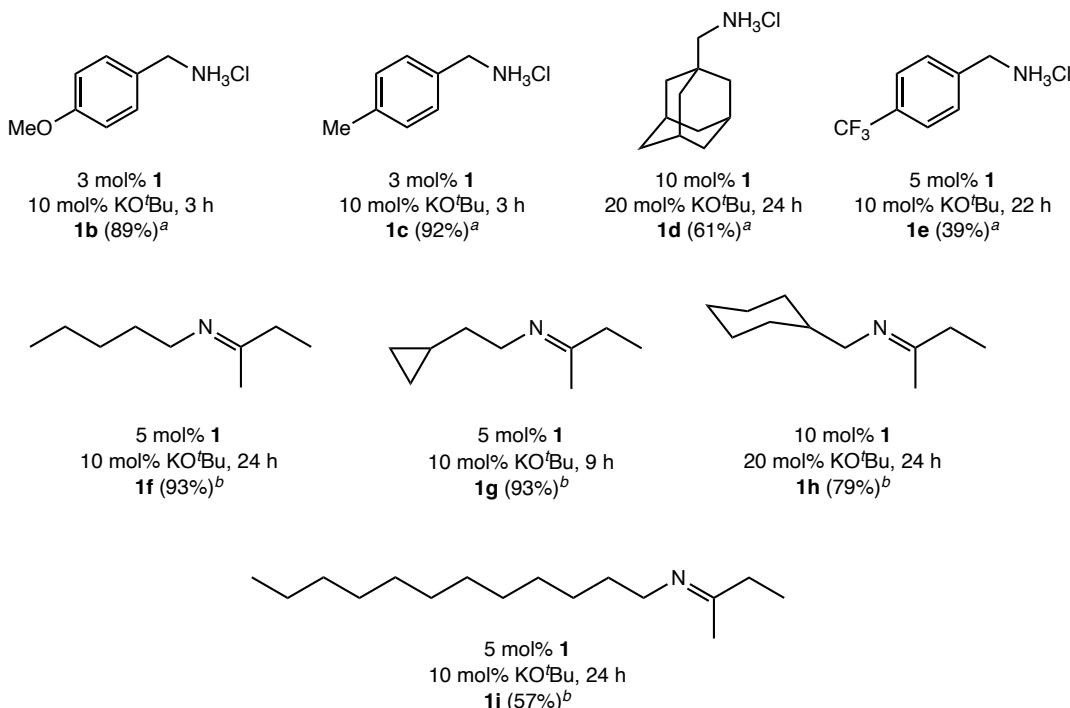
Por otro lado, el agua producida a través de la condensación entre bencilamina (**BA**) y 2-butanona [**Esquema 22**, reacción (h)] puede llevar a cabo la hidrólisis de **BBA** en condiciones básicas para generar benzaldehído en el medio de reacción [**Esquema 22**, reacción (e) directa]. El aldehído regeneraría la imina primaria, **BI**, tras reaccionar con amoníaco, que es soluble en las condiciones de reacción utilizadas [**Esquema 22**, reacción (f) directa]. Se propone que la hidrólisis sea la ruta principal de consumo de **BBA** dado que la concentración de esta imina secundaria disminuye únicamente a partir de que la concentración de agua comienza a aumentar (**Figura 15**,  $t > 1$  h).

### 5.14 Hidrogenación de nitrilos por transferencia con el uso de 2-BuOH catalizada por *fac*- $[(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{dippe})(\text{Br})]$ (1).

Se evaluó la posibilidad de extender esta metodología de hidrogenación por transferencia a otros sustratos. Para ello se utilizaron nitrilos aromáticos con sustituyentes electroatractores y electrodonadores, y nitrilos alifáticos. Las condiciones de la reacción optimizada (**Tabla 13**, entrada 6) fueron favorables para la preparación de clorhidratos de bencilaminas con sustituyentes electrodonadores como metoxilo (**1b**) o metilo (**1c**), con rendimientos de 89 y 92%, respectivamente (**Figura 16**).

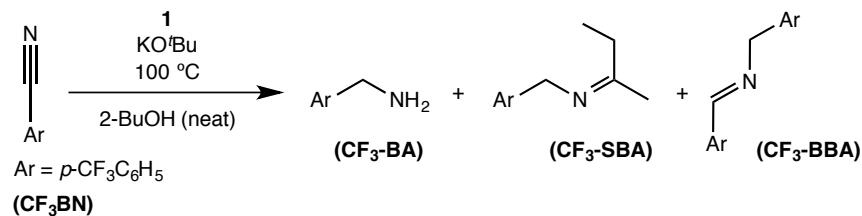
Para los nitrilos aromáticos electrodeficientes la reacción ocurrió de forma lenta, favoreciendo principalmente la formación de iminas secundarias por hidrogenación parcial del triple enlace C-N (**Tabla 15**, entradas 1 y 2). En el caso modelo con *p*-trifluorometilbenzonitrilo fue necesario incrementar la carga catalítica del compuesto **1** para mejorar la selectividad hacia la formación de la amina primaria correspondiente y su respectivo producto de condensación con 2-butanona (**Tabla 15**,

entradas 3 y 4). El clorhidrato de la amina primaria correspondiente (**5c**) se obtuvo con rendimiento de 39% (Tabla 15, entrada 3, y Figura 16, 1e).



**Figura 16.** Clorhidratos de amina (**1b-1e**) y *N*-sec-butilidenalquilaminas (**1f-1i**) obtenidos a partir de la hidrogenación de nitrilos con 2-BuOH como fuente de hidrógeno catalizada por **1**. (a) Rendimiento del producto aislado. (b) Rendimiento determinado por CG-EM por normalización de área.

**Tabla 15. Hidrogenación de *p*-CF<sub>3</sub>-benzonitrilo catalizada por Mn-1 con 2-BuOH como fuente de hidrógeno.**



Entrada	mol% <b>1</b>	mol% $KO^tBu$	t/ h	%Conversión <sup>a</sup>	%CF <sub>3</sub> -BA	%CF <sub>3</sub> -SBA	%CF <sub>3</sub> -BBA
1	3	10	3	81	n.d.	9	68
2	3	10	18	91	7	39	45
3	5	10	22	>99	15 (39) <sup>b</sup>	74	11
4	5	10	24	>99	8	78	14

Reacciones bajo atmósfera inerte. Condiciones: CF<sub>3</sub>BN (0.19 mmol), 2-BuOH (3 mL). (a) Determinado por CG-EM. (b) Rendimiento del clorhidrato de amina aislado.

Los nitrilos alifáticos mostraron menor reactividad hacia la hidrogenación por transferencia, requiriendo condiciones de reacción más drásticas, probablemente debido al mayor impedimento estérico que poseen si se les compara con los nitrilos aromáticos. Para este grupo de sustratos fue necesario utilizar cargas catalíticas de 5 a 10 mol% del compuesto **1** para observar rendimientos de buenos a excelentes (determinados por normalización de área en GC-EM) para los productos **1f**, **1g** y **1h** (79-93%, **Figura 16**).

En el caso del lauronitrilo, el cual se hidrogenó para producir *N*-sec-butilidendodecilamina (**1i**, **Figura 16**), se observó un rendimiento máximo de 57% sin importar la carga catalítica utilizada de 5 o 10 mol% **1**. Por último, fue posible aislar el clorhidrato de amina primaria a partir de 1-adamantanocarbonitrilo (**1d**) con rendimiento de 61%. Respecto a los nitrilos alifáticos, éste fue el único producto derivado de la hidrogenación por transferencia que fue posible aislar en forma de clorhidrato mediante el tratamiento de la mezcla de reacción por medio de hidrólisis ácida a temperatura ambiente. Para el resto los nitrilos únicamente se determinó el rendimiento cromatográfico, mediante normalización de áreas, del correspondiente producto de condensación entre la amina primaria y la 2-butanona (**1f-1i**, 57-93%).

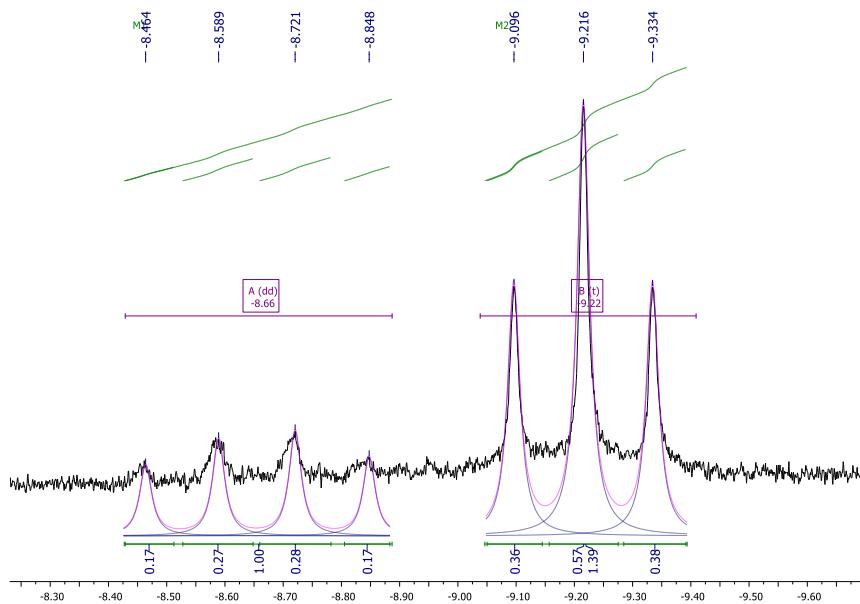
### **5.15 Propuesta mecanística para la hidrogenación de benzonitrilo por transferencia con el uso de 2-BuOH catalizada por *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(Br)] (**1**).**

Respecto al mecanismo de la reacción de hidrogenación de benzonitrilo por transferencia catalizada por **1** utilizando 2-BuOH como reactivo y disolvente, se propone que en primer lugar ocurra la reacción de metátesis entre **1** y KO'Bu para formar KBr, dejando un sitio vacante en la esfera de coordinación que puede ser ocupado por 2-butóxido (**Esquema 23**, intermedio A).

El análisis por RMN <sup>1</sup>H de una mezcla de reacción que contenía **1** (3 equiv.), KO'Bu (10 equiv.) y 2-BuOH (condiciones *neat*) y que se calentó a 100 °C durante 1 h, reveló la formación del compuesto *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(H)] (**4**, δ<sub>H</sub> -9.24, t, <sup>2</sup>J<sub>HP</sub> = 48 Hz), así como de al menos un hidruro adicional de manganeso con una señal centrada en δ<sub>H</sub> -8.7 (m). En el correspondiente espectro de RMN <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} se observaron varias señales, a destacar, el compuesto **4** (δ<sub>P</sub> 115.9) y el ligante dippe libre (δ<sub>P</sub> 9.2); y no se detectó el compuesto **1** en la disolución, confirmando su consumo en presencia de la mezcla KO'Bu/2-BuOH. La detección de señales para compuestos de tipo hidruro metálico indica que, tras

la formación de un sitio vacante, la reacción de  $\beta$ -eliminación de hidruro se lleva a cabo probablemente como se muestra en el **Esquema 23** (de A a B).

Por otro lado cuando se analizó una mezcla de reacción formada por **1** (1 equiv.), KO'Bu (1 equiv.), 2-BuOH (1 equiv.) y PhCN (3 equiv.) tras calentar a 100 °C en THF-*d*<sub>8</sub> durante 1 h, el espectro de RMN <sup>1</sup>H mostró nuevamente la presencia de **4** ( $\delta_H$  -9.22, t,  $^2J_{HP}$  = 48 Hz) y una señal adicional de hidruro, en un desplazamiento químico que coincide con lo observado durante el estudio de la reacción de hidrogenación con hidrógeno molecular (*vide supra*) en  $\delta_H$  -8.7 (dd,  $^2J_{HP}$  = 103 Hz, 51 Hz) (**Figura 17**). Con base en los valores de  $^2J_{HP}$  y la intensidad relativa de los picos, esta señal presenta la multiplicidad de un doblete dobleteado, consistente con estructuras de tipo **B** o **C** como las mostradas en el **Esquema 23**. Hay que hacer notar que en compuestos como **B** o **C**, el ligante neutro (2-butanona o benzonitrilo, respectivamente) podría ser sustituido por cualquier otro ligante neutro, tal como THF-*d*<sub>8</sub>, bencilamina, **BBA** o **SBA**. El arreglo ecuatorial común a todos estos posibles compuestos generaría un conjunto de valores de *J*, tales que,  $^2J_{HP, cis} \neq ^2J_{HP, trans}$ , lo cual es consistente con lo observado en los espectros aquí descritos.



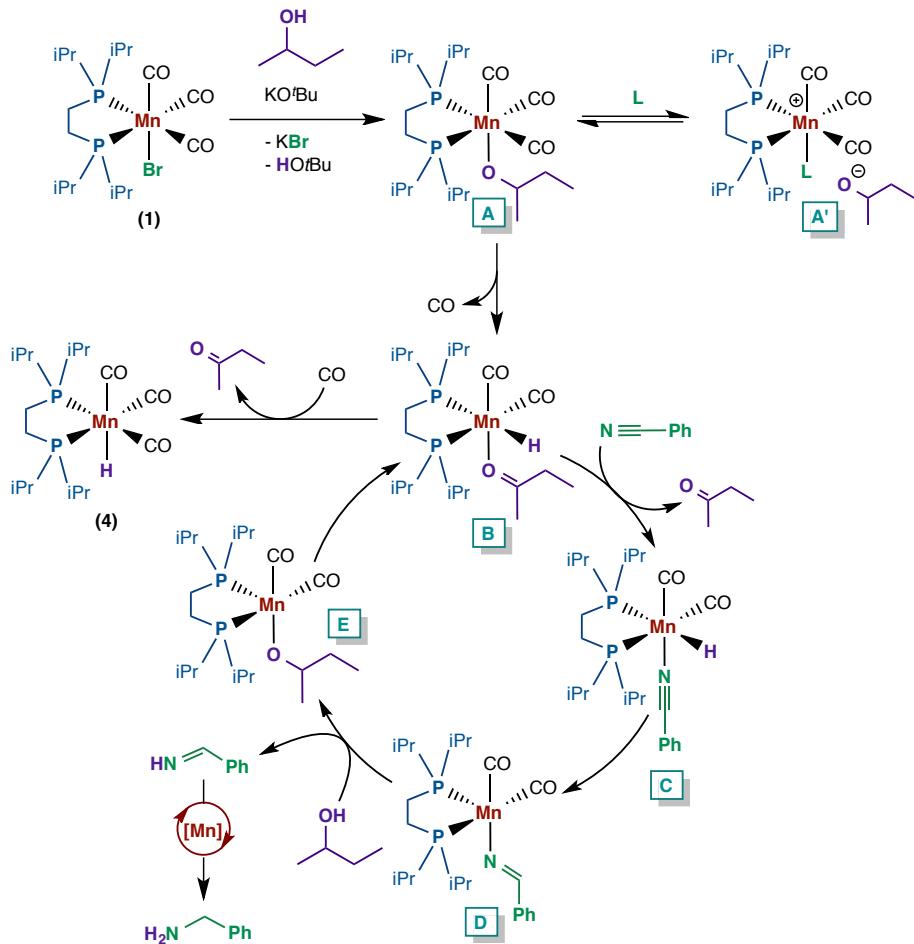
**Figura 17.** Ampliación de la zona de hidruros del espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>) para la mezcla de **1**, KO'Bu, 2-BuOH, y PhCN en proporción 1:1:1:3, tras calentar a 100 °C durante 1 h. Se muestra el análisis de los multipletes así como los valores de las integrales relativas.

En el correspondiente espectro de RMN  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$  se observaron señales para los compuestos **4** ( $\delta_{\text{P}}$  115.9), dippe libre ( $\delta_{\text{P}}$  9.2) y **1** remanente ( $\delta_{\text{P}}$  80.5). Adicionalmente, se observó una señal ancha centrada en  $\delta_{\text{P}}$  88.6, que es el desplazamiento químico alrededor del cual típicamente aparecen las señales de especies que contienen al fragmento catiónico de 18 electrones, “*fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(L)]<sup>+</sup>” en THF-*d*<sub>8</sub> (L = ligante neutro; p.ej. PhCN  $\delta_{\text{P}}$  87, H<sub>2</sub>O  $\delta_{\text{P}}$  86.8, PhC(O)NH<sub>2</sub>  $\delta_{\text{P}}$  87.8, 2-BuOH  $\delta_{\text{P}}$  86) (**Tabla 4**). En este caso, un alcóxido podría funcionar como anión estabilizando el fragmento *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(L)]<sup>+</sup> (L = PhCN o 2-BuOH) (**Esquema 23, A'**). Señales alrededor de  $\delta_{\text{P}}$  8.6 en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  correspondiente apoyan esta propuesta dado que pueden asignarse al benzonitrilo coordinado (p.ej. **Figura 9A**). Lo anterior también es consistente con la formación de un sitio vacante debido a la reacción entre *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(Br)] (**1**) y KO'Bu en presencia de ligantes neutros. Adicionalmente, el análisis de esta mezcla de reacción por CG-EM reveló la presencia de **BBA**, PhCN, HO'Bu y 2-butanona, es decir, aportó evidencia sobre la desprotonación de 2-BuOH para la formación de 2-butóxido, y de la deshidrogenación del mismo para la formación de la cetona correspondiente. La presencia de **BBA** a su vez es consistente con la deshidrogenación de 2-BuOH para llevar a cabo la hidrogenación de benzonitrilo por transferencia.

La formación de una mezcla de hidruros en presencia de 2-BuOH en medio básico es evidencia de la coordinación de 2-butóxido al fragmento “*fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)]<sup>+</sup>”, la cual es necesaria para que ocurra una reacción de  $\beta$ -eliminación de hidruro para formar el intermediario **C** en el **Esquema 23**. Posteriormente, una reacción de inserción seguida de la abstracción electrofílica del ligante imido presente en el intermediario **D**, promovida por el disolvente, conduce a la formación del producto de la primera hidrogenación de benzonitrilo, la bencilidenamina. El intermediario resultante (**E**) llevaría nuevamente a cabo un proceso de  $\beta$ -eliminación de hidruro para regenerar el hidruro **B** que contiene un sitio vacante para iniciar un nuevo ciclo catalítico.

Es importante reiterar que en esta propuesta mecanística no se considera la participación del compuesto **4** porque previamente se demostró que es inerte en las reacciones de hidrogenación. Su formación en la mezcla de reacción representa, de hecho, una ruta de inhibición del catalizador (**Esquema 23, de B a 4**). Tampoco se considera la eliminación, por disociación, de la fosfina auxiliar entre las reacciones mostradas en el **Esquema 23**, debido a que se demostró que su presencia es indispensable para observar actividad catalítica (**Tabla 13**, entrada 14). Lo que sí debe considerarse es que el hecho de observar tanto al compuesto **4** como a la fosfina libre durante los experimentos analizados por RMN, ayuda a explicar por qué es necesario utilizar una carga de precursor catalítico relativamente alta, sobre todo cuando se utilizan sustratos que por sus características electrónicas o

estéricas (nitrilos electro deficientes o nitrilos alifáticos) puedan presentar dificultades para coordinarse al centro metálico.



**Esquema 23.** Propuesta mecanística para la hidrogenación de benzonitrilo por transferencia con 2-BuOH catalizada por **1**.

Finalmente, respecto al desempeño del sistema catalítico en función de la variación del ligante auxiliar, dado que dippe, depe y dcpe no mostraron diferencias significativas en sus características electrónicas en los compuestos correspondientes **1**, **2** y **3** (Tabla 1, entradas 1 a 3), se propuso que el menor impedimento estérico de los sustituyentes etilo en el compuesto **2**, respecto a los sustituyentes isopropilo o ciclohexilo en los respectivos compuestos **1** y **3**, tuviera un efecto en la disminución de la actividad catalítica, probablemente por disociación del ligante depe a partir del precursor catalítico **2**.

## 6. Conclusiones

Se sintetizaron y caracterizaron los siguientes compuestos de organomanganoso(I): *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(X)] [X = Br (**1**), H (**4**), OTf (**5**)]; *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(PhCN)](OTf) (**6**); *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(depe)(Br)] (**2**) y *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dcpe)(Br)] (**3**). El compuesto **6** mostró que la molécula de benzonitrilo se coordina de manera terminal, a través del par electrónico libre del átomo de nitrógeno, al centro metálico de Mn(I) en el fragmento de 16 electrones “*fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)]<sup>+</sup>”. Este compuesto se disocia parcialmente en disolución para formar **5** y benzonitrilo libre.

Se llevó a cabo la activación catalítica de nitrilos con compuestos de organomanganoso(I). Específicamente, el uso de *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(OTf)] (**5**) permitió llevar a cabo la reacción de hidratación de nitrilos (hetero)aromáticos orientada a la síntesis selectiva de amidas, y la hidrogenación de nitrilos y di nitrilos (hetero)aromáticos y alifáticos para la preparación selectiva de (di)aminas primarias. Por otra parte, el uso de *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)Br] (**1**) permitió llevar a cabo reacciones de hidrogenación por transferencia con 2-butanol como donador seguro de hidrógeno para la producción de clorhidratos de amina primaria a partir de nitrilos aromáticos y de *N*-sec-butilidenaminas a partir de nitrilos alifáticos. Cada una de estas contribuciones fue la primera de su tipo en la literatura.

A través de las reacciones de activación catalítica de nitrilos se sintetizaron productos de valor agregado, relevantes en la industria farmacéutica, como es el caso de las amidas, especialmente la niacinamida; en la industria de polímeros, como es el caso de diaminas, en especial la 1,6-hexanodiamina; y en síntesis química, como es el caso de las bencilaminas y aminas primarias, cuya funcionalización y uso extensivo como bloques de construcción de moléculas de mayor complejidad las convierte en productos relevantes.

Respecto a la hidratación catalítica de nitrilos, la coordinación terminal del benzonitrilo al fragmento “*fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)]<sup>+</sup>” permitió utilizar los compuestos **5** y **6** como precursores catalíticos [condiciones optimizadas: 2 mol% [Mn], 100 °C, 18 h, THF/H<sub>2</sub>O (1:2 v/v)] para llevar a cabo este proceso y preparar benzamida con rendimiento del producto aislado de 90%. El compuesto **5** catalizó la hidratación de nitrilos aromáticos con sustituyentes electroatractores (2 mol% **5**) y

electrodonadores (4 mol% **5**) para la obtención de las amidas correspondientes con rendimientos de 88 a 94% de los productos aislados. Los estudios mecanísticos para esta reacción proporcionaron evidencia sobre el equilibrio entre el complejo **6** y *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(OH<sub>2</sub>)](OTf) (**7**), el cual debe desplazarse favoreciendo la formación de **6** para que tenga lugar el ciclo catalítico, cuyo paso limitante de la rapidez es una reacción de transferencia de protón.

Respecto a la hidrogenación catalítica de nitrilos, el compuesto **5** mostró actividad catalítica (3 mol%) hacia la hidrogenación de nitrilos (hetero)aromáticos y alifáticos en presencia de la base KO'Bu para producir selectivamente aminas primarias con rendimientos de 83 a 98% de los clorhidratos aislados correspondientes, bajo condiciones suaves de reacción (condiciones optimizadas: ca. 7-35 bar H<sub>2</sub>, 90 °C, 15-30 min, 2-BuOH). Adicionalmente, se hidrogenó tanto el adiponitrilo como el tereftalonitrilo para producir las diaminas correspondientes. A destacar, el clorhidrato de 1,6-hexanodiamina se aisló con rendimiento de 53%. A partir de los estudios mecanísticos correspondientes se propuso la formación *in situ* de hidruros de manganeso coordinativamente insaturados, los cuales estarían involucrados en las reacciones elementales conducentes a la actividad catalítica. Este mismo tipo de compuestos participarían en un mecanismo en ausencia de hidrógeno molecular, tomando en cuenta que los compuestos de Mn formados durante la reacción de hidrogenación son capaces de llevar a cabo la reacción de β-eliminación de hidruro, lo cual explica que estos sistemas sean capaces de realizar procesos de hidrogenación por transferencia. Se determinó que la formación del compuesto *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(X)] (**4**) representa la inhibición del catalizador.

Por último, respecto a la hidrogenación catalítica de nitrilos por transferencia con el uso de 2-butanol como disolvente y fuente de hidrógeno, el compuesto *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(Br)] (**1**) mostró actividad catalítica (3 mol%) favoreciendo la formación de *N*-sec-butilidenbencilamina que, tras un proceso posterior de hidrólisis ácida, permitió la obtención del clorhidrato de bencilamina correspondiente con rendimiento del producto aislado de 96%. Este sistema mostró reversibilidad en la formación de *N*-bencilidenbencilamina, probablemente debido a un proceso de hidrólisis básica seguida de la aminación del benzaldehído producido *in situ*. El uso de la base KO'Bu (10 mol%) fue necesario para la creación de un sitio vacante en el compuesto **1** y para la deprotonación del alcohol, ambos necesarios para iniciar la reacción hidrogenación por transferencia en la que la reacción de β-eliminación de hidruro conduce a la actividad catalítica. La capacidad coordinante de los nitrilos está relacionada con la facilidad con la que éstos pueden hidrogenarse mediante la metodología presentada en este trabajo, porque éstos deben competir con la inhibición del catalizador por formación del compuesto **4**.

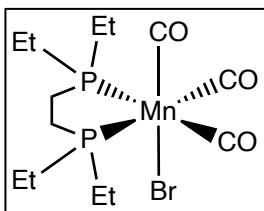
Como nota final, considérese que los resultados de este proyecto forman parte de un contexto global cuya tendencia es prescindir del uso de metodologías de alto impacto ambiental. En este sentido, contribuye a la implementación de nuevos sistemas catalíticos para la obtención de productos de valor agregado con el uso de un metal de transición abundante en la corteza terrestre. Los precursores catalíticos de Mn(I) sintetizados en este trabajo, permitieron llevar a cabo las reacciones con la más alta economía atómica en su tipo, éstas son la hidratación y la hidrogenación de nitrilos. Adicionalmente, como alternativa al uso de hidrógeno, este proyecto contribuye al desarrollo de metodologías de hidrogenación por transferencia con el uso de 2-butanol como fuente segura de hidrógeno.

## 7. Sección Experimental

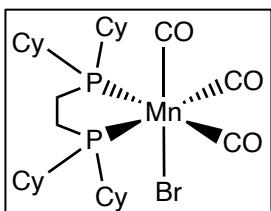
*7.1 Consideraciones generales.* A menos que se indique lo contrario todos los procedimientos se llevaron a cabo bajo atmósfera controlada de argón (Praxair 99.998%) utilizando una caja de guantes MBraunProSP UNILab ( $\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{O}_2 < 1 \text{ ppm}$ ) y técnicas de Schlenk en una línea doble de vacío ( $5 \times 10^{-3} \text{ mmHg}$ ) y gas inerte. El tolueno (J. T. Baker) se secó a reflujo con sodio/acetofenona y se destiló bajo atmósfera inerte antes de almacenarse en la caja de guantes. Los alcoholes (J. T. Baker) se secaron a reflujo con magnesio/iodo y se destilaron bajo atmósfera inerte antes de almacenarse en la caja de guantes. El THF y hexanos (J. T. Baker) se secaron y desgasificaron utilizando un sistema MB-SPS-800. Se utilizó agua destilada y desgasificada almacenada en la caja de guantes. Los disolventes deuterados (THF- $d_8$ , DMSO- $d_6$ ,  $\text{CD}_3\text{C}_6\text{D}_5$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ ) se adquirieron en Cambridge Isotope Laboratories y se almacenaron en presencia de malla molecular (3 Å) en la caja de guantes, excepto  $\text{D}_2\text{O}$  y  $\text{CDCl}_3$ . Los experimentos de RMN se realizaron en equipos Varian Unity 300 MHz, Bruker Avance 300 MHz, Varian VNMRS 400 MHz y JEOL 600 MHz, utilizando tubos para muestras sensibles Wilmad® (0.38 mm) equipados con válvula J. Young. Para el procesamiento de señales se utilizó el software Mnova (MestreLab Research). Los valores de  $\delta_{\text{H}}$  están en ppm y referenciados con respecto al disolvente. Los valores de  $\delta_{\text{P}}$  y  $\delta_{\text{F}}$  están en ppm y referenciados con respecto a los estándares externos  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (85%) y  $\text{F}_3\text{CC(O)OH}$ . Los experimentos de análisis elemental por combustión se realizaron en equipos Thermo Scientific modelo Flash 2000 y Perkin Elmer 2400, temperatura del horno 950 °C. Los experimentos de FTIR (ATR) se realizaron en un equipo Perkin-Elmer Spectrum 400 (4000-400  $\text{cm}^{-1}$ ). Las determinaciones por CG-EM se realizaron en un equipo Agilent 7890A/5975C (columna capilar DB-5 ms, 30 m x 0.32 mm, He 99.999%). El ligante dippe ( $i\text{Pr}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{P}^+i\text{Pr}_2$ ) se sintetizó a partir de  $\text{Cl}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{PCl}_2$  (Aldrich) y una disolución 2.0 M en THF de  $i\text{PrMgCl}$  (Aldrich).<sup>65</sup> El compuesto  $[\text{MnBr}(\text{CO})_5]$  (Strem Chemicals) se sublimó a 70 °C y presión reducida (0.005 mmHg) antes de ser almacenado en la caja de guantes. El compuesto  $[\text{Mn}_2(\text{CO})_{10}]$  (Aldrich) se almacenó en la caja de guantes a baja temperatura ( $T = -30$  °C) sin tratamiento adicional. El compuesto KO'Bu se secó a vacío en la línea doble durante 6 h y posteriormente se almacenó en la caja de guantes. Los compuestos  $\text{AgOSO}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{HOSO}_2\text{CF}_3$  (Aldrich) y todos los nitrilos (Aldrich) se almacenaron en la caja de guantes sin tratamiento adicional. Todas las sustancias almacenadas en la caja de guantes permanecieron bajo atmósfera inerte durante al menos 24 h antes de ser utilizadas.

**7.2 Síntesis y caracterización de *fac*- $[(CO)_3Mn(dippe)(Br)]$  (1).** En un matraz de Schlenk se colocó  $[\text{Mn}(\text{CO})_5\text{Br}]$  (100 mg, 0.36 mmol) previamente sublimado y se suspendió en tolueno (3 mL). Vía cánula se agregó una disolución de dippe (105 mg, 0.40 mmol) en tolueno (5 mL), observando efervescencia y la formación de una disolución amarilla. Se calentó a reflujo durante 20 minutos. Enseguida se evaporó a sequedad a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con hexano (2 x 2 mL) y se secó a vacío durante 6 h. Se obtuvo un sólido amarillo (146.2 mg, 84%). **1:** RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, THF- $d_8$ ,  $\delta$ / ppm) 3.58 (s, THF), 2.90-2.69 (m, 1H), 2.38-2.22 (m, 1H), 2.18-1.88 (m, 2H), 1.73 (s, THF), 1.47-1.16 (m, 12H).  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$  (121 MHz, THF- $d_8$ ,  $\delta$ / ppm) 80.45 (s). FTIR (ATR)  $\nu_{\text{C-H}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2960.77 m, 2934.09 w, 2898.91 w, 2874.40 w;  $\nu_{\text{C-O}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2001.29 s, 1921.98 s, 1885.76 s. AE Calculado para **1**,  $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{BrMnO}_3\text{P}_2$ : C, 42.43; H, 6.70. Encontrado: C, 42.46; H, 6.83.

**7.3 Síntesis y caracterización de *fac*- $[(CO)_3Mn\{R_2P(CH_2)_2PR_2\}(Br)]$  [R = Et (depe, **2**), Cy (dcpe, **3**)].** En un matraz de Schlenk se colocó  $[\text{Mn}(\text{CO})_5\text{Br}]$  (50 mg, 0.18 mmol) previamente sublimado y se suspendió en tolueno (3 mL). Vía cánula se agregó una disolución de depe (41.3 mg, 0.20 mmol) o dcpe (169.0 mg, 0.40 mmol) en tolueno (5 mL), observando efervescencia y la formación de una disolución amarilla. Se calentó a reflujo durante 20 minutos. Enseguida se evaporó a sequedad a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con hexanos (3 x 2/3 mL) a temperatura ambiente y se secó a vacío durante 1 h. Se agregó tolueno para formar una disolución saturada que se almacenó a -30 °C por 48 h. Los cristales obtenidos para **2** se trituraron y se lavaron con hexanos (3 x 2/3 mL), y se secaron a vacío por 6 h. En el caso de los cristales para **3**, este último paso se repitió por triplicado. **2** y **3** se obtuvieron como polvos amarillos.

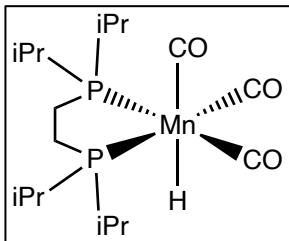


**2** (59 mg, 76%).  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.30-2.13 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.06-1.71 (m, 2H,  $2\text{CH}_2$ ), 1.21 (sept,  $J = 7.6$  Hz, 3H,  $2\text{CH}_3$ ).  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$  (162 MHz) 72.0 (s). FTIR (ATR)  $\nu_{\text{C-H}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2967.79 m, 2936.86 m, 2910.82 w, 2879.75 w;  $\nu_{\text{C-O}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2001.20 s, 1934.51 s, 1910.28 s. AE Calculado para **2**,  $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{BrMnO}_3\text{P}_2$ : C, 36.73; H, 5.69. Encontrado: C, 36.91; H, 5.76.



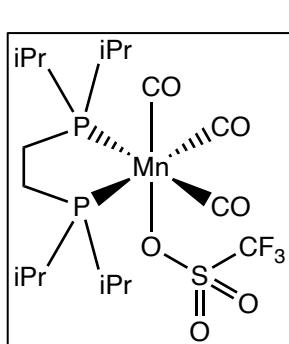
**3** (89 mg, 69%).  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.55-2.45 (m, 1H,  $\text{CH}$ ), 2.18 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H,  $\text{CH}$ ), 2.02-1.70 (m, 12H,  $6\text{CH}_2$ ), 1.63-1.40 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}$ ), 1.34-1.26 (m, 6H,  $3\text{CH}_2$ ), 0.89-0.86 (m, 1H,  $\text{CH}$ ).  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$  (162 MHz) 72.5 (s). FTIR (ATR)  $\nu_{\text{C-H}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2920.71 s, 2850.90 s;  $\nu_{\text{C-O}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2007.38 s, 1941.44 s, 1897.46 s.

**7.4 Síntesis y caracterización de fac- $[(CO)_3Mn(dippe)(H)]$  (4).** En la caja de guantes, en un primer matraz de Schlenk se colocó  $[Mn_2(CO)_{10}]$  (185.4 mg, 0.48 mmol) y a éste se le agregó el ligante dippe



(251.2 mg, 0.96 mmol). Fuera de la caja de guantes, en un segundo matraz de Schlenk se colocó malla molecular, previamente almacenada en la estufa a 100 °C por 4 h, y se le hizo pasar un flujo de argón durante 15 minutos. Posteriormente, en el segundo matraz se colocó alcohol amílico normal (8 mL) y se agitó bajo flujo de argón durante 20 minutos. El alcohol se adicionó vía cánula a la mezcla contenida en el primer matraz observando efervescencia y la formación de una disolución amarilla. Se calentó a reflujo durante 60 minutos tras lo cual se observó la formación de una disolución anaranjada. Enseguida se evaporó a sequedad a 60 °C y presión reducida. El aceite obtenido se disolvió en tolueno y se filtró dentro de la caja de guantes a través de una columna de Celita® 545 (Merck), secada previamente a vacío durante 4 h, tras lo cual se obtuvo una disolución anaranjada, que se evaporó a sequedad a presión reducida durante 6 h. En la caja de guantes se agregó hexano gota a gota permitiendo que cayera por las paredes del matraz para mezclarse con el aceite obtenido tras la evaporación. Casi de inmediato se observó la formación de un sólido de aspecto cristalino. En ese momento se dejó en reposo por 30 min. Se separó el fluido sobrenadante de color rojo y el sólido remanente se lavó con hexano utilizando un total de 3 mL repartido en 20 porciones. El polvo obtenido de color ligeramente amarillo se secó a vacío por 4 h (261.6 mg, 67%). **4:** RMN  $^1H$  (400 MHz, THF- $d_8$ , δ/ ppm) 2.27-2.07 (m, 4H), 1.77-1.59 (m), 1.73 (s, THF), 1.28-1.12 (m, 24H), -9.22 (t,  $J_{H-P}$  = 48 Hz, 1H).  $^{31}P\{^1H\}$  (162 MHz, THF- $d_8$ , δ/ ppm) 119.2 (s).  $^{31}P$  (162 MHz, THF- $d_8$ , δ/ ppm) 119.2 (bs). FTIR (ATR)  $\nu_{C-H}$  (cm $^{-1}$ ) 2983.49 w, 2960.89 m, 2932.24 w, 2870.27 w;  $\nu_{C-O}$  (cm $^{-1}$ ) 1971.63 s, 1891.01 s, 1868.05 s. AE Calculado para **4**,  $C_{17}H_{33}MnO_3P_2$ : C, 50.75; C 50.75, H 8.27; Encontrado: C 50.76, H 8.58.

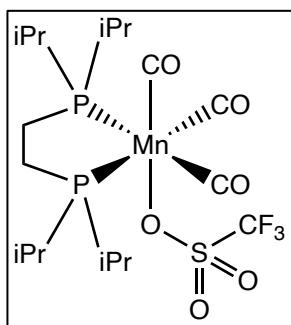
**7.5 Síntesis y caracterización de fac- $[(CO)_3Mn(dippe)(OSO_2CF_3)]$  (5) a partir del complejo **1**.** En un



matraz de Schlenk protegido de la luz se colocó **1** (50.8 mg, 0.11 mmol) y se disolvió en tolueno (5 mL). Enseguida se agregó una suspensión de  $AgOSO_2CF_3$  (29.8 mg, 0.12 mmol) en tolueno (3 mL) y se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente. La suspensión formada se filtró por una columna de Celita® 545 (Merck), secada previamente a vacío, obteniendo al final una disolución amarilla. Ésta se evaporó a presión reducida para obtener un sólido amarillo que se secó a vacío durante 6 h (43.4 mg, 75%). **5:** RMN  $^1H$  (300 MHz, THF- $d_8$ , δ/ ppm) 2.53-2.27 (m, 1H), 2.18-2.00 (m, 1H), 1.73 (s, THF), 1.47-1.30 (m, 6H).  $^{31}P\{^1H\}$  (121 MHz, THF- $d_8$ , δ/ ppm) 85.74 (s).  $^{19}F$  (282 MHz, THF- $d_8$ ,

$\delta$ / ppm) -78.19 (s). FTIR (ATR)  $\nu_{\text{C-H}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2968.39 m, 2941.35 w, 2881.54 w;  $\nu_{\text{C-O}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2021.57 s, 1957.71 s, 1895.22 s. AE Calculado para **5**,  $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{MnO}_6\text{P}_2\text{S}$ : C, 39.28; H, 5.86; S, 5.82. Encontrado: C, 38.44; H, 5.88; S, 5.75.

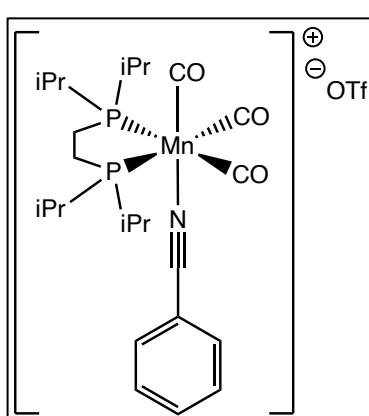
#### 7.6 Síntesis y caracterización de $\text{fac-}[(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{dippe})(\text{OTf})]$ (**5**) a partir del complejo **4**.



En la caja de guantes, en un matraz de Schlenk se colocó **1** (99.6mg, 0.25 mmol) y se disolvió en THF (1 mL) formando una disolución ligeramente amarilla. Enseguida se agregó una disolución de HOTf (52.6 mg, 0.35 mmol) en THF (2 mL) observando efervescencia y la formación de una disolución amarilla la cual se agitó durante 60 min a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón en la línea doble. Posteriormente se evaporó a sequedad a presión reducida para obtener un sólido que se secó durante 1 h a vacío.

En la caja de guantes se agregó tolueno (5 mL) y, tras agitar manualmente, se separó por decantación una primera disolución amarilla de un precipitado color café. Este residuo se lavó con tolueno (2 x 2 mL) decantando una segunda disolución amarilla formada. Estas disoluciones se mantuvieron en refrigeración (-30 °C) bajo atmósfera controlada tras lo cual se observó la formación de un sólido de color amarillo. Se agregó hexano (2 mL) a cada mezcla y se agitó manualmente. Enseguida se retiraron las aguas madres de cada mezcla y los sólidos amarillos remanentes se lavaron con hexano (3 x 2/3 mL) y se secaron como un lote único durante 4 h a vacío (109.1 mg, 80%). **5**: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, THF- $d_8$ ,  $\delta$ / ppm) 2.51-2.28 (m, 1H), 2.20-1.99 (m, 1H), 1.73 (s, THF), 1.46-1.30 (m, 6H).  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$  (162 MHz, THF- $d_8$ ,  $\delta$ / ppm) 89.01 (s).  $^{19}\text{F}$  (376 MHz, THF- $d_8$ ,  $\delta$ / ppm) -75.51 (s). FTIR (ATR)  $\nu_{\text{C-H}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2969.41 m, 2940.71 w, 2882.00 w;  $\nu_{\text{C-O}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2024.87 s, 1961.48 s, 1900.81 s. AE Calculado para **5**,  $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{MnO}_6\text{P}_2\text{S}$ : C, 39.28; H, 5.86; S, 5.82. Encontrado: C, 39.21; H, 5.51; S, 6.06.

#### 7.7 Síntesis y caracterización de $\text{fac-}[(\text{dippe})\text{Mn}(\text{CO})_3(\kappa^1\text{-PhCN})](\text{OSO}_2\text{CF}_3)$ (**6**).



En un matraz de Schlenk se colocó **5** (30 mg, 0.05 mmol) y se disolvió en tolueno formando una disolución amarilla. Gota a gota se agregó una disolución de benzonitrilo (16.9 mg, 0.16 mmol) en tolueno ( $V_{\text{total}} = 5$  mL). Se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente tras lo cual se obtuvo una disolución ligeramente amarilla, casi incolora. Enseguida se evaporó a sequedad a presión reducida. El aceite obtenido se secó por 2 h a vacío y posteriormente se lavó con hexano (5 x 1 mL) para obtener un sólido ligeramente amarillo que

se secó a vacío durante 6 h (30.9 mg, 85%). **6**: RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, THF- $d_8$ ,  $\delta$ / ppm) 8.06-7.49 (m, 5H), 3.58 (s, THF), 2.78-1.94 (m, 8H), 1.73 (s, THF), 1.53-1.23 (m, 24 H).  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$  (121 MHz, THF- $d_8$ ,  $\delta$ / ppm) **6**, 87.03 (s); **5**, 85.74.  $^{19}\text{F}$  (282 MHz, THF- $d_8$ ,  $\delta$ / ppm) -78.17. FTIR (ATR)  $\nu_{\text{C-H}}$  (cm $^{-1}$ ) 2965.79 w, 2939.65 w, 2878.40 w, 2903.02 w;  $\nu_{\text{C-N}}$  (cm $^{-1}$ ) 2250.91 vw;  $\nu_{\text{C-O}}$  (cm $^{-1}$ ) 2021.53 s, 1937.65 s, 1921.16 s. AE Calculado para **6**, C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>F<sub>3</sub>MnNO<sub>6</sub>P<sub>2</sub>S: C, 45.95; H, 5.71; N, 2.14; S, 4.91. Encontrado: C, 44.06; H, 5.77; N, 2.00; S, 5.03.

**7.8 Síntesis de benzamida (**5a**) a partir de la hidratación de benzonitrilo catalizada por **6**.** En un tubo de Schlenk de 25 mL (Synthware Glass) se colocó PhCN (47.3 mg, 0.46 mmol), **6** (6 mg, 0.0092 mmol), H<sub>2</sub>O (2 mL, 111 mmol) y THF (1 mL). La mezcla se agitó durante 24 h dentro de un baño de aceite estabilizado a 100 °C. Enseguida se evaporó la disolución a presión reducida y se expuso al aire el contenido remanente en el matraz. Éste se lavó con hexano (3 x 1 mL) y el sólido obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de hexano y acetato de etilo (1:2). Tras evaporar a presión reducida se obtuvo la benzamida como un sólido blanco que se recristalizó de acetona. **5a** (48.8 mg, 88%) T<sub>f</sub> 126-128 °C (lit.<sup>66</sup> 126-127 °C). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ / ppm) 7.97 (bs, 1H), 7.87 (dt,  $^3J_{\text{HH}} = 7$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 2$  Hz, 2H), 7.51 (tt,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 2$  Hz, 1H), 7.44 (tdd,  $^3J_{\text{HH}} = 7.6$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 2$  Hz,  $^5J_{\text{HH}} = 1$  Hz, 2H), 7.35 (bs, 1H).  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  (100 MHz) 167.9, 134.3, 131.2, 128.2, 127.4. EM (IE) m/z 121 [M $^+$  (100)], 122 [M+1 (9 ± 0.5)], 123 [M+2 (<1)].

**7.9 Síntesis de benzamida (**5a**) a partir de la hidratación de benzonitrilo catalizada por **1**.** En un tubo de Schlenk de 25 mL (Synthware Glass) se colocó PhCN (47.3 mg, 0.46 mmol), **1** (4.4 mg, 0.0092 mmol), H<sub>2</sub>O (2 mL, 111 mmol) y THF (1 mL). Se siguió el procedimiento descrito en la sección 7.8. **5a** (3 mg, 5%).

**7.10 Síntesis de benzamida (**5a**) a partir de la hidratación de benzonitrilo catalizada por **5**.** En un tubo de Schlenk de 25 mL (Synthware Glass) se colocó PhCN (47.3 mg, 0.46 mmol), **5** (5 mg, 0.0092 mmol), H<sub>2</sub>O (2 mL, 111 mmol) y THF (1 mL). La mezcla se agitó durante 18 h dentro de un baño de aceite estabilizado a 100 °C. Enseguida se evaporó a presión reducida y se expuso al aire el contenido remanente en el matraz. Éste se lavó con hexano (3 x 1 mL) y el sólido obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice eluyendo con una mezcla de hexano y acetato de etilo (1:2). Tras evaporar a presión reducida se obtuvo **5a** como un sólido blanco que se recristalizó de acetona (50 mg, 90%).

**7.11 Procedimiento general para la síntesis de amidas aromáticas a partir de la hidratación de benzonitrilos con sustituyentes electroatractores catalizada por 5.** En un tubo de Schlenk de 25 mL (Synthware Glass) se colocó *p*-CF<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN, *p*-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN, C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>CN, 4-Cypy, 3-Cypy, o 2-Cypy (0.46 mmol), **5** (5 mg, 0.0092 mmol), H<sub>2</sub>O (2 mL, 111 mmol) y THF (1 mL). La mezcla se agitó durante 18 h dentro de un baño de aceite estabilizado a 100 °C. Enseguida se evaporó la mezcla de reacción a presión reducida y se expuso al aire el contenido remanente, el cual se analizó por CG-EM. Éste se lavó con hexano (3 x 1 mL) y el sólido obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice eluyendo con hexano y acetato de etilo. Tras evaporar a presión reducida se obtuvieron las amidas correspondientes como sólidos blancos que se recristalizaron de acetona. **5b** (77 mg, 88%); T<sub>f</sub> 184-185 °C. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ/ ppm) 8.04 (bs, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.25 (bs, 1H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz) 167.3, 137.5, 131.8 (q, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 32.2 Hz), 128.1, 124.8 (q, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 3.7 Hz), 122.2. <sup>19</sup>F (376 MHz) -60.3 (s). EM (IE) m/z 189 (M<sup>+</sup>). **5c** (57 mg, 89%); T<sub>f</sub> 154-156 °C. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ/ ppm) 7.92 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HF</sub> = 5.6 Hz, 2H), 7.89 (bs, 1H), 7.22 (bs, 1H), 7.14 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = <sup>3</sup>J<sub>HF</sub> = 8.7 Hz, 2H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz) 165.1, 162.6, 130.4, 129.9 (d, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 8.9 Hz), 114.7 (d, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 21.5 Hz). <sup>19</sup>F (376 MHz) -107.5 (tt, <sup>3</sup>J<sub>FH</sub> = 8.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>FH</sub> = 5.5 Hz). EM (IE) m/z 139 (M<sup>+</sup>). **5d** (91 mg, 94%); T<sub>f</sub> 152-153 °C. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ/ ppm) 8.05 (bs, 1H), 7.84 (bs, 1H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz) 158.5, 144.4-144.0 (m), 142.3-141.6 (m), 139.7-139.4 (m), 138.2-137.7 (m), 135.7-135.2 (m), 113.0-112.4 (m). <sup>19</sup>F (376 MHz) -139.3 (dtd, <sup>3</sup>J<sub>FF</sub> = 22 Hz, <sup>4</sup>J<sub>FF</sub> = 6.2 Hz, <sup>5</sup>J<sub>FF</sub> = 2.5 Hz), -151.7 (t, <sup>3</sup>J<sub>FF</sub> = 21.2 Hz), -159.5 (tdd, <sup>3</sup>J<sub>FF</sub> = 21.4 Hz, <sup>4</sup>J<sub>FF</sub> = 6.6, <sup>5</sup>J<sub>FF</sub> = 2.7 Hz). EM (IE) m/z 211 (M<sup>+</sup>). **5e** (50 mg, 90%); T<sub>f</sub> 154-156 °C. EM (IE) m/z 122 (M<sup>+</sup>). **5f** (51 mg, 91%); T<sub>f</sub> 130-132 °C. EM (IE) m/z 122 (M<sup>+</sup>). **5g** (39 mg, 70%); T<sub>f</sub> 106-108 °C. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ/ ppm) 8.62 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.11 (bs, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.97 (td, *J* = 7.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.64 (bs, 1H), 7.58 (ddd, *J* = 7.4 Hz, 4.7 Hz, 1.3 Hz, 1H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz) 166.0, 150.3, 148.4, 137.6, 126.4, 121.9. EM (IE) m/z 122 (M<sup>+</sup>).

**7.12 Procedimiento general para la síntesis de amidas aromáticas a partir de la hidratación de benzonitrilos con sustituyentes electrodonadores catalizada por 5.** En un tubo de Schlenk de 25 mL (Synthware Glass) se colocó *p*-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN, *p*-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN, o 2-CN-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>O (0.46 mmol), **5** (10 mg, 0.0184 mmol), H<sub>2</sub>O (2 mL, 111 mmol) y THF (1 mL). Se siguió el procedimiento descrito en la sección 7.11. **5h** (65 mg, 93%); T<sub>f</sub> 166-168 °C. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ/ ppm) 7.83 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 3.6 Hz, <sup>5</sup>J<sub>HH</sub> = 1.6 Hz, 2H), 7.70 (bs, 1H), 6.93 (bs, 1H), 6.87 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 3.6 Hz, <sup>5</sup>J<sub>HH</sub> = 1.6 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz) 167.8, 161.5, 129.2, 126.2, 112.9, 54.9. EM (IE) m/z 151 (M<sup>+</sup>). **5i** (56 mg, 90%); T<sub>f</sub> 160-162 °C. EM (IE) m/z 135 (M<sup>+</sup>). **5j** (47 mg, 93%); T<sub>f</sub> = 160-162 °C. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ/ ppm) 7.78 (s, 1H), 7.75 (bs,

1H), 7.36 (bs, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.58 (s, 1H).  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  (100 MHz) 159.4, 147.9, 144.9, 113.5, 111.7. EM (IE) m/z 111 ( $\text{M}^+$ ).

**7.13 Marcaje isotópico en la síntesis de benzamida (**5a**) a partir de la hidratación de PhCN catalizada por **5**.** En un tubo de Schlenk de 25 mL (Synthware Glass) se colocó PhCN (47.3 mg, 0.46 mmol), **5** (5 mg, 0.0092 mmol), D<sub>2</sub>O (2 mL, 100 mmol) y THF (1 mL). La mezcla se agitó durante 18 h dentro de un baño de aceite estabilizado a 100 °C. Enseguida se evaporó la mezcla de reacción a presión reducida y, sin exponer el remanente al aire, se introdujo a la caja de guantes en donde se disolvió en THF anhidro. Posteriormente se tomó una alícuota de 1  $\mu\text{L}$  y se inyectó al cromatógrafo de gases desde la caja de guantes. Por espectrometría de masas se comprobó la incorporación de deuterio en el producto **5a** [EM (IE) 121 { $\text{M}^+$  (100)}, 122 { $\text{M}+1$  (28)}, 123 { $\text{M}+2$  (3)}] (comparar con los datos de la sección 7.8). Finalmente, se siguió el procedimiento descrito en la sección 7.8 para la purificación de **5a** (8.3 mg, 15%).

**7.14 Marcaje isotópico en la síntesis de p-metoxibenzamida (**5h**) a partir de la hidratación de p-metoxibenzonitrilo catalizada por **5**.** En un tubo de Schlenk de 25 mL (Synthware Glass) se colocó p-metoxibenzonitrilo (61.2 mg, 0.46 mmol), **5** (5 mg, 0.0092 mmol, o 10 mg, 0.0184 mmol), D<sub>2</sub>O (2 mL, 100 mmol) y THF (1 mL). La mezcla se agitó durante 18 o 24 h dentro de un baño de aceite estabilizado a 100 °C. Enseguida se evaporó la mezcla de reacción a presión reducida y se expuso al aire el contenido remanente, el cual se analizó por CG-EM.

**7.15 Análisis por RMN  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$  del crudo de reacción obtenido a partir de la hidratación de PhCN catalizada por **5**.** En un tubo de Schlenk de 25 mL (Synthware Glass) se colocó benzonitrilo (47.3 mg, 0.46 mmol), **5** (5 mg, 0.0092 mmol), H<sub>2</sub>O (2 mL, 111 mmol) y THF (1 mL). La mezcla se agitó durante 18 h dentro de un baño de aceite estabilizado a 100 °C. Enseguida se evaporó la mezcla de reacción a presión reducida y, sin exponer el remanente al aire, se introdujo a la caja de guantes en donde se disolvió en THF-*d*<sub>8</sub> y se transfirió cuantitativamente a un tubo Wilmad® con válvula J. Young. Posteriormente se adquirió el espectro de RMN  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$  correspondiente a temperatura ambiente.

**7.16 Procedimiento general para la hidrogenación de benzonitrilo utilizando **5** como precursor catalítico.** En un reactor de acero inoxidable T316SS de 75 mL (Parr Instrument Company) se colocó benzonitrilo (19.4 mg, 0.18 mmol), **5** (3.1 mg, 0.0057 mmol), KO*t*Bu (2.1 mg, 0.019 mmol) y el

disolvente correspondiente, THF,  $^i$ PrOH o 2-BuOH (3 mL). El reactor se presurizó con 725, 500, 400, 300, 130, 100 o 60 psi de H<sub>2</sub> (Praxair 99.999%). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h, 16 h, 30 min o 15 min dentro de un baño de aceite estabilizado a un a temperatura 20 °C superior a la temperatura de reacción. Enseguida, el contenido del reactor se expuso al aire y se analizó una alícuota de 1  $\mu$ L del crudo o mezcla final de reacción por CG-EM.

**7.17 Hidrogenación de benzonitrilo catalizada por **5** para la obtención del clorhidrato de bencilamina (**5k**).** En un reactor de acero inoxidable T316SS de 75 mL (Parr Instrument Company) se colocó benzonitrilo (19.4 mg, 0.18 mmol), **5** (3.1 mg, 0.0057 mmol), KO*t*Bu (2.1 mg, 0.019 mmol) y 2-BuOH (3 mL). El reactor se presurizó con 100 psi de H<sub>2</sub> (Praxair 99.999%). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min dentro de un baño de aceite estabilizado a 110 °C (20 °C superior a la temperatura de reacción). Al terminar el tiempo de calentamiento, se expuso el contenido del reactor al aire y se analizó una alícuota de 1  $\mu$ L del crudo o mezcla final de reacción por CG-EM. Tras corroborar la presencia de bencilamina, se agregó 0.4 mL de una disolución de HCl 1M en MeOH y se evaporó a sequedad. El sólido remanente se lavó con hexano (3 x 2 mL) y acetato de etilo (3 x 1 mL). El producto se obtuvo como un polvo blanco. Se determinó 99% de pureza a partir del análisis por CG-EM de una disolución del polvo en MeOH. **5k** (25.1 mg, 93%). <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8.67 (bs, intercambia con D<sub>2</sub>O, 3H), 7.72-7.15 (m, 5H), 3.98 (bs, 2H). EM (IE) *m/z* 106 [M-1 (100)], 107 [M<sup>+</sup> (55)], 108 [M+1 (4)].

**7.18 Procedimiento general para la síntesis de aminas primarias a partir de nitrilos (hetero)aromáticos con sustituyentes electrodonadores (**5l-n**) y de nitrilos alifáticos (**5t, 5u**).** En un reactor de acero inoxidable T316SS de 75 mL (Parr Instrument Company) se colocó *p*-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN, *p*-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN, 2-CN-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>O, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>CN, o C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>CN (0.18 mmol), **5** (3.1 mg, 0.0057 mmol), KO*t*Bu (2.1 mg, 0.019 mmol) y 2-BuOH (3 mL). El reactor se presurizó con 100 psi de H<sub>2</sub> (Praxair 99.999%). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min dentro de un baño de aceite estabilizado a 110 °C (20 °C superior a la temperatura de reacción). Las mezclas de reacción se manipularon como se describe en el procedimiento para la síntesis del clorhidrato de bencilamina (**5k**). Los clorhidratos de amina correspondientes se obtuvieron como polvos blancos. **5l** (32.2 mg, 97%). <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O) 7.31 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.4 Hz, 2H-CH, Ar), 6.93 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.4 Hz, 2H-CH, Ar), 4.02 (s, 2H-CH<sub>2</sub>-), 3.73 (s, 3H<sub>MeO-</sub>). EM (IE) *m/z* 136 [M-1 (100)], 137 [M<sup>+</sup> (52)], 138 [M+1 (4)]. **5m** (28.2 mg, 95%). <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O) 7.27-7.20 (m, 4H-CH, Ar), 4.04 (s, 2H-CH<sub>2</sub>-), 2.25 (s, 3H<sub>Me-</sub>). EM (IE) *m/z* 120 [M-1 (100)], 121 [M<sup>+</sup> (49)], 122 [M+1 (5)]. **5n** (22.7 mg, 91%). <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O) 7.55 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 1.7 Hz, 1H-CH, Ar), 6.54 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.2 Hz, 1H-CH, Ar), 6.46 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 1.7 Hz, 1H-CH, Ar), 4.21 (s,

$2\text{H}_{-\text{CH}_2}$ ). EM (IE)  $m/z$  96 [M-1 (48)], 97 [ $\text{M}^+$  (100)], 98 [M+1 (7)]. **5t** (26.8 mg, 95%).  $^1\text{H}$  (300 MHz, D<sub>2</sub>O) 2.79 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H<sub>-CH<sub>2</sub></sub>), 1.69-1.53 (m, 6H<sub>-CH<sub>2</sub>-, Cy</sub>), 1.27-0.87 (m, 5H<sub>-CH<sub>2</sub>-, Cy</sub>). EM (IE)  $m/z$  112 [M-1 (3)], 113 [ $\text{M}^+$  (100)], 114 [M+1 (9)]. **5u** (19.1 mg, 83%).  $^1\text{H}$  (300 MHz, D<sub>2</sub>O) 3.06 (t,  $J_{\text{HH}} = 6.9$  Hz, 2H<sub>-CH<sub>2</sub></sub>), 1.52 (q,  $J_{\text{HH}} = 7.0$  Hz, 2H<sub>-CH<sub>2</sub></sub>), 0.74-0.64 (m, 1H<sub>-CH</sub>), 0.49-0.43 (m, 2H<sub>-CH<sub>2</sub></sub>), 0.08 (q,  $J_{\text{HH}} = 4.9$  Hz, 2H<sub>-CH<sub>2</sub></sub>). EM (IE)  $m/z$  84 [M-1 (100)], 85 [ $\text{M}^+$  (8)].

**7.19 Procedimiento general para la síntesis de aminas primarias a partir de nitrilos (hetero)aromáticos con sustituyentes electroatractores (**5p**, **5q**)**. En un reactor de acero inoxidable T316SS de 75 mL (Parr Instrument Company) se colocó *p*-CF<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN o 3-Cypy (0.18 mmol), **5** (3.1 mg, 0.0057 mmol), KO<sup>t</sup>Bu (2.1 mg, 0.018 mmol) y 2-BuOH (3 mL). El reactor se presurizó con 500 psi de H<sub>2</sub> (Praxair 99.999%). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min dentro de un baño de aceite estabilizado a 110 °C (20 °C superior a la temperatura de reacción). Las mezclas de reacción se manipularon como se describe en el procedimiento para la síntesis del clorhidrato de bencilamina (**5k**). Los clorhidratos de amina correspondientes se obtuvieron como polvos blancos. **5p** (38.0 mg, 94%).  $^1\text{H}$  (300 MHz, D<sub>2</sub>O) 7.68 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$  Hz, 2H<sub>-CH-, Ar</sub>), 7.51 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$  Hz, 2H<sub>-CH-, Ar</sub>), 4.16 (s, 2H<sub>-CH<sub>2</sub></sub>). EM (IE)  $m/z$  175 [M-1 (100)], 174 [ $\text{M}^+$  (54)], 175 [M+1 (4)]. **5q** (32.9 mg, 96%).  $^1\text{H}$  (300 MHz, D<sub>2</sub>O) 8.92 (s, 1H), 8.82 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 5.6$  Hz, 1H<sub>-CH, Py</sub>), 8.69 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ , 1H<sub>-CH, Py</sub>), 8.12 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 8.6$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 6.2$  Hz, 1H<sub>-CH, Py</sub>), 4.44 (s, 2H<sub>-CH<sub>2</sub></sub>). EM (IE)  $m/z$  107 [M-1 (100)], 108 [ $\text{M}^+$  (39)], 109 [M+1 (3)].

**7.20 Procedimiento general para la síntesis de diaminas primarias a partir de tereftalonitrilo (**5r**) y adiponitrilo (**5s**)**. En un reactor de acero inoxidable T316SS de 75 mL (Parr Instrument Company) se colocó tereftalonitrilo o adiponitrilo (0.18 mmol), **5** (3.1 mg, 0.0057 mmol), KO<sup>t</sup>Bu (2.1 mg, 0.018 mmol) y 2-BuOH (3 mL). El reactor se presurizó con 500 psi de H<sub>2</sub> (Praxair 99.999%). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min dentro de un baño de aceite estabilizado a 110 °C (20 °C superior a la temperatura de reacción). Enseguida, la mezcla final o crudo de reacción se expuso al aire y se agregó 0.6 mL de una disolución de HCl 1M en MeOH y se evaporó a sequedad. El sólido remanente se lavó con hexano (2 x 2/3 mL) y acetato de etilo (2 x 2/3 mL). Los clorhidratos de diamina se obtuvieron como polvos blancos. **5r** (39.4 mg, 98%).  $^1\text{H}$  (300 MHz, D<sub>2</sub>O) 7.41 (s, 1H<sub>-CH, Ar</sub>), 4.10 (s, 1H<sub>-CH<sub>2</sub></sub>). EM (IE)  $m/z$  135 [M-1 (100)], 136 [ $\text{M}^+$  (42)], 137 [M+1 (4)]. **5s** (19 mg, 53%).  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-*d*<sub>8</sub>) 8.16 (bs, 3H<sub>-NH<sub>3</sub>-</sub>), 2.73 (bs, 2H<sub>-CH<sub>2</sub></sub>), 1.56 (bs, 2H<sub>-CH<sub>2</sub></sub>), 1.30 (bs, 2H<sub>-CH<sub>2</sub></sub>). EM (IE)  $m/z$  98 [M-18 (34)], 99 [M-17 (83)], 100 [M-16 (100)], 101 [M-15 (7)].

*7.21 Caracterización mediante RMN de la mezcla de reacción modelo al finalizar la reacción de hidrogenación de benzonitrilo catalizada por **5**.* Se llevó a cabo un experimento típico de hidrogenación de benzonitrilo como se describe en el procedimiento para la síntesis del clorhidrato de la bencilamina (**5k**), pero en esta ocasión la mezcla de reacción no se expuso al aire al terminar el tiempo de calentamiento. En cambio, dicha mezcla se transfirió a un matraz de Schlenk (Synthware Glass) bajo atmósfera inerte. La mezcla se evaporó a presión reducida y el aceite café rojizo remanente se secó a vacío durante 6 h. Enseguida se agregó THF-*d*<sub>8</sub> para formar una disolución amarilla con un precipitado blanco. La disolución se transfirió a un tubo para RMN Wilmad® equipado con una válvula J. Young y se analizó por RMN <sup>1</sup>H y <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} a temperatura ambiente.

*7.22 Monitoreo mediante RMN de la reacción entre **5**, KO'Bu y 2-BuOH bajo presión atmósferica de H<sub>2</sub>.* En la caja de guantes, en un tubo para RMN Wilmad® equipado con una válvula J. Young se colocó una disolución en THF-*d*<sub>8</sub> de **5** (15 mg, 0.027 mmol), a la cual se le agregó KO'Bu (3.1 mg, 0.027 mmol) y 2-BuOH (2 mg, 0.027 mmol) para formar una disolución anaranjada con un precipitado blanco. Se analizó esta mezcla mediante RMN <sup>1</sup>H y <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} a temperatura ambiente. Enseguida, la mezcla de reacción se introdujo en un baño de acetona/N<sub>2</sub> y se expuso a 1 atm de H<sub>2</sub> (Praxair 99.999%) durante 3 min. Cuando la mezcla de reacción regresó a temperatura ambiente, ésta se agitó manualmente durante 3 min. Este procedimiento se repitió por triplicado antes de analizar mediante RMN <sup>1</sup>H y <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} a temperatura ambiente. A continuación la mezcla de reacción se introdujo en un baño de aceite estabilizado a 60 °C, primero durante 30 min y después durante 90 min. Se analizó la mezcla de reacción mediante RMN <sup>1</sup>H y <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} a temperatura ambiente después de cada intervalo de calentamiento.

*7.23 Prueba de la gota de mercurio para la reacción de hidrogenación de benzonitrilo catalizada por **5**.* Se llevó a cabo un experimento típico de hidrogenación de benzonitrilo como se describe en el procedimiento para la síntesis del clorhidrato de la bencilamina (**5k**), pero en esta ocasión se añadió mercurio (135 mg) a la mezcla de reacción antes de presurizar el reactor. El crudo de reacción se expuso al aire y se filtró para separar el mercurio al finalizar el tiempo de calentamiento. La obtención del clorhidrato de bencilamina se llevó a cabo como se ha descrito anteriormente. **5k** (25.8 mg, 93%).

*7.24 Prueba de TEMPO para la reacción de hidrogenación de benzonitrilo catalizada por **5**.* Se llevó a cabo un experimento típico de hidrogenación de benzonitrilo como se describe en el procedimiento para la síntesis del clorhidrato de la bencilamina (**5k**), pero en esta ocasión se añadió TEMPO (32.9

mg, 0.21 mmol) a la mezcla de reacción antes de presurizar el reactor. El crudo de reacción se expuso al aire y se analizó una alícuota de 1  $\mu$ L del mismo por CG-EM al finalizar el tiempo de calentamiento.

**7.25 Uso de los compuestos 4 y 6 como precursores catalíticos en la reacción de hidrogenación de benzonitrilo.** Se llevó a cabo un experimento típico de hidrogenación de benzonitrilo como se describe en el procedimiento para la síntesis del clorhidrato de la bencilamina (**5k**), pero en esta ocasión se utilizó **4** (2.3 mg, 0.0057 mmol) o **6** (3.7 mg, 0.0057 mmol) en lugar del precursor catalítico **5**. El crudo de reacción se expuso al aire y se analizó una alícuota de 1  $\mu$ L del mismo por CG-EM al finalizar el tiempo de calentamiento. En el caso del uso del compuesto **6**, el clorhidrato de bencilamina correspondiente se obtuvo como se ha descrito anteriormente. **5k** (24.9 mg, 92%).

**7.26 Síntesis del clorhidrato de bencilamina mediante hidrogenación de benzonitrilo por transferencia con 2-BuOH catalizada por 1 y posterior hidrólisis ácida con HCl.** En la caja de guantes se agregó una disolución de benzonitrilo (20 mg, 0.19 mmol) en 2-BuOH a una suspensión de **1** (2.8 mg, 0.0057 mmol) en 2-BuOH. Esta mezcla se agregó a una disolución de KO'Bu (2.2 mg, 0.019 mmol) en 2-BuOH y se agitó manualmente hasta formar una disolución ligeramente amarilla. Esta disolución se transfirió a un tubo de Schlenk (Synthware Glass) de 25 mL ( $V_{\text{total 2-BuOH}} = 3 \text{ mL}$ ). La mezcla de reacción se agitó magnéticamente dentro de un baño de aceite estabilizado a 100 °C durante 3 h. Enseguida, el contenido del matraz se expuso al aire y se filtró a través de una columna de Celita® 545 (Merck) para remover un precipitado blanco. Al filtrado se le agregó 0.4 mL de una disolución acuosa de HCl (1M) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad mediante calentamiento y el residuo sólido se lavó con hexanos (3 x 1 mL) y acetato de etilo (3 x 1 mL). El clorhidrato de bencilamina se obtuvo como un polvo blanco (26.8 mg, 96%). EM (IE):  $m/z$  106 [M-1 (100)], 107 [ $M^+$  (56)], 108 [M+1 (4)].

**7.27 Síntesis de los clorhidratos de amina 1b-e mediante hidrogenación de nitrilos por transferencia con 2-BuOH catalizada por 1 y posterior hidrólisis ácida con HCl.** En la caja de guantes se agregaron disoluciones de *p*-metoxibenzonitrilo (*p*-MeOB<sub>N</sub>, 25.3 mg, 0.19 mmol), *p*-tolunitrilo (*p*-MeBN) (22.3 mg, 0.19 mmol), 1-adamantanocarbonitrilo (1-AdCN, 31.3 mg, 0.19 mmol), o *p*-trifluorometilbenzonitrilo (*p*-CF<sub>3</sub>BN, 32.5 mg, 0.19 mmol) en 2-BuOH a suspensiones de **1** (2.8 mg, 5.7  $\mu$ mol para *p*-MeOB<sub>N</sub> y *p*-MeBN; 9.3 mg, 0.019 mmol para 1-AdCN; y 4.7 mg, 9.5  $\mu$ mol para *p*-CF<sub>3</sub>BN) en 2-BuOH. Cada mezcla se agregó a una disolución de KO'Bu (2.2 mg, 0.019 mmol para nitrilos aromáticos y 4.4 mg, 0.038 mmol para 1-AdCN) en 2-BuOH y se agitó manualmente hasta formar disoluciones ligeramente amarillas. Las disoluciones se transfirieron a tubos de Schlenk

(Synthware Glass) de 25 mL ( $V_{\text{total 2-BuOH}} = 3$  mL). Las mezclas de reacción se agitaron magnéticamente dentro de un baño de aceite estabilizado a 100 °C durante 3, 22 o 24 h. Enseguida, el contenido de cada matraz se expuso al aire y se filtró a través de una columna de Celita® 545 (Merck) para remover precipitados blancos. A cada filtrado se le agregó 0.4 mL de una disolución acuosa de HCl (1M) y se agitaron a temperatura ambiente durante 2 h en el caso de los nitrilos aromáticos, y durante una noche en el caso del nitrilo alifático. Las mezclas de reacción se evaporaron a sequedad mediante calentamiento y los residuos sólidos se lavaron con hexanos (3 x 1 mL) y acetato de etilo (3 x 1 mL). Los clorhidratos de amina correspondientes se obtuvieron como polvos blancos. **1b** (29.8, 89%). EM (IE):  $m/z$  136 [M-1 (100)], 137 [ $M^+$  (49)], 138 [M+1 (4)]. **1c** (22.3, 92%). EM (IE):  $m/z$  120 [M-1 (100)], 121 [ $M^+$  (42)], 122 [M+1 (4)]. **1d** (23.9, 61%). EM (IE):  $m/z$  164 [M-1 (11)], 165 [ $M^+$  (100)], 166 [M+1 (12)]. **1e** (15.7 mg, 39%). EM (IE):  $m/z$  174 [M-1 (100)], 175 [ $M^+$  (53)], 176 [M+1 (4)].

*7.28 Hidrogenación de valeronitrilo, ciclopropilacetonitrilo, ciclohexanocarbonitrilo y lauronitrilo por transferencia con 2-BuOH catalizada por 1.* En la caja de guantes se agregaron disoluciones de valeronitrilo (ValCN, 16.1 mg, 0.19 mmol), ciclopropilacetonitrilo (cPrMeCN, 15.4 mg, 0.19 mmol), ciclohexanocarbonitrilo (CyCN, 20.7 mg, 0.19 mmol), o lauronitrilo (LauCN, 34.5 mg, 0.19 mmol) en 2-BuOH a suspensiones de **1** (4.7 mg, 9.5  $\mu$ mol; y 9.3 mg, 0.019 mmol para CyCN) en 2-BuOH. Cada mezcla se agregó a una disolución de KO'Bu (2.2 mg, 0.019 mmol; and 4.4 mg, 0.038 mmol for CyCN) en 2-BuOH y se agitó manualmente hasta formar disoluciones ligeramente amarillas. Las disoluciones se transfirieron a tubos de Schlenk (Synthware Glass) de 25 mL ( $V_{\text{total 2-BuOH}} = 3$  mL). Las mezclas de reacción se agitaron magnéticamente dentro de un baño de aceite estabilizado a 100 °C durante 9 o 24 h. Enseguida, el contenido de cada matraz se expuso al aire y se filtró a través de una columna de Celita® 545 (Merck) para remover precipitados blancos. Se analizaron alícuotas de 1  $\mu$ L de cada filtrado mediante GC-EM para determinar la conversión del nitrilo y el rendimiento de cada producto de hidrogenación por transferencia a través de normalización de área. En el caso de estos sustratos no fue posible obtener los clorhidratos de amina correspondientes. Se presentan datos para las respectivas *N*-sec-butilidenalquilaminas. **1f** (93%) EM (IE):  $m/z$  140 [M-1 (100)], 141 [ $M^+$  (62)]. **1g** (93%) EM (IE):  $m/z$  138 [M-1 (100)], 139 [ $M^+$  (84)]. **1h** (79%) EM (IE):  $m/z$  166 [M-1 (100)], 167 [ $M^+$  (94)], 168 [M+1 (12)]. **1i** (57%) EM (IE):  $m/z$  238 [M-1 (100)], 239 [ $M^+$  (78)], 240 [M+1 (17)].

