



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

AVANCES Y PERSPECTIVAS DE LAS
REACCIONES DE REDUCCIÓN DE GRUPOS
FUNCIONALES A TRAVÉS DE LA
HIDROGENACIÓN POR TRANSFERENCIA
EMPLEANDO COMPLEJOS DE RUTENIO(II)

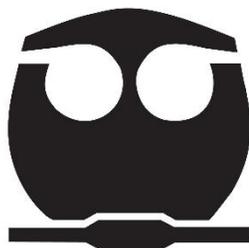
TRABAJO MONOGRÁFICO DE
ACTUALIZACIÓN

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO

PRESENTA:

EMMAÚS VILLA FALFÁN



CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX, 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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.

JURADO ASIGNADO:

Presidente: Prof. **GÓMEZ TAGLE CHÁVEZ CLAUDIA PAOLA**

Vocal: Prof. **ZÚÑIGA VILLARREAL NOÉ**

Secretario: Prof. **ORTEGA ALFARO MARÍA DEL CARMEN VIRGINIA**

Suplente 1: Prof. **JIMÉNEZ CURIEL CRISTINA DEL CARMEN**

Suplente 2: Prof. **HERNÁNDEZ TOLEDO HUGO CESAR**

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Instituto de Ciencias Nucleares, UNAM. Circuito Exterior S/N, Ciudad Universitaria, Coyoacán, 04510. Ciudad de México, CDMX.

Asesor del tema:

María del Carmen V. Ortega Alfaro

Sustentante:

Emmaús Villa Falfán

AGRADECIMIENTOS

A mi madre, por su interminable esfuerzo, dedicación y perseverancia en brindarme valores y educación para ser el hombre que soy. Por siempre creer en mí y motivarme a seguir mis sueños.

A mi padre, por su apoyo y compromiso en asegurarse que no me hiciera falta nada para alcanzar mis objetivos profesionales.

A mis hermanas Citlali y Yahil, por ser mi motivación para seguir una vida profesional, por ayudarme, consentirme e inspirarme a seguir creciendo.

A mi mejor amiga Paola, por su incansable empeño en animarme y enseñarme que nunca debo rendirme. Por ser un pilar en mi vida que siempre me motiva a ser mejor, al igual que su familia.

Al maestro que me hizo amar la Química, Jesús Morales. Gracias por transmitirme su pasión por esta disciplina, por creer y confiar en mí, por motivarme a llegar a esta increíble casa de estudios. Gracias a su familia por tanto apoyo y cariño.

A mis amigos de la infancia, Irving, Brian y Jair. A mis amigos de la prepa, Jorge, Héctor, Daniela, Daniel, Karen, Jorge Tote y Mariel.

A mis personas favoritas de la universidad, Álvaro, Alejandra, Amanda, Antonio, Camila, Carla, Carolina, Cristina, Daniela, David, Eliseo, Emilia, Fátima, Fernando, Getsemaní, Karla, Luisa, María Fernanda, Melissa, Natalia, Poncho, Ricardo, Rosario, Sarahí y Víctor.

A mis amigos Daniel, Jindras, Marusa, Saara, Johny, Laura, Morgan, Q. Figueroa, Lucero, Ixel y Martha.

A mi asesora Dra. Carmen, por su confianza, paciencia y esfuerzo. Por todas sus enseñanzas y atenciones.

A mis profesores favoritos durante la carrera, Pilar Ortega, Eugenia Costas, Arturo García-Mendoza, Emely Baché, Mayté Valverde y María Eugenia Lugo. Gracias por enseñarme a amar aún más mi profesión y apoyarme en todo.

A mi querida Facultad de Química, por darme un sinnúmero de maravillosas experiencias y por llenarme de conocimientos. Al Instituto de Química, por su apoyo en mi desarrollo. Al Instituto de Ciencias Nucleares, por abrirme las puertas y ayudarme en mi investigación.

A mi amada *alma mater*, la Universidad Nacional Autónoma de México, por hacer mis sueños realidad, por poner extraordinarias personas en mi camino y por transformar mi vida por completo.

Al Programa UNAM-PAPIIT IN212320 y CONACYT A1-S-26747 por el apoyo económico en la investigación realizada.

ÍNDICE DE CONTENIDO

| | |
|---|-----|
| ÍNDICE DE FIGURAS..... | 5 |
| ÍNDICE DE ESQUEMAS | 7 |
| ÍNDICE DE TABLAS | 8 |
| INTRODUCCIÓN | 9 |
| INFORMACIÓN GENERAL DEL TEMA..... | 13 |
| 1. Generalidades de la hidrogenación por transferencia..... | 13 |
| 2. Ligantes en complejos de Ru(II) para la hidrogenación por transferencia..... | 22 |
| 2.1 Ligantes NHC | 23 |
| 2.1.1 Monodentados | 24 |
| 2.1.2 Bidentados..... | 29 |
| 2.1.3 Polidentados | 33 |
| 2.2 Ligantes bidentados $[N,N]$, $[N,P]$ y $[N,O]$ | 35 |
| 2.2.1 Ligantes $[N,N]$ | 35 |
| 2.2.2 Ligantes $[N,P]$ | 41 |
| 2.2.3 Ligantes $[N,O]$ | 44 |
| 2.3 Ligantes tridentados $[N,N,N]$ y $[N,N,P]$ | 51 |
| 2.3.1 Ligantes $[N,N,N]$ | 51 |
| 2.3.2 Ligantes $[N,N,P]$ | 59 |
| 2.4 Ligantes mixtos | 60 |
| 3. Reducción de grupos funcionales con complejos de Ru(II)..... | 68 |
| 3.1 Cetonas..... | 69 |
| 3.2 Aldehídos | 89 |
| 3.3 Ésteres | 94 |
| 3.4 Alquenos | 99 |
| 3.5 Alquinos | 105 |
| 3.6 Nitrilos | 109 |
| 3.7 Iminas..... | 113 |
| 3.8 Nitrocompuestos | 116 |
| CONCLUSIONES | 128 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|--|-----|
| Figura 1. Ecuación general de la hidrogenación por transferencia. | 13 |
| Figura 2. Equilibrio entre 2-propanol y 2-propanona en procesos de TH..... | 15 |
| Figura 3. Deshidrogenación de la hidrazina..... | 16 |
| Figura 4. β -eliminación de H. | 17 |
| Figura 5. Mecanismo por transferencia directa..... | 20 |
| Figura 6. Mecanismos por ruta del hidruro o indirecta. | 20 |
| Figura 7. Ligantes NHC monodentados en complejos del tipo [RuL (p-cym) Cl ₂] empleados en TH. | 25 |
| Figura 8. Ligante monodentado NHC en complejo del tipo [RuL(pyr) ₂ Cp]PF ₆ | 28 |
| Figura 9. Ligantes NHC bidentados en diversos complejos de Ru(II) empleados en la TH..... | 29 |
| Figura 10. Ligantes NHC polidentados empleados en la hidrogenación por transferencia. | 33 |
| Figura 11. Ligantes bidentados [N,N] con fórmula [RuL(p-cym)Cl]Cl empleados en la TH..... | 36 |
| Figura 12. Ligantes bidentados [N,N] con fórmula [RuL(p-cym)Cl]PF ₆ empleados en la TH..... | 39 |
| Figura 13. Ligantes bidentados [N,N] con fórmula [RuL(Ph)Cl]Cl empleados en la TH..... | 40 |
| Figura 14. Ligantes bidentados [N,N] utilizados en TH de cetonas. | 41 |
| Figura 15. Ligantes bidentados [N,P] empleados en la TH. | 42 |
| Figura 16. Ligantes [N,O] utilizados en complejos de fórmula [RuL(p-cym)Cl] para reacciones de TH. | 45 |
| Figura 17. Ligantes [N,O] empleados en la TH de cetonas..... | 48 |
| Figura 18. Ligantes [N,O] empleados en complejos bimetálicos de Ru(II). | 49 |
| Figura 19. Ligantes tridentados [N,N,N] usados en complejos de fórmula [RuL(PPh ₃) ₂ Cl]PF ₆ para procesos de TH..... | 51 |
| Figura 20. Ligantes [N,N,N] en complejos de fórmula [RuLPPH ₃ Cl ₂] para la TH de cetonas. | 54 |
| Figura 21. Ligantes [N,N,N] en complejos con fórmula [RuL(NCCH ₃) ₂ Cl]Cl empleados en reacciones de TH..... | 56 |
| Figura 22. Ligante [N,N,N] dinuclear empleado en la TH de cetonas. | 57 |
| Figura 23. Complejo dinuclear empleando un enlazador y un ligante [N,N,N]. | 58 |
| Figura 24. Ligantes tridentados [N,N,P] usados en complejos de Ru(II) en reacciones de TH. | 60 |
| Figura 25. Ligantes monodentados mixtos empleados en la TH de distintos grupos funcionales. ... | 61 |
| Figura 26. Ligantes [P,P] y [N,N,O] utilizados en complejos para la TH de cetonas..... | 64 |
| Figura 27. Complejos de Ru(II) con dos o más tipos de ligantes..... | 65 |
| Figura 28. Complejo hexanuclear de Ru(II) para la TH de cetonas..... | 67 |
| Figura 29. Complejos de Ru(II) con ligantes NHC empleados en TH de cetonas..... | 70 |
| Figura 30. Complejos de Ru(II) con ligantes [N,N] empleados en la TH de cetonas. | 72 |
| Figura 31. Complejos de Ru(II) con ligantes [N,O] empleados en TH de cetonas. | 74 |
| Figura 32. Complejos de Ru(II) con ligantes [N,N,N] empleados en la TH de cetonas..... | 77 |
| Figura 33. Complejos de Ru(II) con ligantes mixtos empleados en la TH de cetonas..... | 81 |
| Figura 34. Mecanismo de la TH de cetonas catalizada por complejos de Ru(II) vía di hidruro (esfera interna). | 87 |
| Figura 35. Mecanismo de la TH de cetonas catalizada por complejos de Ru(II) vía mono hidruro (esfera interna). | 88 |
| Figura 36. Complejos de Ru(II) empleados en la TH de aldehídos. | 90 |
| Figura 37. Mecanismo de la TH de aldehídos empleando complejos de Ru(II). | 93 |
| Figura 38. Formación de acetato de etilo a partir de la oxidación de etanol..... | 94 |
| Figura 39. Mecanismo propuesto para la TH de ésteres empleando complejos de Ru(II)..... | 98 |
| Figura 40. Mecanismo de TH de alquenos empleando complejos de Ru(II), vía monohidruro. | 103 |

| | |
|---|-----|
| Figura 41. Mecanismo de TH de alquenos empleando complejos de Ru(II), vía dihidruro. | 104 |
| Figura 42. Propuesta de mecanismo para la TH parcial y total de alquinos empleando complejos de Ru(II)..... | 108 |
| Figura 43. Complejos de Ru(II) empleados en la TH de nitrilos. | 109 |
| Figura 44. Propuesta de mecanismo para la TH de nitrilos empleando complejos de Ru(II)..... | 112 |
| Figura 45. Complejos de Ru(II) empleados en la TH de iminas..... | 113 |
| Figura 46. Propuesta de mecanismo para la TH de iminas empleando complejos de Ru(II)..... | 115 |
| Figura 47. Complejos de Ru(II) empleados en la TH de nitrocompuestos. | 118 |
| Figura 48. Mecanismo para la TH de nitrocompuestos empleando complejos de Ru(II). | 124 |
| Figura 49. Cantidad de ligantes según su tipo..... | 128 |
| Figura 50. Cantidad de complejos de Ru(II) empleados a cada grupo funcional..... | 129 |
| Figura 51. Cantidad de ejemplos mencionados en este trabajo por sustrato. | 130 |
| Figura 52. Cantidad de artículos presentados que involucran la TH de cada grupo funcional. | 131 |

ÍNDICE DE ESQUEMAS

| | |
|---|-----|
| Esquema 1. Aplicaciones del complejo preparado con el ligante L21..... | 38 |
| Esquema 2. Aplicaciones del complejo preparado con el L28. | 43 |
| Esquema 3. Reducción de nitroarenos empleando el complejo dinuclear con el L38. | 50 |
| Esquema 4. Síntesis de β -hidroxiamidas a partir de β -cetonitrilos empleando el complejo de Ru(II) con el L56..... | 63 |
| Esquema 5. Síntesis de la β -valerolactona mediante la TH del ácido levulínico..... | 85 |
| Esquema 6. Síntesis de β -lactonas a través de la TH de ácido carboxílicos. | 86 |
| Esquema 7. Hidrogenación por transferencia de aldehídos derivados de biomasa. | 91 |
| Esquema 8. TH de ésteres empleando el complejo C40. | 95 |
| Esquema 9. Reducción de ésteres mediante TH empleando el complejo C41..... | 96 |
| Esquema 10. Hidrogenación por transferencia de alquenos..... | 99 |
| Esquema 11. Alquenos reducidos por TH empleando el complejo C41..... | 100 |
| Esquema 12. TH de alquenos empleando el complejo C42. | 102 |
| Esquema 13. Hidrogenación por transferencia de alquinos. | 105 |
| Esquema 14. Hidrogenación de alquinos empleando $[\text{Ru}(\text{p-cym})\text{Cl}_2]_2$ y BINAP. | 106 |
| Esquema 15. Hidrogenación por transferencia de nitrilos. | 111 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|---|-----|
| Tabla 1. Reducción de cetonas empleando complejos de Ru(II) con ligantes NHC..... | 71 |
| Tabla 2. Reducción de cetonas empleando complejos de Ru(II) con ligantes [N,N]. | 73 |
| Tabla 3. Reducción de cetonas empleando complejos de Ru(II) con ligantes [N,O]. | 75 |
| Tabla 4. Reducción de cetonas empleando complejos de Ru(II) con ligantes [N,N,N]. | 78 |
| Tabla 5. Reducción de cetonas empleando complejos de Ru(II) con ligantes mixtos. | 82 |
| Tabla 6. Hidrogenación por transferencia del benzaldehído con complejos de Ru(II). | 90 |
| Tabla 7. Aldehídos derivados de biomasa reducidos a través de la TH. | 91 |
| Tabla 8. Ésteres reducidos a través de la TH empleando el complejo C40. | 95 |
| Tabla 9. Ésteres probados en procesos de TH empleando el C41. | 97 |
| Tabla 10. Alquenos reducidos a través de TH empleando el complejo C28. | 100 |
| Tabla 11. Hidrogenación por transferencia de alquenos. | 101 |
| Tabla 12. Hidrogenación por transferencia de alquenos. | 102 |
| Tabla 13. Hidrogenación por transferencia de diversos alquinos. | 107 |
| Tabla 14. Hidrogenación por transferencia del benzonitrilo. | 110 |
| Tabla 15. Hidrogenación por transferencia de N-bencilidenanilina. | 114 |
| Tabla 16. Hidrogenación por transferencia de nitroderivados empleando complejos de Ru(II). | 118 |
| Tabla 17. Nitrocompuestos reducidos mediante TH empleando complejos de Ru(II). | 120 |
| Tabla 18. Aplicaciones industriales de las aminas. | 126 |

INTRODUCCIÓN

La hidrogenación catalítica de grupos funcionales insaturados es una de las transformaciones más importantes en la síntesis orgánica en institutos de investigación y en la industria, ya que juega un papel clave en la producción de productos químicos como intermediarios, fármacos o productos químicos especializados.¹ Generalmente, estas reacciones se llevan a cabo mediante el uso de H₂ presurizado, sin embargo, su uso implica un riesgo al tratarse de un gas a alta presión y el manejo experimental que esto involucra, además de algunos problemas asociados con la selectividad cuando se incluye más de un grupo funcional susceptible a la hidrogenación.²

Por consiguiente, es necesario investigar e implementar alternativas a la hidrogenación directa con procedimientos experimentales más sencillos, seguros y selectivos. Una de las opciones más populares y estudiadas recientemente es la hidrogenación por transferencia la cual, debido a su simplicidad experimental y su versatilidad, se ha convertido en una de las mejores estrategias en la industria y en aplicaciones académicas.³ En términos generales, la hidrogenación por transferencia es una reacción en donde se transfiere un hidruro desde una molécula distinta al hidrógeno molecular.

Además, en la hidrogenación por transferencia se pueden utilizar una serie de productos químicos accesibles y seguros como donadores de hidrógeno, siendo el 2-propanol y el ácido fórmico los más representativos.² Éstos juegan un papel importante pues actúan

¹ Wei, Z.; Jiao, H. *Bifunctional Aliphatic PNP Pincer Catalysts for Hydrogenation: Mechanisms and Scope*, 1st ed.; Elsevier Inc., **2019**; Vol. 73. DOI: 10.1016/bs.adioch.2018.10.002.

² Štefane, B.; Požgan, F. Metal-Catalysed Transfer Hydrogenation of Ketones. *Top. Curr. Chem.* **2016**, *374*, 1–67. DOI: 10.1007/s41061-016-0015-5.

³ Baráth, E. Hydrogen Transfer Reactions of Carbonyls, Alkynes, and Alkenes with Noble Metals in the Presence of Alcohols/Ethers and Amines as Hydrogen Donors. *Catalysts* **2018**, *8*, 671. DOI: 10.3390/catal8120671.

como fuente de hidruros en la reacción, por los que deben ser moléculas capaces de donar hidrógeno. Además, depende de ellos el mecanismo de hidrogenación, así como los productos obtenidos.

De igual forma, el estudio de la hidrogenación por transferencia es de suma importancia en nuestros días, ya que es una metodología más amigable con el medio ambiente, puesto que la hidrogenación por transferencia trae consigo un ahorro económico, el uso de reactivos no tóxicos, así como de disolventes acuosos y una disminución en los residuos. Adicionalmente, dado que el interés en la Química Verde crece cada día más, esta transformación le lleva la ventaja a la hidrogenación tradicional.^{4,2}

Adicionalmente, la hidrogenación tradicional suele presentar problemas de selectividad, mientras que en la hidrogenación por transferencia los precursores catalíticos empleados son selectivos a determinados grupos funcionales, siendo ésta una gran ventaja.

Por lo anterior, este trabajo monográfico de actualización reúne los avances más significativos en el estudio de la hidrogenación por transferencia del 2016 a la actualidad, realizando una investigación de la gran variedad de ligantes y complejos de rutenio(II) que se emplean en la hidrogenación por transferencia de diversos grupos funcionales como las cetonas, aldehídos, ésteres, alquenos, alquinos, iminas, nitrilos y nitrocompuestos, lo cual contribuirá a dar a conocer los alcances de la reacción hasta la fecha y permitirá comprender nuevas perspectivas desde las cuales se puede abordar la investigación de la hidrogenación por transferencia. Se desea investigar estos grupos funcionales porque han sido los más

⁴ Ayad, T.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V. Transition-Metal-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation and Transfer Hydrogenation: Sustainable Chemistry to Access Bioactive Molecules. *Chem. Rec.* **2016**, *16*, 2750–2767. DOI: 10.1002/tcr.201600100.

explorados en los últimos años usando catalizadores de rutenio(II), además de que estos grupos funcionales suelen ser los de principal interés en la síntesis orgánica.

Cabe destacar que el enfoque en complejos de Ru(II) se debe a que éstos han mostrado ser los que brindan mejores resultados en la hidrogenación por transferencia de nitrocompuestos, no obstante, es importante conocer sus alcances y limitaciones al emplearlos en otros grupos funcionales para poder comprender mejor su comportamiento.

Además, se espera que esta investigación aporte los conocimientos suficientes para la realización de un nuevo proyecto que involucre el uso de una nueva familia de complejos de Ru(II) eficiente y selectiva para reducir nitrocompuestos, que no han sido ampliamente estudiados, utilizando un novedoso y poco estudiado donador de hidrógeno como la hidrazina.

Objetivo general

- I. Generar una revisión actualizada de los últimos cinco años de la información más significativa entorno a la hidrogenación por transferencia empleando sistemas catalíticos basados en Ru(II) y su importancia en la reducción de grupos funcionales para la síntesis de productos de alto valor agregado.

Objetivos particulares

- I. Recabar información de los tipos de ligantes más usados en la hidrogenación por transferencia en complejos metálicos de Ru(II) en la catálisis homogénea de diversos grupos funcionales.
- II. Explorar las aplicaciones de la hidrogenación por transferencia, empleando complejos de Ru(II), en grupos funcionales como cetonas, aldehídos, ésteres, alquenos, alquinos, nitrilos, iminas y nitrocompuestos.
- III. Resaltar la importancia de la reducción de nitrocompuestos a través de la hidrogenación por transferencia con complejos de rutenio(II) en la producción de aminas y de productos de alto valor agregado.

INFORMACIÓN GENERAL DEL TEMA

1. Generalidades de la hidrogenación por transferencia

La hidrogenación por transferencia es una reacción en donde el hidrógeno es trasladado desde una especie donadora, diferente a hidrógeno molecular H₂, hacia una especie aceptora (**Figura 1**).³

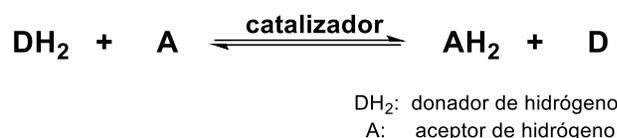


Figura 1. Ecuación general de la hidrogenación por transferencia.

Esta transferencia de hidrógeno o simplemente TH por sus siglas en inglés (*Transfer Hydrogenation*), es una de las rutas más relevantes para la obtención de alcoholes empleando complejos de metales de transición como catalizadores.⁵ Detalladamente, en un procedimiento de hidrogenación por transferencia, el catalizador metálico retira un ion hidruro y un protón de la fuente de hidrógeno y después los cede o transfiere al grupo funcional en cuestión.²

Asimismo, esta reacción es una técnica muy ventajosa y sencilla tanto a nivel industrial como en cuestiones de investigación, ya que tiene como principal ventaja contar con un arreglo experimental simple, debido a que se lleva a cabo bajo condiciones suaves de reacción (por ejemplo, a temperatura ambiente y presión atmosférica), en comparación con

⁵ Mannu, A.; Grabulosa, A.; Baldino, S. Transfer Hydrogenation from 2-Propanol to Acetophenone Catalyzed by [RuCl₂(η⁶-arene)P] (P=monophosphine) and [Rh(PP)₂]X (PP=Diphosphine, X=Cl⁻,BF₄⁻) Complexes. *Catalysts* **2020**, *10*, 162. DOI: 10.3390/catal10020162.

la hidrogenación típica con gas hidrógeno a alta presión.⁶ Además, las reacciones de hidrogenación por transferencia son una forma refinada de adicionar hidrógeno a un grupo funcional, no solo por la simplicidad experimental, sino también por la alta actividad catalítica y la selectividad del sistema. Es por esto, que este tipo de procesos catalíticos ocupa una distinguida posición dentro de las transformaciones químicas modernas, ya que ésta tiene un gran campo de aplicación en la síntesis química.³

Es conveniente mencionar que, debido al creciente interés en procesos químicos más verdes o sostenibles, la hidrogenación por transferencia llevada a cabo en condiciones suaves (temperatura ambiente y/o presión atmosférica) con alta eficiencia, en términos de rendimiento, y selectividad ha ganado una gran relevancia en los últimos años.⁷ Esta reacción ofrece muchas ventajas, por ejemplo, se puede aplicar en un amplia variedad de sustratos, presentando alta selectividad y reactividad y reduciendo al mínimo la producción de residuos y subproductos, lo cual provoca que su uso sea altamente atractivo sobre los enfoques o procesos tradicionales.⁴

Concretamente, la hidrogenación por transferencia se ha estudiado extensamente desde distintas perspectivas, normalmente desde el punto de vista de los donadores de hidrógeno, los sustratos, ligantes o los catalizadores metálicos.⁵

Respecto a los donadores de hidrógeno, Baráth³ afirma que los alcoholes son el grupo principal empleado como fuentes de hidrógeno en reacciones de hidrogenación por transferencia, esto debido a que son de fácil acceso, son reactivos bajo condiciones suaves y

⁶ Alshakova, I. D.; Gabidullin, B.; Nikonov, G. I. Ru-Catalyzed Transfer Hydrogenation of Nitriles, Aromatics, Olefins, Alkynes and Esters. *ChemCatChem* **2018**, *10*, 4860–4869. DOI: 10.1002/cctc.201801039.

⁷ Matsunami, A.; Kayaki, Y. Upgrading and Expanding the Scope of Homogeneous Transfer Hydrogenation. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 504–513. DOI: 10.1016/j.tetlet.2017.12.078.

también brindan la posibilidad de usar la molécula donadora de hidrógeno disolvente, ya sean alcoholes primarios o secundarios, sin embargo, los alcoholes secundarios son mejores donadores de hidrógeno debido al efecto electrónico inductivo sigma. Adicionalmente, se ha observado que el uso de alcoholes primarios lleva a la formación de aldehídos, los cuales pueden envenenar al catalizador.

Por lo anterior, se prefiere el uso de alcoholes secundarios, particularmente el 2-propanol, que es una alternativa oportuna desde una perspectiva ambiental (no es tóxico y su residuo se puede recuperar y tratar fácilmente), además de que muchos catalizadores metálicos perduran el tiempo necesario en este disolvente, incluso en condiciones de reflujo, debido a estabilidad en disolución que les brinda, pues en otros disolventes se presentan problemas de solubilidad.² Adicionalmente, el isopropanol, IPA, se ha utilizado considerablemente como un donador de hidrógeno seguro, no tóxico, ni costoso, aunque el uso de alcoholes como fuentes de hidrógeno tiene como desventaja el proceso reversible entre alcoholes y cetonas (**Figura 2**) dando como resultado una conversión limitada.⁷

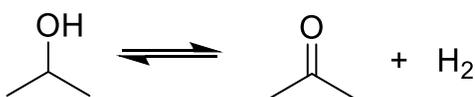


Figura 2. Equilibrio entre 2-propanol y 2-propanona en procesos de TH.

Para solucionar este inconveniente, el 2-propanol se usa como disolvente, ya que, debido al exceso, el equilibrio de la reacción se desplaza hacia los productos deseados. Alternativamente, el producto de oxidación 2-propanona puede ser eliminado del seno de la reacción y recuperado, brindando un beneficio extra al sistema, no solo en cuestiones de desplazar el equilibrio sino también en la reducción de residuos. Otro inconveniente surge

del uso del 2-propanol, pues este al oxidarse produce 2-propanona la cual puede competir con el sustrato para ser hidrogenado, es por esto por lo que la acetona se evapora del seno de la reacción, favoreciendo aún más el equilibrio.³

Igualmente, otro de los donadores más comunes es el ácido fórmico, este, contrario al IPA, no presenta problemas con el equilibrio de la reacción, ya que el ácido fórmico es oxidado a dióxido de carbono irreversiblemente, el cual se libera como gas del seno de la reacción conduciendo a una conversión completa, pero la desventaja es que solo puede ser usado con un rango muy limitado de complejos, aquellos que no sufran una descomposición rápida en estas condiciones, es decir, complejos más estables.² Cabe señalar que, si bien los alcoholes y el ácido fórmico son los donadores más usados, existen otras fuentes de hidrógeno menos exploradas, pero igualmente funcionales, tal es el caso de las aminas, particularmente la hidrazina.⁸ La deshidrogenación de la hidrazina produce gas hidrógeno, gas nitrógeno y amoníaco (**Figura 3**). No obstante, este donador no ha sido muy utilizado, ya que solo se ha probado en la TH de nitrocompuestos.

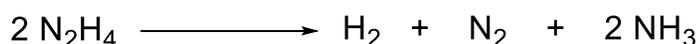


Figura 3. Deshidrogenación de la hidrazina.

Adicionalmente, el uso de una base es primordial en la mayoría de los procesos de hidrogenación por transferencia, ya que esta permite la activación de los complejos metálicos (mediante la formación del hidruro metálico) regulando a su vez la conversión de los

⁸ Awasthi, M. K.; Tyagi, D.; Patra, S.; Rai, R. K.; Mobin, S. M.; Singh, S. K. Ruthenium Complexes for Catalytic Dehydrogenation of Hydrazine and Transfer Hydrogenation Reactions. *Chem. - An Asian J.* **2018**, *13*, 1424–1431. DOI: 10.1002/asia.201800315.

precursores metálicos en complejos metálicos tipo alcóxidos, los cuales promueven una β -eliminación de H (**Figura 4**) y finalmente conduce nuevamente a la formación de complejos catalíticamente activos.⁶

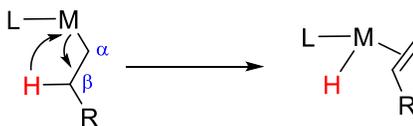


Figura 4. β -eliminación de H.

Con relación a los complejos empleados como catalizadores, anteriormente, metales como el aluminio se usaban para llevar a cabo reducciones de cetonas mediante reacciones estequiométricas, pero actualmente los catalizadores más usados se preparan con metales de transición, ya que éstos se usan en cantidades catalíticas.² Asimismo, los complejos de metales de transición en la reducción de carbonilos a través de la hidrogenación por transferencia son más eficientes que los alcóxidos metálicos usados anteriormente en las reacciones de Meerwein–Ponndorf–Verley, los cuales se empleaban como catalizadores, por ejemplo, uno de los más empleados fue el alcóxido $Al(OiPr)_3$.³

Por consiguiente, en los últimos años se ha realizado una extensa investigación con el propósito de desarrollar sistemas catalíticos novedosos que actúen como donadores más poderosos para emplearlos en reacciones de transferencia de hidrógeno, pues los métodos tradicionales tienen un arreglo experimental complejo y presentan problemas de selectividad.⁷ Actualmente se cuenta con un gran número de precursores catalíticos con elevados valores de número de recambio (TON), frecuencia de recambio (TOF) y, en el caso de la versión asimétrica, excesos enantioméricos (ee) sobresalientes, éstos suelen contar con

ligantes voluminosos y al menos un anillo aromático.⁵ Si bien se cuenta con precursores catalíticos muy buenos, no todos son selectivos a los grupos funcionales esperados.

Dentro de los metales de transición más empleados se encuentra el rutenio, ya que los complejos de Ru(II) son de los más eficientes y selectivos dentro de las reacciones de hidrogenación por transferencia, logrando incluso en algunos casos comportamientos enzimáticos en cuestión de rendimiento y actividad, no obstante, otros metales como Rh, Ir, Fe, Os y otros han sido estudiados también.² Además, los complejos de rutenio(II) son robustos y brindan una alta eficiencia, pero modular la selectividad de éstos es aún un desafío, pero se cree que esto está directamente relacionado con la elección de los ligantes, siendo este aspecto uno de los más importantes para estudiar.³

Entrando más en detalle, el diseño de complejos metálicos y particularmente de los ligantes, se ha vuelto un asunto de gran importancia en la catálisis homogénea, ya que la elección crítica y minuciosa de un ligante puede tener resultados determinantes, logrando estabilizar estados de oxidación poco comunes de un metal o mejorar los valores del TON y TOF de una reacción y también podría complicar las vías de descomposición. El ligante contiene ciertas características que deben ser consideradas, unas de ellas son la proximidad espacial de los grupos unidos a los sustratos coordinados al metal (pues de ésta depende la fuerza de la unión), la combinación de las propiedades ácido-base para originar la activación del sustrato (ayuda a la formación del hidruro), el potencial redox del complejo (cambios de estados de oxidación del metal), el pK_a y la hidricidad (capacidad de donar un hidruro) de los complejos.⁹

⁹ Hale, L. V. A.; Szymczak, N. K. Hydrogen Transfer Catalysis beyond the Primary Coordination Sphere. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 6446–6461. DOI: 10.1021/acscatal.7b04216.

En consecuencia, el diseño de complejos utilizados en la catálisis mediada por metales de transición es un aspecto primordial, ya que los complejos que son más estables tienen complicaciones en la etapa de activación. Por otra parte, los complejos que son muy reactivos pueden brindar altos rendimientos catalíticos, pero suelen descomponerse rápidamente. Por lo que encontrar el balance entre la estabilidad y su actividad es el desafío principal para los investigadores involucrados en el desarrollo de nuevos sistemas catalíticos.⁵

Referente a los sustratos o aceptores de hidrógeno, sin duda alguna, las cetonas han sido las más investigadas debido a la relevancia industrial de los alcoholes como productos o intermedios en la síntesis de productos farmacéuticos y agroquímicos.² No obstante, la reacción de transferencia de hidrógeno puede reducir una gran cantidad de sustratos susceptibles a la hidrogenación, como los compuestos carboxílicos, alquenos, alquinos, nitrilos, iminas, nitrocompuestos, etc., en donde los productos obtenidos son de gran utilidad en la industria y la investigación.³

En cuanto al mecanismo de las reacciones de transferencia de hidrógeno, éste depende principalmente del precursor catalítico y del sustrato, pero también del donador y de la base empleados. El mecanismo se puede resumir en dos rutas principales: la directa y la indirecta (o ruta del hidruro). De forma resumida, en el mecanismo directo, el hidrógeno se transfiere directamente del donador a la molécula aceptora y en el mecanismo indirecto, primero se forma un hidruro metálico como intermediario y después se transfiere al aceptor.^{3,5}

En la ruta directa, el donador de hidrógeno (DH_2) y el aceptor de hidrógeno (A) interactúan con el complejo metálico (M) simultáneamente para formar un aducto en donde

el hidrógeno es transferido como un hidruro formal por el donador hacia el aceptor en un proceso concertado, sin la formación de hidruros metálicos (**Figura 5**).

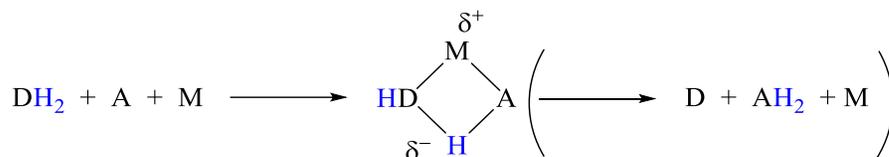
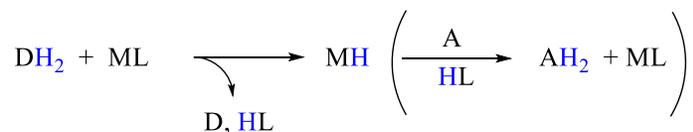


Figura 5. Mecanismo por transferencia directa³.

En este caso, el metal tiene dos roles clave: en primera instancia permite situar al donador y al aceptor con cierta proximidad geométrica favoreciendo la transferencia del hidruro, y segundo, aumenta el carácter electrofílico del grupo en cuestión, el cual aceptará al hidruro de mejor forma.⁵

Por otro lado, la ruta del hidruro o indirecta tiene como principal característica la formación de un hidruro metálico, una especie activa intermediaria, que puede ser un complejo mono hidruro o dihidruro, además, esta ruta es la más aceptada para el caso de precursores catalíticos basados en metales de transición, en donde el donador y el aceptor de hidrógeno interactúan por separado con el metal y en diferentes etapas (**Figura 6**).

Vía mono hidruro



Vía dihidruro

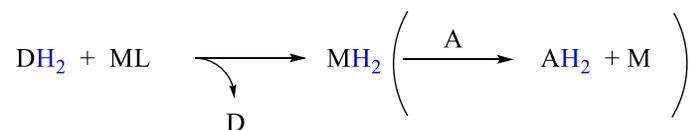


Figura 6. Mecanismos por ruta del hidruro o indirecta³.

Es importante decir que no es común que el catalizador se introduzca en su forma de hidruro metálico, sino que se prepara *in situ* a través de la reacción del precursor con el donador de hidrógeno (preactivación) durante una etapa conocida como periodo de inducción, en donde se forma el hidruro metálico.⁵

Habría que decir también, que éstas se dividen nuevamente en dos subgrupos, conocidos como mecanismo de esfera externa (sin la coordinación del sustrato al centro metálico) y los mecanismos de esfera interna (con coordinación del sustrato al centro metálico), el cual se puede confirmar con la formación del intermediario [Ru-H] a través de RMN-¹H. Por otro lado, se cree que los complejos con ligantes con funcionalidad NH₂ siguen un mecanismo de esfera externa. No obstante, el mecanismo no solo depende de la naturaleza del centro metálico, sino también de la naturaleza química del sustrato, de las propiedades electrónicas y estéricas de los ligantes usados y del donador de hidrógeno que se usa.³

Conviene subrayar que, Baráth³ también sostiene que en el caso de complejos metálicos de Ru(II) la ruta predominante para la transferencia de hidrógeno es vía la formación de un hidruro metálico, ya sea mediante la formación de una especie mono o dihidruro, sin embargo, aún no se tiene una vía establecida, ya que ésta depende en gran medida de los ligantes que se empleen. Mannu y colaboradores⁵ aseguraron en 2020 que los complejos basados en Ru(II), han mostrado preferir la ruta del dihidruro en el caso de precursores catalíticos de Ru-dicloruro, mientras que la ruta mono hidruro se ha observado para precursores del tipo Ru-areno, no obstante, los autores aseveran que no se puede descartar la posibilidad de un mecanismo mixto entre ambas rutas.

2. Ligantes en complejos de Ru(II) para la hidrogenación por transferencia

Como ya se mencionó anteriormente, los complejos de rutenio(II) son los más empleados y estudiados en procesos de hidrogenación por transferencia,⁵ por lo que la planeación y preparación de complejos metálicos que sean activos como catalizadores ha sido un gran desafío en la catálisis homogénea en los últimos años.¹⁰ Uno de los aspectos más estudiados en los complejos de rutenio(II) para la hidrogenación por transferencia es la variedad de ligantes que existen,⁶ lo cual se debe a que estos son muy importantes, ya que estabilizan estados de oxidación del metal, determinan la reactividad de un complejo en solución, definen el tamaño y la forma del sitio catalítico y, por consiguiente, los ligantes determinan la rapidez y la selectividad para una reacción dada.¹¹

Además, los ligantes tienen mucho que ver con el potencial redox del complejo, ya que cuantos más electrones done el ligante, mayor será el potencial redox lo que conlleva a una mayor estabilidad.³ Por lo anterior, es conveniente estudiar y clasificar los ligantes según su naturaleza química como se muestra a continuación.

¹⁰ Chai, H.; Wang, Q.; Liu, T.; Yu, Z. Diruthenium(II)-NNN Pincer Complex Catalysts for Transfer Hydrogenation of Ketones. *Dalt. Trans.* **2016**, *45*, 17843–17849. DOI: 10.1039/c6dt03620a.

¹¹ Peris, E. Smart N-Heterocyclic Carbene Ligands in Catalysis. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 9988–10031. DOI: 10.1021/acs.chemrev.6b00695.

2.1 Ligantes NHC

Los carbenos *N*-heterocíclico, comúnmente conocidos como NHC, han evolucionado durante los últimos veinte años como una clase de ligantes de gran relevancia en la síntesis de complejos metálicos para su uso como catalizadores eficientes en la catálisis homogénea.¹² La eficiencia de estos ligantes se debe a la gran libertad que existe en su estructura para ajustar sus propiedades estereoelectrónicas a los requisitos específicos de las transformaciones catalíticas individuales.^{11,12}

Adicionalmente, los NHC se caracterizan por ser ligantes neutros, capaces de donar dos electrones, son σ -donadores fuertes y π -aceptores débiles. Debido a estos atributos, los NHC forman complejos metal-ligante (con distintos metales de transición) más estables que los ligantes tipo fosfina. Dicha estabilidad del enlace M-L previene la descomposición de los complejos metálicos preparados con ligantes NHC durante un proceso catalítico.^{13,14}

Específicamente, los complejos de rutenio(II) con ligantes NHC son unos de los más estudiados en reacciones de hidrogenación por transferencia, debido a la posibilidad de diseñar una gran variedad de catalizadores que sean estérica y electrónicamente diferentes

¹² Bauri, S.; Donthireddy, S. N. R.; Illam, P. M.; Rit, A. Effect of Ancillary Ligand in Cyclometalated Ru(II)-NHC-Catalyzed Transfer Hydrogenation of Unsaturated Compounds. *Inorg. Chem.* **2018**, *57*, 14582–14593. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.8b02246.

¹³ Yiğit, B.; Işık, Y.; Barut Celepci, D.; Evren, E.; Yiğit, M.; Gürbüz, N.; Özdemir, İ. Ruthenium(II) Complexes Bearing N-Heterocyclic Carbene Ligands with Wingtip Groups and Their Catalytic Activity in the Transfer Hydrogenation of Ketones. *Inorganica Chim. Acta* **2020**, *499*. DOI: 10.1016/j.ica.2019.119199.

¹⁴ Crabtree, R. H. *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, 6th ed.; Wiley: New Jersey, 2014.

para poder emplearlos particularmente en la reducción de aldehídos, cetonas, olefinas, ésteres, entre otros grupos funcionales.¹⁵

2.1.1 Monodentados

Los ligantes NHC monodentados son los más comunes, es decir, aquellos ligantes que se unen al metal solo a través del carbeno de un *N*-heterociclo, como los que se muestran en la **Figura 7**. Cabe señalar que estos ligantes fueron usados para preparar complejos de Ru(II), empleando $[\text{RuCl}_2(\text{p-cimeno})]_2$, para después ser evaluados en procesos de hidrogenación por transferencia.

¹⁵ Hey, D. A.; Reich, R. M.; Baratta, W.; Kühn, F. E. Current Advances on Ruthenium(II) N-Heterocyclic Carbenes in Hydrogenation Reactions. *Coord. Chem. Rev.* **2018**, *374*, 114–132. DOI: 10.1016/j.ccr.2018.06.005.

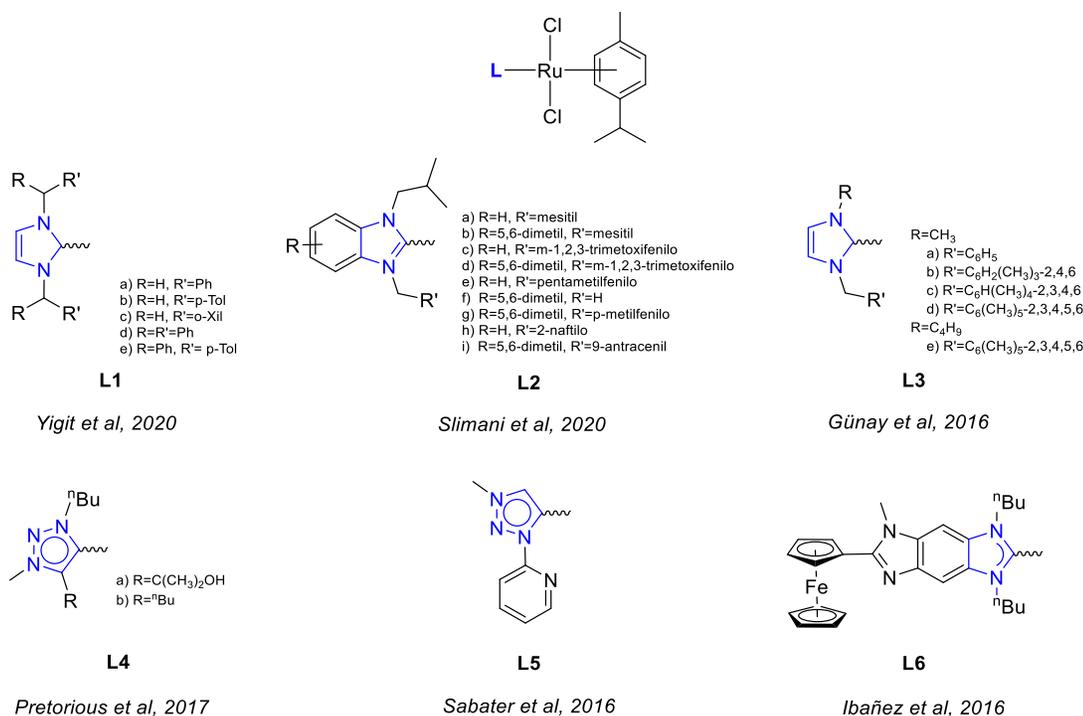


Figura 7. Ligantes NHC monodentados en complejos del tipo $[RuL(p-cym)Cl_2]$ empleados en TH.

Por ejemplo, el ligante **L1** contiene un fragmento imidazolidina doblemente sustituido y a través de las distintas sustituciones en los grupos R y R' generan los ligantes **L1a-e** que se usaron para preparar catalizadores que presentaron altas conversiones en la TH de cinco cetonas aromáticas y una no aromática, siendo el ligante **L1d** el que obtuvo las mejores conversiones, lo cual puede atribuirse a la presencia de grupos fenilo en R y R' haciendo al ligante más voluminoso, lo cual está directamente relacionado con una mayor propiedad donadora en ligantes NHC.¹³

En el ligante **L2** se observa que la estructura base es una benzimidazolina con diversos sustituyentes voluminosos **L2a-i**, formulados por Slimani y colaboradores¹⁶ los cuales fueron empleados en reacciones de hidrogenación por transferencia en cuatro derivados de acetofenona, en donde el complejo sintetizado con el **L2f** brindó mejores resultados a pesar de no ser el más voluminoso, lo cual puede deberse a que si los ligantes son demasiado grandes ralentizan la interacción entre el complejo y el sustrato. Por otra parte, los complejos formados con estos ligantes presentaron actividad biológica como antibacteriales y anticancerígenos.

Por su parte, el compuesto **L3**, presentado por Günay¹⁷ es un ligante basado en 4-imidazolinas con sustitución en dos átomos de nitrógeno diferentes. Esta clase de complejos, **L3a-e**, solo se probó en la TH de la acetofenona, en donde el complejo preparado con el ligante **L3d** dio mejores resultados, lo cual se puede atribuir a la presencia del grupo bencilo permetilado alquilado en el átomo de nitrógeno de la imidazolina.

Por otro lado, los ligantes **L4** propuestos por Pretorius¹⁸ se basan en triazolidinas funcionalizadas. Los complejos preparados con estos ligantes solo se usaron en la hidrogenación de la benzofenona, en donde el **L4b** proporcionó mejores resultados, con lo cual se comprobó que la presencia de grupos OH no juega un rol clave en esa posición. Cabe señalar que los ligantes de triazolidinas disustituidas en el N1 y el N3 son carbenos

¹⁶ Slimani, I.; Chakchouk-Mtibaa, A.; Mansour, L.; Mellouli, L.; Özdemir, I.; Gürbüz, N.; Hamdi, N. Synthesis, Characterization, Biological Determination and Catalytic Evaluation of Ruthenium(II) Complexes Bearing Benzimidazole-Based NHC Ligands in Transfer Hydrogenation Catalysis. *New J. Chem.* **2020**, *44*, 5309–5323. DOI: 10.1039/d0nj00311e.

¹⁷ Günay, M. E.; Gençayçoğuşliöglu, G. The Role of N-Heterocyclic Carbene Substituents on Ruthenium(II) Complexes in the Catalytic Transfer Hydrogenation of Acetophenone. *Turkish J. Chem.* **2016**, *40*, 296–304. DOI: 10.3906/kim-1506-15.

¹⁸ Pretorius, R.; Mazloomi, Z.; Albrecht, M. Synthesis, Hemilability, and Catalytic Transfer Hydrogenation Activity of Iridium(III) and Ruthenium(II) Complexes Containing Oxygen-Functionalised Triazolylidene Ligands. *J. Organomet. Chem.* **2017**, *845*, 196–205. DOI: 10.1016/j.jorganchem.2017.05.014.

mesoiónicos, los cuales son una subcategoría de los NHC, también llamados NHC anormales “aNHC”, que suelen presentar menor estabilización de los heteroátomos hacia el carbono carbénico, por lo que brindan propiedades donadoras diferentes.¹⁹

De igual forma, Sabater y colaboradores²⁰ proponen un ligante basado en una triazolidina funcionalizada con piridina, **L5**, el cual también es un carbeno mesoiónico, logrando elevados rendimientos en la reducción de la acetofenona.

En 2016, el grupo de investigación de Ibáñez²¹ propuso un complejo de imidazolilideno ferrocenil-benzofusionado, ligante **L6**, que se empleó para formar el complejo de rutenio correspondiente el cual es presentado como un pre-catalizador conmutable, que se define como aquél que es capaz de cambiar sus propiedades al ser sometido a cambios de luz, pH o procesos redox.²²

Este complejo se usó en la TH de seis derivados de acetofenona y una imina en donde se compararon dos procesos, uno en donde no realizaban ningún cambio al catalizador y otro en el que se oxidó al catalizador previo a su utilización. Los resultados mostraron que la actividad del catalizador disminuyó notablemente cuando se llevaba a cabo la oxidación, debido a que el cambio en el estado de oxidación da como resultado un cambio en la capacidad donadora de los ligantes, disminuyendo la densidad electrónica en el centro del

¹⁹ Vivancos, Á.; Segarra, C.; Albrecht, M. Mesoionic and Related Less Heteroatom-Stabilized N-Heterocyclic Carbene Complexes: Synthesis, Catalysis, and Other Applications. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 9493–9586. DOI:10.1021/acs.chemrev.8b00148.

²⁰ Sabater, S.; Müller-Bunz, H.; Albrecht, M. Carboxylate-Functionalized Mesoionic Carbene Precursors: Decarboxylation, Ruthenium Bonding, and Catalytic Activity in Hydrogen Transfer Reactions. *Organometallics* **2016**, *35*, 2256–2266. DOI: 10.1021/acs.organomet.6b00322.

²¹ Ibáñez, S.; Poyatos, M.; Peris, E. A Ferrocenyl-Benzo-Fused Imidazolylidene Complex of Ruthenium as Redox-Switchable Catalyst for the Transfer Hydrogenation of Ketones and Imines. *ChemCatChem* **2016**, *8*, 3790–3795. DOI: 10.1002/cctc.201601025.

²² Blanco, V.; Leigh, D. A.; Marcos, V. Artificial Switchable Catalysts. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 5341–5370. DOI: 10.1039/C5CS00096C.

metal. Excepto para el caso de la imina, en donde el rendimiento se mantuvo muy cercano al experimento sin oxidar al catalizador. Esto es un hallazgo relevante ya que indica que el complejo oxidado mantiene su actividad catalítica para reducir iminas, mientras que la disminuye en la reducción de cetonas, por lo que el sistema podría usarse para realizar una hidrogenación selectiva en compuestos que contengan ambos grupos funcionales.

Por otra parte, si bien los complejos del tipo $[\text{RuL}(p\text{-cym})\text{Cl}_2]$ son los más estudiados en la literatura, no son los únicos. Por ejemplo, en la **Figura 8** se presenta un complejo del tipo $[\text{RuL}(\text{pyr})_2\text{Cp}]\text{PF}_6$ propuesto por Mai & Nikonov en 2016.²³

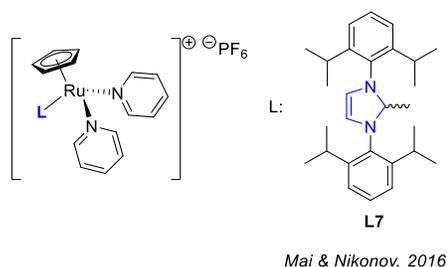


Figura 8. Ligante monodentado NHC en complejo del tipo $[\text{RuL}(\text{pyr})_2\text{Cp}]\text{PF}_6$.

En este complejo, usan el ligante **L7** que es una 4-imidazolona sustituida en ambos átomos de nitrógeno por 1,3-diisopropilbenceno. Este complejo se usó para la hidrogenación por transferencia de catorce nitrilos, doce ésteres, nueve iminas, ocho olefinas y siete heterociclos aromáticos, obteniendo rendimientos mayores al 50%.

²³ Mai, V. H.; Nikonov, G. I. Transfer Hydrogenation of Nitriles, Olefins, and N-Heterocycles Catalyzed by an N-Heterocyclic Carbene-Supported Half-Sandwich Complex of Ruthenium. *Organometallics* **2016**, *35*, 943–DOI: 10.1021/acs.organomet.5b00967.

2.1.2 Bidentados

Otro de los ligantes NHC más comunes son los bidentados, formados por dos *N*-heterociclos, o por una combinación de un esqueleto NHC sustituido con un fragmento que se pueda coordinar al metal.

En la **Figura 9** podemos ver algunos de los ligantes NHC bidentados más representativos. Cabe destacar que estos ligantes forman complejos del tipo $[\text{RuL}(p\text{-cym})\text{Cl}]\text{X}$ (a excepción de los ligantes **L12** y **L13**) en donde X representa el anión correspondiente al complejo, que para estos ligantes es OTf^- , BF_4^- o PF_6^- , y L representa al ligante bidentado.