## 8. Referencias

- 
- <sup>1</sup> (a) Bullock, R. M. *Catalysis Without Precious Metals*; Wiley-VCH: Weinheim, 2010. (b) Chirik, P.; Morris, R. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 2495-2495.
- <sup>2</sup> (a) Valyaeb, D. A.; Lavigne, G.; Lugan, N. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *308*, 191-235. (b) Carney, J. R.; Dillon, B. R.; Thomas, S. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *3912*-3929. (c) Liu, W.; Ackermann, L. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 3743-3752. (d) Maji, B.; Barman, M. K. *Synthesis* **2017**, *49*, 3377-3393. (e) Garbe, M.; Junge, K.; Beller, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *4344*-4362. (f) Kallmeier, F.; Kempe, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 46-60. (g) Gorgas, N.; Kirchner, K. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1558-1569. (h) Mukherjee, A.; Milstein, D. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 11435-11469. (i) Filonenko, G. A.; van Putten, R.; Hensen, E. J.; Pidko, E. A. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 1459-1483. (j) Hu, Y.; Zhou, B.; Wang, C. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 816-827. (k) Waiba, S.; Barman, M. K.; Maji, B. *Synlett* **2019**, *30*, 12-20.
- <sup>3</sup> Alig, L.; Fritz, M.; Schneider, S. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 2681-2751.
- <sup>4</sup> Mukherjee, A.; Nerush, A.; Leitus, G.; Shimon, L. J. W.; Ben David, Y.; Espinosa Jalapa, N. A.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 4298-4301.
- <sup>5</sup> Milstein, D.; Vogt, M.; Mukherjee, A.; Espinosa-Jalapa, N. A.; Chakraborty, S.; Nerush, A. PCT Int. Appl. WO 2017/137984 A1, August 17, 2017.
- <sup>6</sup> Garduño, J. A.; Arévalo, A.; Flores-Alamo, M.; García, J. J. *Catal. Sci. Technol.* **2018**, *8*, 2606-2616.
- <sup>7</sup> Garduño, J. A.; García, J. J. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 392-401.
- <sup>8</sup> Garduño, J. A.; Flores-Alamo, M.; García, J. J. *ChemCatChem* **2019**, *11*, 5330-5338.
- <sup>9</sup> (a) Michelin, R. A.; Mozzon, M.; Bertani, R. *Coord. Chem. Rev.* **1996**, *147*, 299-338. (b) Kukushkin, V. A.; Bokach, N. A. *Russian Chem. Rev.* **2005**, *74*, 153-170. (c) Kukushkin, V. Y.; Pombeiro, A. J. L. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1771-1802.
- <sup>10</sup> (a) Bagal, D. B.; Bhanage, B. M. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 883-900. (b) Gomez, S.; Peters, J. A.; Maschmeyer, T. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 1037-1057.
- <sup>11</sup> (a) Ren, R.; Wu, Z.; Xu, Y.; Zhu, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 2866-2869. (b) Zhou, B.; Hu, Y.; Wang, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13659-13663. (c) Ma, X.; He, Y.; Wang, P.; Lu, M. *Appl. Organometal. Chem.* **2012**, *26*, 377-382. (d) Yang, X.; Jin, X.; Wang, C. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2436-2442. (e) Zhang, Y.; Dong, J.; Liu, L.; Liu, L.; Zhou, Y.; Yin, S.-F. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 2897-2901.
- <sup>12</sup> Elangovan, S.; Topf, C.; Fischer, S.; Jiao, H.; Spannenberg, A.; Baumann, W.; Ludwig, R.; Junge, K.; Beller, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8809-8814.
- <sup>13</sup> Nerush, A.; Vogt, M.; Gellrich, U.; Leitus, G.; Ben-David, Y.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6985-6997.
- <sup>14</sup> (a) Chakraborty, S.; Das, U. K.; Ben-David, Y.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 11710-11713. (b) Luque-Urrutia, J. A.; Solà, M.; Milstein, D.; Poater, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 2398-

- 
2403. (c) Lu, Y.; Zhao, R.; Guo, J.; Liu, Z.; Menberu, W.; Wang, Z.-X. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 3939-3949. (d) Das, K.; Mondal, A.; Pal, D.; Srimani, D. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3223-3227.
- <sup>15</sup> (a) Jana, A.; Reddy, C. B.; Maji, B. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 9226-9231. (b) Borghs, J. C.; Tran, M. A.; Sklyaruk, J.; Rueping, M.; El-Sepelgy, O. *J. Org. Chem.* **2019** DOI: 10.1021/acs.joc.9b00792.
- <sup>16</sup> (a) Reimann, R. H.; Singleton, E. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *38*, 113-119. (b) Connor, J. A.; Hudson, G. A. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *73*, 351-358. (c) Kraihanzel, C. S.; Maples, P. K. *J. Organomet. Chem.* **1976**, *117*, 159-170. (d) Carriedo, G. A.; Riera, V. *J. Organomet. Chem.* **1981**, *205*, 371-379. (e) Tyler, D. R.; Goldman, A. S. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *311*, 349-355. (f) Mandal, S. K.; Ho, D. M.; Orchin, M. *Polyhedron* **1992**, *11*, 2055-2063. (g) Mandal, S. K.; Feldman, J.; Orchin, M. *J. Coord. Chem.* **1994**, *33*, 219-221. (h) Li, G. Q.; Orchin, M. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *535*, 43-47. (i) Li, G. Q.; Feldman, J.; Krause, J. A.; Orchin, M. *Polyhedron* **1997**, *16*, 2041-2045. (j) Orchin, M.; Mandal, S. K.; Feldman, J. *Inorg. Synth.* **1998**, *32*, 298-302. (k) Becker, T. M.; Krause-Bauer, J. A.; Homrighausen, C. L.; Orchin, M. *Polyhedron* **1999**, *18*, 2563-2571. (l) O'keiffe, L. K. S.; Mitchel, A. C.; Becker, T. M.; Ho, D. M.; Mandal, S. K. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *613*, 13-18. (m) Becker, T. M.; Krause-Bauer, J. A.; Homrighausen, C. L.; Orchin, M. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *602*, 97-104. (n) Becker, T. M.; Krause-Bauer, J. A.; Del Bene, J. E.; Orchin, M. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *629*, 165-170. (o) Ault, B. S.; Becker, T. M.; Li, G. Q.; Orchin, M. *Spectrochim. Acta, Part A* **2004**, *60*, 2567-2572 (p) Pereira, C.; Ferreira, H. G.; Schultz, M. S.; Milanez, J.; Izidoro, M.; Leme, P. C.; Santos, R. H. A.; Gambardella, M. T. P.; Castellano, E. E.; Lima-Neto, B. S.; Carlos, R. M. *Inorg. Chim. Acta* **2005**, *358*, 3735-3744. (q) Ettireddy, P. R.; Orchin, M. *Polyhedron* **2006**, *25*, 1147-1156.
- <sup>17</sup> (a) Weber, S.; Stöger, B.; Kirchner, K. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7212-7215. (b) Weber, S.; Veiro, L. F.; Kirchner, K. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, DOI: 10.1002/adsc.201901040. (c) Weber, S.; Stöger, B.; Veiro, L. F.; Kirchner, K. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 9715-9720.
- <sup>18</sup> Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1986**, 2017
- <sup>19</sup> García Alonso, F. *Organometallics* **1992**, *11*, 801
- <sup>20</sup> *The amide linkage: selected structural aspects in chemistry, biochemistry, and materials science*, ed. A. Greenberg, C. M. Breneman and J. F. Liebman, Wiley, New York, 2000.
- <sup>21</sup> Allen, C. L.; Williams, J. M. *J. Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3405-3415.
- <sup>22</sup> Prasad, S.; Bhalla, T. C. *Biotechnol. Adv.* **2010**, *28*, 725-741.
- <sup>23</sup> Ver por ejemplo: (a) Ahmed, T. J.; Knapp, S. M. M.; Tyler, D. R. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 949-974. (b) García-Álvarez, R.; Crochet, P.; Cadierno, V. *Green Chem.* **2013**, *15*, 46-66. (c) García-Álvarez, R.; Francos, J.; Tomás-Mendivil, E.; Crochet, P.; Cadierno, V. *J. Organomet. Chem.* **2014**, *771*, 93-104.
- <sup>24</sup> (a) Ghaffar, T.; Parkins, A. W. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8657-8660. (b) Parkins, A. W.; Ghaffar, T. WO1996030379, **1996**. (c) Ghaffar, T.; Parkins, A. W. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2000**, *160*, 249-261. (d) Parkins, A. W. *Platinum Metals Rev.* **1996**, *40*, 169-174.
- <sup>25</sup> (a) Zhang, S.; Xu, H.; Lou, C.; Senan, A. M.; Chen, Z.; Yin, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *14*, 1870-1875. (b) Rong, M. K.; van Duin, K.; van Dijk, K.; de Pater, J. J. M.; Deelman, Berth-Jan, Nieger, M.; Ehlers, A. W.; Slootweg, J. C.; Lammertsma, K. *Organometallics* **2017**, *36*, 1079-1090. (c) González-Fernández, R.; Crochet, P.; Cadierno, V.; Menéndez, M. I.; López, R. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 15210-15221.
- <sup>26</sup> (a) Battilocchio, C.; Hawkins, J. M.; Ley, S. V. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1060-1063. (b) Battilocchio, C.; Lau, S.-H.; Hawkins J. M.; Ley, S. V. *Org. Synth.* **2017**, *94*, 34-45.

- 
- <sup>27</sup> Anderson, N. H.; Boncella, J. M.; Tondreau, A. M. *Organometallics* **2018**, *37*, 4675-4684.
- <sup>28</sup> (a) Roose, P.; Eller, K.; Henkes, E.; Rossbacher, R.; Höke, H. Amines, Aliphatic. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2015. DOI: 10.1002/14356007.a02\_001.pub2. (b) Heuer, L. Benzylamine. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2006. DOI: 10.1002/14356007.a04\_009.pub2. (c) Herzog, B. D. Smiley, R. A. Hexamethylenediamine. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2012. DOI: 10.1002/14356007.a12\_629.pub2.
- <sup>29</sup> (a) De Bellefon, C.; Fouilloux, P. *Catal. Rev.* **1994**, *36*, 459-506. (b) Blaser, H.-U.; Malan, C.; Pugin, B.; Spindler, F.; Steiner, H.; Studer, M. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 103-151. (c) Werkmeister, S.; Junge, K.; Beller, M. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 289-302.
- <sup>30</sup> Von Braun, J.; Blessing, G.; Zobel, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1923**, *56*, 1988-2001.
- <sup>31</sup> Kindler, K.; Hesse, F. *Arch. Pharm.* **1933**, *271*, 439-445.
- <sup>32</sup> Greenfield, H. *Ind. Eng. Chem., Prod. Res. Dev.* **1967**, *6*, 142-144.
- <sup>33</sup> Bornschein, C.; Werkmeister, S.; Wendt, B.; Jiao, H.; Alberico, E.; Baumann, W.; Junge, H.; Junge, K.; Beller, M. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 4111.
- <sup>34</sup> Mukherjee, A.; Srimani, D.; Chakraborty, S.; Ben-David, Y.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8888-8891.
- <sup>35</sup> Lange, S.; Elangovan, S.; Cordes, C.; Spannenberg, A.; Jiao, H.; Junge, H.; Bachmann, S.; Scalone, M.; Topf, C.; Junge, K.; Beller, M. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 4768-4772.
- <sup>36</sup> Chakraborty, S.; Leitus, G.; Milstein, D. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 1812-1815.
- <sup>37</sup> Adam, R.; Bheeter, C. B.; Cabrero-Antonio, J. R.; Junge, K.; Jackstell, R.; Beller, M. *ChemSusChem* **2017**, *10*, 842-846.
- <sup>38</sup> Tokmic, K.; Jackson, B. J.; Salazar, A.; Woods, T. J.; Fout, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 13554-13561.
- <sup>39</sup> (a) P. Häussinger, R. Lohmüller, A. M. Watson, Hydrogen 2. Production. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2011; DOI: 10.1002/14356007.o13\_o03. (b) D. Wang, D. Astruc, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 6621-6686.
- <sup>40</sup> Brown, G. R.; Foubister, A. *J. Synthesis* **1982**, *12*, 1036-1037.
- <sup>41</sup> (a) Mebane, R. C.; Jensen, D. R.; Rickerd, K. R.; Gross, B. H. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 3373-3379. (b) Chen, X.; Zhou, S.; Qian, C. *ARKIVOC* **2012**, *viii*, 128-136.
- <sup>42</sup> (a) Vilches-Herrera, M.; Werkmeister, S.; Junge, K.; Börner, A.; Beller, M. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 629-632. (b) Liu, L.; Li, J.; Ai, Y.; Liu, Y.; Xiong, J.; Wang, H.; Qiao, Y.; Liu, W.; Tan, S.; Feng, S.; Wang, K.; Sun, H.; Liang, Q. *Green. Chem.* **2019**, *21*, 1390-1395.
- <sup>43</sup> (a) Göksu, H.; Ho, S. F.; Metin, Ö.; Korkmaz, K.; Mendoza-García, A.; Gürtekin, M. S.; Sun, S. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 1777-1782. (b) Liu, L.; Liu, Y.; Ai, Y.; Li, J.; Zhou, J.; Fan, Z.; Bao, H.; Jiang, R.; Hu, Z.; Wang, J.; Jing, K.; Wang, Y.; Liang, Q.; Sun, H. *iScience* **2018**, *8*, 61-73.
- <sup>44</sup> Long, J.; Shen, K.; Li, Y. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 275-284.
- <sup>45</sup> (a) Werkmeister, S.; Bornschein, C.; Junge, K.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4437-4440. (b) Werkmeister, S.; Bornschein, C.; Junge, K.; Beller, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 3671-3674.
- <sup>46</sup> Shao, Z.; Fu, S.; Wei, M.; Zhou, Z.; Liu, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 14653-14657.
- <sup>47</sup> (a) Mai, V. H.; Nikonov, G. I. *Organometallics* **2016**, *35*, 943-949. (b) Alshakova, I. D.; Gabidullin, B.; Nikonov, G. I. *ChemCatChem.* **2018**, *10*, 4860-4869. (c) Mai, V. H.; Lee, S. H.; Nikonov, G. I. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 7751-7757.

- 
- <sup>48</sup> Brzozowska, A.; Azofra, L. M.; Zubar, V.; Atodiresei, I.; Cavallo, L.; Rueping, M.; El-Sepelgy, O. *ACS. Catal.* **2018**, *8*, 4103-4109.
- <sup>49</sup> (a) Demmans, K. Z.; Olson, M. E.; Morris, R. H. *Organometallics* **2018**, *37*, 4608-4618.
- <sup>50</sup> (a) Shvydkiy, N. V.; Vyhivskyi, O.; Nelyubina, Y. V.; Perekalin, D. S. *ChemCatChem* **2019**, *11*, 1602-1605. (b) Schneekönig, J.; Junge, K.; Beller, M. *Synlett* **2019**, *30*, 503-507.
- <sup>51</sup> (a) Bruneau-Voisine, A.; Wang, D.; Dorcet, V.; Roisnel, T.; Darcel, C.; Sortais, J.-B. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3656-3659. (b) Ferraté-Martínez, O.; Werlé, C.; Franciò, G.; Leitner, W. *ChemCatChem* **2018**, *10*, 4514-4518. (c) Ganguli, K.; Shee, S.; Panja, D.; Kundu, S. *Dalton. Trans.* **2019** DOI 10.1039/c8dt05001e. (d) Dubey, A.; Rahaman, S. M. W.; Fayzullin, R. R.; Khusnutdinova. *ChemCatChem* DOI 10.1002/cctc.201900358.
- <sup>52</sup> Wei, D.; Bruneau-Voisine, A.; Dubois, M.; Bastin, S.; Sortais, J.-B. *ChemCatChem* DOI 10.1002/cctc.201900314.
- <sup>53</sup> Connor, J. A.; Hudson, G. A. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *73*, 351-358.
- <sup>54</sup> Reimann, R. H.; Singleton, E. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *38*, 113-119.
- <sup>55</sup> Pereira, C.; Ferreira, H. G.; Schultz, M. S.; Milanez, J.; Izidoro, M.; Leme, P. C.; Santos, R. H. A.; Gambardella, M. T. P.; Castellano, E. E.; Lima-Neto, B.; Carlos, R. M. *Inorg. Chim. Acta* **2005**, *358*, 3735-3744.
- <sup>56</sup> K. Nakamoto. *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*. 4a ed. 1986.
- <sup>57</sup> Ault, B.S.; Becker, T. M.; Li, G. Q.; Orchin, M. *Spect. Chim. Acta Part A* **2004**, *60*, 2567-2572.
- <sup>58</sup> Van Putten, R.; Uslamin, E. A.; Garbe, M.; Liu, C.; Gonzalez-de-Castro, A.; Lutz, M.; Junge, K.; Hensen, E. J. M.; Beller, M.; Lefort, L.; Pidko, E. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 7531-7534; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 7639-7642.
- <sup>59</sup> (a) O'keiffe, L. S.; Mitchel, A. C.; Becker, T. M.; Ho, D. M.; Mandal, S. K. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *613*, 13-18. (b) Orchin, M.; Mandal, S. K.; Feldman, J. *Inorg. Synth.* **1998**, *32*, 298-302.
- <sup>60</sup> Becker, T. A.; Krause Bauer, J. A.; Homrighausen, C. L.; Orchin, M. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *602*, 97-104.
- <sup>61</sup> Carriedo, G. A.; Riera, V. *J. Organomet. Chem.* **1981**, *205*, 371-379.
- <sup>62</sup> Jensen, C. M.; Troglar, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 723-729.
- <sup>63</sup> Para mayor información sobre las propiedades coordinantes de las amidas ver: Sigel, H.; Martin, R. B. *Chem. Rev.* **1982**, *82*, 385-426.
- <sup>64</sup> Fulmer, G. R.; Miller, A. J. M.; Sherden, N. H.; Gottlieb, H. E.; Nudelman, A.; Stoltz, B. M.; Bercaw, J. E.; Goldberg, K. I. *Organometallics* **2010**, *29*, 2176-2179.
- <sup>65</sup> Cloke, F. G. N.; Gibson, V. C.; Green, M. L. H.; Mtetwa, V. S. B.; Prout, K. J. *Chem. Soc., Dalton Trans.* **1988**, 2227-2229.
- <sup>66</sup> Liu, K. T.; Shih, M. H.; Huang, H. W.; Hu, C. J. *Synthesis* **1988**, 715.

# ANEXO

## Índice

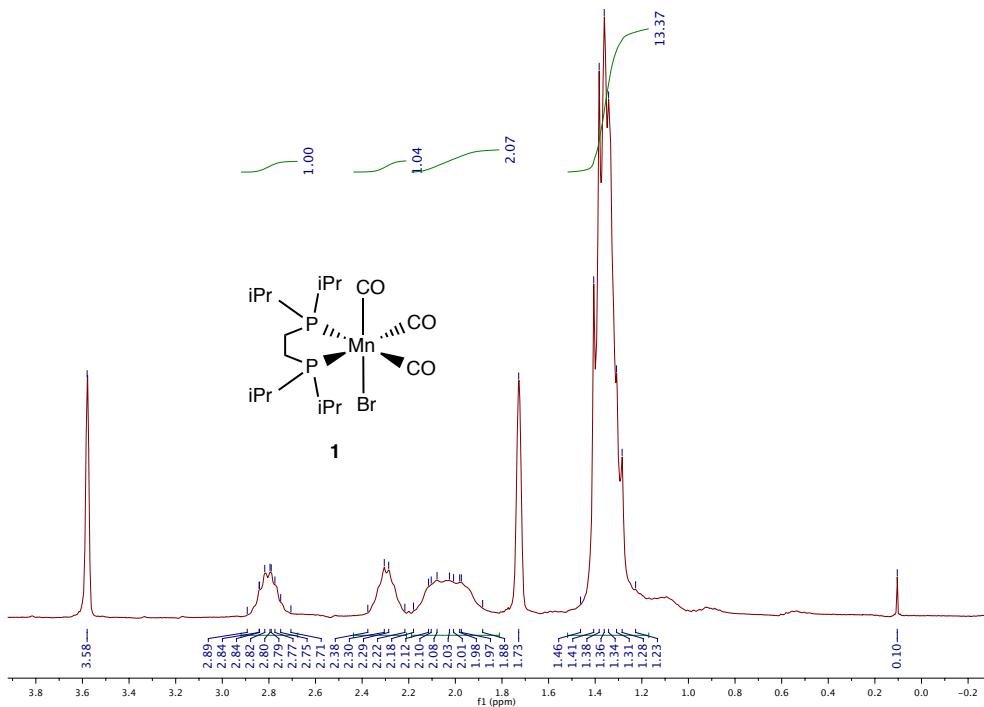
### ANEXO 1. Caracterización de compuestos de Mn y productos de las reacciones catalíticas.

<b>A1.1</b> Espectros de RMN y FTIR de los compuestos <b>1-6</b> .....	A2
<b>A1.2</b> Datos cristalográficos de <i>fac</i> -[(CO) <sub>3</sub> Mn(dippe)(Br)] ( <b>1</b> ).....	A16
<b>A1.3</b> Datos cristalográficos de <i>fac</i> -[(CO) <sub>3</sub> Mn(dippe)(OTf)] ( <b>5</b> ).....	A18
<b>A1.4</b> Espectros de RMN y masas de las amidas <b>5a-j</b> .....	A19
<b>A1.5</b> Espectros de RMN y masas de los clorhidratos de amina <b>5k-u</b> .....	A33
<b>A1.6</b> Cromatogramas y espectros de masas de los clorhidratos de amina <b>1a-e</b> .....	A43
<b>A1.7</b> Cromatogramas y espectros de masas de las <i>N</i> -sec-butilidenalquilaminas <b>1f-i</b> .....	A58
<b>A1.8</b> Espectros de RMN, masas y cromatogramas misceláneos.....	A62

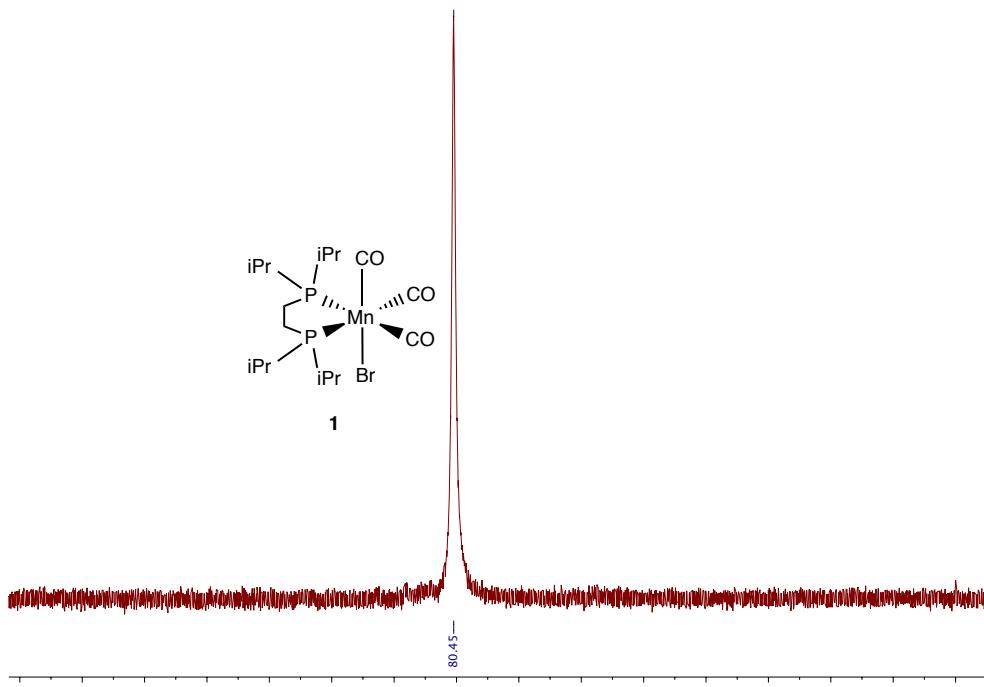
### ANEXO 2. Publicaciones derivadas del trabajo doctoral.

<b>A2.1</b> Carteles presentados en congresos internacionales.....	A68
<b>A2.1.1</b> Catalytic Hydration of Nitriles with Organometallic Manganese Compounds....	A68
<b>A2.1.2</b> Non-Pincer Mn(I) Organometallics for the Catalytic Hydrogenation of Nitriles..	A69
<b>A2.1.3</b> Manganese-catalyzed transfer hydrogenation of nitriles with secondary alcohols as the hydrogen source.....	A70
<b>A2.2</b> Artículos publicados en revistas arbitradas.....	A70
<b>A2.2.1</b> Mn(I) organometallics containing the <i>i</i> Pr <sub>2</sub> P(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> P <i>i</i> Pr <sub>2</sub> ligand for the catalytic hydration of aromatic nitriles.	
<b>A2.2.2</b> Non-pincer Mn(I) organometallics for the selective catalytic hydrogenation of nitriles to primary amines.	
<b>A2.2.3</b> Manganese-Catalyzed Transfer Hydrogenation of Nitriles with 2-Butanol as the Hydrogen Source.	

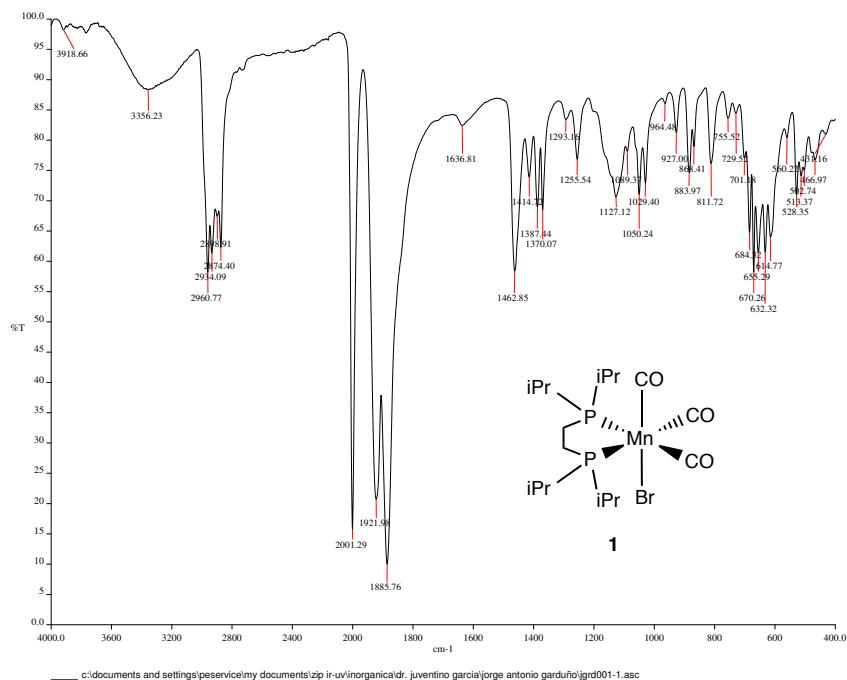
**Caracterización de *fac*-[ $(CO)_3Mn(dippe)(Br)$ ] (1).**



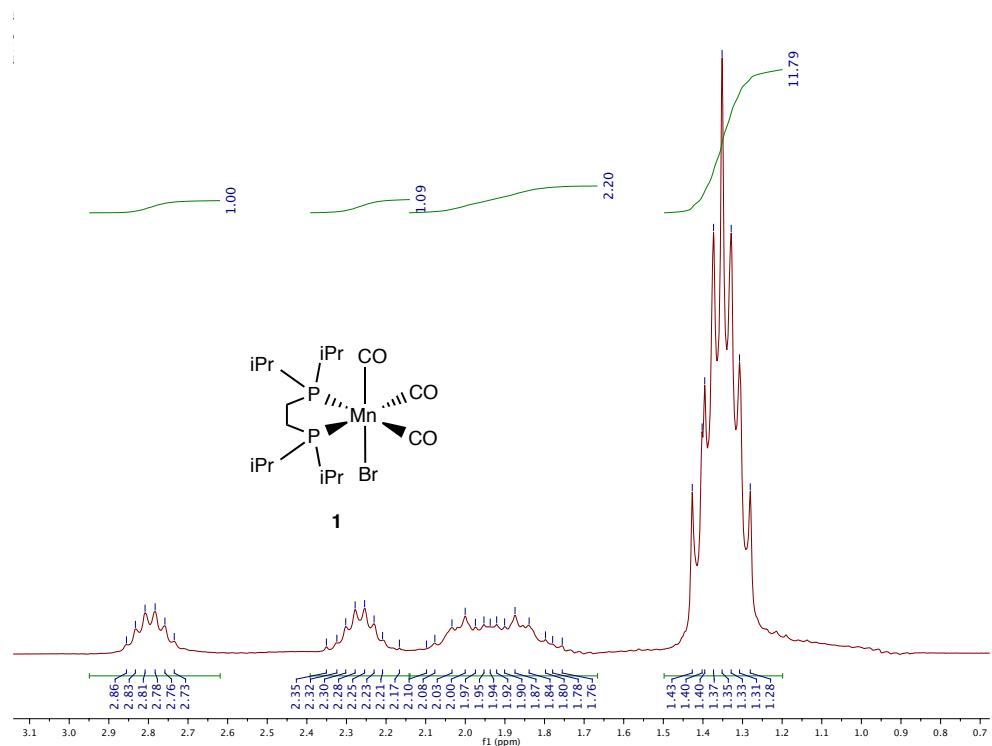
**Figura A1.** Espectro de RMN  $^1H$  (300 MHz, THF- $d_8$ ) del compuesto 1.



**Figura A2.** Espectro de RMN  $^{31}P\{^1H\}$  (121 MHz, THF- $d_8$ ) del compuesto 1.

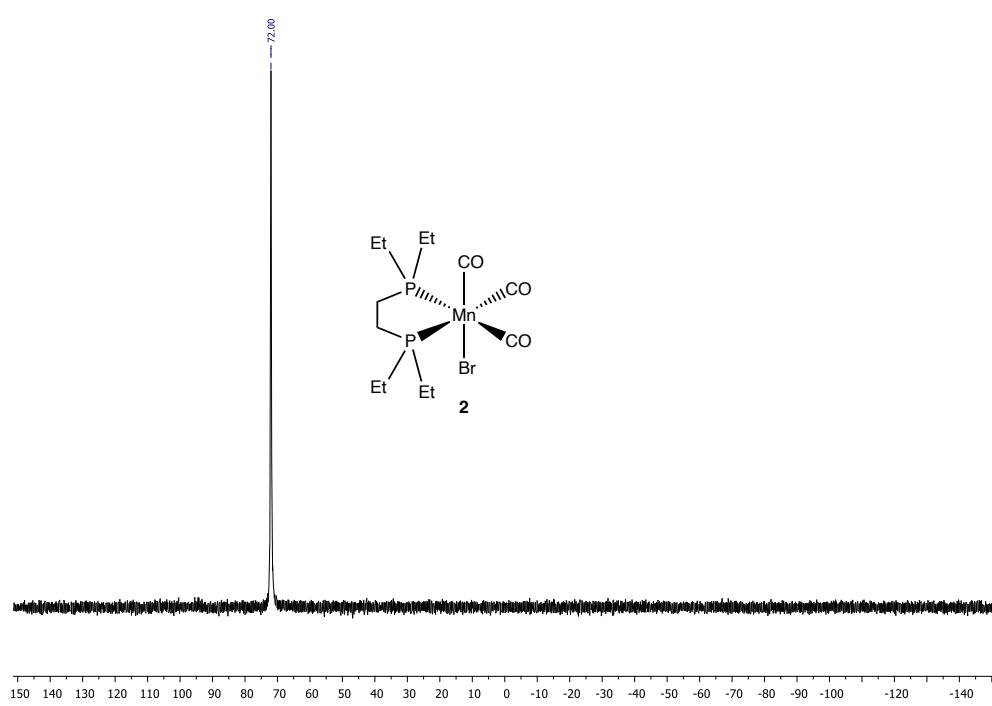
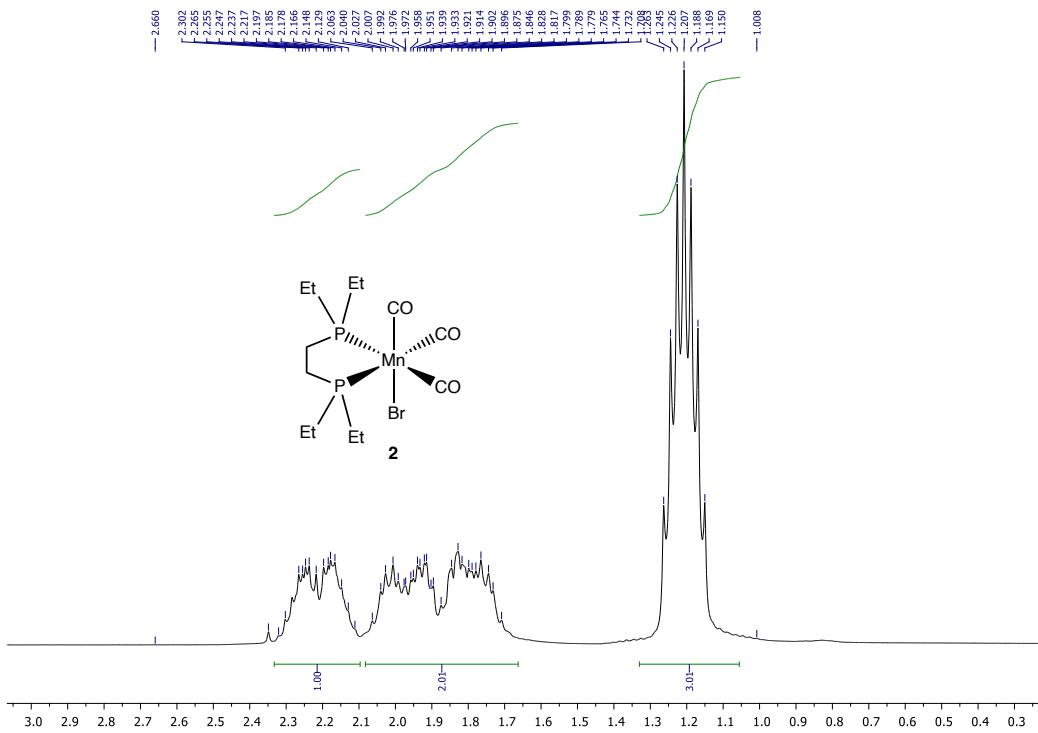


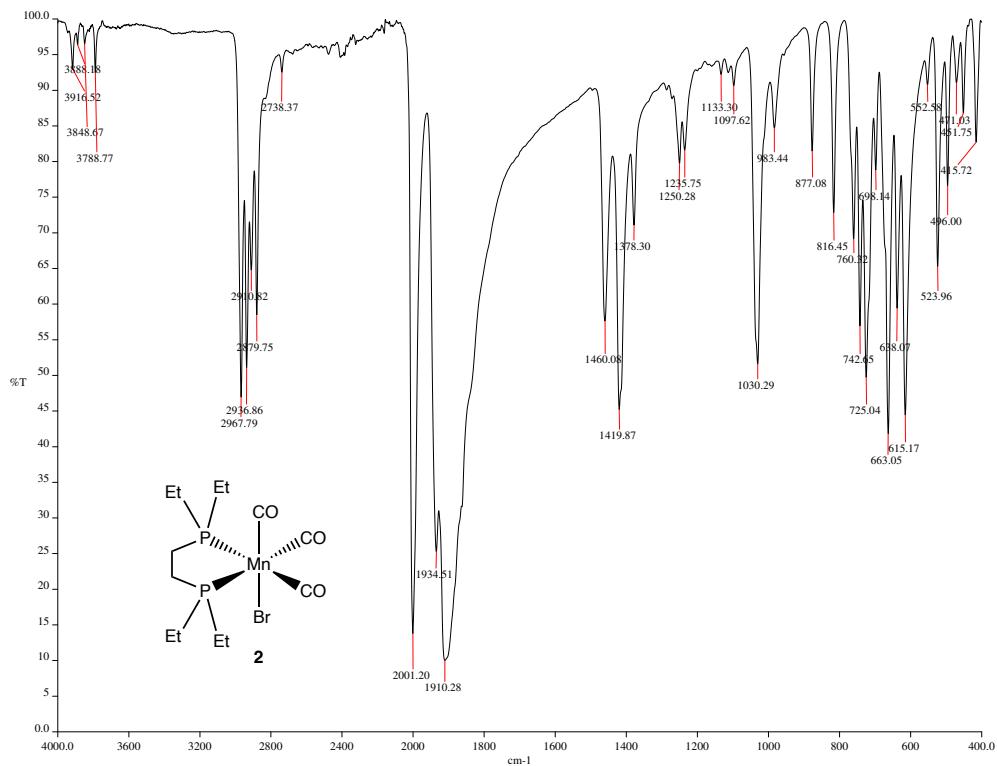
**Figura A3.** Espectro de FTIR (ATR) del compuesto 1.



**Figura A4.** Espectro de <sup>1</sup>H NMR (300 MHz) de una disolución de **1** en CDCl<sub>3</sub> expuesto al aire durante una semana.

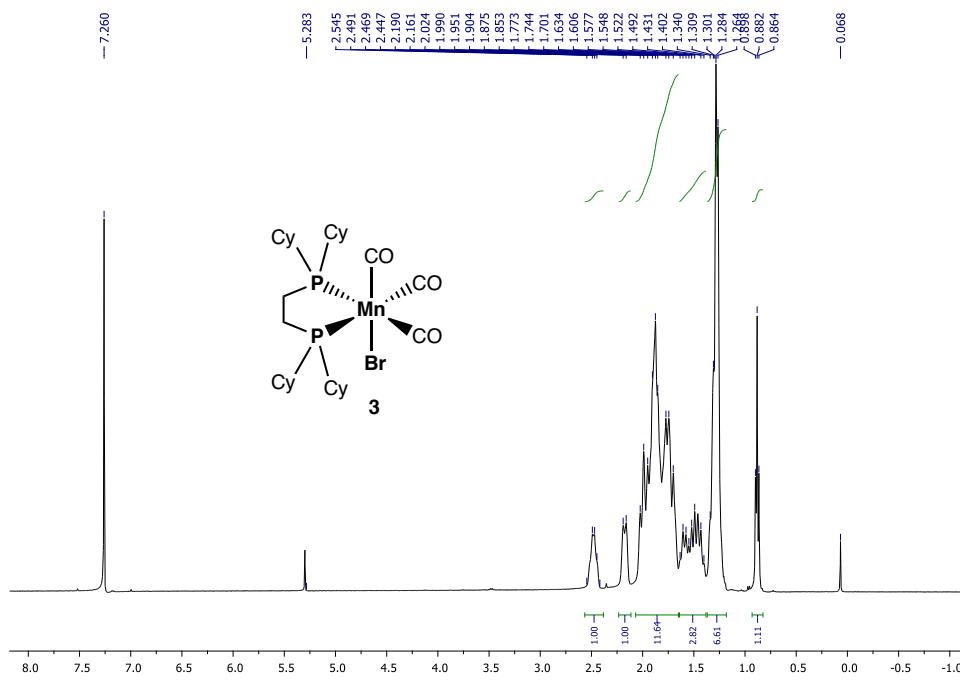
### Caracterización de *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(depe)(Br)] (2)



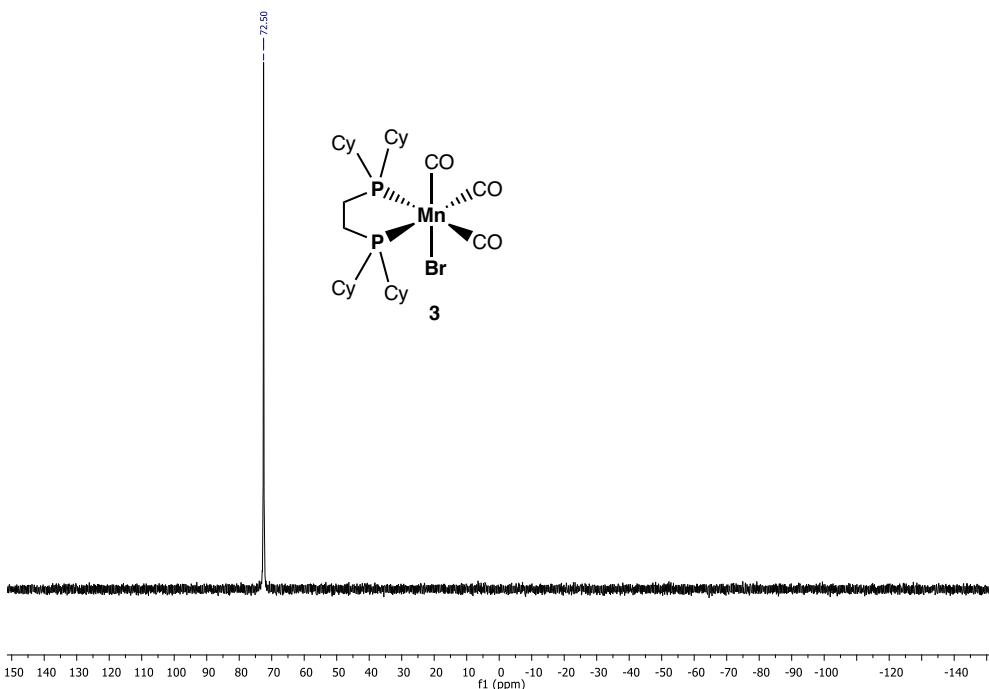


**Figura A7.** Espectro de FTIR (ATR) del compuesto **2**.

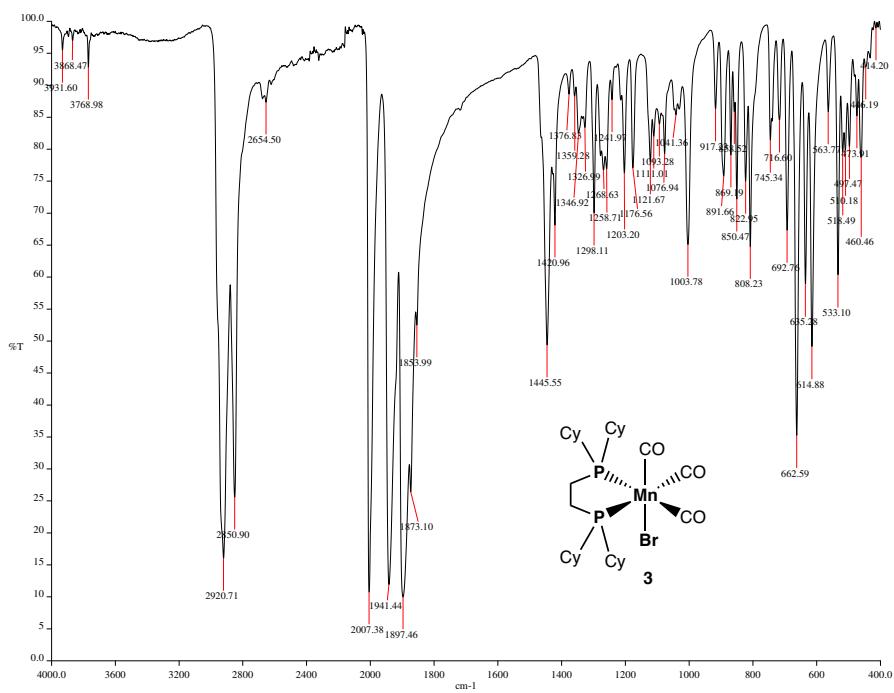
#### Caracterización de *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dcpe)(Br)] (3)



**Figura A8.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>) del compuesto **3**.

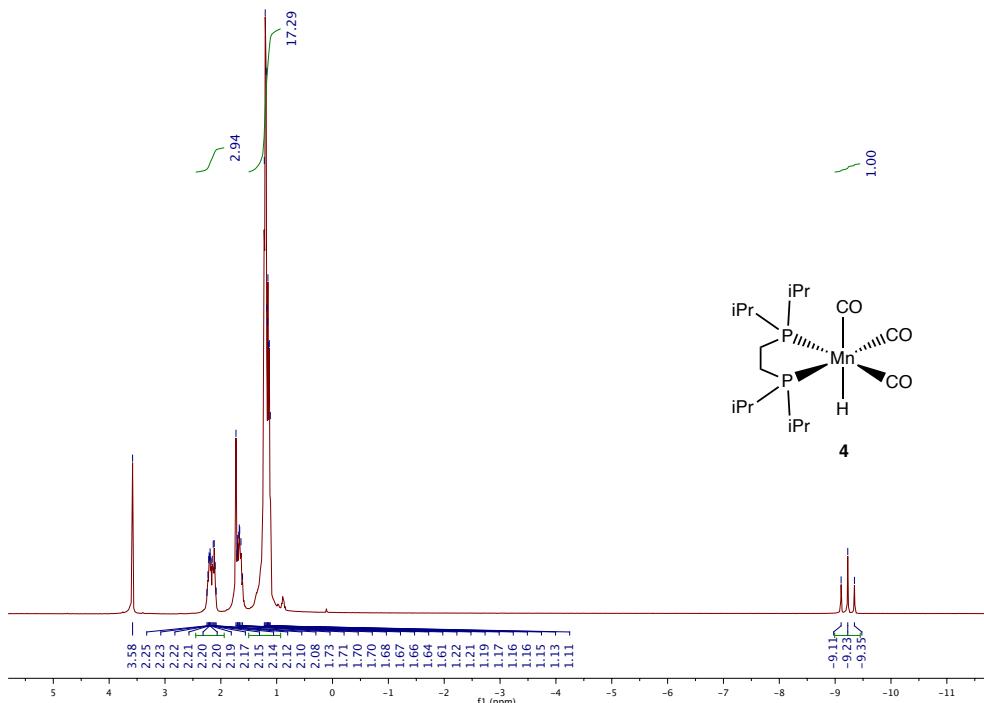


**Figura A9.** Espectro de RMN  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$  (162 MHz, THF- $d_8$ ) del compuesto 3.

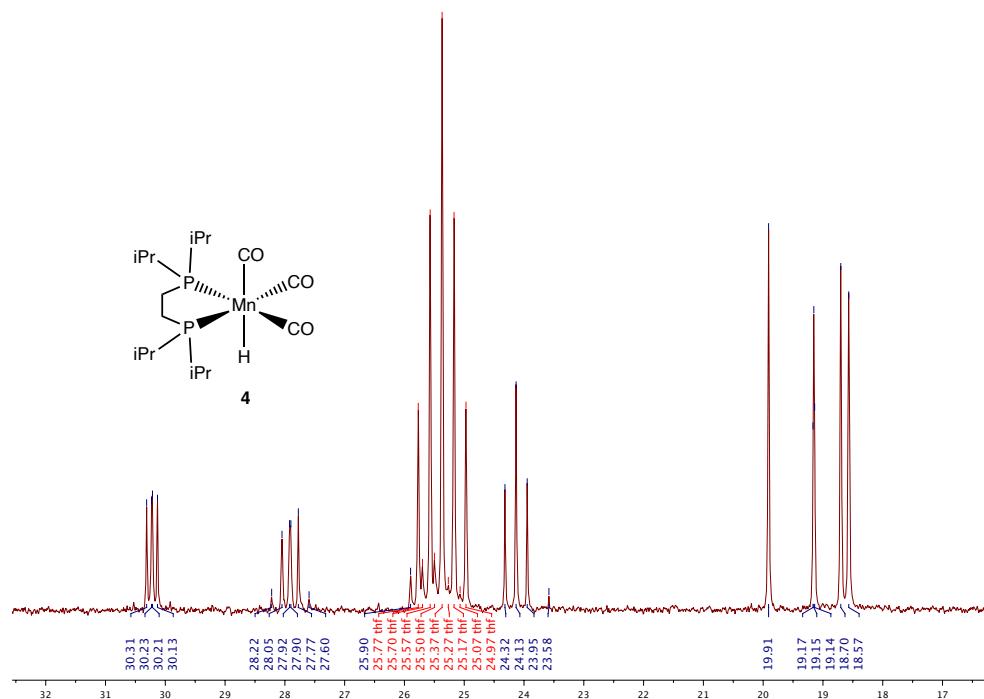


**Figura A10.** Espectro de FTIR (ATR) del compuesto 3.

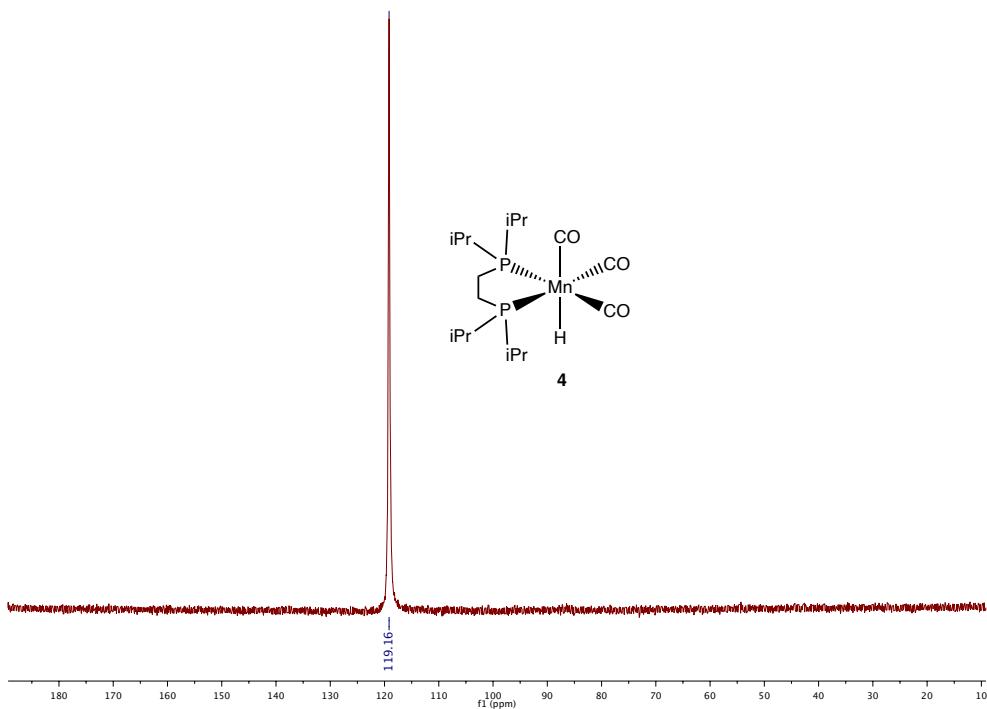
**Caracterización de *fac*-[ $(CO)_3Mn(dippe)(H)$ ] (4)**



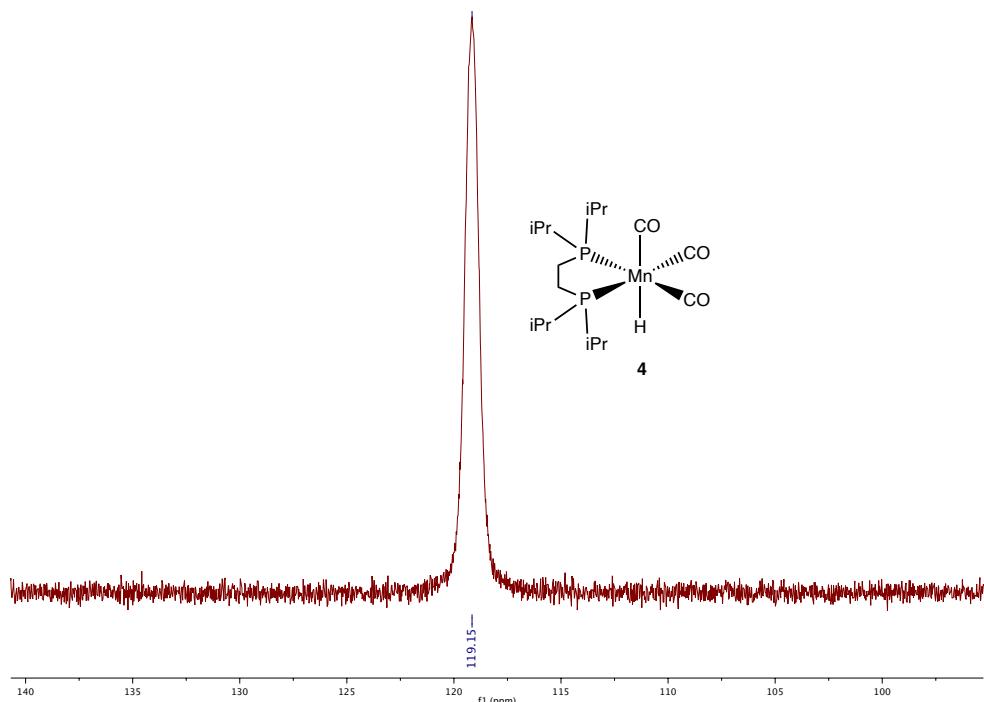
**Figura A11.** Espectro de RMN  $^1H$  (400 MHz, THF- $d_8$ ) del compuesto 4.



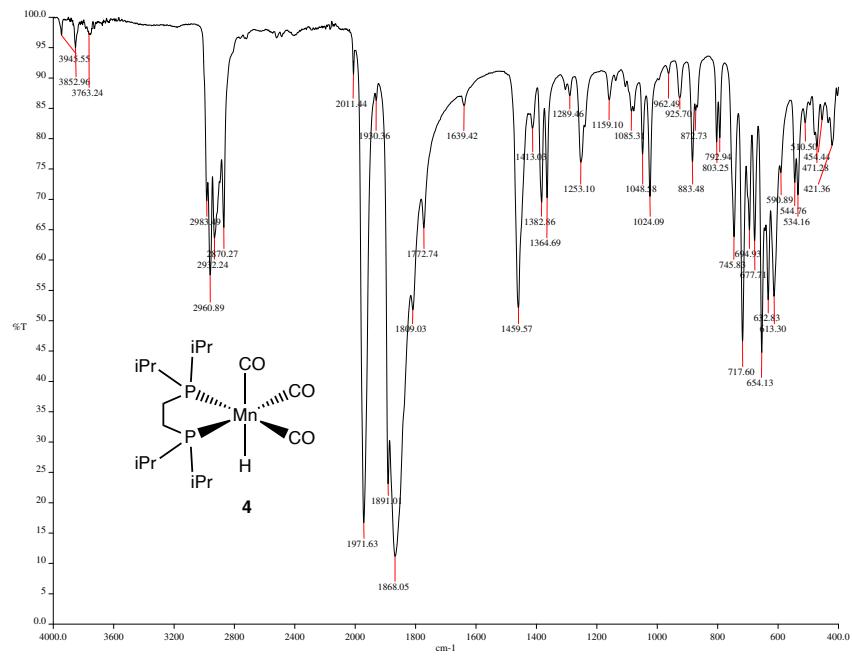
**Figura A12.** Espectro de  $^{13}C\{^1H\}$  NMR (100.5 MHz, THF- $d_8$ ) del compuesto 4.



**Figura A13.** Espectro de RMN  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$  (162 MHz, THF- $d_8$ ) del compuesto 4.

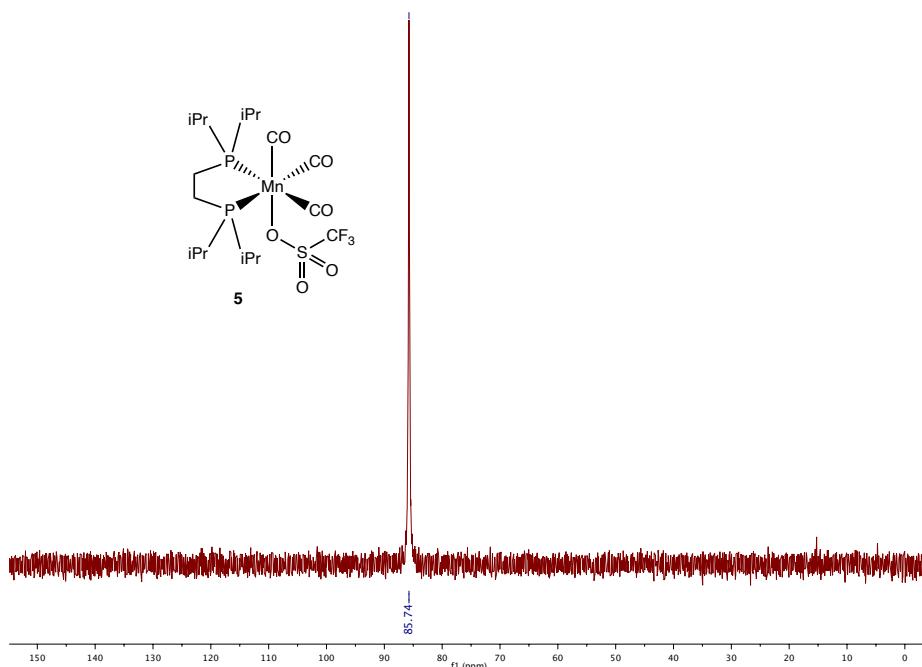
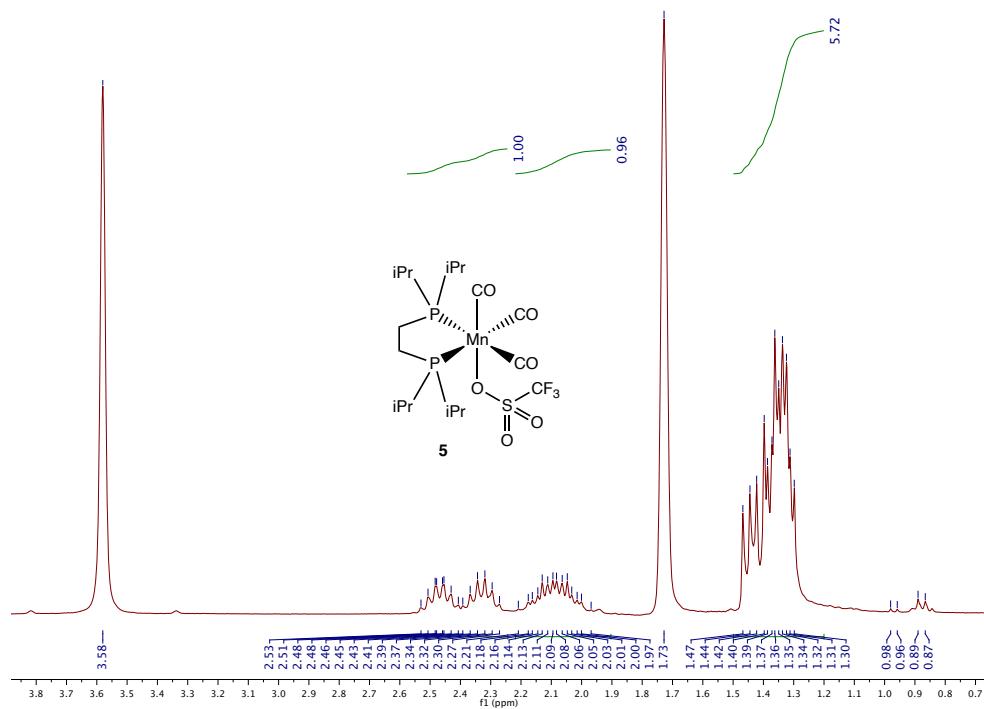


**Figura A14.** Espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  (162 MHz, THF- $d_8$ ) del compuesto 4.

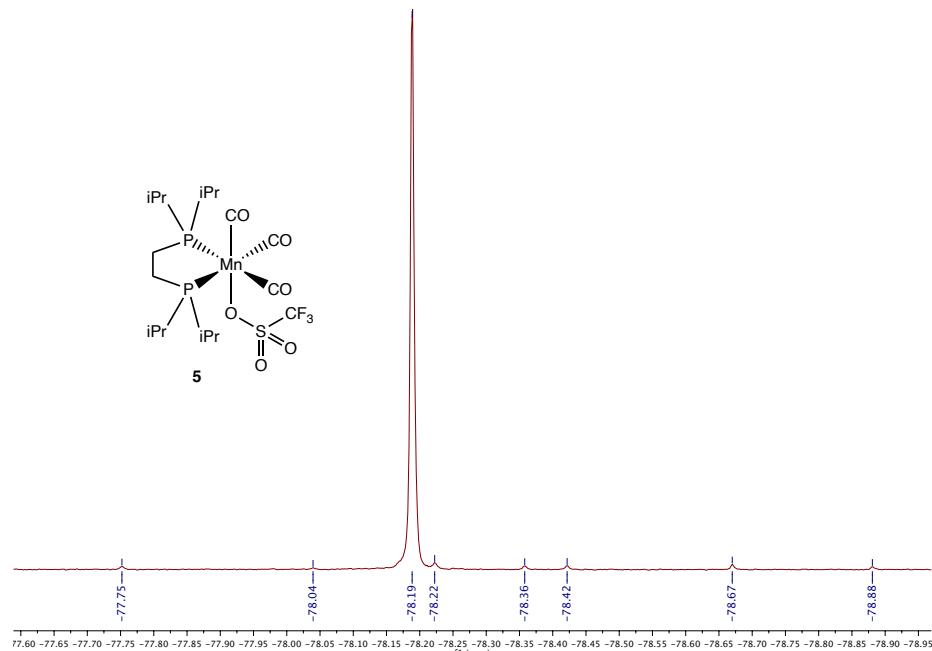


**Figura A15.** Espectro de FTIR (ATR) del compuesto 4.

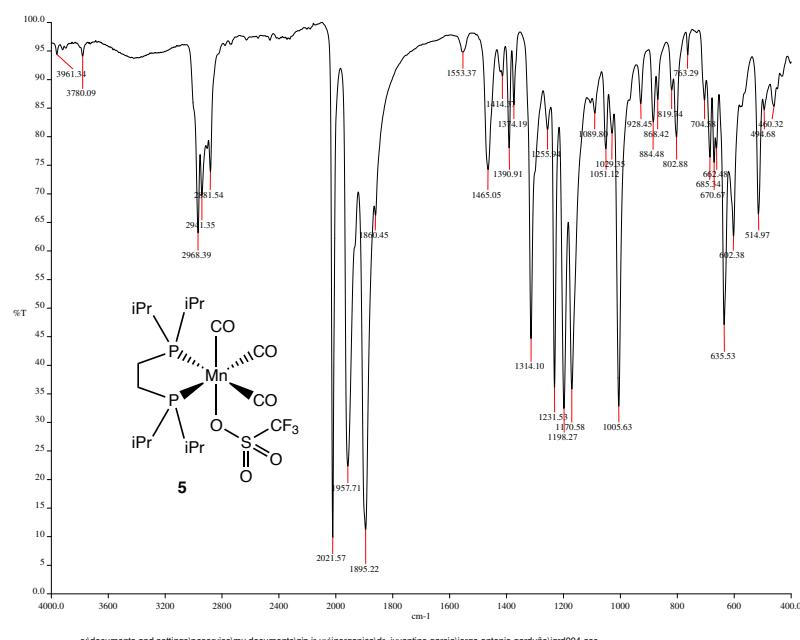
**Caracterización de *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)] (**5**) obtenido a partir de **1** y AgOTf.**



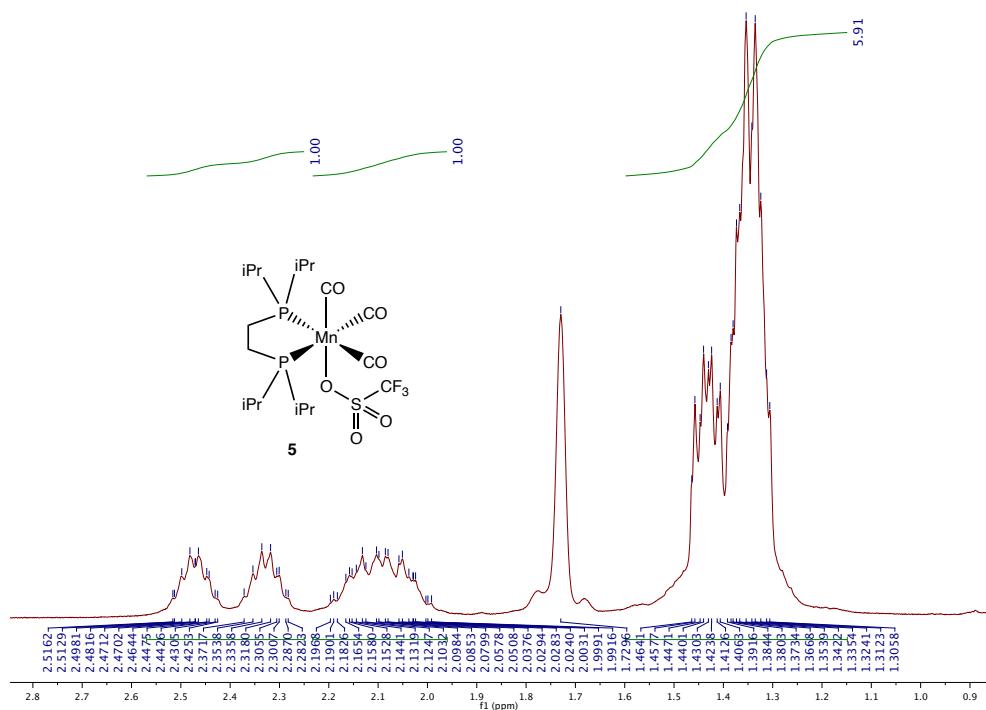
**Figura A17.** Espectro de RMN <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} (121 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>) del compuesto **5**.



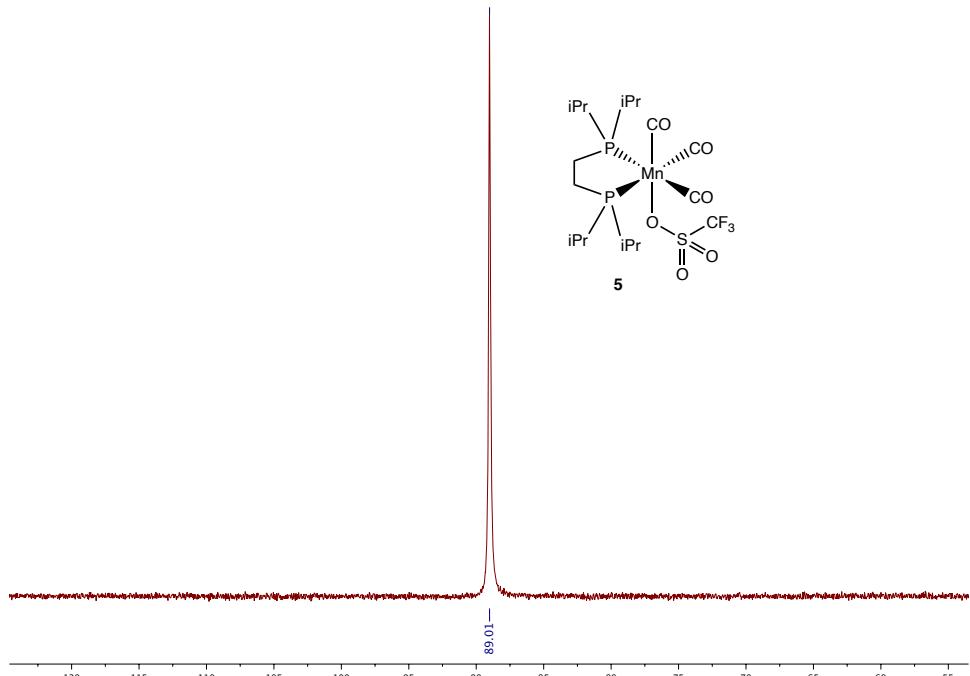
**Figura A18.** Espectro de RMN  $^{19}\text{F}$  (282 MHz, THF- $d_8$ ) del compuesto **5**.



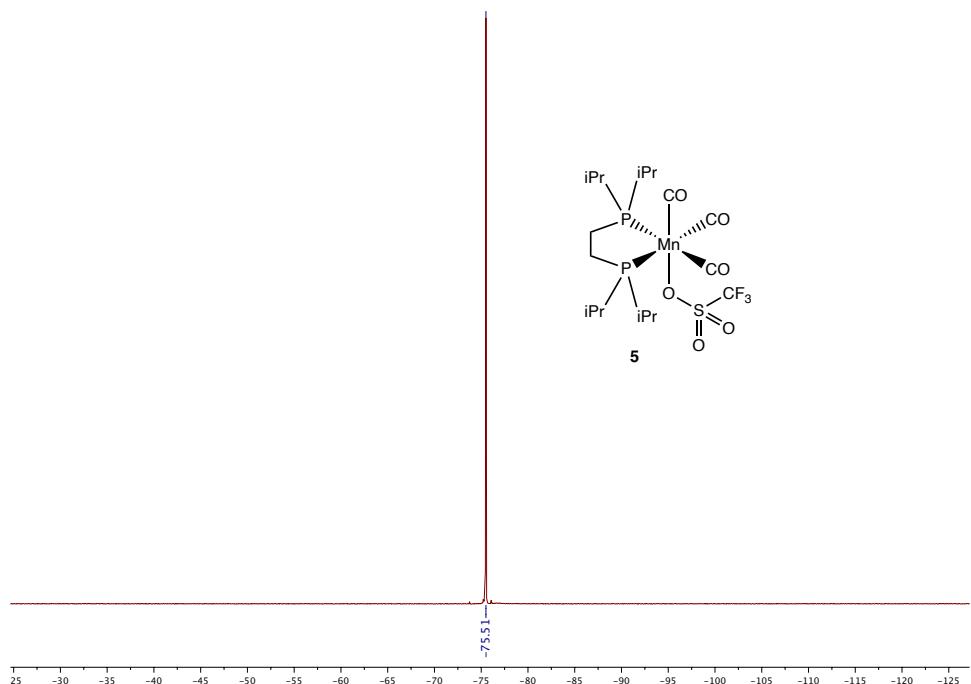
**Caracterización de *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)] (**5**) obtenido a partir de **4** y HOTf.**



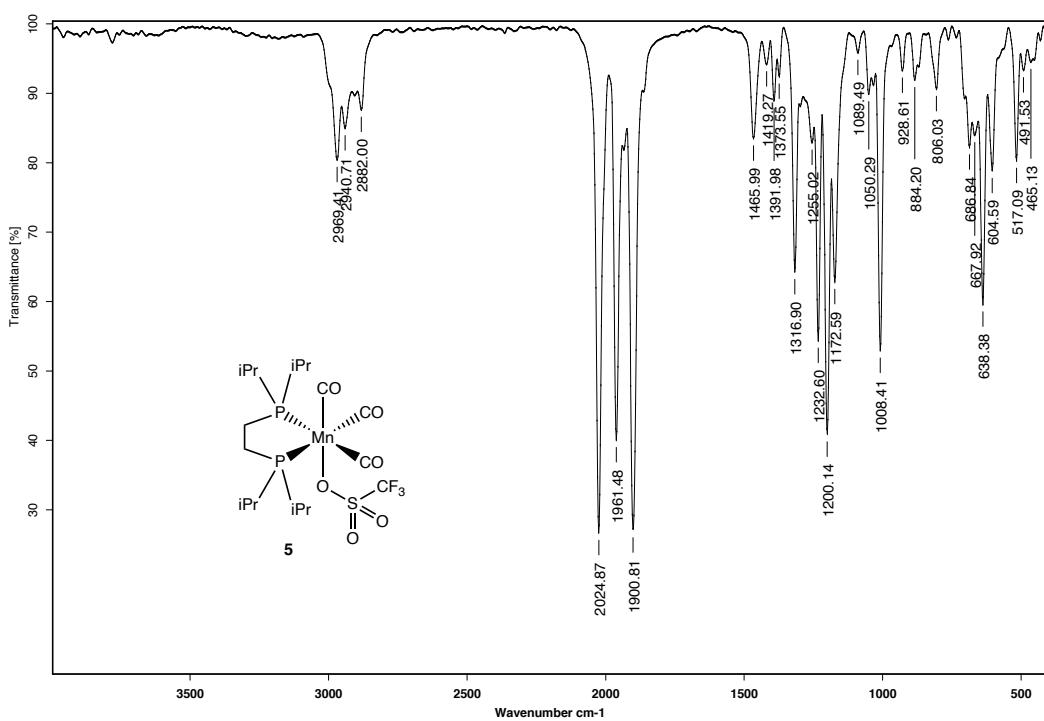
**Figura A20.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>) del compuesto **5**.



**Figura A21.** Espectro de RMN <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} (162 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>) del compuesto **5**.

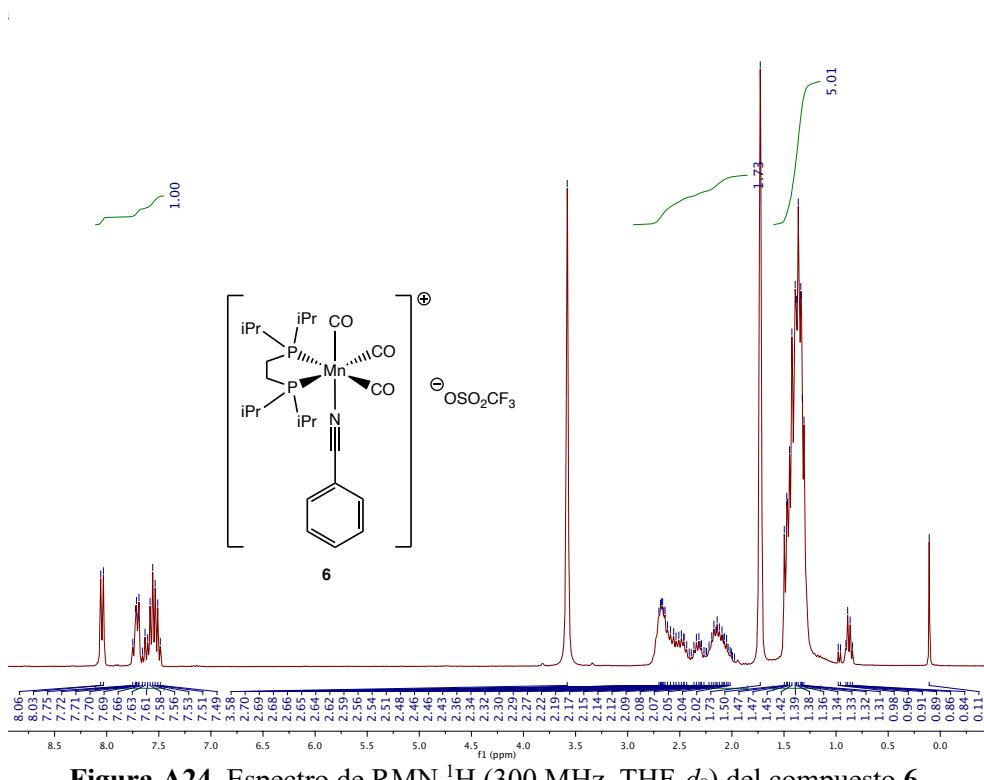


**Figura A22.** Espectro de RMN  $^{19}\text{F}$  (282 MHz, THF- $d_8$ ) del compuesto **5**.

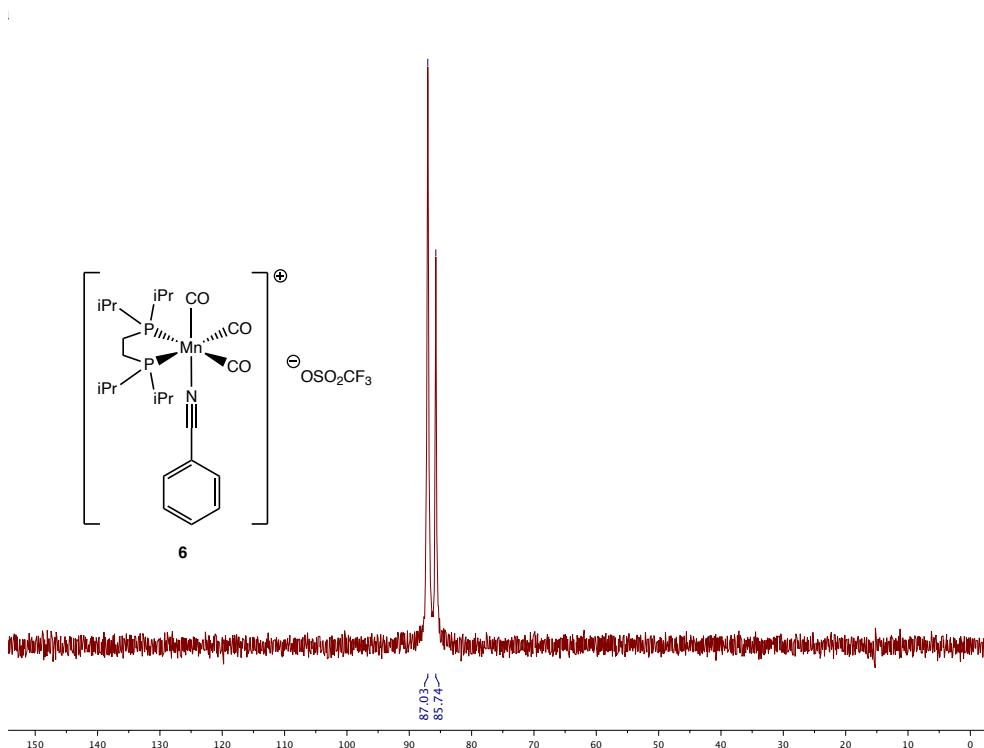


**Figura A23.** Espectro de FTIR (KBr) del compuesto **5**.

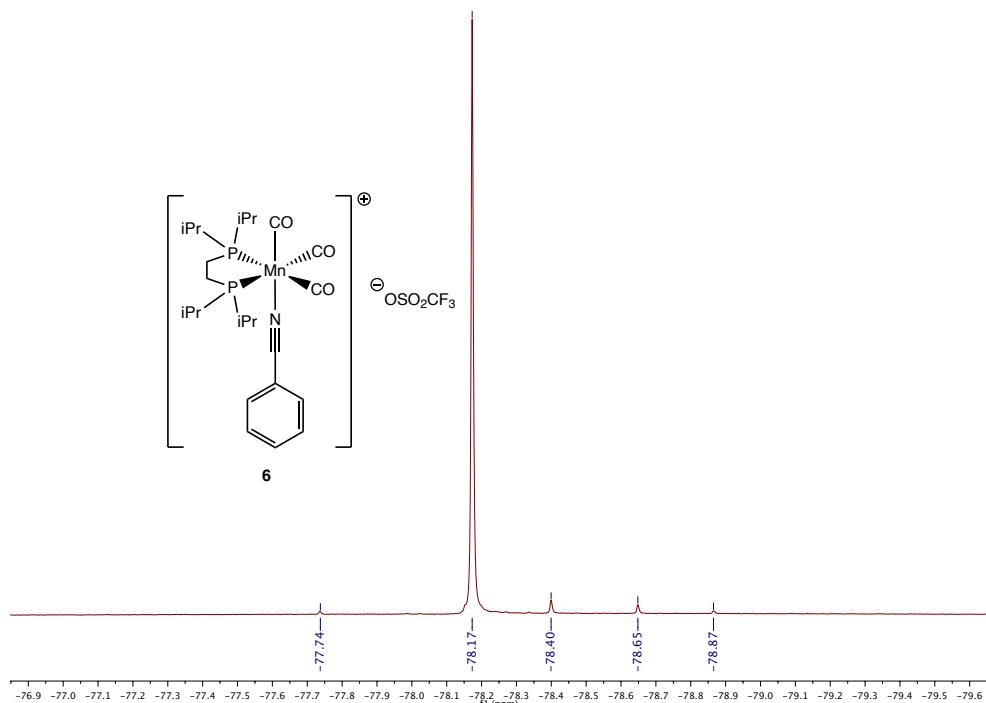
**Caracterización de *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(κ<sup>1</sup>-PhCN)](OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>) (**6**)**



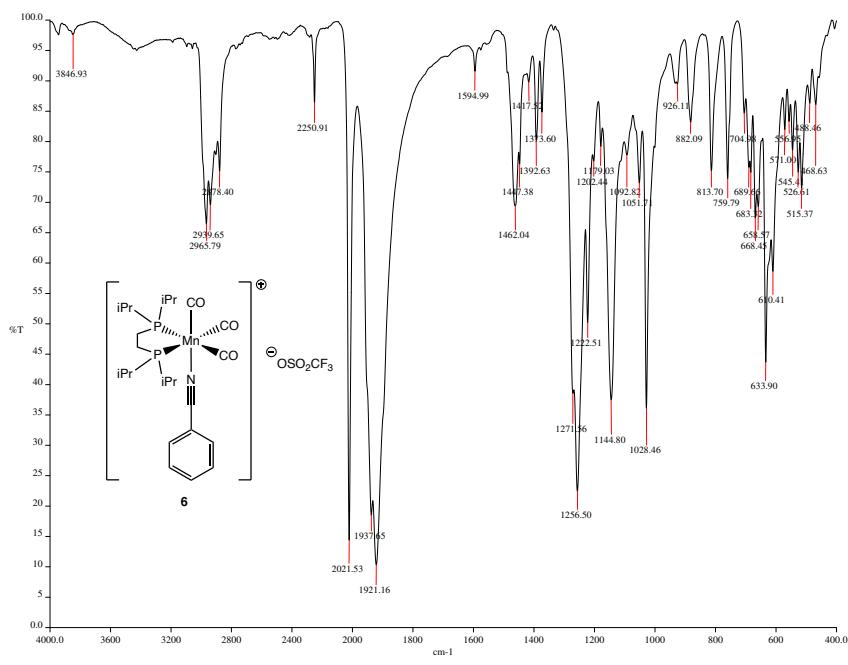
**Figura A24.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>) del compuesto **6**.