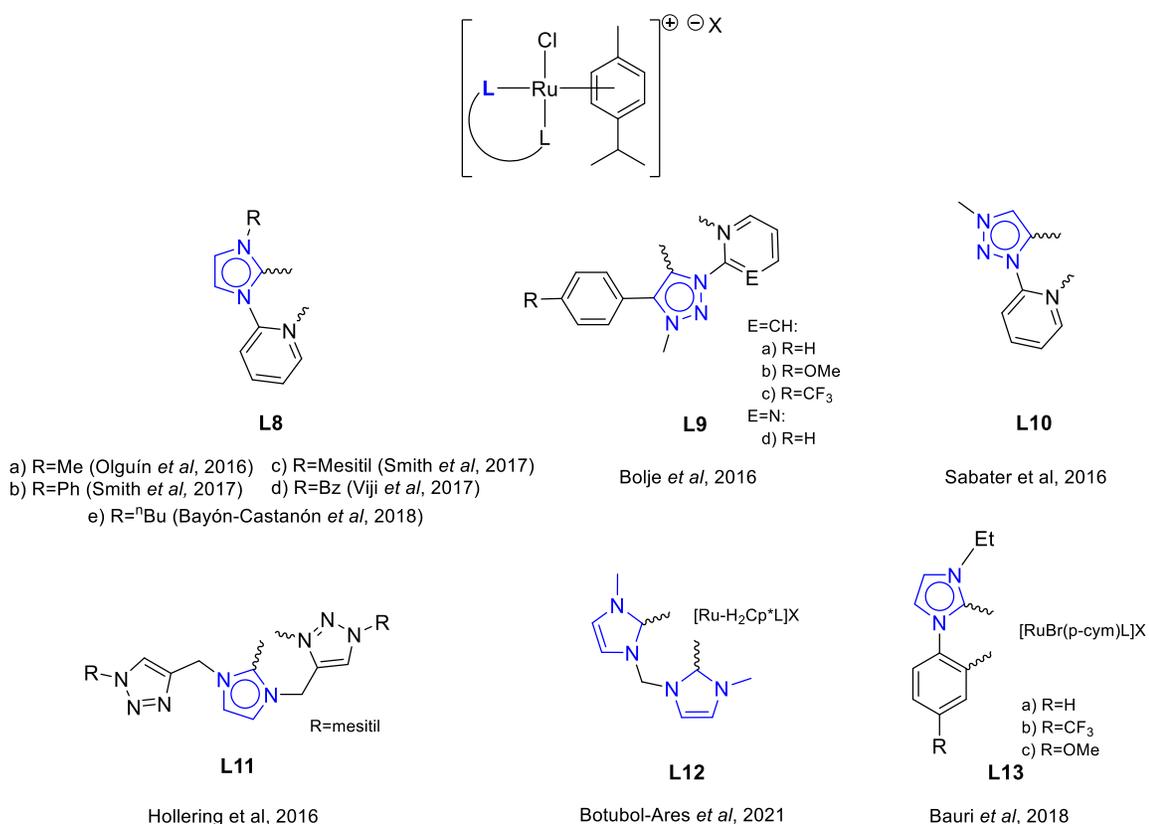


Figura 9. Ligantes NHC bidentados en diversos complejos de Ru(II) empleados en la TH.

El esqueleto del ligante **L8** (**Figura 9**) ha sido modificado por varios autores que han cambiado la naturaleza del grupo R para después ser usados en complejos para la reducción de cetonas. Hey y colaboradores¹⁵ realizan una reseña de las contribuciones de varios autores que emplearon este ligante modelo. Por ejemplo, el ligante **L8a**²⁴ se utilizó solamente en la reducción de la benzofenona. Por otro lado, los ligantes **L8b** y **L8c** propuestos por Smith *et al*, en 2017²⁵ fueron probados únicamente en la reducción de la acetofenona, en donde el ligante **L8c** condujo a mejores conversiones que el **L8b**, lo cual está relacionado con el cambio del sustituyente fenilo por uno más voluminoso como el mesitilo, mejorando notablemente el proceso catalítico.

Por su parte, el complejo preparado con el ligante **L8d** establecido por Viji y colaboradores²⁶ se usó en la reducción de seis derivados de acetofenona. Adicionalmente, Bayón-Castañón y colaboradores²⁷ proponen incluir un grupo *n*-butilo como ramificación, **L8e**, y así obtener un nuevo complejo que se usó en la reducción de la acetofenona obteniendo resultados similares.

²⁴ Olguín, J.; Díaz-Fernández, M.; de la Cruz-Cruz, J. I.; Paz-Sandoval, M. A. Mixed Heteropentadienyl and N-Heterocyclic Carbene Ruthenium(II) Complexes: Synthesis and Transfer Hydrogenation Catalysis. *J. Organomet. Chem.* **2016**, *824*, 33–41. DOI: 10.1016/j.jorganchem.2016.09.031.

²⁵ Smith, I. G.; Zgrabik, J. C.; Gutauskas, A. C.; Gray, D. L.; Domski, G. J. Synthesis, Characterization, and Catalytic Behavior of Mono- and Bimetallic Ruthenium(II) and Iridium(III) Complexes Supported by Pyridine-Functionalized N-Heterocyclic Carbene Ligands. *Inorg. Chem. Commun.* **2017**, *81*, 27–32. DOI:10.1016/j.inoche.2017.04.022.

²⁶ Viji, M.; Tyagi, N.; Naithani, N.; Ramaiah, D. Aryl Appended Neutral and Cationic Half-Sandwich Ruthenium(II)-NHC Complexes: Synthesis, Characterisation and Catalytic Applications. *New J. Chem.* **2017**, *41*, 12736–12745. DOI: 10.1039/c7nj02822a.

²⁷ Bayón Castañón, E.; Kaposi, M.; Reich, R. M.; Kühn, F. E. Water-Soluble Transition Metal Complexes of Ruthenium(II), Osmium(II), Rhodium(III) and Iridium(III) with Chelating N-Heterocyclic Carbene Ligands in Hydrogenation and Transfer Hydrogenation Catalysis. *Dalt. Trans.* **2018**, *47* (7), 2318–2329. DOI:10.1039/c7dt04684g.

Respecto al compuesto **L9**, se muestra una triazolidina funcionalizada con piridina o pirimidina y benceno.²⁸ Todos estos ligantes (**L9a-d**) condujeron a complejos de Ru(II) empleados en la reducción del benzaldehído, acetofenona, benzofenona, ciclohexanona, ciclooctano, *N*-bencilidenanilina y nitrobenzoceno con conversiones altas. De igual forma, se exploraron otros sustratos como el metilestireno y el estilbeno, en donde las conversiones disminuyeron.

De igual forma, el ligante **L10** planteado por Sabater y colaboradores en 2016²⁰ está formado por una triazolidina funcionalizada con piridina, tratándose de un carbeno mesoiónico, sin embargo este ligante condujo a bajas conversiones en la reducción de tres derivados de acetofenona. Por otra parte, el compuesto **L11** contiene en su estructura una parte imidazolidina y otra triazolidina²⁹ formando un ligante bidentado que se coordina al metal a través del carbeno de la imidazolidina y a través del *N* de la triazolidina, el complejo formado se usó en la hidrogenación por transferencia de la acetofenona, logrando conversiones aceptables.

Posteriormente, los ligantes **L12** y **L13** no siguen la estructura general del complejo mostrado en la **Figura 9**, sino que siguen la fórmula $[\text{Ru-H}_2\text{Cp}^*\text{L}]\text{X}$ y $[\text{RuBr}(p\text{-cym})]\text{L}\text{X}$, respectivamente. Uno de los ligantes más recientes es el compuesto **L12** que consiste en dos ciclos imidazol coordinados al metal a través del carbeno.³⁰

²⁸ Bolje, A.; Hohloch, S.; Košmrlj, J.; Sarkar, B. RuII, IrIII and OsII Mesoionic Carbene Complexes: Efficient Catalysts for Transfer Hydrogenation of Selected Functionalities. *Dalt. Trans.* **2016**, *45*, 15983–15993. DOI:10.1039/c6dt01324d.

²⁹ Hollering, M.; Albrecht, M.; Kühn, F. E. Bonding and Catalytic Application of Ruthenium N-Heterocyclic Carbene Complexes Featuring Triazole, Triazolylidene, and Imidazolylidene Ligands. *Organometallics* **2016**, *35*, 2980–2986. DOI: 10.1021/acs.organomet.6b00504.

³⁰ Botubol-Ares, J. M.; Cerdón-Ouahabi, S.; Moutaoukil, Z.; Collado, I. G.; Jiménez-Tenorio, M.; Puerta, M. C.; Valerga, P. Methylene-Linked Bis-NHC Half-Sandwich Ruthenium Complexes: Binding of Small Molecules and Catalysis toward Ketone Transfer Hydrogenation. *Organometallics* **2021**, *40*, 792–803. DOI:10.1021/acs.organomet.1c00045.

Finalmente, Bauri y colaboradores en 2018¹² propusieron una pequeña familia de ligantes **L13** que incluyen una imidazolidina *N*-funcionalizada con un anillo bencénico sustituido. Primeramente, realizaron pruebas con acetofenona, siendo el complejo con el ligante **L13c** el que obtuvo mejores resultados, por lo que se estudió el alcance de este sistema aplicándolo a 15 cetonas distintas. Por otro lado, se realizó la reducción de la *N*-bencilidenanilina, en este caso el ligante **L13a** brindó mejores resultados por lo que se decidió extender su estudio en 12 iminas más, logrando altos rendimientos.

2.1.3 Polidentados

Continuando con los ligantes NHC, existen también ligantes polidentados que han tenido gran relevancia en los últimos años, los cuales se presentan a continuación en la **Figura 10**.

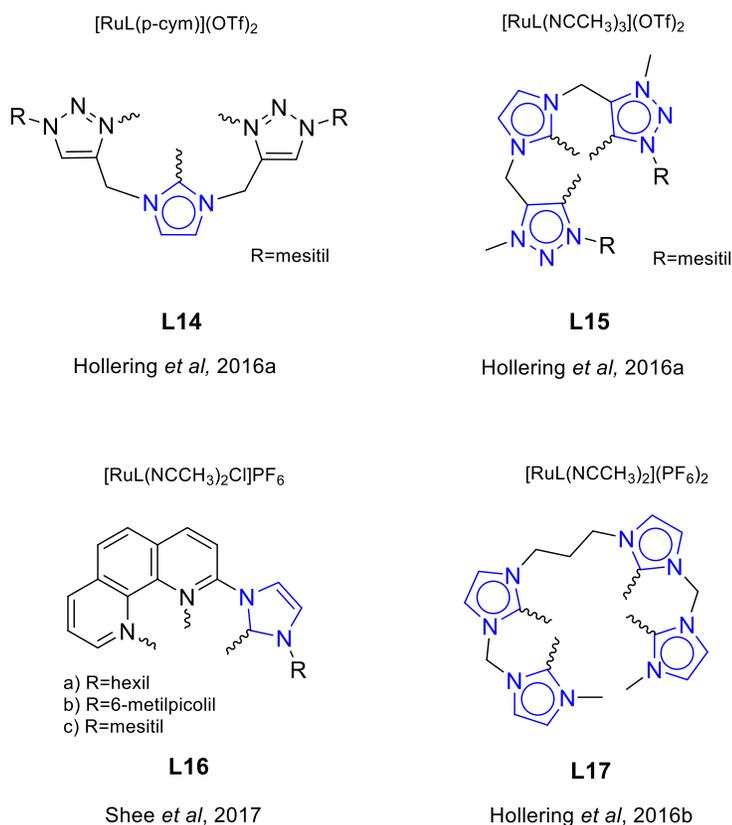


Figura 10. Ligantes NHC polidentados empleados en la hidrogenación por transferencia.

Los ligantes tridentados **L14** y **L15** presentados por Hollering y colaboradores²⁹ tienen en su estructura una imidazolidina funcionalizada con dos triazolidinas, solo que en el **L15** se presenta una combinación de NHC normales y anormales. En el caso del compuesto **L14**, las triazolidinas se coordinan al rutenio a través de los átomos de nitrógeno, mientras

que en el ligante **L15**, las triazolinas se unen al metal mediante el carbeno. Es importante mencionar que estos ligantes se han utilizado en distintos complejos, por ejemplo, el ligante **L14** se ha incorporado en el complejo $[\text{RuL}(p\text{-cym})](\text{OTf})_2$, mientras que el compuesto **L15** se encuentra en complejos con fórmula $[\text{RuL}(\text{NCCH}_3)_3](\text{OTf})_2$. Ambos complejos formados con los ligantes **L14** y **L15** fueron probados únicamente en la hidrogenación por transferencia de la acetofenona, en donde el complejo con **L15** brindó mejores conversiones notablemente, lo cual puede a que tiene un mayor efecto quelante y a una mayor densidad electrónica en el centro metálico.

De igual forma, el ligante **L16** es tridentado y consiste en un ciclo imidazol funcionalizado con 1,10-fenantrolina,³¹ el cual se coordina en complejos con fórmula $[\text{RuL}(\text{NCCH}_3)_2\text{Cl}]\text{PF}_6$. Este fue probado en tus tres versiones empleando los ligantes **L16a-c** en la reducción de la acetofenona, en donde la variante **L16a** brindó mejores resultados, lo cual puede deberse al grupo hexilo que, a pesar de ser menos voluminoso, imparte más densidad electrónica al centro metálico facilitando así la reacción, comprobando lo previamente dicho acerca de que los ligantes demasiado voluminosos pueden disminuir la efectividad de los complejos. Dados los buenos resultados, este complejo se probó en otras 22 cetonas, alcanzando altos rendimientos, a excepción del caso de las cetonas alifáticas.

Finalmente, el compuesto **L17** es un ligante NHC tetradentado³² que contiene en su estructura cuatro ciclos de imidazolinas que se coordinan al rutenio a través de los átomos de carbono, este ligante se emplea en el complejo de tipo $[\text{RuL}(\text{NCCH}_3)_2](\text{PF}_6)_2$, el cual se

³¹ Shee, S.; Paul, B.; Kundu, S. Counter Anion Controlled Reactivity Switch in Transfer Hydrogenation: A Case Study between Ketones and Nitroarenes. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 1705–1710. DOI:10.1002/slct.201601929.

³² Hollering, M.; Weiss, D. T.; Bitzer, M. J.; Jandl, C.; Kühn, F. E. Controlling Coordination Geometries: Ru-Carbene Complexes with Tetra-NHC Ligands. *Inorg. Chem.* **2016**, *55*, 6010–6017. DOI:10.1021/acs.inorgchem.6b00509.

utilizó solamente para la reducción de la acetofenona logrando altos valores de TOF y conversiones.

2.2 Ligantes bidentados [N,N], [N,P] y [N,O]

2.2.1 Ligantes [N,N]

Sin duda alguna, los ligantes bidentados [N,N] son unos de los más empleados en complejos de rutenio(II) para la hidrogenación por transferencia de diversos grupos funcionales, esto se debe a que los ligantes que contienen nitrógeno son neutros, capaces de donar un par de electrones y se comportan principalmente como ligantes σ -donadores, estabilizados por un orbital molecular de enlace que se da entre el par de electrones y un orbital d vacío del metal. No obstante, dependiendo del caso algunos ligantes pueden ser también π -aceptores débiles, como en el caso de la piridina.¹⁴

En primer lugar, se encuentran los más comunes que siguen una fórmula general $[\text{RuL}(p\text{-cym})\text{Cl}]\text{Cl}$, los cuales fueron preparados a partir $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimeno})]_2$ en donde L representa a un ligante bidentado [N,N], como se observa en la **Figura 11**.

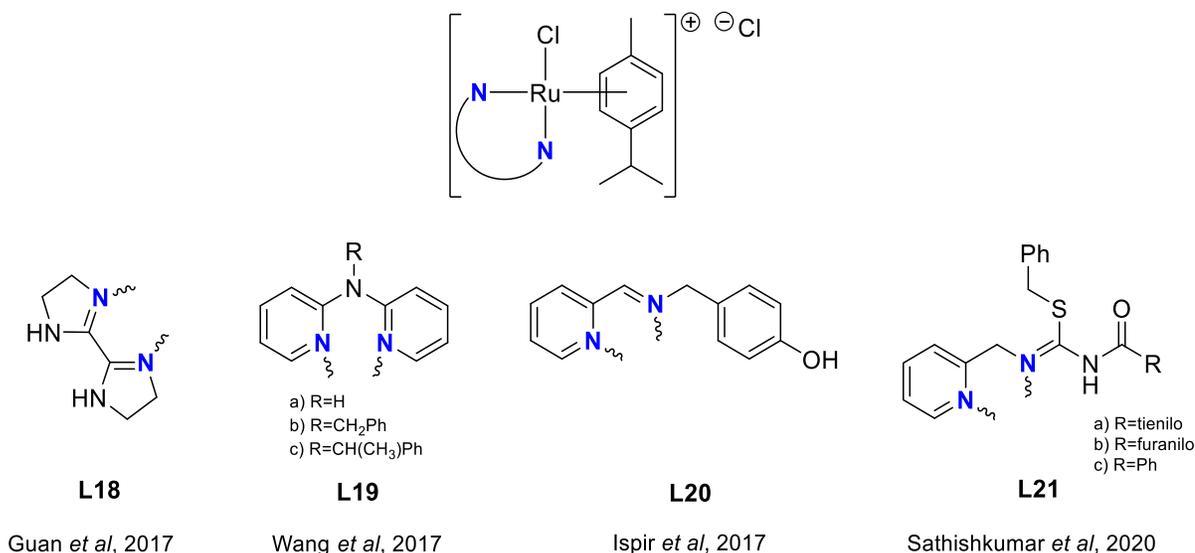


Figura 11. Ligantes bidentados [N,N] con fórmula [RuL(p-cym)Cl]Cl empleados en la TH.

Guan y colaboradores³³ propusieron en 2017 el ligante **L18** que está formado por dos imidazolinias, el cual se empleó para generar el complejo de coordinación correspondiente y así lograr la deshidrogenación catalítica del ácido fórmico para generar gas hidrógeno (H₂) y dióxido de carbono con altos rendimientos y valores de TOF y TON.

Por otro lado, el ligante **L19** se trata de dos piridinas enlazadas a través de un átomo de nitrógeno,³⁴ el cual se usó en el complejo de rutenio(II) para llevar a cabo la hidrogenación por transferencia del ácido levulínico y formar la γ -valerolactona, proceso en el cual el ligante **L19c** formó el complejo más eficiente, además de poder ser reciclado hasta seis veces, lo cual puede atribuirse a que tiene el grupo R más voluminoso. Cabe mencionar que los autores

³³ Guan, C.; Zhang, D. D.; Pan, Y.; Iguchi, M.; Ajitha, M. J.; Hu, J.; Li, H.; Yao, C.; Huang, M. H.; Min, S.; Zheng, J.; Himeda, Y.; Kawanami, H.; Huang, K. W. Dehydrogenation of Formic Acid Catalyzed by a Ruthenium Complex with an N,N'-Diimine Ligand. *Inorg. Chem.* **2017**, *56*, 438–445. DOI:10.1021/acs.inorgchem.6b02334.

³⁴ Wang, S.; Dorcet, V.; Roisnel, T.; Bruneau, C.; Fischmeister, C. Ruthenium and Iridium Dipyrindylamine Catalysts for the Efficient Synthesis of γ -Valerolactone by Transfer Hydrogenation of Levulinic Acid. *Organometallics* **2017**, *36*, 708–713. DOI: 10.1021/acs.organomet.6b00895.

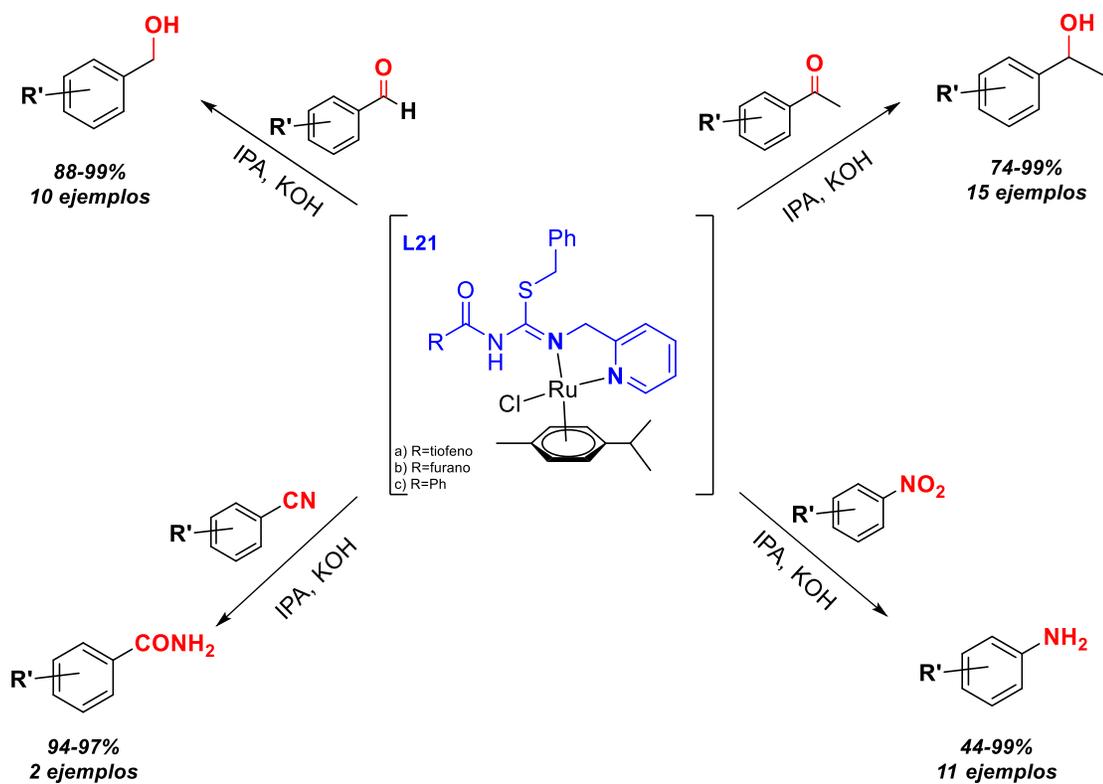
también realizaron complejos de Ir(II) en donde ocurrió lo opuesto, el complejo con el ligante más robusto fue el menos eficiente.

Otro ligante es el compuesto **L20** propuesto por Ispir y colaboradores³⁵ en 2017, en el que se tiene nuevamente un fragmento piridina sustituido con un fragmento imina; el complejo generado a partir de este ligante se probó solo en la reducción de la acetofenona, en donde no logró resultados sobresalientes, no obstante, cabe destacar que la versión heterogénea del sistema con este complejo alcanzó mejores conversiones en menor tiempo.

Para concluir, en 2020 el grupo de investigación de Sathishkumar³⁶ presentó los ligantes **L21**, que están basados en derivados de aciltiourea, los cuales presentan distintos modos de coordinación y tienen una gran capacidad para poderse ajustar el entorno electrónico, lo que conlleva al control de la estereoselectividad, regioselectividad y reactividad. Además de ser muy interesantes, estos tres ligantes, **L21a-c**, generaron complejos altamente eficientes en la hidrogenación por transferencia de aldehídos, cetonas, alquenos y nitrocompuestos (**Esquema 1**), además de presentar regioselectividad mayoritariamente hacía los aldehídos. Por lo que los catalizadores con estos ligantes bidentados pueden usarse para la TH selectiva de aldehídos incluso en presencia de cetonas, nitrocompuestos y alquenos.

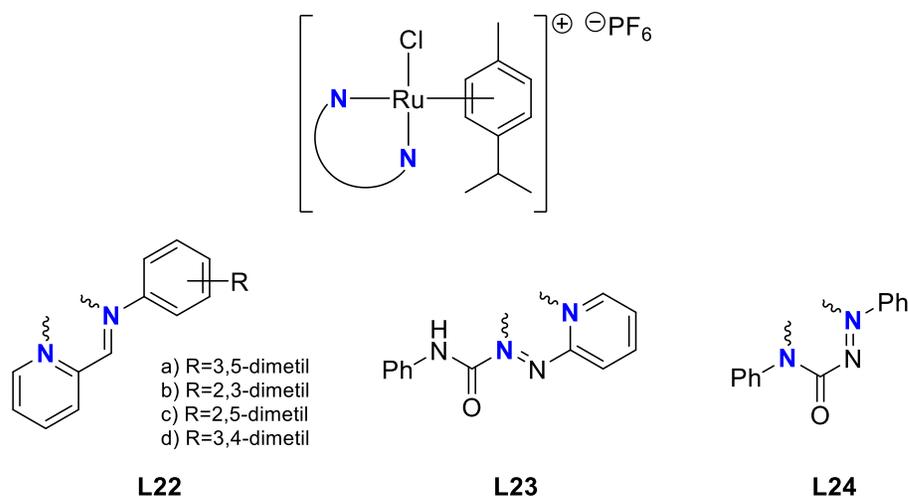
³⁵ Ispir, E.; Sahin, E.; Ikiz, M.; Aktas, A. Comparative Transfer Hydrogenation Performance of Homogeneous and Heterogeneous Ruthenium (II) Catalysts Derived from a Schiff Base Ligand. *J. Organomet. Chem.* **2017**, *830*, 188–195. DOI: 10.1016/j.jorganchem.2016.12.027.

³⁶ Sathishkumar, P. N.; Prabha, P. S.; Bhuvanesh, N. S. P.; Karvembu, R. Tuning Acylthiourea Ligands in Ru(II) Catalysts for Altering the Reactivity and Chemoselectivity of Transfer Hydrogenation Reactions, and Synthesis of 3-Isopropoxy-1H-Indole through a New Synthetic Approach. *J. Organomet. Chem.* **2020**, *908*, 121087. DOI: 10.1016/j.jorganchem.2019.121087



Esquema 1. Aplicaciones del complejo preparado con el ligante L21.

Continuando con los ligantes $[N,N]$ bidentados, existen otros que siguen una fórmula similar a la anterior, simplemente con un distinto contraión: $[\text{RuL}(p\text{-cym})\text{Cl}]\text{PF}_6$, los cuales igualmente usan $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimen})]_2$ como fuente de Ru(II) como se muestra en la **Figura 12**.



Gichumbi *et al*, 2016

Sommer *et al*, 2016

Figura 12. Ligantes bidentados [N,N] con fórmula $[RuL(p-cym)Cl]PF_6$ empleados en la TH.

Para el caso del ligante **L22** se trata de una imina funcionalizada con benceno y piridina en donde el nitrógeno de la imina y la piridina se coordinan al centro metálico, dichos ligantes fueron propuesto por Gichumbi y colaboradores,³⁷ quienes los probaron en la hidrogenación por transferencia de hasta seis cetonas, en donde se observó que las cetonas alifáticas cíclicas dieron conversiones más altas que las acíclicas, lo cual puede atribuirse al impedimento estérico respecto al carbonilo.

Con relación a los ligantes **L23** y **L24**, estos se basan en azocarboxamidas funcionalizadas con grupos 2-piridilo y fenilo para generar los complejos de rutenio correspondientes.³⁸ Es importante destacar que los autores presentan al complejo generado

³⁷ Gichumbi, J. M.; Friedrich, H. B.; Omondi, B. Application of Arene Ruthenium(II) Complexes with Pyridine-2-Carboxaldimine Ligands in the Transfer Hydrogenation of Ketones. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2016**, *416*, 29–38. DOI: 10.1016/j.molcata.2016.02.012.

³⁸ Sommer, M. G.; Marinova, S.; Krafft, M. J.; Urankar, D.; Schweinfurth, D.; Bubrin, M.; Košmrlj, J.; Sarkar, B. Ruthenium Azocarboxamide Half-Sandwich Complexes: Influence of the Coordination Mode on the Electronic Structure and Activity in Base-Free Transfer Hydrogenation Catalysis. *Organometallics* **2016**, *35*, 2840–2849. DOI: 10.1021/acs.organomet.6b00424.

por el compuesto **L24** como uno neutro, es decir, no tiene contraión. Ambos fueron probados en la reducción de la benzofenona en donde el complejo con el **L24** brindó mejores resultados, por lo que fue empleado en la reducción de cuatro derivados de acetofenona.

De igual forma, hay otro tipo de complejos que tienen fórmula $[RuL(Ph)Cl]Cl$ (véase la **Figura 13**) en el que ahora se usa el benceno como ligante en lugar del típico *p*-cimeno.

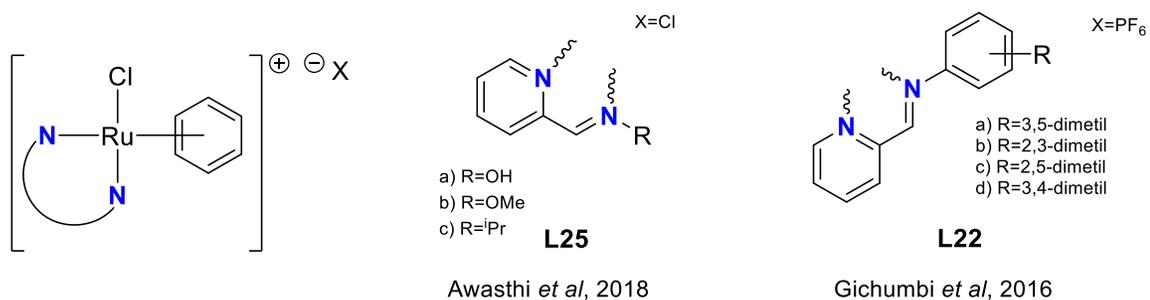


Figura 13. Ligantes bidentados $[N,N]$ con fórmula $[RuL(Ph)Cl]Cl$ empleados en la TH.

Respecto al ligante **L25**, se trata de una serie de ligantes sugeridos por Awasthi y colaboradores en 2018⁸ en la que se presenta una imina funcionalizada con distintos grupos funcionales **L25a-c**. Los complejos generados con estos ligantes se emplearon en la deshidrogenación catalítica de la hidrazina, los cuales obtuvieron buenos resultados, siendo el complejo generado por el ligante **L25a** el más eficiente, lo cual puede deberse a la presencia del grupo OH, que en presencia de una base el grupo prótico N-OH se desprotona y estabiliza una especie de rutenio mono catiónica coordinada con hidrazina. Adicionalmente, dicho complejo se probó en la TH de 13 nitrocompuestos usando hidrazina como donador de hidrógeno, obteniendo excelentes conversiones y rendimientos.

Por otro lado, se emplea nuevamente el compuesto **L22**, pero en un complejo distinto presentado por los mismos autores.³⁷ Este complejo (con PF_6 como contraión) también se

usó en la TH de la ciclohexanona con conversiones destacadas, por lo que se decidió emplear el complejo generado por el ligante **L22d** en distintas cetonas, tanto cíclicas como lineales, obteniendo mejores conversiones en las lineales.

Para concluir con los ligantes bidentados $[N,N]$, es importante destacar el trabajo de Giboulot y colaboradores,³⁹ quienes proponen el uso de ligantes conocidos y accesibles, como **L26** y **L27**, para generar el complejo de Ru(II) mostrado en la **Figura 14**. Los catalizadores generados a partir de estos complejos se usaron solo en la TH de acetofenona empleando distintas bases, en donde se observó que las mejores bases fueron KOH y NaO^tPr.

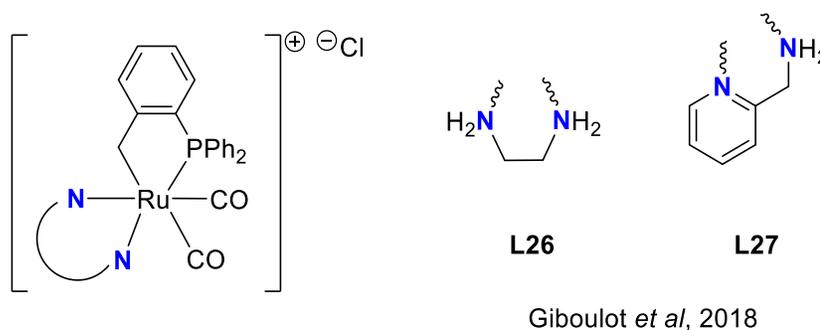


Figura 14. Ligantes bidentados $[N,N]$ utilizados en TH de cetonas.

2.2.2 Ligantes $[N,P]$

Por lo que se refiere a ligantes bidentados $[N,P]$, si bien no han sido ampliamente estudiados en los últimos años como otros tipos de ligantes, existen ejemplos novedosos e interesantes. Los ligantes $[N,P]$ combinan la presencia de dos átomos que tienen distintas propiedades al coordinarse al metal, por un lado, se sabe que el nitrógeno se comporta

³⁹ Giboulot, S.; Baldino, S.; Ballico, M.; Nedden, H. G.; Zuccaccia, D.; Baratta, W. Cyclometalated Dicarboxyl Ruthenium Catalysts for Transfer Hydrogenation and Hydrogenation of Carbonyl Compounds. *Organometallics* **2018**, *37*, 2136–2146. DOI: 10.1021/acs.organomet.8b00267.

mayoritariamente como un σ -donador, mientras que el fósforo, además de ser un σ -donador, también se comporta como un π -aceptor, lo cual surge por el traslape entre los orbitales de antienlace de la unión P–C y los orbitales d llenos del metal, por lo que esta capacidad de π -aceptor depende principalmente de los sustituyentes de la fosfina, siendo más fuerte con sustituyentes arilo o fluoruro y más débil con sustituyentes alquilo.¹⁴

En la **Figura 15** se muestran algunos de los ligantes bidentado del tipo $[N,P]$ usados en los últimos años.

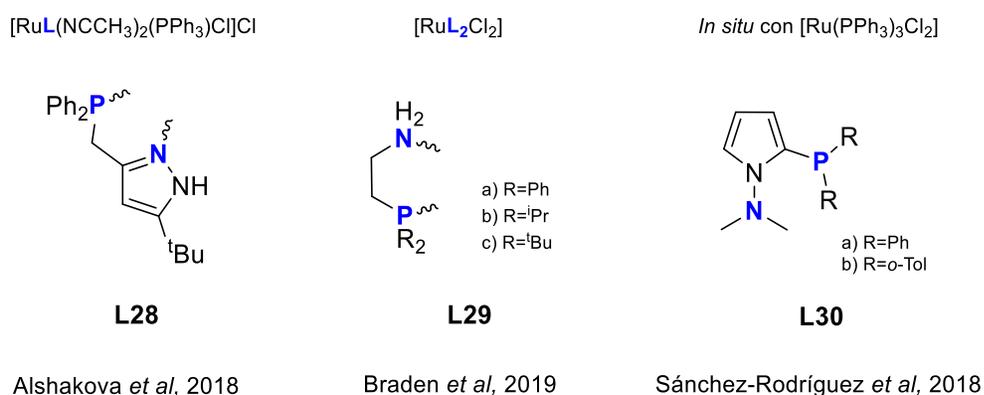
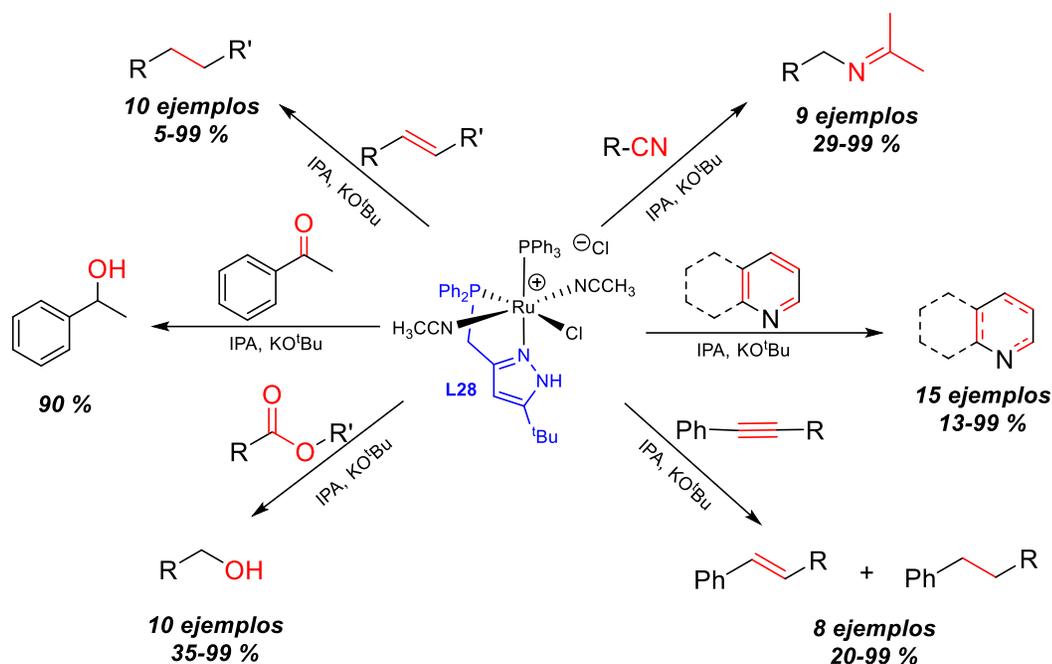


Figura 15. Ligantes bidentados $[N,P]$ empleados en la TH.

Comenzando con el trabajo de Alshakova y colaboradores,⁶ quienes presentan el compuesto **L28**, un ligante pirazol-fosfina, el cual se empleó para preparar el complejo con fórmula [RuL(NCCH₃)₂(PPh₃)Cl]Cl, para después utilizarse en la TH de diversos sustratos como acetofenona, nitrilos, alquenos, compuestos heterocíclicos, alquinos y ésteres, mostrando un amplio alcance del sistema catalítico como se muestra, de manera general, en el **Esquema 2**. Cabe destacar que en algunos casos no se observó reacción alguna, no obstante, los resultados brindados por este complejo fueron sobresalientes.



Esquema 2. Aplicaciones del complejo preparado con el **L28**.

Por otra parte, el ligante **L29** pertenece a una serie de ligantes comerciales y accesibles, que incluye variaciones en el átomo de fósforo, como los ligantes **L29a-c**.⁴⁰ Estos ligantes se ocuparon para sintetizar el complejo del tipo $[\text{RuL}_2\text{Cl}_2]$, los cuales se emplearon solo en la TH de acetofenona, siendo el ligante **L29a** el que brindó mejores resultados, se sugiere que esto se debe a los efectos electrónicos brindados por el anillo bencénico.

Finalmente, otro de los ligantes más interesantes desarrollados en los últimos años es el compuesto **L30**, un ligante pirrol-fosfina.⁴¹ Algo importante que se debe destacar en este trabajo es que se opta por la preparación del complejo de coordinación *in situ*, usando como

⁴⁰ Braden, D. J.; Cariou, R.; Shabaker, J. W.; Taylor, R. A. Rapid Transfer Hydrogenation of Acetophenone Using Ruthenium Catalysts Bearing Commercially Available and Readily Accessible Nitrogen and Phosphorous Donor Ligands. *Appl. Catal. A Gen.* **2019**, *570*, 367–375. DOI: 10.1016/j.apcata.2018.11.031.

⁴¹ Sánchez-Rodríguez, E. P.; Fragoso-Medina, A. J.; Ramírez-Meneses, E.; Gouyguou, M.; Ortega-Alfaro, M. C.; López-Cortés, J. G. [N,P]-Pyrrole-Phosphine Ligand: An Efficient and Robust Ligand for Ru-Catalyzed Transfer Hydrogenation Microwave-Assisted Reactions. *Catal. Commun.* **2018**, *115*, 49–54. DOI:10.1016/j.catcom.2018.07.009.

fuentes de rutenio(II) el $[\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2]$. Estos ligandos se emplearon en procesos de TH, comparando dos métodos distintos de calentamiento, térmico y microondas, siendo este último, el que ofreció mejores resultados. Una vez establecido esto, se comparó el desempeño catalítico de los complejos preparados con los ligandos **L30a** y **L30b** en la TH de acetofenona, en donde el ligando **L30a** brindó mejores conversiones, indicando que la presencia de los metilos en el *o*-tolueno no favorecieron la actividad catalítica del complejo. Por lo anterior, decidió usarse el complejo con **L30a** en la TH de 12 cetonas.

2.2.3 Ligandos [N,O]

Por último, para concluir el tema de los ligandos bidentados, se presenta otra de las familias de ligandos más comunes en los complejos de rutenio(II) empleados en la hidrogenación por transferencia, que es el grupo de ligandos tipo [N,O], los cuales brindan características únicas a los ligandos, dadas las distintas propiedades de los átomos N y O, influyendo de gran forma en las propiedades estereoelectrónicas del centro metálico. Por ejemplo, en el caso del O en complejos con metales de transición tardíos, la labilidad del enlace ligando O permite la disociación y reordenación reversible al metal. En otras palabras, la disociación del O en estos ligandos hemilábiles crea un sitio de coordinación, y a su vez, la blanda unión al metal puede dar lugar a la estabilización de alguna especie durante el ciclo catalítico.⁴²

⁴² Turki, T.; Guerfel, T.; Bouachir, F. Synthesis and Structure of Heterodifunctional N,O Ligands. *Comptes Rendus Chim.* **2009**, *12*, 521–526. DOI: 10.1016/j.crci.2008.06.009.

En primera instancia, en la **Figura 16** se muestran los ligandos utilizados en complejos del tipo $[RuL(p\text{-cym})Cl]$, en donde L representa un ligante bidentado $[N,O]$.

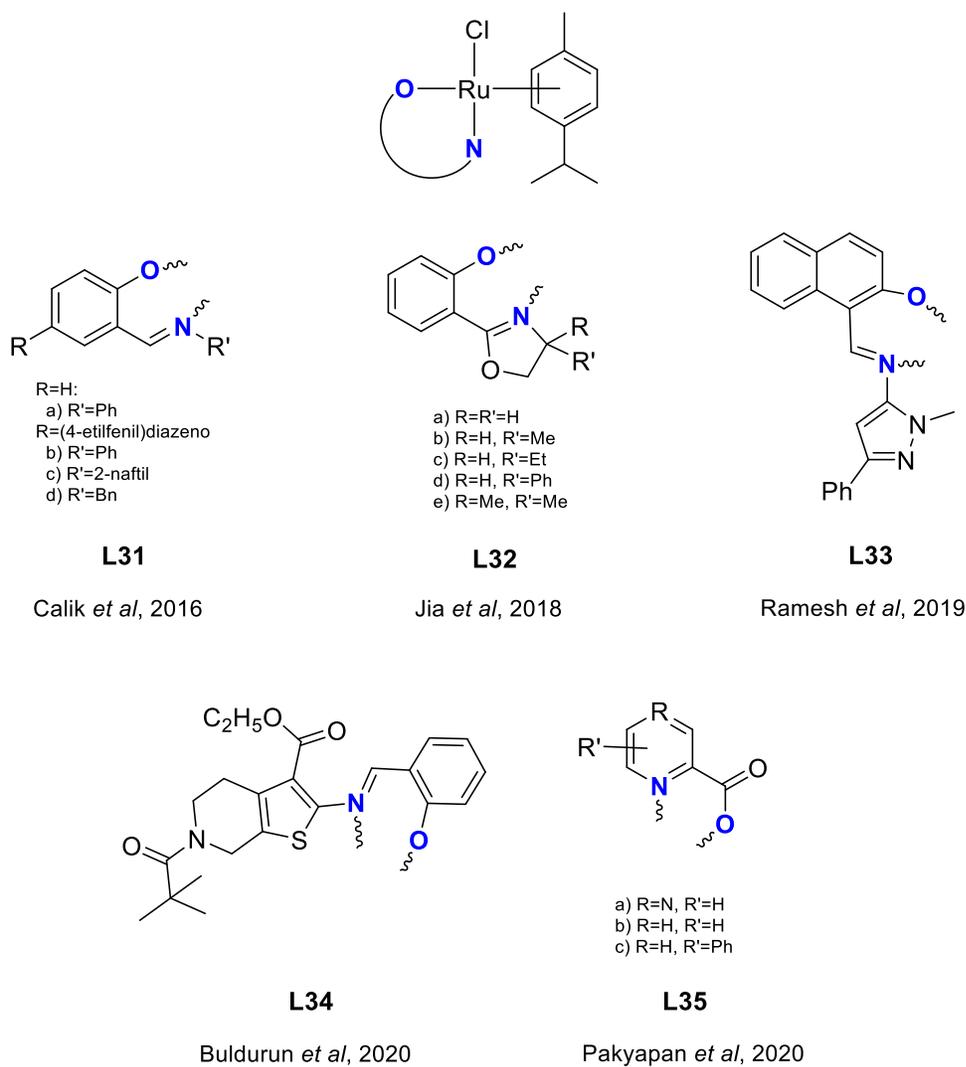


Figura 16. Ligandos $[N,O]$ utilizados en complejos de fórmula $[RuL(p\text{-cym})Cl]$ para reacciones de TH.

Por ejemplo, los ligantes **L31** propuestos por Çalik y su equipo⁴³ se caracterizan por ser bases de Schiff que incluyen en su estructura grupos azo. Estos ligantes se usaron para preparar los complejos correspondientes y se probaron en la reducción de la acetofenona, en donde el complejo generado por el ligante **L31b** dio mejores resultados, por lo que se usó en la hidrogenación por transferencia de 18 cetonas, aunque cabe destacar que, en el caso de cetonas estéricamente impedidas en la posición alifática de acetofenona, como 2-metil-1-fenilpropan-1-ona y propiofenona, se observó una notable disminución en la conversión.

Dos años más tarde, Jia y colaboradores⁴⁴ propusieron el ligante **L32** que tiene una estructura similar al anterior, sin embargo en este caso el átomo de nitrógeno se encuentra dentro de un ciclo, brindando nuevas propiedades a los complejos de Ru(II) generados. Estos se emplearon en la reducción del 4-bromonitrobenzono, como reacción modelo, en la que se obtuvieron mejores rendimientos con el complejo sintetizado con el ligante **L32b**, por lo que se realizó la TH de hasta 23 distintos nitroarenos, logrando rendimientos sobresalientes y mostrando selectividad al grupo nitro en presencia de grupos carbonilos. Cabe señalar que la presencia de sustituyentes en posición *orto* al grupo nitro disminuyó los rendimientos en comparación a los sustituyentes en posición *para*.

Con respecto al ligante **L33** se trata nuevamente de una base de Schiff, el cual se utilizó para preparar el complejo metálico y llevar a cabo la hidrogenación por transferencia

⁴³ Çalik, H. S.; Ispir, E.; Karabuga, Ş.; Aslantas, M. Ruthenium(II) Complexes of NO Ligands: Synthesis, Characterization and Application in Transfer Hydrogenation of Carbonyl Compounds. *J. Organomet. Chem.* **2015**, *801*, 122–129. DOI: 10.1016/j.jorganchem.2015.10.028.

⁴⁴ Jia, W. G.; Ling, S.; Zhang, H. N.; Sheng, E. H.; Lee, R. Half-Sandwich Ruthenium Phenolate-Oxazoline Complexes: Experimental and Theoretical Studies in Catalytic Transfer Hydrogenation of Nitroarene. *Organometallics* **2018**, *37*, 40–47. DOI: 10.1021/acs.organomet.7b00721.

de hasta 13 cetonas,⁴⁵ obteniendo altas conversiones, además de ser selectivo al grupo carbonilo en presencia de grupos nitro. También, se observó que los sustratos con sustituyentes donadores de densidad electrónica tuvieron una ligera disminución en la conversión.

De igual forma, en años más recientes se han investigado más ligantes [N,O], tal es el caso del ligante **L34**, el cual se empleó en la reducción de cinco cetonas, sin embargo, este complejo no brindó tan buenos resultados, lo cual puede ser causado por la labilidad del enlace entre el rutenio y el oxígeno que proviene de un grupo OH del fenol.⁴⁶

También, los ligantes **L35**, propuestos por Pakyapan y colaboradores⁴⁷ en 2020, fueron probados únicamente en la hidrogenación por transferencia de la 4-cloroacetofenona, siendo el complejo generado por el ligante **L35c** el más efectivo de los tres, aunque ninguno de ellos fue elegido para explorar el alcance del sistema catalítico, pero sí sus versiones con Ir(II), pues éstas brindaron mejores rendimientos.

En segunda instancia, en la **Figura 17** se presentan otros ligantes [N,O] que forman complejos de Ru(II) de distinta fórmula al esquema anterior.

⁴⁵ Ramesh, M.; Venkatachalam, G. Half-Sandwich (H6-p-Cymene) Ruthenium(II) Complexes Bearing 5-Amino-1-Methyl-3-Phenylpyrazole Schiff Base Ligands: Synthesis, Structure and Catalytic Transfer Hydrogenation of Ketones. *J. Organomet. Chem.* **2019**, *880*, 47–55. DOI: 10.1016/j.jorganchem.2018.10.029.

⁴⁶ Buldurun, K.; Özdemir, M. Ruthenium(II) Complexes with Pyridine-Based Schiff Base Ligands: Synthesis, Structural Characterization and Catalytic Hydrogenation of Ketones. *J. Mol. Struct.* **2020**, *1202*, 1–6. DOI:10.1016/j.molstruc.2019.127266.

⁴⁷ Pakyapan, B.; Kavukcu, S. B.; Şahin, Z. S.; Türkmen, H. Synthesis and Catalytic Applications of Ru and Ir Complexes Containing N,O-Chelating Ligand. *J. Organomet. Chem.* **2020**, 925. DOI:10.1016/j.jorganchem.2020.121486.

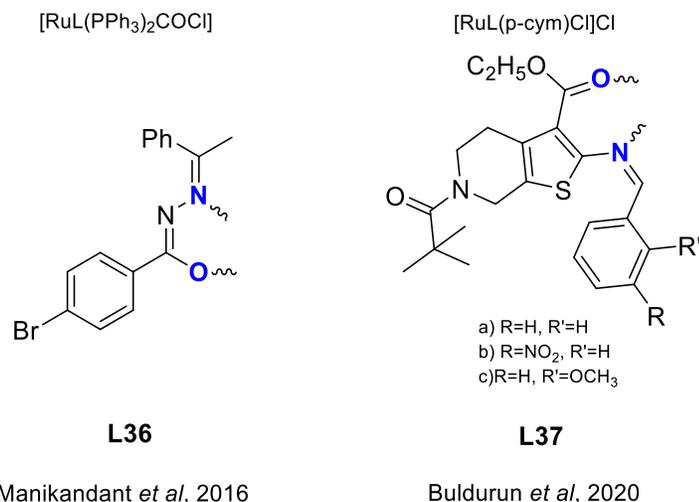


Figura 17. Ligantes [N,O] empleados en la TH de cetonas.

El primero de ellos es un ligante bidentado tipo benzhidrazona⁴⁸ **L36**, empleado en un complejo con fórmula [RuL(PPh₃)₂COCl]. Dicho complejo se empleó en la reducción de 18 cetonas, tanto cíclicas como lineales, obteniendo excelentes resultados, a excepción del caso de la isopropilacetona. Adicionalmente, se observó que en los casos donde el grupo carbonilo está más deficiente en electrones, como en el 4-nitro, 4-bromo, 4-cloro y 4-flúor acetofenona, la reacción de TH se acelera al reducir la densidad electrónica en el enlace C=O y, por lo tanto, proporciona excelentes conversiones.

Para el caso del ligante **L37**, usado en un complejo de fórmula [RuL(*p*-cym)Cl]Cl, se logró la reducción de la acetofenona, siendo el complejo con el ligante **L37a** el más eficiente, no obstante, cuando se evaluaron en la reducción de la benzofenona, los complejos preparados con los ligantes **L37b** y **L37c** alcanzaron rendimientos ligeramente más altos que

⁴⁸ Manikandan, T. S.; Saranya, S.; Ramesh, R. Synthesis and Catalytic Evaluation of Ruthenium(II) Benzhydrazone Complex in Transfer Hydrogenation of Ketones. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3764–3769. DOI:10.1016/j.tetlet.2016.07.020.

con el **L37a**, sin embargo, todos los complejos mostraron buenos rendimientos en la TH de cinco cetonas.⁴⁶

Finalmente, en la **Figura 18** se presentan ligantes bidentados $[N,O]$ usados en complejos bimetálicos de Ru(II) que siguen la fórmula $[(Ru(p\text{-cym})Cl)_2L]$, donde L es el ligante $[N,O]$ en donde se unen ambos centros metálicos. Cabe destacar que los complejos bimetálicos son más estables y presentan dos centros metálicos, en donde se puede llevar a cabo la hidrogenación por transferencia en ambos sitios de coordinación, siendo este el papel principal del segundo centro de Ru(II).