**Figura A25.** Espectro de RMN <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} (121 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>) del compuesto **6**.



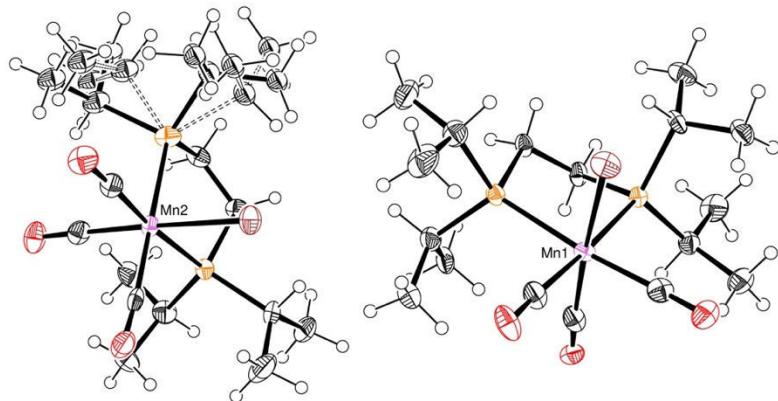
**Figura A26.** Espectro de RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>) del compuesto 6.



**Figura A27.** Espectro de FTIR (ATR) del compuesto 6.

### Difracción de rayos X de monocrystal de *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(Br)] (**1**).

En la caja de guantes se disolvió en tolueno un lote del compuesto **1**. La disolución amarilla formada se almacenó en el refrigerador a -30 °C bajo atmósfera de argón durante una semana, tras lo cual se observó la formación de cristales amarillos. Previo al análisis, éstos se protegieron con Fluorolube®.



**Figura A28.** Diagrama ORTEP de **1** (elipsoides al 50% de probabilidad).

**Tabla A1.** Datos cristalográficos y refinamiento de la estructura de **1**.

Código de identificación	<b>1</b>
Fórmula empírica	C17 H32 Br Mn O3 P2
Peso fórmula	481.21
Temperatura	130(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial	P b c a
Dimensiones de la celda unidad	a = 16.3185(10) Å b = 16.1165(10) Å c = 33.066(2) Å
Volumen	8696.3(9) Å <sup>3</sup>
Z	16
Densidad (calculada)	1.470 Mg/m <sup>3</sup>
Coeficiente de absorción	2.604 mm <sup>-1</sup>
F(000)	3968
Tamaño del cristal	0.460 x 0.170 x 0.140 mm <sup>3</sup>
Intervalo de θ para colección de datos	3.354 to 25.350°.
Reflexiones colectadas	36014
Reflexiones independientes	7945 [R(int) = 0.1005]
Completez a θ = 25.242°	99.7 %
Método de refinamiento	<i>Full-matrix least-squares on F<sup>2</sup></i>
Datos / restricciones / parámetros	7945 / 0 / 443
<i>Goodness-of-fit</i> en F <sup>2</sup>	1.031
Índices R finales [I>2σ (I)]	R1 = 0.0692, wR2 = 0.1573
Índices R (datos totales)	R1 = 0.1141, wR2 = 0.1907
Mayor pico de difracción y hueco	1.307 and -1.056 e.Å <sup>-3</sup>

**Tabla A2.** Longitudes selectas de enlace en las dos moléculas independientes en la estructura cristalina del compuesto 1.

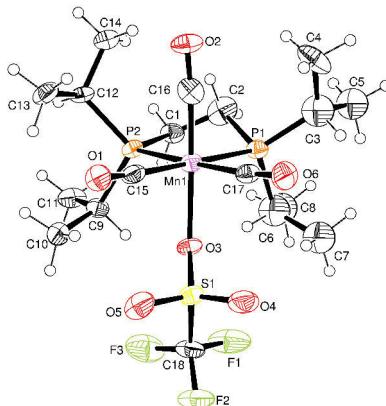
Enlace	Longitud/ Å	Enlace	Longitud/ Å
Mn(1)-P(1)	2.349(2)	Mn(2)-P(4)	2.346(2)
Mn(1)-P(2)	2.365(2)	Mn(2)-P(3)	2.356(2)
Mn(1)-C(1)	1.844(8)	Mn(2)-C(18)	1.815(8)
Mn(1)-C(2)	1.842(8)	Mn(2)-C(19)	1.829(8)
Mn(1)-C(3)	1.878(10)	Mn(2)-C(20)	1.804(9)
Mn(1)-Br(1)	2.5378(12)	Mn(2)-Br(2)	2.5526(13)
C(1)-O(1)	1.083(9)	C(18)-O(4)	1.150(9)
C(2)-O(2)	1.100(9)	C(19)-O(5)	1.107(9)
C(3)-O(3)	0.972(9)	C(20)-O(6)	1.100(9)

**Tabla A3.** Ángulos selectos de enlace para las dos moléculas independientes en la estructura cristalina del compuesto 1.

Ángulo	(deg)	Ángulo	(deg)
P(1)-Mn(1)-P(2)	83.85(7)	P(3)-Mn(2)-P(4)	84.79(7)
P(1)-Mn(1)-C(1)	176.4(2)	P(3)-Mn(2)-C(18)	174.5(2)
P(1)-Mn(1)-C(2)	94.1(2)	P(3)-Mn(2)-C(19)	93.7(2)
P(1)-Mn(1)-C(3)	88.9(2)	P(3)-Mn(2)-C(20)	94.4(2)
P(1)-Mn(1)-Br(1)	95.20(6)	P(3)-Mn(2)-Br(2)	89.04(6)
P(2)-Mn(1)-C(1)	92.5(2)	P(4)-Mn(2)-C(18)	91.9(2)
P(2)-Mn(1)-C(2)	174.2(2)	P(4)-Mn(2)-C(19)	178.3(2)
P(2)-Mn(1)-C(3)	94.8(2)	P(4)-Mn(2)-C(20)	89.4(2)
P(2)-Mn(1)-Br(1)	91.05(6)	P(4)-Mn(2)-Br(2)	94.69(7)
C(3)-Mn(1)-Br(1)	173.2(2)	C(20)-Mn(2)-Br(2)	174.9(2)

**Difracción de rayos X de monocrystal de *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(OTf)] (**5**).**

En la caja de guantes se disolvió en tolueno un lote del compuesto **5**. La disolución saturada amarilla formada se almacenó en el refrigerador a -30 °C bajo atmósfera de argón durante 48 h, tras lo cual se observó la formación de cristales amarillos. Previo al análisis, éstos se protegieron con Fluorolube®.

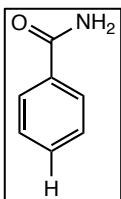


**Figura A29.** Diagrama ORTEP de **5** (elipsoides al 50% de probabilidad).

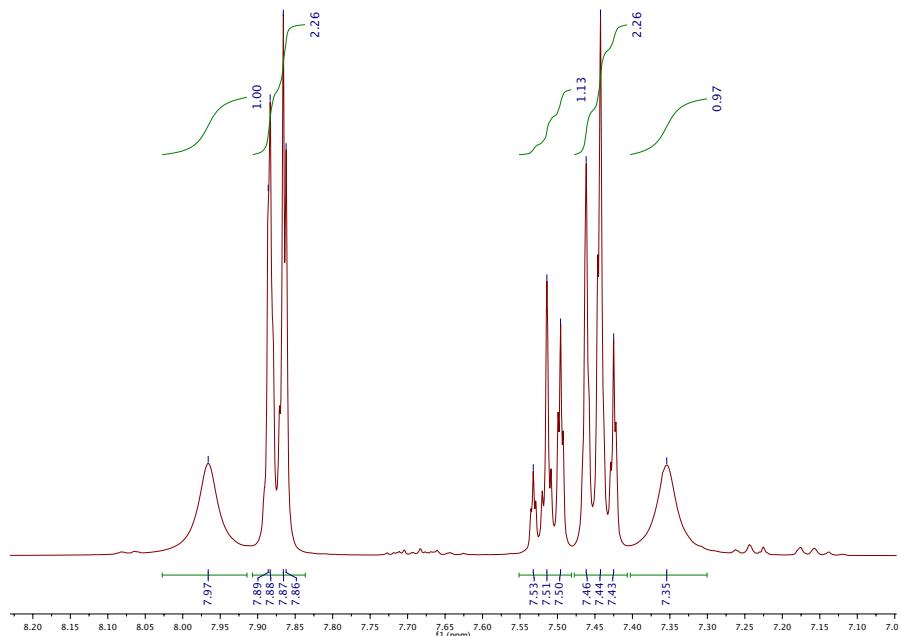
**Tabla A4.** Datos cristalográficos y refinamiento de la estructura de **5**.

Código de identificación	5
Fórmula empírica	C <sub>18</sub> H <sub>32</sub> F <sub>3</sub> MnO <sub>6</sub> P <sub>2</sub> S
Peso fórmula	550.37
Temperatura	130(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Ortorrombico
Grupo espacial	P 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
Dimensiones de la celda unidad	a = 8.6949(6) Å b = 13.9549(9) Å c = 19.9508(15) Å
Volumen	2420.8(3) Å <sup>3</sup>
Z	4
Densidad (calculada)	1.510 Mg/m <sup>3</sup>
Coeficiente de absorción	0.818 mm <sup>-1</sup>
F(000)	1144
Tamaño del cristal	0.400 x 0.130 x 0.030 mm <sup>3</sup>
Intervalo de θ para colección de datos	3.394 to 25.347°.
Reflexiones colectadas	6815
Reflexiones independientes	4087 [R(int) = 0.1015]
Completez a θ = 25.242°	99.6 %
Método de refinamiento	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Datos / restricciones / parámetros	4087 / 3 / 277
Goodness-of-fit en F <sup>2</sup>	1.054
Índices R finales [I > 2σ (I)]	R1 = 0.0766, wR2 = 0.1661
Índices R (datos totales)	R1 = 0.1202, wR2 = 0.1970
Mayor pico de difracción y hueco	0.769 and -0.549 e.Å <sup>-3</sup>

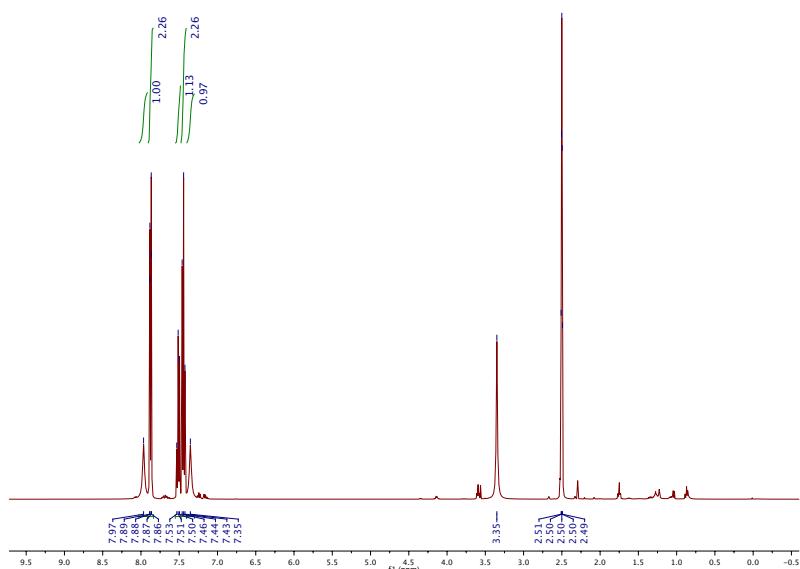
**Caracterización de las amidas 5a-j.**



**5a** (50 mg, 90%); m.p. 126-128 °C (lit.<sup>1</sup> m.p. 126-127 °C). <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 7.97 (bs, 1H), 7.87 (dt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2 Hz, 2H), 7.51 (tt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2 Hz, 1H), 7.44 (tdd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 2 Hz, <sup>5</sup>J<sub>HH</sub> = 1 Hz, 2H), 7.35 (bs, 1H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz) 167.9, 134.3, 131.2, 128.2, 127.4. MS (EI) m/z 121 [M<sup>+</sup> (100)], 122 [M+1 (9 ± 0.5)], 123 [M+2 (<1)].

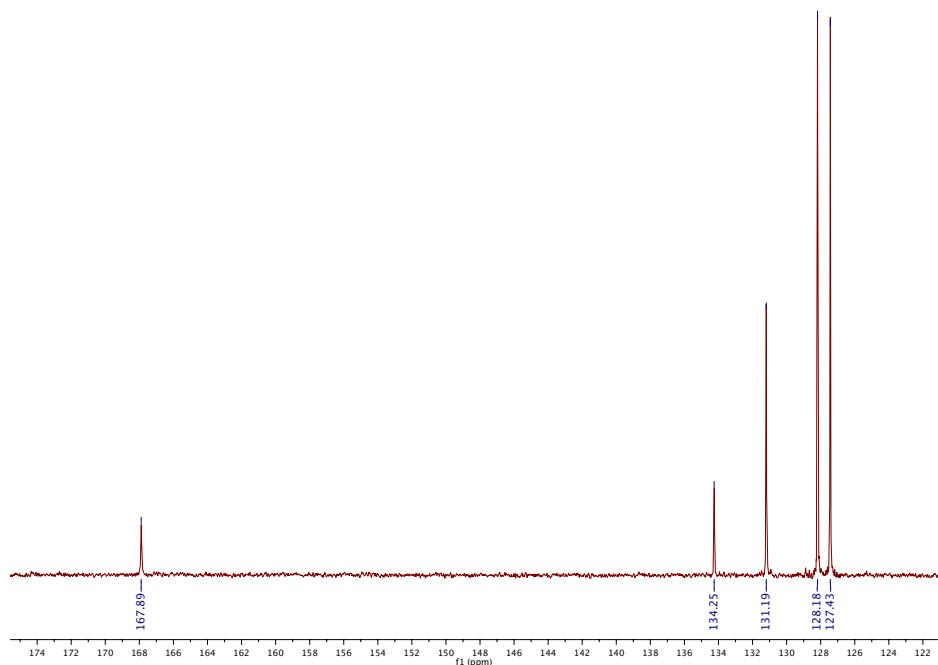


**Figura A30.** Región aromática del espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) de **5a**.

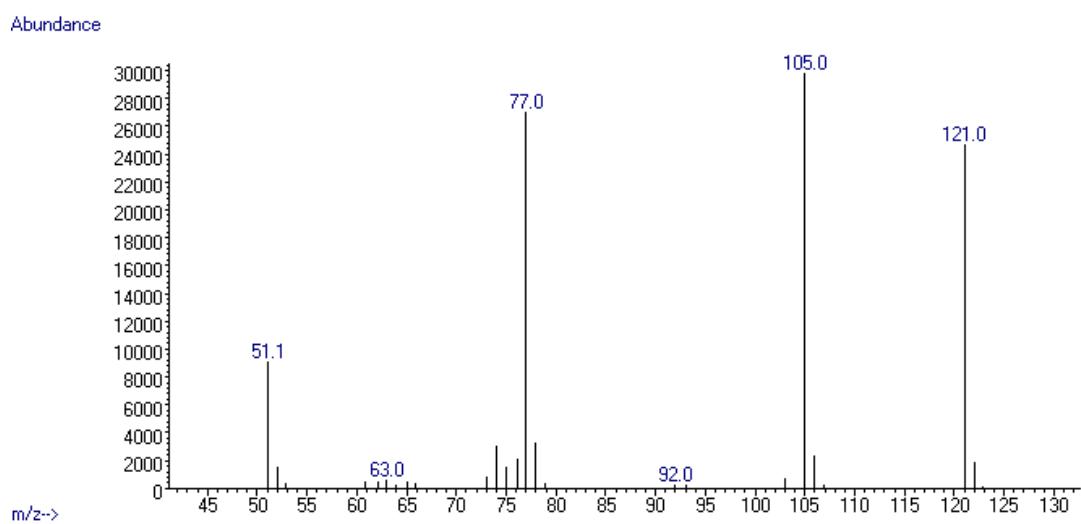


**Figura A31.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) de **5a**.

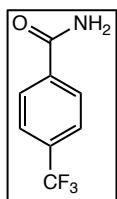
<sup>1</sup> Liu, K. T.; Shih, M. H.; Huang, H. W.; Hu, C. J. *Synthesis* **1988**, 715.



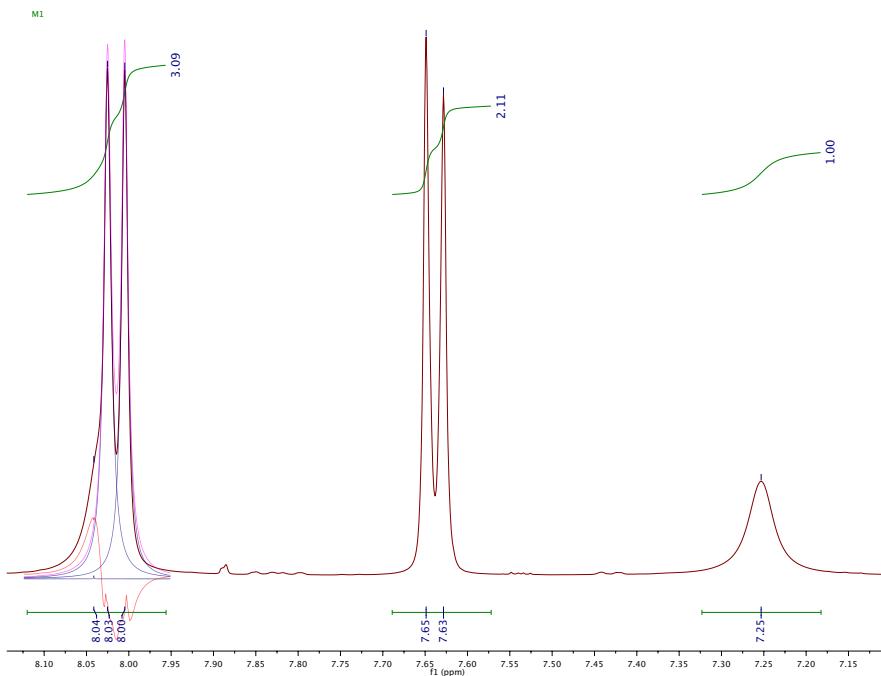
**Figura A32.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  NMR (100 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **5a**.



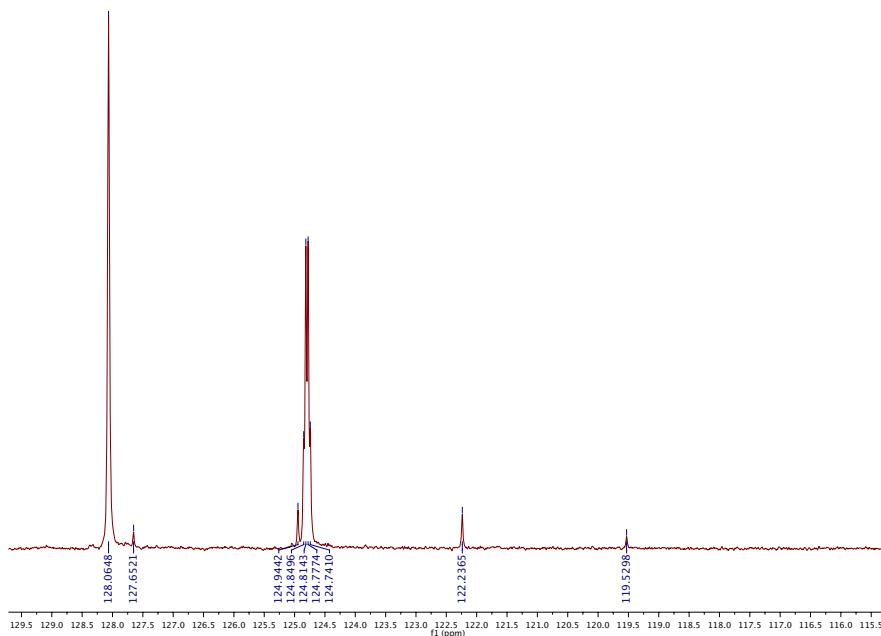
**Figura A33.** Espectro de masas (IE) de **5a**.



**5b** (77 mg, 88%); m.p. 184-185 °C (lit.<sup>2</sup> m.p. 182-183 °C). <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8.04 (bs, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.25 (bs, 1H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz) 167.3, 137.5, 131.8 (q, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 32.2 Hz), 128.1, 124.8 (q, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 3.7 Hz), 122.2. <sup>19</sup>F (376 MHz) -60.3 (s). MS (EI) m/z 189 (M<sup>+</sup>).

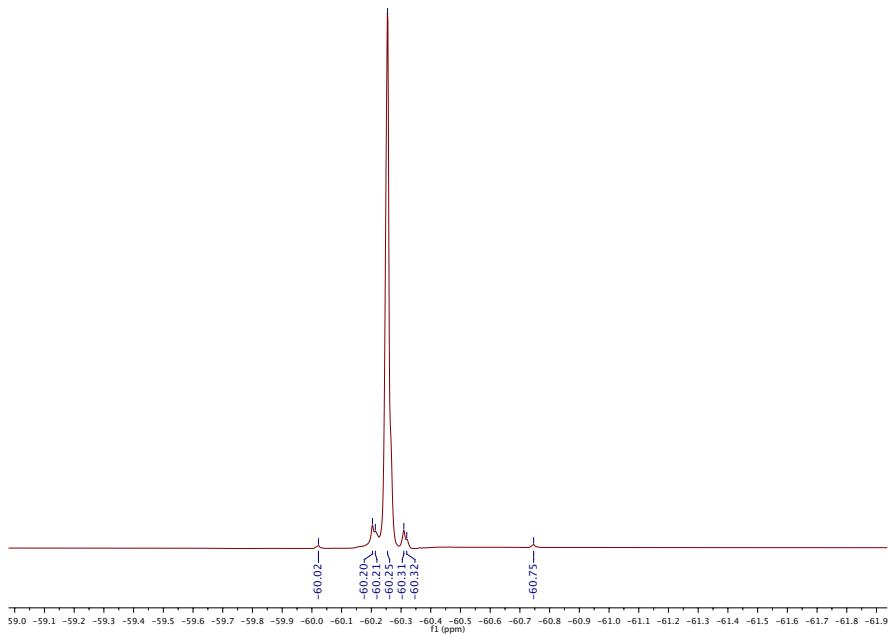


**Figura A34.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-*d*<sub>6</sub>) de **5b**.

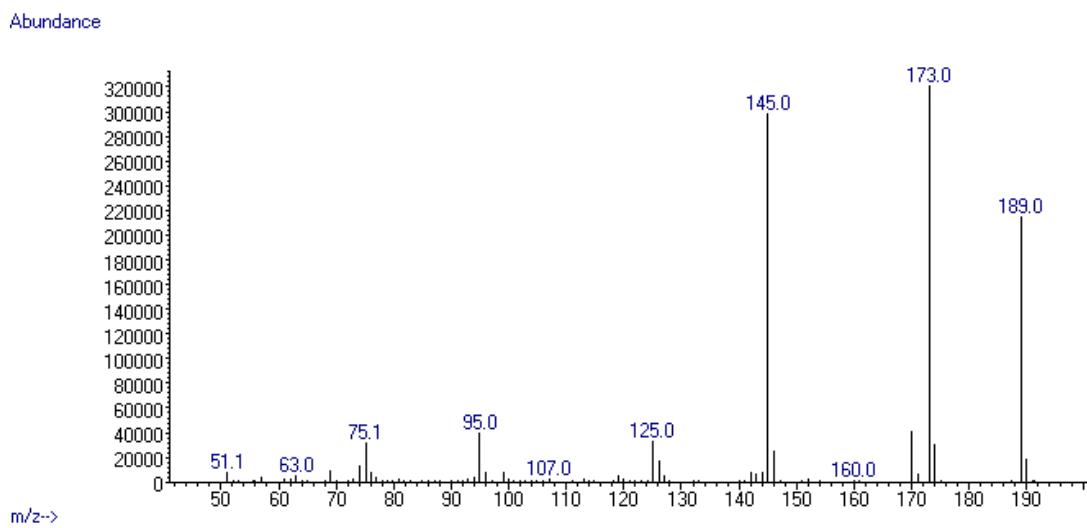


**Figura A35.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-*d*<sub>6</sub>) de **5b**.

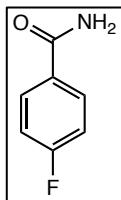
<sup>2</sup> Owston, N. A.; Parker, A. J.; Williams, J. M. *J. Org. Lett.* **2007**, *9*, 73-75.



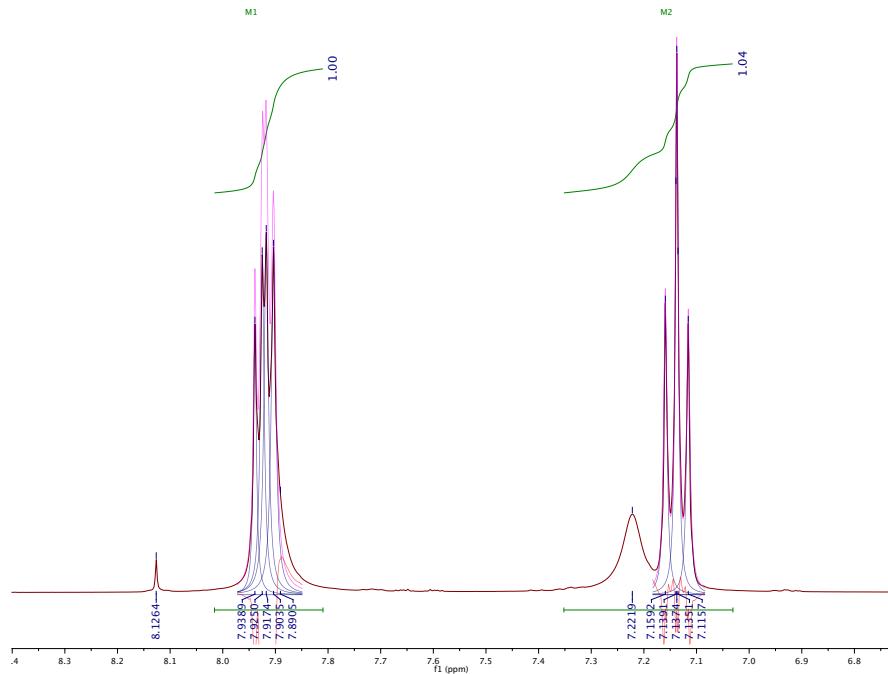
**Figura A36.** Espectro de  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$ ) de **5b**.



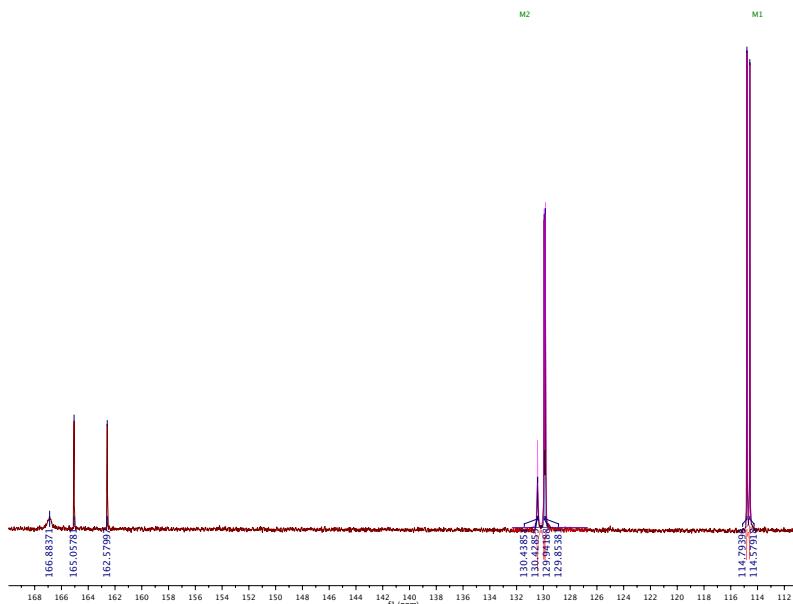
**Figura A37.** Espectro de masas (IE) de **5b**.



**5c** (57 mg, 89%); m.p. 154-156 °C (lit.<sup>3</sup> m.p. 153-154 °C). <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-*d*<sub>6</sub>) 7.92 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HF</sub> = 5.6 Hz, 2H), 7.89 (bs, 1H), 7.22 (bs, 1H), 7.14 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = <sup>3</sup>J<sub>HF</sub> = 8.7 Hz, 2H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz) 165.1, 162.6, 130.4, 129.9 (d, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 8.9 Hz), 114.7 (d, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 21.5 Hz). <sup>19</sup>F (376 MHz) -107.5 (tt, <sup>3</sup>J<sub>FH</sub> = 8.6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>FH</sub> = 5.5 Hz). MS (EI) m/z 139 (M<sup>+</sup>).

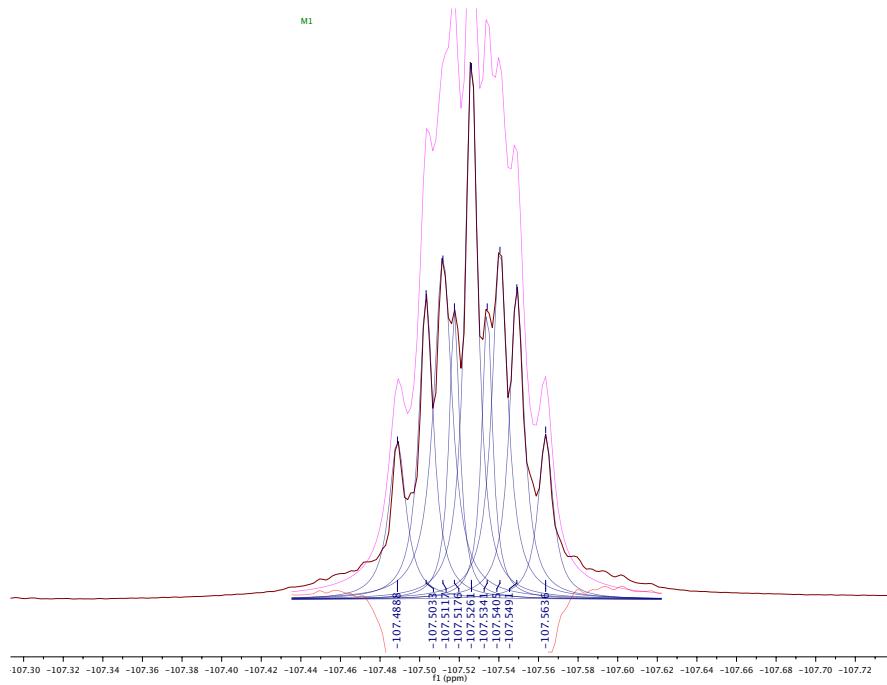


**Figura A38.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-*d*<sub>6</sub>) de **5c**.

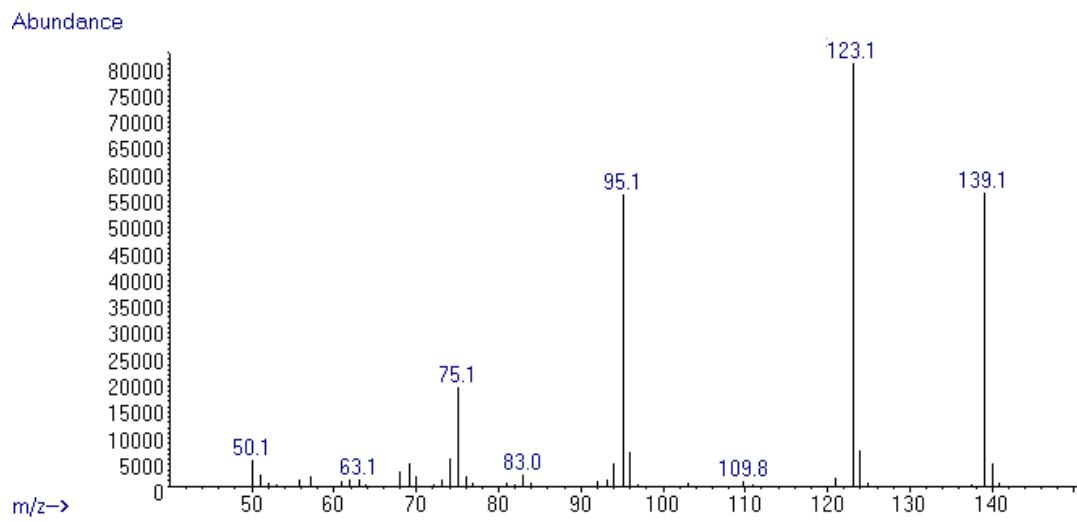


**Figura A39.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-*d*<sub>6</sub>) de **5c**.

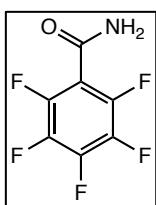
<sup>3</sup> Sharma, S. K.; Bishopp, S. D.; Allen, C. L.; Lawrence, R.; Bamford, M. J.; Lapkin, A. A.; Plucinski, P.; Watson, R. J.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4252-4255.



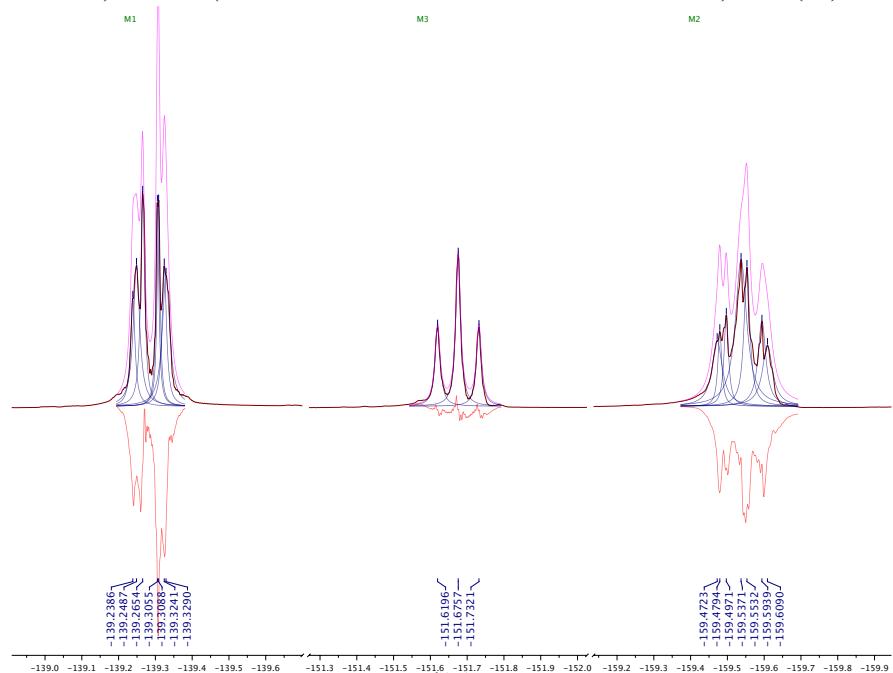
**Figura A40.** Espectro de  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$ ) de **5b**.



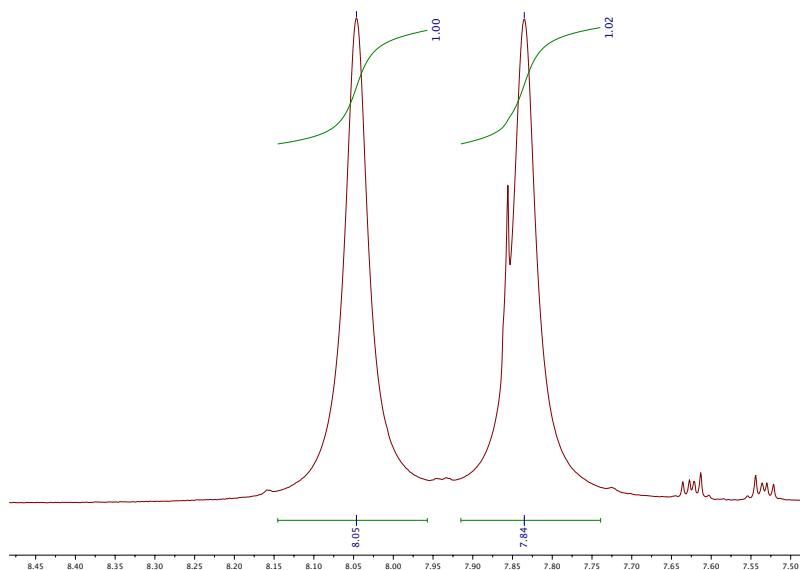
**Figura A41.** Espectro de masas (IE) de **5c**.



**5d** (91 mg, 94%); m.p. 152-153 °C (lit.<sup>4</sup> m.p. 150 °C). <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8.05 (bs, 1H), 7.84 (bs, 1H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz) 158.5, 144.4-144.0 (m), 142.3-141.6 (m), 139.7-139.4 (m), 138.2-137.7 (m), 135.7-135.2 (m), 113.0-112.4 (m). <sup>19</sup>F (376 MHz) -139.3 (dtd, <sup>3</sup>J<sub>FF</sub> = 22 Hz, <sup>4</sup>J<sub>FF</sub> = 6.2 Hz, <sup>5</sup>J<sub>FF</sub> = 2.5 Hz), -151.7 (t, <sup>3</sup>J<sub>FF</sub> = 21.2 Hz), -159.5 (tdd, <sup>3</sup>J<sub>FF</sub> = 21.4 Hz, <sup>4</sup>J<sub>FF</sub> = 6.6, <sup>5</sup>J<sub>FF</sub> = 2.7 Hz). MS (EI) m/z 211 (M<sup>+</sup>).

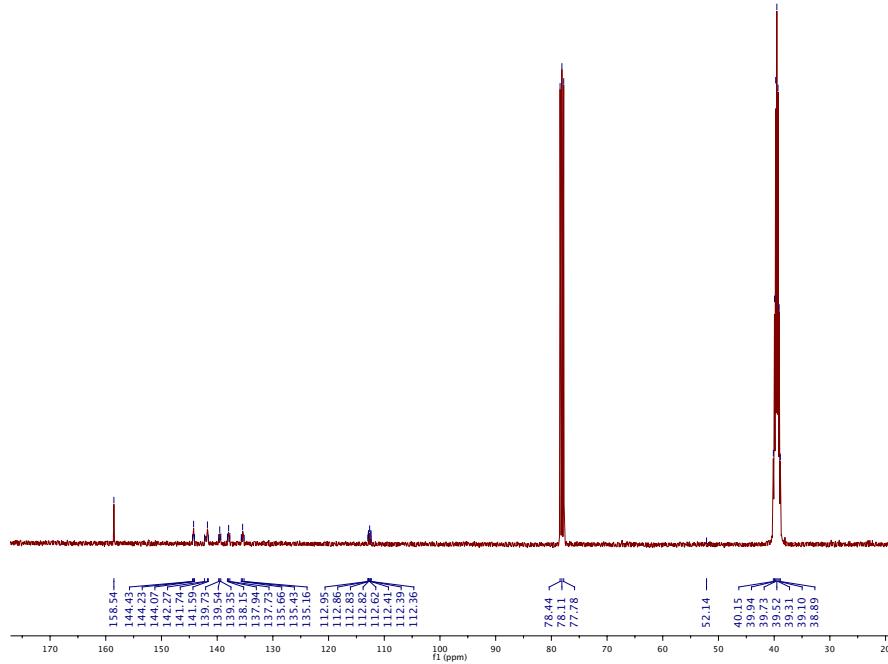


**Figura A42.** Espectro de <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-*d*<sub>6</sub>) de **5b**.

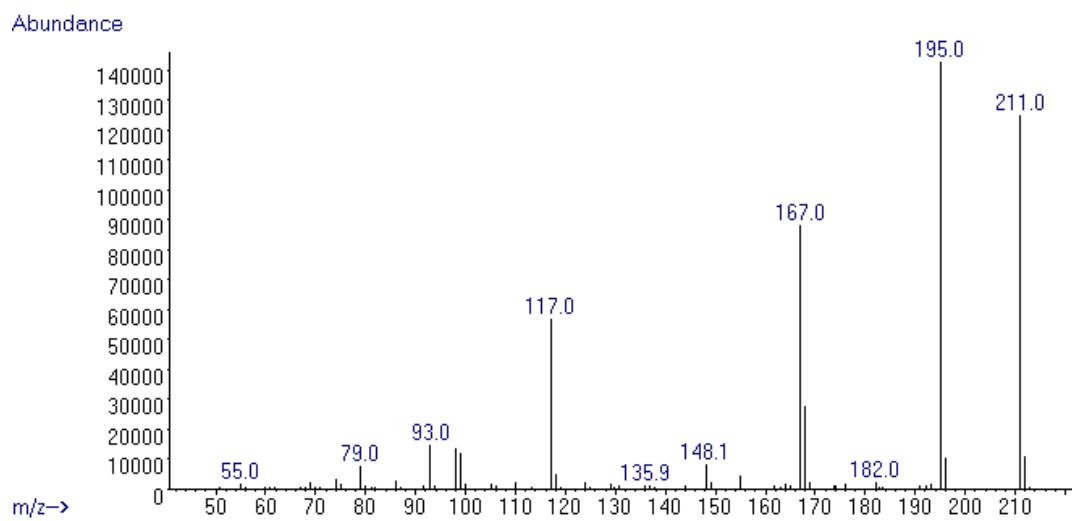


**Figura A43.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-*d*<sub>6</sub>) de **5d**.

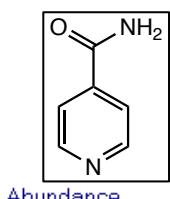
<sup>4</sup> Barbour, A. K.; Buxton, M. W.; Coe, P. L.; Stephens, R.; Tatlow, J. C. *J. Chem. Soc.* **1961**, 808-817.



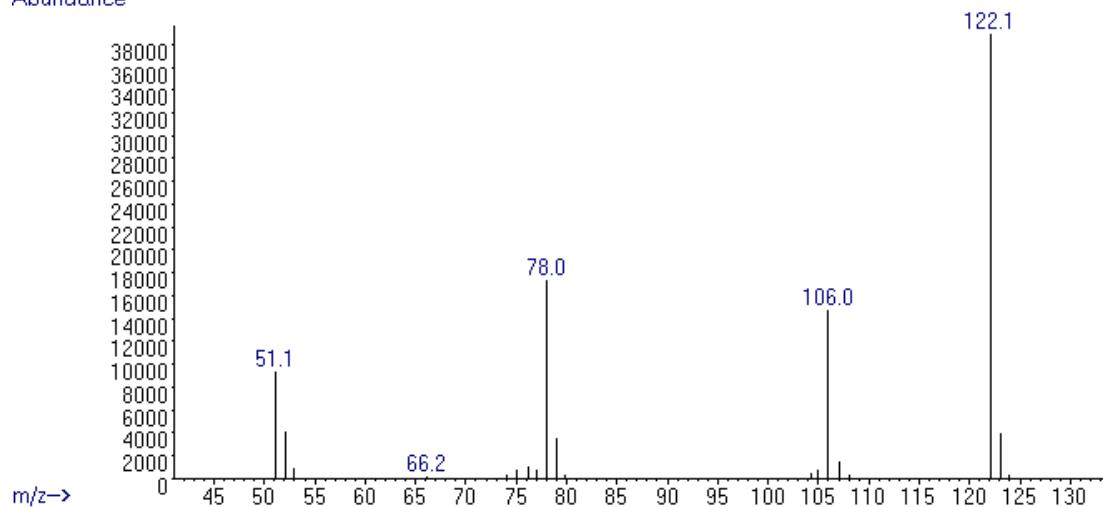
**Figura A44.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$ ) de **5d**.



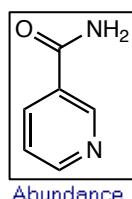
**Figura A45.** Espectro de masas (IE) de **5d**.



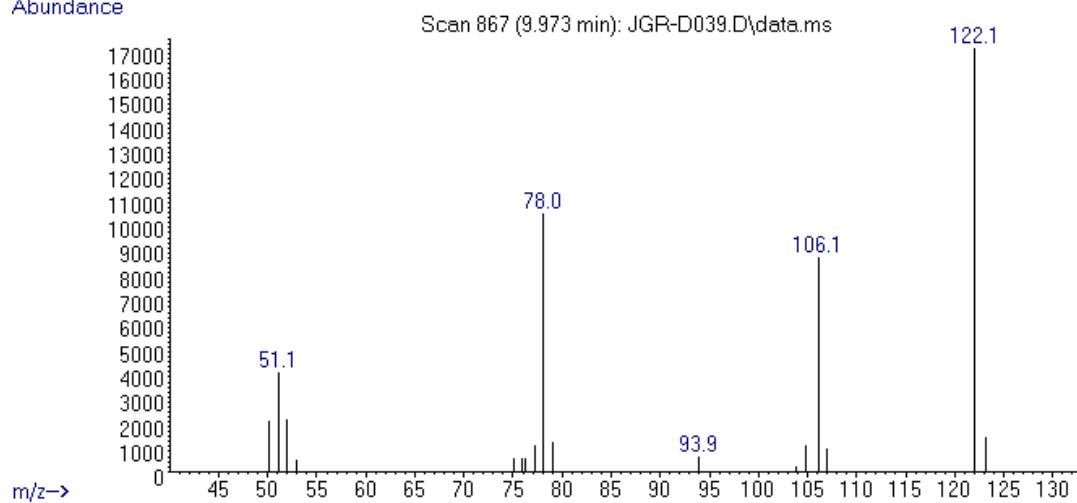
**5e** (50 mg, 90%); m.p. 154-156 °C (lit.<sup>5</sup> m.p. 158 °C). MS (EI) m/z 122 (M<sup>+</sup>).



**Figura A46.** Espectro de masas (IE) de **5e**.



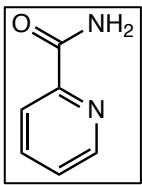
**5f** (51 mg, 91%); m.p. 130-132 °C (lit.<sup>6</sup> m.p. 129-131 °C). MS (EI) m/z 122 (M<sup>+</sup>).



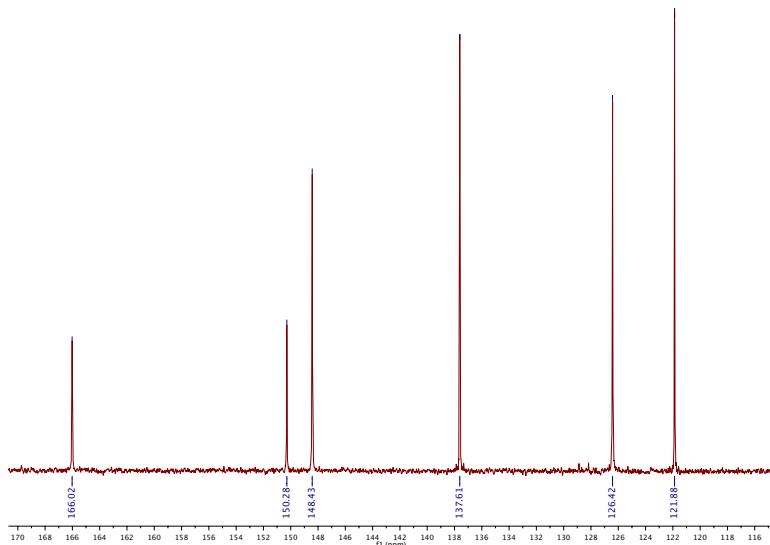
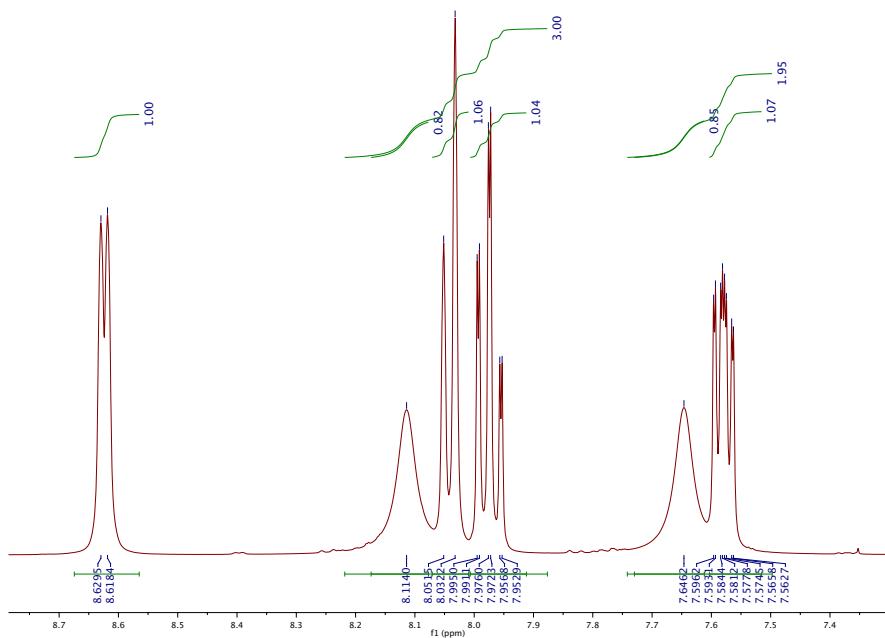
**Figura A47.** Espectro de masas (IE) de **5f**.

<sup>5</sup> Balicki, R.; Kaczmarek, L. *Synth. Commun.* **1993**, 23, 3149.

<sup>6</sup> Crisóstomo, C.; Crestani, M. G.; García, J. J. *Inorg. Chim. Acta* **2010**, 363, 1092-1096 .

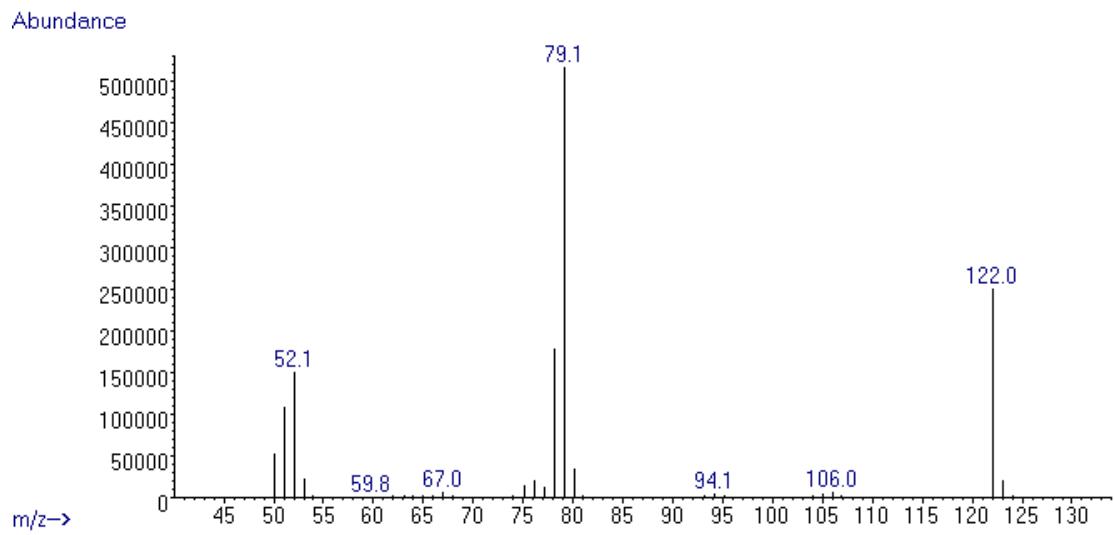


**5g** (39 mg, 70%); m.p. 106-108 °C (lit.<sup>7</sup> m.p. 105-106 °C).  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.62 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 8.11 (bs, 1H), 8.04 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.97 (td,  $J$  = 7.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.64 (bs, 1H), 7.58 (ddd,  $J$  = 7.4 Hz, 4.7 Hz, 1.3 Hz, 1H)  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  (100 MHz) 166.0, 150.3, 148.4, 137.6, 126.4, 121.9. MS (EI) m/z 122 ( $\text{M}^+$ ).

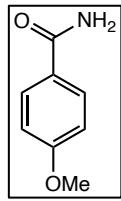


**Figura A49.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO- $d_6$ ) de **5g**.

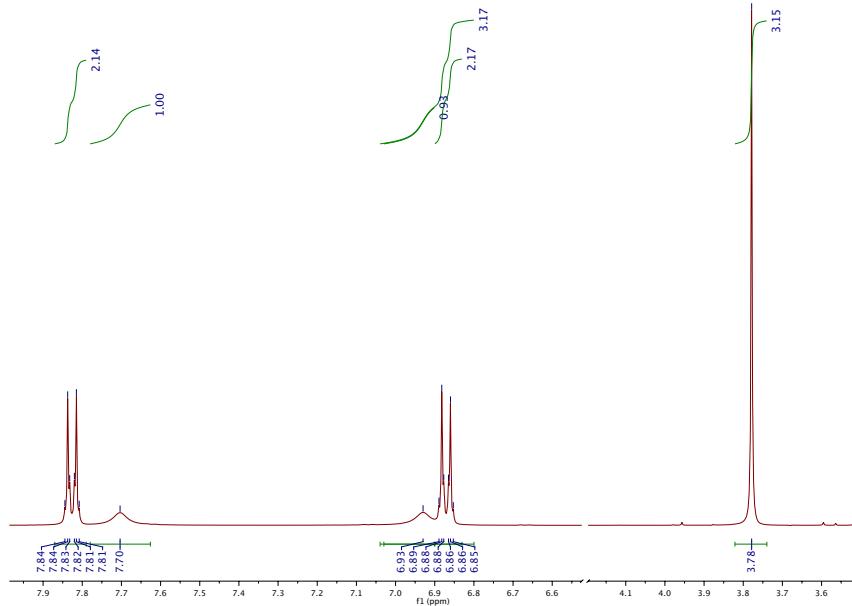
<sup>7</sup> Katritzky, A. R.; Pilarski, B.; Urodgi, L. *Synthesis* **1989**, 949.



**Figura A50.** Espectro de masas (IE) de **5g**.

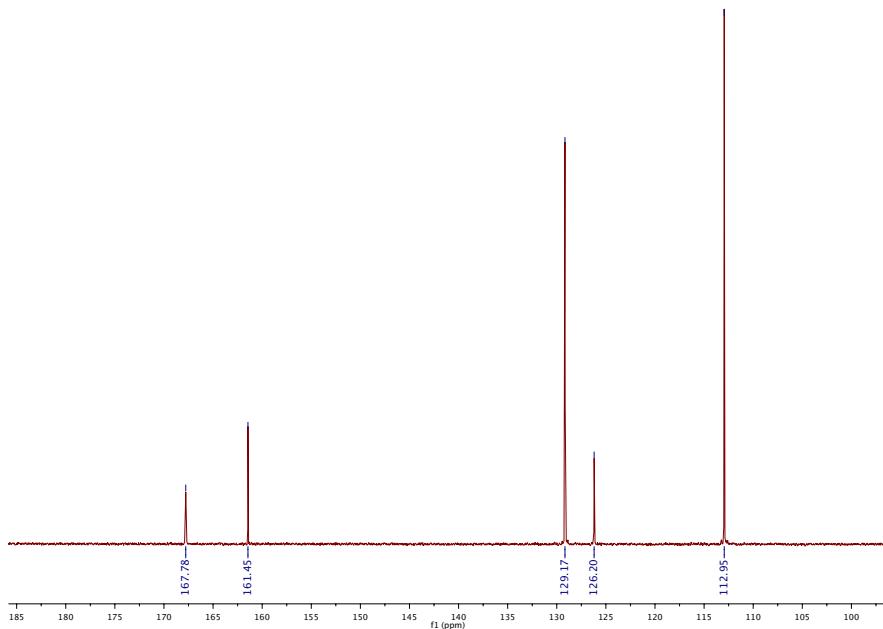


**5h** (65 mg, 93%); m.p. 166–168 °C (lit.<sup>8</sup> m.p. 166 °C). <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-*d*<sub>6</sub>) 7.83 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 3.6 Hz, <sup>5</sup>J<sub>HH</sub> = 1.6 Hz, 2H), 7.70 (bs, 1H), 6.93 (bs, 1H), 6.87 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.8 Hz, <sup>4</sup>J<sub>HH</sub> = 3.6 Hz, <sup>5</sup>J<sub>HH</sub> = 1.6 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz) 167.8, 161.5, 129.2, 126.2, 112.9, 54.9. MS (EI) m/z 151 (M<sup>+</sup>).

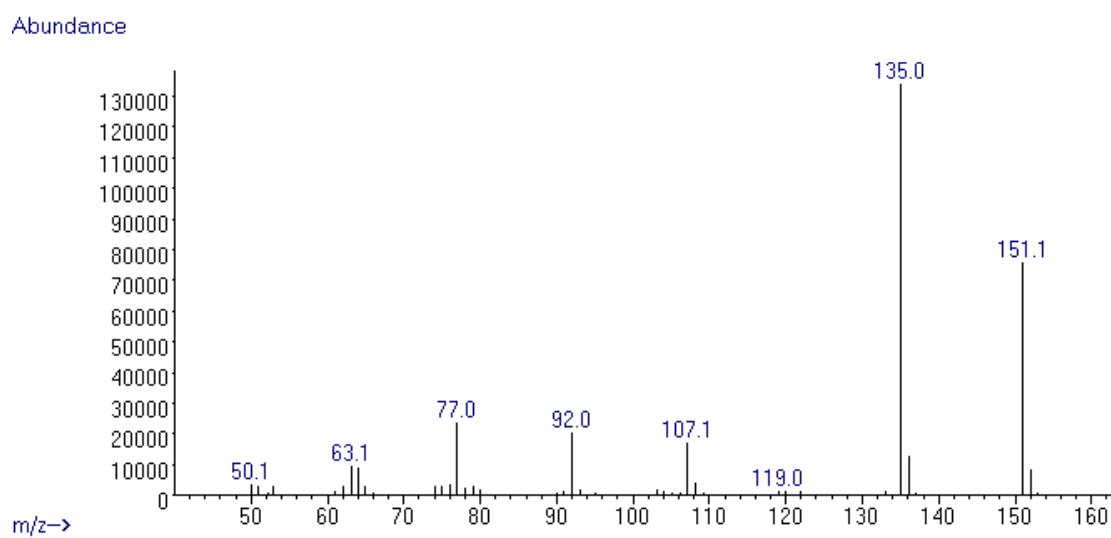


**Figura A51.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-*d*<sub>6</sub>) de **5h**.

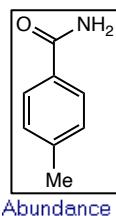
<sup>8</sup> Ali, M. A.; Punniyamurthy, T. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 288.



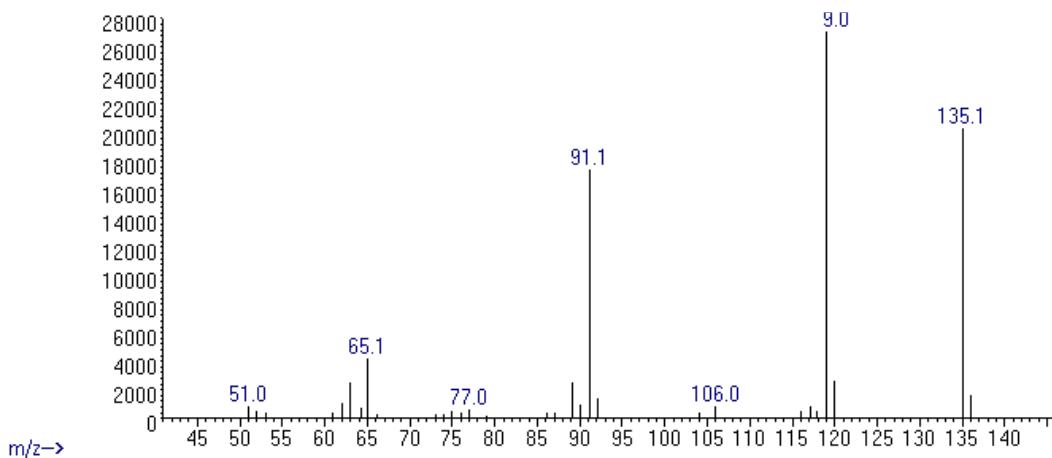
**Figura A52.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$ ) de **5h**.



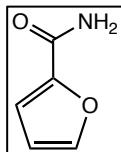
**Figura A53.** Espectro de masas (IE) de **5h**.



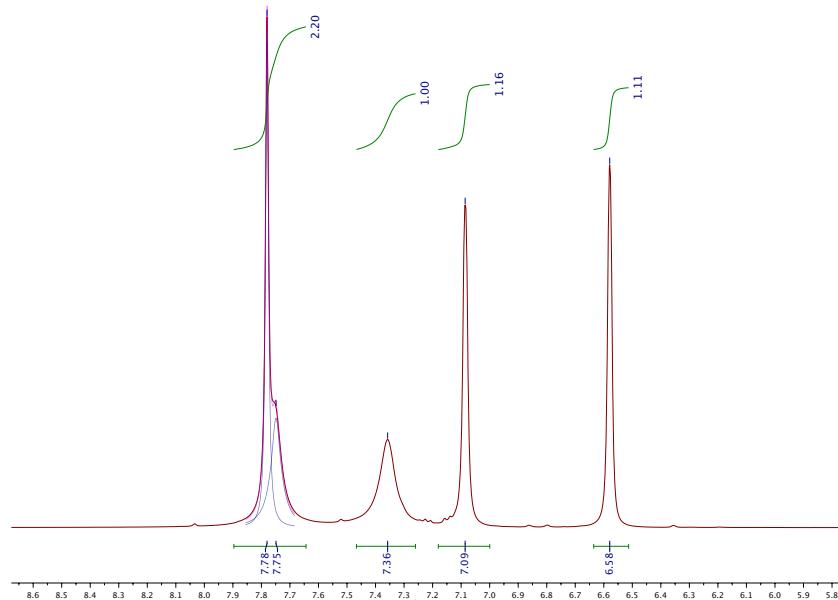
**5i** (56 mg, 90%); m.p. 160-162 °C (lit.<sup>9</sup> m.p. 162-163 °C). MS (EI) m/z 135 (M<sup>+</sup>).



**Figura A54.** Espectro de masas (IE) de **5i**.



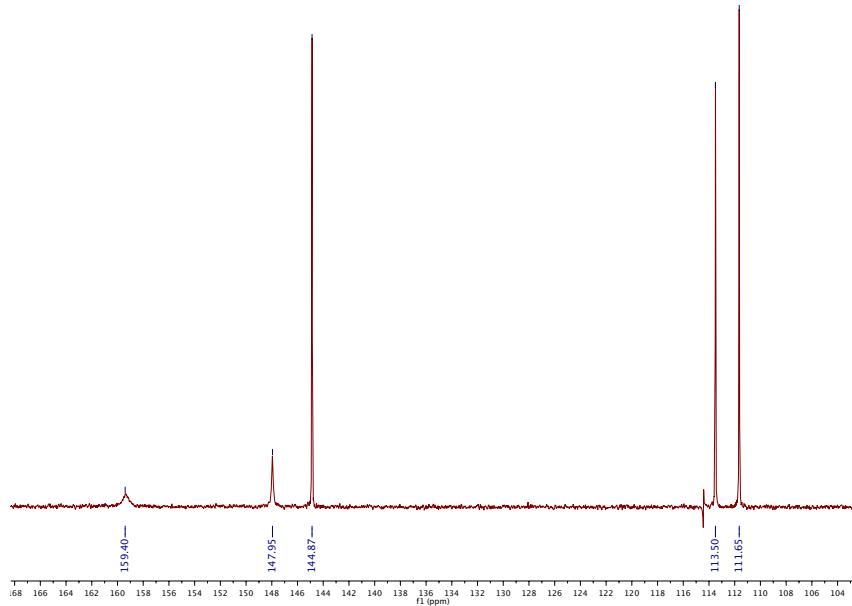
**5j** (47 mg, 93%); m.p. 136-138 °C (lit.<sup>10</sup> m.p. 141-142 °C). <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 7.78 (s, 1H), 7.75 (bs, 1H), 7.36 (bs, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.58 (s, 1H). <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (100 MHz) 159.4, 147.9, 144.9, 113.5, 111.7. MS (EI) m/z 111 (M<sup>+</sup>).



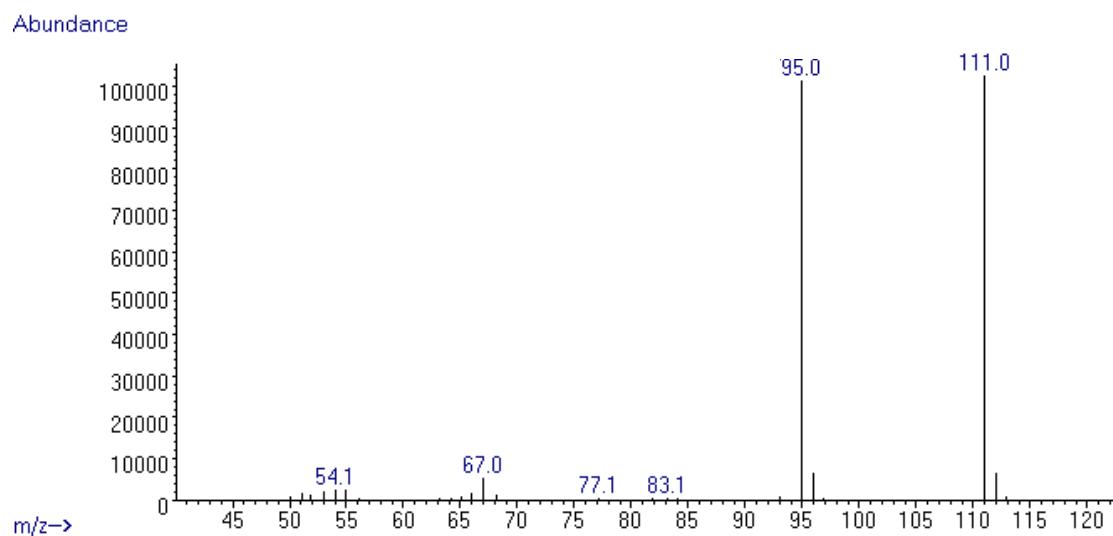
**Figura A55.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-*d*<sub>6</sub>) de **5j**.

<sup>9</sup> Zhang, L.; Wang, S.; Zhou, S.; Yang, G.; Sheng, E. *J. Org. Chem.* **2016**, *71*, 3149-3153.

<sup>10</sup> Jie, J.; Fang, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1158.

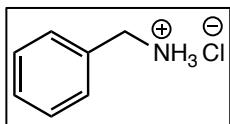


**Figura A56.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$ ) de **5j**.

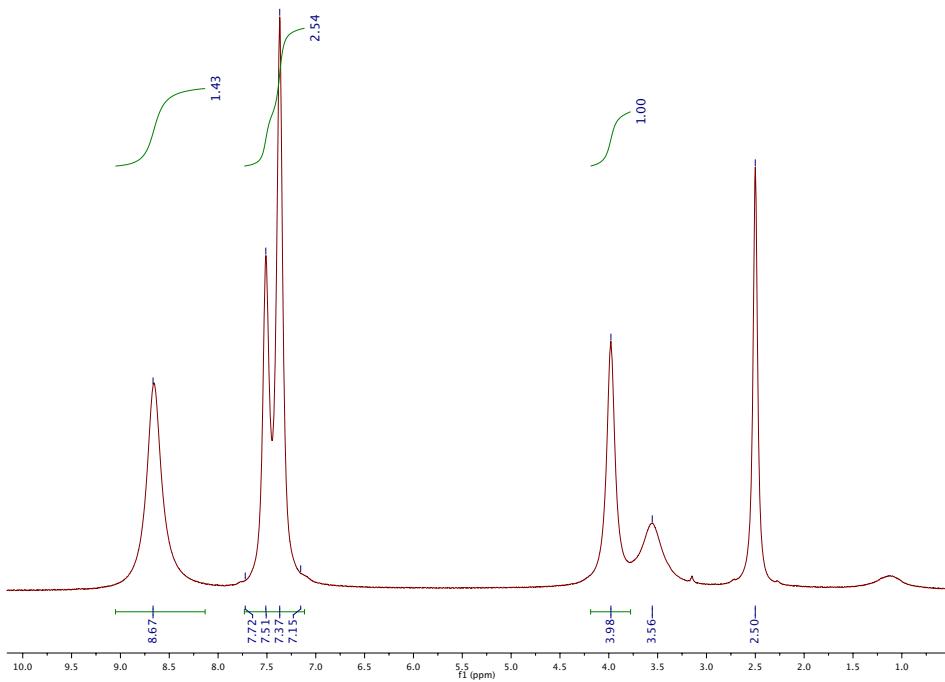


**Figura A57.** Espectro de masas (IE) de **5j**.

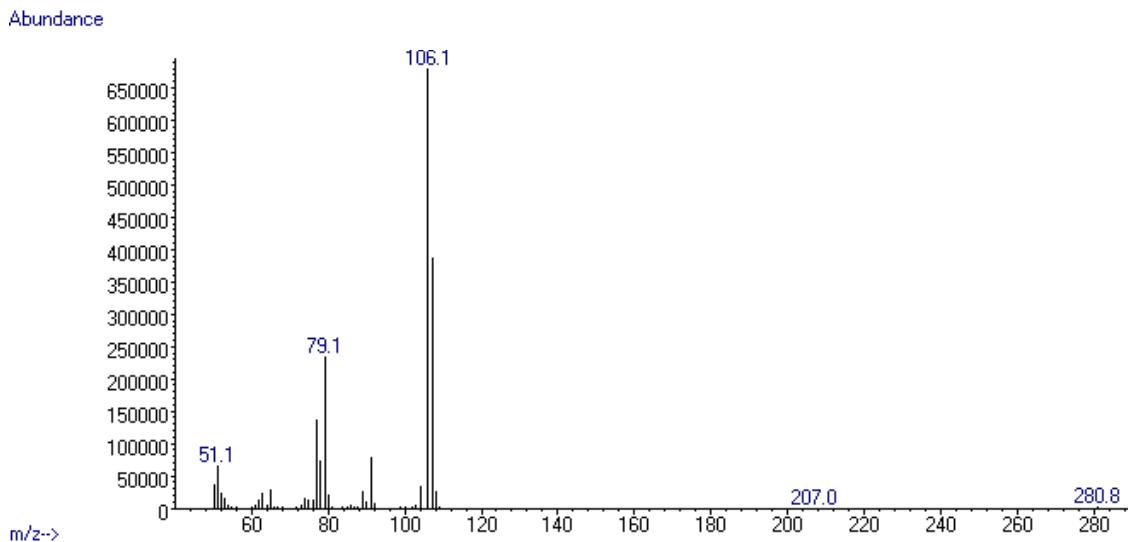
**Caracterización de los clorhidratos de amina **5k-u**.**



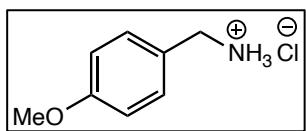
**5k** (25.1 mg, 93%).  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.67 (bs, intercambia con D<sub>2</sub>O, 3H), 7.72-7.15 (m, 5H), 3.98 (bs, 2H). EM (IE)  $m/z$  106 [M-1 (100)], 107 [M $^+$  (55)], 108 [M+1 (4)].