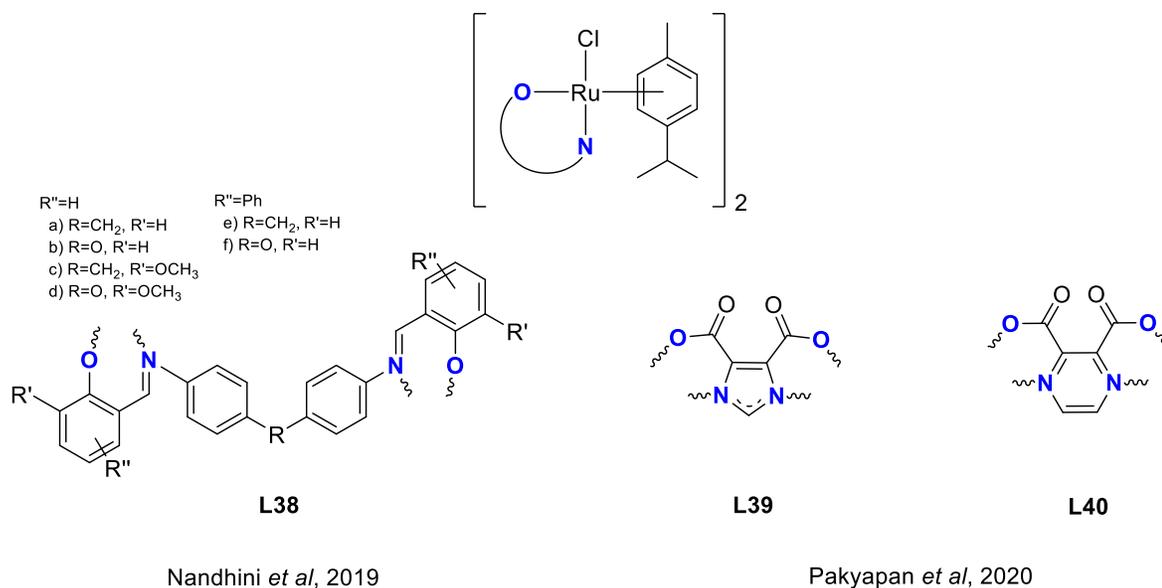
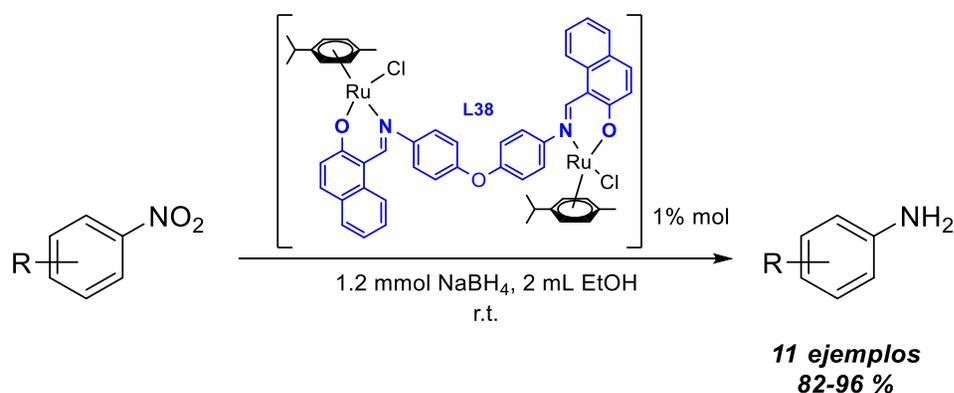


Figura 18. Ligantes $[N,O]$ empleados en complejos bimetálicos de Ru(II).

El primer ejemplo es propuesto por Nandhini y colaboradores⁴⁹ en 2019, el cual incluye seis ligantes, **L38a-f**, que contienen en su estructura dos sitios de unión $[N,O]$ para

⁴⁹ Nandhini, R.; Krishnamoorthy, B. S.; Venkatachalam, G. Binuclear Half-Sandwich Ruthenium(II) Schiff Base Complexes: Synthesis, Characterization, DFT Study and Catalytic Activity for the Reduction of Nitroarenes. *J. Organomet. Chem.* **2019**, *903*, 120984. DOI: 10.1016/j.jorganchem.2019.120984.

formar los complejos binucleares correspondientes. Estos complejos fueron probados en la reducción del *p*-cloronitrobenceno, siendo el complejo que contiene el ligante **L38f** el más eficiente, por lo que se probó en 11 nitrocompuestos con rendimientos destacados, sin embargo, no se observó selectividad al grupo nitro, ya que en presencia de un grupo nitro y un carbonilo, ambos fueron reducidos. Cabe señalar que usaron NaBH₄ como agente reductor en presencia de EtOH como disolvente, como se muestra en el **Esquema 3**.



Esquema 3. Reducción de nitroarenos empleando el complejo dinuclear con el L38.

Igualmente, los ligantes **L39** y **L40** fueron usados para preparar complejos bimetalicos de rutenio(II) y posteriormente se emplearon en la hidrogenación por transferencia de la *p*-cloroacetofenona, no obstante, las conversiones no fueron tan buenas como se esperaba, lo cual puede estar relacionado con la poca solubilidad de estos complejos incluso en disolventes muy polares.⁴⁷

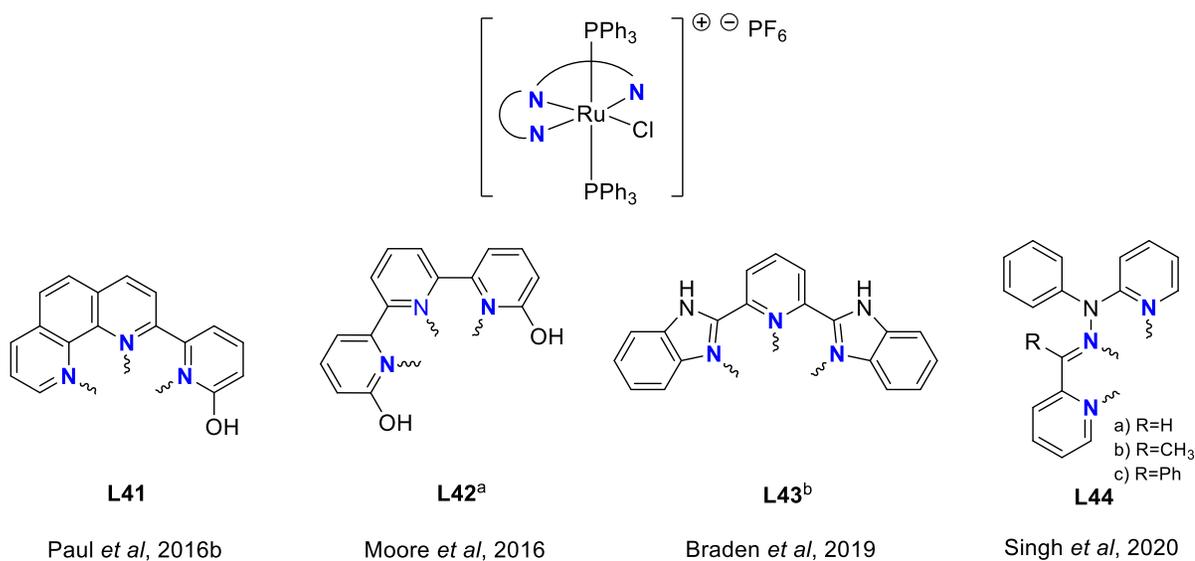
En conclusión, comparando los ligantes **L21** (*N,N*), **L28** (*N,P*) y **L38** (*N,O*) se observa una posible tendencia en donde los ligantes [*N,N*] brindan mejores rendimientos, seguido de los ligantes [*N,P*] y finalmente los [*N,O*].

2.3 Ligantes tridentados [N,N,N] y [N,N,P]

Sin duda alguna, los ligantes tridentados son de los más empleados en complejos de rutenio para la hidrogenación por transferencia debido a su robustez y versatilidad. A continuación, se presentan los ligantes [N,N,N] y [N,N,P] más usados en procesos de hidrogenación en los últimos años.

2.3.1 Ligantes [N,N,N]

En años recientes, los ligantes tridentados del tipo [N,N,N] han sido ampliamente estudiados, como se muestra a continuación en los siguientes esquemas. Comenzando con los ligantes utilizados en complejos metálicos de fórmula $[\text{RuL}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}]\text{PF}_6$, los cuales se muestran en la **Figura 19**.



^a Se intercambia un PPh₃ por un CO. ^b Cl⁻ como contraión.

Figura 19. Ligantes tridentados [N,N,N] usados en complejos de fórmula $[\text{RuL}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}]\text{PF}_6$ para procesos de TH.

El ligante **L41** presentado por Paul y colaboradores⁵⁰ se trata de un derivado de la 2-hidroxipiridina, el cual se utilizó para preparar el complejo de rutenio correspondiente y así emplearlo en la hidrogenación por transferencia de la acetofenona. Debido a los excelentes resultados brindados, se evaluó la eficiencia del complejo en un grupo de 25 cetonas distintas, que incluye derivados de acetofenona y cetonas alifáticas, alcanzando rendimientos sobresalientes, en donde se observó que la presencia de sustituyentes en posición *orto* al grupo carbonilo disminuye ligeramente los rendimientos. Además, en la reducción de cetonas α,β -insaturadas, se logró una reducción selectiva solo del grupo carbonilo y no del doble enlace, lo cual es algo que destacar dado que la hidrogenación de enlaces C=C suelen estar más favorecida cinética y termodinámicamente que los enlaces C=O.

Posteriormente, se analizó la actividad del complejo en la reducción de nitrilos, siendo evaluado en 14 nitrilos con altos rendimientos. Incluso, se logró la reducción de sustratos más difíciles de reducir como la 3-cianopiridina, el 2-cianotiofeno y el cianuro de etilo, sin embargo, requirió aumentar el tiempo de reacción, comparado con la reducción de cetonas.

En el mismo año, el ligante **L42** fue propuesto por Moore y colaboradores,⁵¹ el cual consiste de tres piridinas enlazadas y funcionalizadas con grupos OH, cabe destacar que la fórmula general de este complejo difiere ligeramente a la del esquema, ya que contiene un CO como ligante en lugar de un PPh₃. El complejo generado a partir de este ligante solo se usó en la hidrogenación por transferencia de la acetofenona, pero se comprobó que la

⁵⁰ Paul, B.; Chakrabarti, K.; Kundu, S. Optimum Bifunctionality in a 2-(2-Pyridyl-2-Ol)-1,10-Phenanthroline Based Ruthenium Complex for Transfer Hydrogenation of Ketones and Nitriles: Impact of the Number of 2-Hydroxypyridine Fragments. *Dalt. Trans.* **2016**, *45*, 11162–11171. DOI: 10.1039/c6dt01961g.

⁵¹ Moore, C. M.; Bark, B.; Szymczak, N. K. Simple Ligand Modifications with Pendent OH Groups Dramatically Impact the Activity and Selectivity of Ruthenium Catalysts for Transfer Hydrogenation: The Importance of Alkali Metals. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1981–1990. DOI: 10.1021/acscatal.6b00229.

presencia de sustituyentes OH *orto* al átomo de N en la piridina, mejoraba la actividad catalítica del complejo metálico.

De igual forma, el ligante **L43** es un ligante comercial que contiene una piridina funcionalizada con dos fragmentos benzimidazol.⁴⁰ Este ligante se usa para sintetizar el complejo de Ru(II) correspondiente (cabe señalar que el contraión de este complejo es Cl⁻) el cual se empleó en la TH de la acetofenona, logrando valores sobresalientes de TOF, sin embargo las conversiones hacia el producto no fueron tan altas, por lo que no se evaluó en más cetonas.

Finalmente, uno de los trabajos más recientes corresponde a los ligantes **L44**, los cuales consisten en piridinas funcionalizadas.⁵² Estos fueron usados para la síntesis del complejo de rutenio correspondiente para después ser empleados en la hidrogenación por transferencia de la *p*-bromoacetofenona. El mejor complejo fue aquel preparado con el ligante **L44b**, por lo que, se probó en la TH de 10 cetonas con excelentes rendimientos en tiempos menores a los 30 minutos; además, se lograron valores destacados de TON y TOF.

Es importante subrayar que el derivado de la acetofenona con un metilo en posición para, requirió mayor tiempo de reacción que las demás cetonas. Por otro lado, cuando se probó con un grupo nitro en posición *meta*, la conversión se redujo drásticamente, lo cual se debe a la naturaleza electroattractora del grupo -NO₂ en posición *meta*.

⁵² Singh, P. R.; Maji, A.; Singh, O.; Singh, U. P.; Ghosh, K. Transfer Hydrogenation via Generation of Hydride Intermediate and Base-Free Alcohol Oxidation Activity Studies on Designed Ruthenium Complexes Derived from NNN Pincer Type Ligands. *Appl. Organomet. Chem.* **2020**, *34*, 1–14. DOI: 10.1002/aoc.5615.

Simultáneamente, en la **Figura 20** se muestran ligantes utilizados en complejos de rutenio(II) con fórmula general $[RuLPPh_3Cl_2]$ en donde L representa un ligante tridentado $[N,N,N]$.

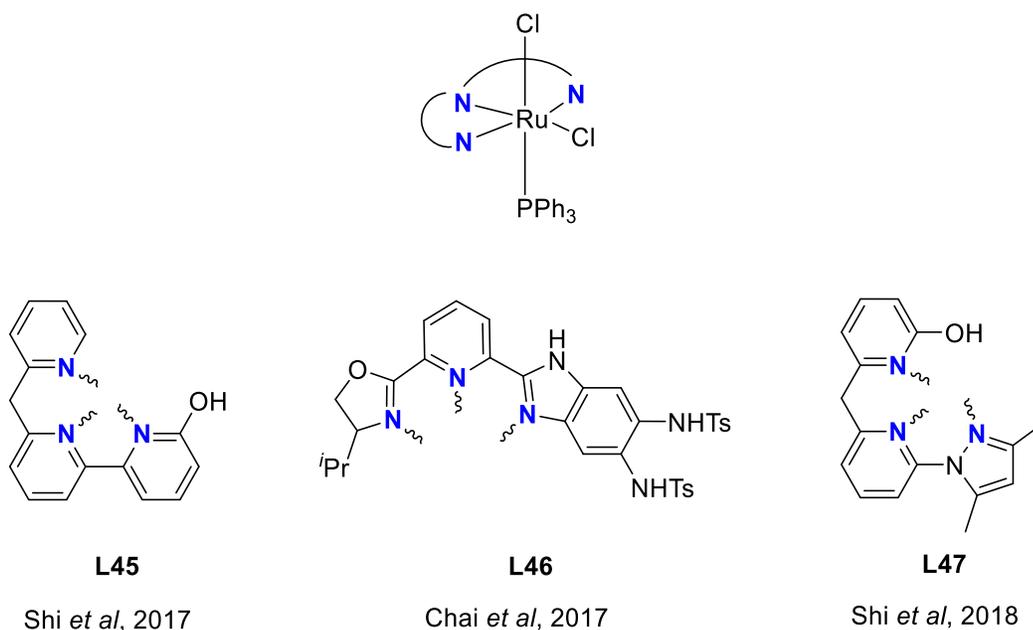


Figura 20. Ligantes $[N,N,N]$ en complejos de fórmula $[RuLPPh_3Cl_2]$ para la TH de cetonas.

Comenzando con el ligante **L45**, basado en tres piridinas funcionalizadas con un grupo hidroxilo,⁵³ con el cual se generó el complejo de rutenio correspondiente para después usarse en la reducción de la acetofenona. Debido a los excelentes resultados brindados, se evaluó el complejo en la hidrogenación por transferencia de 22 cetonas, en donde se apreció que la presencia de halógenos y metilos en posición *orto* no afectaron el rendimiento (debido a que presentan propiedades donadoras yceptoras, por lo que su comportamiento no está

⁵³ Shi, J.; Hu, B.; Chen, X.; Shang, S.; Deng, D.; Sun, Y.; Shi, W.; Yang, X.; Chen, D. Synthesis, Reactivity, and Catalytic Transfer Hydrogenation Activity of Ruthenium Complexes Bearing NNN Tridentate Ligands: Influence of the Secondary Coordination Sphere. *ACS Omega* **2017**, *2*, 3406–3416. DOI:10.1021/acsomega.7b00410.

establecido), mientras que los grupos metoxi y amino en posición *para* disminuyeron el rendimiento notablemente (éstos son grupos que tienen sus propiedades electrónicas definidas). Respecto al ligante **L46** presentado por Chai y colaboradores⁵⁴ en 2017, su arquitectura estructural incluye una piridina funcionalizada con derivados de benzoimidazol y oxazol. El complejo sintetizado con este ligante se empleó en la TH de la acetofenona y posteriormente se probó en hasta 19 cetonas con tiempos de reacción entre 3 y 45 minutos, además, se demostró que la presencia de los grupos NHTs mejoraban la eficiencia del complejo catalíticamente activo.

Con relación al ligante **L47**, este contiene en su estructura dos piridinas funcionalizadas y un pirazol.⁵⁵ Este ligante se usó para generar el complejo de Ru(II) correspondiente, el cual se utilizó, en primera instancia, en la reducción de la acetofenona con excelentes tiempos y rendimientos y, consecuentemente, se analizó su actividad en la TH de una variedad de 19 cetonas, requiriendo un mayor tiempo de reacción los sustratos que contenían grupos donadores de densidad electrónica como el CH₃ o OCH₃, en posición *meta* o *para*, para lograr una conversión más alta.

Comparando los ligantes **L45** y **L47** se observa que la presencia del grupo OH afecta el comportamiento del complejo, además de contar con un heterociclo distinto, lo cual afecta la donación de densidad electrónica, resultando ser el **L45** una mejor alternativa.

⁵⁴ Chai, H.; Liu, T.; Yu, Z. NHTs Effect on the Enantioselectivity of Ru(II) Complex Catalysts Bearing a Chiral Bis(NHTs)-Substituted Imidazolyl-Oxazolanyl-Pyridine Ligand for Asymmetric Transfer Hydrogenation of Ketones. *Organometallics* **2017**, *36*, 4136–4144. DOI: 10.1021/acs.organomet.7b00559.

⁵⁵ Shi, J.; Shang, S.; Hu, B.; Chen, D. Ruthenium NNN Complexes with a 2-Hydroxypyridylmethylene Fragment for Transfer Hydrogenation of Ketones. *Appl. Organomet. Chem.* **2018**, *32*, 1–11. DOI: 10.1002/aoc.4100.

De igual forma, los ligantes mostrados en la **Figura 21** son aquellos empleados en complejos metálicos que siguen la fórmula general $[\text{RuL}(\text{NCCH}_3)_2\text{Cl}]\text{Cl}$ en donde L es un ligante tridentado $[\text{N},\text{N},\text{N}]$.

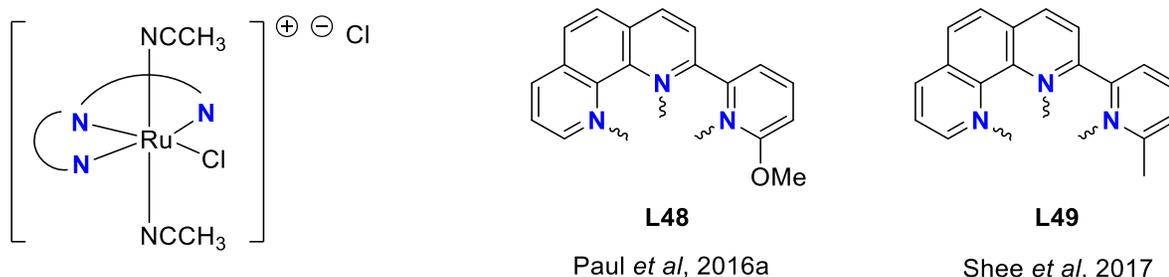


Figura 21. Ligantes $[\text{N},\text{N},\text{N}]$ en complejos con fórmula $[\text{RuL}(\text{NCCH}_3)_2\text{Cl}]\text{Cl}$ empleados en reacciones de TH.

Comenzando con el ligante **L48**, el cual es un derivado de la fenantrolina funcionalizada con un anillo de piridina.⁵⁶ Este ligante fue utilizado en la reducción del nitrobenceno mediante dos metodologías, la primera introduciendo el complejo metálico preparado y la segunda generando el complejo *in situ*, brindando conversiones sobresalientes en ambas estrategias.

Por lo que una vez optimizadas las condiciones de reacción se procedió a evaluar al complejo preparado en el seno de la reacción en 27 nitrocompuestos y una imina, presentando altos rendimientos y selectividad a grupos nitro en presencia de otros grupos funcionales como alquenos, amidas, carbonilos y nitrilos. Es importante mencionar que los nitroarenos mono y disustituídos con grupos donadores de electrones como CH₃, OCH₃ y SCH₃ en las posiciones *orto*, *meta* y *para* fueron reducidos a las anilinas correspondientes con

⁵⁶ Paul, B.; Chakrabarti, K.; Shee, S.; Maji, M.; Mishra, A.; Kundu, S. A Simple and Efficient: In Situ Generated Ruthenium Catalyst for Chemoselective Transfer Hydrogenation of Nitroarenes: Kinetic and Mechanistic Studies and Comparison with Iridium Systems. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 100532–100545. DOI: 10.1039/c6ra22221h.

rendimientos buenos a excelentes., así como también se logró la reducción de otros sustratos como 3-nitropiridina, 6-nitroquinolina, nitrosoareno y azobenceno.

De igual forma, el ligante **L49** se trata de una fenantrolina funcionalizada con piridina.³¹ El complejo preparado con este ligante se utilizó en la reducción de 22 cetonas y 26 nitroarenos. Durante el estudio del alcance de la reacción se descubrió que la reducción de grupos carbonilos en presencia de grupos nitro no tuvieron éxito, a pesar de usar una carga catalítica más alta, por lo que el sistema es selectivo a nitrocompuestos.

Es importante recalcar que los **L48** y **L49** son muy similares, cambiando simplemente un grupo metilo por un grupo metoxi. Lo cual parece tener un efecto positivo en cuestión de rendimientos y alcance de reacción. No obstante, no se puede asegurar que esto se cumpla en todos los precursores catalíticos.

Por otro lado, los complejos mononucleares no son los únicos que han sido estudiados, también se han encontrado aplicaciones catalíticas de complejos dinucleares o con dos centros metálicos, tal es el caso de los que se presentan en las **Figuras 22 y 23**.

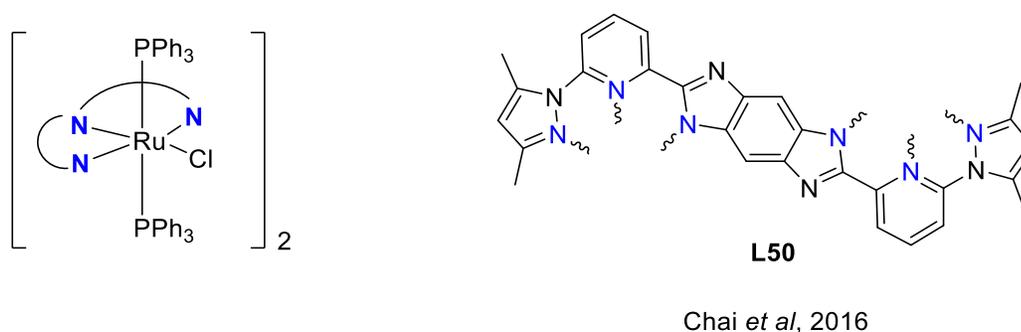


Figura 22. Ligante [N,N,N] dinuclear empleado en la TH de cetonas.

En la **Figura 22** se muestra el trabajo realizado por Chai y colaboradores¹⁰ en 2016, en el que se propone un ligante **L50** con dos centros de coordinación constituidos por una piridina funcionalizada con un pirazol y un benzodiimidazol. El complejo generado con este ligante se comparó con su versión mononuclear en la hidrogenación por transferencia de una serie de 21 cetonas, en donde la versión dinuclear brindó mejores resultados y en menor tiempo. Después, se evaluó solamente el complejo generado por **L50** en 20 cetonas derivadas de la acetofenona, alcanzando rendimientos altos y valores de TOF sobresalientes, en tiempo de reacción entre 30 segundos y 30 minutos.

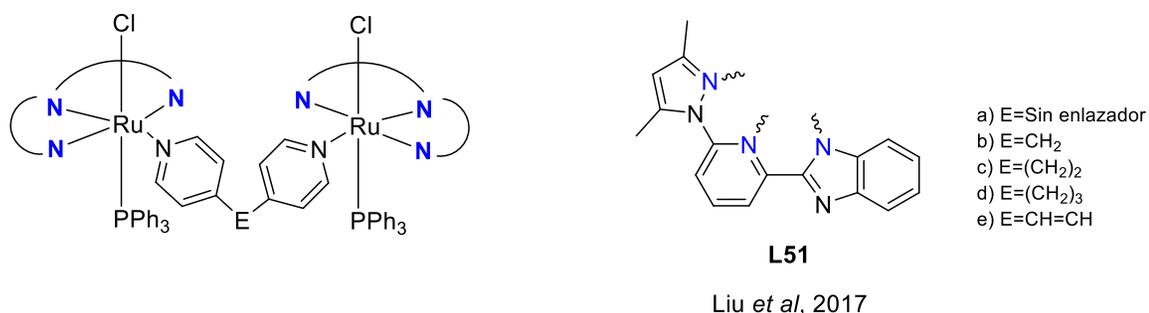


Figura 23. Complejo dinuclear empleando un enlazador y un ligante [N,N,N].

Por su parte, en la **Figura 23** se presenta otro complejo de rutenio dinuclear en el que se utiliza un ligante [N,N,N], **L51**, en este caso ambos centros se unen a través de un puente, el cual consiste en dos piridinas unidas por distintos fragmentos, generando los complejos metálicos correspondientes a partir de los ligantes **L51a-e**.⁵⁷ A continuación, se compararon todos los complejos en la hidrogenación por transferencia de acetofenona, *o*-cloroacetofenona, *o*-metilacetofenona, ciclopentanona y 2-octanona. De manera general, los

⁵⁷ Liu, T.; Chai, H.; Wang, L.; Yu, Z. Exceptionally Active Assembled Dinuclear Ruthenium(II)-NNN Complex Catalysts for Transfer Hydrogenation of Ketones. *Organometallics* **2017**, *36*, 2914–2921. DOI:10.1021/acs.organomet.7b00356.

rendimientos fueron muy altos al igual que los valores de TOF, siendo complejo preparado con el ligante **L51d**, el que brindó mejores resultados y en menor tiempo, lo cual se atribuye presumiblemente a la mejor cooperatividad de sus dos funcionalidades Ru-NNN y a una mayor flexibilidad del complejo brindada por el enlazador. Debido a esto, se realizó la reducción de una colección amplia de 22 cetonas derivadas de la acetofenona, alcanzando elevados rendimientos en tiempos de reacción entre 1 y 30 minutos, por lo que los valores de TOF fueron igual de destacados.

2.3.2 Ligantes [N,N,P]

Respecto a los ligantes tridentados [N,N,P] es importante mencionar que estos no han sido tan estudiados en años recientes. No obstante, en la **Figura 24** se presentan tres ligantes propuestos por Yadav y colaboradores⁵⁸ en complejos de rutenio de tipo [RuL(CO)₂Cl] para la hidrogenación por transferencia de cetonas empleando isopropanol como donador de hidrógeno.

⁵⁸ Yadav, S.; Vijayan, P.; Yadav, S.; Gupta, R. Ruthenium Complexes of Phosphine-Amide Based Ligands as Efficient Catalysts for Transfer Hydrogenation Reactions. *Dalt. Trans.* **2021**, *50*, 3269–3279. DOI:10.1039/d0dt04401f.

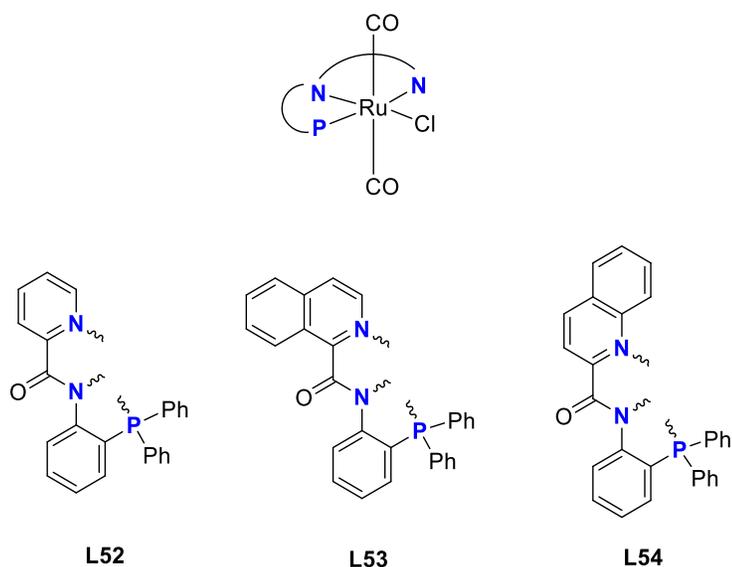


Figura 24. Ligantes tridentados [N,N,P] usados en complejos de Ru(II) en reacciones de TH.

Comenzando con el ligante **L52**, el cual se probó en la TH de la acetofenona en presencia de NaOH y KOH, en donde esta última brindó mejores resultados notablemente. En el caso de los compuesto **L53** y **L54** también se evaluaron usando ambas bases, obteniendo resultados paralelos. De estos tres, el complejo preparado con **L53** brindó mejores resultados en la TH de una variedad de quince cetonas, observándose que tanto los grupos aceptores de electrones como los donadores de electrones en el anillo de fenilo de un compuesto de carbonilo fueron tolerados en el sistema catalítico, produciendo los correspondientes alcoholes en excelentes rendimientos.

2.4 Ligantes mixtos

Para concluir este capítulo, se presentan ligantes variados que han sido utilizados en complejos de rutenio(II) de gran relevancia en los últimos años. Además, se presentan algunos complejos que contienen más de un tipo de ligante en su estructura (complejos

heterolépticos). Se observa que, en la mayoría de los casos, la combinación de ciertos ligantes conlleva a mejores resultados, sin embargo, no se puede afirmar que siempre sea así.

Si bien los ligantes que se han mostrado hasta ahora han sido en su mayoría polidentados, los ligantes monodentados también han sido empleados en complejos de Ru(II) que siguen la fórmula $[RuL(p\text{-cym})Cl_2]$ para la TH de diversos grupos funcionales (**Figura 25**).

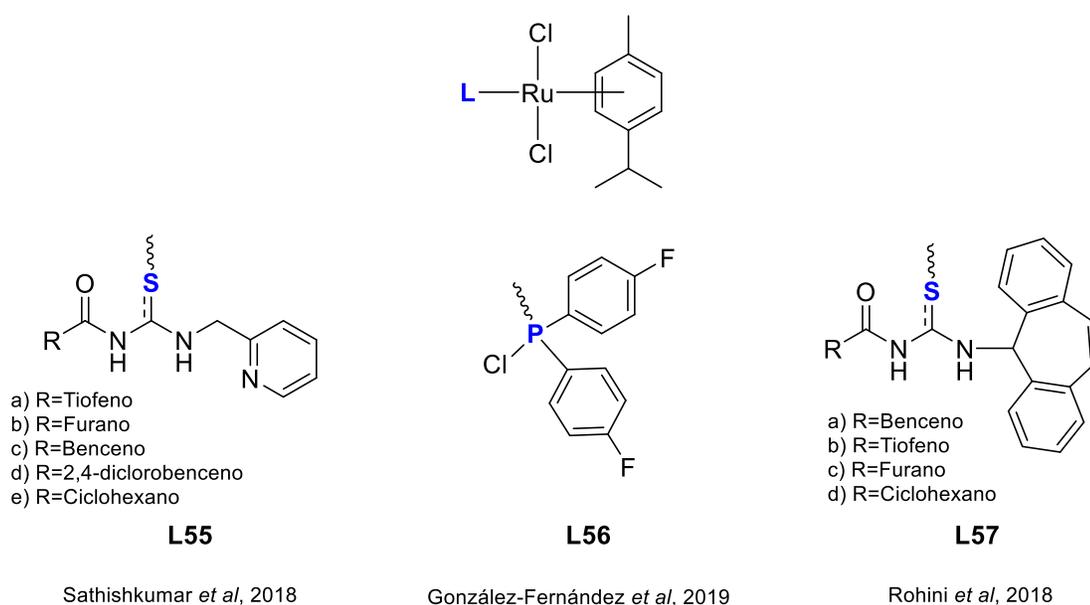


Figura 25. Ligantes monodentados mixtos empleados en la TH de distintos grupos funcionales.

Comenzando con el ligante **L55**, el cual se trata de una aciltiourea funcionalizada con piridina.⁵⁹ Los complejos generados con los ligantes **L55a-e** se usaron en la hidrogenación por transferencia de la acetofenona. Dada la alta eficacia de todos los complejos, los autores decidieron usar el complejo sintetizado a partir del ligante **L55a** para realizar la TH de hasta 34 sustratos que contienen en su estructura al menos un grupo carbonilo, en donde el efecto

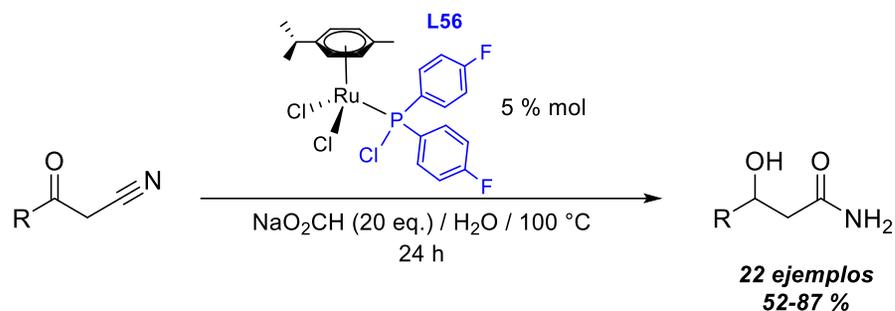
⁵⁹ Sathishkumar, P. N.; Raveendran, N.; Bhuvanesh, N. S. P.; Karvembu, R. Chemoselective Transfer Hydrogenation of Nitroarenes, Ketones and Aldehydes Using Acylthiourea Based Ru(II)(p-Cymene) Complexes as Precatalysts. *J. Organomet. Chem.* **2018**, 876, 57–65. DOI: 10.1016/j.jorganchem.2018.08.006.

electrónico de los sustituyentes jugó un papel relevante, ya que los sustratos con grupos electroattractores fueron más reactivos que aquellos con grupos electrodonadores, debido al aumento de la deficiencia de electrones en el grupo carbonilo. Adicionalmente, el complejo también se evaluó en la reducción de nitrocompuestos, presentando un comportamiento análogo respecto a los sustituyentes. Cabe destacar que el complejo fue selectivo a la reducción del grupo nitro, a pesar de la presencia de grupos carbonilos.

Por otra parte, el **L56** se trata de un ligante basado en fósforo funcionalizado con fluorobencenos y cloro. Primero, este ligante fue usado en 2016 para preparar el complejo de rutenio(II) correspondiente y después emplearlo en la síntesis de β -hidroxiamidas a partir de β -cetonitrilos en medio acuoso, a través de una hidratación y una posterior hidrogenación por transferencia.⁶⁰ Años más tarde, los mismos autores analizan el alcance y las limitaciones de la reacción con más de cuarenta sustratos β -cetonitrilos en el que se optimizan las condiciones de reacción para presentar la síntesis de β -hidroxiamidas en agua mediante un proceso en cascada de hidratación/hidrogenación por transferencia catalizada por rutenio(II)⁶¹, como se muestra en el **Esquema 4**.

⁶⁰ González-Fernández, R.; Crochet, P.; Cadierno, V. Ruthenium-Catalyzed Synthesis of β -Hydroxyamides from β -Ketonitriles in Water. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6164–6167. DOI: 10.1021/acs.orglett.6b03172.

⁶¹ González-Fernández, R.; Crochet, P.; Cadierno, V. Synthesis of β -Hydroxyamides through Ruthenium-Catalyzed Hydration/Transfer Hydrogenation of β -Ketonitriles in Water: Scope and Limitations. *J. Organomet. Chem.* **2019**, *896*, 90–101. DOI: 10.1016/j.jorganchem.2019.05.016.

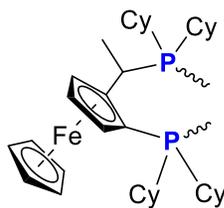
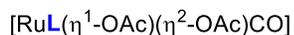


Esquema 4. Síntesis de β -hidroxiamidas a partir de β -cetonitrilos empleando el complejo de Ru(II) con el **L56**.

Respecto al ligante **L57**, este se trata de una tiourea funcionalizada con *N*-dibenzosubereno⁶² el cual se empleó para preparar el complejo de Ru(II). Los complejos sintetizados a partir de **L57a-d** se usaron en la TH de la acetofenona. Tras ofrecer los mejores resultados, se empleó el complejo preparado con **L57d** para la reducción de 12 cetonas, cuatro aldehídos y tres nitrocompuestos, mostrando una clara selectividad a grupos nitro en presencia de grupos carbonilo. Asimismo, es importante mencionar que el complejo preparado con el **L57b** presentó actividad anticancerígena in vitro, mostrando buena citotoxicidad en contra de las líneas celulares de cáncer humano probadas, siendo comparable con el fármaco estándar cisplatino, con la ventaja de que los complejos empleados mostraron menor toxicidad con las células normales.

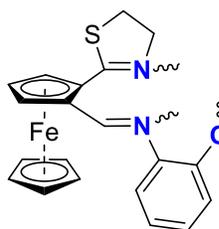
Continuando con ligantes variados, en la **Figura 26** se presentan dos ligantes más empleados en complejos de Ru(II) siguiendo la fórmula que se muestra.

⁶² Rohini, G.; Haribabu, J.; Aneesrahman, K. N.; Bhuvanesh, N. S. P.; Ramaiah, K.; Karvembu, R.; Sreekanth, A. Half-Sandwich Ru(II)(H6-p-Cymene) Complexes Bearing *N*-Dibenzosuberonyl Appended Thiourea for Catalytic Transfer Hydrogenation and in Vitro Anticancer Activity. *Polyhedron* **2018**, *152*, 147–154. DOI:10.1016/j.poly.2018.06.035.



L58

Ballico *et al*, 2020



L59

Badillo-Gómez *et al*, 2021

Figura 26. Ligantes $[P,P]$ y $[N,N,O]$ utilizados en complejos para la TH de cetonas.

El compuesto **L58** actúa como un ligante bidentado $[P,P]$ funcionalizado con ferroceno como puente.⁶³ El complejo de rutenio usando este ligante se estudió en la TH de la acetofenona empleando 2-propanol como donador de hidrógeno, en donde los resultados fueron sobresalientes tanto en rendimiento como en tiempos de reacción. Sin embargo, no se estudió el alcance del sistema con más sustratos. Acerca del ligante **L59**, propuesto en este año 2021, se puede observar que se trata de un ligante tridentado $[N,N,O]$ el cual incluye en su estructura ferroceno y tiazolina.⁶⁴ En primera instancia se evaluó el complejo preparado con el ligante en la hidrogenación por transferencia de la acetofenona. Tras optimizar las condiciones de reacción se empleó el complejo en la TH de 18 cetonas logrando conversiones satisfactorias. Cabe destacar que en uno de los sustratos se mostró selectividad al grupo carbonilo en presencia de un grupo nitro.

⁶³ Ballico, M.; Zuccaccia, D.; Figliolia, R.; Baratta, W. Bulky Diphosphine Acetate Ruthenium Complexes: Synthesis and Catalytic Activity in Ketone Transfer Hydrogenation and Alkyne Dimerization. *Organometallics* **2020**, *39*, 3180–3193. DOI: 10.1021/acs.organomet.0c00361.

⁶⁴ Badillo-Gómez, J. I.; Sánchez-Rodríguez, E. P.; Toscano, R. A.; Gouygou, M.; Ortega-Alfaro, M. C.; López-Cortés, J. G. Ruthenium Complex Based on $[N,N,O]$ Tridentate -2-Ferrocenyl-2-Thiazoline Ligand for Catalytic Transfer Hydrogenation. *J. Organomet. Chem.* **2021**, 932. DOI: 10.1016/j.jorganchem.2020.121630.

Por otro lado, también es posible encontrar complejos de rutenio(II) que contengan dos o más tipos de ligantes, ya sean monodentados, bidentados, etc. tal y como se muestra en la **Figura 27**.

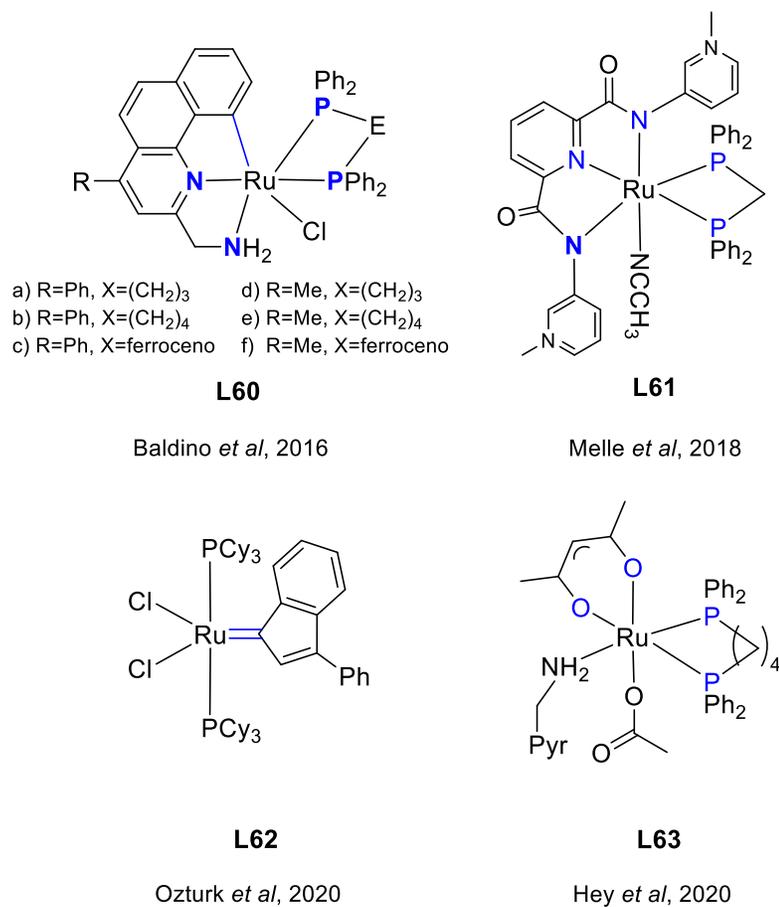


Figura 27. Complejos de Ru(II) con dos o más tipos de ligantes.

El primero de ellos es el sistema de ligantes **L60** que incluyen un ligante tridentado [N,N,C] y un ligante bidentado [P,P]. Como se puede observar, el ligante tridentado puede estar sustituido por un grupo fenilo o metilo y, por otro lado, el puente entre las fosfinas, E,

puede ser una cadena alifática o ferroceno, generando una gran variedad de complejos.⁶⁵ Todos estos fueron probados en la TH del benzaldehído, y después, fueron evaluados en la reducción de ocho aldehídos más, alcanzando resultados sobresalientes. De igual forma, el complejo de rutenio formado a partir de los ligantes **L61** incluye una combinación de ligantes tridentado [*N,N,N*] y bidentado [*P,P*]. Este complejo se empleó primero en la TH de la acetofenona alcanzando rendimientos cuantitativos. Cabe mencionar que la versión de este complejo manteniendo solo el ligante tridentado, una fosfina y dos moléculas de acetonitrilo muestra una conversión más rápida, pero un menor rendimiento, sin embargo, se decidió usar esta versión en la TH de 20 cetonas con resultados muy dispersos.⁶⁶

Otro ejemplo es el complejo indenilideno generado con los ligantes **L62**, que consiste en un indenilo enlazado al metal a través de un enlace doble⁶⁷. El complejo propuesto con este tipo de ligantes se empleó en la hidrogenación por transferencia de cinco cetonas y un aldehído en agua. El primer experimento consistió en la TH de la acetofenona empleando agua desionizada, HCOONa, Tween 20 y cloruro de dodeciltrimetilamonio, alcanzando conversiones sobresalientes. Además, en este estudio se compararon distintos complejos de Ru(II) usados para la TH de acetofenona en agua, siendo el complejo preparado con **L62** el mejor.

⁶⁵ Baldino, S.; Facchetti, S.; Zanotti-Gerosa, A.; Nedden, H. G.; Baratta, W. Transfer Hydrogenation and Hydrogenation of Commercial-Grade Aldehydes to Primary Alcohols Catalyzed by 2-(Aminomethyl)Pyridine and Pincer Benzo[h]Quinoline Ruthenium Complexes. *ChemCatChem* **2016**, *8*, 2279–2288. DOI:10.1002/cctc.201600420.

⁶⁶ Melle, P.; Manoharan, Y.; Albrecht, M. Modular Pincer-Type Pyridylidene Amide Ruthenium(II) Complexes for Efficient Transfer Hydrogenation Catalysis. *Inorg. Chem.* **2018**, *57*, 11761–11774. DOI:10.1021/acs.inorgchem.8b01895.

⁶⁷ Öztürk, B. Ö.; Öztürk, S. Transfer-Hydrogenation Reactions of Ketones/Aldehydes in Water Using First Generation Ruthenium Indenylidene Olefin Metathesis Catalyst: One Step towards Sequential Cross-Metathesis/TH Reactions. *Mol. Catal.* **2020**, *480*, 110640. DOI: 10.1016/j.mcat.2019.110640.

Consecuentemente, el complejo preparado con los ligantes **L63** incluye dos ligantes bidentados, [*O,O*] y [*P,P*] y dos ligantes monodentados, una amina y un acetato. Este complejo se empleó en la TH de la acetofenona con una conversión cuantitativa, valores de TOF de gran magnitud en tan solo cinco minutos de reacción.⁶⁸ Debido a los buenos resultados, se decidió probar el complejo en una variedad de 10 cetonas, obteniendo altas conversiones en tiempos que van de los 5 a los 10 minutos.

Finalmente, uno de los complejos de rutenio(II) más interesantes empleados en procesos de hidrogenación por transferencia en años recientes es el presentado por Liu y colaboradores⁶⁹ en 2020 (**Figura 28**).

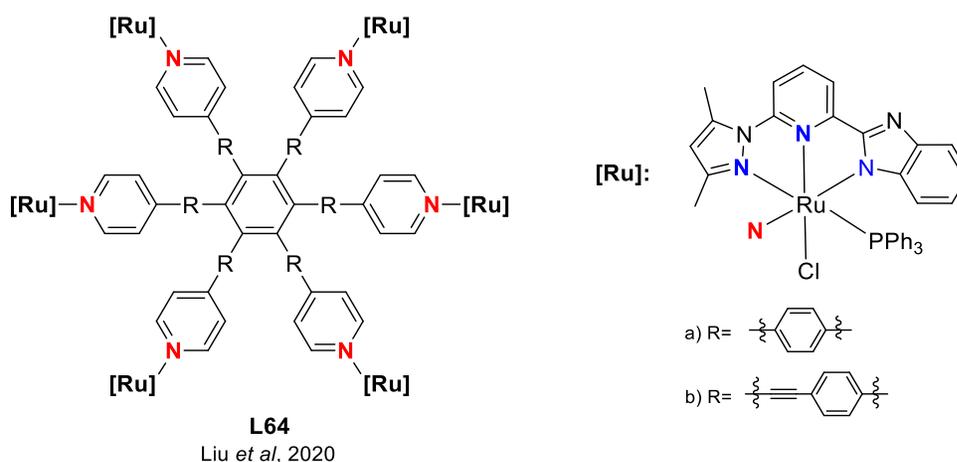


Figura 28. Complejo hexanuclear de Ru(II) para la TH de cetonas.

Este complejo es muy llamativo debido a su gran tamaño al tratarse de una especie hexanuclear, que contiene seis centros metálicos enlazados a través del ligante hexadentado

⁶⁸ Hey, D. A.; Sauer, M. J.; Fischer, P. J.; Esslinger, E. M. H. J.; Kühn, F. E.; Baratta, W. Acetate Acetylacetonate Ampy Ruthenium(II) Complexes as Efficient Catalysts for Ketone Transfer Hydrogenation. *ChemCatChem* **2020**, *12*, 3537–3544. DOI: 10.1002/cctc.202000542.

⁶⁹ Liu, T.; Wu, K.; Wang, L.; Fan, H.; Zhou, Y. G.; Yu, Z. Assembled Multinuclear Ruthenium(II)-NNNN Complexes: Synthesis, Catalytic Properties, and DFT Calculations. *Organometallics* **2020**, *39*, 93–104. DOI:10.1021/acs.organomet.9b00669.

L64, brindando rendimientos muy altos, debido a los múltiples sitios de coordinación. Este complejo incluye como armazón un anillo de benceno sustituido en sus seis átomos de carbono con un grupo R (benceno o etinilbenceno) unido a una piridina en posición *para* al átomo de nitrógeno de la piridina, siendo estos los que se coordinan a cada centro de rutenio(II). Además de estar coordinado a este ligante central, el rutenio completa su esfera de coordinación por un ligante tridentado [*N,N,N*], una fosfina y un átomo de cloro. Estos complejos, empleando ambas versiones de ligantes **L64a** y **L64b**, se utilizaron en la TH de cetonas usando isopropanol como donador de hidrógeno, alcanzan rendimientos y valores de TOF muy altos en tan solo 1-30 minutos de reacción. Al comparar la actividad catalítica de cada complejo, se decidió usar el complejo con el ligante **L64a** para la TH de 20 cetonas, obteniendo igualmente conversiones muy altas. Es importante subrayar que estos experimentos se realizaron con tan solo el 0.025% mol del complejo de rutenio aunado a los cortos tiempos de reacción, por lo que no es de extrañarse que los valores de TOF sean tan elevados.

3. Reducción de grupos funcionales con complejos de Ru(II)

Como se mencionó anteriormente, las reacciones de reducción a través de la hidrogenación por transferencia son herramientas de gran ayuda en todas las áreas de la química y en la industria, lo cual se debe a la alta demanda de una extensa variedad de compuestos químicos y a que la obtención de estos se busca llevar a cabo de una manera

amigable y respetuosa con el ambiente.⁷⁰ Si bien las cetonas son sin duda alguna las más estudiadas por su interés industrial,^{5,15} también se ha explorado una variedad de grupos funcionales, por ejemplo, los aldehídos,¹² ácidos carboxílicos,³⁴ ésteres,⁶ alquenos,²³ alquinos,⁶ iminas,²¹ nitrilos⁵⁰ y nitrocompuestos⁸. A continuación, se muestra el alcance de la reacción de hidrogenación por transferencia en distintos grupos funcionales, presentando los complejos de rutenio(II) que brindaron mejores resultados en los últimos cinco años.

3.1 Cetonas

La hidrogenación por transferencia de cetonas mediante catálisis homogénea empleando complejos de rutenio es una de las rutas más importantes en la síntesis de alcoholes a partir de grupos carbonilo.^{5,15} Debido a su relevancia, esta reacción ha sido ampliamente estudiada por lo que existe una gran cantidad de información relacionada, es por esto por lo que a continuación se presentan los complejos de rutenio(II) más relevantes utilizados en procesos de TH de cetonas ordenados por el tipo de ligante que emplean.

En primer lugar, en la **Figura 29** se presentan las estructuras de los complejos preparados con ligantes del tipo NHC, ya sean mono o polidentados, los cuales se usaron en la TH de diversas cetonas.

⁷⁰ Farrar-Tobar, R. A.; Dell'Acqua, A.; Tin, S.; de Vries, J. G. Metal-Catalysed Selective Transfer Hydrogenation of α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds to Allylic Alcohols. *Green Chem.* **2020**, *22*, 3323–3357. DOI:10.1039/D0GC00855A.

Es importante mencionar que al usar 2-propanol como donador, se producirá acetona como producto de la reacción, sin embargo, ésta se omite de los esquemas de reacción puesto que es eliminada del seno de reacción y posteriormente recuperada.