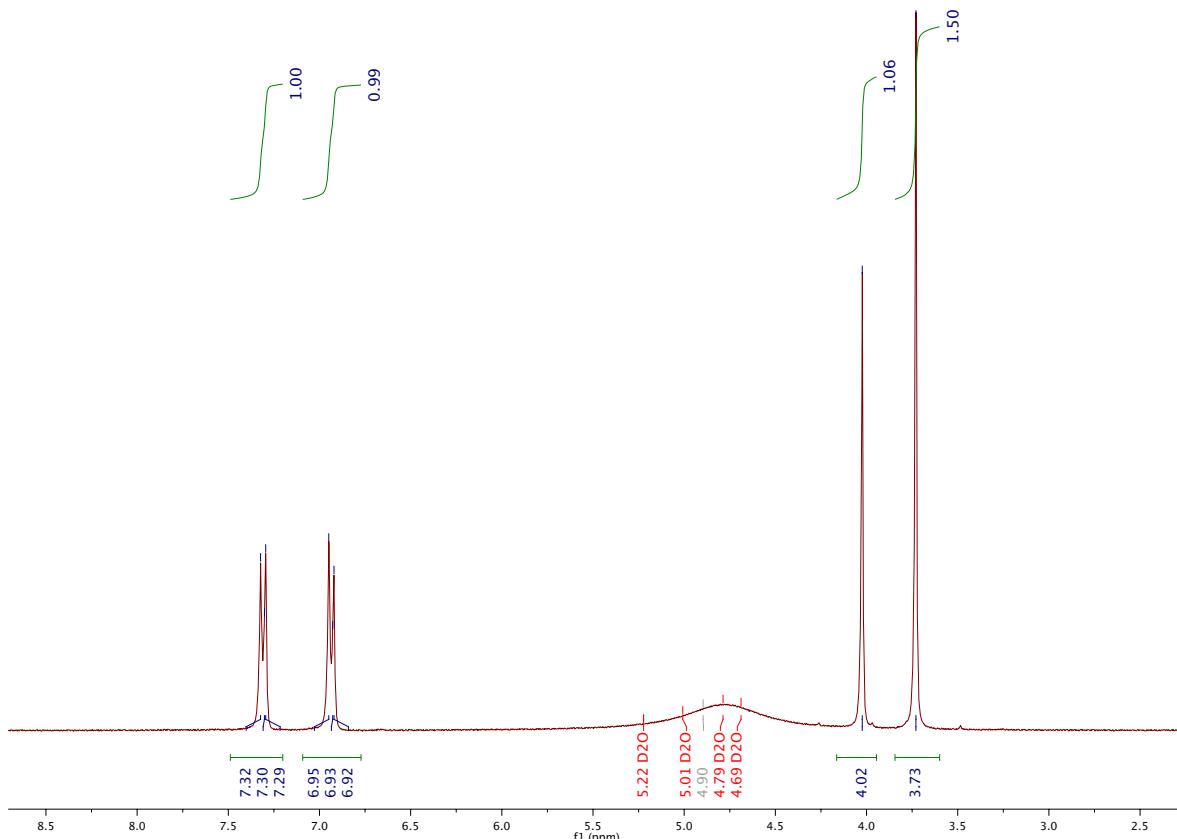
**Figura A58.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **5k**.



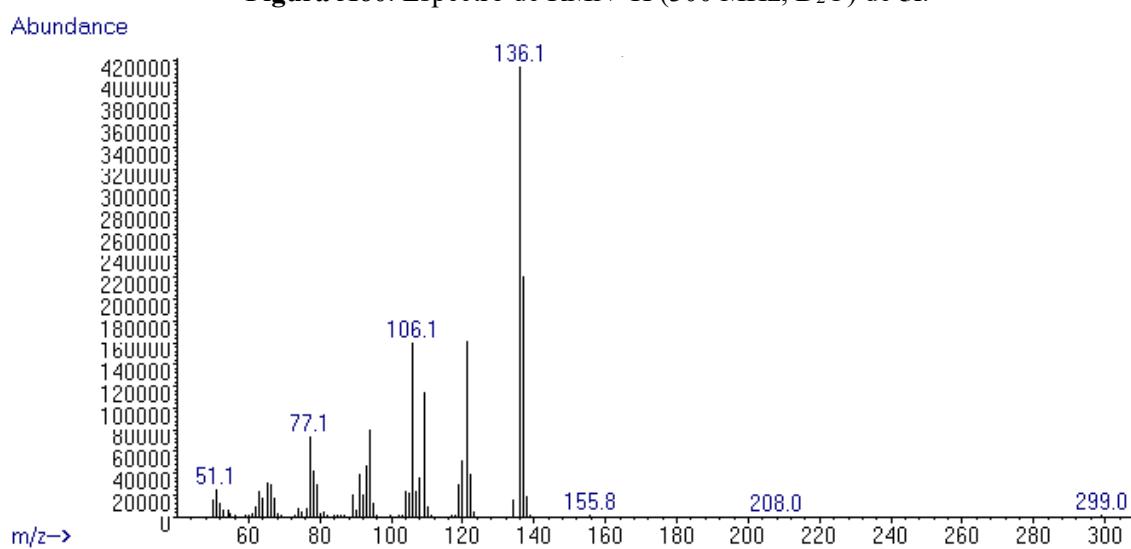
**Figura A59.** Espectro de masas (IE) de **5k**.



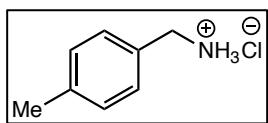
**5l** (32.2 mg, 97%).  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) 7.31 (d,  ${}^3J_{\text{HH}} = 6.4$  Hz, 2H- $\text{CH}_\text{Ar}$ ), 6.93 (d,  ${}^3J_{\text{HH}} = 6.4$  Hz, 2H- $\text{CH}_\text{Ar}$ ), 4.02 (s, 2H- $\text{CH}_2-$ ), 3.73 (s, 3H $\text{MeO}-$ ). EM (IE)  $m/z$  136 [M-1 (100)], 137 [M $^+$  (52)], 138 [M+1 (4)].



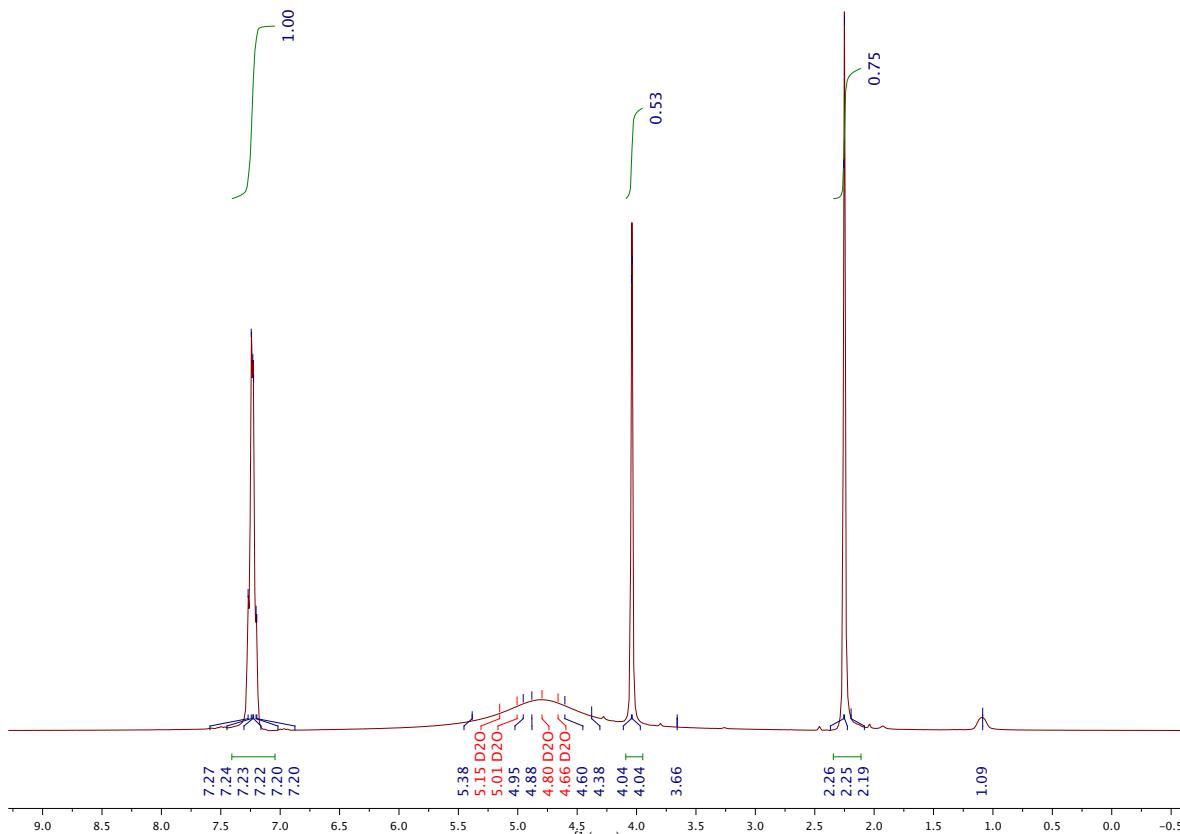
**Figura A60.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) de **5l**.



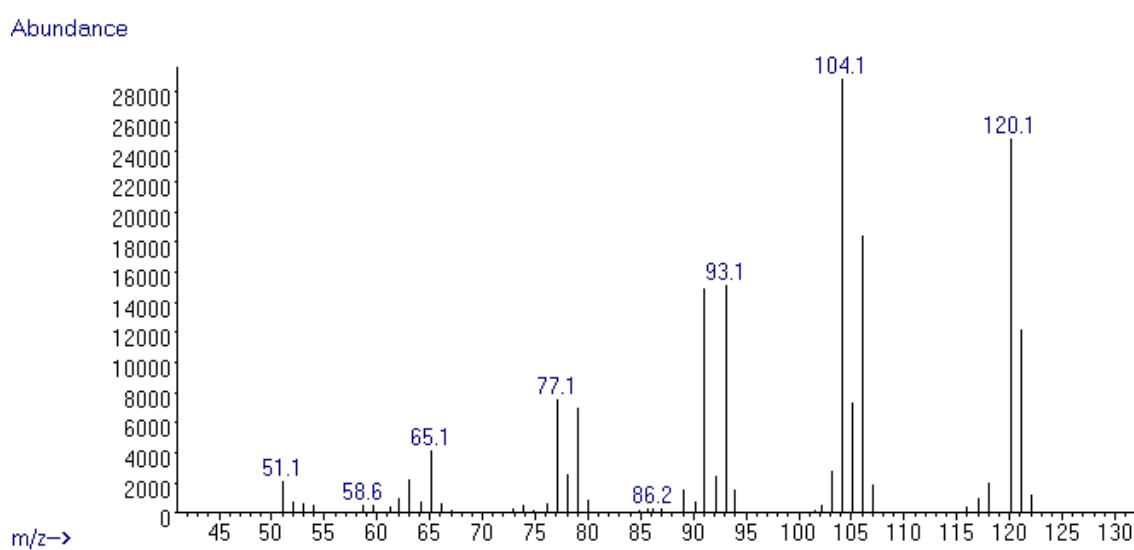
**Figura A61.** Espectro de masas (IE) de **5l**.



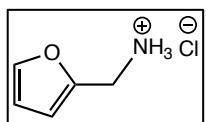
**5m** (28.2 mg, 95%).  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) 7.27-7.20 (m, 4H- $\text{CH}_\text{Ar}$ ), 4.04 (s, 2H- $\text{CH}_2-$ ), 2.25 (s, 3H $_\text{Me-}$ ). EM (IE)  $m/z$  120 [M-1 (100)], 121 [ $\text{M}^+$  (49)], 122 [M+1 (5)].



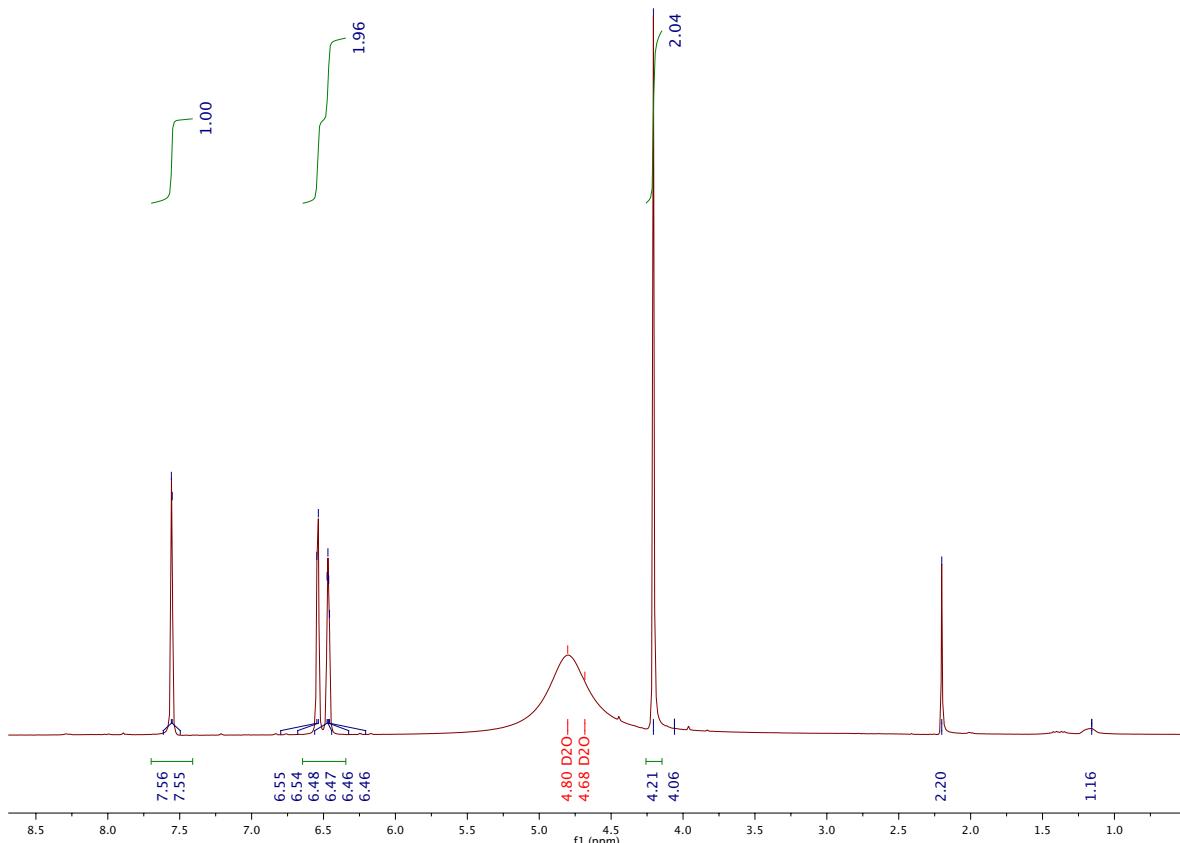
**Figura A62.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) de **5m**.



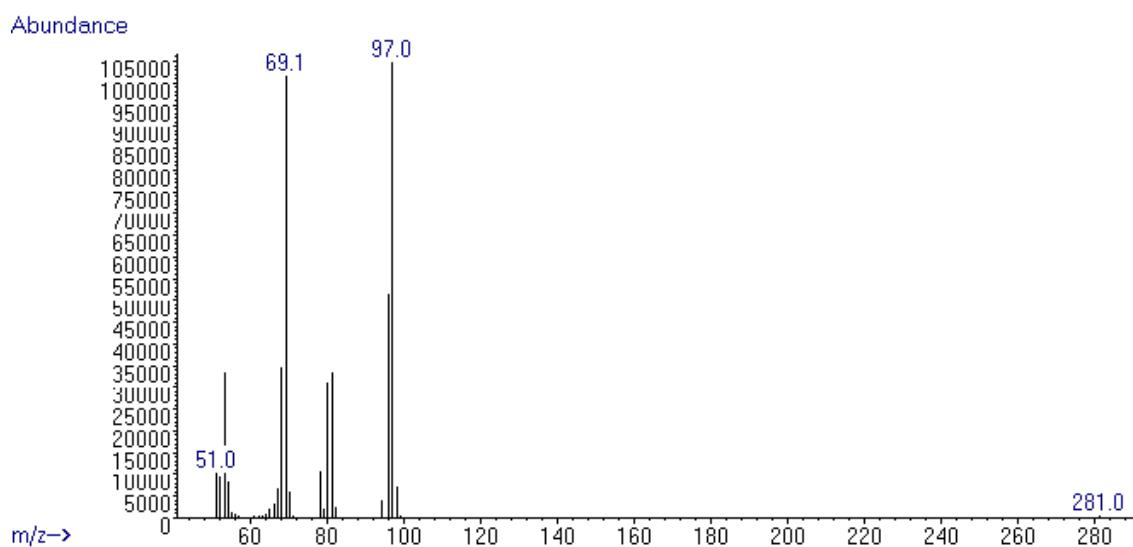
**Figura A63.** Espectro de masas (IE) de **5m**.



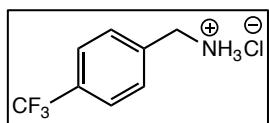
**5n** (22.7 mg, 91%).  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) 7.55 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 1.7$  Hz, 1H-CH, Ar), 6.54 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 3.2$  Hz, 1H-CH, Ar), 6.46 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 3.4$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 1.7$  Hz, 1H-CH, Ar), 4.21 (s, 2H- $\text{CH}_2$ -). EM (IE)  $m/z$  96 [M-1 (48)], 97 [M $^+$  (100)], 98 [M+1 (7)].



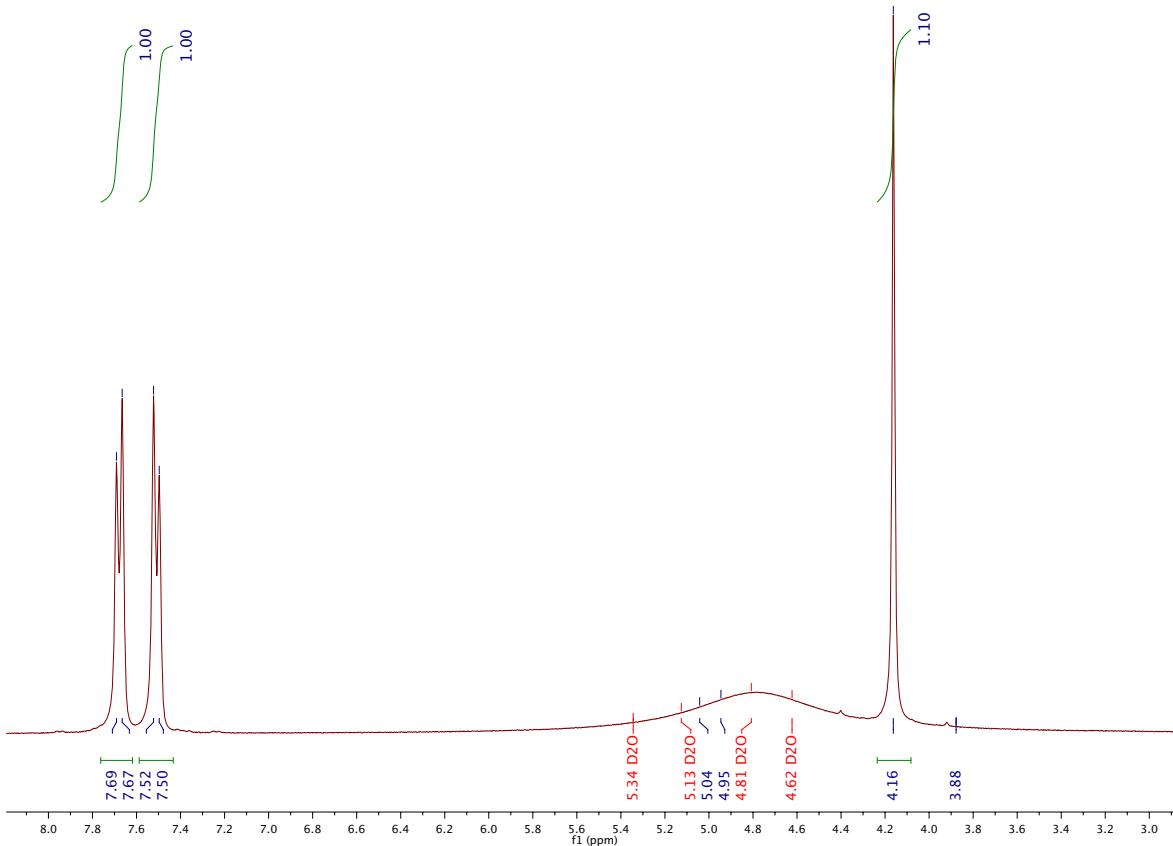
**Figura A64.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) de **5n**.



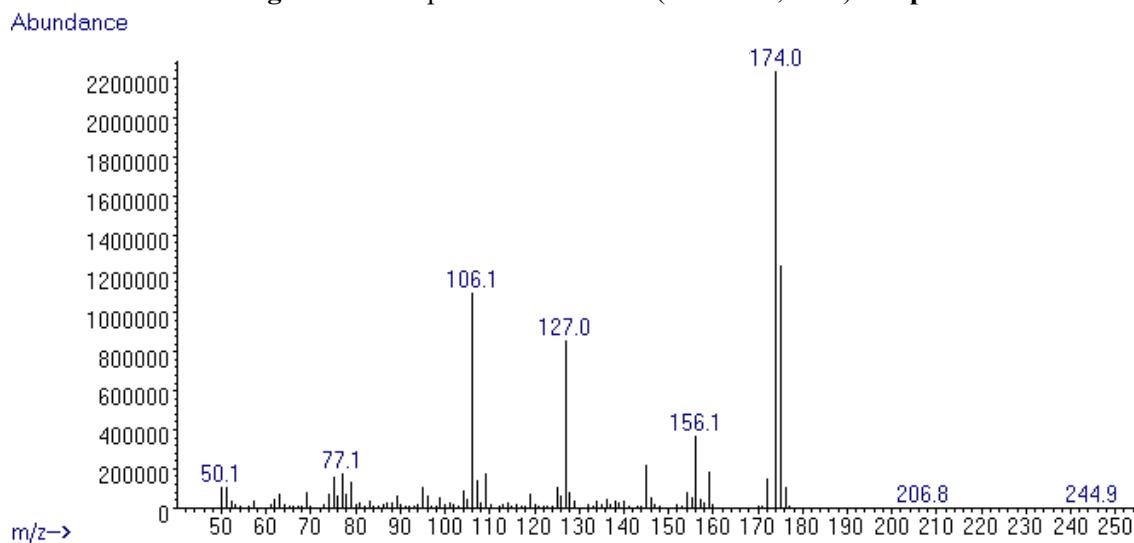
**Figura A65.** Espectro de masas (IE) de **5n**.



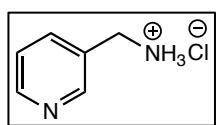
**5p** (38.0 mg, 94%).  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) 7.68 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$  Hz, 2H- $\text{CH}_-$ , Ar), 7.51 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$  Hz, 2H- $\text{CH}_-$ , Ar), 4.16 (s, 2H- $\text{CH}_2-$ ). EM (IE)  $m/z$  175 [M-1 (100)], 174 [M $^+$  (54)], 175 [M+1 (4)].



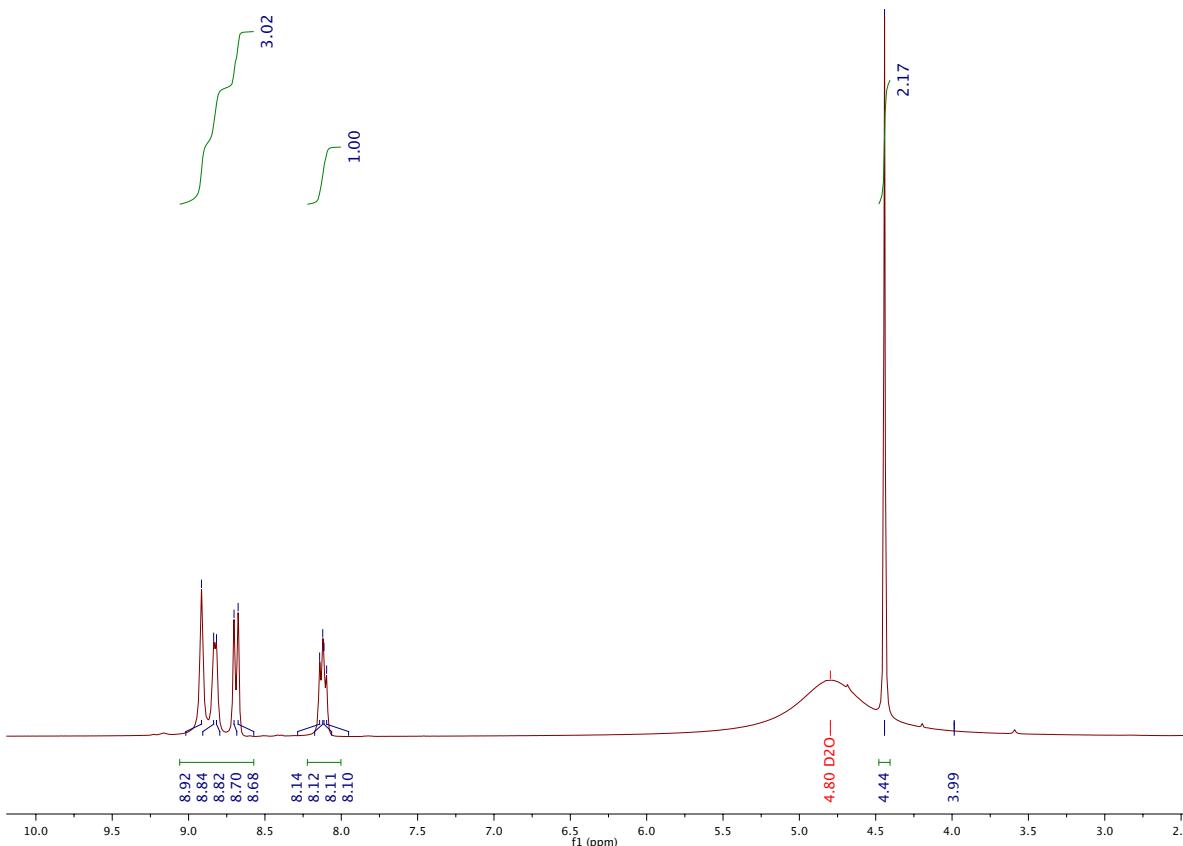
**Figura A66.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) de **5p**.



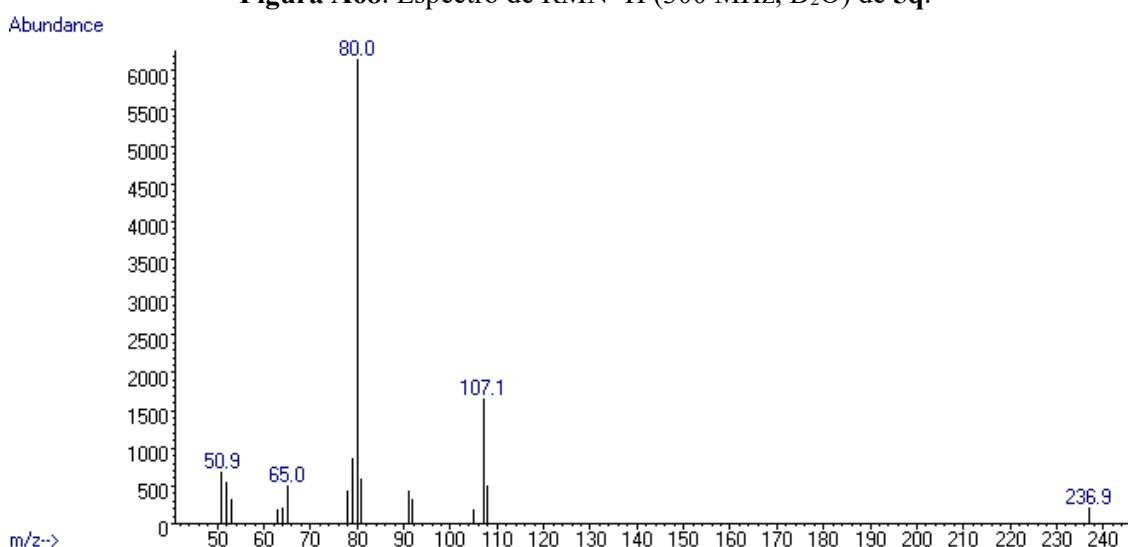
**Figura A67.** Espectro de masas (IE) de **5p**.



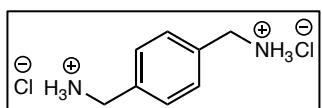
**5q** (32.9 mg, 96%).  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) 8.92 (s, 1H), 8.82 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 5.6$  Hz, 1H-CH, Py), 8.69 (d,  $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ , 1H-CH, Py), 8.12 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 8.6$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 6.2$  Hz, 1H-CH, Py), 4.44 (s, 2H- $\text{CH}_2-$ ). EM (IE)  $m/z$  107 [M-1 (100)], 108 [M $^+$  (39)], 109 [M+1 (3)].



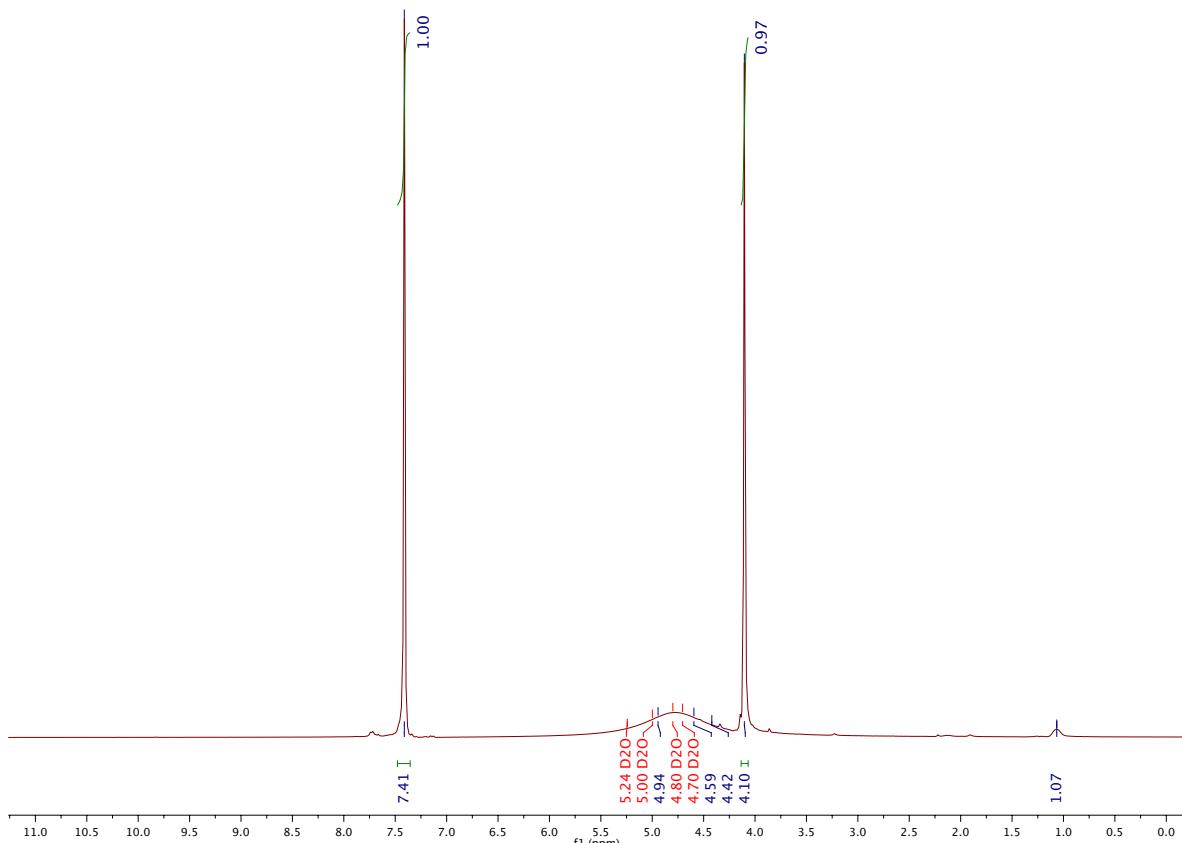
**Figura A68.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) de **5q**.



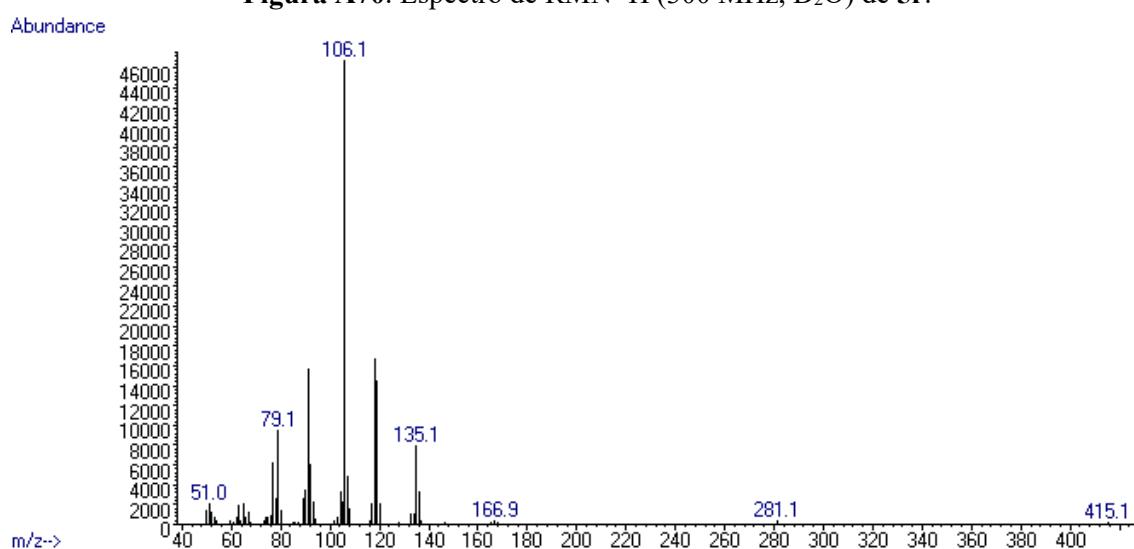
**Figura A69.** Espectro de masas (IE) de **5q**.



**5r** (39.4 mg, 98%).  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) 7.41 (s, 1H- $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 4.10 (s, 1H- $\text{CH}_2-$ ). EM (IE)  $m/z$  135 [M-1 (100)], 136 [ $\text{M}^+$  (42)], 137 [M+1 (4)].

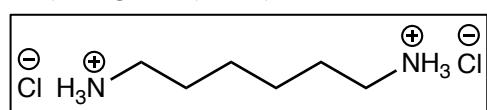


**Figura A70.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) de **5r**.

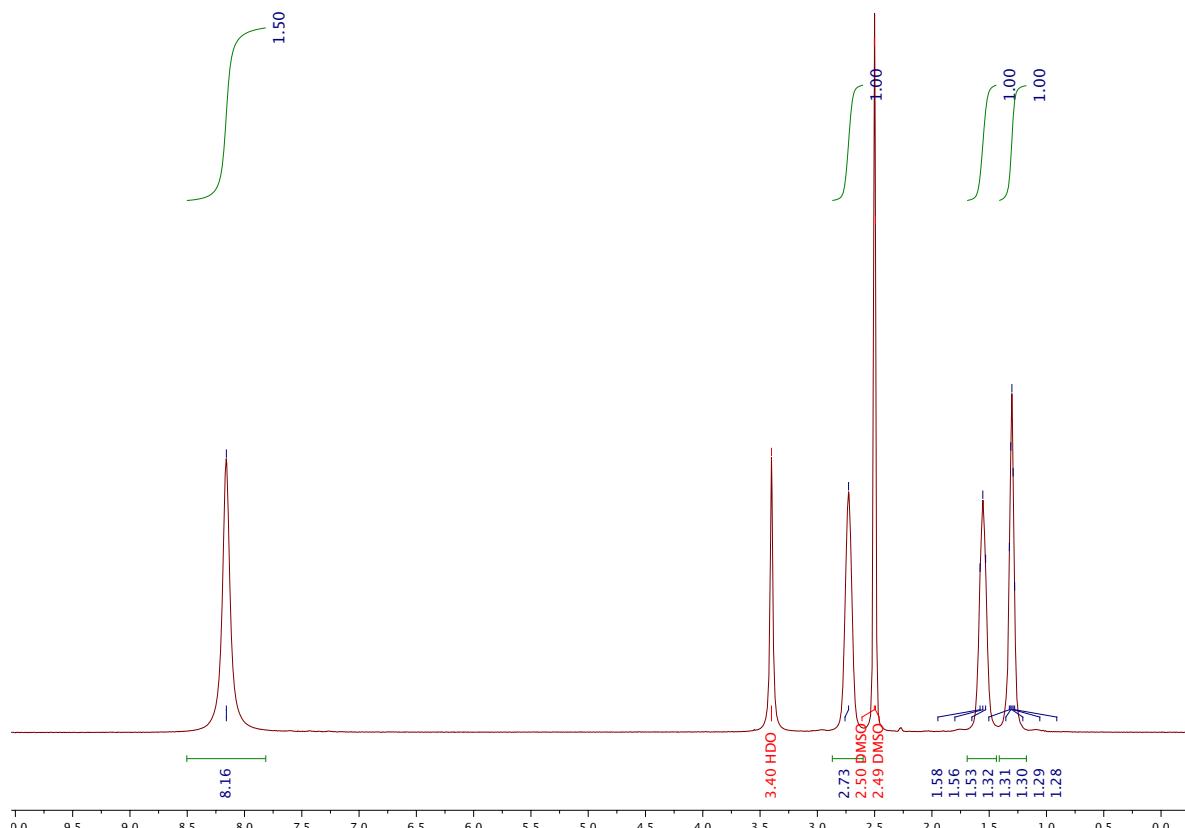


**Figura A71.** Espectro de masas (IE) de **5r**.

**5s** (19 mg, 53%).  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.16 (bs, 3H- $\text{NH}_3^-$ ), 2.73 (bs, 2H- $\text{CH}_2-$ ), 1.56 (bs, 2H- $\text{CH}_2-$ ),

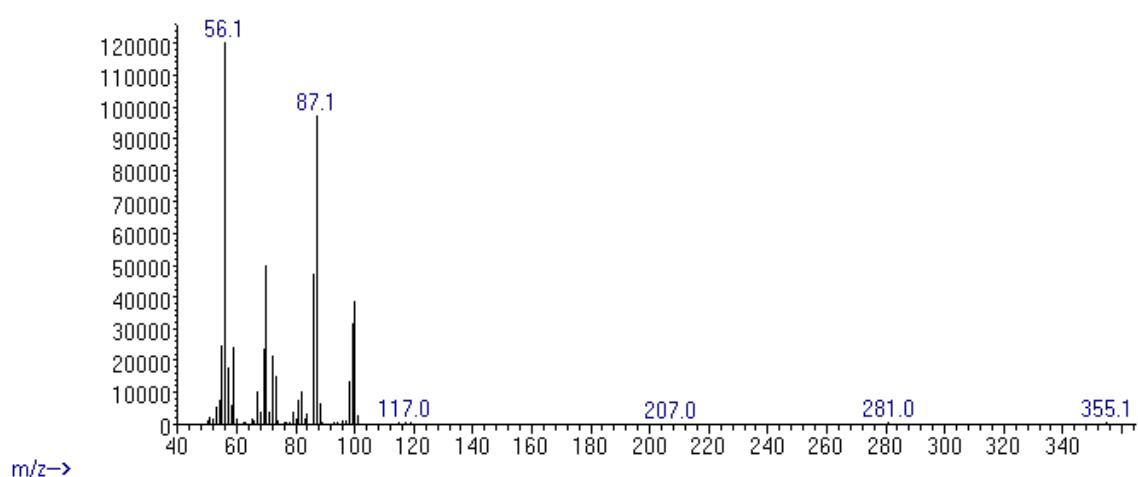


1.30 (bs, 2H- $\text{CH}_2-$ ). EM (IE)  $m/z$  98 [M-18 (34)], 99 [M-17 (83)], 100 [M-16 (100)], 101 [M-15 (7)].



**Figura A72.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) de **5s**.

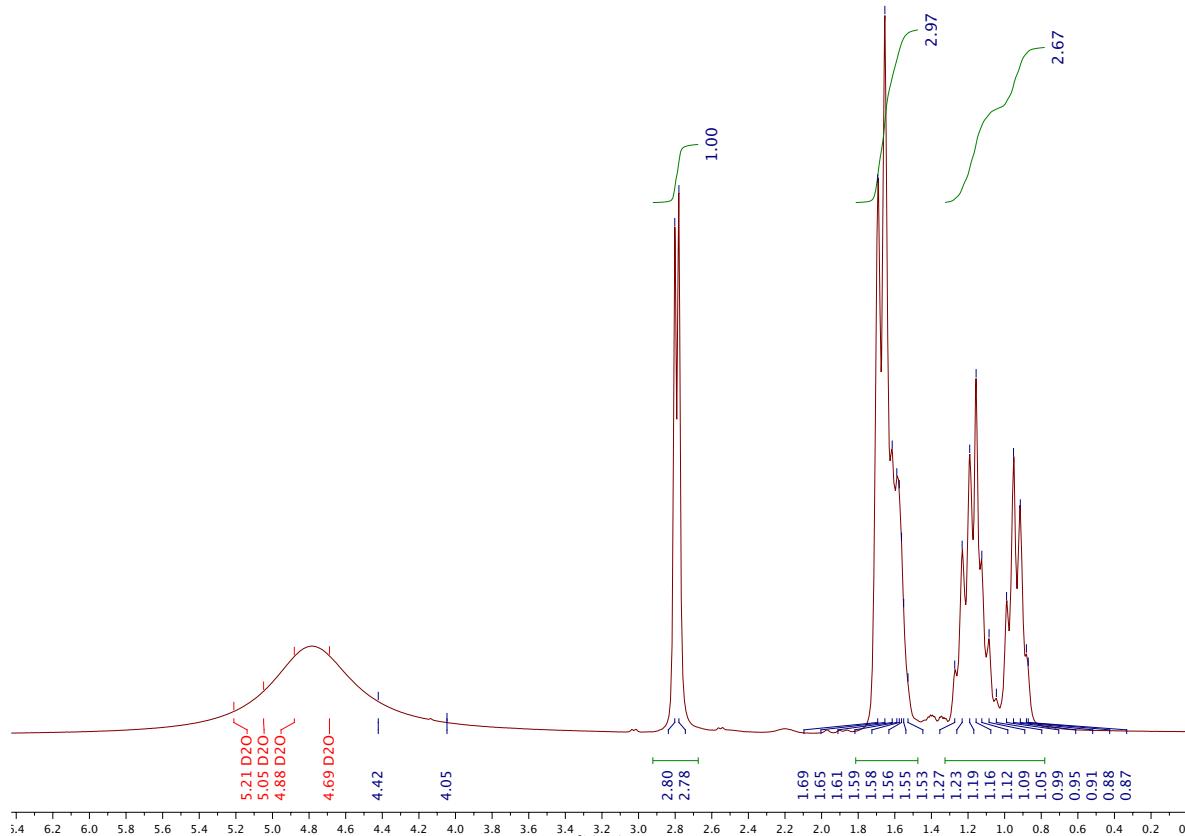
Abundance



**Figura A73.** Espectro de masas (IE) de **5s**.

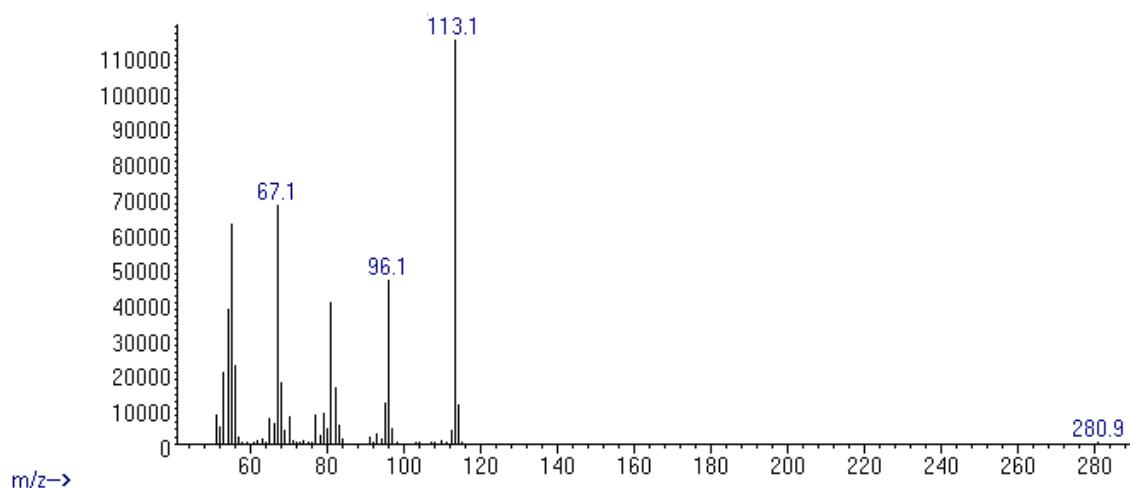


**5t** (26.8 mg, 95%).  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) 2.79 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H- $\text{CH}_2-$ ), 1.69-1.53 (m, 6H- $\text{CH}_2-$ , cy), 1.27-0.87 (m, 5H- $\text{CH}_2-$ , cy). EM (IE)  $m/z$  112 [M-1 (3)], 113 [M $^+$  (100)], 114 [M+1 (9)].

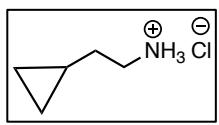


**Figura A74.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) de **5t**.

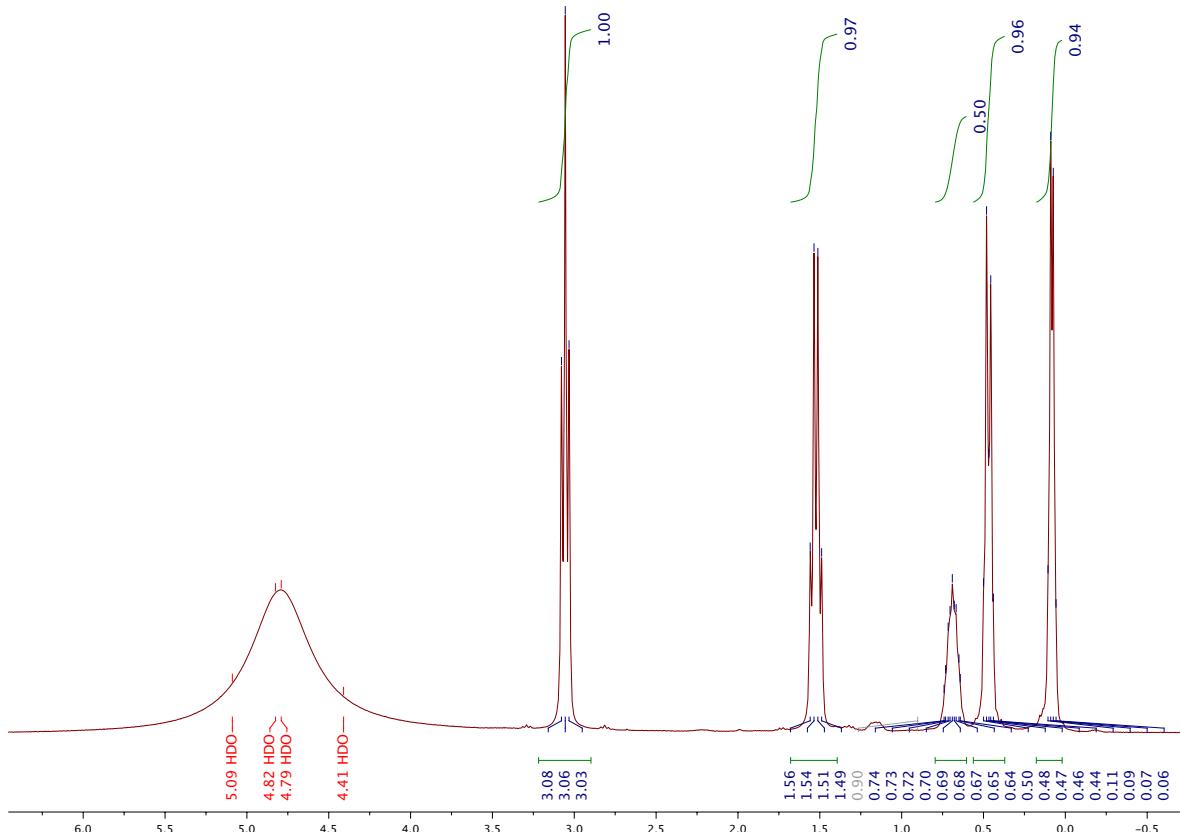
Abundance



**Figura A75.** Espectro de masas (IE) de **5t**.

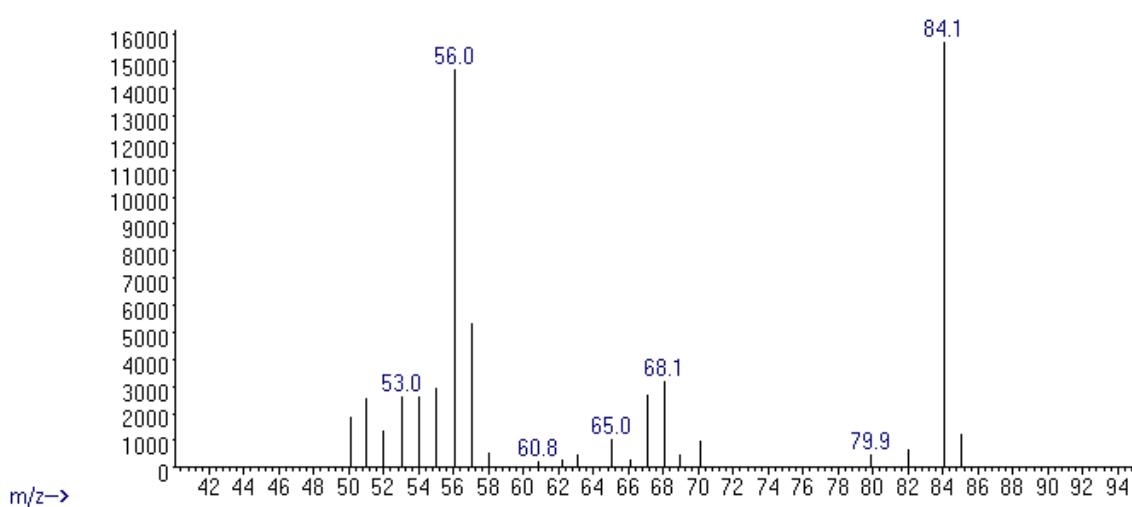


**5u** (19.1 mg, 83%).  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) 3.06 (t,  $J_{\text{HH}} = 6.9$  Hz, 2H- $\text{CH}_2-$ ), 1.52 (q,  $J_{\text{HH}} = 7.0$  Hz, 2H- $\text{CH}_2-$ ), 0.74-0.64 (m, 1H- $\text{CH}-$ ), 0.49-0.43 (m, 2H- $\text{CH}_2-$ ), 0.08 (q,  $J_{\text{HH}} = 4.9$  Hz, 2H- $\text{CH}_2-$ ). EM (IE)  $m/z$  84 [M-1 (100)], 85 [ $\text{M}^+$  (8)].



**Figura A76.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) de **5u**.

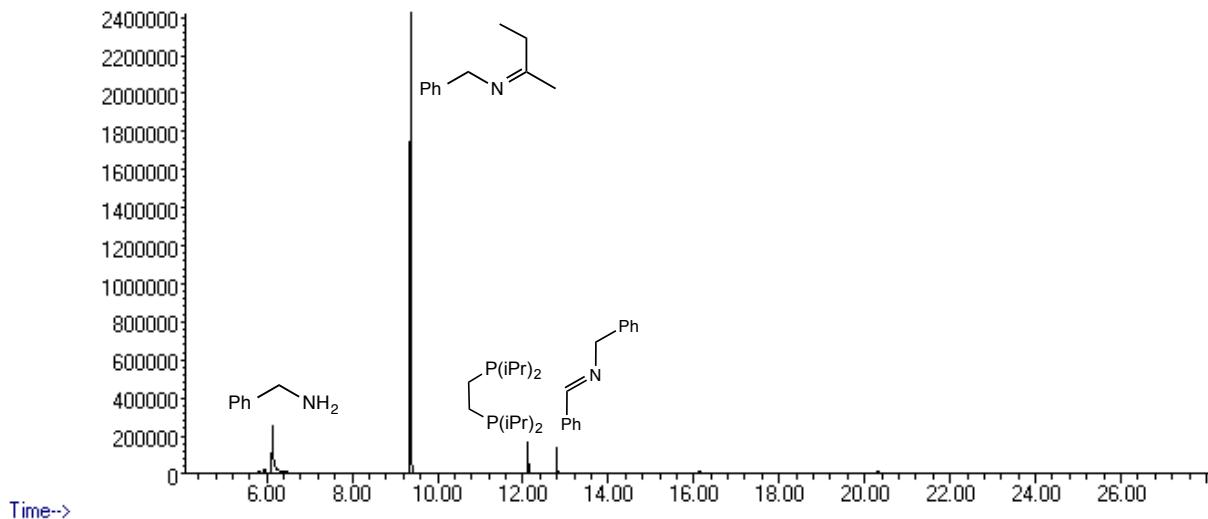
Abundance



**Figura A77.** Espectro de masas (IE) de **5u**

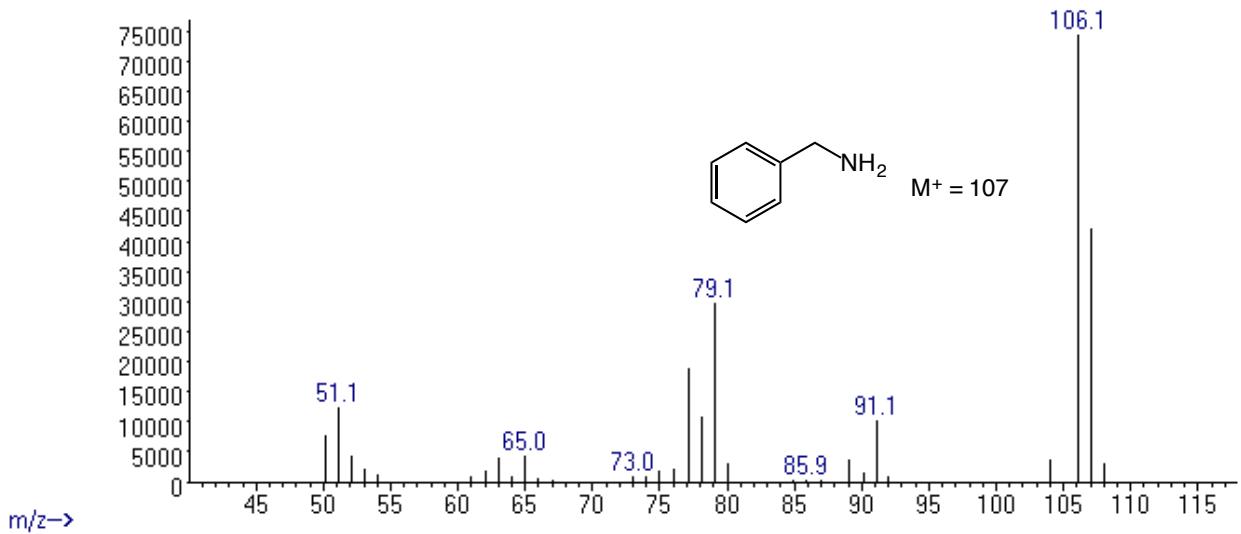
**Cromatogramas de los crudos de las reacciones de hidrogenación por transferencia y de los clorhidratos de amina aislados (1a-e) disueltos en MeOH, y espectros de masas correspondientes.**

Abundance

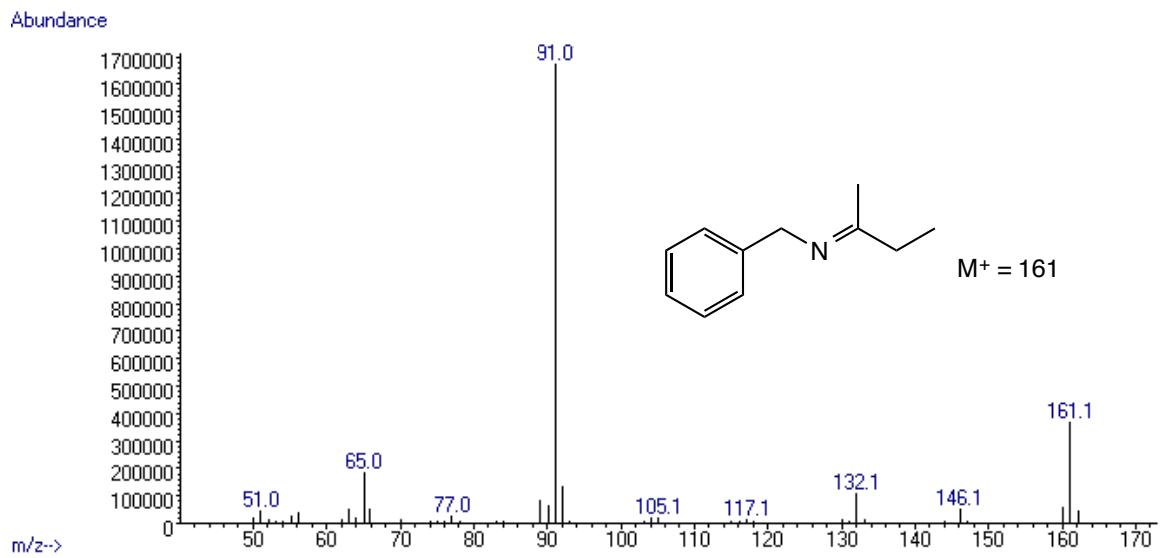


**Figura A78.** Cromatograma del crudo de la hidrogenación de benzonitrilo con 2-BuOH catalizada por **1**.

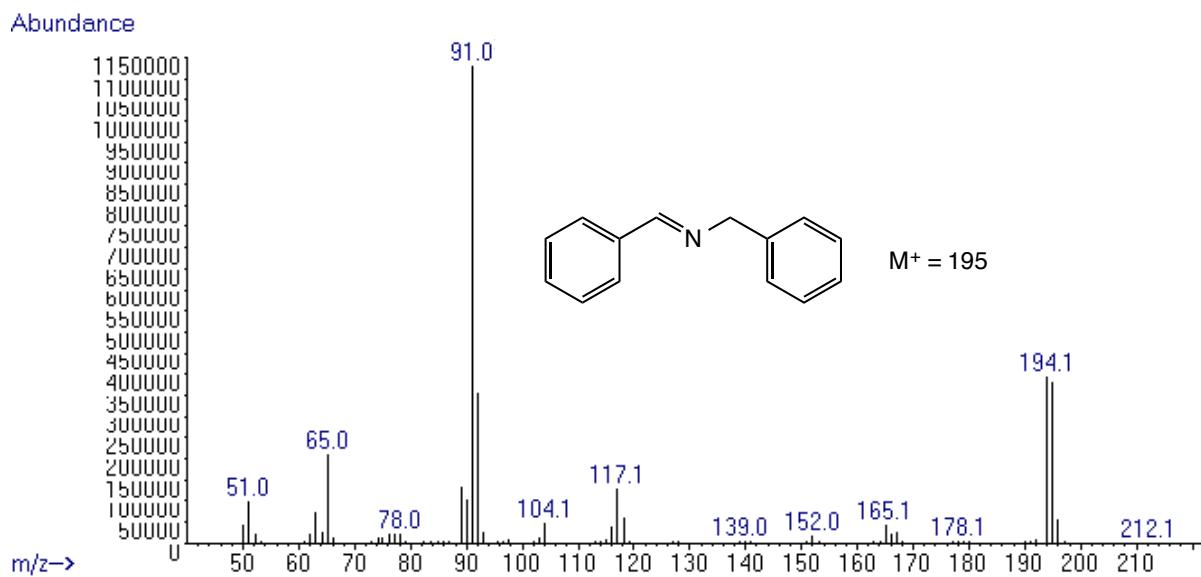
Abundance



**Figura A79.** Espectro de masas (IE) de bencilamina detectada por cromatografía de gases.

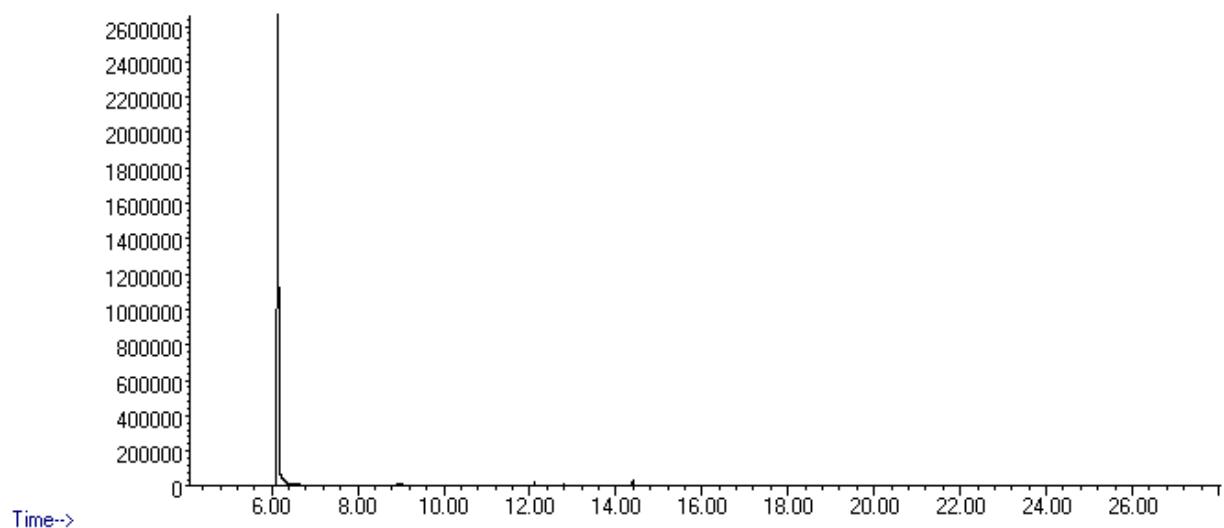


**Figura A80.** Espectro de masas (IE) de *N*-sec-butilidenbencilamina detectada por cromatografía de gases.



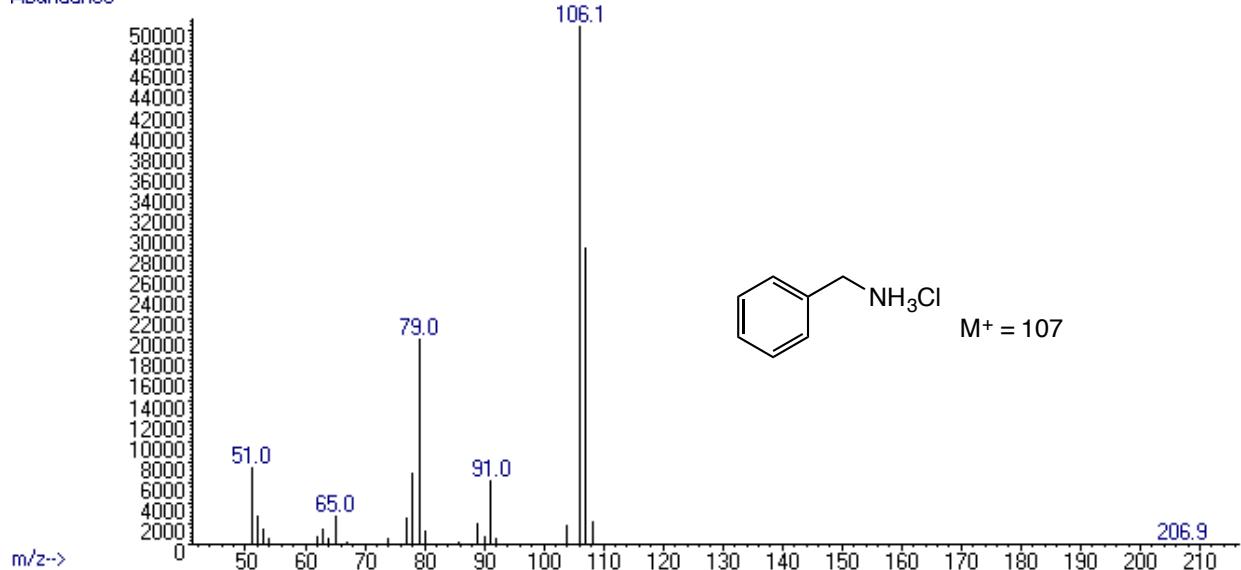
**Figura A81.** Espectro de masas (IE) de *N*-bencilidenbenzilamina (**BBA**) detectada por cromatografia de gases.

Abundance

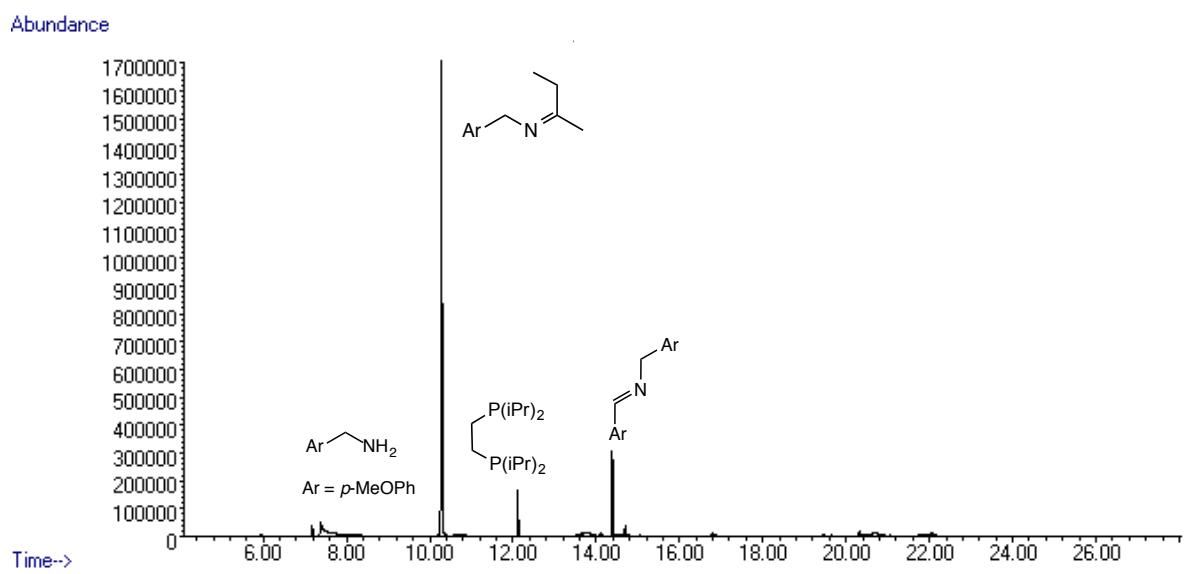


**Figura A82.** Cromatograma de una disolución del clorhidrato de bencilamina (**1a**) en MeOH.

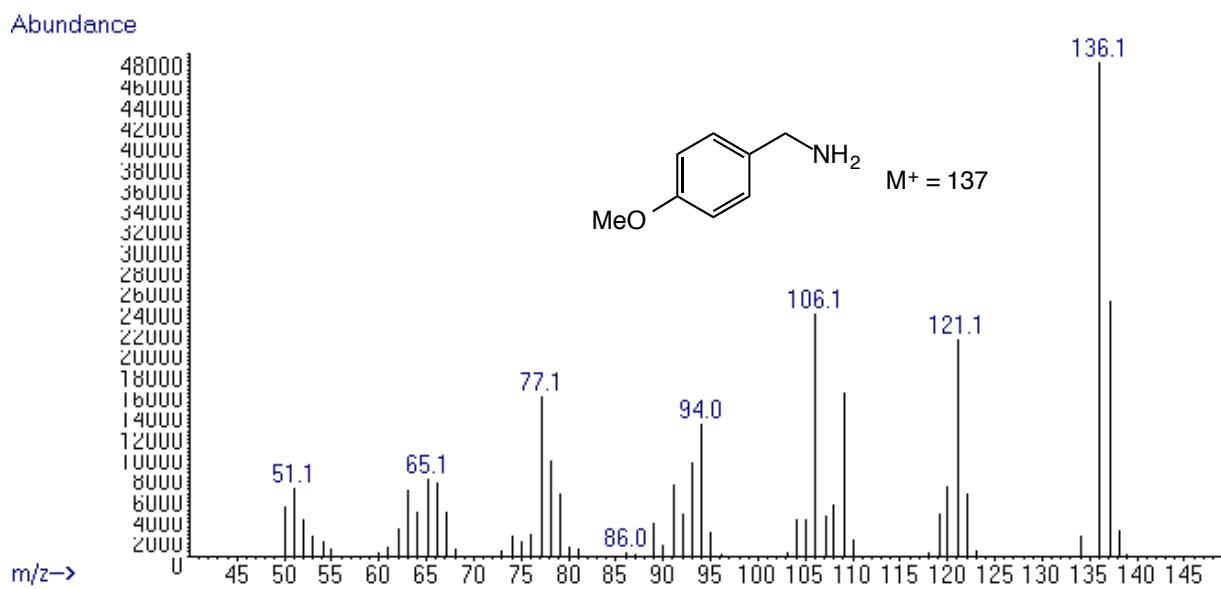
Abundance



**Figura A83.** Espectro de masas (IE) de **1a**

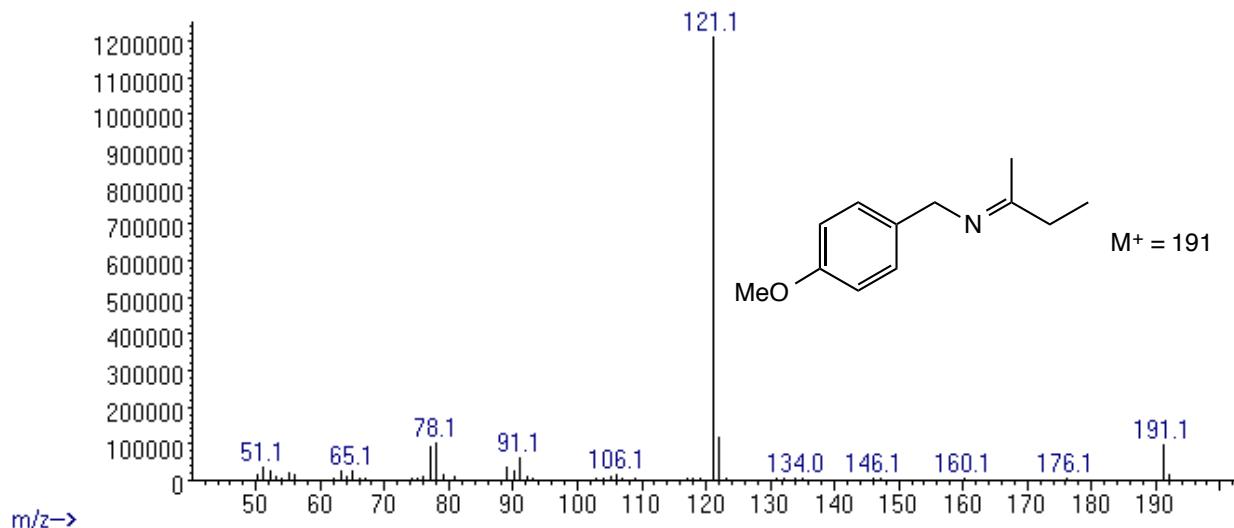


**Figura A84.** Cromatograma del crudo de la hidrogenación de *p*-metoxibenzonitrilo con 2-BuOH catalizada por 1.



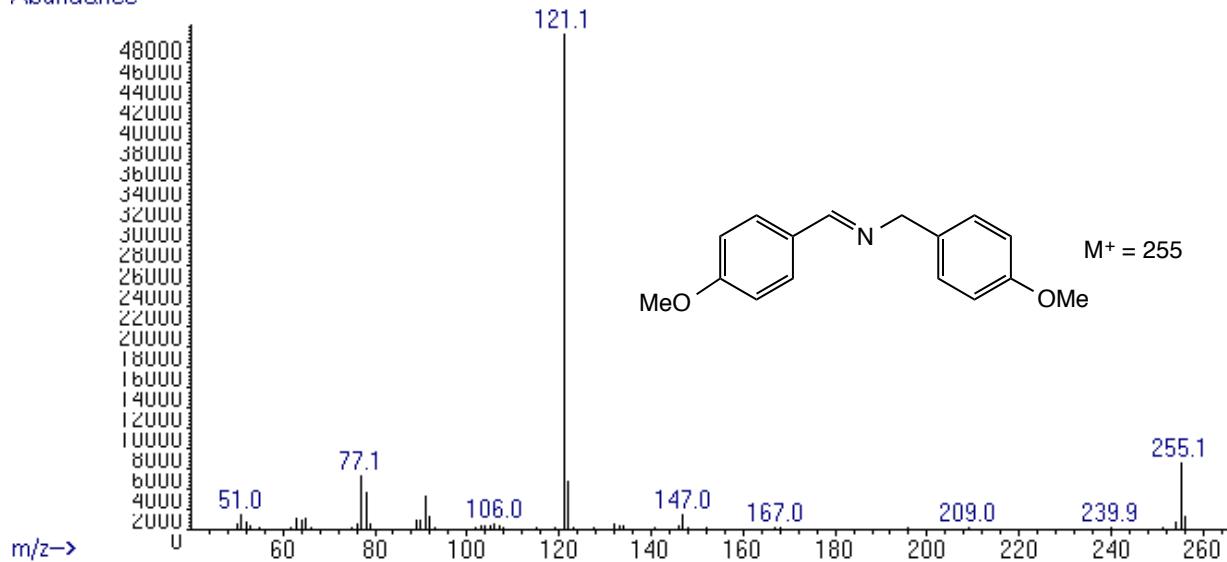
**Figura A85.** Espectro de masas (IE) de *p*-metoxibencilamina detectada por cromatografía de gases.