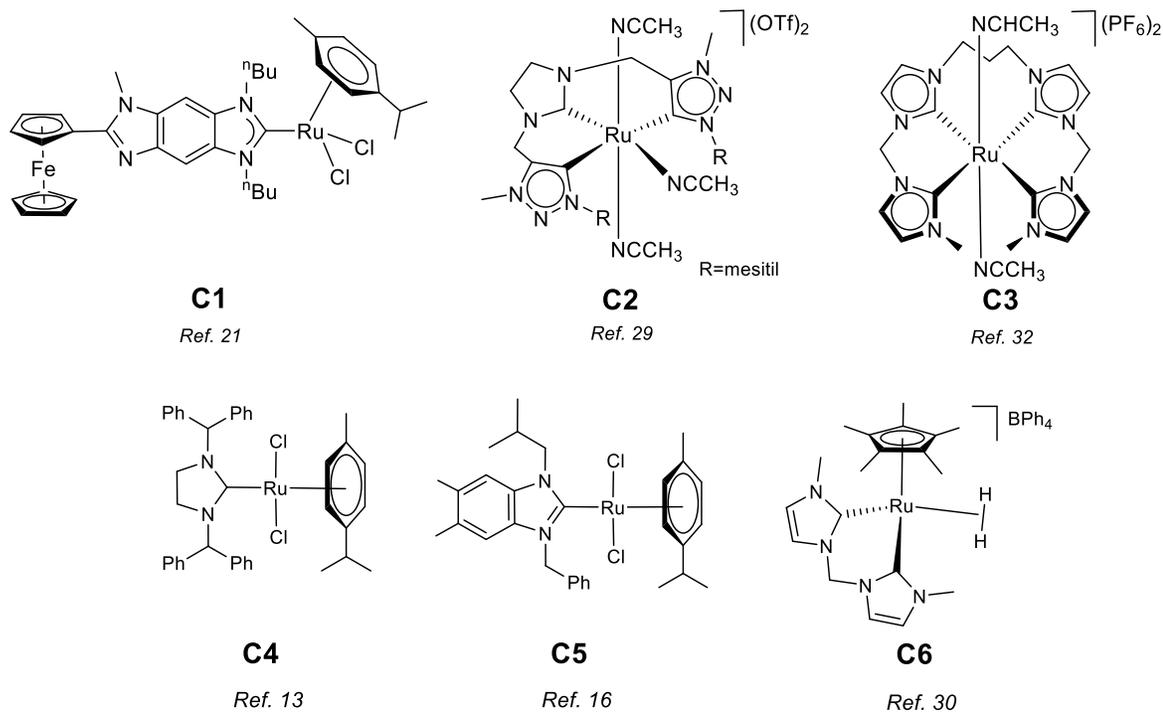


Figura 29. Complejos de Ru(II) con ligantes NHC empleados en TH de cetonas.

De igual forma, en la **Tabla 1** se muestran las condiciones de reacción empleadas para cada complejo, así como el número de ejemplos en los que fueron aplicados, acompañados con sus rendimientos o conversiones.

Tabla 1. Reducción de cetonas empleando complejos de Ru(II) con ligantes NHC.

$$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}' \xrightarrow[\text{base, 80-100 } ^\circ\text{C}]{[\text{Ru}], \text{ 2-propanol}} \text{R}-\underset{\text{OH}}{\text{C}}-\text{R}'$$

| # | [Ru] %mol | Base | T (°C) | t (min) | No. de Ejemplos | Rendimientos ^a (%) | Ref. |
|---|---------------|--------------------|-----------|------------|--------------------|----------------------------------|------|
| 1 | C1 0.5 | KOH | 80 | 120 | 6 | 40-94 | 21 |
| 2 | C2 0.5 | ⁱ PrONa | 82 | 80 | 1 | 98 ^b | 29 |
| 3 | C3 0.1 | ⁱ PrONa | 82 | 20 | 1 | 97 ^b | 32 |
| 4 | C4 1.0 | KOH | 80 | 360 | 6 | 45-99 ^b | 13 |
| 5 | C5 1.0 | KOH | 80 | 60 | 5 | 68-76 | 16 |
| 6 | C6 0.1 | KOH | 80 | 120 | 11 | 66-99 ^c | 30 |

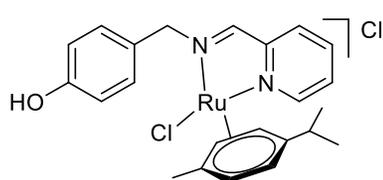
^a Por CG. ^b Conversión por CG. ^c Por CG-EM.

Como se puede observar, el **C1** con una carga de 0.5% mol y un tiempo de reacción de 2 h en atmósfera de N₂ alcanzó rendimientos entre el 40 y 94%, empleando KOH como base.²¹ Por otro lado, los complejos **C2** y **C3** fueron empleados en presencia de ⁱPrONa como base a 82 °C con valores de conversión similares, sin embargo, el **C4** presentó un valor de TOF de 1100h⁻¹, mientras que el **C5** de 700 h⁻¹.^{29,32} Finalmente, los complejos **C4**, **C5** y **C6** se utilizaron en presencia de KOH como base. En el caso de **C4**, se probó en cinco cetonas alcanzando conversiones entre el 45 y 99%.¹³ Para el **C5** se lograron rendimientos entre el 68 y 76% en cinco cetonas derivadas de la acetofenona.¹⁶ De igual forma, el **C6** fue probado hasta en 11 cetonas distintas, alcanzando valores de TOF de hasta 455 h⁻¹ en 2 h de reacción con rendimientos entre el 22 y 99%.³⁰

A partir de la información presentada en la **Tabla 1** se puede deducir que los ligantes NHC tienen un papel importante en la actividad catalítica de los complejos metálicos, brindando conversiones y rendimientos considerablemente altos. Como se puede apreciar el complejo **C3**, el cual contiene un ligante NHC tetradentado le confiere una adecuada robustez

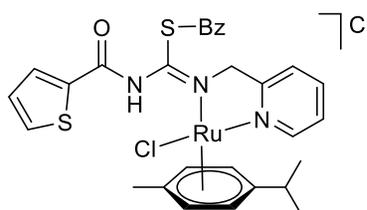
y estabilidad al compuesto para alcanzar altas conversiones, sin que esto afecte la rapidez de la reacción.

Por otra parte, los complejos que usan ligantes bidentados $[N,N]$ también han sido destacados en los últimos años, las estructuras de ellos se presentan en la **Figura 30**, en donde se puede apreciar que la mayoría de ellos incluyen en su estructura un fragmento de piridina.



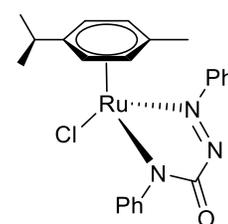
C7

Ref. 35



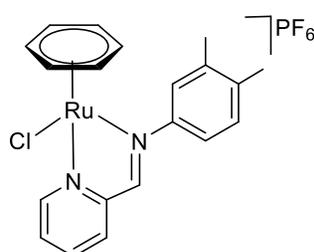
C8

Ref. 36



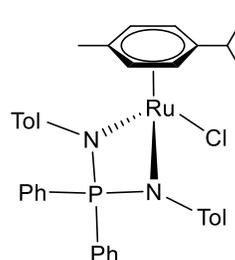
C9

Ref. 38



C10

Ref. 37



C11

Ref. 71

Figura 30. Complejos de Ru(II) con ligantes $[N,N]$ empleados en la TH de cetonas.

Al mismo tiempo, las condiciones de reacción, así como sus rendimientos se reportan en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Reducción de cetonas empleando complejos de Ru(II) con ligantes [N,N].

| $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}' \xrightarrow[\text{base, 80-100 } ^\circ\text{C}]{[\text{Ru}], \text{ 2-propanol}} \text{R}-\overset{\text{OH}}{\text{C}}-\text{R}'$ | | | | | | | |
|--|-----------------|------|-----------|-------|--------------------|----------------------------------|------|
| # | [Ru] %mol | Base | T (°C) | t (h) | No. de Ejemplos | Rendimientos ^a (%) | Ref. |
| 1 | C7 0.3 | KOH | 82 | 1 | 1 | 67 ^b | 35 |
| 2 | C8 0.1 | KOH | 82 | 7-18 | 15 | 74-99 ^c | 36 |
| 3 | C9 0.5 | KOH | 100 | 6-24 | 4 | 30-90 ^c | 38 |
| 4 | C10 0.05 | NaOH | 82 | 2-20 | 6 | 84-93 | 37 |
| 5 | C11 1.0 | - | 80 | 5 | 1 | 95 | 71 |

^a Por CG. ^b Conversión por CG. ^c Por CG-EM.

Como se aprecia, el **C7** en solo 1 h de reacción obtuvo una conversión de 67% a 82 °C con 0.3% mol del complejo, sin embargo, sólo se evaluó en la TH de la acetofenona.³⁵ En el caso del **C8** este se emplea al 0.1% mol en la TH de 15 cetonas distintas, destacando que la mayoría de los rendimientos se encuentran arriba del 90%. No obstante, dos de los sustratos (cetonas alifáticas) no se pudieron reducir con este sistema catalítico.³⁶ Por otro lado, el **C9** se utilizó al 0.5% mol en presencia de KOH como base, alcanzando rendimientos entre 30 y 90%.³⁸ El complejo **C10** con tan solo 0.05% mol brindó rendimientos entre el 84 y 93% y valores de TOF de hasta 415 h⁻¹ tras 4 h de reacción usando NaOH como base.³⁷ Por último, el **C11** usado al 1% mol brindó un rendimiento del 95% en la TH de acetofenona a 80 °C con la principal ventaja de no usar una base.⁷¹

⁷¹ Sinopalnikova, I. S.; Peganova, T. A.; Belkova, N. V.; Deydier, E.; Daran, J. C.; Shubina, E. S.; Kalsin, A. M.; Poli, R. Ruthenium P-Cymene Iminophosphonamide Complexes: Activation under Basic Conditions and Transfer Hydrogenation Catalysis. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2018**, 2018, 2285–2299. DOI: 10.1002/ejic.201701344.

Cabe destacar que en los casos donde se exploraron más de un sustrato, se presentó una tendencia similar, en donde los sustratos con sustituyentes electroattractores brindaron una mejor conversión y una mayor rapidez de reacción, debido a que estos grupos aumentan la deficiencia de electrones en el carbono del carbonilo, haciéndolo más susceptible a reducirse.

De igual forma, los complejos con ligantes $[N,O]$ también han sido implementados en procesos de TH de cetonas, como se presenta en la **Figura 31**, en donde se aprecian las estructuras de estos complejos.

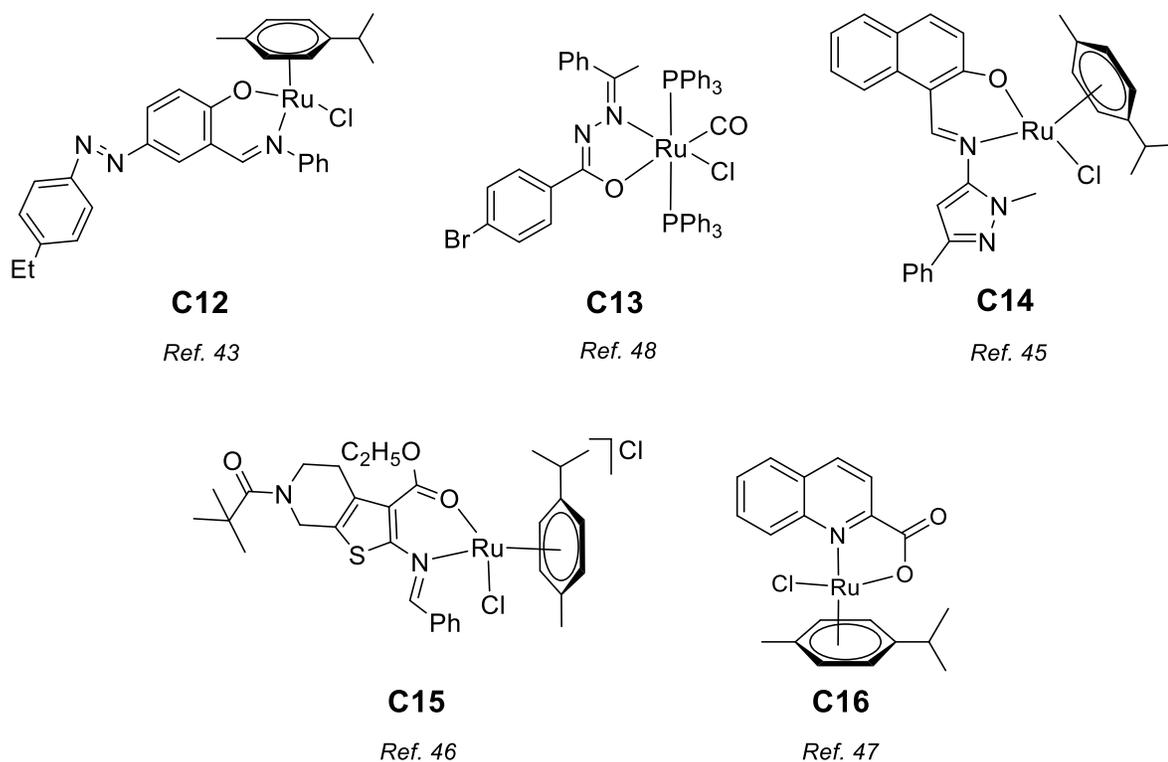


Figura 31. Complejos de Ru(II) con ligantes $[N,O]$ empleados en TH de cetonas.

Aunado a estos complejos, en la **Tabla 3** se muestran las condiciones de cada sistema catalítico, así como el alcance y rendimiento de éstos.

Tabla 3. Reducción de cetonas empleando complejos de Ru(II) con ligantes [N,O].

| $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}' \xrightarrow[\text{base, 80-100 } ^\circ\text{C}]{[\text{Ru}], \text{ 2-propanol}} \text{R}-\overset{\text{OH}}{\text{C}}-\text{R}'$ | | | | | | | |
|--|-----------------|------|-----------|-------|--------------------|----------------------------------|------|
| # | [Ru] %mol | Base | T (°C) | t (h) | No. de Ejemplos | Rendimientos ^a (%) | Ref. |
| 1 | C12 0.3 | NaOH | 82 | 24 | 17 | 47-95 ^b | 43 |
| 2 | C13 0.1 | KOH | 82 | 5 | 18 | 71-97 ^c | 48 |
| 3 | C14 0.2 | KOH | 80 | 3 | 13 | 80-99 ^b | 45 |
| 4 | C15 0.05 | KOH | 80 | 8 | 5 | 73-95 | 46 |
| 5 | C16 0.5 | KOH | 82 | 0.5 | 1 | 80 ^b | 47 |

^a Por CG. ^b Conversión por CG. ^c Por CG-EM.

Comenzando con los complejos **C12** y **C13**, los cuales lograron conversiones similares, sin embargo, el sistema con el complejo **C13** lo realizó en menor tiempo y con conversiones más altas. Además, cabe subrayar que para el sistema catalítico con el **C13** se calcularon valores de TON, alcanzando valores de hasta 1000.^{43,49} Los excelentes resultados de este complejo puede atribuirse a la variedad de ligantes que contiene, brindando propiedades específicas al centro metálico, favoreciendo la unión del sustrato.

De igual manera, el **C14** se usó en presencia de KOH como base, alcanzando rendimientos muy altos en 13 sustratos y valores de TON entre el 400 y 495 en tan solo 3 h de reacción.⁴⁵ Para el caso del **C15** es importante recalcar que solo se usó al 0.05% mol, aunque solo se evaluó en cinco sustratos distintos.⁴⁶

Finalmente, el sistema catalítico que incluye al **C16** no fue tan eficiente en la TH de cetonas, mientras que su contraparte con Ir(II) brindó muy buenos resultados.⁴⁷ Si bien todos los sistemas catalíticos brindaron resultados aceptables, conviene señalar que el sistema con

C14 fue el que brindó mejores conversiones y en menor tiempo. Sin embargo, el **C13** alcanzó conversiones muy cercanas con la mitad de carga catalítica, aunque con un tiempo de reacción mayor.

De la información presentada se puede deducir que los complejos con ligantes $[N,O]$ son altamente eficientes debido a las distintas propiedades que confieren ambos átomos, por un lado, el N se comporta principalmente como σ donador, brindando una unión estable, y, por otro lado, el O ofrece una unión lábil reversible al metal que permite generar sitios de coordinación.

Adicionalmente, en estos sistemas catalíticos se mantuvo la tendencia en la que los sustratos con sustituyentes deficientes de densidad electrónica, como grupos nitro, flúor, cloro y bromo, fueron reducidos con mayor eficiencia al disminuir la densidad electrónica presente en el grupo carbonilo.

Sin duda alguna, los complejos de Ru(II) con ligantes tridentados $[N,N,N]$ han sido los más estudiados en la hidrogenación por transferencia de cetonas (**Figura 32**), ya que estos ligantes brindan estabilidad y robustez al complejo, lo cual está directamente relacionado con la actividad del catalizador.

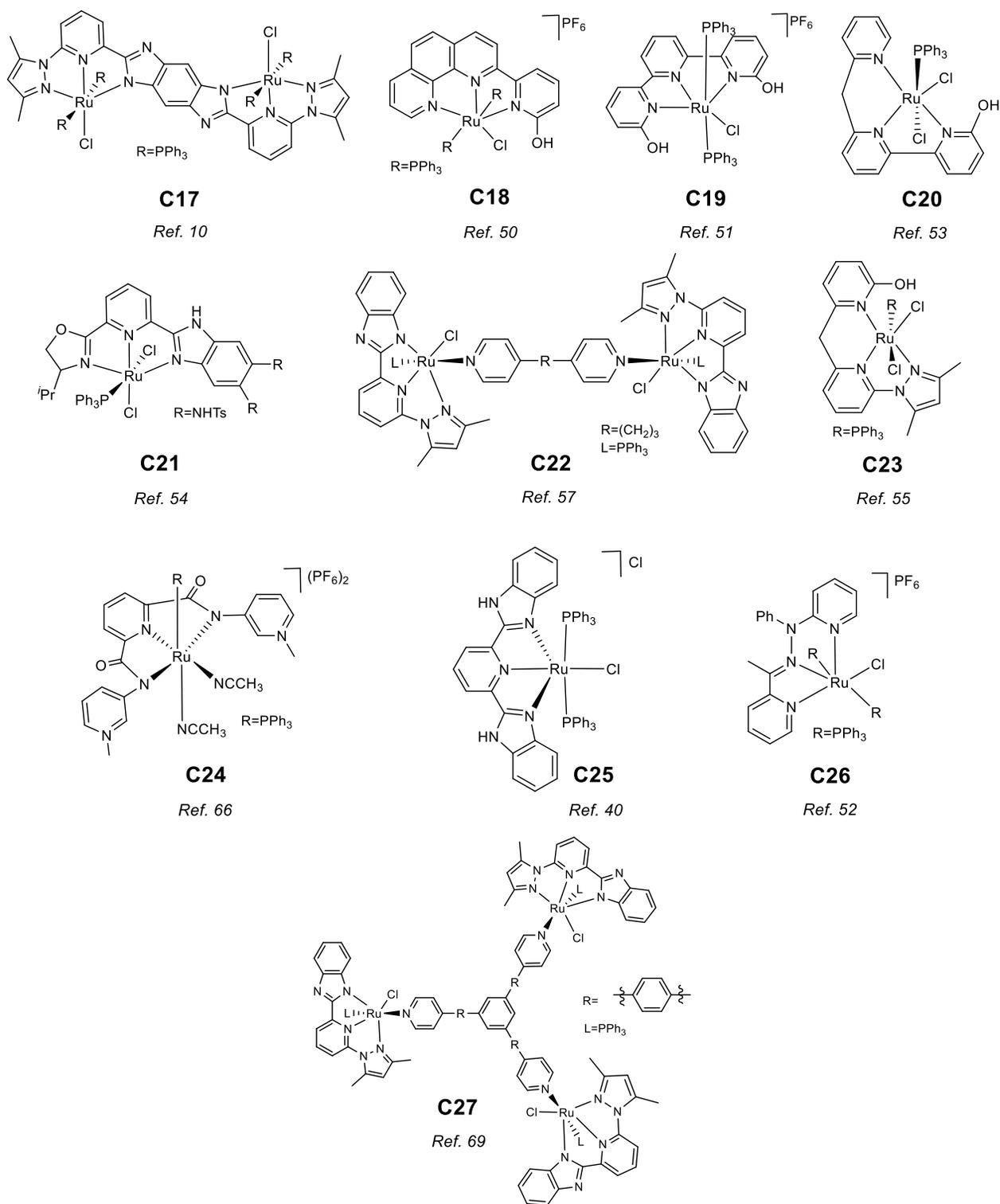


Figura 32. Complejos de Ru(II) con ligantes [N,N,N] empleados en la TH de cetonas.

Conjuntamente, se presentan las variables de los sistemas catalíticos empleados, al igual que sus rendimientos y el número de sustratos en los que han sido probados (**Tabla 4**).

Tabla 4. Reducción de cetonas empleando complejos de Ru(II) con ligantes [N,N,N].

| $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}' \xrightarrow[\text{base, 80-100 } ^\circ\text{C}]{[\text{Ru}], \text{ 2-propanol}} \text{R}-\overset{\text{OH}}{\text{C}}-\text{R}'$ | | | | | | | |
|--|-------------------|-------------------|--------|---------|-----------------|-------------------------------|------|
| # | [Ru] %mol | Base | T (°C) | t (min) | No. de Ejemplos | Rendimientos ^a (%) | Ref. |
| 1 | C17 0.025 | iPrOK | 82 | 0.5-30 | 20 | 95-100 | 10 |
| 2 | C18 0.1 | ^t BuOK | 80 | 30-180 | 25 | 50-100 | 50 |
| 3 | C19 0.5 | ^t BuOK | 80 | 60 | 1 | 70 ^b | 51 |
| 4 | C20 0.5 | iPrOK | 82 | 15-360 | 22 | 51-96 | 53 |
| 5 | C21 0.1 | iPrOK | 28 | 2-30 | 19 | 33-100 | 54 |
| 6 | C22 0.0125 | iPrOK | 82 | 1-30 | 22 | 96-99 | 57 |
| 7 | C23 0.2 | iPrOK | 82 | 15-180 | 19 | 52-96 ^c | 55 |
| 8 | C24 1.0 | KOH | 82 | 120 | 20 | 2-99 ^d | 66 |
| 9 | C25 0.04 | ^t BuOK | 56 | 1 | 1 | 55 | 40 |
| 10 | C26 0.4 | KOH | 80 | 3-45 | 10 | 17-100 ^b | 52 |
| 11 | C27 0.025 | iPrOK | 82 | 1-30 | 5 | 47-99 | 69 |

^a Por CG. ^b Conversión por CG. ^c Por CG-EM. ^d Por RMN.

Comenzando con el complejo bimetalico **C17**, el cual brindó rendimientos entre el 95 y 100% en la reducción de 20 cetonas y valores de TOF de hasta $1.3 \times 10^6 \text{ h}^{-1}$ en tan solo 2 minutos de reacción bajo una atmósfera de nitrógeno y con 0.025% mol del complejo.¹⁰ Con relación al **C18**, los autores afirman haber obtenido un 100% de rendimiento en tiempos entre 30 y 180 minutos de reacción en la TH de 25 cetonas, en donde se empleó una base más voluminosa como el ^tBuOK, logrando valores de TOF de hasta 2400 h^{-1} .⁵⁰ Análogamente, el **C19** se usó en presencia de la misma base, sin embargo, la conversión disminuyó notablemente, por lo que solo se probó en la TH de la acetofenona.⁵¹ Por otra parte, el sistema catalítico que incluye al **C20** se evaluó en 22 cetonas alcanzando rendimientos entre el 51 y 96% (aunque la mayoría rebasan el 90%), además de lograr hasta 768 h^{-1} de TOF, en tiempos entre 15 minutos y 6 horas.⁵³

Respecto al complejo **C21**, este se usó al 0.1% mol con la principal característica de hacerlo a tan solo 28 °C en tiempos muy cortos de reacción y con rendimientos entre el 33 y 100% en 19 cetonas distintas.⁵⁴ En el renglón 6 se presenta uno de los sistemas catalíticos más eficientes en los últimos años, ya que **C22** se usó al 0.0125% mol en 22 cetonas distintas alcanzando un valor de TOF sobresaliente de $1.4 \times 10^7 \text{ h}^{-1}$, siendo este el valor de TOF más alto presentado en este trabajo.

Adicionalmente, los rendimientos presentados por este sistema se encuentran entre el 96 y 99%, incluyendo la reducción de cetonas alifáticas y cetonas heteroaromáticas, como el 2-acetilfurano, no obstante, la 2-acetilpiridina no reaccionó bajo esas condiciones, presumiblemente debido a su fuerte unión al centro metálico.⁵⁷

Por otra parte, el complejo **C23** se utilizó al 0.2% mol en presencia de ^tPrOK como base a 82 °C en la TH de 19 cetonas, alcanzando valores de TOF de hasta $1.94 \times 10^3 \text{ h}^{-1}$ y entre el 52 y 96% de rendimiento en tiempos de entre 15 y 180 minutos de reacción.⁵⁵

En el caso del sistema que emplea al **C24** se alcanzaron rendimientos mayores al 99% tras dos horas de reacción, sin embargo en cetonas heteroaromáticas los rendimientos cayeron hasta un 5% y en el caso de 4-nitroacetofenona se redujo hasta el 2%, observándose que los sustituyentes que contienen nitrógeno fueron incompatibles con el complejo catalítico, por lo que grupos nitro y amina inhiben la hidrogenación de transferencia de manera significativa, lo cual puede deberse a la coordinación de la amina con el sitio activo.⁶⁶

Para el complejo **C25**, este logra solo un 55% de conversión, sin embargo, la reducción de la acetofenona se realizó a 56 °C y en tan solo 1 minuto de reacción, además de emplear el complejo al 0.04% mol, brindando un valor de TOF de 76500 h^{-1} .⁴⁰ Asimismo, el

renglón 10, correspondiente al **C26** alcanzó valores de TOF de hasta 5000 h^{-1} y conversiones de hasta el 100% en tan solo 3 minutos de reacción.⁵² Por último pero no menos importante, el sistema catalítico que comprende al complejo **C27** obtuvo altos valores de TOF, $3.4 \times 10^6 \text{ h}^{-1}$, y hasta un 99% de rendimiento en solo 60s de reacción y un 0.025% mol del precursor catalítico.⁶⁹

De la información mostrada en la **Figura 32** y en la **Tabla 4**, se observa que los complejos bi y trimetálicos de Ru(II) **C17**, **C22** y **C27** (renglones 1, 6 y 11) presentaron excelentes resultados con cargas catalíticas muy bajas, además de lograrlo en intervalos de tiempo entre 0.5 y 30 minutos, con rendimientos en su mayoría mayores al 95%.

Dicha efectividad está relacionada con la estabilidad de los complejos, así como la combinación de ligantes tridentados $[N,N,N]$ y fosfinas, lo cual brinda distintas propiedades al centro metálico, así como su capacidad para facilitar los sitios de coordinación del sustrato.