Abundance

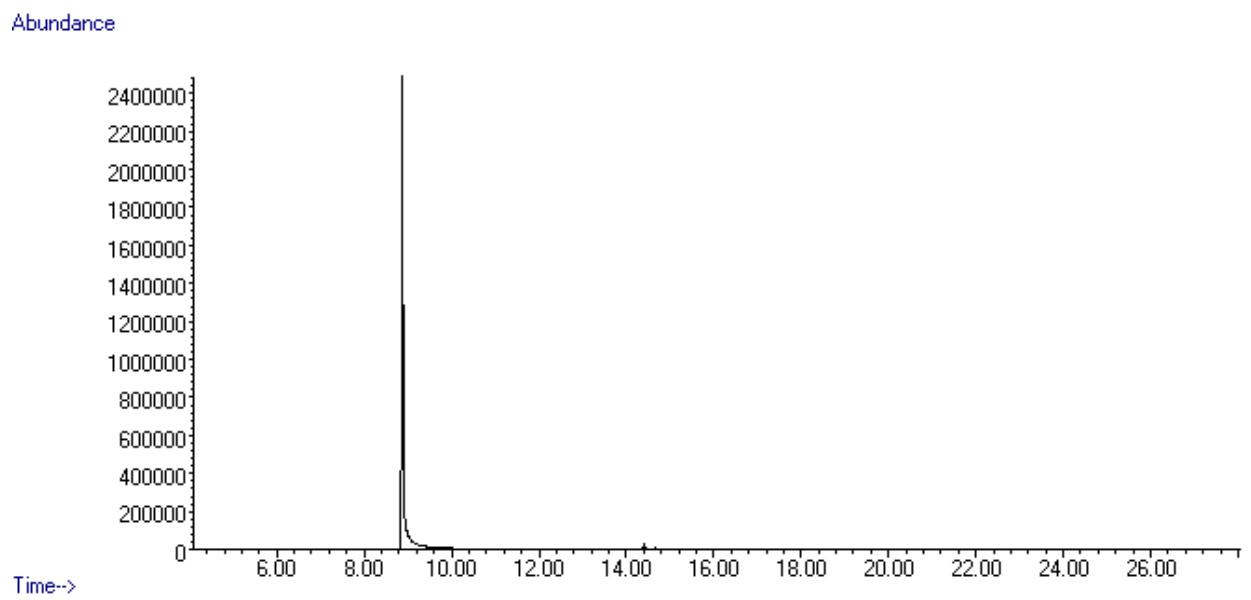


**Figura A86.** Espectro de masas (IE) de *N*-sec-butiliden-*p*-metoxibencilamina detectada por cromatografía de gases.

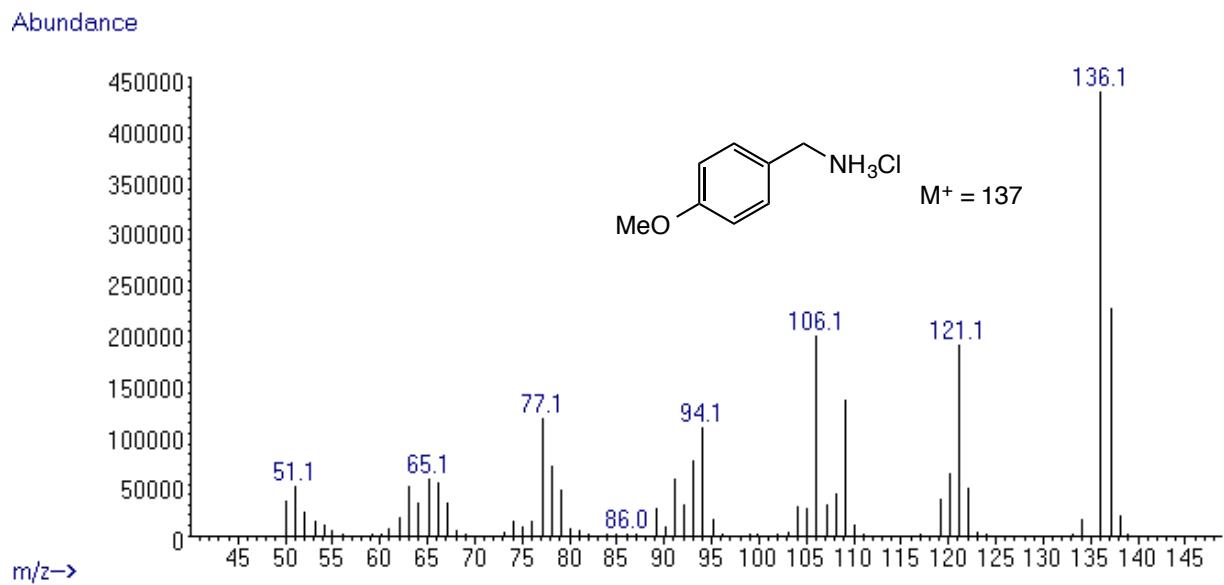
Abundance



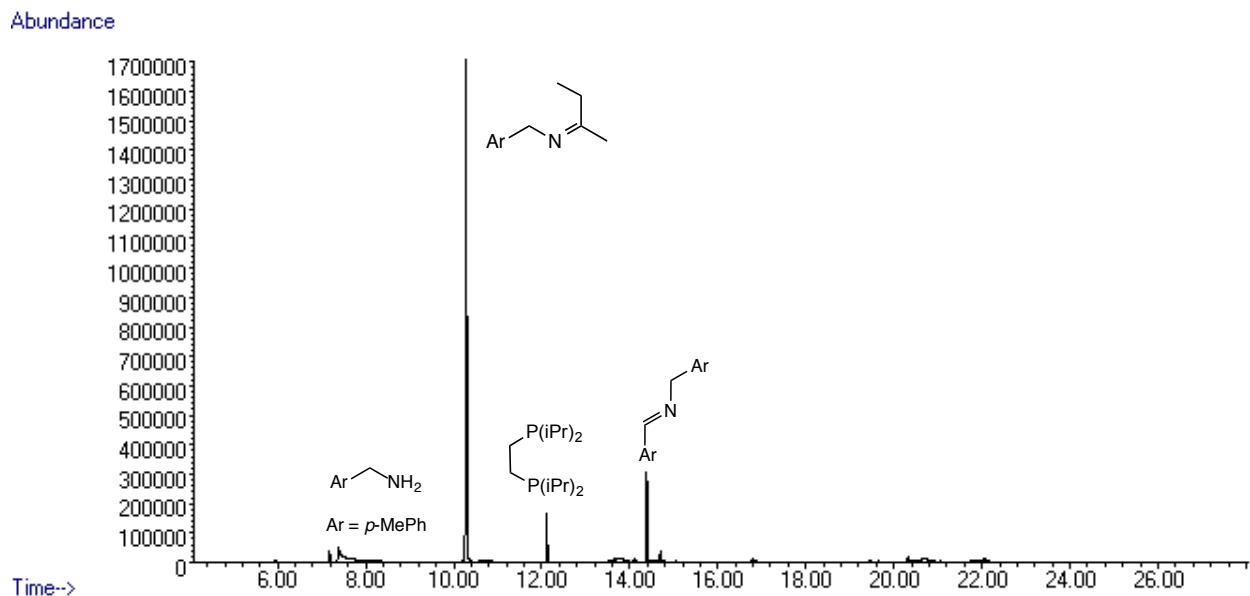
**Figura A87.** Espectro de masas (IE) de *N*-*p*-metoxibenciliden-*p*-metoxibencilamina detectada por cromatografía de gases.



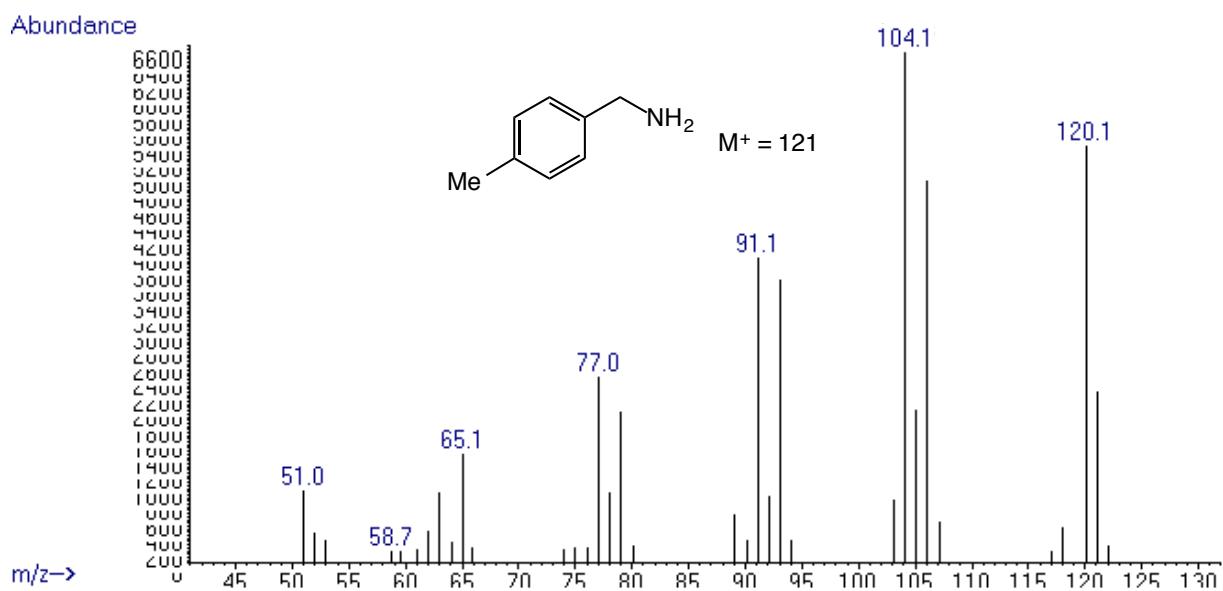
**Figura A88.** Cromatograma de una disolución del clorhidrato de *p*-metoxibencilamina (**1b**) en MeOH.



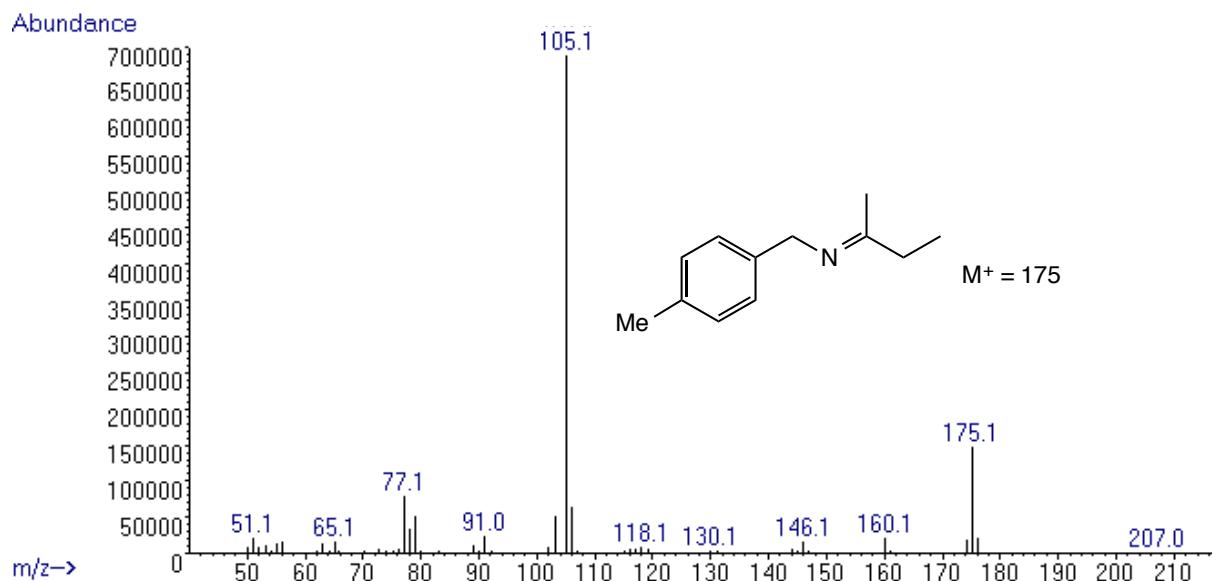
**Figura A89.** Espectro de masas (IE) de **1b**



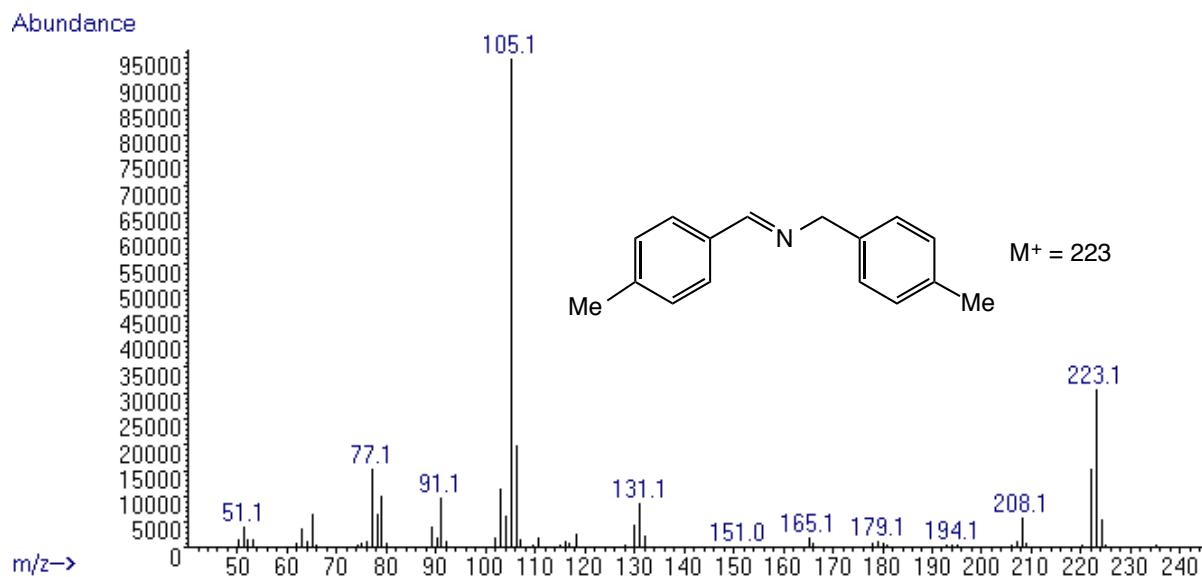
**Figura A90.** Cromatograma del crudo de la hidrogenación de *p*-tolunitrilo con 2-BuOH catalizada por **1**.



**Figura A91.** Espectro de masas (IE) de *p*-metilbencilamina detectada por cromatografía de gases.

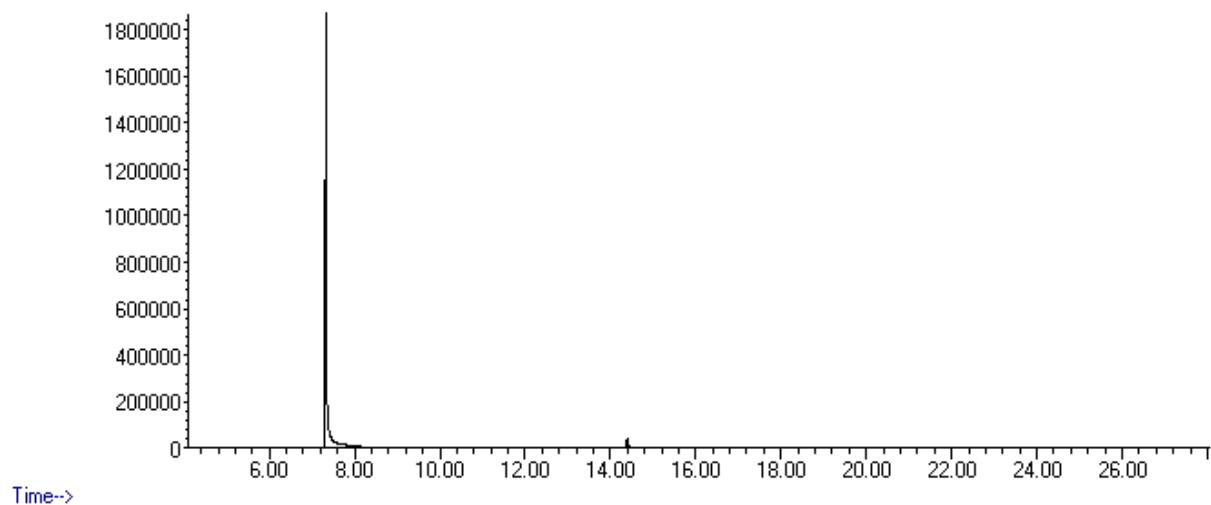


**Figura A92.** Espectro de masas (IE) de *N*-*sec*-butiliden-*p*-metilbencilamina detectada por cromatografía de gases.



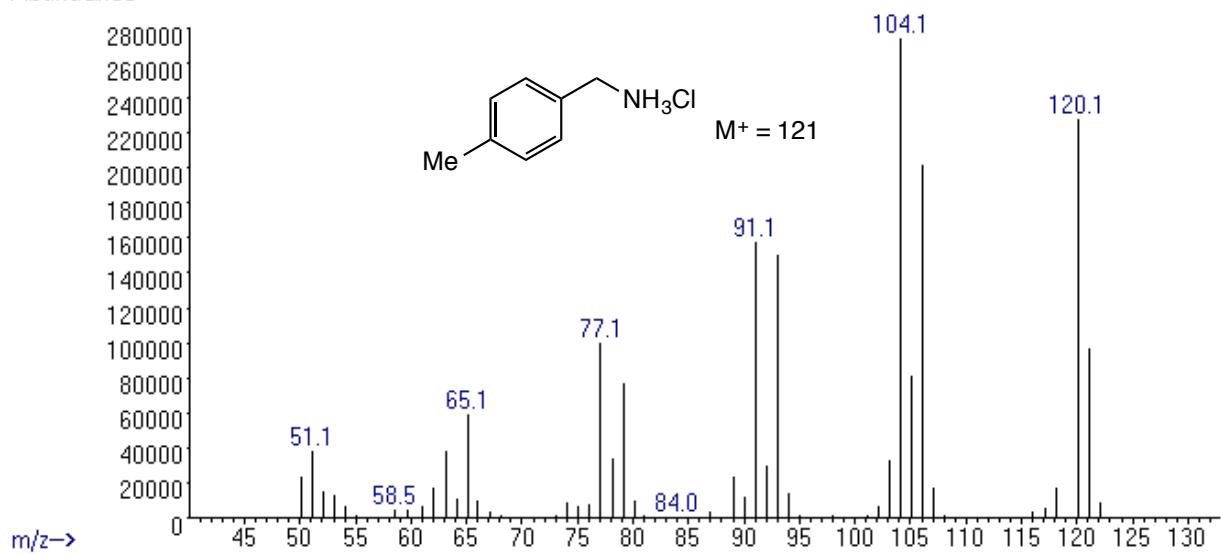
**Figura A93.** Espectro de masas (IE) de *N*-*p*-metilbenciliden-*p*-metilbencilamina detectada por cromatografía de gases.

Abundance

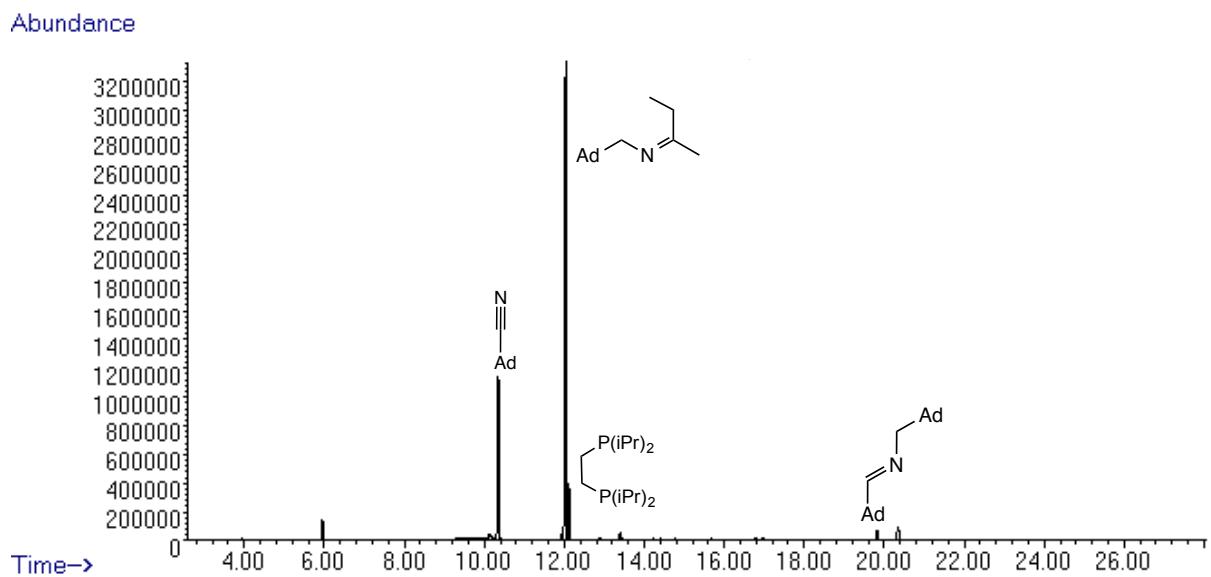


**Figura A94.** Cromatograma de una disolución del clorhidrato de *p*-metilbencilamina (**1c**) en MeOH.

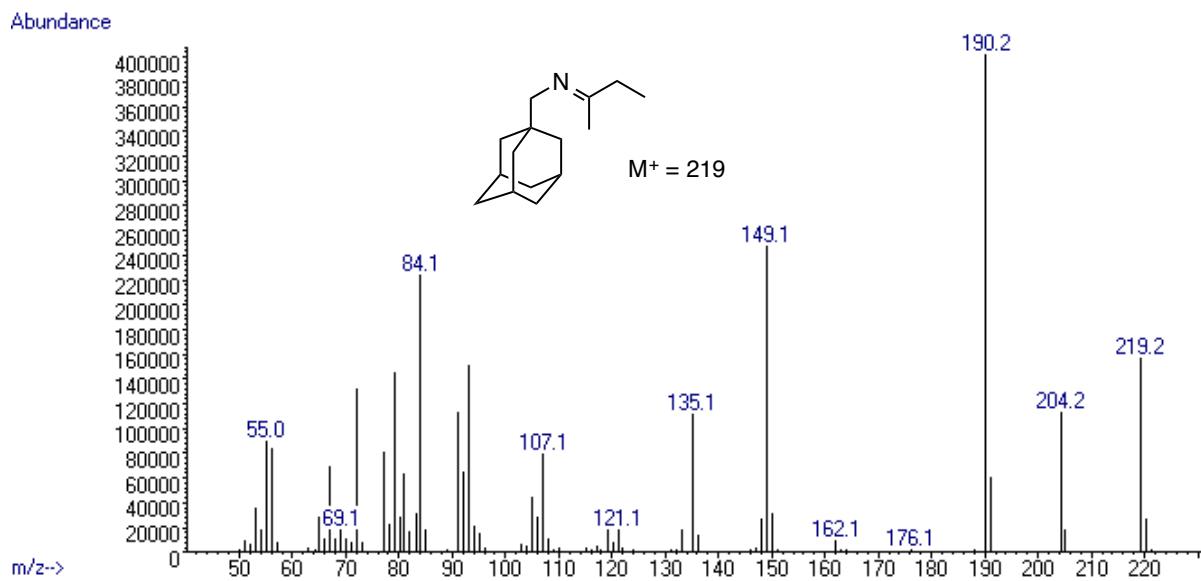
Abundance



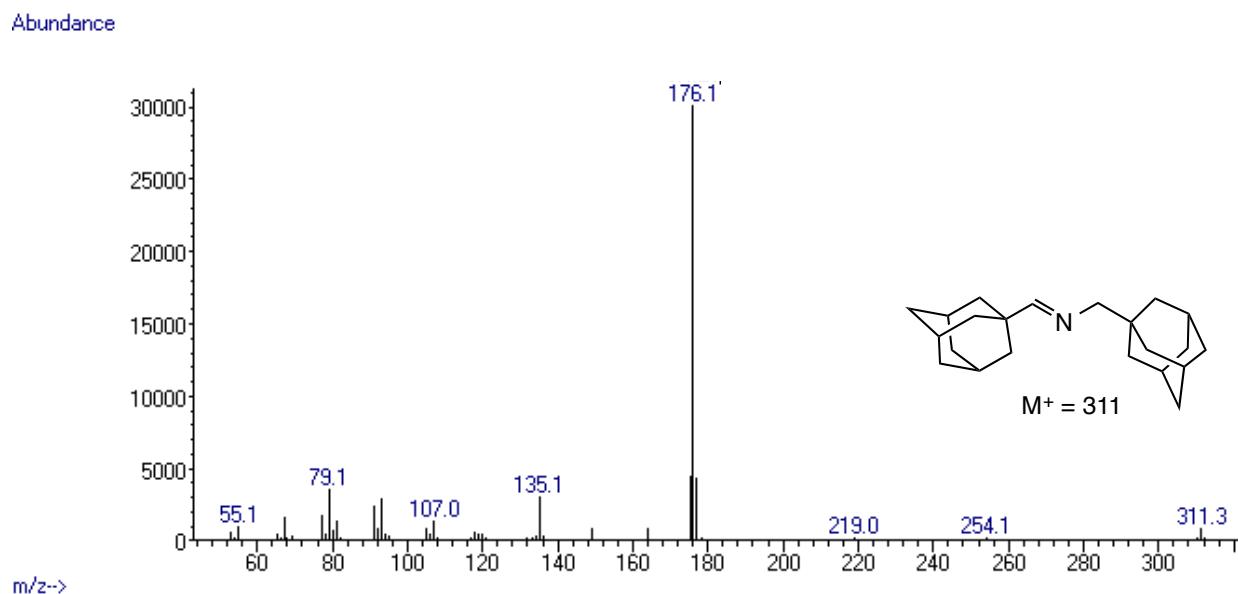
**Figura A95.** Espectro de masas (IE) de **1c**



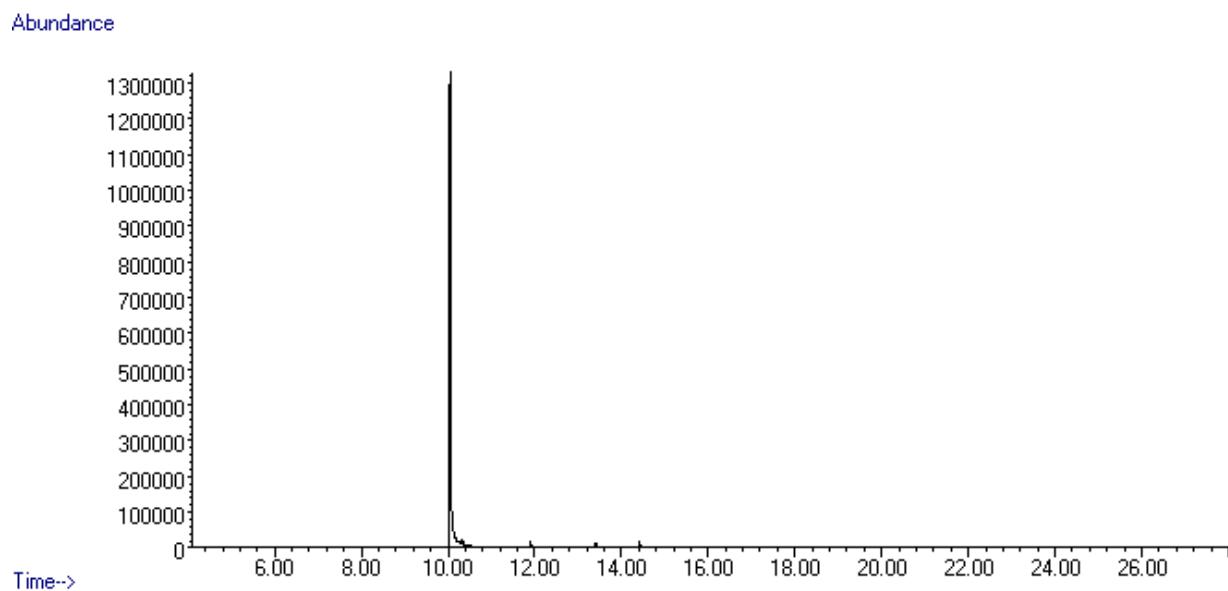
**Figura A96.** Cromatograma del crudo de la hidrogenación de 1-adamantanocarbonitrilo con 2-BuOH catalizada por 1.



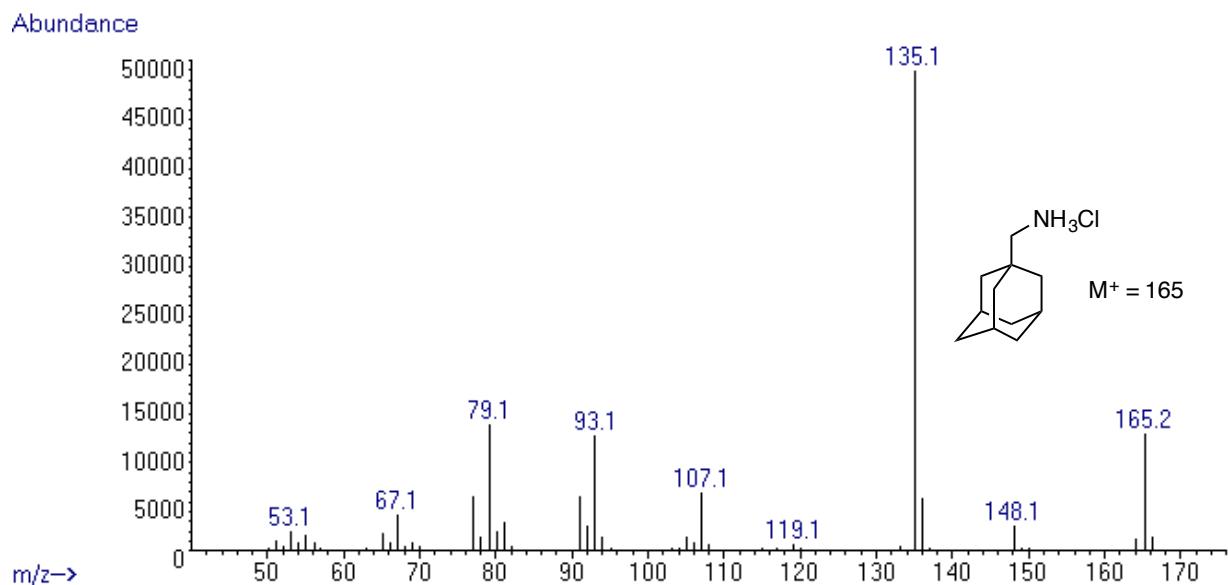
**Figura A97.** Espectro de masas (IE) de *N*-sec-butiliden-1-adamantanometilamina detectada por cromatografía de gases.



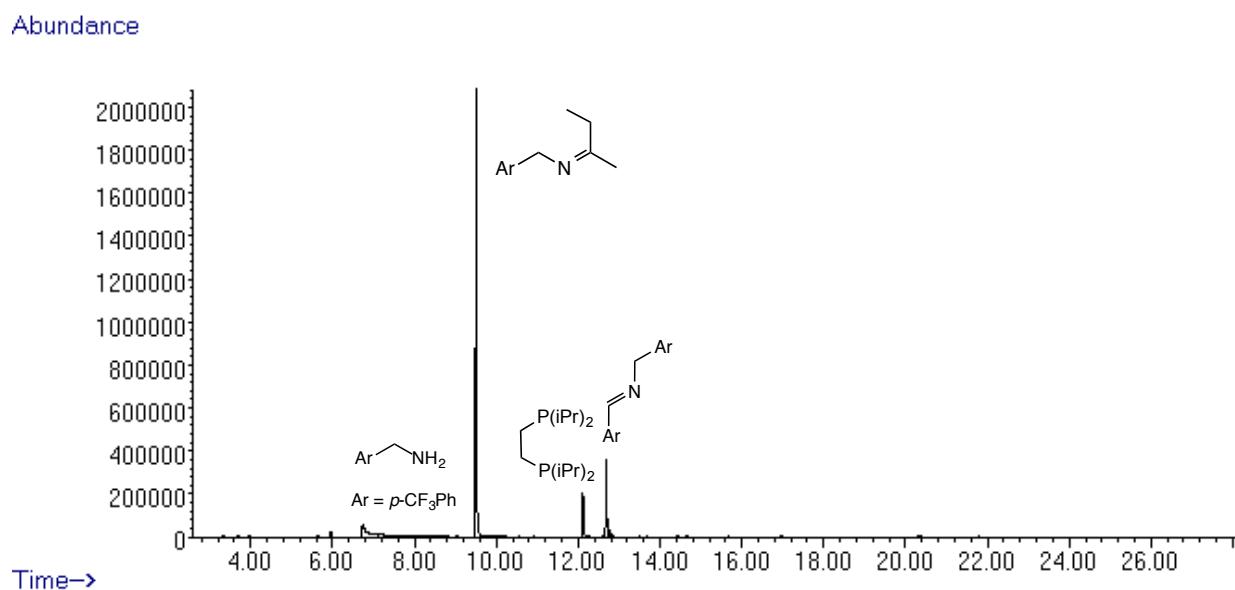
**Figura A98.** Espectro de masas (IE) de *N*-1-adamantanometiliden-1-adamantanometilamina detectada por cromatografía de gases.



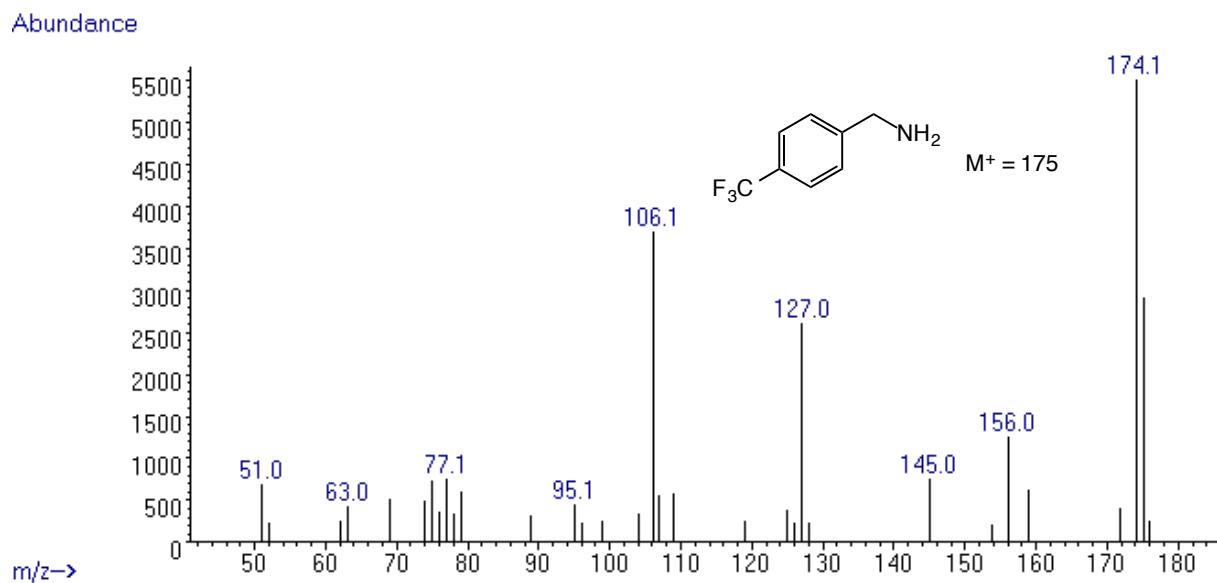
**Figura A99.** Cromatograma de una disolución del clorhidrato de 1-adamantanometilamina (**1d**) en MeOH.



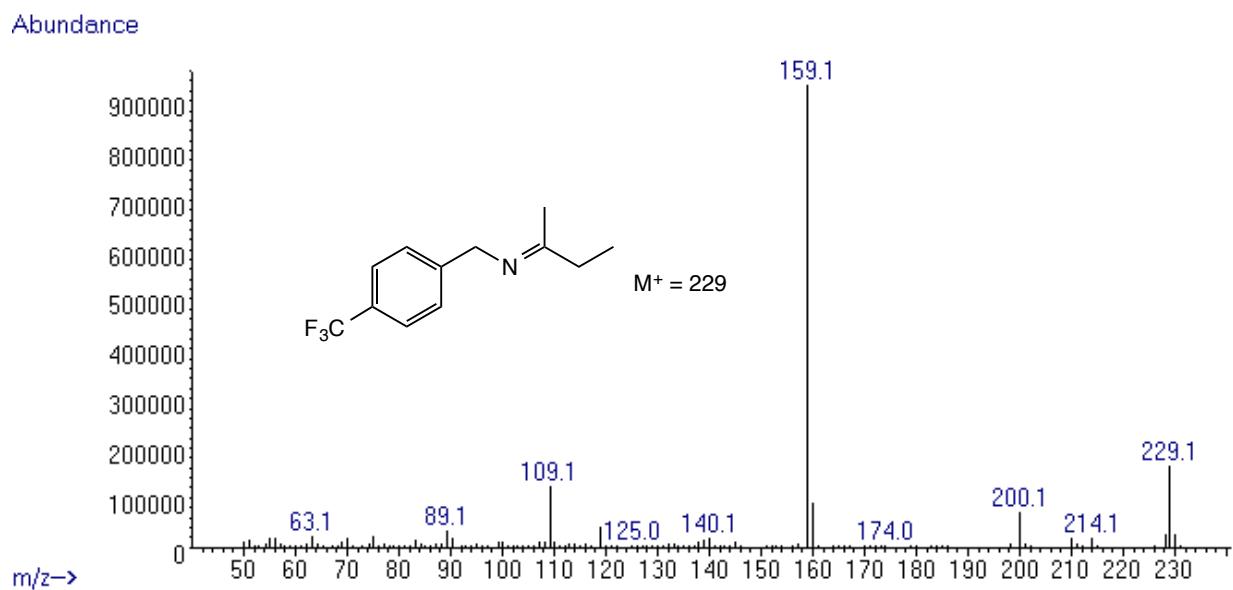
**Figura A100.** Espectro de masas (IE) de **1d**



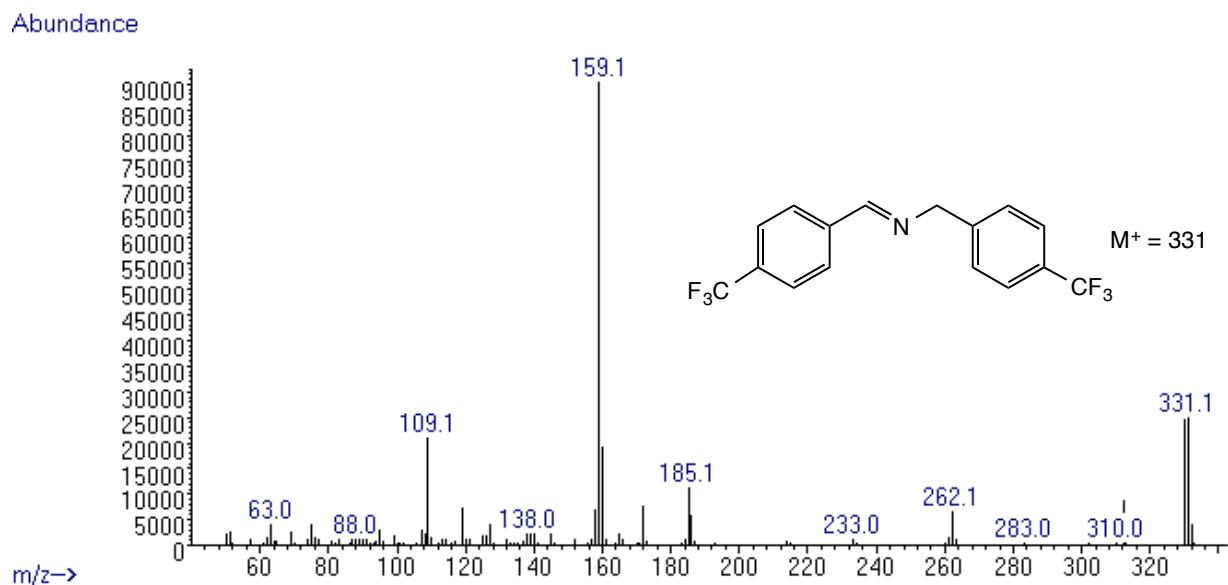
**Figura A101.** Cromatograma del crudo de la hidrogenación de *p*-trifluorometilbenzonitrilo con 2-BuOH catalizada por **1**.



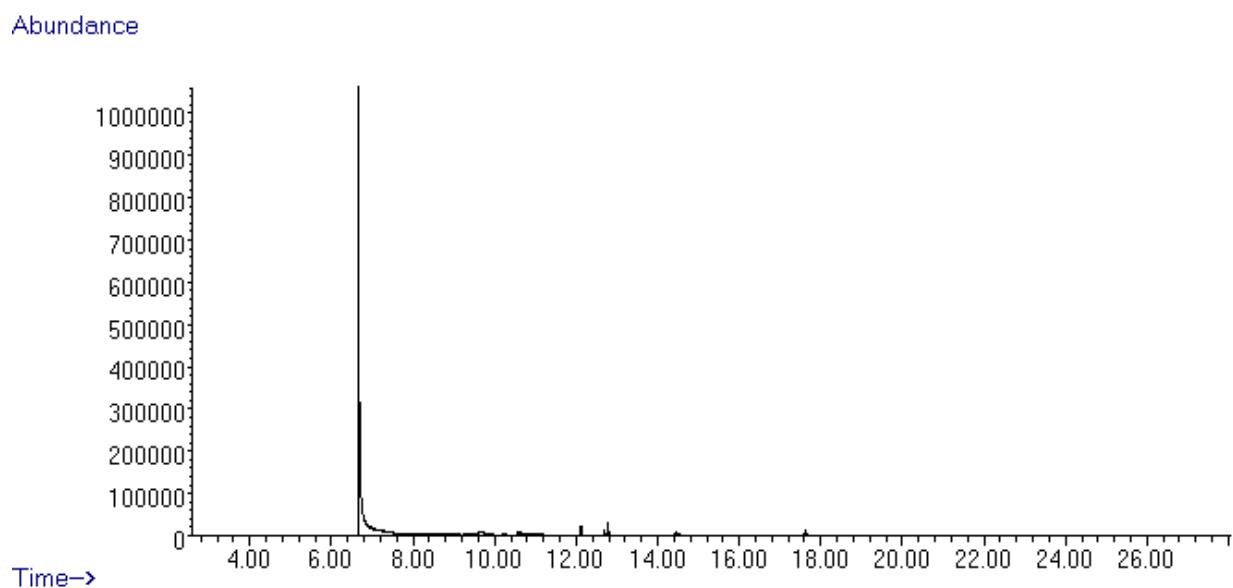
**Figura A102.** Espectro de masas (IE) de *p*-trifluorometilbencilamina detectada por cromatografía de gases.



**Figura A103.** Espectro de masas (IE) de *N*-sec-butiliden-*p*-trifluorometilbencilamina detectada por cromatografía de gases.



**Figura A104.** Espectro de masas (IE) de *N*-*p*-trifluorometilbenciliden-*p*-trifluorometilbencilamina detectada por cromatografía de gases.



**Figura A105.** Cromatograma de una disolución del clorhidrato de rifluorometilbencilamina (**1e**) en MeOH.

Abundance

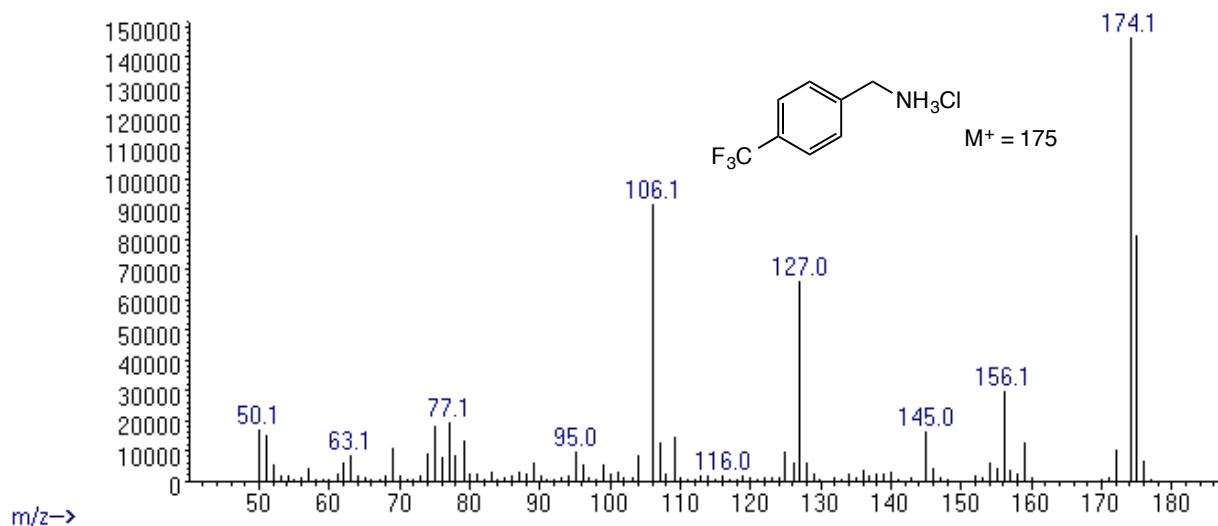


Figura A106. Espectro de masas (IE) de **1e**.

Abundance

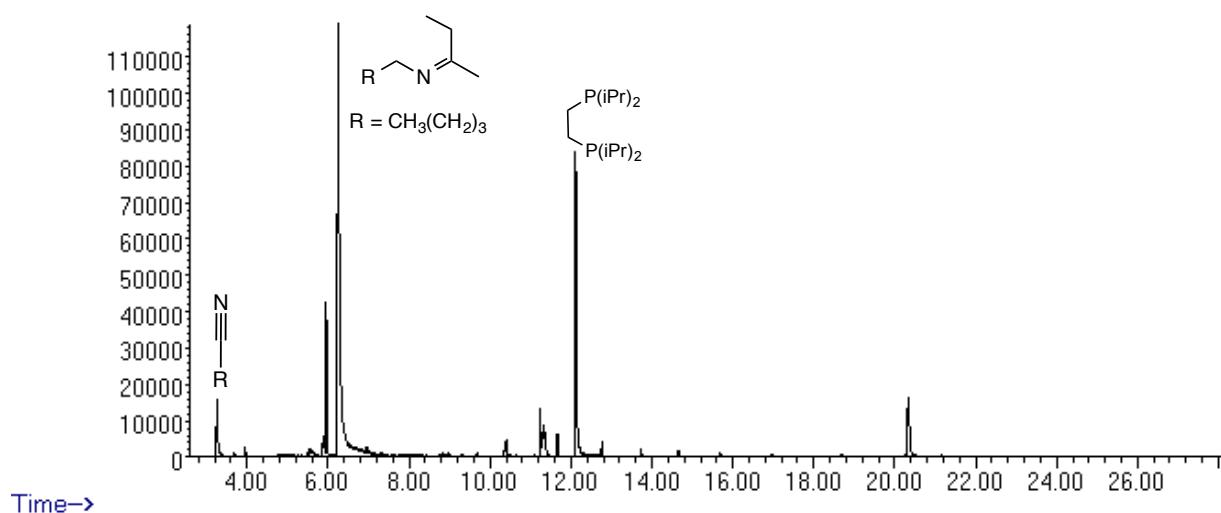
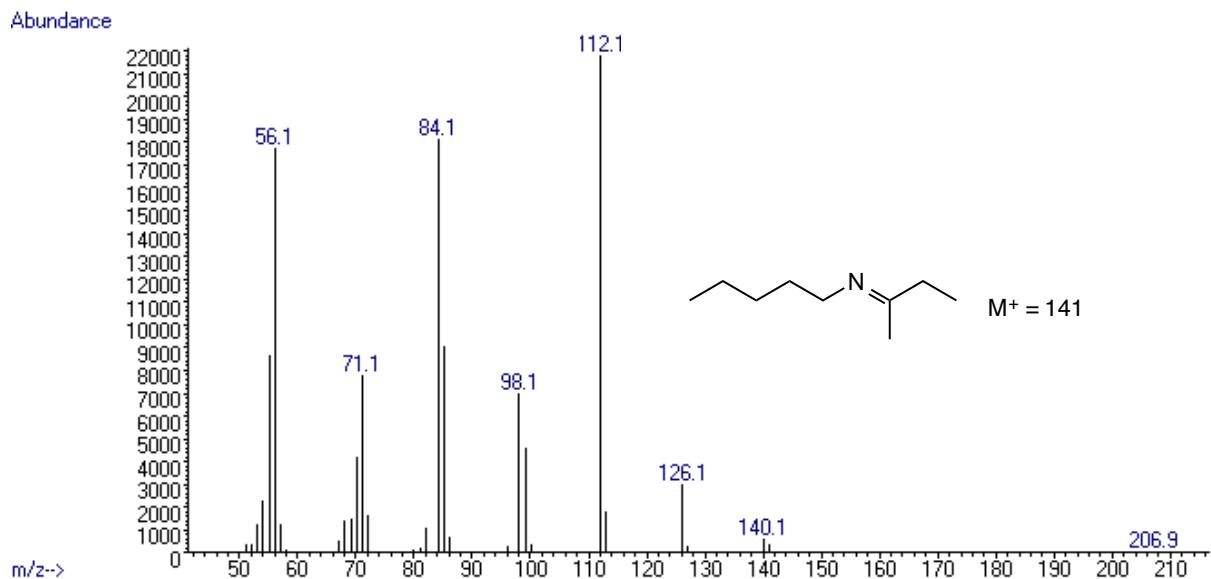
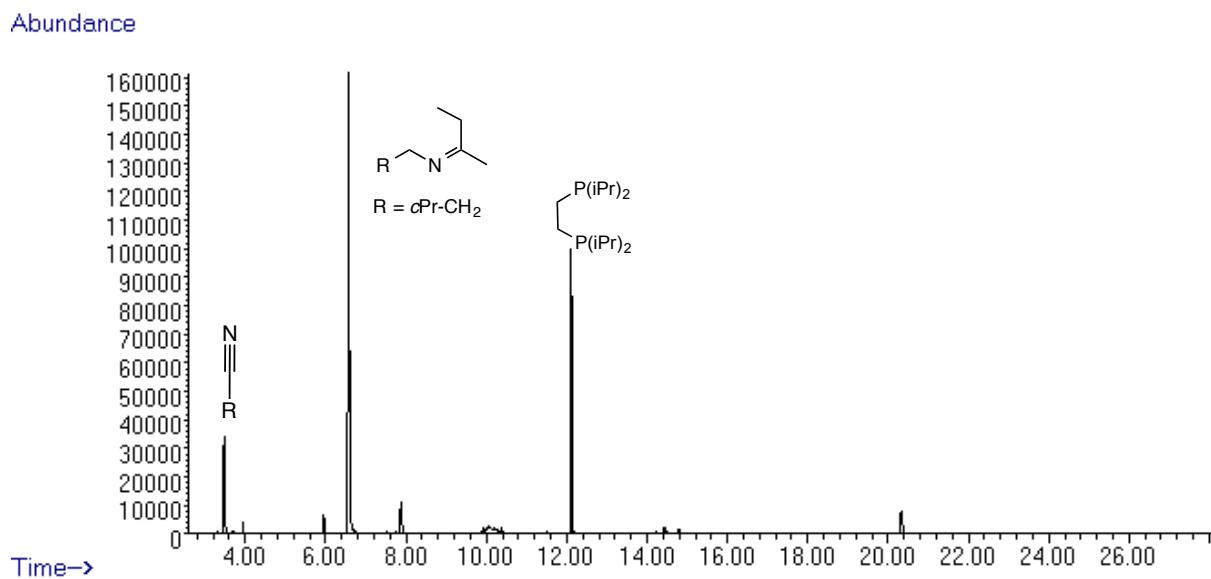


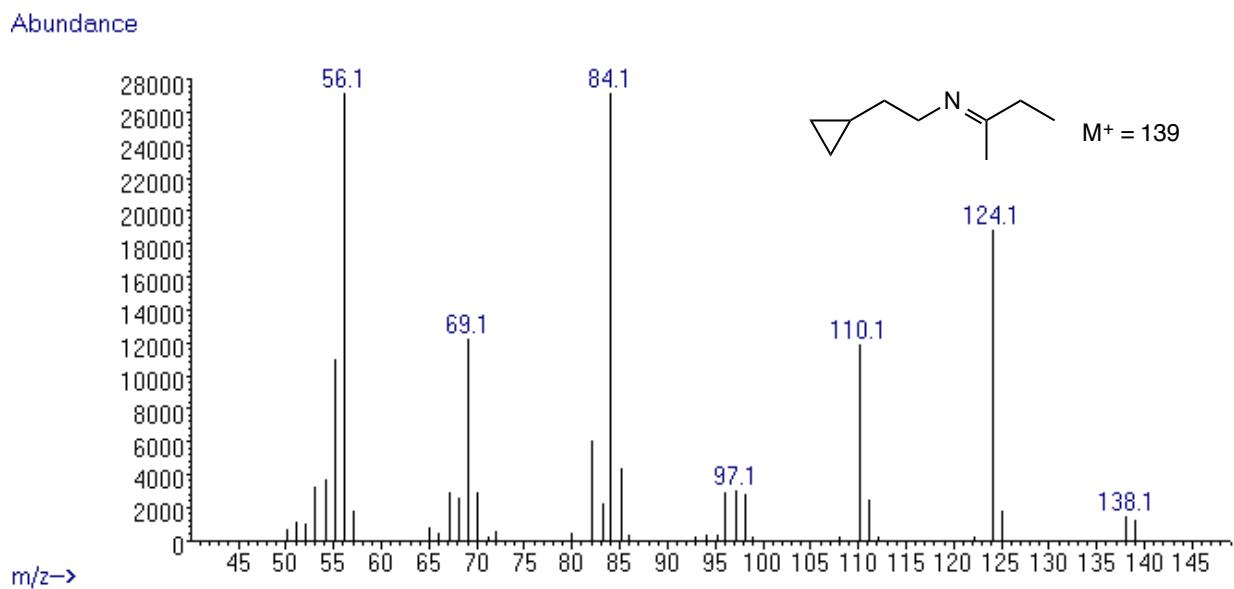
Figura A107. Cromatograma del crudo de la hidrogenación de valeronitrilo con 2-BuOH catalizada por **1**.



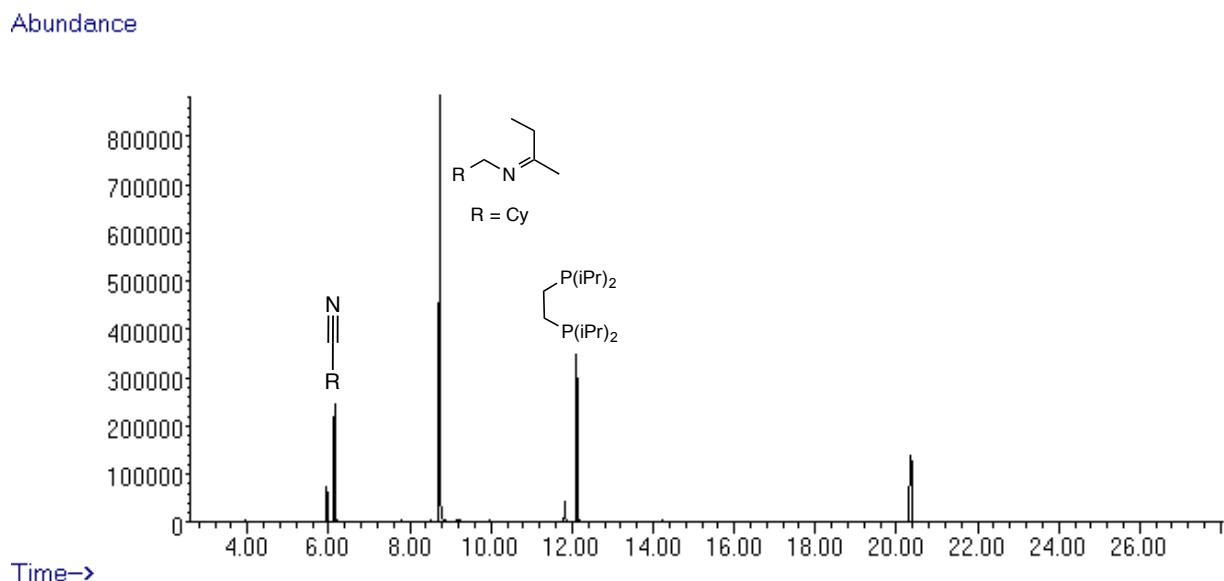
**Figura A108.** Espectro de masas (IE) de *N*-*sec*-butiliden-*n*-pentilamina (**1f**) detectada por cromatografía de gases.



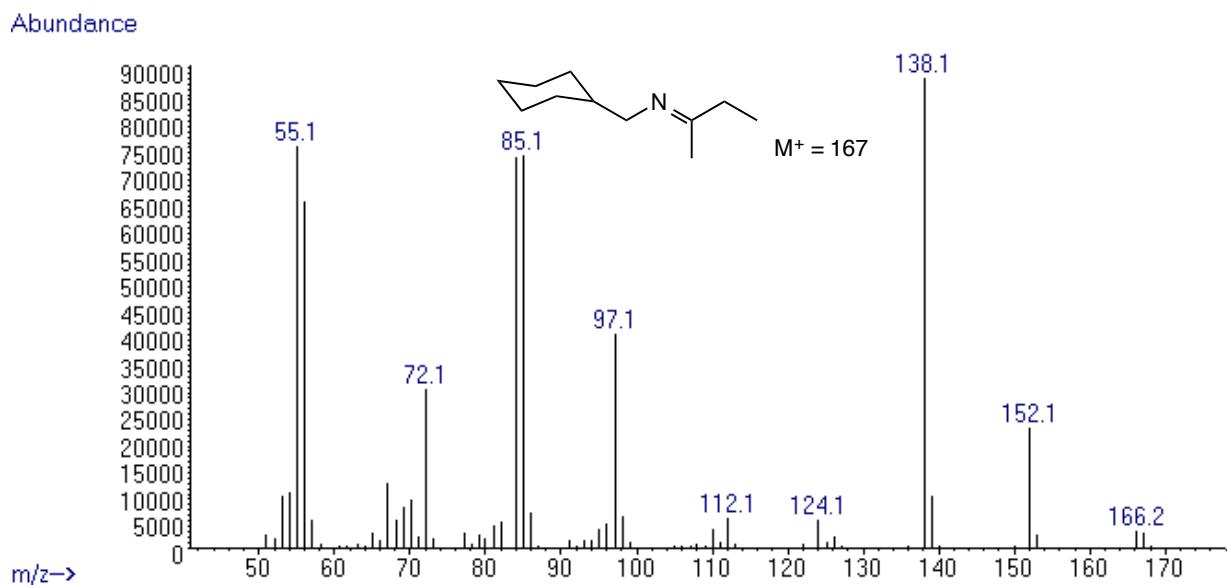
**Figura A109.** Cromatograma del crudo de la hidrogenación de ciclopropilacetonitrilo con 2-BuOH catalizada por **1**.



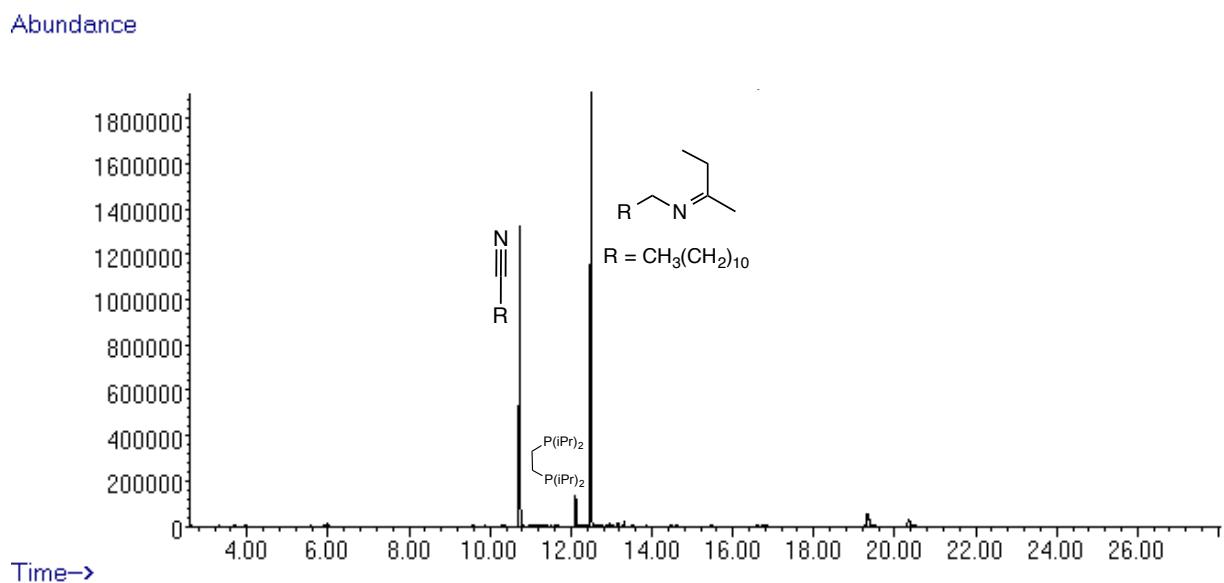
**Figura A110.** Espectro de masas (IE) de *N*-*sec*-butiliden-2-ciclopropiletilamina (**1g**) detectada por cromatografía de gases.



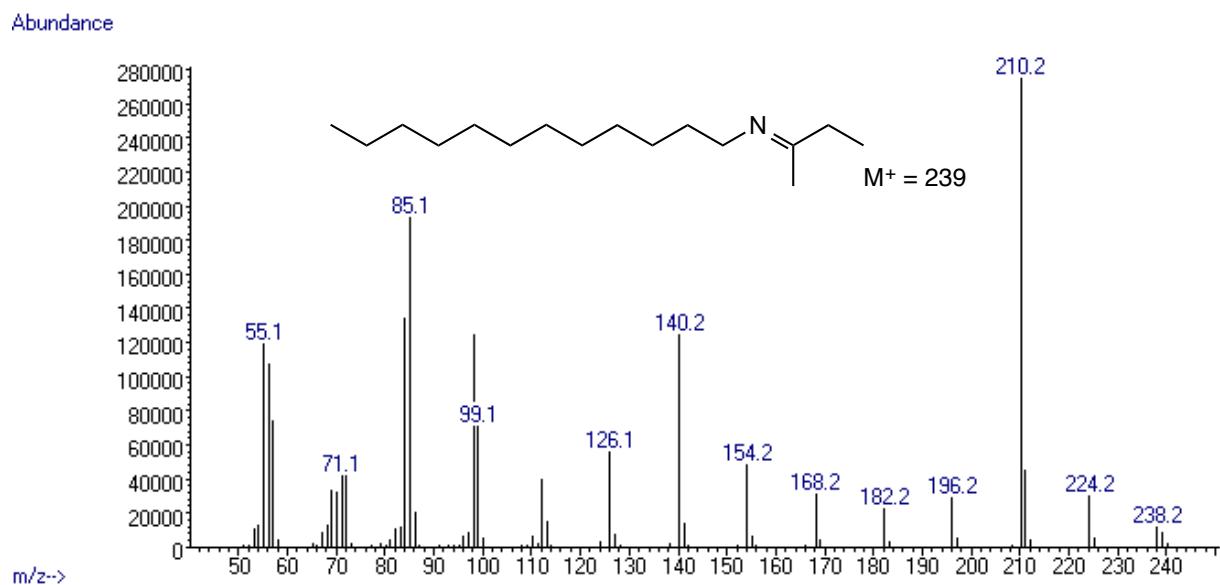
**Figura A111.** Cromatograma del crudo de la hidrogenación de ciclohexanocarbonitrilo con 2-BuOH catalizada por **1**.



**Figura A112.** Espectro de masas (IE) de *N*-sec-butilidenciclohexanometilamina (**1h**) detectada por cromatografía de gases.

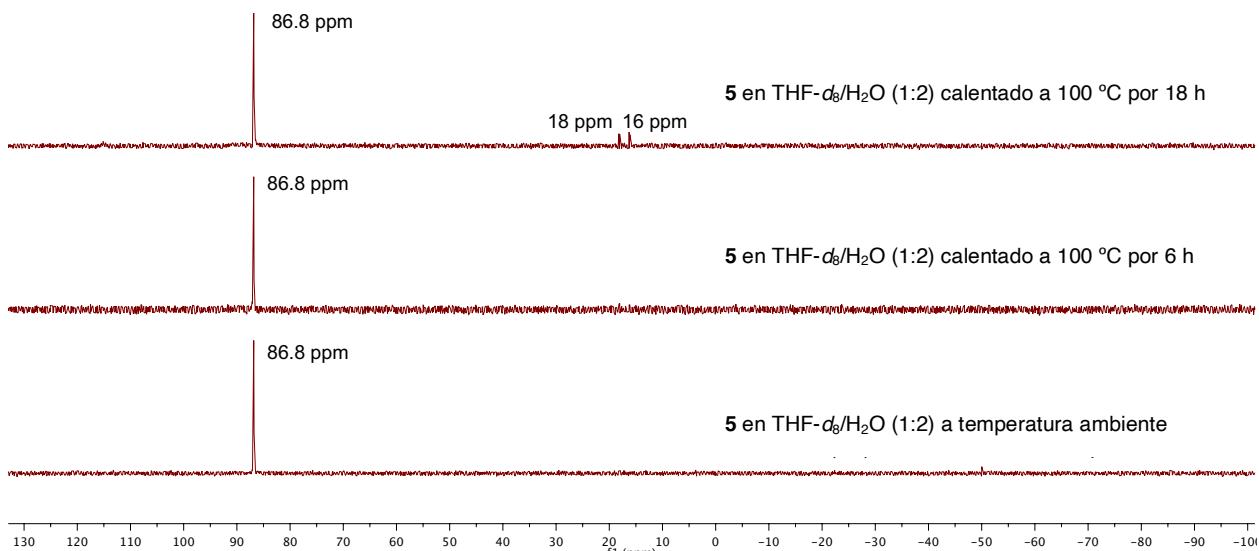


**Figura A113.** Cromatograma del crudo de la hidrogenación de lauronitrilo con 2-BuOH catalizada por **1**.

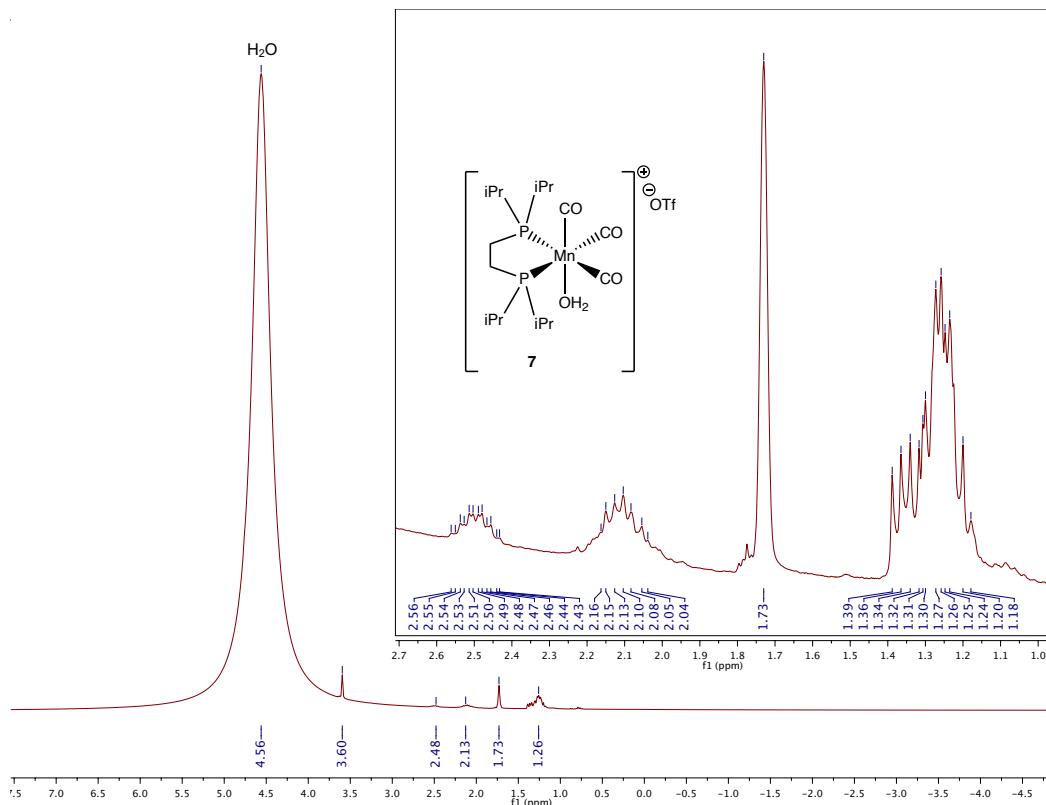


**Figura A114.** Espectro de masas (IE) de *N*-*sec*-butiliden-*n*-dodecilamina (**1i**) detectada por cromatografía de gases.

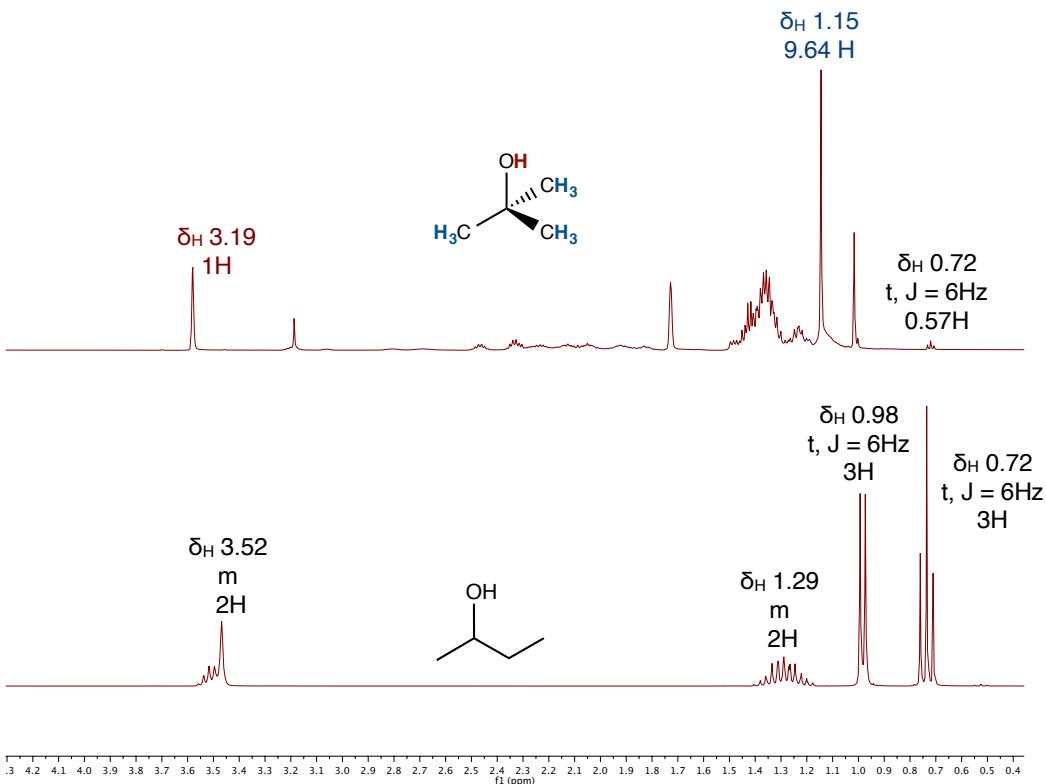
### Espectros de RMN, masas y cromatogramas misceláneos.



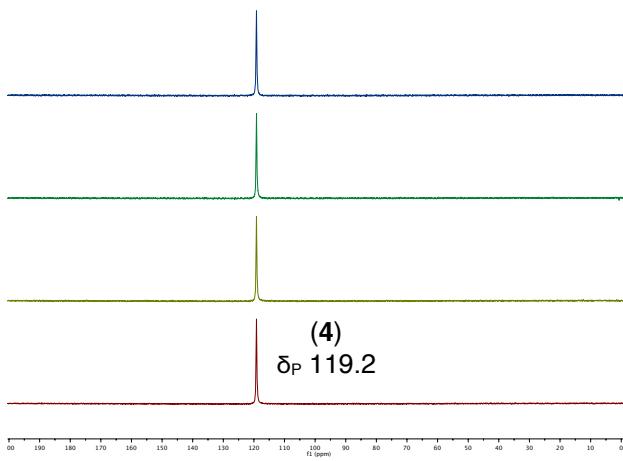
**Figura A115.** Monitoreo por RMN  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$  NMR (121 MHz) de una disolución que contiene a 7 formado a partir de 5 en una mezcla THF- $d_8/\text{H}_2\text{O}$  (1:2 v/v) temperatura variable.



**Figura A116.** Espectro de RMN $^1\text{H}$  (300 MHz) de una disolución que contiene a 7 formado a partir de 5 en una mezcla THF- $d_8/\text{H}_2\text{O}$  (1:2 v/v) a temperatura ambiente.



**Figura A117.** Comparación entre el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de 2-BuOH (traza inferior) y el espectro de RMN  $^1\text{H}$  (600 MHz) de una disolución del compuesto **5** con 2-BuOH y  $\text{KO}^\prime\text{Bu}$  en  $\text{THF}-d_8$  en proporciones molares 1:1:1 a temperatura ambiente (traza superior). Se muestran las señales asignadas y el valor de las integrales relevantes.



**Figura A118.** De abajo hacia arriba: espectros de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (121.4 MHz) de una disolución de **4** en  $\text{THF}-d_8$ , y de una mezcla de **4** y PhCN a temperatura ambiente, y después de calentar por 3 y 6 h a 100 °C.

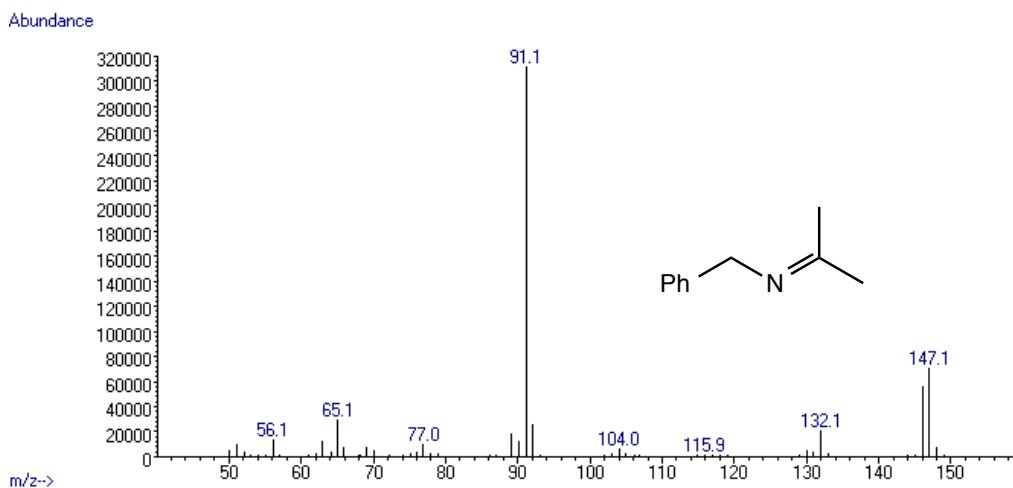


Figura A119. Espectro de masas (IE) de IBA.

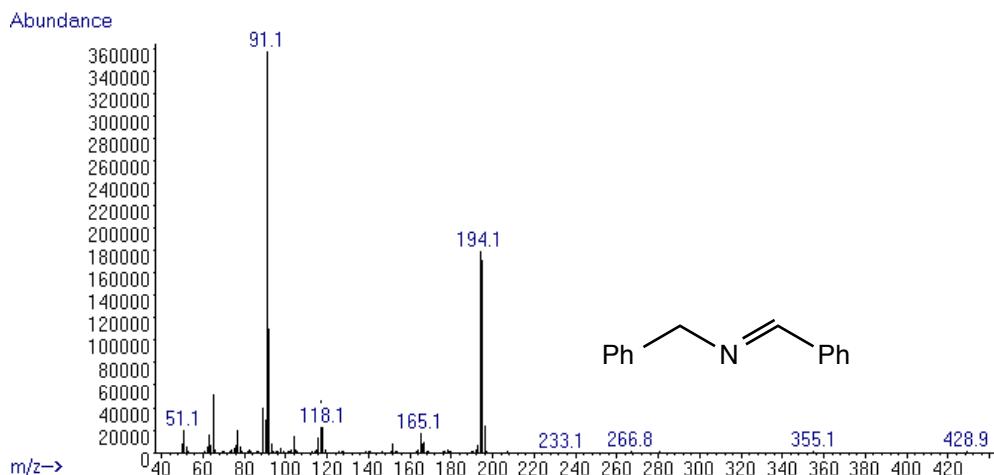


Figura A120. Espectro de masas (IE) de BBA.

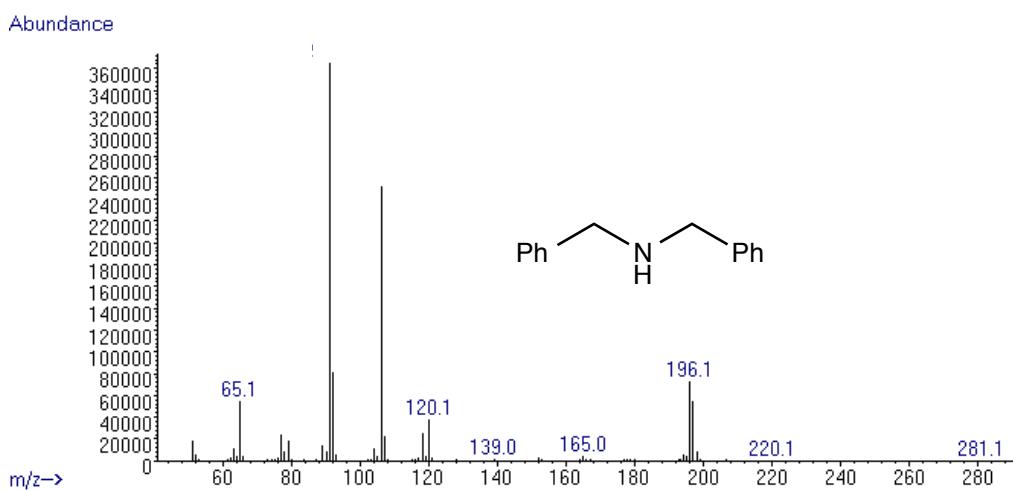
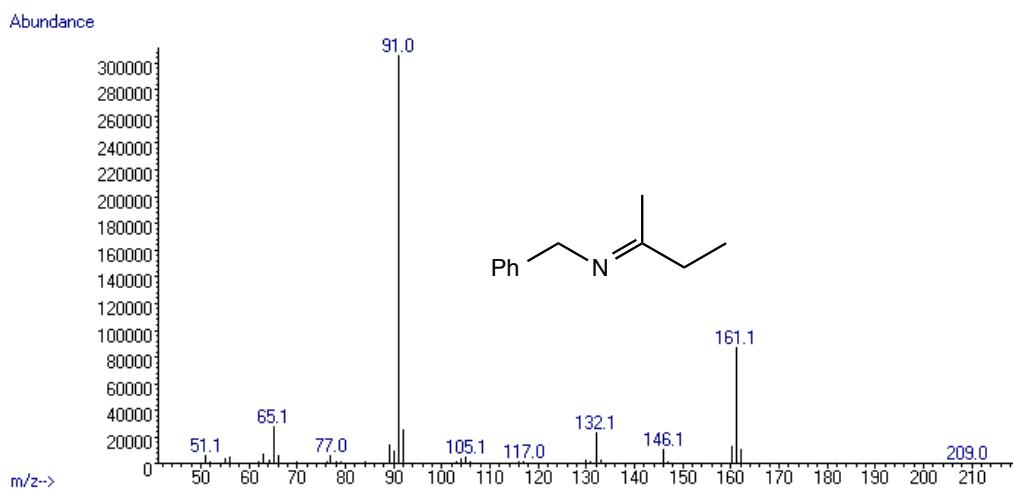
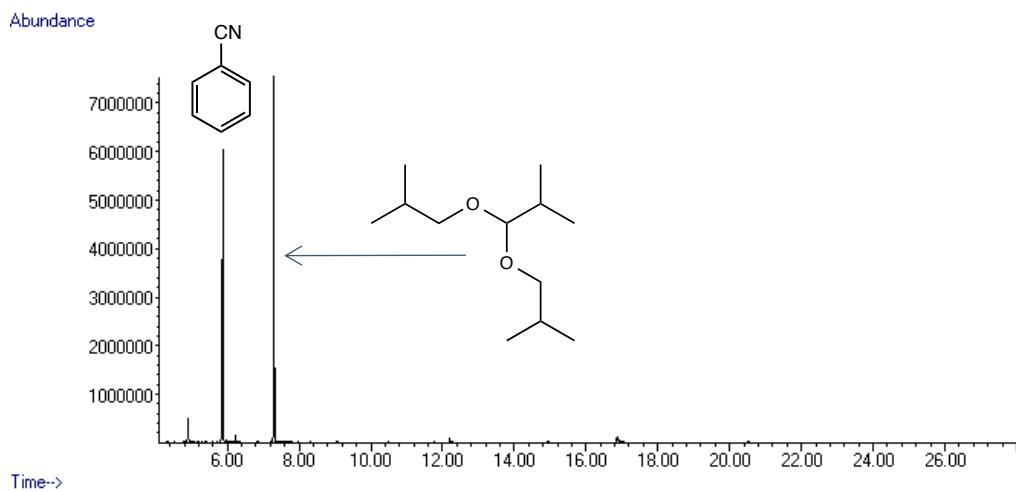


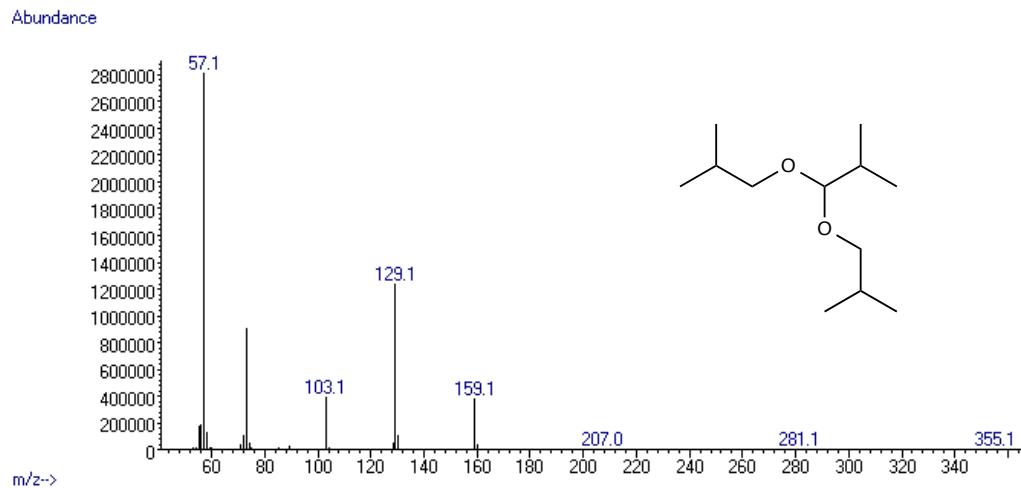
Figura A121. Espectro de masas (IE) de DBA.



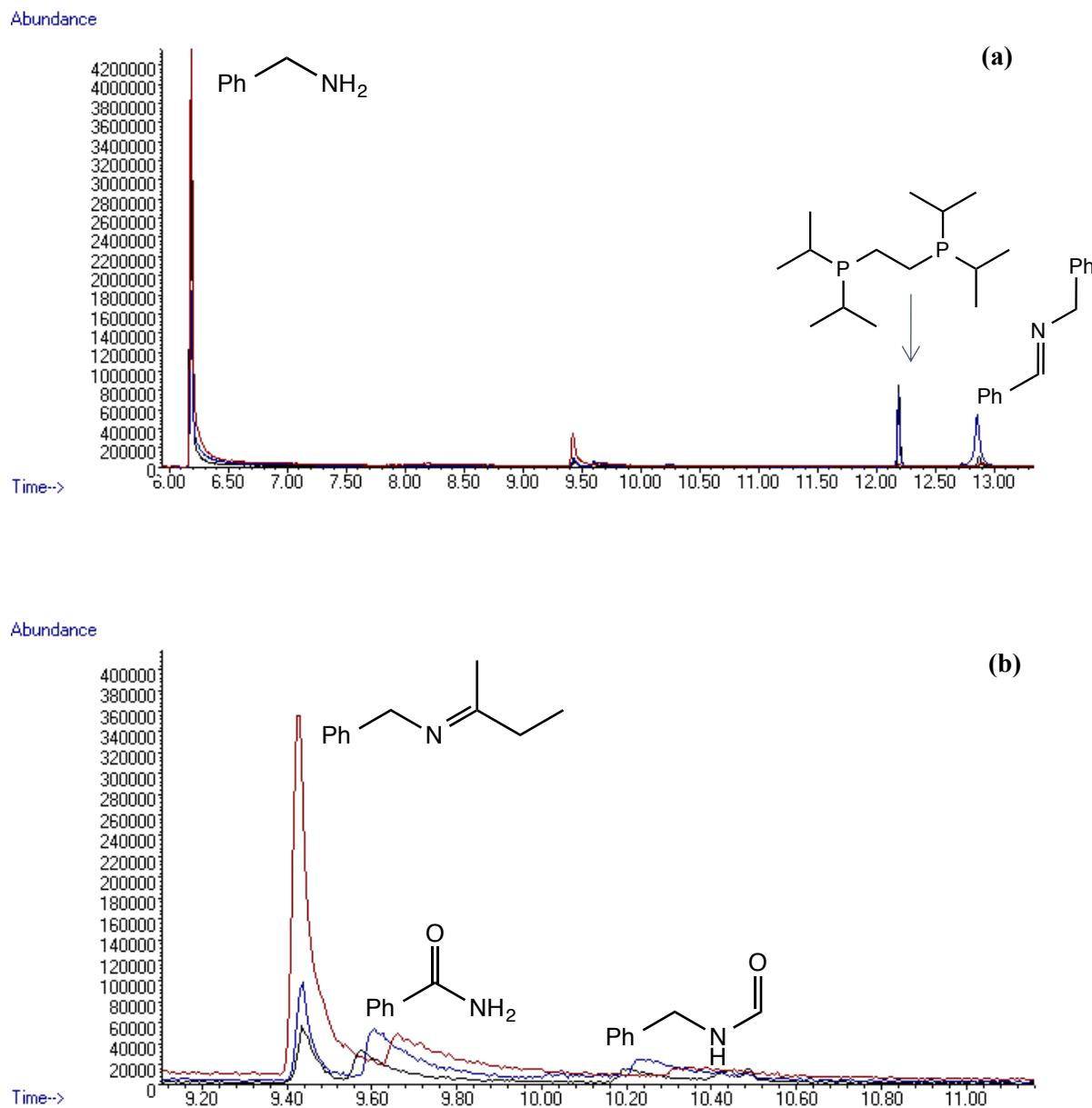
**Figura A122.** Espectro de masas (IE) de SBA.



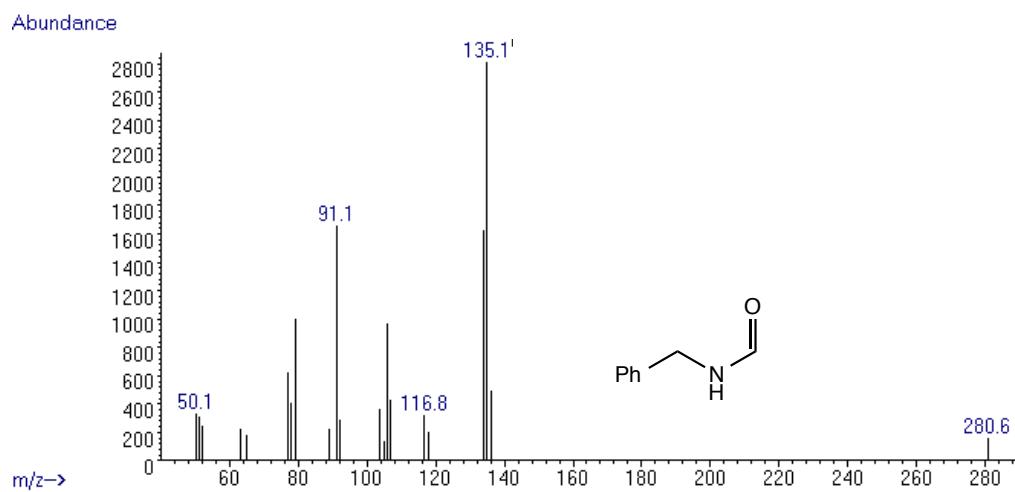
**Figura A123.** Cromatograma del crudo de la reacción de deshidrogenación de <sup>i</sup>BuOH.



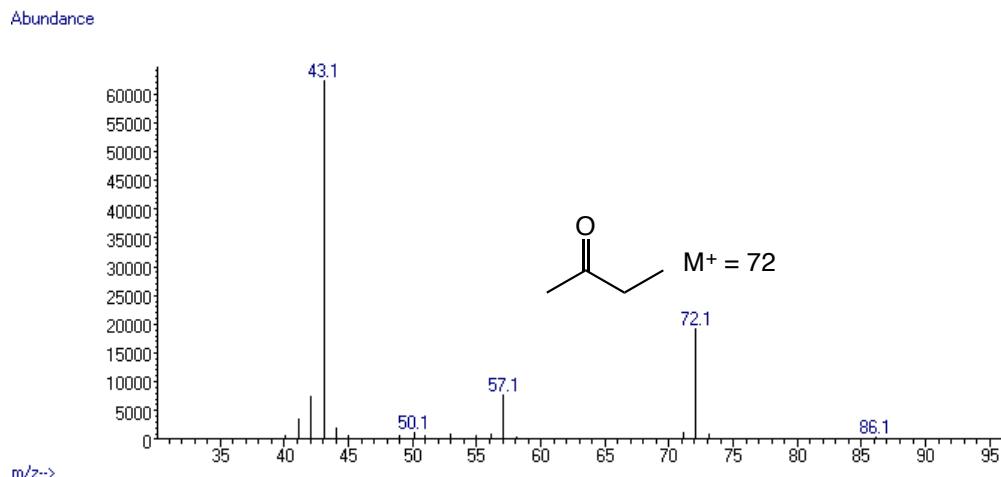
**Figura A124.** Espectro de masas (IE) del producto de deshidrogenación de <sup>i</sup>BuOH.



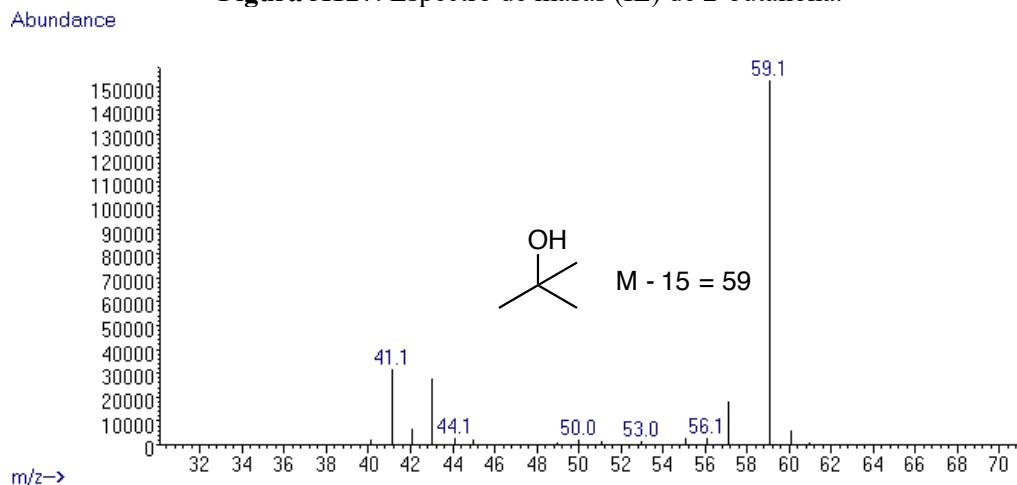
**Figura A125.** (a) Detección de *N*-bencilformamida en un conjunto de cromatogramas típicos correspondientes al crudo de la reacción modelo. (b) Acercamiento de los cromatogramas mostrando la señal correspondiente.



**Figura A126.** Espectro de masas (IE) de *N*-bencilformamida.



**Figura A127.** Espectro de masas (IE) de 2-butanona.



**Figura A128.** Espectro de masas (IE) de *tert*-butanol.

## ANEXO 2

### Publicaciones derivadas del trabajo doctoral.

#### A2.1 Carteles presentados en congresos internacionales.

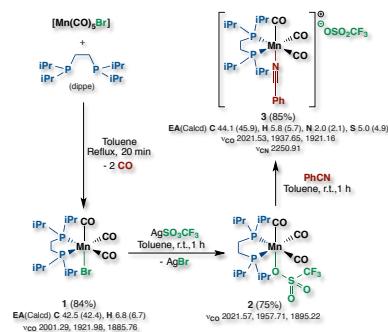
**A2.1.1** Garduño, J. A.; García, J. J. (Agosto de 2017). *Catalytic Hydration of Nitriles with Organometallic Manganese Compounds*. 6o Simposio Latinoamericano de Química de Coordinación y Organometálica (SILQCOM6), Iguazu, Misiones, Argentina.



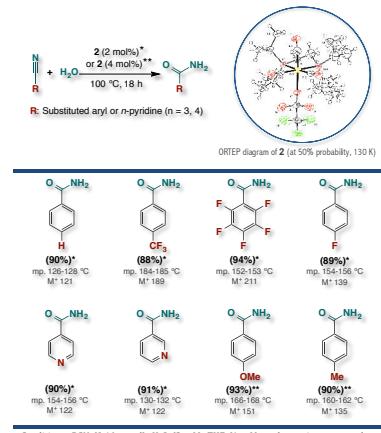
##### 1. Introduction

Mn is the third most abundant transition metal in the Earth's crust; it is a biocompatible and a high available element. Its organometallic chemistry has barely been reported so development of catalytic protocols based on this metal is currently an active field.<sup>1</sup> Amides occur in natural products, commodity chemicals and active ingredients of drugs. The d-block metal catalyzed hydration of nitriles is an efficient protocol to synthesize amides because of its selectivity, atom-economy, and low waste production. In homogeneous catalysis, the use of noble metals led to high performances in the past,<sup>2</sup> but today the use of base metals is engaging. Herein, we describe the synthesis and characterization of novel Mn(I) organometallics bearing the dippe ligand and their use in the synthesis of amides through a highly selective catalytic hydration of nitriles.

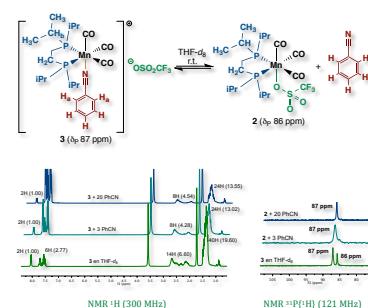
##### 2. Synthesis and characterization of Mn(I) organometallics



##### 5. Mn(I)-catalyzed hydration of nitriles: Substrate scope

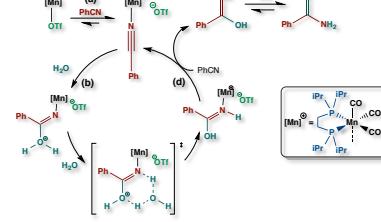


##### 3. Competition for a vacant site in the fac- $[(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{dippe})]$ core



Conditions:  $\text{RCN}$  (0.46 mmol),  $\text{H}_2\text{O}$  (2 mL), THF (1 mL), under an inert atmosphere. Isolated yields are given.

##### 6. Mechanistic proposal



##### 7. Summary

We synthesized new Mn(I) organometallics bearing the dippe ligand. The compound fac- $[(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{dippe})(\text{k}^{\prime}\text{-PhC}\equiv\text{N})\text{OTI}]$  exhibited nitrile dissociation in solution and also catalyzed the hydration of benchmark PhCN (90%, TON 45,  $\text{TOF}$  2.5 h<sup>-1</sup>). fac- $[(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{dippe})\text{OTI}]$  (2 mol%) was useful for the hydration of both electron-withdrawing and electron-releasing substituted benzonitriles, and N-heterocyclic nitriles. Current studies are under way in our group to expand the use of the fac- $[(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{dippe})]$  core within the cyan group chemistry.

##### References

- 1) a) Valenz, D. A.; Lavigne, G.; Lugin, N. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, 308, 191-235. b) Carney, J. R.; Dillon, B. R.; Thomas, S. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3912-3923.
- 2) a) Kukushkin, V. Ya; Pomeranz, A. I. *J. Russ. Chem. Acta* **2008**, 358, 1-21. (b) Goto, A.; Endo, K.; Saito, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3607-3609. (c) Ramon, R. S.; Marion, N.; Nolan, S. P. *Chem. Eur. J.* **2000**, 15, 8695-8697.

##### Acknowledgments

CONACYT (178265) and DGAPA UNAM (IN-202516) for financial support. J. A. G. thanks CONACyT for a graduate studies grant (335811). We thank Dr. Alma Arévalo for her technical assistance.

##### 4. Catalytic hydration of nitriles: Pre-catalyst assessment



[Mn] <sub>cat</sub>	mol% [Mn]	t / h	%Yield
3	1	24	53
3	2	24	88
2	2	18	90
2	2	18	15 (D <sub>2</sub> O)
1	2	24	5

Conditions: PhCN (47.3 mg),  $\text{H}_2\text{O}$  (2 mL), THF (1 mL), under an inert atmosphere. Isolated yields are given.

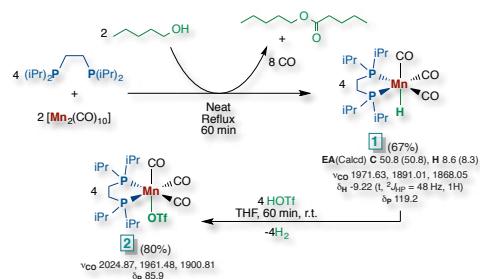
**A2.1.2** Garduño, J. A.; García, J. J. (Julio de 2018). *Non-Pincer Mn(I) Organometallics for the Catalytic Hydrogenation of Nitriles*. 28th International Conference on Organometallic Chemistry (ICOMC 2018), Florencia, Italia.



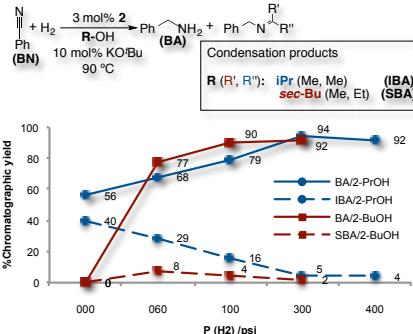
## 1. Introduction

Since the work of Beller on the catalytic hydrogenation of nitriles with a well-defined Mn(I) PNP-pincer,<sup>1</sup> reports on the synthesis of Mn(I) compounds and their use in organometallic catalysis have appeared.<sup>2,3,b</sup> Besides the reports by Fout and coworkers,<sup>3a</sup> and Beller's group with the use of cobalt complexes,<sup>3b</sup> efforts to develop exclusively metal-centered nitrile hydrogenations to selectively prepare primary amines still remain elusive. Mn is the 3<sup>rd</sup> most abundant transition metal in the Earth's crust and a biocompatible element, thus its use in catalysis is encouraging and a very active field. We report herein the synthesis and catalytic activity of non-pincer Mn(I) organometallics for the hydrogenation of nitriles under mild conditions. This is the first example of a non-pincer Mn(I) complex in the hydrogenation of nitriles to primary amines.

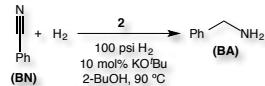
## 2. Synthesis and characterization of Mn(I) complexes



## 4. Mn(I)-Catalyzed Hydrogenation of Benzonitrile: Tuning selectivity



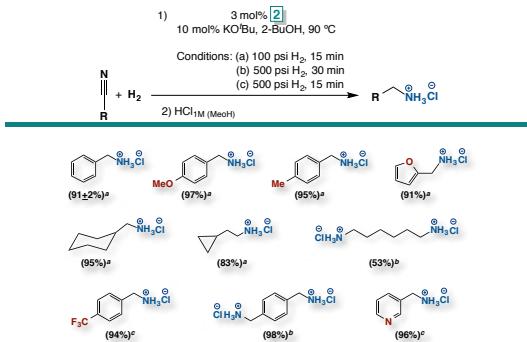
## 5. Mn(I)-Catalyzed Hydrogenation of Benzonitrile: Pre-Catalyst Assessment



Entry	Mol% [Mn]	t / min	%Conversion	%Yield
1	3	30	>99	90
2	3	15	>99	91 <sup>a</sup>
3	2	15	>99	87 <sup>a</sup>
4	1	15	94	4 <sup>a</sup>
5 (Hg)	3	15	>99	93 <sup>a</sup>
6 (TEMPO)	3	15	>99	90 <sup>a</sup>

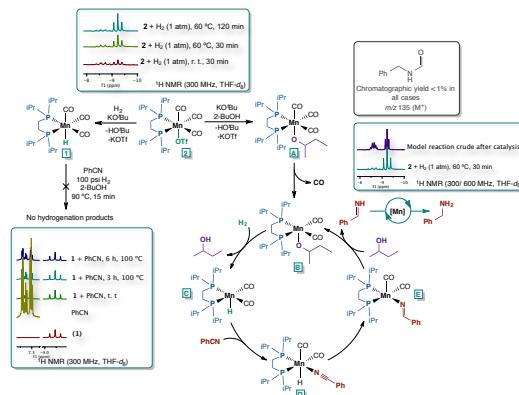
Conditions: [Mn] (0.0057 mmol), BN (0.18 mmol), KOBu (0.018 mmol), 2-BuOH (3 mL). (a) Yields are for isolated amine hydrochlorides (b) Determined by GC-MS.

## 6. Mn(I)-Catalyzed Hydrogenation of Nitriles: Substrate scope



Conditions: [Mn]<sub>cat</sub> (0.0057 mmol), RCN (0.18 mmol), KOBu (0.018 mmol), 2-BuOH (3 mL). Yields are for isolated amine hydrochlorides.

## 7. Mechanistic proposal



## 8. Summary

We synthesized and characterized the compounds *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(X)] [X = H (1), OTf (2)]. 2 exhibited catalytic activity toward the hydrogenation of nitriles to selectively yield primary amines in very good to excellent yields. Notably, adiponitrile yielded hexanediamine in 53% yield. Mechanistic studies featured unsaturated Mn-hydride species performing the elementary steps.

## Acknowledgments

We thank CONACYT (178265) and DGAPA-UNAM (IN-202516) for financial support. J. A. G. also thanks CONACyT for a graduate studies grant (335811). We thank Alma Arevalo for her technical assistance.

## References

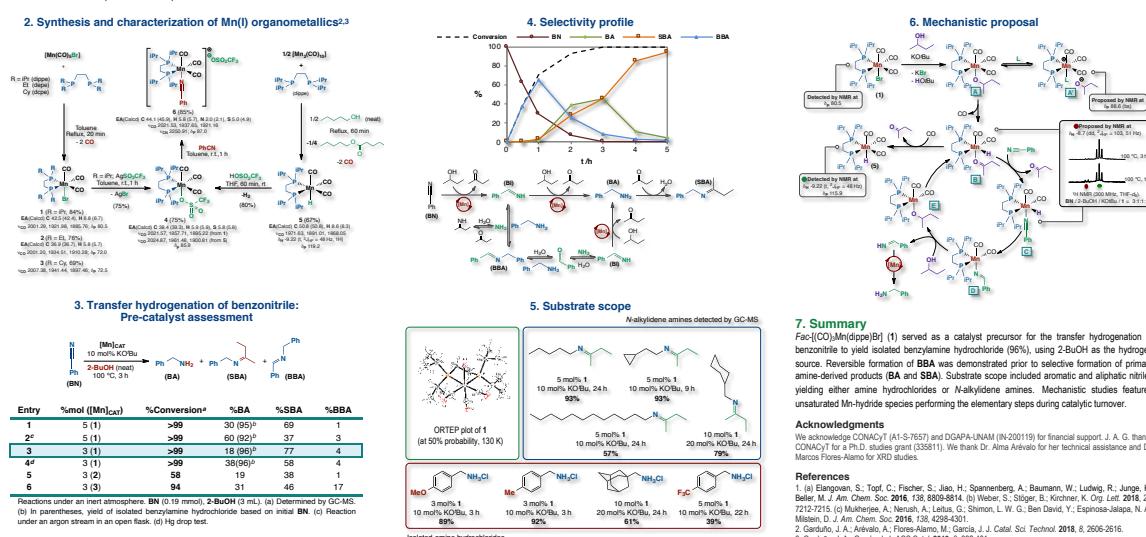
- Elangovan, S.; Topf, C.; Fischer, S.; Jiao, H.; Spannenberg, A.; Baumann, W.; Ludwig, R.; Junge, K.; Beller, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, 8809.
- (a) Garbe, M.; Junge, K.; Beller, M. *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, *4344*. (b) Maji, B.; Barman, M. K. *Synthesis*, **2017**, *49*, 3377.
- (a) Tokmic, K.; Jackson, B. J.; Salazar, A.; Woods, T. J.; Fout, A. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, 13554. (b) Adam, R.; Bheeter, C. B.; Cabrero-Antonio, J. R.; Junge, K.; Jackstell, R.; Beller, M. *ChemSusChem*, **2017**, *10*, 842-846.

**A2.1.3** Garduño, J. A.; García, J. J. (Agosto de 2019). *Manganese-catalyzed transfer hydrogenation of nitriles with secondary alcohols as the hydrogen source*. Abstracts of Papers, 258th ACS National Meeting and Exposition, San Diego, California, EE. UU. INOR-0213. Cartel seleccionado para el evento *Sci-Mix*.



### 1. Introduction

Mn is the third most abundant transition metal in the Earth's crust and a biocompatible element. Since 2016, several reports on the use Mn-pincer-compounds for catalysis appeared; dehydrogenation of alcohols and hydrogenation of nitriles relate to the current contribution.<sup>1</sup> Efforts from our group include the use of non-pincer Mn(I)-organometallics of the type  $[(\text{COM})\text{Mn}(\text{iPr}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{P}\text{Pr}_2)\text{X}]$  ( $\text{X} = \text{Br}, \text{OTf}$ ), for the catalytic hydration<sup>2</sup> and hydrogenation<sup>3</sup> of nitriles to yield amides and primary amines. To our knowledge, there are no reports on the transfer hydrogenation of nitriles catalyzed by Mn(I) soluble compounds in the literature. Herein we report the first example of such reaction.



### A2.2 Artículos publicados en revistas arbitradas.

**A2.2.1** Garduño, J. A.; Arevalo, A.; Flores-Alamo, M.; García, J. J. Mn(I) organometallics containing the *i*Pr<sub>2</sub>P(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>P*i*Pr<sub>2</sub> ligand for the catalytic hydration of aromatic nitriles. *Catal. Sci. Technol.* **2018**, *8*, 2606-2616.

**A2.2.2** Garduño, J. A.; García, J. J. Non-pincer Mn(I) organometallics for the selective catalytic hydrogenation of nitriles to primary amines. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 392-401.

**A2.2.3** Garduño, J. A.; Flores-Alamo, M.; García, J. J. Manganese-Catalyzed Transfer Hydrogenation of Nitriles with 2-Butanol as the Hydrogen Source. *ChemCatChem* **2019**, *11*, 5330-5338.



Cite this: *Catal. Sci. Technol.*, 2018, 8, 2606

Received 28th February 2018,  
Accepted 10th April 2018

DOI: 10.1039/c8cy00416a

rsc.li/catalysis

## Mn(i) organometallics containing the $^i\text{Pr}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{P}^i\text{Pr}_2$ ligand for the catalytic hydration of aromatic nitriles†

Jorge A. Garduño, Alma Arévalo, Marcos Flores-Alamo and Juventino J. García  \*

The first example of a homogeneous hydration of aromatic nitriles catalyzed by manganese molecular compounds is reported. The Mn(i) organometallics  $\text{fac}-[(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{dippe})(\text{Z})]^{1-n}\text{X}_{1-n}$  ( $n = 0, 1$ ;  $\text{Z} = \text{Br}, \text{OTf}, \text{PhCN}; \text{X} = \text{OTf}$ ) were synthesized and characterized, and their reactivity was studied. The species  $\text{fac}-[(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{dippe})(\text{OTf})]$  (2) was used as a catalyst precursor for the selective hydration of benchmark benzonitrile (2 mol% 2, THF/H<sub>2</sub>O 1:2 v/v, 18 h, 100 °C) to produce benzamide in 90% isolated yield. A series of (hetero)aromatic nitriles were hydrated to synthesize the corresponding amides in very good to excellent yields (88–94%). Isotopic labeling studies accounted for a proton transfer as the rate-determining step.

## Introduction

The hydration of nitriles is the reaction with the highest atom economy to synthesize amides, an important functional group found in pharmaceuticals, biomolecules, and polymeric materials.<sup>1,2</sup> Molecules such as nicotinamide and acrylamide are of interest in pharmaceuticals and polymers and are synthesized at a commercial scale through enzymatic catalysis with NHase from *Rhodococcus rhodochrous* J1.<sup>3</sup> Compared to the use of enzymes, the methodologies based on transition metals, which also exhibit a high selectivity, allow for the use of a wider variety of reaction conditions (*i.e.* temperature, pH, solvents) and in general show an increased tolerance to functional groups.<sup>2,3</sup> Thus, the use of transition metals has been well documented,<sup>4</sup> and only in the past year, palladium,<sup>5a,b</sup> ruthenium,<sup>5c</sup> and osmium<sup>5d</sup> based catalytic methodologies for the hydration of nitriles have appeared in the literature.

Among the d-block elements, manganese is an attractive candidate to develop new catalysts for organic reactions because it is the third most abundant transition metal in the earth's crust as well as a biocompatible element.<sup>6a,b</sup> The use of manganese in molecular catalysis is currently a very active field and has been reviewed recently.<sup>6a-d</sup> Nevertheless, to the best of our knowledge there are no reports on the use of well-defined manganese complexes in the homogeneous hydra-

tion of nitriles. There are a few examples of other Mn-catalyzed nitrile hydration reactions; notably, yet heterogeneous, the use of a continuous-flow system through a MnO<sub>2</sub> stationary phase allowed for the preparation of amides in excellent yields,<sup>7</sup> and in the homogeneous arena, the use of simple Mn(II) salts (10 mol%) and stoichiometric amounts of acetaldoxime produced amides in fair to good yields along with the formation of stoichiometric amounts of acetonitrile.<sup>8</sup> Based on this, new contributions to the hydration of nitriles, which generate no residues, using catalytic amounts of manganese-based soluble complexes are not undesirable. Herein we report the synthesis and characterization of new Mn(i) organometallics containing  $^i\text{Pr}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{P}^i\text{Pr}_2$  (dippe) as ancillary ligand, namely  $\text{fac}-[(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{dippe})(\text{Z})]^{1-n}\text{X}_{1-n}$  ( $n = 0, 1$ ;  $\text{Z} = \text{Br}, \text{OTf}, \text{PhCN}; \text{X} = \text{OTf}$ ), and their use as catalytic precursors in the synthesis of amides from nitriles and water.

## Results and discussion

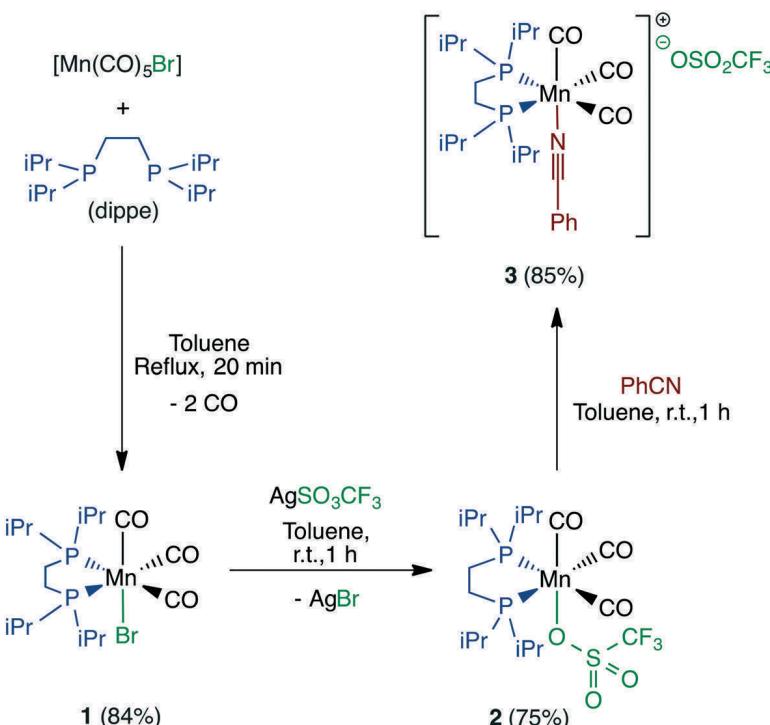
### Synthesis and characterization of Mn(i) organometallics bearing the dippe ligand

The synthesis of Mn(i) compounds bearing the  $^i\text{Pr}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{P}^i\text{Pr}_2$  (dippe) ligand was carried out using commercial  $[\text{MnBr}(\text{CO})_5]$  as depicted in Scheme 1.

The methodology for the synthesis of  $\text{fac}-[(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{dippe})(\text{Br})]$  (1) in 84% yield (Scheme 1) was adapted from reports on the preparation of the parent complexes  $\text{fac}-[(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{R}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{PR}_2)(\text{Br})]$  ( $\text{R} = \text{Me}$  (dmpe),<sup>9</sup> Ph (dppe)<sup>10,11</sup>). The infrared spectrum for 1 showed three signals of strong intensity in the metal carbonyl region, consistent with a  $C_s$  symmetry arrangement ( $2\text{A}' + \text{A}''$ ). According to the  $\sigma$ -donor character of dippe, the infrared data for 1 fit into a trend for bidentate phosphine ligands of the type  $\text{R}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{PR}_2$  ( $\text{R} =$

Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico City, 04510, Mexico. E-mail: juvent@unam.mx

† Electronic supplementary information (ESI) available: Featuring detailed multinuclear NMR spectra of the synthesized compounds and of the monitoring of reactions described in the main text. Also includes mass spectra for isolated amides and crystallographic data for complex 2. CCDC 1818178. For ESI and crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI: 10.1039/c8cy00416a



Scheme 1 Synthesis of Mn(i) organometallics bearing the dippe ligand.

alkyl or aryl group), for which lower wavenumber values are observed when increasing such donor character (Table 1).

The room temperature  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$  NMR spectrum for **1** displayed a single signal at 80.5 ppm (Table 2, entry 1), consistent with a  $C_s$  symmetry arrangement, where the two phosphorus atoms are equivalent. Based on this, **1** has the structure of a *fac* isomer where two carbonyl ligands are located *trans* to the phosphorus atoms of the bidentate  $\sigma$ -donor dippe ligand, forming a thermodynamically favored equatorial arrangement, with a third carbonyl ligand axially positioned *trans* to a bromide. Because the dippe ligand is sensitive to oxygen, complex **1** was synthesized under an inert atmosphere; nevertheless, after preparation, **1** turned out to be quite air-stable as revealed by NMR analyses under an uncontrolled atmosphere (Fig. S4†).

Complex *fac*- $[(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{dippe})(\text{OTf})]$  (**2**) was prepared in 75% yield by reacting **1** with silver triflate (Scheme 1), following a methodology adapted from the reports on the synthesis of *fac*- $[(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{dppe})(\text{X})]$  ( $\text{X} = \text{OTf}, ^{11}\text{OCLO}_3$ <sup>14,15</sup>). The infrared spectrum for powder **2** agreed with a  $C_s$  symmetry arrangement, analogous to complex **1** (Table 3, entries 1 and

2). Compared to **1**, metal carbonyl bands for complex **2** appeared at higher wavenumber values, consistent with a poor coordinating character of the triflate anion. The room temperature  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$  NMR spectrum for **2** in  $\text{THF}-d_8$  solution featured a singlet at 85.7 ppm (Table 2, entry 2), which agreed with *fac*-isomerism on the coordination sphere.

Additionally, suitable single crystals for XRD were obtained for complex **2** from a toluene saturated solution stored at  $-30^\circ\text{C}$  for 48 h under an argon atmosphere. The corresponding ORTEP plot for *fac*- $[(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{dippe})(\text{OSO}_2\text{CF}_3)]$  (**2**) is depicted in Fig. 1.

In the solid state, complex **2** displays a manganese atom in a slightly distorted octahedral configuration. The phosphorus atoms from a bidentate dippe ligand and the carbon atoms from two carbonyl groups define the equatorial plane. Another carbonyl carbon and an oxygen atom from a triflate ligand complete the coordination sphere in apical positions, forming an angle of  $178.4(5)^\circ$ . The three carbonyls are in a facial arrangement and the triflate ligand is located *trans* to one carbonyl group. The Mn-P [2.350(4) and 2.348(4) Å] and Mn-C(CO) [1.840(15) and 1.825(13) Å] distances in the

Table 1 Comparison between  $\nu_{\text{CO}}$  values for *fac*- $[(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{P-P})(\text{Br})]$  compounds<sup>a</sup>

Entry	<i>fac</i> -[Mn]	$\nu_{\text{CO}}^b/\text{cm}^{-1}$						$\nu_{\text{CO}}^c/\text{cm}^{-1}$		
		A'			A''			A'		
		dppe <sup>c</sup>	depe <sup>c</sup>	dippe <sup>d</sup>	dppe <sup>c</sup>	depe <sup>c</sup>	dippe <sup>d</sup>	dppe <sup>c</sup>	depe <sup>c</sup>	dippe <sup>d</sup>
1	$[(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{P-P})(\text{Br})]$	2023	2017	2001	1955	1948	1922	1916	1897	1886

<sup>a</sup> P-P =  $R_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{PR}_2$ ; R = Ph (dppe), Et (depe),  $i\text{Pr}$  (dippe). <sup>b</sup> For comparison:  $\nu_{(\text{free CO})}$  2155  $\text{cm}^{-1}$ .<sup>12</sup> <sup>c</sup> Data from ref. 13. <sup>d</sup> Data from this work.

**Table 2**  $\delta_P$  values for  $fac\text{-}[(CO)_3Mn(dippe)(Z)]^{1-n}X_{1-n}$ <sup>a</sup>

Entry	Complex	$\delta_P$ <sup>b</sup> /ppm
1	$fac\text{-}[(dippe)Mn(CO)_3(Br)]$	80.5
2	$fac\text{-}[(dippe)Mn(CO)_3(OTf)]$	85.7
3	$fac\text{-}[(dippe)Mn(CO)_3(PhCN)](OTf)$	87.0
4	$fac\text{-}[(dippe)Mn(CO)_3(OH_2)](OTf)$	86.8
5	$fac\text{-}[(dippe)Mn(CO)_3(PhC(O)NH_2)](OTf)$	87.8

<sup>a</sup>  $n = 0, 1$ . <sup>b</sup>  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (121 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>).

equatorial plane agree with those in the *trans* P-Mn-CO moiety in  $fac\text{-}[(CO)_3Mn(dppe)(OTf)]$ , [2.337(2) and 2.348(2); 1.814(9) and 1.815(8) Å].<sup>11</sup> The P-Mn-P bite angle of 83.07(12)° agrees with the value of 83.14(8)° for  $fac\text{-}[(CO)_3Mn(dppe)(OTf)]$ .

Considering the low coordinating character of the triflate anion, compound  $fac\text{-}[(CO)_3Mn(dippe)(\kappa^1\text{-PhCN})](OTf)$  (3) was prepared by adding excess benzonitrile to a toluene solution of 2. The synthesis of 3 was adapted from the methodology reported for the preparation of  $fac\text{-}[(CO)_3Mn(dppe)(PhCN)](BF_4)$ ,<sup>14</sup> and the target compound was obtained in 85% yield (Scheme 1). The infrared spectrum for powder 3 displayed signals in the metal carbonyl region for a *C*<sub>3</sub> symmetry arrangement (Table 3, entry 3) along with a signal of weak intensity featuring an end-on coordinated nitrile at  $\nu_{CN}$  2251 cm<sup>-1</sup> (for comparison:  $\nu_{(free PhCN)}$  2231 cm<sup>-1</sup>).<sup>12,16</sup> Based on this, benzonitrile end-on coordinates at the apical position of the Mn(i) core in an analogous fashion to that of bromide and triflate ligands in species 1 and 2, respectively.

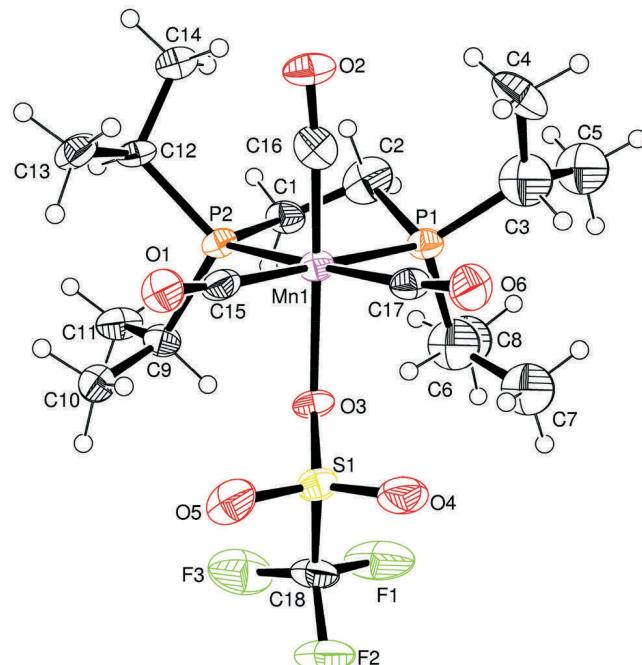
The room temperature  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR spectrum for 3 in THF-*d*<sub>8</sub> solution displayed two singlets at 85.7 and 87.0 ppm (Table 2, entries 2 and 3). The signal for 2 had already been assigned (*vide supra*), so we reasoned that compound 3 partially dissociates, forming back 2 and free benzonitrile in solution (Fig. 2A and C).<sup>17</sup> The presence of free benzonitrile was confirmed by the corresponding <sup>1</sup>H NMR spectrum, in which the integral values for both aromatic and aliphatic regions agreed with the expected values for  $fac\text{-}[(CO)_3Mn(dippe)(\kappa^1\text{-PhCN})](OTf)$  (Fig. S10†), but the individual integral values for the signature signal for the aromatic protons at the *ortho*-position (H<sub>a</sub> in Fig. 2A) and for the rest of the hydrogen atoms (2H<sub>a</sub>, 6H, 14H, 40H, lower trace in Fig. 2B) did not agree with the expected values for 3 alone (2H<sub>Ar,ortho</sub>, 3H<sub>Ar,para,meta</sub>, 8H<sub>CH<sub>2</sub></sub>, 24H<sub>CH<sub>3</sub></sub>). The dissociation of benzonitrile was reversed by adding an excess of this ligand

(middle and top traces in Fig. 2B and C), after which we observed complete formation of 3 as a predominant species in solution.<sup>18</sup>

### Catalytic hydration of benzonitrile with Mn(i) organometallics bearing the dippe ligand

Since the nitrile ligand end-on coordinates to Mn(i) in complex 3 (*vide supra*), the carbon atom of the cyanide group becomes more electrophilic so it can undergo a nucleophilic attack from water to initiate a hydration process.<sup>19</sup> As a proof of concept, complex 3 was assessed as a catalyst precursor to carry out the hydration of benchmark benzonitrile. Relevant results are displayed in Table 4.

Considering the low solubility of both 3 and benzonitrile in water, a mixture of water and THF in a 2 : 1 v/v ratio was used as the solvent. Thus, THF allowed for the incorporation of 1 mol% 3 and benzonitrile in the same phase, to which water was added. With this experimental setup, fair isolated yields of benzamide were observed either after 24 or after 48 h (Table 4, entries 1 and 2). The yield of benzamide was raised to 88% at 24 h by increasing the catalytic loading of complex 3 to 2 mol% (Table 4, entry 3). Encouraged by this result, we moved to a simpler catalyst precursor, namely compound 2 at a catalytic loading of 2 mol%, under which conditions benzamide was obtained in 90% yield after both 24 h

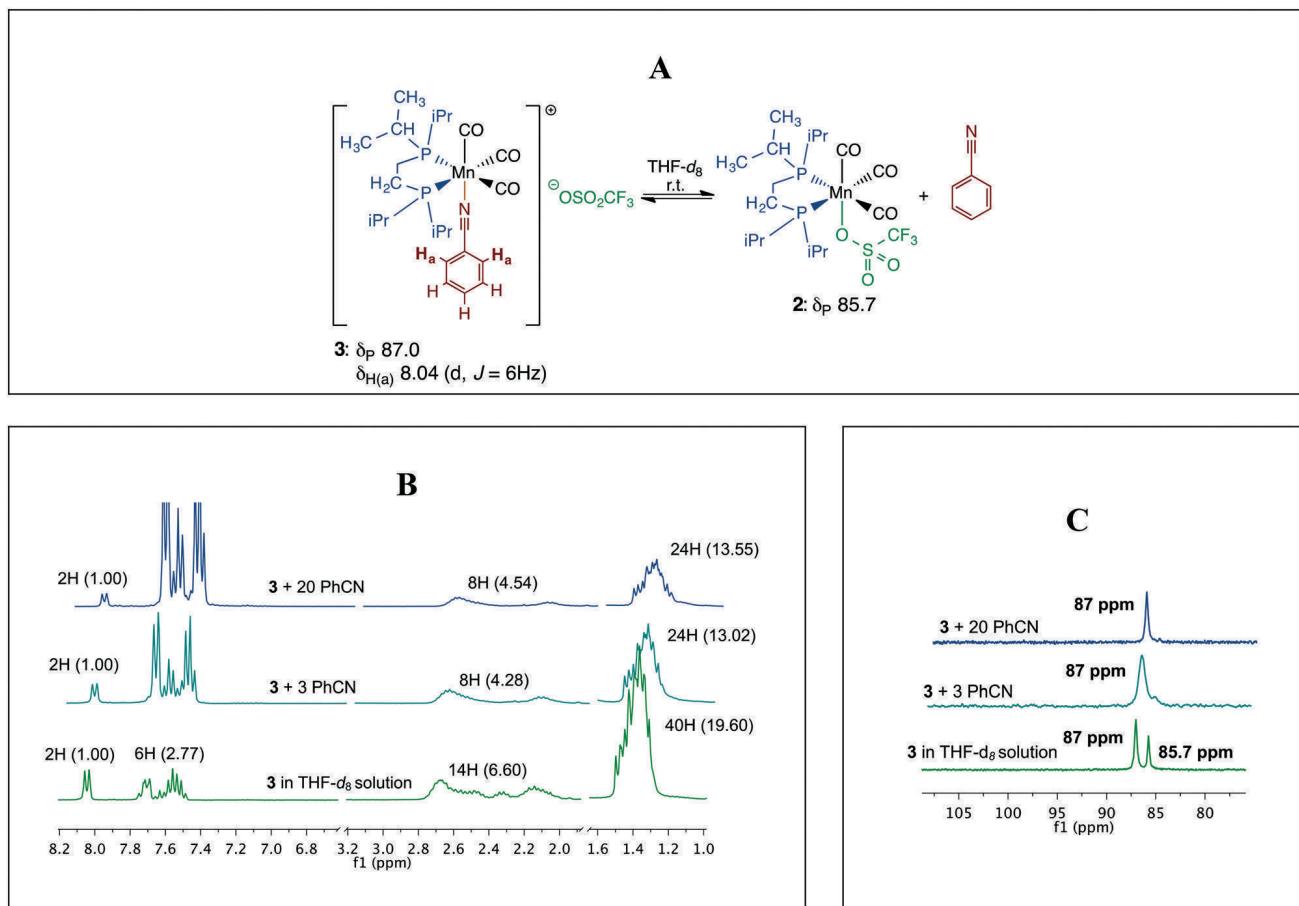


**Fig. 1** ORTEP plot (50% probability) for complex 2. Selected bond distances (Å): Mn1-P(1) 2.350(4), Mn1-P(2) 2.348(4), Mn1-C(15) 1.840(15), Mn1-C(16) 1.756(14), Mn1-C(17) 1.825(13), Mn1-O(3) 2.103(7), C(15)-O(1) 1.150(15), C(16)-O(2) 1.163(15), C(17)-O(6) 1.125(14). Selected bond angles (deg): P(1)-Mn1-P(2) 83.07(12), P(1)-Mn1-C(15) 177.5(4), P(1)-Mn1-C(17) 89.8(4), P(1)-Mn1-C(16) 92.4(4), P(1)-Mn1-O(3) 88.5(2), P(2)-Mn1-C(15) 94.5(4), P(2)-Mn1-C(17) 172.9(4), P(2)-Mn1-C(16) 92.5(4), P(2)-Mn1-O(3) 86.3(2), C(16)-Mn1-O(3) 178.4(5).

**Table 3**  $\nu_{CO}$  values for  $fac\text{-}[(CO)_3Mn(dippe)(Z)]^{1-n}X_{1-n}$ <sup>a</sup>

Entry	Complex	$\nu_{CO}$ <sup>b</sup> /cm <sup>-1</sup>		
		A'	A''	A'
1	$fac\text{-}[(dippe)Mn(CO)_3(Br)]$	2001	1922	1886
2	$fac\text{-}[(dippe)Mn(CO)_3(OTf)]$	2022	1958	1895
3	$fac\text{-}[(dippe)Mn(CO)_3(PhCN)](OTf)$	2022	1938	1921

<sup>a</sup>  $n = 0, 1$ . <sup>b</sup> For comparison:  $\nu_{(free CO)}$  2155 cm<sup>-1</sup>.<sup>12</sup>



**Fig. 2** (A) Competition for a vacant site between PhCN and  $\text{OTf}^-$  at the  $\text{fac}-[(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{dippe})]^+$  core. (B)  $^1\text{H}$  (300 MHz, THF- $d_8$ ) and (C)  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (121 MHz, THF- $d_8$ ) NMR spectra for the as synthesized complex **3** (bottom trace), and the addition of 3 equiv. (middle trace), and 20 equiv. (top trace) of fresh PhCN to a THF- $d_8$  solution of complex **3**. The actual integral values in  $^1\text{H}$  NMR spectra appear in parentheses.

**Table 4** Mn(I) catalytic precursor assessment<sup>a</sup>

Entry	[Mn] <sub>cat</sub>		Mol%	t/h	% yield <sup>b</sup>
1	$\text{fac}-[(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{dippe})(\kappa^1\text{-PhCN})](\text{OTf})$		1	24	53
2	$\text{fac}-[(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{dippe})(\kappa^1\text{-PhCN})](\text{OTf})$		1	48	54
3	$\text{fac}-[(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{dippe})(\kappa^1\text{-PhCN})](\text{OTf})$		2	24	88
4	$\text{fac}-[(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{dippe})(\text{OTf})]$		2	24	89
5	$\text{fac}-[(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{dippe})(\text{OTf})]$		2	18	90
6 <sup>c</sup>	$\text{fac}-[(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{dippe})(\text{OTf})]$		2	18	91
7	$\text{fac}-[(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{dippe})(\text{Br})]$		2	24	5
8	$[(\text{CO})_5\text{Mn}(\text{Br})]$		2	24	n.d.

<sup>a</sup> Reactions under an inert atmosphere. Conditions: PhCN (47.3 mg, 0.46 mmol),  $\text{H}_2\text{O}$  (2 mL, 111 mmol), THF (1 mL). <sup>b</sup> Yield for isolated benzamide. <sup>c</sup> Mercury drop test.

and an improved time of 18 h (Table 4, entries 4 and 5). Attempts to decrease the reaction time by using compound 2 led to lower yields. Benzamide was the only product observed after catalysis, which demonstrates the high selectivity of the hydration reported herein. Additionally, the catalytic system proved to be homogeneous upon the performance of a mer-

cury drop test, after which the yield of benzamide remained unchanged (Table 4, entry 6). Finally aiming to know whether a simpler Mn compound might catalyze the addition of water to benzonitrile, compounds **1** and  $[(\text{CO})_5\text{MnBr}]$  were assessed as catalytic precursors but the yield dropped significantly in both cases (Table 4, entries 7 and 8).

## Hydration of aromatic nitriles catalyzed by *fac*- [(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(OTf)] (2)

With a suitable hydration protocol at hand, a study of the scope of the reaction was performed for a series of aromatic nitriles. The main results are displayed in Table 5.

Optimized experimental conditions (2 mol% 2, THF/H<sub>2</sub>O 1 : 2 v/v, 100 °C, 18 h) were first used to carry out the hydration of benzonitriles bearing electron-withdrawing groups, after which very good to excellent isolated yields (88–94%) were observed for the synthesis of amides 2b–d (Table 5, entries 2 to 4). Next,  $\pi$ -deficient *n*-cyanopyridines (*n* = 3, 4) were hydrated to yield isonicotinamide (2e) and industrially relevant niacinamide (2f) in excellent yields (90–91%) (Table 5, entries 5 and 6). In the case of 2-cyanopyridine (Table 5, entry 7) the catalytic system performed less efficiently as only 70% yield of picolinamide (2g) was quantified. A possible reason for this might be the formation of chelated Mn complexes bearing the picolinamide bidentate ligand, causing the catalytic activity to drop because of a product inhibition-type process. To overcome this, both the amount of precatalyst 2 and the reaction time were raised to 4 mol% and 24 h, respectively, after which an increase in the yield of picolinamide was observed (Table 5, entry 8).

Different from the electron-deficient substrates, aromatic nitriles containing electron-releasing groups did not perform well under the very same conditions used for benchmark benzonitrile (Table 5, entry 1), and only fair yields were observed after 24 or even 72 h for the synthesis of 4-methoxybenzamide (2h) (Table 5, entries 9 and 10). To address this, we chose *p*-methoxybenzonitrile as a model substrate and found that a higher catalytic loading of catalyst precursor 2 (4 mol%) was necessary to achieve an excellent isolated yield of 93% over 18 h at 100 °C (Table 5, entry 11). Under these new experimental conditions, we achieved both the hydration of *p*-tolunitrile, isolating the corresponding *p*-toluamide (2i) in 90% yield, and the synthesis of furan-2-carbamide (2j) in 93% yield from the corresponding  $\pi$ -excessive 2-furonitrile (Table 5, entries 12 and 13).

Additionally, efforts were made to hydrate both aliphatic mononitriles and aromatic dinitriles. In the case of acetonitrile and acrylonitrile, the use of 4 mol% 2 in a THF/H<sub>2</sub>O (1 : 2 v/v) mixture at 100 °C over 18 h did not afford the corresponding aliphatic amides. Regarding 1,4-dicyanobenzene, we observed the hydration of only one nitrile moiety to yield *p*-cyanobenzamide in 88% chromatographic yield by using the optimized reaction conditions for the hydration of electron-deficient aromatic nitriles (Table 5, entry 14).

The scope presented herein for aromatic mononitriles (Table 5, entries 1 to 13) demonstrates the synthetic utility of this Mn(I)-based methodology, because depending on the electronic features of the substrate, there are two sets of catalytic conditions to perform the hydration of (hetero)aromatic nitriles in very good to excellent yields. This contribution comes to light not only as a new synthetic protocol, but to the best of our knowledge, considering the substrates assessed herein along with the transition metal-catalyzed

**Table 5** Substrate scope for the hydration of aromatic nitriles<sup>a</sup>

Entry	Product	% Mol 2	t/h	% yield <sup>b</sup>	
1	2a		2	18	90
2	2b		2	18	88
3	2c		2	18	89
4	2d		2	18	94
5	2e		2	18	90
6	2f		2	18	91
7	2g		2	18	70
8			4	24	79
9	2h		2	24	48 <sup>c</sup>
10			2	72	46 <sup>c</sup>
11			4	18	93
12	2i		4	18	90
13	2j		4	18	93
14	2k		2	18	88 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Reactions under an inert atmosphere. Conditions: RCN (0.46 mmol), H<sub>2</sub>O (2 mL, 111 mmol), THF (1 mL), 100 °C. <sup>b</sup> Yields are for isolated amides. <sup>c</sup> Chromatographic yield.

methodologies available today for each substrate used in this work, this is the first example of the corresponding hydration catalyzed by a soluble Mn(i)-molecular species.

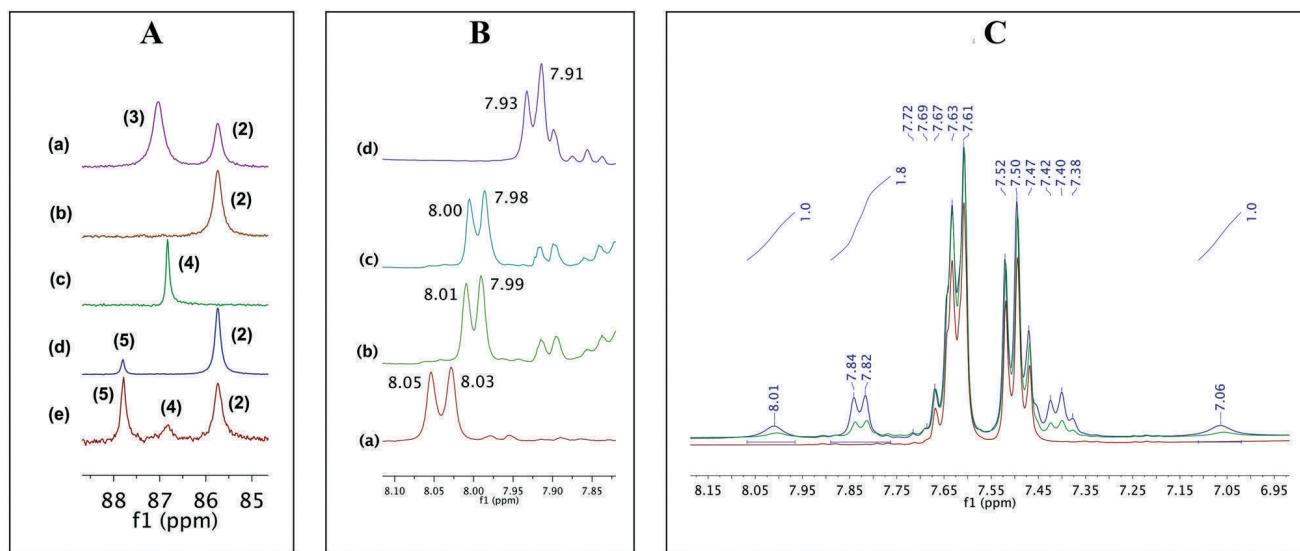
### Mechanistic proposal for the hydration of aromatic nitriles catalyzed by 2

To shed some light on the reaction mechanism, we first performed a  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$  NMR analysis of the model reaction mixture after catalysis and found signals for  $2^{20}$  and two new singlets at 86.8 and 87.8 ppm [Fig. 3A (trace e) and Fig. S22e $\dagger$ ]. Given the reactivity of the  $\text{fac}-[(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{dippe})]^+$  core toward neutral ligands (*i.e.* benzonitrile, Fig. 2) and the presence of water and benzamide after catalysis, these signals were tentatively assigned to complexes  $\text{fac}-[(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{dippe})(\text{Z})](\text{OTF})$  [ $\text{Z} = \text{OH}_2$  (4), and  $\text{PhC(O)NH}_2$  (5)] (Table 2, entries 4 and 5). Assignments were further confirmed through independent  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$  NMR experiments in which either excess water or benzamide was added to THF- $d_8$  solutions of complex 2 [Fig. 3A (traces c and d) and Fig. S19, S21 and S22 $\dagger$ ].

The outcome of the experiments shown in Fig. 3A agreed with a weak coordinating behavior for benzamide (Fig. 3A, trace d). On the other hand, compound 4 was readily formed from complex 2 in the presence of excess water (Fig. 3A, trace c). Since under the actual reaction conditions (Table 4, entry 5) the amount of water overpasses that of benzonitrile in a 242:1 molar ratio, we hypothesized that compound 4 might be a predominating species in the model reaction. To test the stability of 4, it was subjected to thermolysis conditions at 100 °C for 18 h in a THF- $d_8$ /H<sub>2</sub>O (1:2 v/v) solution (Fig. S19 $\dagger$ ) after which its signature signal at  $\delta_{\text{P}}$  86.8 remained unchanged.

Given the occurrence of 4 in the reaction medium, we inquired whether benzonitrile might compete with water for a vacant site at the  $\text{fac}-[(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{dippe})]^+$  core. For this, a THF- $d_8$  solution of complex 2 with excess benzonitrile (1:50 molar ratio) was prepared. The corresponding  $^1\text{H}$  NMR spectrum displayed the signature signal for coordinated benzonitrile at  $\delta_{\text{H}}$  8.04 ( $J = 6$  Hz) and integral values consistent with the formation of complex 3 [Fig. 2B (top trace) and Fig. 3B (traces a and b)]. To this solution, controlled amounts of water were added to yield the mixture 2/H<sub>2</sub>O/PhCN in 2:3:100 and 1:50:50 molar ratios, respectively. For both mixtures, room temperature  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$  spectra displayed only a signal corresponding to complex 3 (Fig. S23 $\dagger$ ), and  $^1\text{H}$  spectra featured the signature signal already assigned to coordinated benzonitrile (Fig. 3B, traces c and d). This signal disappeared upon the addition of excess water (*i.e.* H<sub>2</sub>O/PhCN/2 = 1500:50:1 molar ratio), and only a signal for complex 4 was observed in the corresponding  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$  spectrum. These observations indicate that coordination of benzonitrile depends on the amount of water in the medium, namely for a (sub)stoichiometric water-to-benzonitrile ratio, coordination of benzonitrile prevailed, forming compound 3, but in excess water, equilibrium was shifted to yield complex 4.

Then, NMR monitoring of the actual catalytic reaction during the first 9 h of heating was performed. For this purpose, a THF- $d_8$ /H<sub>2</sub>O (1:2 v/v) solution of benzonitrile containing 2 mol% of complex 2 was prepared and heated at 100 °C. NMR data acquisition was performed at room temperature, first after preparation, then after 3 and 9 h of heating. The three corresponding  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$  spectra displayed only a signal for complex 4 (Fig. S25 $\dagger$ ), but  $^1\text{H}$  spectra



**Fig. 3** (A)  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$  NMR (121 MHz) spectra of THF- $d_8$  solutions of 2 alone (trace b), 2 with added ligands [traces: a for benzonitrile (1 equiv.), c for water (111 equiv.), and d for benzamide (10 equiv.)], and a THF- $d_8$  solution of the model reaction after catalysis (trace e). (B)  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz) spectra displaying the signature signal for coordinated benzonitrile in THF- $d_8$  solutions of complex 2 to which PhCN was added [20 equiv. (trace a), and 50 equiv. (trace b)] and in the mixtures obtained after the addition of water [1.5 equiv. (trace c), and 50 equiv. (trace d)] to the solution shown in trace b.  $\delta_{\text{H}}$  values are displayed in each trace. (C)  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz) monitoring of the model catalytic reaction displaying signals in the aromatic region for free benzonitrile and benzamide at heating times of zero (red trace), 3 h (green trace), and 9 h (blue trace). For the latter trace, integrals of signature signals for benzamide and  $\delta_{\text{H}}$  values for the signals of both compounds are displayed.

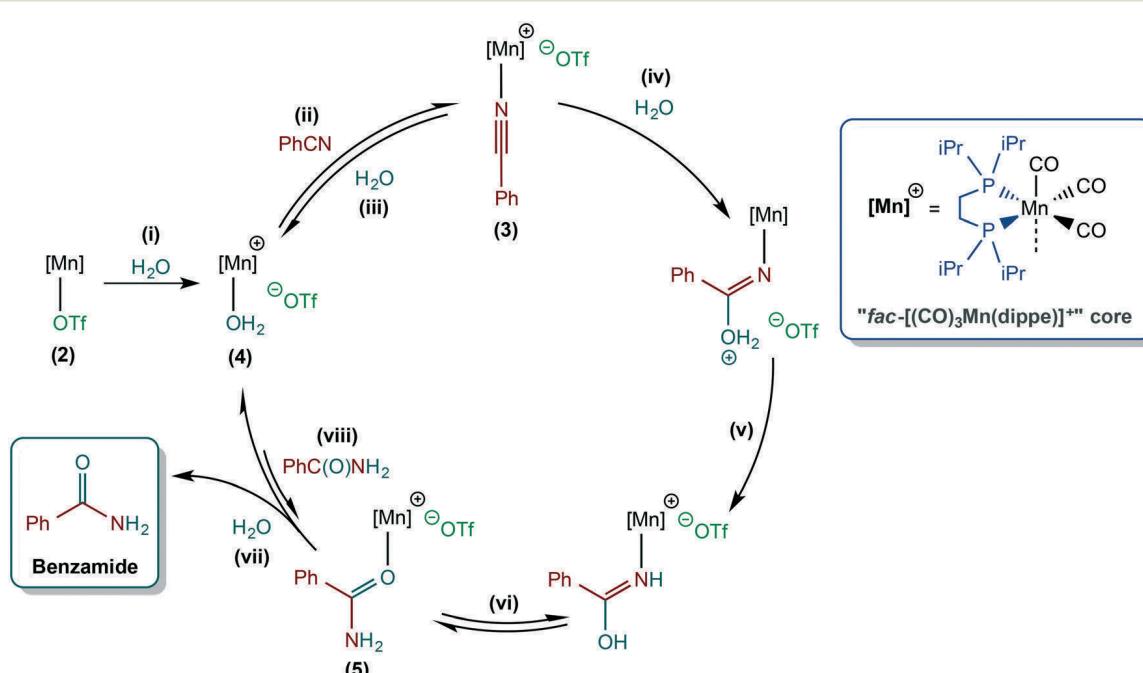
exhibited differences in the aromatic region after each time interval. First, for the as-prepared reaction mixture we observed only signals for free benzonitrile (Fig. 3C, red trace) confirming that, added in excess, water displaces benzonitrile at the *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)]<sup>+</sup> core. During the following 3 and 9 h at 100 °C, although no signals for coordinated benzonitrile were detected, new signals assigned to benzamide were observed (Fig. 3C, green and blue traces). Experimental integral values for signature signals at  $\delta_H$  8.01 (bs, 1H<sub>NH</sub>), 7.83 (d,  $J_{H-H}$  = 7 Hz, 2H<sub>ortho</sub>), and 7.06 (bs, 1H<sub>NH2</sub>) (Fig. 3B, blue trace) were consistent with the values expected for benzamide.<sup>21</sup> These observations described so far are summarized in a mechanistic proposal depicted in Scheme 2.

The generation of the active species occurs from the initial reaction of catalyst precursor 2 with excess water (2/H<sub>2</sub>O in a 1 : 12 000 molar ratio) yielding complex 4 (Scheme 2, step i), which subsequently reacts with benzonitrile (2/PhCN in a 1 : 50 molar ratio) to produce compound 3 (Scheme 2, step ii). Complex 3 is proposed to be in equilibrium with complex 4 (see Scheme 2, steps ii and iii), so the longer compound 3 is consumed in step iv (*vide infra*) equilibrium would shift allowing the forward reaction to occur. To test the importance of equilibria and the competition for a vacant site at the *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)]<sup>+</sup> core, PPh<sub>3</sub> was added as an explicit ligand in an independent catalytic assay (2/PhCN/PPh<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O = 1 : 50 : 55 : 242 molar ratio). After workup, the yield of benzamide dropped significantly to 51%. We attributed this partial inhibition to coordination of the monodentate phosphine to Mn(i). This result is consistent with the previously observed inhibition with the use of complex 1 (Table 4, entry 7), from which a bromo ligand is not expected to dissoci-

ate from the coordination sphere of Mn to create a vacant site.

The next steps in the mechanistic proposal are the reaction of an end-on coordinated nitrile in complex 3 with water *via* a nucleophilic attack (Scheme 2, step iv) and a proton transfer reaction (Scheme 2, step v) to yield a coordinated benzimidic acid which plausibly tautomerizes to yield the corresponding coordinated amide contained in complex 5 (Scheme 2, step vi). To provide some insight into the addition of water, we performed isotopic labeling assays with the use of deuterium oxide (Table 6).

Table 6 displays the yields for the isolated amides from reactions with both H<sub>2</sub>O and D<sub>2</sub>O. A significant drop in the yield for benzamide with the use of D<sub>2</sub>O [% yield (H<sub>2</sub>O)/% yield (D<sub>2</sub>O) = 6] (Table 6, entry 1) strongly suggests that a proton transfer is taking place as the turnover limiting step (namely step v in Scheme 2).<sup>22</sup> Whether a proton transfer is rate determining under the model reaction conditions (*i.e.* using 2 mol% 2), it seemed unreasonable to observe only fair performances by using the very same experimental conditions for substrates containing electron-releasing groups, namely *p*-methoxybenzonitrile (see Table 5, entries 9 and 10). To reach the best performance for electron-rich substrates it was necessary to increase the catalytic loading to 4 mol% 2 (Table 5, entries 11 to 13). Because electron-rich nitriles are less reactive toward nucleophilic attack (Scheme 2, step iv), we speculated on the possibility of distinguishing this step as rate determining for those substrates. We then performed isotopic labeling tests for *p*-methoxybenzonitrile (Table 6, entries 2 and 3) but found that a proton transfer was also rate determining for the hydration of electron-rich nitriles regardless of the initial loading of the catalyst precursor 2.



Scheme 2 Mechanistic proposal for the Mn(i)-catalyzed hydration of benzonitrile.

**Table 6** Isotopic labeling with deuterium oxide<sup>a</sup>

Entry	R	Mol% [Mn] <sub>cat</sub>	t/h	% yield (H <sub>2</sub> O) <sup>b</sup>	% yield (D <sub>2</sub> O) <sup>c</sup>
1	H	2	18	90	15
2	OMe	4	18	93	19 <sup>d</sup>
3	OMe	2	24	48 <sup>d</sup>	n.d.

<sup>a</sup> Reactions under an inert atmosphere. Conditions: *p*-R-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN (0.46 mmol), D<sub>2</sub>O (2 mL, 100 mmol), THF (1 mL). <sup>b</sup> Yields for isolated amides from reactions with H<sub>2</sub>O are displayed for comparative purposes. <sup>c</sup> Yield for isolated amides from reactions with D<sub>2</sub>O. <sup>d</sup> Chromatographic yield.

The last step in the proposed catalytic cycle is the substitution of a coordinated amide by water to regenerate complex 4 and yield the corresponding free amide (Scheme 2, step vii). At this point, regeneration of 4 might compete with the formation of complex 5 (Scheme 2, step viii),<sup>23</sup> observed after workup in the model reaction. However, we assume this as an unimportant side reaction given the poor coordinating character of benzamide observed previously (Fig. 3A). Finally, to perform the next turnover, the benzonitrile concentration must be high enough to react with complex 4 and produce 3. Whether the nitrile concentration is not enough to produce 3, an increase in [Mn(i)] concentration, leading to an increase in the amount of 4, might drive the forward reaction (Scheme 2, step ii). This would explain why an increase in the catalytic loading, not in time, led to better performances in the catalytic reaction model (Table 4, entries 1 to 3).

## Conclusions

The Mn(i) complexes *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(Z)]<sup>1-n</sup>X<sub>1-n</sub> [*n* = 1: Z = Br (1), OTf (2); *n* = 0: Z = PhCN, X = OTf (3)] were synthesized and characterized. Complex 3 featured an end-on coordinated nitrile, which dissociated in solution to yield 2 and free benzonitrile. End-on coordination of benzonitrile to the *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)]<sup>+</sup> core allowed for the use of compounds 2 and 3 as catalytic precursors (2 mol%, 100 °C, 18 h) to perform a hydration process to prepare benzamide in excellent isolated yield (90%). Complex 2 catalyzed the hydration of both electron-deficient (2 mol% 2) and electron-rich aromatic nitriles (4 mol% 2), yielding the corresponding amides in very good to excellent yields (88–94%). Mechanistic studies featured an equilibrium between complex 3 and *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(OH<sub>2</sub>)](OTf), which has to shift in favor of 3 to perform a catalytic turnover in which a proton transfer proved to be rate determining. Current studies are under way within our group to extend the chemistry of the Mn(i) organometallics reported herein in nitrile-related transformations such as the hydration of aliphatic nitriles as well as both aliphatic and aromatic dinitriles.

## Experimental section

### General considerations

Unless otherwise noted, all manipulations were performed using standard Schlenk techniques in an inert gas/vacuum double manifold or under an argon atmosphere (Praxair

99.998) in an MBraun Unilab Pro SP glovebox (<1 ppm H<sub>2</sub>O and O<sub>2</sub>). All liquid reagents were purchased as reagent grade and degassed before use. Anhydrous benzonitrile, the rest of the nitriles, and silver triflate were purchased from Aldrich and stored in a glovebox before use. Regular toluene (J. T. Baker, reagent grade) was dried and distilled from sodium/benzophenone. Regular THF and hexanes (J. T. Baker) were dried and degassed in an MB-SPS-800 system. Solvents and degassed distilled water were stored in a glovebox before use. Deuterated solvents (THF-*d*<sub>8</sub>, DMSO-*d*<sub>6</sub>, CD<sub>3</sub>C<sub>6</sub>D<sub>5</sub>) were purchased from Cambridge Isotope Laboratories and stored over 3 Å molecular sieves inside a glovebox before use. NMR spectra were recorded at room temperature on the following spectrometers: Varian Unity 300 MHz, Bruker Avance 300 MHz, and Varian VNMRS 400 MHz. Wilmad (0.38 mm) NMR tubes equipped with a J. Young valve were used for analyzing air-sensitive samples. NMR signals were processed using the Mnova 8.1 software (Mestrelab Research). <sup>1</sup>H chemical shifts ( $\delta_{\text{H}}$ ) are reported in ppm and relative to the residual proton resonance of the solvent: THF-*d*<sub>8</sub> 3.58 (1), 1.73 (1); CD<sub>3</sub>C<sub>6</sub>D<sub>5</sub> 2.09 (5); CDCl<sub>3</sub> 7.26 (1); DMSO-*d*<sub>6</sub> 2.50 (5). <sup>31</sup>P(<sup>1</sup>H) NMR chemical shifts ( $\delta_{\text{P}}$ ) are reported in ppm and relative to external 85% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>. <sup>19</sup>F NMR chemical shifts ( $\delta_{\text{F}}$ ) are reported in ppm and relative to external F<sub>3</sub>CC(O)OH. Coupling constants (*J* values) are given in Hz. The following abbreviations are used for the NMR data: s = singlet, d = doublet, t = triplet, m = multiplet, and br = broad. Elemental analysis experiments were performed on a Thermo Scientific Flash 2000 and on a Perkin Elmer 2400 analyzer (oven temperature 950 °C). FTIR (ATR) analyses were performed on a Perkin-Elmer Spectrum 400 spectrometer (4000–400 cm<sup>-1</sup>). GC-MS determinations were performed using an Agilent Technologies G3171A instrument equipped with the following column: 5% phenylmethylsilicone, 30 m × 0.25 × mm × 0.25 μm. The <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>P(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>P<sup>i</sup>Pr<sub>2</sub> (dippe) ligand was synthesized from Cl<sub>2</sub>P(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>PCl<sub>2</sub> (Aldrich) and a 2.0 M THF solution of <sup>i</sup>PrMgCl (Aldrich).<sup>24</sup> [MnBr(CO)<sub>5</sub>] (Strem Chemicals) was purified by sublimation under reduced pressure and stored in a glovebox before use.

**Synthesis and characterization of *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(Br)] (1).** In a Schlenk flask, 0.36 mmol (100 mg) of freshly sublimed [MnBr(CO)<sub>5</sub>] were suspended in toluene (5 mL). To this mixture, a solution of dippe (105 mg, 0.40 mmol) in toluene (5 mL) was added dropwise *via* a syringe, allowing the evolved CO to vent to the inert gas/vacuum double manifold. Then, a condenser was adapted to the Schlenk flask and the

reaction mixture was refluxed for 20 minutes. After that, the yellow solution was evaporated under reduced pressure. The solid residue was washed with hexanes ( $2 \times 2$  mL) at room temperature and dried under vacuum for 6 h. **1** was obtained as a yellow powder (146.2 mg, 84%).  $^1\text{H}$  (300 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>) 3.58 (s, THF), 2.90–2.69 (m, 1H), 2.38–2.22 (m, 1H), 2.18–1.88 (m, 2H), 1.73 (s, THF), 1.47–1.16 (m, 12H).  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$  (121 MHz) 80.45 (s). FTIR (ATR)  $\nu_{\text{C}-\text{H}}$  (cm<sup>-1</sup>) 2960.77 m, 2934.09 w, 2898.91 w, 2874.40 w;  $\nu_{\text{C}-\text{O}}$  (cm<sup>-1</sup>) 2001.29 s, 1921.98 s, 1885.76 s. Anal. calcd for **1**, C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>BrMnO<sub>3</sub>P<sub>2</sub>: C, 42.43; H, 6.70. Found: C, 42.46; H, 6.83.

**Synthesis and characterization of *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)-(OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)] (2).** In the glovebox, AgOSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> (29.8 mg, 0.12 mmol) was suspended in toluene (3 mL) and added dropwise to a solution of **1** (50.8 mg, 0.11 mmol) in toluene (5 mL). The reaction mixture was protected from light and stirred for 60 min at room temperature. After that, the suspension formed was filtered through a Celite® 545 (Merck) pad, which was previously dried under vacuum at 100 °C for 4 h, to obtain a yellow solution. Evaporation under reduced pressure yielded a yellow powder, which was dried under vacuum for 6 h. **2** (43.4 mg, 75%).  $^1\text{H}$  (300 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>) 2.53–2.27 (m, 1H), 2.18–2.00 (m, 1H), 1.47–1.30 (m, 6H).  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$  (121 MHz) 85.74 (s).  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz) –78.19 (s). FTIR (ATR)  $\nu_{\text{C}-\text{H}}$  (cm<sup>-1</sup>) 2968.39 m, 2941.35 w, 2881.54 w;  $\nu_{\text{C}-\text{O}}$  (cm<sup>-1</sup>) 2021.57 s, 1957.71 s, 1895.22 s. Anal. calcd for **2**, C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>MnO<sub>6</sub>P<sub>2</sub>S: C, 39.28; H, 5.86; S, 5.82. Found: C, 38.44; H, 5.88; S, 5.75.

**Synthesis and characterization of *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(κ<sup>1</sup>-PhCN)][OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>] (3).** In the glovebox, a toluene colorless solution of benzonitrile (16.9 mg, 0.16 mmol) was added dropwise to a toluene yellow solution of **2** (30 mg, 0.05 mmol) using a total solvent volume of 5 mL. The reaction mixture was stirred at room temperature for 60 min, after which a pale yellow solution was obtained. The solvent was removed under reduced pressure and the pale yellow oily residue was dried under vacuum for 2 h. After that, the oil was washed with hexanes (5 × 1 mL) to yield an almost colorless powder, which was dried under vacuum for 6 h. **3** (30.9 mg, 85%).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>) 8.06–7.49 (m, 5H), 3.58 (s, THF), 2.78–1.94 (m, 8H), 1.73 (s, THF), 1.53–1.23 (m, 24 H).  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$  NMR (121 MHz) 3, 87.03 (s); 2, 85.74 (s).  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz) –78.17. FTIR (ATR)  $\nu_{\text{C}-\text{H}}$  (cm<sup>-1</sup>) 2965.79 w, 2939.65 w, 2878.40 w, 2903.02 w;  $\nu_{\text{C}-\text{N}}$  (cm<sup>-1</sup>) 2250.91 vw;  $\nu_{\text{C}-\text{O}}$  (cm<sup>-1</sup>) 2021.53 s, 1937.65 s, 1921.16 s. Anal. calcd for **3**, C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>F<sub>3</sub>MnNO<sub>6</sub>P<sub>2</sub>S: C, 45.95; H, 5.71; N, 2.14; S, 4.91. Found: C, 44.06; H, 5.77; N, 2.00; S, 5.03.

**Synthesis of benzamide (2a) via benzonitrile hydration catalyzed by complex 2.** In the glovebox, a THF solution of benzonitrile (47.3 mg, 0.46 mmol) was added dropwise to a yellow THF solution of **2** (5 mg, 0.0092 mmol). The pale yellow solution was transferred to a 25 mL Schlenk tube (Synthware Glass) (1 mL THF total volume) to which water (2 mL, 111 mmol) was added to form an emulsion, which evolved to a solution upon heating. The reaction mixture was stirred into an oil bath at 100 °C over 18 h. After that, the sol-

vent and volatiles were removed under reduced pressure in the inert gas/vacuum double manifold. The residue was exposed to air and chromatographed on a silica gel column with hexanes/ethyl acetate as eluent. Once the solvents were evaporated under vacuum, the remaining solid was recrystallized from acetone and finally washed with fresh hexanes. **2a** was obtained as a white crystalline powder (50 mg, 90%); m.p. 126–128 °C.  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 7.97 (bs, 1H), 7.87 (dt,  $^3J_{\text{HH}} = 7$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 2$  Hz, 2H), 7.51 (tt,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 2$  Hz, 1H), 7.44 (tdd,  $^3J_{\text{HH}} = 7.6$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 2$  Hz,  $^5J_{\text{HH}} = 1$  Hz, 2H), 7.35 (bs, 1H).  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  (100 MHz) 167.9, 134.3, 131.2, 128.2, 127.4. MS (EI) *m/z* 121 [M<sup>+</sup> (100)], 122 [M + 1 (9 ± 0.5)], 123 [M + 2 (<1)].

**General procedure for the synthesis of aromatic amides bearing electron-withdrawing substituents (2b–2g) catalyzed by complex 2.** In the glovebox, THF solutions of *p*-CF<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN, *p*-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN, C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>CN, 4-Cypy, 3-Cypy, or 2-Cypy (0.46 mmol) were added dropwise to yellow solutions of **2** (5 mg, 0.0092 mmol). The solutions were transferred to 25 mL Schlenk tubes (Synthware Glass) (1 mL THF total volume) to which water (2 mL, 111 mmol) was added. The resulting mixtures were stirred into an oil bath at 100 °C during 18 h. Workup of each reaction was carried out as described in the procedure for the synthesis of benzamide (**2a**). Amides were obtained as white crystalline powders. **2b** (77 mg, 88%); m.p. 184–185 °C.  $^1\text{H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8.04 (bs, 1H), 8.01 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.63 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.25 (bs, 1H).  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  (100 MHz) 167.3, 137.5, 131.8 (q,  $^1J_{\text{CF}} = 32.2$  Hz), 128.1, 124.8 (q,  $^3J_{\text{CF}} = 3.7$  Hz), 122.2.  $^{19}\text{F}$  (376 MHz) –60.3 (s). MS (EI) *m/z* 189 (M<sup>+</sup>). **2c** (57 mg, 89%); m.p. 154–156 °C.  $^1\text{H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-*d*<sub>6</sub>) 7.92 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 8.6$  Hz,  $^4J_{\text{HF}} = 5.6$  Hz, 2H), 7.89 (bs, 1H), 7.22 (bs, 1H), 7.14 (t,  $^3J_{\text{HH}} = 3^3J_{\text{HF}} = 8.7$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  (100 MHz) 165.1, 162.6, 130.4, 129.9 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 8.9$  Hz), 114.7 (d,  $^1J_{\text{CF}} = 21.5$  Hz).  $^{19}\text{F}$  (376 MHz) –107.5 (tt,  $^3J_{\text{FH}} = 8.6$  Hz,  $^4J_{\text{FH}} = 5.5$  Hz). MS (EI) *m/z* 139 (M<sup>+</sup>). **2d** (91 mg, 94%); m.p. 152–153 °C.  $^1\text{H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>/DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8.05 (bs, 1H), 7.84 (bs, 1H).  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  (100 MHz) 158.5, 144.4–144.0 (m), 142.3–141.6 (m), 139.7–139.4 (m), 138.2–137.7 (m), 135.7–135.2 (m), 113.0–112.4 (m).  $^{19}\text{F}$  (376 MHz) –139.3 (dtd,  $^3J_{\text{FF}} = 22$  Hz,  $^4J_{\text{FF}} = 6.2$  Hz,  $^5J_{\text{FF}} = 2.5$  Hz), –151.7 (t,  $^3J_{\text{FF}} = 21.2$  Hz), –159.5 (tdd,  $^3J_{\text{FF}} = 21.4$  Hz,  $^4J_{\text{FF}} = 6.6$ ,  $^5J_{\text{FF}} = 2.7$  Hz). MS (EI) *m/z* 211 (M<sup>+</sup>). **2e** (50 mg, 90%); m.p. 154–156 °C. MS (EI) *m/z* 122 (M<sup>+</sup>). **2f** (51 mg, 91%); m.p. 130–132 °C. MS (EI) *m/z* 122 (M<sup>+</sup>). **2g** (39 mg, 70%); m.p. 106–108 °C.  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 8.62 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.11 (bs, 1H), 8.04 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.97 (td,  $J = 7.6$  Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.64 (bs, 1H), 7.58 (ddd,  $J = 7.4$  Hz, 4.7 Hz, 1.3 Hz, 1H).  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  (100 MHz) 166.0, 150.3, 148.4, 137.6, 126.4, 121.9. MS (EI) *m/z* 122 (M<sup>+</sup>). **2k** MS (EI) *m/z* 146 (M<sup>+</sup>).

**General procedure for the synthesis of aromatic amides bearing electron-releasing substituents (2h–2j) catalyzed by complex 2.** In the glovebox, THF solutions of *p*-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN, *p*-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN, or 2-CN-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>O (0.46 mmol) were added dropwise to yellow solutions of **2** (10 mg, 0.0184 mmol). The solutions were transferred to 25 mL Schlenk tubes (Synthware Glass) (1 mL THF total volume) to which water (2

mL, 111 mmol) was added. The resulting mixtures were stirred into an oil bath at 100 °C during 18 h. Workup of each reaction was carried out as described in the procedure for the synthesis of benzamide (2a). Amides were obtained as white crystalline powders. **2h** (65 mg, 93%); m.p. 166–168 °C.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}-d_6$ ) 7.83 (ddd,  $^3J_{\text{HH}} = 8.8$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 3.6$  Hz,  $^5J_{\text{HH}} = 1.6$  Hz, 2H), 7.70 (bs, 1H), 6.93 (bs, 1H), 6.87 (ddd,  $^3J_{\text{HH}} = 8.8$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 3.6$  Hz,  $^5J_{\text{HH}} = 1.6$  Hz, 2H), 3.78 (s, 3H).  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  (100 MHz) 167.8, 161.5, 129.2, 126.2, 112.9, 54.9. MS (EI)  $m/z$  151 ( $\text{M}^+$ ). **2i** (56 mg, 90%); m.p. 160–162 °C. MS (EI)  $m/z$  135 ( $\text{M}^+$ ). **2j** (47 mg, 93%); m.p. 136–138 °C.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 7.78 (s, 1H), 7.75 (bs, 1H), 7.36 (bs, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.58 (s, 1H).  $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$  (100 MHz) 159.4, 147.9, 144.9, 113.5, 111.7. MS (EI)  $m/z$  111 ( $\text{M}^+$ ).

**Isotopic labeling in the synthesis of benzamide (2a) via benzonitrile hydration with deuterium oxide catalyzed by complex 2.** In the glovebox, a THF solution of benzonitrile (47.3 mg, 0.46 mmol) was added dropwise to a yellow THF solution of **2** (5 mg, 0.0092 mmol). The pale yellow solution was transferred to a 25 mL Schlenk tube (Synthware Glass) (1 mL THF total volume) to which deuterium oxide (2 mL, 100 mmol) was added. The reaction mixture was stirred into an oil bath at 100 °C during 18 h. After that, the solvent and volatiles were removed under reduced pressure in the inert gas/vacuum double manifold. Taking care not to expose the residue to the air, this was dissolved in anhydrous THF inside the glovebox and analyzed by GC-MS. The incorporation of deuterium to the resulting amide **2a** was observed by MS [(EI) 121 { $\text{M}^+$  (100)}, 122 { $\text{M}+1$  (28)}, 123 { $\text{M} + 2$  (3)}]. The results were compared to MS data given in the procedure for the synthesis of benzamide (2a). Finally, workup was performed as described in the procedure above for the synthesis of **2a** (8.3 mg, 15%).

**Isotopic labeling in the synthesis of p-methoxybenzamide (2h) via p-methoxybenzonitrile hydration with deuterium oxide catalyzed by complex 2.** In the glovebox, a THF solution of *p*-methoxy benzonitrile (61.2 mg, 0.46 mmol) was added dropwise to a yellow THF solution of **2** (5 mg, 0.0092 mmol, or 10 mg, 0.0184 mmol). The solution was transferred to a 25 mL Schlenk tube (Synthware Glass) (1 mL THF total volume) to which deuterium oxide (2 mL, 100 mmol) was added. The reaction mixture was stirred into an oil bath at 100 °C during 18 or 24 h. After that, the solvent and volatiles were removed under reduced pressure in the inert gas/vacuum double manifold. The residue was exposed to air, dissolved in acetone, and analyzed by GC-MS.

### X-ray structure determination

A crystal of **2** mounted on a glass fiber was studied using an Oxford Diffraction Gemini “A” diffractometer with a CCD area detector ( $\lambda_{\text{MoK}\alpha} = 0.71073$  Å, monochromator: graphite) source equipped with a sealed tube X-ray source at 130 K. Unit cell constants were determined with a set of 15/3 narrow frame/runs ( $1^\circ$  in  $\omega$ ) scans. A data set consisted of 192 frames of intensity data collected and a crystal-to-detector distance

of 80.00 mm. The double pass method of scanning was used to exclude any noise. The collected frames were integrated by using an orientation matrix determined from the narrow frame scans. CrysAlisPro and CrysAlis RED software packages<sup>25</sup> were used for data collection and data integration. Analysis of the integrated data did not reveal any decay. The final cell constants were determined by a global refinement of 6815 reflections ( $\theta < 25.347^\circ$ ). The collected data were corrected for absorbance by using Analytical numeric absorption correction<sup>26</sup> using a multifaceted crystal model based on expressions upon the Laue symmetry using equivalent reflections. Structure solution and refinement were carried out with the SHELXS-2014<sup>27</sup> and SHELXL-2014,<sup>28</sup> and WinGX v2014.1 software was used to prepare material for publication.<sup>29</sup> Full-matrix least-squares refinement was carried out by minimising ( $F_o^2 - F_c^2$ ).<sup>2</sup> All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. H atoms attached to C atoms were placed in geometrically idealized positions and refined as riding on their parent atoms, with C–H = 0.98–1.00 Å and with  $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{eq}}(\text{C})$  for methyne and methylene groups and  $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{eq}}(\text{C})$  for methyl groups.

Details of the X-ray studies for compound **2** are summarized in Table S1.† Crystallographic data have been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Center as supplementary material number CCDC 1818178.

### Conflicts of interest

There are no conflicts to declare.

### Acknowledgements

The authors thank CONACyT (178265) and DGAPA-UNAM (IN-202516) for their financial support. J. A. G. also thanks CONACyT for a graduate studies grant (335811).

### References

- 1 *The amide linkage: selected structural aspects in chemistry, biochemistry, and materials science*, ed. A. Greenberg, C. M. Breneman and J. F. Lieberman, Wiley, New York, 2000.
- 2 C. L. Allen and J. M. J. Williams, *Chem. Soc. Rev.*, 2011, **40**, 3405–3415.
- 3 S. Prasad and T. C. Bhalla, *Biotechnol. Adv.*, 2010, **28**, 725–741.
- 4 See for example: (a) T. J. Ahmed, S. M. M. Knapp and D. R. Tyler, *Coord. Chem. Rev.*, 2011, **255**, 949–974; (b) R. García-Álvarez, P. Crochet and V. Cadierno, *Green Chem.*, 2013, **15**, 46–66; (c) R. García-Álvarez, J. Francos, E. Tomás-Mendivil, P. Crochet and V. Cadierno, *J. Organomet. Chem.*, 2014, **771**, 93–104.
- 5 (a) S. Zhang, H. Xu, C. Lou, A. M. Senan, Z. Chen and G. Yin, *Eur. J. Org. Chem.*, 2017, **14**, 1870–1875; (b) D. D. Sanz Sharley and J. M. J. Williams, *Tetrahedron Lett.*, 2017, **58**, 4090–4093; (c) M. K. Rong, K. van Duin, T. van Dijk, J. J. M.

- de Pater, B.-J. Deelman, M. Nieger, A. W. Ehlers, J. C. Slootweg and K. Lammertsma, *Organometallics*, 2017, **36**, 1079–1090; (d) R. González-Fernández, P. Crochet, V. Cadierno, M. I. Menéndez and R. López, *Chem. – Eur. J.*, 2017, **23**, 15210–15221.
- 6 (a) D. A. Valyaev, G. Lavigne and N. Lugan, *Coord. Chem. Rev.*, 2016, **308**, 191–235; (b) B. Maji and M. K. Barman, *Synthesis*, 2017, **49**, 3377–3393; (c) J. R. Carney, B. R. Dillon and S. P. Thomas, *Eur. J. Org. Chem.*, 2016, 3912–3929; (d) M. Garbe, K. Junge and M. Beller, *Eur. J. Org. Chem.*, 2017, 4344–4362.
- 7 (a) C. Battilocchio, J. M. Hawkins and S. V. Ley, *Org. Lett.*, 2014, **16**, 1060–1063; (b) C. Battilocchio, S.-H. Lau, J. M. Hawkins and S. V. Ley, *Org. Synth.*, 2017, **94**, 34–45.
- 8 X. Ma, Y. He, P. Wang and M. Lu, *Appl. Organomet. Chem.*, 2012, **26**, 377–382.
- 9 J. A. Connor and G. A. Hudson, *J. Organomet. Chem.*, 1974, **73**, 351–358.
- 10 R. H. Reimann and E. Singleton, *J. Organomet. Chem.*, 1972, **38**, 113–119.
- 11 C. Pereira, H. G. Ferreira, M. S. Schultz, J. Milanez, M. Izidoro, P. C. Leme, R. H. A. Santos, M. T. P. Gambardella, E. E. Castellano, B. Lima-Neto and R. M. Carlos, *Inorg. Chim. Acta*, 2005, **358**, 3735–3744.
- 12 K. Nakamoto, *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, Wiley, New York, 6th edn, 2009.
- 13 B. S. Ault, T. M. Becker, G. Q. Li and M. Orchin, *Spectrochim. Acta, Part A*, 2004, **60**, 2567–2572.
- 14 T. A. Becker, J. A. Krause Bauer, C. L. Homrighausen and M. Orchin, *J. Organomet. Chem.*, 2000, **602**, 97–104.
- 15 G. A. Carriero and V. Riera, *J. Organomet. Chem.*, 1981, **205**, 371–379.
- 16 R. A. Michelin, M. Mozzon and R. Bertani, *Coord. Chem. Rev.*, 1996, **147**, 299–338.
- 17 To discard any influence due to the coordinating character of the THF- $d_8$ , room temperature  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$  spectra of a toluene- $d_8$  solution of 3 were recorded. In that case also two signals, at  $\delta_{\text{P}}$  85.2 and 86.9, were observed. See Fig. S15† for details.
- 18 In the middle and upper traces of Fig. 2b, the integral values for the *meta*- and *para*- aromatic protons of coordinated benzonitrile could not be unambiguously determined because the signals for free benzonitrile in excess appear in the same region of the spectrum ( $\delta_{\text{H}}$  7.73–7.68 m, 7.67–7.60 m, 7.55–7.48 m). See Fig. S18† for details.
- 19 (a) V. Y. Kukushkin and A. J. L. Pompeiro, *Chem. Rev.*, 2002, **102**, 1771–1802; (b) N. A. Bokach and V. Y. Kukushkin, *Russ. Chem. Rev.*, 2005, **74**, 153–170.
- 20 Also, a minor signal for free dippe was observed at  $\delta_{\text{P}}$  9.2 ppm (Fig. S22e†), from which we know that some decomposition of the ‘*fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)]<sup>+</sup>’ moiety occurs.
- 21 For comparison with isolated benzamide see Fig. S28†.
- 22 C. M. Jensen and W. C. Troglar, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, **108**, 723–729.
- 23 For a comprehensive review on coordinating properties of the amide group see: H. Sigel and R. B. Martin, *Chem. Rev.*, 1982, **82**, 385–426.
- 24 F. G. N. Cloke, V. C. Gibson, M. L. H. Green, V. S. B. Mtetwa and K. Prout, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, 1988, 2227–2229.
- 25 Agilent CrysAlis PRO and CrysAlis RED, Agilent Technologies, Yarnton, England, 2013.
- 26 R. C. Clark and J. S. Reid, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, 1995, **51**, 887–897.
- 27 G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv.*, 2015, **71**, 3–8.
- 28 G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.*, 2015, **71**, 3–8.
- 29 L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.*, 1999, **32**, 837–838.

# Non-Pincer Mn(I) Organometallics for the Selective Catalytic Hydrogenation of Nitriles to Primary Amines

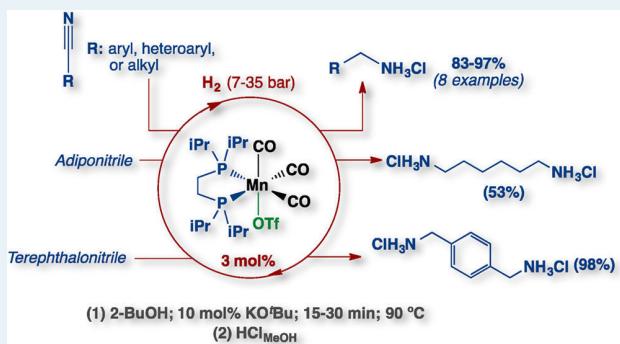
Jorge A. Garduño and Juventino J. García\*<sup>ID</sup>

Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico City, 04510, Mexico

Supporting Information

**ABSTRACT:** We report herein selective catalytic hydrogenation of nitriles to primary amines with the use of the non-pincer Mn(I) compound *fac*-[ $(\text{CO})_3\text{Mn}\{\text{iPr}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{PiPr}_2\}_2\text{OTf}$ ] (**2**) as a catalytic precursor (3 mol %) in the presence of  $\text{KO}^\ddagger\text{Bu}$  (10 mol %) and 2-BuOH as solvent. Benchmark benzonitrile and electron-rich aromatic and aliphatic nitriles were hydrogenated under rather mild conditions (7 bar, 90 °C, 15 min) to produce the corresponding amines in excellent to very good isolated yields (83–97%, six examples). Increasing the  $\text{H}_2$  pressure and time (35 bar, 30 min) allowed for the production of (di)amines in excellent yields (94–98%, three examples) from electron-deficient aromatic nitriles and terephthalonitrile. Notably, adiponitrile was reduced to hexamethylenediamine in 53% isolated yield. Finally, mechanistic insights were performed and suggested unsaturated Mn-hydride species performing the elementary steps during catalytic turnover.

**KEYWORDS:** manganese, nitriles, hydrogenation, catalysis, amines



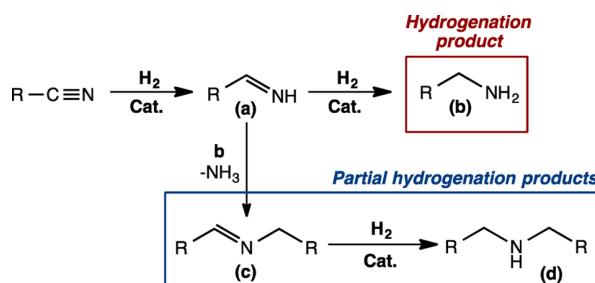
## INTRODUCTION

The synthesis of amines is a subject of interest to both academia and industry due to their use as building blocks for a variety of uses, including pharmaceuticals, agrochemicals, dyes, and plastics, as well as their application as emulsion stabilizers, protective coatings, and mold release agents.<sup>1,2</sup> Among the methods to prepare amines, the hydrogenation of nitriles is the reaction with the highest atom economy.<sup>1a,2e</sup> Well-known examples are the hydrogenation of benzonitrile to benzylamine, used in the preparation of drugs, in synthetic textiles, and as a corrosion inhibitor<sup>1b</sup> and the hydrogenation of adiponitrile to yield hexamethylenediamine, relevant to the industrial production of nylon-66 that is useful for hosiery, lingerie, military applications, and molded plastic materials.<sup>1c</sup>

Selectivity is one of the main challenges associated with the catalytic hydrogenation of nitriles (Scheme 1). Accumulation of primary imines (**a**) in the presence of primary amines (**b**) leads to the production of secondary imines (**c**), which after hydrogenation yield the corresponding secondary amines (**d**). For synthetic purposes, primary amines are highly relevant products due to their straightforward functionalization.

Traditionally, the hydrogenation of nitriles has been performed in the presence of heterogeneous catalysts such as Pt/C, Pd/C, and Raney nickel or cobalt, for which elevated pressure and temperature are usually required, and control of the selectivity has been addressed with the use of ammonia or metal hydroxides.<sup>2a–c</sup> An attractive and successful alternative for controlling the selectivity has been the use of soluble metal complexes mainly based on ruthenium, rhodium, and iridium,

Scheme 1. Catalytic Hydrogenation of Nitriles



which in general exhibit improved performance for the selective synthesis of primary amines and operate under milder reaction conditions in comparison to their heterogeneous counterparts.<sup>2d,e</sup> Nevertheless, because of environmental concerns and costs, the development of homogeneous catalytic protocols based on first-row transition metals, which are in general more abundant and both less toxic and less expensive than noble metals, is a desirable task.<sup>3</sup> With regard to the selective hydrogenation of nitriles to produce primary amines, there are a limited number of contributions with the use of base metals. In 2014, a breakthrough in the field was the pioneering work by Beller and co-workers with the use of a well-defined iron PNP-

Received: September 27, 2018

Revised: December 3, 2018

Published: December 3, 2018

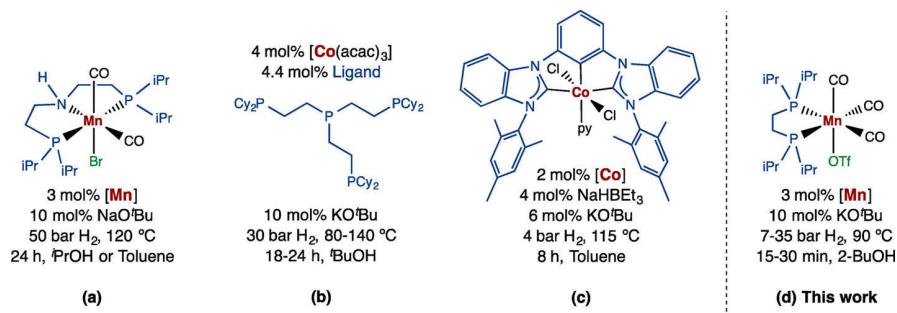
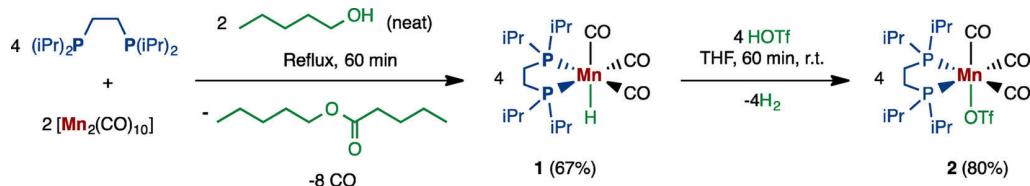


Figure 1. First-row transition metal based catalytic precursors for the hydrogenation of nitriles.<sup>8–10</sup>

**Scheme 2. Synthesis of Mn(I) Organometallics Bearing the dippe Ligand**



pincer complex for the selective synthesis of primary amines and diamines from the corresponding nitriles and dinitriles.<sup>4</sup> Following these efforts, in 2015, the Milstein group reported the first Co-catalyzed hydrogenation of nitriles with the use of a cobalt pyridine based PNN-pincer complex.<sup>5</sup> Both groups reported later, in 2016, the use of either PNP-pincer or four-coordinate iron complexes for the synthesis of primary amines.<sup>6,7</sup> Also in 2016, the Beller group reported the first example of the use of a well-defined Mn(I) PNP-pincer complex for the hydrogenation of nitriles and carbonyl compounds (Figure 1a).<sup>8</sup> The aforementioned reports had in common the use of bifunctional complexes for performing hydrogenation. On the other hand, first contributions on the exclusively non-noble-metal-centered catalytic hydrogenation of nitriles appeared in 2017, also pioneered by Beller with the use of a mixture of  $Co(acac)_3$  and a tetradentate phosphine (Figure 1b) for the selective production of primary amines.<sup>9</sup> The same year, Fout and co-workers reported the use of a cobalt NHC-based CCC-pincer complex that, assisted by a Lewis acid, catalyzed the selective hydrogenation of nitriles to yield primary amines (Figure 1c).<sup>10</sup>

Manganese is the third most abundant transition metal in the Earth's crust and is a biocompatible element; its use in molecular catalysis is an active and growing field of research and has been reviewed recently.<sup>11,12</sup> Since the work by Beller on the catalytic hydrogenation of nitriles with a manganese pincer compound (Figure 1a), numerous reports on the synthesis of Mn(I) complexes and their use in organometallic catalysis have been made, but none of those contributions were related to the hydrogenation of nitriles.<sup>12</sup> In addition, other than the reports by Fout<sup>10</sup> and Beller<sup>9</sup> using cobalt (Figure 1b,c), efforts to develop exclusively base-metal-centered nitrile hydrogenations to prepare primary amines still remain elusive. To the best of our knowledge, there have been no reports on the use of manganese-based soluble complexes for the exclusively metal centered hydrogenation of nitriles. As a part of our current interest in the chemistry of new nonpincer Mn(I) organometallics, we report herein the synthesis and characterization of  $fac\text{--}[(CO)_3Mn(dippe)(X)]$  ( $X = H$  (1),  $OTf$  (2)) and the catalytic activity of 2 toward the hydrogenation of (hetero)aromatic and aliphatic

nitriles and dinitriles (Figure 1d). The title system was demonstrated to operate under milder conditions in comparison to related non-noble-metal-based homogeneous systems reported to date (Figure 1).

## RESULTS AND DISCUSSION

**Synthesis and Characterization of Mn(I) Organometallics Bearing the dippe Ligand.** The synthesis of the compounds  $fac\text{--}[(CO)_3Mn(dippe)(X)]$  (dippe =  $iPr_2P(CH_2)_2P(iPr)_2$ ;  $X = H$  (1),  $OTf$  (2)) was carried out from commercial  $[Mn_2(CO)_{10}]$  as represented in Scheme 2. The methodology for the preparation of 1 in 67% yield was adapted from the procedures reported on the synthesis of  $fac\text{--}[(CO)_3Mn\{R_2P(CH_2)_2PR_2\}(H)]$  ( $R = Ph$  (dppe),<sup>13a,b</sup>  $p$ -tol (dtpe),<sup>13a</sup>  $^{\text{hex}}$  (dcpe)<sup>13a</sup>). For the synthesis of 1, neat *n*-pentanol was used as the hydride source to yield a Mn(I) complex stemming from a Mn(0) source. The final fate of the corresponding alcohol was its corresponding ester, as revealed by GC-MS analysis (Figure S10).

The infrared spectrum for powder 1 showed three signals of strong intensity in the metal carbonyl region, consistent with a  $C_s$

**Table 1.**  $\nu_{CO}$  and  $\delta_p$  Values for  $fac\text{--}[(CO)_3Mn(dippe)(X)]$

entry	X	$\nu_{CO}$ <sup>a</sup> /cm <sup>-1</sup>			$\delta_p$ <sup>d</sup> /ppm
		A'	A''	A'	
1	H	1972 <sup>b</sup>	1891 <sup>b</sup>	1868 <sup>b</sup>	119.2
2	$OSO_2CF_3$	2025 <sup>c</sup>	1962 <sup>c</sup>	1901 <sup>c</sup>	89.0

<sup>a</sup>For comparison:  $\nu_{free CO}$ <sup>14</sup> 2155 cm<sup>-1</sup>. <sup>b</sup>FTIR (ATR). <sup>c</sup>FTIR (KBr pellet). <sup>d</sup> $^{31}P\{^1H\}$  NMR (161.9 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>).

symmetry arrangement ( $2A' + A''$ ) (Table 1, entry 1). Both  $^{31}P\{^1H\}$  and  $^{31}P$  NMR spectra for 1 displayed a single signal at  $\delta_p$  119.2 (Table 1, entry 1), also consistent with the aforementioned symmetry. The corresponding  $^1H$  NMR spectrum featured a triplet in the hydride region ( $\delta_H$  –9.22) with the heteronuclear coupling constant  $^{2}J_{HP,cis}$  = 48 Hz. Data are consistent with a Mn(I) compound exhibiting *fac* isomerism where dippe and two carbonyl ligands are forming a

**Table 2.** Assessment of Reaction Conditions for BN Hydrogenation Catalyzed by 2<sup>a</sup>

entry	solvent	P/psi	T/°C	t	conversion/% <sup>b</sup>	BA/%	(I/S)BA/%	BzA/%	BBA/%
1	THF	725	110	24 h	99	71	n.d.	n.d.	28
2	iPrOH	500	110	16 h	>99	82	9	6	3
3	iPrOH	500	110	30 min	>99	60	32	4	4
4 <sup>c</sup>	iPrOH	500	110	30 min	88	n.d.	n.d.	n.d.	88
5	iPrOH	500	90	30 min	>99	90	8	2	n.d.
6	iPrOH	300	90	30 min	>99	94	5	n.d.	1
7	iPrOH	130	90	30 min	>99	79	16	2	3
8	iPrOH	0	90	30 min	>99	56	40	2	2
9	2-BuOH	0	90	30 min	37	n.d.	n.d.	18	19
10	2-BuOH	60	90	30 min	>99	77	8	1	14
11	2-BuOH	100	90	30 min	>99	90	4	2	4
12	2-BuOH	300	90	30 min	>99	92	2	4	2
13	2-BuOH	100	90	15 min	>99	92	2	2	4

<sup>a</sup>Reactions were carried out under an inert atmosphere. Conditions: 2 (3.1 mg, 0.0057 mmol), BN (19.4 mg, 0.18 mmol), KOtBu (2.1 mg, 0.018 mmol), solvent (3 mL). n.d. = not detected. <sup>b</sup>Determined by GC-MS. <sup>c</sup>5 mol % KOtBu.

thermodynamically favored equatorial arrangement, with a hydride axially located *trans* to a third carbonyl ligand and *cis* to the phosphorus atoms of dippe.

Compound 1 reacted with triflic acid at room temperature, evolving hydrogen gas and producing the compound *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(OTf)] (2) in 80% yield. Attempts to perform the same hydride abstraction from the Mn(I) core using *p*-toluenesulfonic acid were unsuccessful in our hands, even after refluxing in THF for 4 h. The methodology for the preparation of 2 was adapted from the reports on the synthesis of *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dppe)(X)] (X = OTf,<sup>13a</sup> BF<sub>4</sub><sup>13b</sup>). The infrared spectrum (KBr pellet) for 2 featured a pattern of three signals shifted to frequencies higher than the signals for complex 1 (Table 1, entries 1 and 2), consistent with a less coordinating character of the triflate ligand in comparison to the hydride. Both FTIR and <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR data were found to match the values previously reported in the literature for compound 2, prepared by an independent method.<sup>15</sup>

### Hydrogenation of Benzonitrile Catalyzed by 2.

Complex 2 was assessed as a catalytic precursor (3 mol %) for the hydrogenation of benchmark benzonitrile (BN). The initial experimental setup comprised the use of KOtBu in a stoichiometric loading (10 mol %) and THF as a solvent. Unfortunately, harsh reaction conditions (i.e., 50 bar of H<sub>2</sub>, 110 °C, 24 h) were needed to reach quantitative conversion of BN to benzylamine (BA) and N-benzylidenebenzylamine (BBA) in 71 and 28% chromatographic yields, respectively (Table 2, entry 1, and Table S1 for details). In these initial experiments, low KOtBu solubility was observed; therefore, we changed to a more polar reaction medium, namely iPrOH, which proved to be a suitable solvent for the hydrogenation of nitriles in previous reports.<sup>4,6,8</sup> In our case, the use of isopropyl alcohol allowed for the quantitative conversion of BN under conditions milder than those required with the use of THF (i.e., ca. 35 bar, 16 h) (Table 2, entry 2), and also a significant shortening in the reaction time was achieved (Table 2, entry 3). The need for 10 mol % of KOtBu was also demonstrated by using 5 mol % base, after which BN conversion dropped to 88% with 100% selectivity toward

BBA that is a product of partial hydrogenation of BN (Table 2, entry 4, and Scheme 1).

Worth mentioning is the formation of *N*-isopropylidenebenzylamine (IBA) when iPrOH is used. This asymmetric imine stems from the condensation between BA and acetone produced from iPrOH dehydrogenation. Water is the byproduct of the condensation side reaction and can perform BN hydration to yield benzamide (BzA), as previously reported by our group with the use of compound 2.<sup>15</sup> According to Table 2 (entries 2 and 3), for a given hydrogen pressure value (i.e., 500 psi (ca. 35 bar)), IBA formation seems reversible, as it first occurs at short reaction times (i.e., 30 min) but then decreases at longer times (i.e., 16 h) (see Table S2 for details). For tuning selectivity toward the production of BA, we lowered the temperature; for instance, at 70 °C no BN conversion was observed (Table S2), but to our delight at 90 °C we observed a significant increase in selectivity toward BA with quantitative BN conversion and less than 10% of byproducts (Table 2, entry 5).

Table 2 also displays the initial hydrogen pressure influence on the catalytic system. When the pressure is decreased from 500 to 300 psi (ca. 35 to 21 bar), performance is maintained in terms of BN conversion and BA selectivity (Table 2, entries 5 and 6). For a given reaction time of 30 min, the amount of IBA increased when the pressure was decreased from 300 to 130 psi (ca. 21 to 9 bar) (Table 2, entries 6 and 7). Of note, at no hydrogen pressure, the data showed that a transfer hydrogenation reaction was taking place (Table 2, entry 8). The results thus indicate that both hydrogenation and transfer hydrogenation occur in the model reaction with iPrOH acting both as a hydrogen source and a solvent. Hitherto, initial hydrogen pressure was the variable actually controlling selectivity, yielding >90% BA when its value was at least 300 psi (ca. 21 bar) (Table 2, entries 5–8 and Chart S1).

In order to avoid hydrogen pressure as the key factor controlling selectivity, we changed isopropyl alcohol for 2-butanol, which proved to be a selective reducing agent in related transfer hydrogenations because condensation was less favored for 2-butanone in comparison to acetone.<sup>16</sup> With the use of 2-

**Table 3.** Control Experiments for BN Hydrogenation Catalyzed by 2<sup>a</sup>

$\text{Ph-C≡N} + 100 \text{ psi H}_2 \xrightarrow[2-\text{BuOH}]{\text{90 } ^\circ\text{C}, 15 \text{ min}} \begin{array}{c} \text{Ph-CH}_2\text{NH} \\ (\text{BA}) \end{array} + \begin{array}{c} \text{Ph-CH}_2\text{CH=CH-NH-CH}_2\text{Ph} \\ (\text{SBA}) \end{array} + \begin{array}{c} \text{Ph-C(=O)-NH-CH}_2\text{Ph} \\ (\text{BzA}) \end{array} + \begin{array}{c} \text{Ph-CH=CH-NH-CH}_2\text{Ph} \\ (\text{BBA}) \end{array}$

entry	2/mol %	conversion/% <sup>b</sup>	BA/%	SBA/%	BzA/%	BBA/%
1	3	>99	92 (91) <sup>c</sup>	2	2	4
2	2	>99	87	2	3	8
3	1	94	4	n.d.	n.d.	90
4 <sup>d</sup>	3	>99	94 (93) <sup>c</sup>	3	2	1
5 <sup>e</sup>	3	>99	90	2	5	3
6 <sup>f</sup>	0	6	n.d.	n.d.	n.d.	6

<sup>a</sup>Reactions were carried out under an inert atmosphere. Conditions: 2 (3.1 mg, 0.0057 mmol), BN (19.4 mg, 0.18 mmol), KOtBu (2.1 mg, 0.018 mmol), 2-BuOH (3 mL). n.d. = not detected. <sup>b</sup>Determined by GC-MS. <sup>c</sup>Yield for isolated benzylamine hydrochloride. <sup>d</sup>Hg drop test. <sup>e</sup>TEMPO (1.1 equiv) was added. <sup>f</sup>1.5 mol % [Mn<sub>2</sub>CO<sub>10</sub>].

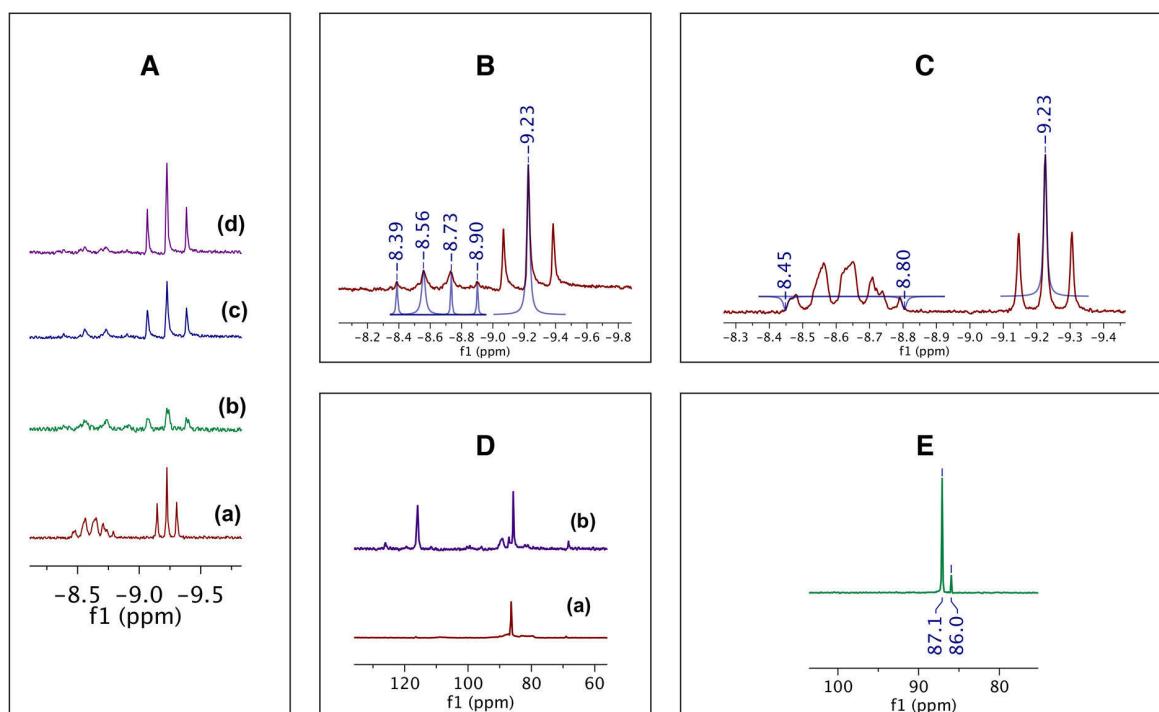
**Table 4.** Substrate Scope for the Mn(I)-Catalyzed Hydrogenation of Nitriles<sup>a</sup>

Entry	Product	P /psi	t /min	%Yield <sup>b</sup>	TON <sup>c</sup>	TOF /min <sup>-1</sup>
1	2a	100	15	91±2 <sup>d</sup>	29	1.9
2	2b	100	15	97	31	2.0
3	2c	100	15	95	30	2.0
4	2d	100	15	91	29	1.9
5	2e	100	15	n.d. <sup>e,f</sup>	n.d. <sup>e</sup>	n.d. <sup>e</sup>
6	2e	500	15	94	30	2.0
7	2f	500	15	96	30	2.0
8	2g	500	30	98	31	1.0
9	2h	100	30	n.d. <sup>e</sup>	n.d. <sup>e</sup>	n.d. <sup>e</sup>
10	2h	500	30	53	17	0.6
11	2i	100	15	95	30	2.0
12	2j	100	15	83	26	1.7

<sup>a</sup>Reactions under an inert atmosphere. Conditions: 2 (3.1 mg, 0.0057 mmol), RCN (0.18 mmol), KOtBu (2.1 mg, 0.018 mmol), 2-BuOH (3 mL), 90 °C. <sup>b</sup>Yields for isolated amine hydrochlorides. <sup>c</sup>Mole of product per mole of precatalyst. <sup>d</sup>Data from three independent experiments. <sup>e</sup>n.d. = not determined. <sup>f</sup>84% chromatographic yield for the corresponding secondary imine.

butanol and in the absence of hydrogen, fair BN conversion was observed to yield BBA and BzA in 19 and 18% chromatographic yields, respectively (Table 2, entry 9). With regard to the formation of BzA from anhydrous 2-butanol, we speculate that alcohol dehydration occurs along with nitrile hydration or that the hydration is a consequence of the remaining amounts of water in the alcohol. On the other hand, and most importantly,

production of BBA indicates that dehydrogenation of 2-butanol is not straightforward under the model reaction conditions, as only this product of partial hydrogenation, and no primary amine or *N*-sec-butylidenebenzylamine (SBA), was observed. In view of this, we assessed different hydrogen pressure values using 2-butanol as a solvent (Table 2, entries 10–12) and found 100 psi of H<sub>2</sub> (ca. 7 bar) to be the lowest pressure value allowing us to



**Figure 2.** (A)  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz (trace a) and 300 MHz (traces b–d)) spectra of the model reaction mixture after catalysis (trace a) and of  $\text{THF}-d_8$  solutions of **2** with  $\text{KO}^\text{i}\text{Bu}$  and 2-butanol in a 1:1:1 molar ratio in the presence of  $\text{H}_2$  (1 atm) at room temperature (trace b) and after heating at  $60^\circ\text{C}$  for 30 min (trace c) and 2 h (trace d). (B, C) Amplifications of traces c and a from (A), respectively. (D)  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$  NMR (121.4 MHz) spectra featuring **2** (trace a) in a  $\text{THF}-d_8$  solution of **2** with  $\text{KO}^\text{i}\text{Bu}$  and 2-butanol at room temperature and a mixture of **2** and **1** (trace b) in the same solution after exposure to  $\text{H}_2$  (1 atm) and heated at  $60^\circ\text{C}$  for 2 h. (E)  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$  NMR (242.8 MHz,  $\text{THF}-d_8$ ) spectrum of a 2-butanol solution of as-prepared **3**.

reach quantitative conversion of BN to yield BA in 90% chromatographic yield with less than 10% of byproducts, including SBA (**Table 2**, entry 11). Finally, the reaction time could be shortened to 15 min without observing any decrease in BN conversion or in BA selectivity (**Table 2**, entry 13).

Having a set of optimized reaction conditions at hand (i.e., 3 mol % of **2**, 10 mol % of  $\text{KO}^\text{i}\text{Bu}$ , 100 psi of  $\text{H}_2$ ,  $90^\circ\text{C}$ , 15 min, 2-BuOH), we were able to obtain BA from BN in 91% isolated yield upon treatment of the crude reaction mixture with an acidic medium (**Table 3**, entry 1). Attempts to decrease the catalytic loading were made, but performance decreased as well (**Table 3**, entries 2 and 3). Additionally, independent control experiments such as a mercury drop test and addition of TEMPO were carried out without observing any significant changes in BN conversion or BA selectivity (**Table 3**, entries 4 and 5). In the case of the TEMPO test, no adducts containing the persistent radical were identified. These results suggest that the model system both is homogeneous and is not mediated by free radicals. Finally, commercial  $[\text{Mn}_2(\text{CO})_{10}]$  was also assessed as a catalytic precursor but no significant activity was observed.

**Substrate Scope for the Hydrogenation of Nitriles Catalyzed by **2**.** To test the applicability of the catalytic method reported herein, we performed the hydrogenation of a series of nitriles and dinitriles, both (hetero)aromatic and aliphatic, in the presence of **2** (3 mol %),  $\text{KO}^\text{i}\text{Bu}$  (10 mol %), and 2-butanol (3 mL). For all substrates, reaction mixtures were heated at  $90^\circ\text{C}$ , but hydrogen pressure and reaction times changed depending mainly on the electronic features of each group of nitriles, as shown in **Table 4**.

Aromatic nitriles bearing electron-releasing substituents at the para position as well as  $\pi$ -excessive 2-furonitrile produced the

corresponding primary amine hydrochlorides (**2b–d**) in excellent isolated yields (91–97%), under the same conditions as those utilized to synthesize benzylamine (**2a**) from benchmark benzonitrile (**Table 4**, entries 1–4). These experimental conditions were also suitable to yield primary amines from aliphatic nitriles. Amine **2i** was obtained in excellent yield, demonstrating that the catalytic system tolerates bulky substituents, such as cyclohexyl, on the nitrile group (**Table 4**, entry 11). On the other hand, amine **2j** was obtained in very good yield with no side products from cyclopropyl ring opening, confirming the absence of a free radical mechanistic pathway for this reaction (**Table 4**, entry 12).

For electron-deficient nitriles a higher hydrogen pressure was needed to yield the corresponding primary amines. For instance, attempts to synthesize amine **2e** at 100 psi (ca. 7 bar) afforded the corresponding secondary imine in 84% chromatographic yield (**Table 4**, entry 5). On the other hand, **2e** was obtained in excellent yield when the hydrogen pressure was increased to 500 psi (ca. 35 bar) (**Table 4**, entry 6). Amine from  $\pi$ -deficient 3-cyanopyridine (**2f**) was synthesized also in excellent yield at the same higher hydrogen pressure (**Table 4**, entry 7). An interpretation of this behavior is presented later in the text (*vide infra*).

The dinitriles terephthalonitrile and adiponitrile were also assayed and found to yield the corresponding diamine hydrochlorides under the same set of reaction conditions for both nitriles (i.e., 500 psi of  $\text{H}_2$ , 30 min). Namely, **2g** was obtained in excellent yield from 1,4-dicyanobenzene under the hydrogenation conditions used for aromatic nitriles bearing electron-withdrawing substituents (i.e., the second  $-\text{CN}$  group) (**Table 4**, entry 8). In the case of adiponitrile, hydrogenation conditions used for aliphatic nitriles (*vide supra*) were not

suitable for producing the corresponding diamine (**Table 4**, entry 9); instead, a mixture of cyclization and condensation products was observed. Aiming to avoid these side reactions, we increased the hydrogen pressure to 500 psi (ca. 35 bar) and, to our delight, 1,6-hexanediamine could be isolated in 53% yield (**Table 4**, entry 10). Hexamethylenediamine is a relevant product, given its occurrence in the industrial synthesis of nylon-66.<sup>1c,2a</sup> Additionally, to the best of our knowledge, this is the very first report on the synthesis of 1,6-hexanediamine via homogeneous catalytic hydrogenation of adiponitrile performed by a Mn(I) organometallic compound as a catalytic precursor.

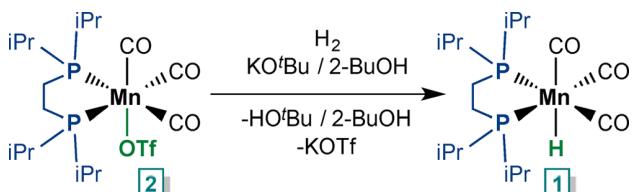
**Mechanistic Proposal for the Hydrogenation of Nitriles Catalyzed by 2.** Control experiments with Hg and TEMPO proved that the title hydrogenation is homogeneous and that free radicals are not involved in the reaction (**Table 3**, entries 4 and 5). To shed more light on the reaction mechanism, we performed a <sup>1</sup>H NMR analysis of the model reaction mixture after catalysis and found signals in the hydride region: namely, a triplet at  $\delta_{\text{H}} = -9.23$  ( $^2J_{\text{HP}} = 48$  Hz) and a multiplet at  $-8.80 < \delta_{\text{H}} < -8.45$  (**Figure 2A**, trace a, and **Figure 2C**). The triplet was assigned to *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(H)] (**1**) (vide supra), whereas the multiplet was hypothesized to stem from a mixture of other Mn hydrides.

In view of this, to a THF-*d*<sub>8</sub> solution of **2** were added KO*t*Bu and 2-butanol in a 1:1:1 molar ratio. The corresponding <sup>1</sup>H NMR spectrum featured signature signals for *tert*-butyl alcohol.<sup>17</sup> In addition, a white solid precipitated, presumably 2-BuOK. This is supported by the fact that integration values of signature signals for 2-butanol at  $\delta_{\text{H}} = 0.72$  (*t*,  $J = 7.4$  Hz) and *tert*-butyl alcohol at  $\delta_{\text{H}} = 1.15$  (*s*) did not match the  $1\text{H}_{\text{2-BuOH}}:3\text{H}_{\text{HO}^{\text{t}}\text{Bu}}$  ratio, expected for a 1:1 molar ratio of 2-BuOH/HO*t*Bu, but showed a  $1\text{H}_{\text{2-BuOH}}:17\text{H}_{\text{HO}^{\text{t}}\text{Bu}}$  ratio, so that protons coming from 2-butanol were partially removed from the solution (**Figure S11**). The corresponding <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR spectrum featured the signature signal already assigned to complex **2** at  $\delta_{\text{P}} = 86.3$  (**Figure 2D**, trace a).

After exposure to hydrogen (1 atm) at room temperature, the <sup>1</sup>H NMR spectrum of the same reaction mixture displayed signals in the hydride region at  $\delta_{\text{H}} = -9.22$  (*t*,  $^2J_{\text{HP}} = 48$  Hz), assigned to **1**, and  $\delta_{\text{H}} = -8.64$  (*dd*,  $^2J_{\text{HP}} = 103$  Hz, 51 Hz) (**Figure 2A**, trace b, and **Figure 2B**). After the mixture was heated at 60 °C for 30 and 120 min, only the intensity of the signal for **1** increased (**Figure 2A**, traces c and d), indicating that this is a thermodynamically favored product. The presence of **1** was confirmed by the corresponding <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR spectrum, which featured signals for both **1** and the remaining **2** at  $\delta_{\text{P}} = 115.9$  and 85.7, respectively (**Figure 2D**, trace b). So far, we propose that complex **1** was formed by heterolytic H<sub>2</sub> activation in the presence of a base, as depicted in **Scheme 3**.

Independently synthesized **1** was assessed as a catalytic precursor under optimized reaction conditions, previously

### Scheme 3. Heterolytic Hydrogen Activation for the Synthesis of **1**



established for benzonitrile when precatalyst **2** was used (**Table 5**, entries 1 and 3). The lack of catalytic turnover with

**Table 5. Assessment of Mn(I) Catalytic Precursors for the Hydrogenation of BN<sup>a</sup>**

		3 mol% [Mn] <sub>cat</sub>	
	1)	100 psi H <sub>2</sub> 10 mol% KO <i>t</i> Bu 2-BuOH, 90 °C, 15 min	
	2)	HCl 1M (MeOH)	
entry	[Mn] <sub>cat</sub>		yield/% <sup>b</sup>
1	<i>fac</i> -[(CO) <sub>3</sub> Mn(dippe)(OTf)]		93
2	<i>fac</i> -[(CO) <sub>3</sub> Mn(dippe)(κ <sup>1</sup> -PhCN)](OTf)		92
3	<i>fac</i> -[(CO) <sub>3</sub> Mn(dippe)(H)]		n.d. <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Reactions under an inert atmosphere. Conditions: [Mn]<sub>cat</sub> (0.0057 mmol), RCN (0.18 mmol), KO*t*Bu (0.018 mmol), 2-BuOH (3 mL).

<sup>b</sup>Yield for isolated benzylamine hydrochloride.

<sup>c</sup>2% BBA was observed by GC-MS.

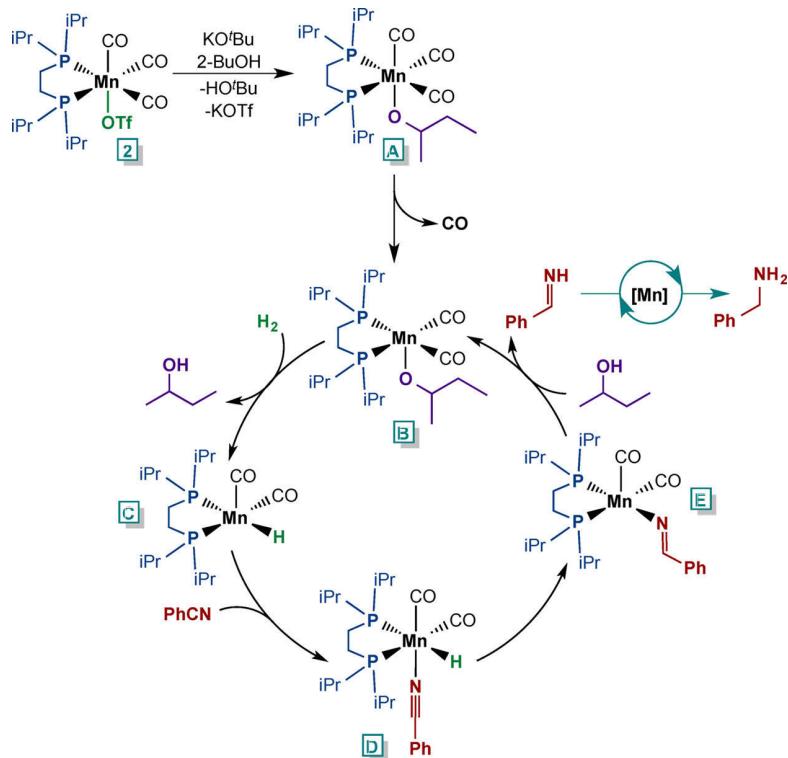
the use of **1** ruled out its participation in the reaction mechanism. Complex **1** was chemically inert, as confirmed by assessing its reactivity toward BN, after which no products from nitrile insertion into the Mn(I)–H bond or other reactions, such as isomerization, were observed by NMR (**Figures S12 and S13**). These results indicate that the formation of **1** is indeed a deactivation pathway and help to explain why the catalytic performance decreased upon a decrease in Mn(I) catalytic loading (**Table 3**, entries 1–3).

Regarding the doublet of doublets signal observed at  $\delta_{\text{H}} = -8.64$  when **2** was reacted with KO*t*Bu and 2-butanol (vide supra), the chemical shift for this signal matched the multiplet observed in the <sup>1</sup>H NMR spectrum of the actual catalytic reaction mixture (**Figure 2A**), which suggests that the species originating the doublet of doublets is contained in the hydride mixture at the end of catalysis and is not an isomer of **1**.

Complex **1** is an inert hydride not participating in catalytic turnover under the current reaction conditions. It is also a saturated 18e complex and is not a plausible candidate to generate a vacant site so as to perform substrate or solvent coordination. For comparison, we assessed independently synthesized *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(κ<sup>1</sup>-PhCN)](OTf) (**3**) as a catalytic precursor for BN hydrogenation and found it to perform catalytic turnover to produce BA in excellent isolated yield (**Table 5**, entry 2).

Similar to the case for the catalytic precursor **2**, complex **3** contains a labile ligand providing access to a vacant site on the coordination sphere. Partial benzonitrile dissociation from **3** was demonstrated previously by our group<sup>15</sup> and confirmed in this work by analyzing as-synthesized **3** in a mixture of 2-butanol and THF-*d*<sub>8</sub>. The <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR spectrum for this solution featured **3** and **2** at  $\delta_{\text{P}} = 87.1$  and 85.9, respectively (**Figure 2E**). On this basis, we propose that triflate and nitrile dissociation is also possible in the presence of coordinating solvents: in this case, isopropyl alcohol or 2-butanol. Upon alcohol coordination, deprotonation can occur readily after addition of KO*t*Bu, producing the corresponding alkoxide complex, such as compound A, depicted in **Scheme 4**.

Coordination and deprotonation of alcohols at the “*fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)]<sup>+</sup>” core is supported by the fact that, when isopropyl alcohol is used, transfer hydrogenation was observed (**Table 2**, entry 8) and, when primary alcohols such as isobutyl

**Scheme 4.** Mechanistic Proposal for BN Hydrogenation Catalyzed by 2

alcohol were used as solvents, catalytic nitrile hydrogenation was not performed, but a product from alcohol dehydrogenation was observed by GC-MS (**Table S4** and **Figures S14 and S15**).

In **Scheme 4**, once A is formed, we suggest CO dissociation to create a vacant site and produce a 16e intermediate, B. To note, in every assay in which benzylamine was produced during optimization of the model reaction, less than 1% N-benzylformamide was observed (**Figure S16** and **S17**). Considering that complex 2 is the only source of CO in the reaction mixture, production of formamide is an evidence of CO dissociation from the “*fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)]<sup>+</sup>” core.

A vacant site at the Mn(I) core is needed either for  $\beta$ -hydride elimination to further perform transfer hydrogenation, as in the case of <sup>i</sup>PrOH (not depicted in **Scheme 4**), or to perform H<sub>2</sub> activation to yield the Mn-hydride C (**Scheme 4**). We speculate hydrogen activation might proceed through nonclassical hydride formation and subsequent intramolecular deprotonation to yield classical hydride C, along with the release of 2-butanol. The <sup>1</sup>H NMR signal for a hydride such as C would feature a doublet of doublets so that  $J_{\text{HP},\text{cis}} \neq J_{\text{HP},\text{trans}}$  such as the type of signal observed when independent <sup>1</sup>H NMR assays are preformed (**Figure 2B**). On this basis, we propose C as an intermediate in catalytic turnover. Formation of species such as C and D (**Scheme 4**) and possible analogues bearing coordinating molecules available in the reaction media such as amines, imines, and alcohols might explain why a mixture of hydrides is observed at the end of catalysis (**Figure 2A**, trace a, and **Figure 2C**).

After nitrile coordination to generate intermediate D (**Scheme 4**), insertion into a Mn–H bond should take place. Insertion seems to be rate determining, as it is closely related to the electronic features of the substrates. Namely, as C is formed (**Scheme 4**) and an incoming nitrile end-on coordinates to the

Mn(I) core, insertion occurs more easily for substrates exhibiting low to moderate  $\pi$  acidity, while for nitriles with increased  $\pi$  acidity, the reaction becomes sluggish. This is consistent with the fact that a significantly higher H<sub>2</sub> pressure (500 vs 100 psi) is needed to yield primary amines from electron-deficient nitriles (**Table 4**, entries 6–8), while for electron-rich nitriles (**Table 4**, entries 2–4), including aliphatic nitriles (**Table 4**, entries 11 and 12), hydrogenation occurs at both lower pressure and time values.

In the final step depicted in **Scheme 4**, the imido ligand from intermediate E might undergo electrophilic abstraction by 2-butanol to release primary aldimine and yield alkoxide B, which performs a new catalytic turnover. The primary imine then becomes the substrate to undergo hydrogenation, yielding ultimately the corresponding primary amine.

## CONCLUSIONS

The synthesis and characterization of compounds of the type *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(X)] (X = H (1), OTf (2)) was achieved. Complex 2 exhibited catalytic activity toward the hydrogenation of (hetero)aromatic and aliphatic nitriles in the presence of a base (KO<sup>t</sup>Bu) to yield primary amines selectively in excellent to very good isolated yields (83–98%, eight examples), under mild reaction conditions (ca. 7–35 bar of H<sub>2</sub>, 90 °C, 15–30 min, 2-BuOH). In addition, terephthalonitrile and adiponitrile were hydrogenated to yield the corresponding diamines. Notably, 1,6-hexanediamine hydrochloride was isolated in 53% yield. From mechanistic studies we proposed that unsaturated manganese hydride species perform the elementary steps during catalytic turnover. This contribution represents the first example of a homogeneous catalytic hydrogenation of nitriles to selectively yield primary amines with the use of a nonbifunctional Mn(I) catalytic precursor. Current work within our group is being

carried out to explore new catalytic applications of the non-pincer Mn(I) organometallics presented herein.

## EXPERIMENTAL SECTION

**General Considerations.** Unless otherwise noted, all manipulations were performed using standard Schlenk techniques in an inert-gas/vacuum double manifold or under an argon atmosphere (Praxair 99.998) in an MBraun Unilab Pro SP glovebox (<1 ppm of H<sub>2</sub>O and O<sub>2</sub>). All liquid reagents were purchased as reagent grade and degassed before use. Anhydrous benzonitrile, the rest of the nitriles, triflic acid, and [Mn<sub>2</sub>(CO)<sub>10</sub>] were purchased from Aldrich and stored in the glovebox before use. Regular isopropyl alcohol (J. T. Baker, reagent grade) was dried and distilled from manganese/iodine. Regular THF and hexanes (J. T. Baker) were dried and degassed in an MB-SPS-800 apparatus. Solvents were stored in the glovebox before use. Anhydrous sec-butanol (Aldrich, 99.5%) was stored in the glovebox as received. Deuterated solvents (THF-*d*<sub>8</sub>, DMSO-*d*<sub>6</sub>) were purchased from Cambridge Isotope Laboratories and stored over 3 Å molecular sieves inside the glovebox. NMR spectra were recorded at room temperature on the following spectrometers: Bruker Avance 300 MHz, Varian VNMRS 400 MHz, and JEOL 600 MHz. Wilmad (0.38 mm) NMR tubes equipped with a J. Young valve were used for analyzing air-sensitive samples. NMR signals were processed using the Mnova 8.1 software (MestreLab Research). <sup>1</sup>H chemical shifts ( $\delta_{\text{H}}$ ) are reported in ppm relative to the residual proton resonance of the solvent: THF-*d*<sub>8</sub> 3.58 (1), 1.73 (1); D<sub>2</sub>O 4.79 (1); DMSO-*d*<sub>6</sub> 2.50 (5). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR chemical shifts ( $\delta_{\text{P}}$ ) are reported in ppm relative to external 85% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>. <sup>19</sup>F NMR chemical shifts ( $\delta_{\text{F}}$ ) are reported in ppm relative to external F<sub>3</sub>CC(O)OH. Coupling constants (*J* values) are given in Hz. The following abbreviations are used for the NMR data: s = singlet; d = doublet; t = triplet; q = quadruplet; m = multiplet; dd = doublet of doublets; br = broad. Elemental analysis experiments were performed on a PerkinElmer 2400 instrument. FTIR analyses were performed on a PerkinElmer Spectrum 400 instrument (4000–400 cm<sup>-1</sup>). GC-MS determinations were performed using an Agilent Technologies G3171A instrument equipped with the following column: 5% phenylmethylsilicone, 30 m × 0.25 mm × 0.25 μm. The <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>P(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>P<sup>i</sup>Pr<sub>2</sub> (dippe) ligand was synthesized from Cl<sub>2</sub>P(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>PCl<sub>2</sub> (Aldrich) and a 2.0 M THF solution of <sup>i</sup>PrMgCl (Aldrich).<sup>18</sup> The compound *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(κ<sup>1</sup>-PhCN)](OTf) (3) was synthesized according to a literature procedure previously reported by our group.<sup>15</sup>

**Synthesis and Characterization of *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(H)] (1).** In the glovebox, the dippe (<sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>P(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub><sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>) ligand (251.2 mg, 0.96 mmol) was placed in a Schlenk flask containing a yellow powder of [Mn<sub>2</sub>(CO)<sub>10</sub>] (185.4 mg, 0.48 mmol). Then, 8 mL of dried and degassed normal amyl alcohol were added via syringe in the inert-gas/vacuum double manifold. Effervescence and the formation of a yellow solution were observed. Evolved gases were allowed to vent and the reaction mixture was refluxed during 60 min after which an orange solution was formed. Volatiles were removed at 60 °C under reduced pressure (5 × 10<sup>-3</sup> mmHg). An oily residue was dissolved in toluene and filtered through Celite® 545 (Merck), previously dried at 100 °C under vacuum for 4 h. Solvent and volatiles were removed under vacuum. To the oily residue, hexanes were added dropwise until yellow crystals appeared. The solid was decanted and washed with fresh hexanes (3 mL) to yield 1 as a pale yellow powder which was dried under vacuum

for 6 h (256.5 mg, 67%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>): 2.27–2.07 (m, 4H), 1.77–1.59 (m), 1.73 (s, THF), 1.28–1.12 (m, 24H), -9.22 (t, <sup>2</sup>J<sub>H-P</sub> = 48 Hz, 1H). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (161.9 MHz): 119.16 (s). <sup>31</sup>P NMR (161.9 MHz): 119.15 (bs). FTIR (ATR): ν<sub>C-H</sub> (cm<sup>-1</sup>) 2983.49 w, 2960.89 m, 2932.24 w, 2870.27 w; ν<sub>C-O</sub> (cm<sup>-1</sup>) 1971.63 s, 1891.01 s, 1868.05 s. Anal. Calcd for 1, C<sub>17</sub>H<sub>33</sub>MnO<sub>3</sub>P<sub>2</sub>: C, 50.75; H, 8.27. Found: C, 50.76; H, 8.58.

**Synthesis and Characterization of *fac*-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)] (2).** In the glovebox, 1 (99.6 mg, 0.25 mmol) was dissolved in THF (1 mL). To this pale yellow solution was added dropwise a colorless solution of triflic acid (52.6 mg, 0.35 mmol) in THF (2 mL). Effervescence and immediate formation of a yellow solution were observed. The solution was stirred at room temperature for 1 h, allowing the evolved gases to vent to the double argon/vacuum manifold. The solvent and volatiles were removed under reduced pressure. To the brownish residue was added toluene (5 × 3 mL). After each addition, the mixture was stirred and a yellow solution was decanted to separate from an insoluble brown residue. Toluene solutions were stored at -30 °C overnight, and then fresh hexanes was added (1 mL to each solution); the crystals that formed were decanted, washed with hexanes (3 × 2/3 mL), and dried under vacuum for 4 h. 2 was obtained as a yellow powder (109.1 mg, 80%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>): 2.51–2.28 (m, 1H), 2.20–1.99 (m, 1H), 1.73 (s, THF), 1.46–1.30 (m, 6H). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (161.9 MHz): 89.01 (s). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz): -75.51 (s). FTIR (ATR): ν<sub>C-H</sub> (cm<sup>-1</sup>) 2969.41 m, 2940.71 w, 2882.00 w; ν<sub>C-O</sub> (cm<sup>-1</sup>) 2024.87 s, 1961.48 s, 1900.81 s. Anal. Calcd for 2, C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>MnO<sub>6</sub>P<sub>2</sub>S: C, 39.28; H, 5.86; S, 5.82. Found: C, 39.21; H, 5.51; S, 6.06.

**General Procedure for the Hydrogenation of Benzonitrile Using 2 as a Catalyst Precursor.** In the glovebox, a 75 mL T316SS stainless steel autoclave (Parr Instrument Co.) was loaded with benzonitrile (19.4 mg, 0.18 mmol), 2 (3.1 mg, 0.0057 mmol), KO<sup>t</sup>Bu (2.1 mg, 0.018 mmol), and the corresponding solvent, THF, iPrOH, or 2-BuOH (3 mL). Then the reactor was pressurized with H<sub>2</sub> (Praxair 99.999%), 725, 500, 400, 300, 130, 100, or 60 psi and introduced in an oil bath stabilized 20 °C above the reaction temperature, and the contents were stirred magnetically for 24 h, 16 h, 30 min, or 15 min. Afterward, the reaction mixture was exposed to air and a 1 μL aliquot was analyzed by CG-MS.

**Synthesis of Benzylamine Hydrochloride (2a) via Hydrogenation of BN Catalyzed by 2.** In the glovebox, a 75 mL T316SS stainless steel autoclave (Parr Instrument Co.) was loaded with benzonitrile (19.4 mg, 0.18 mmol), 2 (3.1 mg, 0.0057 mmol), KO<sup>t</sup>Bu (2.1 mg, 0.018 mmol), and 2-BuOH (3 mL). The reactor was pressurized with 100 psi of H<sub>2</sub> (Praxair 99.999%), introduced in an oil bath stabilized at 110 °C, and stirred magnetically for 15 min. Afterward, the reaction mixture was exposed to air and 0.4 mL of a HCl (1M/MeOH) solution was added to it. The solvent was evaporated, and the solid that formed was washed with fresh hexanes (2 × 2/3 mL) and ethyl acetate (2 × 2/3 mL). The product was obtained as a white crystalline powder. Upon GC-MS analysis of a MeOH solution of the powder, 99% purity was determined. Yield of 2a: 25.1 mg (93%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): 8.67 (bs, 3H), 7.72–7.15 (m, SH), 3.98 (bs, 1H). MS (EI): *m/z* 106 [M - 1 (100)], 107 [M<sup>+</sup> (55)], 108 [M + 1 (4)].

**General Procedure for the Synthesis of Primary Amines from (Hetero)aromatic Nitriles Bearing Electron-Releasing Substituents (2b–d) and from Aliphatic Nitriles (2i,j).** In the glovebox, 75 mL T316SS stainless steel

autoclaves (Parr Instrument Co.) were loaded with *p*-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN, *p*-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN, 2-CN-C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>O, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>CN, or C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>CN (0.18 mmol), 2 (3.1 mg, 0.0057 mmol), KO<sup>t</sup>Bu (2.1 mg, 0.018 mmol), and 2-BuOH (3 mL). Reactors were pressurized with 100 psi of H<sub>2</sub> (Praxair 99.999%) and introduced in an oil bath stabilized at 110 °C, and the contents were stirred magnetically for 15 min. Workup of each reaction was carried out as described in the procedure for the synthesis of benzylamine hydrochloride (2a). Amine hydrochlorides were obtained as white crystalline powders. Yield of 2b: 32.2 mg (97%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O): 7.31 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.4 Hz, 2H-CH<sub>Ar</sub>), 6.93 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.4 Hz, 2H-CH<sub>Ar</sub>), 4.02 (s, 2H-CH<sub>2</sub>-), 3.73 (s, 3H-MeO-). MS (EI): *m/z* 136 [M - 1 (100)], 137 [M<sup>+</sup> (52)], 138 [M + 1 (4)]. Yield of 2c: 28.2 mg (95%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O): 7.27–7.20 (m, 4H-CH<sub>Ar</sub>), 4.04 (s, 2H-CH<sub>2</sub>-), 2.25 (s, 3H-MeO-). MS (EI): *m/z* 120 [M - 1 (100)], 121 [M<sup>+</sup> (49)], 122 [M + 1 (5)]. Yield of 2d: 22.7 mg (91%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O): 7.55 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 1.7 Hz, 1H-CH<sub>Ar</sub>), 6.54 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.2 Hz, 1H-CH<sub>Ar</sub>), 6.46 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 3.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 1.7 Hz, 1H-CH<sub>Ar</sub>), 4.21 (s, 2H-CH<sub>2</sub>-). MS (EI): *m/z* 96 [M - 1 (48)], 97 [M<sup>+</sup> (100)], 98 [M + 1 (7)]. Yield of 2i: 26.8 mg (95%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O): 2.79 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H-CH<sub>2</sub>-), 1.69–1.53 (m, 6H-CH<sub>2</sub>-<sub>Cy</sub>), 1.27–0.87 (m, 5H-CH<sub>2</sub>-<sub>Cy</sub>). MS (EI): *m/z* 112 [M - 1 (3)], 113 [M<sup>+</sup> (100)], 114 [M + 1 (9)]. Yield of 2j: 19.1 mg, 83%. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O): 3.06 (t, *J*<sub>HH</sub> = 6.9 Hz, 2H-CH<sub>2</sub>-), 1.52 (q, *J*<sub>HH</sub> = 7.0 Hz, 2H-CH<sub>2</sub>-), 0.74–0.64 (m, 1H-CH<sub>2</sub>-), 0.49–0.43 (m, 2H-CH<sub>2</sub>-), 0.08 (q, *J*<sub>HH</sub> = 4.9 Hz, 2H-CH<sub>2</sub>-). MS (EI): *m/z* 84 [M - 1 (100)], 85 [M<sup>+</sup> (8)].

**General Procedure for the Synthesis of Primary Amines from (Hetero)aromatic Nitriles Bearing Electron-Withdrawing Substituents (2e,f).** In the glovebox, 75 mL T316SS stainless steel autoclaves (Parr Instrument Co.) were loaded with *p*-CF<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CN or 3-Cypy (0.18 mmol), 2 (3.1 mg, 0.0057 mmol), KO<sup>t</sup>Bu (2.1 mg, 0.018 mmol), and 2-BuOH (3 mL). Reactors were pressurized with 500 psi of H<sub>2</sub> (Praxair 99.999%) and introduced in an oil bath stabilized at 110 °C, and the contents were stirred magnetically for 15 min. Workup of each reaction mixture was carried out as described in the procedure for the synthesis of benzylamine hydrochloride (2a). Amine hydrochlorides were obtained as white crystalline powders. Yield of 2e: 38.0 mg (94%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O): 7.68 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8 Hz, 2H-CH<sub>Ar</sub>), 7.51 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.8 Hz, 2H-CH<sub>Ar</sub>), 4.16 (s, 2H-CH<sub>2</sub>-). MS (EI): *m/z* 175 [M - 1 (100)], 174 [M<sup>+</sup> (54)], 175 [M + 1 (4)]. Yield of 2f: 32.9 mg (96%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O): 8.92 (s, 1H), 8.82 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.6 Hz, 1H-CH<sub>Py</sub>), 8.69 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.0, 1H-CH<sub>Py</sub>), 8.12 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.2 Hz, 1H-CH<sub>Py</sub>), 4.44 (s, 2H-CH<sub>2</sub>-). MS (EI): *m/z* 107 [M - 1 (100)], 108 [M<sup>+</sup> (39)], 109 [M + 1 (3)].

**General Procedure for the Synthesis of Primary Diamines from Terephthalonitrile (2g) and Adiponitrile (2h).** In the glovebox, 75 mL T316SS stainless steel autoclaves (Parr Instrument Co.) were loaded with terephthalonitrile or adiponitrile (0.18 mmol), 2 (3.1 mg, 0.0057 mmol), KO<sup>t</sup>Bu (2.1 mg, 0.018 mmol), and 2-BuOH (3 mL). Reactors were pressurized with 500 psi of H<sub>2</sub> (Praxair 99.999%), introduced in an oil bath stabilized at 110 °C, and stirred magnetically for 30 min. Afterward, reaction mixtures were exposed to air and 0.6 mL of a HCl (1 M/MeOH) solution was added to them. The solvent was evaporated, and the solids that formed were washed with fresh hexanes (2 × 2/3 mL) and ethyl acetate (2 × 2/3 mL). Diamine hydrochlorides were obtained as white crystalline powders. Yield of 2g: 39.4 mg (98%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O): 7.41 (s, 1H-CH<sub>Ar</sub>), 4.10 (s, 1H-CH<sub>2</sub>-). MS (EI): *m/z* 135

[M - 1 (100)], 136 [M<sup>+</sup> (42)], 137 [M + 1 (4)]. Yield of 2h: 19 mg (53%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.16 (bs, 3H-NH<sub>3</sub>-), 2.73 (bs, 2H-CH<sub>2</sub>-), 1.56 (bs, 2H-CH<sub>2</sub>-), 1.30 (bs, 2H-CH<sub>2</sub>-). MS (EI): *m/z* 98 [M - 18 (34)], 99 [M - 17 (83)], 100 [M - 16 (100)], 101 [M - 15 (7)].

**NMR Characterization of the Model Reaction Mixture after Catalysis.** A typical catalytic assay was performed as described in the procedure for the synthesis of benzylamine hydrochloride (2a), but this time the reaction mixture was not exposed to air. Instead, it was transferred to a Schlenk tube (Synthware Glass) under an inert atmosphere. Volatiles were removed under reduced pressure, and an oily golden brown residue was dried under vacuum for 6 h. To this mixture was added THF-d<sub>8</sub> to form a yellow solution and a white precipitate. The solution was transferred to a Wilmad NMR tube, and the corresponding <sup>1</sup>H and <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR spectra were recorded at room temperature.

**NMR Monitoring of the Reaction among 2, KO<sup>t</sup>Bu, and 2-Butanol under a H<sub>2</sub> Atmosphere.** In the glovebox, a Wilmad NMR tube was loaded with a THF-d<sub>8</sub> solution of 2 (15 mg, 0.027 mmol), to which KO<sup>t</sup>Bu (3.1 mg, 0.027 mmol) and 2-butanol (2 mg, 0.027 mmol) were added, forming an orange solution and a white precipitate. <sup>1</sup>H and <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR spectra for this mixture were acquired at room temperature. Afterward, the mixture was cooled in an acetone/N<sub>2</sub> bath and exposed to H<sub>2</sub> (1 atm) for 3 min. After this, the reaction mixture was warmed to room temperature and stirred manually for 3 min. This procedure was repeated three times, after which the tube was closed at room temperature and the corresponding NMR experiments were performed. Then, the reaction mixture was heated in a silicone oil bath at 60 °C, first for 30 min and second for 90 min. <sup>1</sup>H and <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR spectra were recorded at room temperature after each heating interval.

**Hg Drop Test for the Hydrogenation of BN Catalyzed by 2.** A typical catalytic assay was performed as described in the procedure for the synthesis of benzylamine hydrochloride (2a), but this time mercury (135 mg) was added before pressurization. The crude reaction mixture was exposed to air and filtered to remove the remaining Hg. Benzylamine hydrochloride isolation was carried out as described above. Yield of 2a: 25.8 mg (93%).

**TEMPO Test for the Hydrogenation of BN Catalyzed by 2.** A typical catalytic assay was performed as described in the procedure for the synthesis of benzylamine hydrochloride (2a), but this time TEMPO (32.9 mg, 0.21 mmol) was added to form an orange solution before pressurizing. The crude reaction mixture was exposed to air, and a 1 μL aliquot was analyzed by CG-MS.

**Assessment of Complexes 1 and 3 as Catalyst Precursors for BN Hydrogenation.** A typical catalytic assay was performed as described in the procedure for the synthesis of benzylamine hydrochloride (2a), but this time 1 (2.3 mg, 0.0057 mmol) or 3 (3.7 mg, 0.0057 mmol) were loaded instead of 2. Each crude reaction mixture was exposed to air, and a 1 μL aliquot was analyzed by CG-MS. When 3 was used as a catalyst precursor, benzylamine hydrochloride isolation was carried out as described above. Yield of 2a: 24.9 mg (92%).

## ASSOCIATED CONTENT

### Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge on the ACS Publications website at DOI: [10.1021/acscatal.8b03899](https://doi.org/10.1021/acscatal.8b03899).

NMR and FTIR spectra for synthesized complexes, NMR and mass spectra of all isolated products from catalysis, NMR and GC traces of relevant experiments, and extended tables and charts related to optimization of the model catalytic reaction ([PDF](#))

## AUTHOR INFORMATION

### Corresponding Author

\*E-mail for J.J.G.: [juvent@unam.mx](mailto:juvent@unam.mx).

### ORCID

Juventino J. García: [0000-0003-1839-1938](#)

### Notes

The authors declare no competing financial interest.

## ACKNOWLEDGMENTS

We thank CONACyT (A1-S-7657) and DGAPA-UNAM (IN-200119) for financial support. J.A.G. also thanks CONACyT for a Ph.D. studies grant (335811). We thank Dr. Alma Arévalo for her technical assistance.

## REFERENCES

- (1) (a) Roose, P.; Eller, K.; Henkes, E.; Rossbacher, R.; Höke, H. Amines, Aliphatic. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2015; DOI: [10.1002/14356007.a02\\_001.pub2](https://doi.org/10.1002/14356007.a02_001.pub2). (b) Heuer, L. Benzylamine. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2006; DOI: [10.1002/14356007.a04\\_009.pub2](https://doi.org/10.1002/14356007.a04_009.pub2). (c) Herzog, B. D.; Smiley, R. A. Hexamethylenediamine. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2012; DOI: [10.1002/14356007.a12\\_629.pub2](https://doi.org/10.1002/14356007.a12_629.pub2).
- (2) (a) De Bellefon, C.; Fouilloux, P. Homogeneous and Heterogeneous Hydrogenation of Nitriles in a Liquid Phase: Chemical, Mechanistic, and Catalytic Aspects. *Catal. Rev.: Sci. Eng.* **1994**, *36*, 459–506. (b) Gomez, S.; Peters, J. A.; Maschmeyer, T. The Reductive Amination of Aldehydes and Ketones and the Hydrogenation of Nitriles: Mechanistic Aspects and Selectivity Control. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 1037–1057. (c) Blaser, H.-U.; Malan, C.; Pugin, B.; Spindler, F.; Steiner, H.; Studer, M. Selective Hydrogenation for Fine Chemicals: Recent Trends and New Developments. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 103–151. (d) Werkmeister, S.; Junge, K.; Beller, M. Catalytic Hydrogenation of Carboxylic Acid Esters, Amides, and Nitriles with Homogeneous Catalysts. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 289–302. (e) Bagal, D. B.; Bhanage, B. M. Recent Advances in Transition Metal-Catalyzed Hydrogenation of Nitriles. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 883–900.
- (3) (a) Chirik, P.; Morris, R. Getting Down to Earth: The Renaissance of Catalysis with Abundant Metals. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 2495–2495. (b) Bullock, R. M. *Catalysis without Precious Metals*; Wiley-VCH: Weinheim, 2010; pp XIII–XV.
- (4) Bornschein, C.; Werkmeister, S.; Wendt, B.; Jiao, H.; Alberico, E.; Baumann, W.; Junge, H.; Junge, K.; Beller, M. Mild And Selective Hydrogenation Of Aromatic And Aliphatic (Di)Nitriles With A Well-Defined Iron Pincer Complex. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 4111.
- (5) Mukherjee, A.; Srimani, D.; Chakraborty, S.; Ben-David, Y.; Milstein, D. Selective Hydrogenation of Nitriles to Primary Amines Catalyzed by a Cobalt Pincer Complex. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8888–8891.
- (6) Lange, S.; Elangovan, S.; Cordes, C.; Spannenberg, A.; Jiao, H.; Junge, H.; Bachmann, S.; Scalone, M.; Topf, C.; Junge, K.; Beller, M. Selective Catalytic Hydrogenation of Nitriles to Primary Amines Using Iron Pincer Complexes. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 4768–4772.
- (7) Chakraborty, S.; Leitus, G.; Milstein, D. Selective Hydrogenation of Nitriles to Primary Amines Catalyzed by a Novel Iron Complex. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 1812–1815.
- (8) Elangovan, S.; Topf, C.; Fischer, S.; Jiao, H.; Spannenberg, A.; Baumann, W.; Ludwig, R.; Junge, K.; Beller, M. Selective Catalytic Hydrogenations of Nitriles, Ketones, and Aldehydes by Well-Defined Manganese Pincer Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8809–8814.
- (9) Adam, R.; Bheeter, C. B.; Cabrero-Antonio, J. R.; Junge, K.; Jackstell, R.; Beller, M. Selective Hydrogenation of Nitriles to Primary Amines by using a Cobalt Phosphine Catalyst. *ChemSusChem* **2017**, *10*, 842–846.
- (10) Tokmic, K.; Jackson, B. J.; Salazar, A.; Woods, T. J.; Fout, A. R. Cobalt-Catalyzed and Lewis-Assisted Nitrile Hydrogenation to Primary Amines: A Combined Effort. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 13554–13561.
- (11) (a) Valyaev, D. A.; Lavigne, G.; Lugan, N. Manganese Organometallic Compounds in Homogeneous Catalysis: Past, Present, and Prospects. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *308*, 191–235. (b) Carney, J. R.; Dillon, B. R.; Thomas, S. P. Recent Advances of Manganese Catalysis for Organic Synthesis. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 3912–3929.
- (12) (a) Garbe, M.; Junge, K.; Beller, M. Homogeneous Catalysis by Manganese-Based Pincer Complexes. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 4344–4362. (b) Maji, B.; Barman, M. K. Recent Developments of Manganese Complexes for Catalytic Hydrogenation and Dehydrogenation Reactions. *Synthesis* **2017**, *49*, 3377–3393. (c) Kallmeier, F.; Kempe, R. Manganese Complexes for (De)Hydrogenation Catalysis: A Comparison to Cobalt and Iron Catalysts. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 46–60.
- (13) (a) O'keiffe, L. S.; Mitchel, A. C.; Becker, T. M.; Ho, D. M.; Mandal, S. K. Reactions of  $[(CO)_3(P-P)Mn]$  with Primary Alcohols, where P-P is dppe  $\{Ph_2P(CH_2)_2PPh_2\}$ , dppp  $\{Ph_2P(CH_2)_3PPh_2\}$ , dppb  $\{Ph_2P(CH_2)_4PPh_2\}$ , dppe  $\{Ph_2P(CH_2)_5PPh_2\}$ , dtpe  $\{(p-tol)_2P(CH_2)_2P(p-tol)\}_2$ , or dcpe  $\{(^6\text{hex})_2P(CH_2)_2P(^6\text{hex})_2\}$ . Synthesis of fac-(CO)<sub>3</sub>(P-P)MnH and the X-Ray Structure of fac-(CO)<sub>3</sub>(dtpe)-MnH. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *613*, 13–18. (b) Orchin, M.; Mandal, S. K.; Feldman, J. Tricarbonyl(Hydrido) [1,2-Bis (Diphenylphosphino)Ethane]Manganese as Precursor to Labile Site Derivatives. *Inorg. Synth.* **2007**, *32*, 298–302.
- (14) Nakamoto, K. *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, 4th ed.; Wiley: 1986.
- (15) Garduño, J. A.; Arévalo, A.; Flores-Alamo, M.; García, J. J. Mn(I) Organometallics Containing the  $^1\text{Pr}_2P(CH_2)_2P^1\text{Pr}_2$  Ligand for the Catalytic Hydration of Aromatic Nitriles. *Catal. Sci. Technol.* **2018**, *8*, 2606–2616.
- (16) Werkmeister, S.; Bornschein, C.; Junge, K.; Beller, M. Selective Ruthenium-Catalyzed Transfer Hydrogenations of Nitriles to Amines with 2-Butanol. *Chem. - Eur. J.* **2013**, *19*, 4437–4440.
- (17) Fulmer, G. R.; Miller, A. J. M.; Sherden, N. H.; Gottlieb, H. E.; Nudelman, A.; Stoltz, B. M.; Bercaw, J. E.; Goldberg, K. I. NMR Chemical Shifts of Trace Impurities: Common Laboratory Solvents, Organics, and Gases in Deuterated Solvents Relevant to the Organometallic Chemist. *Organometallics* **2010**, *29*, 2176–2179.
- (18) Cloke, F. G. N.; Gibson, V. C.; Green, M. L. H.; Mtetwa, V. S. B.; Prout, K. Co-condensation of Molybdenum Atoms with the Bulky Tertiary Diphosphine 1,2-bis(diisopropylphosphino)ethane: The Molecular Structure of  $[\text{MoH}_4(\text{Pr}^1\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{PPr}^1_2)_2]$ . *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1988**, 2227–2229.



# Manganese-Catalyzed Transfer Hydrogenation of Nitriles with 2-Butanol as the Hydrogen Source

Jorge A. Garduño,<sup>[a]</sup> Marcos Flores-Alamo,<sup>[a]</sup> and Juventino J. García<sup>\*[a]</sup>

We report herein the first example of a homogeneous manganese catalyzed transfer hydrogenation of nitriles using 2-BuOH as the hydrogen source. Compound fac- $[(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{iPr}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{PiPr}_2)\text{Br}]$  (**Mn-1**, 3 mol %) exhibited catalytic activity in the presence of  $\text{KO}^\ddagger\text{Bu}$  (10 mol %) for the transfer hydrogenation of benzonitrile to yield a mixture of benzylamine (**BA**) and N-sec-butylidenebenzylamine (**SBA**). Subsequent acidic hydrolysis yielded isolated benzylamine hydrochloride in 96%. The title

system featured reversible formation of N-benzylidenebenzylamine (**BBA**) prior to formation of **SBA**. A series of amine hydrochlorides was prepared following this methodology (39–92% isolated yields, 4 examples). Best substrates for this transformation are electron-rich aromatic nitriles, nonetheless electron-deficient aromatic as well as aliphatic nitriles were also hydrogenated. Mechanistic studies suggested coordinatively unsaturated Mn-hydride species performing catalytic turnover.

## 1. Introduction

The catalytic hydrogenation of nitriles is a reaction with high atom economy to synthesize primary amines.<sup>[1a–d]</sup> Alternative transfer hydrogenation (TH) allows for the use of other hydrogen sources, safer, inexpensive, and if stemming from renewable resources, more environmentally friendly than the use of  $\text{H}_2$ , whose manipulation requires special equipment and whose industrial production from fossil fuels is rather polluting.<sup>[2a,b]</sup>

Amines are important organic compounds acting as bases and nucleophiles. They are present in biochemical systems and are widely used in industry.<sup>[3a]</sup> Relevant for this work is the hydrogenation of benzonitrile to benzylamine, used in synthetic textiles, in paints, and as a corrosion inhibitor.<sup>[3b]</sup>

The hydrogenation of nitriles is challenging in terms of selectivity. Reaction between intermediate primary imines and primary amines leads to formation of secondary imines and ammonia.<sup>[1a–d]</sup> Thus, secondary imines are a product of partial hydrogenation. Because of their straightforward functionalization, primary amines are the most valued products from nitrile hydrogenation.

Although the TH of nitriles has been known since 1982,<sup>[4]</sup> reports on this reaction are still scarce. Namely, in heterogeneous catalysis, the synthesis of primary amines has been performed with Raney Ni both in the presence of 2-propanol,<sup>[5a]</sup> and with the use of formates in ionic liquids.<sup>[5b]</sup> Formates have also been used as the hydrogen source with catalysts such as Pd/C,<sup>[6a]</sup> and more recently with Rh composites.<sup>[6b]</sup> The use of the ammonia-borane adduct in the presence of graphene-

supported NiPd nanoparticles allowed for the preparation of primary amines,<sup>[7a]</sup> and the same hydrogen source was used with Pd–Cu–Fe multimetallic systems able to modulate selectivity toward production of primary or secondary amines.<sup>[7b]</sup> Additionally, Co-nanoparticles deposited over nitrogen-doped supports catalyzed the synthesis of primary amines and secondary imines with the use of 2-propanol.<sup>[8]</sup>

In the homogenous arena, the TH of nitriles was reported by the Beller group with the use of  $[(\text{Ru}(\text{p}-\text{cymene})\text{Cl}_2)_2]$  and 1,4-bis(diphenylphosphino)butane as ancillary ligand for the selective preparation of primary amines using 2-butanol as the hydrogen source.<sup>[9a]</sup> The same group investigated the hydrogenation of nitriles and subsequent N-alkylation with 2-propanol catalyzed by  $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ .<sup>[9b]</sup> Later on, Liu and coworkers reported the use of Co-PNN pincer complexes along with ammonia-borane as the hydrogen donor to synthesize primary, secondary, and tertiary amines.<sup>[10]</sup> Simultaneously, the Nikonov group used Ru complexes bearing NHC-ligands for the N-alkenylation of nitriles with 2-propanol,<sup>[11a]</sup> and recently, the same products were obtained with the use of Ru complexes containing pyrazole ligands.<sup>[11b]</sup> Also Nikonov and coworkers reported the use of ammonium formate for the preparation of primary amines catalyzed by ruthenium compounds.<sup>[11c]</sup>

Except for the use of a cobalt pincer complex (vide supra), homogeneous TH of nitriles selective to primary amines has been mainly studied with the use of ruthenium compounds. Hence the extended use of first-row transition metals for this catalytic reaction is still a pending task. In this context, manganese being the third most abundant transition metal in the Earth's crust and a biocompatible element is a very attractive candidate to perform new catalytic protocols, which is a field that continues to grow rapidly.<sup>[12]</sup>

To the best of our knowledge, there are no examples in the literature on the transfer hydrogenation of nitriles with the use of Mn(I) soluble catalytic precursors.<sup>[12d,e,f,h,i]</sup> Nonetheless, Mn(I) compounds containing PNP or NNN-pincer ligands have been reported for the TH of alkynes<sup>[13]</sup> and ketones.<sup>[12e,h,14]</sup> Additionally, there are examples on the use Mn(I) compounds with

[a] J. A. Garduño, Dr. M. Flores-Alamo, Prof. J. J. García  
Facultad de Química  
Universidad Nacional Autónoma de México  
Mexico City 04510 (Mexico)  
E-mail: juvent@unam.mx

Supporting information for this article is available on the WWW under <https://doi.org/10.1002/cctc.201901154>

This manuscript is part of the Special Issue on New Concepts in Homogeneous Catalysis.

polydentate ligands,<sup>[15a]</sup> Shvo-type complexes,<sup>[15b]</sup> and Mn(I) compounds with N-donor bidentate ligands for the transfer hydrogenation of ketones<sup>[16]</sup> and aldimines,<sup>[17]</sup> with 2-propanol as the hydrogen source.

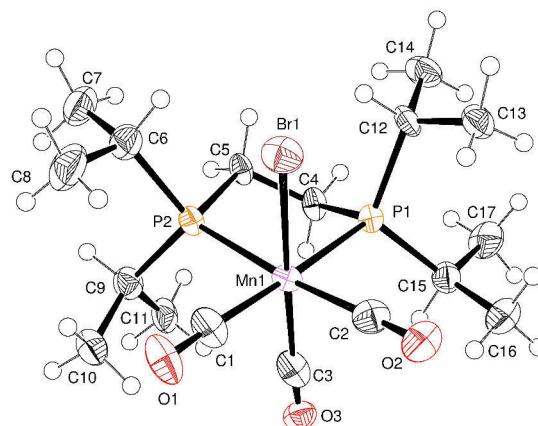
During the course of our investigations on the catalytic hydrogenation of nitriles with the use of Mn(I) compound, fac-[(CO)<sub>3</sub>Mn{R<sub>2</sub>P(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>PR<sub>2</sub>}](OTf) [R = iPr (dippe = 1,2-bis(diisopropylphosphino)ethane)], we observed that, when using secondary alcohols as solvents, and in the absence of H<sub>2</sub> pressure, benzonitrile was also hydrogenated.<sup>[18]</sup> Encouraged by this result we decided to investigate independently the TH of nitriles with secondary alcohols as the hydrogen source.

In contrast to our previous report with the use of fac-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(OTf)] as a catalytic precursor for the hydrogenation of nitriles, in the current work we envisioned compound fac-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(Br)] (**Mn-1**) as a more practical catalytic precursor since its preparation is straightforward from commercial [MnBr(CO)<sub>5</sub>], requiring a lesser number of synthetic and purification steps. Also relevant for this work was the use of an analog of **Mn-1**, namely, fac-[(CO)<sub>3</sub>Mn{"Pr<sub>2</sub>P(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>P"Pr<sub>2</sub>}Br], which showed this Br-containing Mn(I)-complex was a suitable catalytic precursor for the hydrogenation of polar bonds,<sup>[19]</sup> although requiring longer times and higher pressure than with the use of fac-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(OTf)].<sup>[18]</sup> Based on this **Mn-1** was chosen as the model catalytic precursor for the TH of benchmark benzonitrile.

## 2. Results and Discussion

Synthesis of **Mn-1** was performed as reported previously,<sup>[20]</sup> suitable crystals for XRD were obtained from a saturated toluene solution stored at -30 °C for over a week under an argon atmosphere. ORTEP plot for fac-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)Br] (**Mn-1**) is depicted in Figure 1.

Compound **Mn-1** featured two independent molecules in the asymmetric unit (Figure S9), similar to what was observed for the crystal structures of the Mn(I) complexes, fac-[(CO)<sub>3</sub>Mn{κ<sup>2</sup>P,N-Ph<sub>2</sub>P(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>}Br],<sup>[21]</sup> and fac-[(CO)<sub>3</sub>Mn{"Pr<sub>2</sub>P(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>P"Pr<sub>2</sub>}Br].<sup>[19]</sup> In the solid state, **Mn-1** displayed a manganese atom in a slightly distorted octahedral geometry with two phosphorus and two carbon atoms defining an equatorial plane. A carbonyl and a bromide ligand complete the coordination sphere in axial positions forming an angle of 173.2(2)°. The three carbonyl groups form a facial arrangement, so symmetry for **Mn-1** is C<sub>s</sub>, consistent with a three-band pattern (2 A' + A'') previously observed in the corresponding FTIR (ATR) spectrum and a single signal in <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (Table 1, entry 1). The Mn-P [2.349(2) and 2.365(2) Å] and Mn-C(CO) [1.844(8) and 1.842(8) Å] lengths in the equatorial plane of **Mn-1** agree with values for the trans P-Mn-CO moieties in fac-[(CO)<sub>3</sub>Mn{"Pr<sub>2</sub>P(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>P"Pr<sub>2</sub>}Br], [2.313(1) and 2.314(1); 1.824(4) and 1.829(4) Å],<sup>[19]</sup> and in fac-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(OTf)], [2.350(4) and 2.348(4); 1.840(15) and 1.825(13) Å].<sup>[20]</sup> The P-Mn-P bite angle of 83.85(7)° in **Mn-1** agrees with the value of 83.07(12)° for fac-[(CO)<sub>3</sub>Mn(dippe)(OTf)].



**Figure 1.** ORTEP plot (50% probability) for **Mn-1**. Selected bond lengths (Å): Mn(1)-P(1) 2.349(2), Mn(1)-P(2) 2.365(2), Mn(1)-C(3) 1.878(10), Mn(1)-C(2) 1.842(8), Mn(1)-C(1) 1.844(8), Mn(1)-Br(1) 2.5378(12), C(1)-O(1) 1.083(9), C(2)-O(2) 1.100(9), C(3)-O(3) 0.972(9). Selected bond angles (deg): P(1)-Mn(1)-P(2) 83.85(7), P(1)-Mn(1)-C(3) 88.9(2), P(1)-Mn(1)-C(2) 94.1(2), P(1)-Mn(1)-C(1) 176.4(2), P(1)-Mn(1)-Br(1) 95.20(6), P(2)-Mn(1)-C(3) 94.8(2), P(2)-Mn(1)-C(2) 174.2(2), P(2)-Mn(1)-C(1) 92.5(2), P(2)-Mn(1)-Br(1) 91.05(6), C(3)-Mn(1)-Br(1) 173.2(2).

**Table 1.**  $\nu_{\text{CO}}$  and  $\delta_p$  Values for fac-[(CO)<sub>3</sub>Mn{R<sub>2</sub>P(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>PR<sub>2</sub>}Br]

Entry	Compound	R	$\nu_{\text{CO}}^{[a]}$ [cm <sup>-1</sup> ] A' A''	$\nu_{\text{CO}}^{[a]}$ [cm <sup>-1</sup> ] A'	$\delta_p^{[b]}$ [ppm] A'
1	<b>Mn-1</b>	iPr	2001 <sup>[c]</sup>	1922 <sup>[c]</sup>	1886 <sup>[c]</sup>
2	<b>Mn-2</b>	Et	2001 <sup>[d]</sup>	1935 <sup>[d]</sup>	1910 <sup>[d]</sup>
3	<b>Mn-3</b>	Cy	2007 <sup>[d]</sup>	1941 <sup>[d]</sup>	1897 <sup>[d]</sup>

[a] For comparison:  $\nu_{\text{CO},\text{free}} = 2155 \text{ cm}^{-1}$ , [b] <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (162 MHz), [c] Data from Ref. [20], [d] Data from this work.

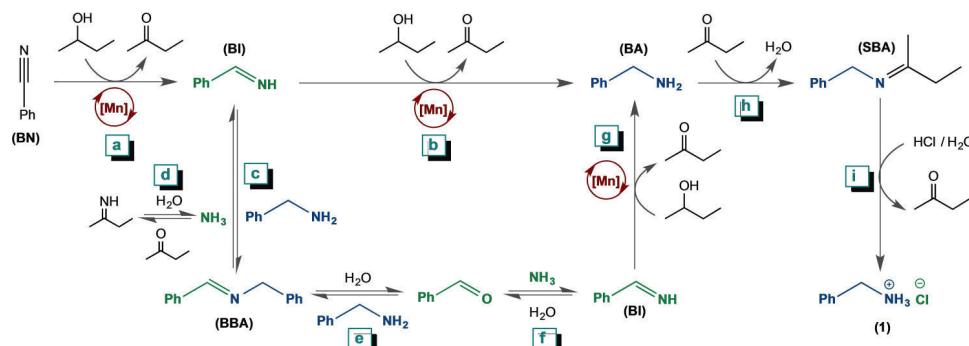
Compound **Mn-1** was assessed as a catalytic precursor for the transfer hydrogenation (TH) of benchmark benzonitrile (BN) in the presence of 2-butanol both as the solvent and the hydrogen source. Transfer hydrogenation with 2-propanol was also performed but products from side-reactions such as hydration and aldol condensation were detected by GC-MS (Table S3 and Figures S11 and S12). The use of 2-BuOH thus favored only the formation of products from transfer hydrogenation of BN, namely, benzylamine (BA), N-sec-butylidenebenzylamine (SBA), and N-benzylidenebenzylamine (BBA) (Table 2).

Initial experimental setup comprised the use of 5 mol% **Mn-1**, neat sec-butanol, and sub stoichiometric KO<sup>t</sup>Bu (10 mol%). **Mn-1** showed moderate performance after 1 h at 100 °C, and complete substrate conversion upon 3 h (Table 2, entries 1 and 2). Selectivity was strongly favored toward the formation of N-sec-butylidenebenzylamine (SBA), which is the product of condensation between benzylamine and 2-butanone [Scheme 1, reaction (h)], stemming from dehydrogenation of 2-butanol. 2-butanone was detected in the crude reaction mixture by GC-MS at the end of catalysis. Acidic hydrolysis of the reaction mixture, and thus of SBA [Scheme 1, reaction (i)],

**Table 2.** TH of BN with 2-BuOH catalyzed by Mn-1<sup>[a]</sup>

Entry	[%] mol Mn-1	[%] mol KO'Bu	t [h]	Conversion <sup>[b]</sup> [%]	BA [%]	SBA [%]	BBA [%]
1	5	10	1	50	n.d. <sup>[c]</sup>	6	44
2	5	10	3	> 99	30 (95) <sup>[d]</sup>	69	1
3	5	20	3	> 99	11	83	6
4 <sup>[e]</sup>	5	10	3	> 99	60 (92) <sup>[d]</sup>	37	3
5	4	10	3	> 99	37 (94) <sup>[d]</sup>	58	5
6	3	10	3	> 99	18 (96) <sup>[d]</sup>	77	4
7	2	10	3	84	n.d. <sup>[c]</sup>	14	70
8 <sup>[f]</sup>	3	10	3	> 99	38 (96) <sup>[d]</sup>	58	4
9	3	10	1	70	2	3	65
10 <sup>[g]</sup>	3	10	3	77	13	12	52
11 <sup>[g]</sup>	3	10	6	99	30	56	13
12	3	5	3	95	42	32	21
13	3	5	6	> 99	23	70	7
14 <sup>[h]</sup>	3	10	n.d. <sup>[i]</sup>	n.d. <sup>[c]</sup>	n.d. <sup>[c]</sup>	n.d. <sup>[c]</sup>	n.d. <sup>[c]</sup>

[a] Reactions under an inert atmosphere. Conditions: BN (0.19 mmol), 2-BuOH (3 mL). [b] Determined by GC-MS, [c] Not detected, [d] In parentheses, yield of isolated benzylamine hydrochloride based on initial BN, [e] Reaction under an argon stream in an open flask, [f] Hg drop test, [g] T = 90 °C, [h] 3 mol % [Mn(CO)<sub>5</sub>Br] was used instead of Mn-1, [i] Not determined.

**Scheme 1.** Formation and consumption of N-containing species during Mn-catalyzed TH of BN with 2-BuOH

allowed for the isolation of the corresponding benzylamine hydrochloride (**1**) in an excellent yield of 95%, based on initial BN (Table 2, entry 2). Purity of 98% for **1** was determined by gas chromatography (Figures S17 and S18). Increasing the amount of base to 20 mol % did not affect BN conversion or product selectivity (Table 2, entry 3). The catalytic loading of Mn-1 was lowered to 3 mol % still observing quantitative substrate conversion after 3 h, and excellent isolated yields (up to 96%) for the corresponding primary amine hydrochlorides (Table 2, entries 5 to 7). Performance of a mercury drop test suggested the catalytic system is homogeneous, as no significant change in conversion, selectivity or yield was observed (Table 2, entry 8). Attempts to lower both the temperature and the amount of base turned out detrimental for performance as longer reaction times (i.e. 6 h) were needed to complete BN conversion (Table 2, entries 10–13). Additionally, the need for the ancillary ligand (dippe) was demonstrated as no BN

conversion was observed with the use of [MnBr(CO)<sub>5</sub>] as a catalytic precursor (Table 2, entry 14).

With a set of optimal reaction conditions for the use of Mn-1 as a catalytic precursor (Table 2, entry 6), we also studied the influence of the ancillary ligand in the model reaction. For this purpose, Mn(I) complexes fac-[(CO)<sub>3</sub>Mn{R<sub>2</sub>P(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>PR<sub>2</sub>}Br] [R = Et (depe = 1,2-bis(diethylphosphino)ethane, Mn-2); Cy (dcpe = 1,3-bis(dicyclohexylphosphino)ethane, Mn-3)] were synthesized from [MnBr(CO)<sub>5</sub>] and the corresponding commercial diphosphines. FTIR (ATR) spectra for both compounds featured CO bands for a C<sub>3</sub> symmetry arrangement, also consistent with singlet signals observed in the corresponding <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR traces (Table 1, entries 2 and 3). Assessment of Mn-2 and Mn-3 as catalytic precursors is displayed in Table 3.

Compared with the use of dippe with compound Mn-1 (Table 3, entry 1), reaction became sluggish with depe as ancillary ligand in Mn-2 (Table 3, entries 2 and 3), whereas with dcpe (Mn-3), almost quantitative conversion was reached at the

**Table 3.** Influence of the ancillary ligand in the Mn-catalyzed TH of BN with 2-BuOH.<sup>[a]</sup>

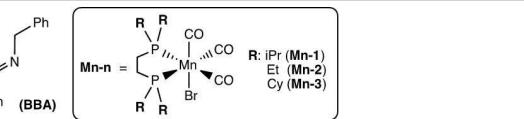
Entry	R	t [h]	Conversion <sup>[b]</sup> [%]			
				BA [%]	SBA [%]	BBA [%]
1	iPr	3	> 99	18	77	4
2	Et	3	58	19	38	1
3	Et	6	89 <sup>[c]</sup>	n.d. <sup>[d]</sup>	85	n.d. <sup>[d]</sup>
4	Cy	3	94	31	46	17
5	Cy	6	> 99	20	75	5

[a] Reactions under an inert atmosphere. Conditions: BN (0.19 mmol), Mn-n (5.7 µmol), KOBu (0.019 mmol), 2-BuOH (3 mL), [b] Determined by GC-MS, [c] 4% of benzamide was determined, [d] Not detected.

same 3 h, but with a higher amount of **BBA** (Table 3, entry 4). A practically identical product distribution to that for **Mn-1** was achieved with **Mn-3** at a longer reaction time (i.e. 6 h, Table 3, entries 1 and 5).

As displayed in Table 2, for a given catalytic loading of **Mn-1**, formation of the product of partial hydrogenation of benzonitrile (**BBA**), was favored at early stages during heating of the reaction mixture (i.e. 1 h) (Table 2, entries 1, 2, 6, and 9). Since formation of **BBA** is accompanied by production of ammonia, we hypothesized that in an open system, namely, a flask with a condenser under an argon stream, loss of NH<sub>3</sub> should direct selectivity toward the formation of **BBA**; however, no significant change neither in conversion nor selectivity was observed (Table 2, entry 4). A more detailed monitoring of the formation and consumption of N-containing species during catalysis was performed using 3 mol % **Mn-1**. Aliquots of a same reaction mixture were analyzed by GC-MS at the time intervals depicted in Figure 2. Accumulation of **BBA** reached its maximum after 1 h and started decreasing simultaneously with the formation of both **BA** and **SBA**, indicating once formed, **BA** condenses immediately with 2-butaneone [Scheme 1, reaction (h)]. At 3 h, **BA** reached its highest concentration and continued to condense with ketone forming **SBA**. At longer reaction times (i.e. 3 to 5 h) condensation became predominant yielding a mixture containing 94% **SBA** after 5 h. Reversibility between the formation of **BBA** and **BA** is proposed to happen as depicted in Scheme 1.

Among the ways to control selectivity toward the formation of **BA** over **BBA**, is the use of ammonia or metal hydroxides.<sup>[22]</sup> In this case both alternatives are plausible, namely, since in situ produced NH<sub>3</sub> remains in solution, even in an open system (vide supra), it can perform aminolysis of **BBA** [Scheme 1, back reaction (c)] to yield **BA** back and intermediate benzylideneamine (**BI**). Additionally, ammonia might react reversibly with 2-butaneone to yield 2-butanimine [Scheme 1, reaction (d)], but the latter was not detected during monitoring by CG-MS. On the other hand, water produced by condensation between **BA** and 2-butaneone [Scheme 1, reaction (h)] can perform hydrolysis of **BBA** under basic conditions, meaning it is held by hydroxide species, to yield benzaldehyde [Scheme 1, forward reaction (e)], which regenerates intermediate **BI** upon reaction with ammonia



Entry	R	t [h]	Conversion <sup>[b]</sup> [%]	BA [%]	SBA [%]	BBA [%]
1	iPr	3	> 99	18	77	4
2	Et	3	58	19	38	1
3	Et	6	89 <sup>[c]</sup>	n.d. <sup>[d]</sup>	85	n.d. <sup>[d]</sup>
4	Cy	3	94	31	46	17
5	Cy	6	> 99	20	75	5

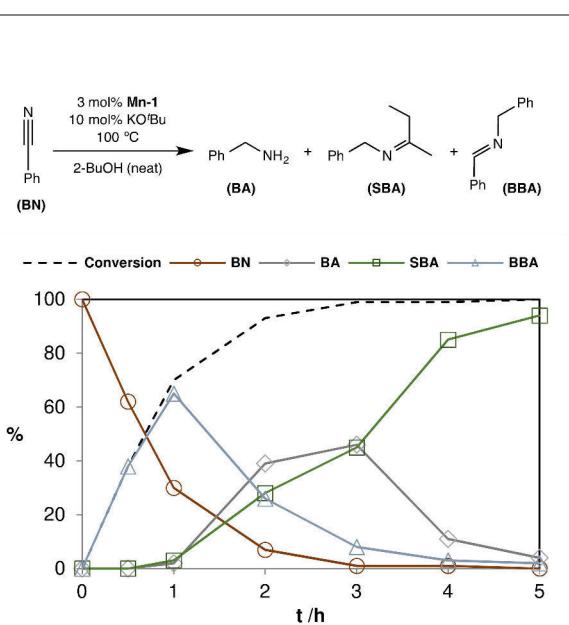


Figure 2. Monitoring (GC-MS) of the formation and consumption of N-containing species during the TH of BN with 2-BuOH catalyzed by Mn-1.

[Scheme 1, forward reaction (f)]. Hydrolysis pathway is more likely to enhance **BBA** consumption since its concentration stops increasing only after water starts to form (Figure 2, t > 1 h).

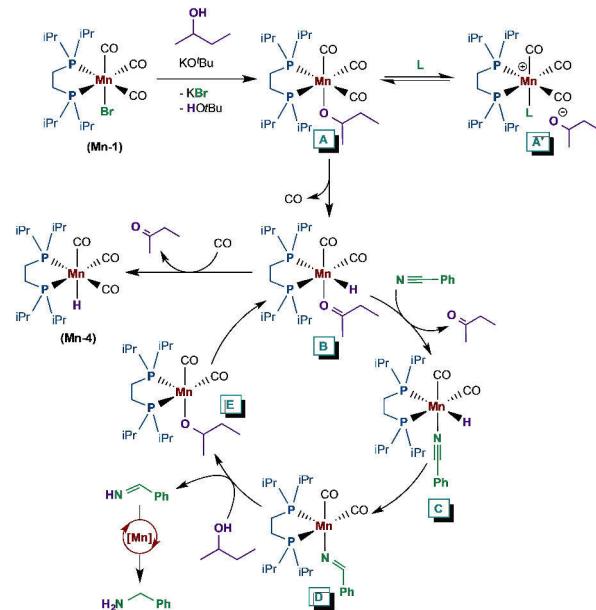
The title transfer hydrogenation was investigated with other nitriles (Figure 3). Optimized reaction conditions for BN were successfully extended to aromatic nitriles bearing electron-releasing substituents. Therefore, p-methoxy (2) and p-methyl (3) benzylamine hydrochlorides were obtained in 89 and 92% yield, respectively. 4-ethynylbenzonitrile was assessed under hydrogenation conditions but the nitrile moiety was not converted neither to imine nor amine functionality. Instead, C–C triple bond was hydrogenated unselectively to the corresponding vinyl (6%) and ethyl (7%) groups with low conversion (13%) of the substrate as determined by CG-MS. For aromatic nitriles bearing electron-withdrawing substituents, transfer hydrogenation did not perform well under the same reaction conditions used for electron-rich aromatic substrates.

For instance, model p-trifluoromethyl benzonitrile was converted to the corresponding amine hydrochloride **5** in 39% isolated yield, under more forcing conditions (i.e. 5 mol % **Mn-1**, 22 h). Despite this fair isolated yield, no reactions leading us to suspect about low tolerance to  $\text{CF}_3$  group were observed, as displayed in Table S5. Changes in reactivity toward TH between electron-rich and electron-deficient aromatic nitriles might rather be a direct consequence of the differences in the coordinating character of the substrates as explained later in the text.

On the other hand, aliphatic nitriles were also challenging to reduce, probably due to increased steric hindrance if compared with para-substituted electron-rich aromatic nitriles. In the case of relevant adiponitrile, which was successfully hydrogenated in our previous report,<sup>[18]</sup> a slow and unselective reaction was observed under the transfer hydrogenation conditions used in this work (i.e. 3 mol % **Mn-1**, 10 mol %  $\text{KO}^{\ddagger}\text{Bu}$ , 3 h, 100 °C, 3 mL 2-BuOH). In this case, 27% conversion was observed with selectivity of 48, 19, and 33% toward hemi reduction, cyclization, and condensation products (See Figures S38–S41 for details). When the reaction time was increased to 28 h, several unidentified products were detected by GC-MS; to note, no hexanediamine could be detected. Regarding aliphatic mono nitriles, catalytic loadings of 5 to 10 mol % **Mn-1** were necessary to observe good to excellent yields for compounds **6** to **8** (79–93%). In the case of lauronitrile, which was hydrogenated to N-sec-butylidene-n-dodecyl amine (**9**), a maximum yield of 57% was observed regardless of the catalytic loading used (either 5 or 10 mol % **Mn-1**). Finally for 1-adamantanecarbonitrile, yet also forcing conditions were needed for TH, we were able to isolate the corresponding amine hydrochloride (**4**) in 61% yield, since it was the only product derived from TH of aliphatic nitriles for which acidic hydrolysis at room temperature performed well. For the rest of the nitriles, only yields based on area normalization by GC-MS could be determined, as depicted in Figure 3.

Considering a mechanistic proposal for the title TH reaction, we hypothesized the use of  $\text{KO}^{\ddagger}\text{Bu}$  would allow for the creation of a vacant site at the Mn-coordination sphere in the 18e complex,  $\text{fac}-[(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{dippe})\text{Br}]$  (**Mn-1**), upon metathesis to yield KBr precipitating out of the reaction mixture (Scheme 2, from **Mn-1** to **A**).

$^1\text{H}$  NMR analysis of a mixture containing **Mn-1** and  $\text{KO}^{\ddagger}\text{Bu}$  in a molar ratio 3:10, in neat 2-BuOH heated at 100 °C during 1 h, featured formation of  $\text{fac}-[(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{dippe})\text{H}]$  (**Mn-4**) (signature signal at  $\delta_{\text{H}} -9.24$ , t,  $^2J_{\text{HP}} = 48$  Hz),<sup>23</sup> and at least one additional hydride-species (Figure S59). The corresponding  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR spectrum displayed signature signals for **Mn-4** ( $\delta_{\text{P}} 115.9$ ),<sup>[23]</sup> free dippe ( $\delta_{\text{P}} 9.2$ ), and no signal for **Mn-1**, indicating this is consumed in the presence of  $\text{KO}^{\ddagger}\text{Bu}$  (Figure S60). Detection of hydride species in this mixture also indicates after creation of a vacant site,  $\beta$ -hydride elimination takes place, likely as depicted in Scheme 2 (from **A** to **B**). As depicted in Scheme 2, participation of **Mn-4** is not considered during catalytic turnover since previously, such compound proved to be inert in this type of reactions.<sup>[18]</sup>



Scheme 2. Mechanistic proposal for the TH of BN with 2-BuOH catalyzed by **Mn-1**.

On the other hand,  $^1\text{H}$  NMR analysis of a mixture containing **Mn-1**,  $\text{KO}^{\ddagger}\text{Bu}$ , 2-BuOH, and PhCN in a molar ratio 1:1:1:3 in THF-d<sub>8</sub>, after heating at 100 °C for 1 h (Figure S64), featured signals for **Mn-4**, and an additional hydride whose chemical shift and multiplicity matched the one observed during our previous investigations.<sup>[18]</sup> Based both on the  $^2J_{\text{HP}}$  values (103 Hz, 51 Hz) and the intensity of the peaks observed in Figure S64 (For analysis of multiplets see Figure S65 and Table S6, entry 3), signal at  $\delta_{\text{H}} -8.7$  is likely a doublet of doublets (dd), consistent with structures of the type **B** or **C** in Scheme 2. To note is the fact that in structures like **B** or **C**, any other neutral ligand (L), such as ammonia, THF-d<sub>8</sub>, benzylamine, BBA, or SBA,

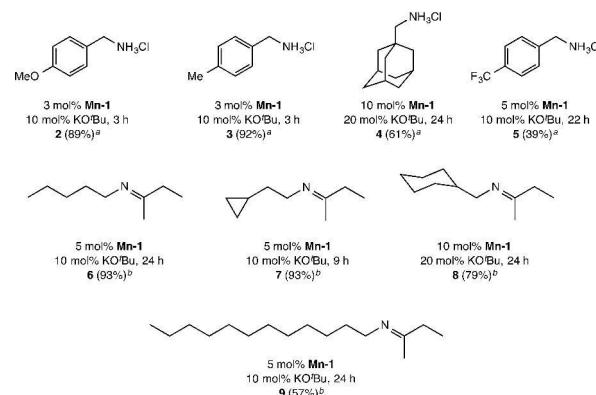


Figure 3. Substrate scope for the TH of nitriles with 2-BuOH catalyzed by **Mn-1**. Reactions under an inert atmosphere. Conditions: Nitrile (0.19 mmol), 2-BuOH (3 mL), 100 °C. (a) Yields are for isolated amine hydrochlorides. (b) Yields determined by area normalization in GC-MS.

might coordinate to the Mn-core competing for the vacant site. Equatorial arrangement in these complexes would feature J values such as  $^{2J}_{\text{HP},\text{cis}} \neq ^{2J}_{\text{HP},\text{trans}}$ , matching the data obtained from the corresponding  $^1\text{H}$  NMR spectrum.

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR trace for the same mixture displayed signature signals for unreacted **Mn-1** at  $\delta_{\text{p}}$  80.5 (Table 1, entry 1), free dippe ( $\delta_{\text{p}}$  9.2), and **Mn-4** ( $\delta_{\text{p}}$  115.9) (Figure S67). Also a broad signal was observed centered at  $\delta_{\text{p}}$  88.6, that is typically a  $\delta_{\text{p}}$  value around which signals for species containing the “fac- $[(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{dippe})(\text{L})]^+$  cation are observed in THF-d<sub>8</sub> ( $\text{L}=\text{neutral ligand}$ ; e.g. PhCN  $\delta_{\text{p}}$  87, H<sub>2</sub>O  $\delta_{\text{p}}$  86.8, PhC(O)NH<sub>2</sub>  $\delta_{\text{p}}$  87.8, 2-BuOH  $\delta_{\text{p}}$  86).<sup>[18,20]</sup> In this case, alkoxides might account as counter ions for stabilizing fac- $[(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{dippe})(\text{L})]^+$  ( $\text{L}=\text{PhCN or 2-BuOH}$ ) (Scheme 2, **A'**). Signals around  $\delta_{\text{H}}$  8.6 in  $^1\text{H}$  NMR (Figure S63) support this proposal since they can be assigned to coordinated PhCN.<sup>[20]</sup> This observation is consistent with formation of a vacant site due to reaction between **Mn-1** and KO*t*Bu in the presence of neutral ligands. GC-MS analysis of this reaction mixture revealed the presence of PhCN and HO*t*Bu, confirming deprotonation of 2-BuOH by KO*t*Bu, and suggesting fac- $[(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{dippe})(\text{PhCN})](2\text{-butoxide})$  (Scheme 2, **A'**) might be present in solution. Detection of **BBA** and 2-butanone also by GC-MS confirmed the transfer hydrogenation activity of the model reaction (Figures S73–S75).

Further NMR monitoring of the same reaction mixture was performed upon heating at 100 °C for additional 2 h. Recorded  $^1\text{H}$  NMR spectrum featured signals for **Mn-4** and the doublet of doublets aforementioned (Figure S69). Since once formed, **Mn-4** remains unaltered in solution,<sup>[18]</sup> intensity for its corresponding triplet was compared with the intensity of the doublet of doublets, likely stemming from a structure like **B** or **C** (Scheme 2). After heating for 1 and 3 h (Figure S71 and Table S6), the concentration of the latter hydride decreased. The corresponding  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR spectra displayed at least two couples of multiplets that might account for species of the type **B** or **C**, such as  $\delta_{\text{p},\text{cis}} \text{ to } \text{H} \neq \delta_{\text{p},\text{trans}} \text{ to } \text{H}$  (Figures S67 and S70). When compared with the intensity of the signature signal for inert **Mn-4**, the aforementioned signals exhibited the same behavior observed for their presumed counterpart in the corresponding  $^1\text{H}$  NMR spectra (i.e. intensity of the presumed signals for active hydrides decreased, see also Figure S72), so supporting the proposal of species of the type **B** or **C** participating during catalytic turnover, as depicted in Scheme 2.

Formation of **C** triggers the actual hydrogenation process by a sequence of nitrile insertion into an Mn-hydride bond (Scheme 2, from **C** to **D**), followed by electrophilic abstraction to yield benzylideneamine and **E**, which after  $\beta$ -hydride elimination, regenerates the proposed catalytically active species **B**.

Based on NMR experiments (Figures S67 and S70), although ancillary phosphine (dippe) is lost during catalytic turnover, leading to an amount of catalyst decomposition, its participation cannot be ruled out based on control experiment displayed in Table 2 (entry 14). Moreover, this helps explaining why a relatively high catalytic loading is necessary to observe good performance for the TH reaction (compare entries 6 and 7 in Table 2), especially when using nitriles that, based on their

steric or electronic features, are less prone to coordinate to the manganese-core (Figure 3).

Finally, regarding the ancillary ligand performance, since dippe, depe, and dcpe exhibited no significant differences in their electronic behavior in the corresponding **Mn-n** compounds ( $v_{\text{CO}}$  values in Table 1, entries 1 to 3), the less steric hindrance inherent to Et substituents in **Mn-2** compared to <sup>1</sup>Pr in **Mn-1** or Cy in **Mn-3**, seems to play a role in deactivation, probably favoring ligand dissociation, leading to partial loss of catalytic performance with the use of **Mn-2** as a catalytic precursor (Table 3, entries 1 to 5).

### 3. Conclusions

We performed the transfer hydrogenation (TH) of benzonitrile with 2-butanol both as the hydrogen source and the solvent, using fac- $[(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{dippe})\text{Br}]$  (**Mn-1**) as a catalytic precursor (3 mol%) to favor the formation of N-sec-butyldienebenzylamine, which after acidic hydrolysis allowed for the isolation of benzylamine hydrochloride in excellent yield (96%).

This system featured reversible formation of the partial hydrogenation product **BBA** likely due to hydrolysis under basic conditions followed by aldehyde amination. Substoichiometric base (10 mol% KO*t*Bu) proved to participate in the creation of a vacant site in 18e complex **Mn-1**, and in deprotonation of the alcohol, needed to start the actual TH process.

Besides inert compound fac- $[(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{dippe})\text{H}]$  (**Mn-4**), detection of other Mn-hydrides led us to propose *in situ* formation of coordinatively unsaturated Mn-hydride compounds by  $\beta$ -elimination, performing catalytic turnover. Catalyst deactivation was proposed to depend on ancillary ligand dissociation, based on the performance of catalytic precursors fac- $[(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{R}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{PR}_2)\text{Br}]$  [ $\text{R}=\text{Et}$  (**Mn-2**),  $\text{Cy}$  (**Mn-3**)].

TH reported herein is sensitive to coordinating properties of the substrates. The most challenging nitriles exhibited electronic or steric features hindering coordination so that they compete with catalyst deactivation. For these substrates, more forcing conditions (i.e. higher base or catalytic loading) are needed to observe very good to moderate yields.

Current work in our group is underway on the use of these Mn compounds in hydrogenation of other relevant substrates, and on a more detailed mechanistic understanding of the reactions presented herein.

## Experimental Section

### General Considerations

Unless otherwise noted, all manipulations were performed using standard Schlenk techniques in an inert-gas/vacuum double manifold or under an argon atmosphere (Praxair 99.998) in an MBraun Unilab Pro SP glovebox (<1 ppm H<sub>2</sub>O and O<sub>2</sub>). All liquid reagents were purchased as reagent grade and degassed before use. Anhydrous benzonitrile and the rest of the nitriles were purchased from Aldrich and stored in the glovebox before use. Regular toluene (J. T. Baker, reagent grade) was dried and distilled

from sodium/benzophenone. Regular isopropanol (J. T. Baker, reagent grade) was dried and distilled from manganese/iodine. Regular THF and hexanes (J. T. Baker) were dried and degassed in an MB-SPS-800. Solvents were stored in the glovebox before use. Anhydrous sec-butanol (Aldrich, 99.5%) was stored in the glovebox as received. Deuterated solvents ( $\text{THF-d}_8$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ ) were purchased from Cambridge Isotope Laboratories.  $\text{THF-d}_8$  and  $\text{DMSO-d}_6$  were stored over 3 Å molecular sieves inside the glovebox before use. NMR spectra were recorded at room temperature on the following spectrometers: Bruker Avance 300 MHz and Bruker Avance III 400 MHz. Wilmad (0.38 mm) NMR tubes equipped with a J. Young valve were used for analyzing the samples. NMR signals were processed using the Mnova software (Mestrelab Research).  $^1\text{H}$  chemical shifts ( $\delta_{\text{H}}$ ) are reported in ppm and relative to the residual proton resonance of the solvent:  $\text{THF-d}_8$  3.58 (1), 1.72 (1);  $\text{CDCl}_3$  7.26 (1).  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$  NMR chemical shifts ( $\delta_{\text{p}}$ ) are reported in ppm and relative to external 85%  $\text{H}_3\text{PO}_4$ . Coupling constants ( $J$  values) are given in Hz. The following abbreviations are used for the NMR data: *s* = singlet; *d* = doublet; *t* = triplet, *m* = multiplet; and *br* = broad. Elemental analysis experiments were performed on a Perkin Elmer 2400. FTIR (ATR) analyses were performed on a Perkin-Elmer Spectrum 400 (4000–400  $\text{cm}^{-1}$ ). GC-MS determinations were performed using an Agilent Technologies G3171A equipped with the following column: 5% phenylmethylsilicone,  $30 \text{ m} \times 0.25 \text{ mm} \times 0.25 \mu\text{m}$ . The  $^1\text{Pr}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{P}^1\text{Pr}_2$  (dippe) ligand was synthesized from  $\text{Cl}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{PCl}_2$  (Aldrich) and a 2.0 M THF solution of  $^1\text{PrMgCl}$  (Aldrich).<sup>[24]</sup> The ligands  $\text{Cy}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{PCy}_2$  (dcpe) and  $\text{Et}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{PEt}_2$  (depe) were purchased from Aldrich and Strem Chemicals, respectively, and stored in the glovebox as received.  $[\text{MnBr}(\text{CO})_5]$  (Strem Chemicals) was purified by sublimation at 70 °C under reduced pressure (0.005 mmHg) and stored in the glovebox before use. Complex **Mn-1** was synthesized from  $[\text{MnBr}(\text{CO})_5]$  and dippe as reported previously.<sup>[20]</sup>

#### Synthesis and characterization of fac- $[(\text{CO})_3\text{Mn}(\text{R}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{PR}_2)(\text{Br})]$ [ $\text{R} = \text{Et}$ (depe, Mn-2), Cy (dcpe, Mn-3)].

In a Schlenk flask, 0.18 mmol (50 mg) of freshly sublimed  $[\text{MnBr}(\text{CO})_5]$  for **Mn-2** or 0.38 mmol (100 mg) for **Mn-3** were suspended in toluene (3 mL). To this mixture, a solution of depe (41.3 mg, 0.20 mmol) or dcpe (169.0 mg, 0.40 mmol) in toluene (5 mL) was added dropwise via syringe, allowing the evolved CO to vent to the inert gas/ vacuum double manifold. A condenser was adapted to the Schlenk flask and the reaction mixture was refluxed for 60 minutes. After that, the yellow solution was evaporated under reduced pressure. The solid residue was washed with hexanes ( $3 \times 2/3 \text{ mL}$ ) at room temperature and dried under vacuum for 1 h. Toluene was added to form a saturated solution that was stored at –30 °C for 48 h. Crystals of **Mn-2** were triturated and washed with hexane ( $3 \times 2/3 \text{ mL}$ ) and dried under vacuum for 6 h. In the case of crystals of **Mn-3**, last step was repeated 3 times. **Mn-2** and **Mn-3** were obtained as yellow powders. **Mn-2** (59 mg, 76%).  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.30–2.13 (m, 1H,  $\text{CH}_3$ ), 2.06–1.71 (m, 2H,  $2\text{CH}_2$ ), 1.21 (sept,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 3H,  $2\text{CH}_3$ ).  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$  (162 MHz) 72.0 (s). FTIR (ATR)  $\nu_{\text{C-H}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2967.79 m, 2936.86 m, 2910.82 w, 2879.75 w;  $\nu_{\text{C-O}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2001.20 s, 1934.51 s, 1910.28 s. Anal. Calcd for **Mn-2**,  $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{BrMnO}_3\text{P}_2$ : C, 36.73; H, 5.69. Found: C, 36.91; H, 5.76. **Mn-3** (89 mg, 69%).  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.55–2.45 (m, 1H,  $\text{CH}$ ), 2.18 (d,  $J = 11.6 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CH}$ ), 2.02–1.70 (m, 12H,  $6\text{CH}_2$ ), 1.63–1.40 (m, 3H,  $3\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}$ ), 1.34–1.26 (m, 6H,  $3\text{CH}_2$ ), 0.89–0.86 (m, 1H,  $\text{CH}$ ).  $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$  (162 MHz) 72.5 (s). FTIR (ATR)  $\nu_{\text{C-H}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2920.71 s, 2850.90 s;  $\nu_{\text{C-O}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2007.38 s, 1941.44 s, 1897.46 s.

#### Synthesis of benzylamine hydrochloride (1) via transfer hydrogenation of benzonitrile with 2-butanol catalyzed by **Mn-1** and subsequent acidic hydrolysis with HCl.

In the glovebox, a 2-BuOH solution of benzonitrile (20 mg, 0.19 mmol) was added to a 2-BuOH suspension of **Mn-1** (2.8 mg, 5.7  $\mu\text{mol}$ ). This mixture was added to a 2-BuOH solution of  $\text{KO}^+\text{Bu}$  (2.2 mg, 0.019 mmol) and stirred manually. The yellow solution was transferred to a 25 mL Schlenk tube (Synthware Glass) (3 mL 2-BuOH total volume). The reaction mixture was stirred into an oil bath at 100 °C during 3 h. Then, the content of the flask was exposed to air and filtered through Celite® 545 (Merck) to remove a white precipitate. To the filtrate were added 0.4 mL of an aqueous HCl (1 M) solution and stirred for 2 h at room temperature. Solvent and volatiles were removed by heating and the white residue was washed with fresh hexanes ( $3 \times 1 \text{ mL}$ ) and ethyl acetate ( $3 \times 1 \text{ mL}$ ). 1 was obtained as a white crystalline powder (26.8 mg, 96%). MS (EI): m/z 106 [M–1 (100)], 107 [M<sup>+</sup> (56)], 108 [M+1 (4)].

#### Synthesis of amine hydrochlorides 2–5 via transfer hydrogenation of nitriles with 2-butanol catalyzed by **Mn-1** and subsequent acidic hydrolysis with HCl.

In the glovebox, 2-BuOH solutions of p-methoxybenzonitrile (p-MeOBN, 25.3 mg, 0.19 mmol), p-tolunitrile (p-MeBN) (22.3 mg, 0.19 mmol), 1-adamantanecarbonitrile (1-AdCN, 31.3 mg, 0.19 mmol), or p-trifluoromethylbenzonitrile (p-CF<sub>3</sub>BN, 32.5 mg, 0.19 mmol) were added to 2-BuOH suspensions of **Mn-1** (2.8 mg, 5.7  $\mu\text{mol}$  for p-MeOBN and p-MeBN; 9.3 mg, 0.019 mmol for 1-AdCN; and 4.7 mg, 9.5  $\mu\text{mol}$  for p-CF<sub>3</sub>BN). The mixtures were added to 2-BuOH solutions of  $\text{KO}^+\text{Bu}$  (2.2 mg, 0.019 mmol for aromatic nitriles and 4.4 mg, 0.038 mmol for 1-AdCN) and stirred manually. The yellow solutions were transferred to 25 mL Schlenk tubes (Synthware Glass) (3 mL 2-BuOH total volume each). The reaction mixtures were stirred into an oil bath at 100 °C during 3, 22, or 24 h. The content of each flask was exposed to air and filtered through Celite® 545 (Merck) to remove white precipitates. To each filtrate were added 0.4 mL of an aqueous HCl (1 M) solution and stirred for 2 h in the case of aromatic nitriles, and overnight for the aliphatic one, at room temperature. Solvent and volatiles were removed by heating and the white residues were washed with fresh hexanes ( $3 \times 1 \text{ mL}$ ) and ethyl acetate ( $3 \times 1 \text{ mL}$ ). Amine hydrochlorides were obtained as white crystalline powders. 2 (29.8, 89%). MS (EI): m/z 136 [M–1 (100)], 137 [M<sup>+</sup> (49)], 138 [M+1 (4)]. 3 (22.3, 92%). MS (EI): m/z 120 [M–1 (100)], 121 [M<sup>+</sup> (42)], 122 [M+1 (4)]. 4 (23.9, 61%). MS (EI): m/z 164 [M–1 (11)], 165 [M<sup>+</sup> (100)], 166 [M+1 (12)]. 5 (15.7 mg, 39%). MS (EI): m/z 174 [M–1 (100)], 175 [M<sup>+</sup> (53)], 176 [M+1 (4)].

#### Transfer hydrogenation of valeronitrile, cyclopropylacetonitrile, cyclohexanecarbonitrile, and lauronitrile with 2-butanol catalyzed by **Mn-1**.

In the glovebox, 2-BuOH solutions of valeronitrile (ValCN, 16.1 mg, 0.19 mmol), cyclopropylacetonitrile (cPrMeCN, 15.4 mg, 0.19 mmol), cyclohexanecarbonitrile (CyCN, 20.7 mg, 0.19 mmol), or lauronitrile (LauCN, 34.5 mg, 0.19 mmol) were added to 2-BuOH suspensions of **Mn-1** (4.7 mg, 9.5  $\mu\text{mol}$ ; and 9.3 mg, 0.019 mmol for CyCN). The mixtures were added to 2-BuOH solutions of  $\text{KO}^+\text{Bu}$  (2.2 mg, 0.019 mmol; and 4.4 mg, 0.038 mmol for CyCN) and stirred manually. The yellow solutions were transferred to 25 mL Schlenk tubes (Synthware Glass) (3 mL 2-BuOH total volume each). The reaction mixtures were stirred into an oil bath at 100 °C during 9 or 24 h. The content of each flask was exposed to air and filtered through Celite® 545 (Merck) to remove white precipitates. 1  $\mu\text{L}$  of aliquot of each reaction crude was analyzed by GC-MS to determine the conversion of nitrile and the yield of each TH product by area normalization. Attempts to isolate the corresponding amine hydrochlorides at room temperature were unsuccessful for these substrates. 6 (93%) MS (EI): m/z 140 [M–1 (100)], 141 [M<sup>+</sup> (62)]. 7 (93%) MS (EI): m/z 138 [M–1 (100)], 139 [M<sup>+</sup> (84)]. 8 (79%) MS (EI):

m/z 166 [M–1 (100)], 167 [M<sup>+</sup> (94)], 168 [M+1 (12)]. **9** (57%) MS (EI): m/z 238 [M–1 (100)], 239 [M<sup>+</sup> (78)], 240 [M+1 (17)].

### X-Ray Structure Determination

Suitable single crystal of **Mn-1** mounted on a glass fiber were studied with Oxford Diffraction Gemini "A" diffractometer with a CCD area detector ( $\lambda_{\text{MoK}\alpha} = 0.71073 \text{ \AA}$ , monochromator: graphite) source equipped with a sealed tube X-ray source at 130 K. Unit cell constants were determined with a set of 15/3 narrow frame/runs with  $1^\circ$  in  $\omega$  scans. The double pass method of scanning was used to exclude any noise. The collected frames were integrated by using an orientation matrix determined from the narrow frame scans<sup>[25a]</sup> were used for data collection and data integration. Analysis of the integrated data did not reveal any decay. Final cell constants were determined by a global refinement of 5016 reflections with  $3.759 < \theta < 26.190^\circ$ . Collected data were corrected for absorbance by using analytical numeric absorption correction.<sup>[25b]</sup> Structure solution and refinement were carried out with the SHELXS-2014<sup>[25c]</sup> and SHELXL-2014,<sup>[25d]</sup> Wingx v2014.1<sup>[25e]</sup> software was used to prepare material for publication. Full-matrix least-squares refinement was carried out by minimizing  $(F_o^2 - F_c^2)^2$ . All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. H atoms attached to C atoms were placed in geometrically idealized positions and refined as riding on their parent atoms, with C–H = 0.98–1.0 Å and with  $-U_{iso}(H) = 1.2U_{eq}(C)$  for methine and methylene groups and  $U_{iso}(H) = 1.5U_{eq}(C)$  for methyl groups. C23, C24, C25 and C23B, C24B, C25B are disordered over two sites with occupancies 0.77:0.23, on the other hand C26, C27 C28 and C26B, C27B, C28B are disordered over two sites with occupancies 0.72:0.28. Crystallographic data have been deposited at the Cambridge Crystallographic Data Center as supplementary material number CCDC 1937366. Copies of the data can be obtained free of charge on application to CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK. E-mail:deposit@ccdc.cam.ac.uk.

### Supporting Information

Featuring crystallographic data for complex **Mn-1** and detailed multinuclear NMR spectra for the synthesized compounds and for the monitoring of reactions described in the main text. Also includes GC traces for catalytic reactions, and mass spectra for imines detected in the crudes of reaction, and for isolated amine hydrochlorides.

### Acknowledgements

We thank CONACyT (A1-S-7657) and DGAPA-UNAM (IN-200119) for their financial support. J. A. G. also thanks CONACyT for a Ph.D. studies grant (335811). We thank Dr. Alma Arévalo for her technical assistance.

### Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

**Keywords:** Amines · catalysis · manganese · nitriles · transfer hydrogenation

- [1] a) S. Gomez, J. A. Peters, T. Maschmeyer, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 1037–1057; b) H.-U. Blaser, C. Malan, B. Pugin, F. Spindler, H. Steiner, M. Studer, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 103–151; c) S. Werkmeister, K. Junge, M. Beller, *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 289–302; d) D. B. Bagal, B. M. Bhanage, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 883–900.
- [2] a) D. Wang, D. Astruc, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 6621–6686; b) P. Häusinger, R. Lohmüller, A. M. Watson, Hydrogen 2. Production. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry; Wiley-VCH: Weinheim, Germany., 2011; DOI: 10.1002/14356007.013\_003
- [3] a) P. Roose, K. Eller, E. Henkes, R. Rossbacher, H. Höke. Amines, Aliphatic. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2015; DOI: 10.1002/14356007.a02\_001.pub2; b) L. Heuer. Benzylamine. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2006; DOI: 10.1002/14356007.a04\_009.pub2.
- [4] G. R. Brown, A. J. Foubister, *Synthesis* **1982**, *12*, 1036–1037.
- [5] a) R. C. Mebane, D. R. Jensen, K. R. Rickerd, B. H. Gross, *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 3373–3379; b) X. Chen, S. Zhou, C. Qian, *Arkivoc* **2012**, 128–136.
- [6] a) M. Vilches-Herrera, S. Werkmeister, K. Junge, A. Börner, M. Beller, *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 629–632; b) L. Liu, J. Li, Y. Ai, Y. Liu, J. Xiong, H. Wang, Y. Qiao, W. Liu, S. Tan, S. Feng, K. Wang, H. Sun, Q. Liang, *Green Chem.* **2019**, *21*, 1390–1395.
- [7] a) H. Göksu, S. F. Ho, Ö. Metin, K. Korkmaz, A. Mendoza-García, M. S. Gületkin, S. Sun, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 1777–1782; b) L. Liu, Y. Liu, Y. Ai, J. Li, J. Zhou, Z. Fan, H. Bao, R. Jiang, Z. Hu, J. Wang, K. Jing, Y. Wang, Q. Liang, H. Sun, *iScience* **2018**, *8*, 61–73.
- [8] J. Long, K. Shen, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 275–284.
- [9] a) S. Werkmeister, C. Bornschein, K. Junge, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4437–4440; b) S. Werkmeister, C. Bornschein, K. Junge, M. Beller, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 3671–3674.
- [10] Z. Shao, S. Fu, M. Wei, Z. Zhou, Q. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 14653–14657; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 14873–14877.
- [11] a) V. H. Mai, G. I. Nikonorov, *Organometallics* **2016**, *35*, 943–949; b) I. D. Alshakova, B. Gabidullin, G. I. Nikonorov, *ChemCatChem* **2018**, *10*, 4860–4869; c) V. H. Mai, S. H. Lee, G. I. Nikonorov, *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 7751–7757.
- [12] a) D. A. Valyaev, G. Lavigne, N. Lughan, *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *308*, 191–235; b) J. R. Carney, B. R. Dillon, S. P. Thomas, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 3912–3929; c) W. Liu, L. Ackermann, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 3743–3752; d) B. Maji, M. K. Barman, *Synthesis* **2017**, *49*, 3377–3393; e) M. Garbe, K. Junge, M. Beller, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *4344*–4362; f) F. Kallmeier, R. Kempe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 46–60; *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 48–63; g) N. Gorgas, K. Kirchner, *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1558–1569; h) A. Mukherjee, D. Milstein, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 11435–11469; i) G. A. Filonenko, R. van Putten, E. J. Hensen, E. A. Pidko, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 1459–1483; j) Y. Hu, B. Zhou, C. Wang, *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 816–827; k) S. Waiba, M. K. Barman, B. Maji, *Synlett* **2019**, *30*, 12–20.
- [13] A. Brzozowska, L. M. Azofra, V. Zubar, I. Atodiresei, L. Cavallo, M. Rueping, O. El-Sepelgy, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 4103–4109.
- [14] K. Z. Demmans, M. E. Olson, R. H. Morris, *Organometallics* **2018**, *37*, 4608–4618.
- [15] a) J. Schneekönig, K. Junge, M. Beller, *Synlett* **2019**, *30*, 503–507; b) N. V. Shvydkiy, O. Vyhivskyi, Y. V. Nelyubina, D. S. Perekalin, *ChemCatChem* **2019**, *11*, 1602–1605.
- [16] a) A. Bruneau-Voisine, D. Wang, V. Dorcet, T. Roisnel, C. Darcel, J.-B. Sortais, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3656–3659; b) O. Ferraté-Martínez, C. Werlé, G. Franciò, W. Leitner, *ChemCatChem* **2018**, *10*, 4514–4518; c) K. Ganguli, S. Shee, D. Panja, S. Kundu, Dalton. Trans. DOI 10.1039/c8dt05001e; d) A. Dubey, S. M. W. Rahaman, R. R. Fayzullin, J. R. Khusnutdinova, *ChemCatChem* DOI 10.1002/cctc.201900358.
- [17] D. Wei, A. Bruneau-Voisine, M. Dubois, S. Bastin, J.-B. Sortais, *ChemCatChem* DOI 10.1002/cctc.201900314.
- [18] J. A. Garduño, J. J. García, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 392–401.
- [19] S. Weber, B. Stöger, K. Kirchner, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7212–7215.
- [20] J. A. Garduño, A. Arévalo, M. Flores-Alamo, J. J. García, *Catal. Sci. Technol.* **2018**, *8*, 2606–2616.
- [21] R. Van Putten, E. A. Uslamin, M. Garbe, C. Liu, A. Gonzalez-de-Castro, M. Lutz, K. Junge, E. J. M. Hensen, M. Beller, L. Lefort, E. A. Pidko, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 7531–7534; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 7639–7642.

- [22] S. Gomez, J. A. Peters, T. Maschmeyer, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 1037–1057.
- [23] Compare data with Ref. 18.
- [24] F. G. N. Cloke, V. C. Gibson, M. L. H. Green, V. S. B. Mtetwa, K. Prout, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1988**, 2227–2229.
- [25] a) Agilent CrysAlis PRO and CrysAlis RED. Agilent Technologies, Yarnton, England, **2013**; b) R. C. Clark, J. S. Reid, *Acta Crystallogr.* **1995**, *A51*, 887–897; c) G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.* **2015**, *A71*, 3–8; d) G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr.* **2015**, *C71*, 3–8; e) L. J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* **1999**, *32*, 837–838.

---

Manuscript received: June 30, 2019

Accepted manuscript online: September 10, 2019

Version of record online: September 20, 2019

---