Por último, en la **Figura 33** se presentan los complejos de Ru(II) con ligantes mixtos, es decir, aquellos que contienen más de un tipo de ligante, ya sea NHC, P, S, N, $[N,N]$, $[N,N,N]$, etc.

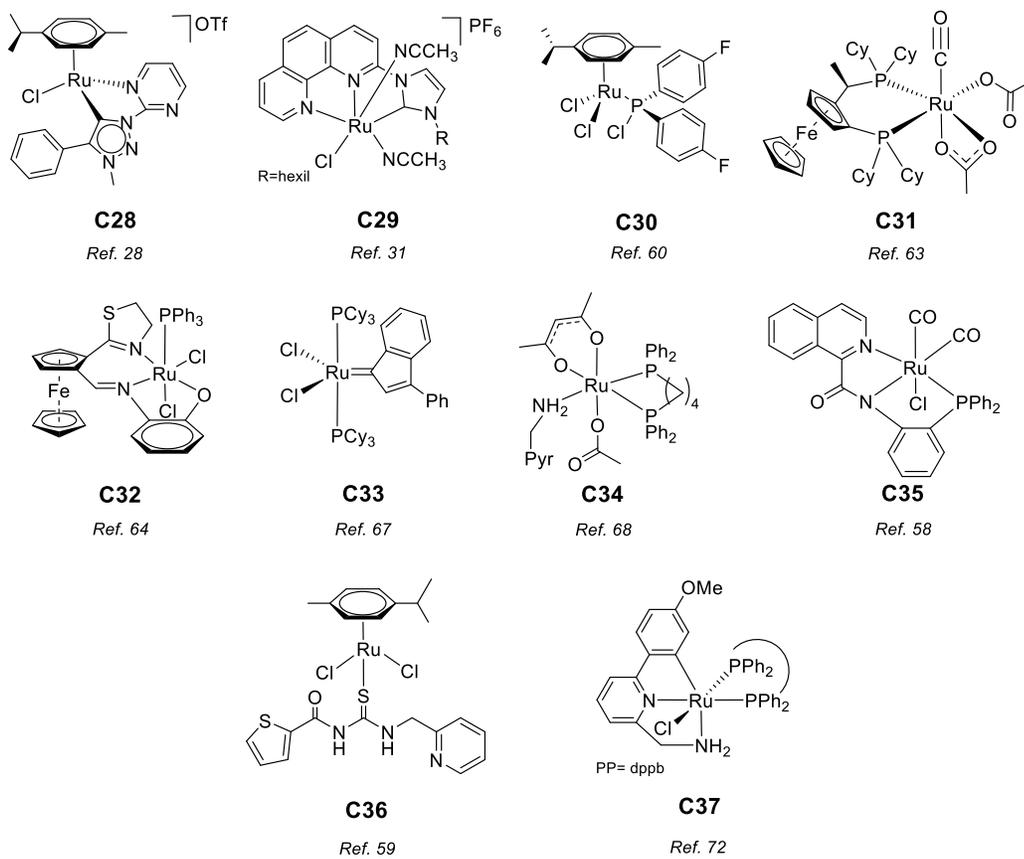


Figura 33. Complejos de Ru(II) con ligantes mixtos empleados en la TH de cetonas

A su vez, en la **Tabla 5**, se muestran las condiciones de reacción de cada sistema catalítico, así como sus rendimientos y el número de sustratos en los que el sistema fue probado.

Tabla 5. Reducción de cetonas empleando complejos de Ru(II) con ligantes mixtos.

| $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}' \xrightarrow[\text{base, 80-100 } ^\circ\text{C}]{[\text{Ru}], \text{ 2-propanol}} \text{R}-\underset{\text{OH}}{\text{C}}-\text{R}'$ | | | | | | | |
|---|------------------|--|------------|---------|--------------------|----------------------------------|------|
| # | [Ru] %mol | Base | T (°C) | t (min) | No. de Ejemplos | Rendimientos ^a (%) | Ref. |
| 1 | C28 0.5 | KOH | 100 | 180 | 3 | >99 ^b | 28 |
| 2 | C29 0.1 | ⁱ PrONa | 70 | 30-360 | 22 | 54-100 ^d | 31 |
| 3 | C30 2-5 | NaCO ₂ H, H₂O* | 80- 100 | 24 h | 6 | 5-92 ^d | 60 |
| 4 | C31 0.005 | ⁱ PrONa | 30 | 5 | 1 | 99 ^c | 63 |
| 5 | C32 0.75 | KOH | 82 | 360 | 18 | 8-99 ^b | 64 |
| 6 | C33 1.0 | HCOONa** | 85 | 12 h | 1 | 99 ^e | 67 |
| 7 | C34 0.03 | ⁱ PrONa | 90 | 5-20 | 10 | 80-99 ^e | 68 |
| 8 | C35 1.0 | KOH | 80 | 360 | 15 | 80-95 | 58 |
| 9 | C36 0.1 | KOH | 82 | 9-14 h | 23 | 99 | 59 |
| 10 | C37 0.005 | ⁱ PrONa | 82 | 5-30 | 3 | 95-99 ^e | 72 |

^a Por CG. ^b Conversión por RMN. ^c Por CG-EM. ^d Por RMN. ^e Conversión por CG-EM. *Como donador de H. **En presencia de H₂O, Tween 20 y DTMAC.

En primera instancia, el complejo **C28** contiene un ligante que combina las propiedades de un ligante NHC y uno N, el cual se empleó al 0.5% a 100 °C alcanzando conversiones cuantitativas en 3 h, sin embargo, solo fue probado en tres sustratos, por lo que no se conoce ciertamente su alcance.²⁸ Después, el **C29** incluye un ligante [N,N,C], el cual brindó rendimientos de hasta el 100% y fue evaluado en 22 cetonas, tanto aromáticas como alifáticas, aunque en el caso de las alifáticas los rendimientos se vieron disminuidos.³¹

Por otro lado, el sistema catalítico con el **C30**, que incluye una fosfina como ligante, tiene la principal característica de usar agua como fuente de hidrógeno y no isopropanol como en la mayoría de los casos, además de que se empleó en la aplicación específica de la

reducción de β -cetonitrilos con rendimiento destacables, aunque cabe señalar que el tiempo de reacción es de 24 h, siendo esta su principal desventaja.⁶⁰

Por otra parte, el **C31** contiene ligantes difosfinacetato y se utilizó solo al 0.005% mol en presencia de ⁱPrONa, con la ventaja de realizarse a tan solo 30 °C, con una conversión del 99% en 5 minutos logrando un valor de TOF de 81000 h⁻¹, desafortunadamente, los autores no exploraron el alcance del sistema con más sustratos.⁶³ En el caso del **C32** está constituido por un ligante [N,N,O] y una fosfina, para después ser utilizado en la reducción de 18 cetonas con conversiones entre el 8 y 99%.⁶⁴

Asimismo, el sistema catalítico que incluye al complejo **C33** con un ligante indenilideno se empleó en la TH de la acetofenona empleando formiato de sodio en presencia de agua, *Tween 20* y cloruro de dodeciltrimetilamonio (DTMAC) con la intención de formar una emulsión, alcanzando una conversión del 99%, sin embargo, la reacción requiere de 12 para completarse y no se evaluó en más sustratos.⁶⁷ Por otro lado, el sistema con el **C34** que contiene ligantes acetilacetatos y fosfinas, obtuvo conversiones entre el 80 y 99% y un TOF de hasta 125000 h⁻¹ con 0.03% mol del complejo.⁶⁸

En el caso del complejo **C35**, que incluye en su estructura un ligante tridentado [N,N,P] y monóxido de carbono, fue empleado en la TH de hasta 15 sustratos con rendimientos entre el 80 y 95%.⁵⁸ En el caso del complejo **C36**, éste contiene un ligante monodentado coordinado al metal por un átomo de S, el cual en presencia de KOH como base logra valores de TOF de hasta 990 h⁻¹ y rendimientos de 99% en todas las 23 cetonas evaluadas, mostrando así la gran capacidad de este sistema catalítico para reducir cetonas a través de la TH, sin embargo, los tiempos para cada sustrato son muy variados, pues oscilan entre 9 y 14 h.⁵⁹ Finalmente, el sistema catalítico con el complejo **C37** se probó solo en tres

sustratos. En uno de ellos (acetofenona) presentó una conversión del 99% y un TOF de $1.1 \times 10^6 \text{ h}^{-1}$ en cinco minutos de reacción con tan solo el 0.005% mol del complejo metálico.⁷²

Como puede apreciarse en la información presentada en la **Figura 33** y en la **Tabla 5**, la combinación de distintos tipos de ligantes puede brindar características particulares a los complejos de Ru(II), haciéndolos más eficientes en un mayor número de sustratos. Vale la pena rescatar el sistema catalítico del complejo **C36** (renglón 9) que emplea un ligante monodentado de S basado en un derivado de aciltiourea, el cual evalúa hasta 23 cetonas distintas, en donde se obtuvieron rendimientos de 99% en cada sustrato, requiriendo mayor tiempo en las cetonas alifáticas y heteroaromáticas.

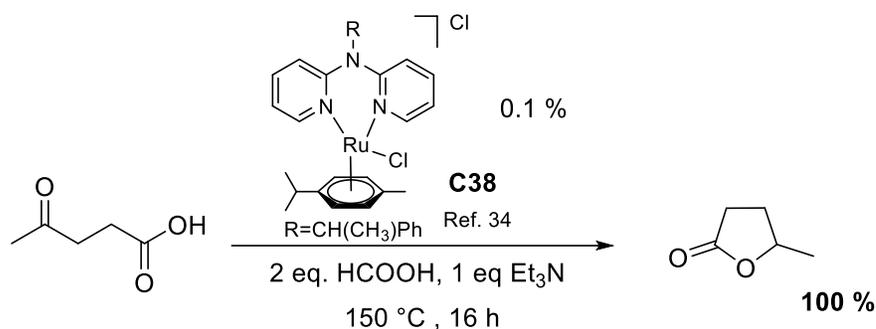
Una vez analizados los distintos complejos empleados en procesos de TH de cetonas en los últimos años, se puede confirmar que la variedad de ligantes que se pueden usar es muy amplia. Además, es posible aseverar que el diseño y elección de los ligantes es primordial, pues está directamente relacionada con la actividad y eficiencia del complejo metálico, en donde los ligantes más voluminosos generaron complejos más estables y activos en la hidrogenación por transferencia de cetonas, aunque existen excepciones como se presentó previamente.

Por otro lado, las reacciones de TH de cetonas pueden tener distintas aplicaciones en la síntesis de materias primas o sustratos de interés. Es por esto por lo que a continuación se presentan algunas aplicaciones recientes de la hidrogenación por transferencia de grupos cetonas empleando complejos de Ru(II). El primer ejemplo se trata de la reducción del ácido

⁷² Figliolia, R.; Cavigli, P.; Comuzzi, C.; Del Zotto, A.; Lovison, D.; Strazzolini, P.; Susmel, S.; Zuccaccia, D.; Ballico, M.; Baratta, W. CNN Pincer Ruthenium Complexes for Efficient Transfer Hydrogenation of Biomass-Derived Carbonyl Compounds. *Dalt. Trans.* **2020**, *49*, 453–465. DOI: 10.1039/c9dt04292j.

levulínico, el cual es un compuesto químico que se encuentra en la lista de productos químicos que pueden transformarse en químicos de base biológica de alto valor agregado del Departamento de Energía de EE. UU. Además, este ácido es muy conveniente debido a que brinda dos grupos funcionales reactivos, su bajo costo al comprarse como residuo de la celulosa y sus usos particulares en la producción de aditivos para combustibles, así como para la síntesis de 2-metiltetrahidrofurano o γ -valerolactona.³⁴

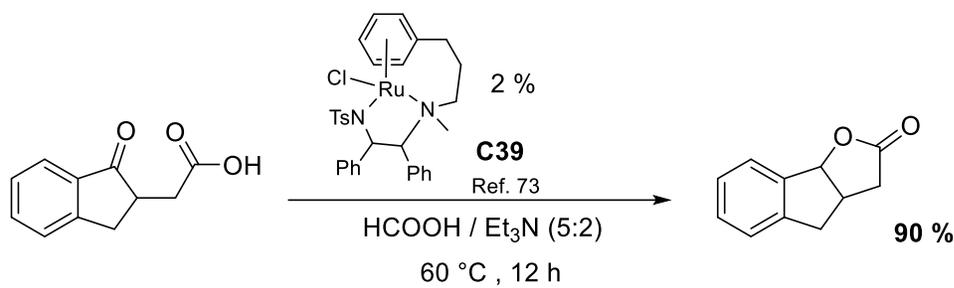
Esta última se muestra continuación en el **Esquema 5**, en donde se emplea el complejo **C38** al 0.1% mol en presencia de HCOOH como donador de hidrógeno y trietilamina como base a 150 °C durante 16 horas de reacción, obteniendo un 100% de rendimiento determinado mediante RMN. Cabe mencionar que el crudo sobrante de la mezcla de reacción se volvió a usar en la TH del ácido levulínico alcanzando 99% de rendimiento aislado en la producción de la γ -valerolactona hasta en 6 repeticiones.



Esquema 5. Síntesis de la γ -valerolactona mediante la TH del ácido levulínico.

Otro ejemplo interesante es la síntesis de γ -lactonas multi cíclicas, las cuales son valiosas en la preparación de productos naturales y de algunas moléculas con actividad

biológica.⁷³ En el **Esquema 6**, se presenta un método de síntesis mediante la hidrogenación por transferencia de un γ -ceto ácido carboxílico. Para esto, se empleó el complejo **C39** al 2% mol utilizando ácido fórmico como donador de hidrógeno y trietilamina como base a 60 °C durante 12 h, brindando rendimiento de hasta 90%.



Esquema 6. Síntesis de γ -lactonas a través de la TH de ácidos carboxílicos.

Para culminar con la hidrogenación por transferencia de cetonas, es importante hablar sobre el mecanismo de la reacción. En la **Figura 34** se presenta un ciclo catalítico de manera general.

⁷³ Xiong, Z.; Tian, J.; Xue, P.; Zhang, X.; Lv, H. Enantioselective Synthesis of Chiral Multicyclic γ -Lactones: Via Dynamic Kinetic Resolution of Racemic γ -Keto Carboxylic Acids. *Org. Chem. Front.* **2019**, *7*, 104–108. DOI:10.1039/c9qo01047e.

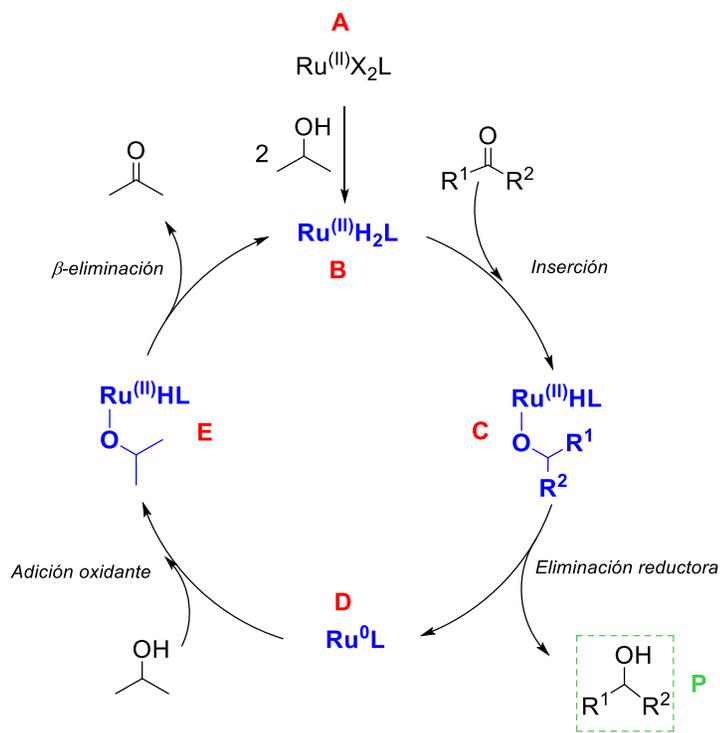


Figura 34. Mecanismo de la TH de cetonas catalizada por complejos de Ru(II) vía dihidruro (esfera interna).

Este representa una de las propuestas de mecanismo más aceptadas³ para la hidrogenación por transferencia de cetonas empleando complejos que contengan dos halógenos en su estructura (generalmente Cl), el cual sigue el camino de la formación de un dihidruro metálico, en donde el complejo **A** es transformado a la especie **B** en presencia del donador de hidrógeno (isopropanol, en este caso), generando un dihidruro metálico. A continuación, se lleva a cabo la inserción del sustrato para generar una especie tipo alcóxido **C**, que, tras experimentar una eliminación reductora, llevará a la formación del sustrato reducido **P**, es decir, al alcohol correspondiente. Asimismo, se produce una especie de Ru^0 (**D**) que, al sufrir una adición oxidante por parte del donador de hidrógeno, conducirá a la especie **E**, un alcóxido generado a partir del isopropanol y no del sustrato. Finalmente, el

complejo **E** experimenta una β -eliminación para así generar 2-propanona y la especie catalíticamente activa, **B**, para iniciar de nuevo el ciclo catalítico.

Paralelamente, podemos encontrar otro mecanismo muy respaldado en la literatura^{16,58,64} para complejos que contienen solo un halógeno en su estructura y un ligante bidentado o tridentado, el cual se basa en la formación de un monohidruro metálico (**Figura 35**).

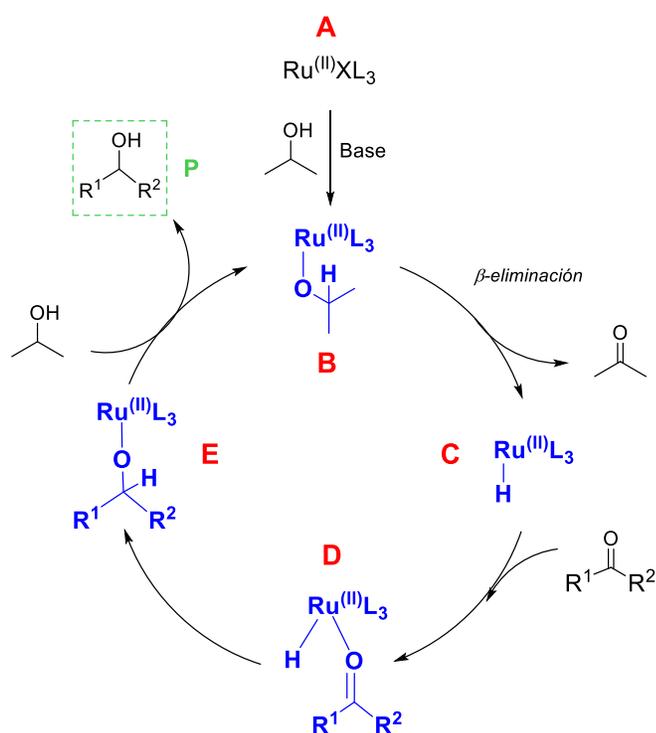


Figura 35. Mecanismo de la TH de cetonas catalizada por complejos de Ru(II) vía mono hidruro (esfera interna).

Este ciclo catalítico comienza con la formación del alcóxido de rutenio **B** mediante la abstracción de un protón del 2-propanol, luego el alcóxido experimenta una β -eliminación para generar un mono hidruro de rutenio **C** y acetona. Posteriormente, ocurre la coordinación del sustrato para generar la especie **D** y así experimentar la transferencia del hidruro al

sustrato y llegar a la formación de otro alcóxido de rutenio (**E**). Finalmente, otra molécula de isopropanol se coordina al metal para así desplazar al sustrato reducido **P** y regenerar la especie **B** e iniciar nuevamente el ciclo.

Es importante señalar que, si bien estas propuestas son las más reportadas y aceptadas, no son las únicas puesto que existen más propuestas adaptadas a las características específicas de cada complejo, ya que como se mencionó antes, el mecanismo de la reacción depende de muchos factores, siendo el diseño del complejo y los ligantes unos de los más influyentes en el mecanismo.

3.2 Aldehídos

Actualmente, existen pocos trabajos reportados sobre sistemas catalíticos basados en complejos de Ru(II) para la hidrogenación por transferencia de aldehídos, sin embargo, la eficiencia ha aumentado comparada con la reportada hace más de 5 años, en donde los rendimientos eran bajos debido a que los aldehídos pueden envenenar al catalizador, además de que la TH de aldehídos lleva a la formación de productos secundarios como el aldol producido por condensación y la 2-propanona generada de la oxidación del donador de hidrógeno, siendo éstas las razones por las que los aldehídos no son sustratos comunes en la TH pero sí las cetonas que no presentan este problema.¹²

En la **Figura 36** se presentan cuatro complejos de rutenio(II) que se han utilizado en los últimos cinco años en la reducción de aldehídos.

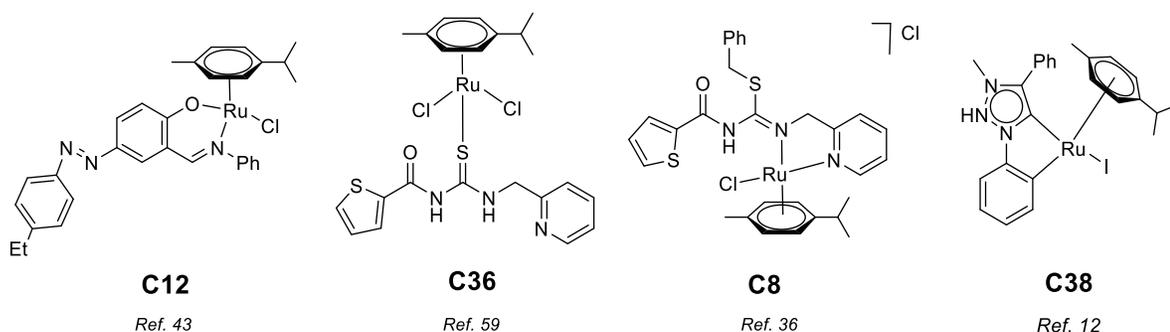


Figura 36. Complejos de Ru(II) empleados en la TH de aldehídos.

A su vez, en la **Tabla 6** se muestran las condiciones y los resultados de la hidrogenación por transferencia del benzaldehído con los complejos previamente mencionados.

Tabla 6. Hidrogenación por transferencia del benzaldehído con complejos de Ru(II).

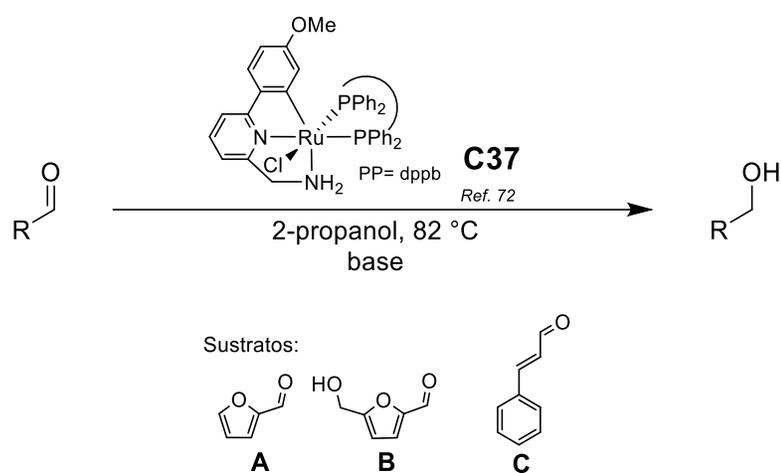
| # | [Ru], %mol | Base | T [°C] | t [h] | TON | Rendimiento % ^a | Ref. |
|---|------------------|------|--------|-------|-----|----------------------------|------|
| 1 | C12 , 0.5 | NaOH | 82 | 24 | - | 95 | 43 |
| 2 | C36 , 0.1 | KOH | 82 | 12 | 956 | 95 | 59 |
| 3 | C8 , 0.1 | KOH | 82 | 7 | 990 | 99 ^b | 36 |
| 4 | C38 , 0.1 | KOH | 82 | 0.5 | - | 95 ^c | 12 |

^a Por CG. ^b Por CG-EM. ^c Rendimiento aislado.

El **C12** se empleó al 0.5% mol en presencia de NaOH como base a 82 °C alcanzando un rendimiento del 95% tras 24 horas de reacción.⁴³ Por otro lado, el **C36** se utilizó al 0.1% mol en presencia de KOH como base alcanzando un 95% de rendimiento y un valor de TON de 956 tras 12 horas de reacción a reflujo.⁵⁹ De igual forma, el complejo **C8** se empleó al 0.1% mol bajo las mismas condiciones y brindó un rendimiento del 99% y un valor de TON de 990 en solo 7 horas.³⁶ Finalmente, el **C38** igualmente se empleó bajo condiciones

análogas, pero con un tiempo de reacción de solo 30 minutos, logrando un rendimiento aislado de 95% .¹²

Siguiendo con la reducción de aldehídos, en el **Esquema 7** se presenta la hidrogenación por transferencia de aldehídos derivados de biomasa, la cual utiliza el **C37** como precursor catalítico al 0.01% mol, isopropanol como donador de hidrógeno bajo condiciones de reflujo.



Esquema 7. Hidrogenación por transferencia de aldehídos derivados de biomasa.

Paralelamente, en la **Tabla 7** se muestran los resultados de estas reacciones dependiendo el sustrato.

Tabla 7. Aldehídos derivados de biomasa reducidos a través de la TH.

| # | Sustrato | [Ru]% mol | Base | t [min] | Conversión [%] ^a | Alcohol [%] |
|---|----------|-----------|--------------------------------|---------|-----------------------------|-------------|
| 1 | A | 0.01 | NaOiPr | 30 | 94 | 94 |
| 2 | B | 0.01 | NaOiPr | 5 | 99 | 99 |
| 3 | C | 0.01 | K ₂ CO ₃ | 8 h | 98 | 94 |

^a Por CG.

Para el sustrato **A** se logró una conversión total al alcohol en un 94% en 30 minutos. En el caso del sustrato **B** se alcanzó una conversión total al producto alcohólico del 99% en tan solo 5 minutos de reacción. Por último, el sustrato **C** se pudo reducir con una conversión del 98% del cual el 94% fue hacia el alcohol correspondiente, sin embargo, el tiempo de reacción se incrementó a 8 h y la base usada fue K_2CO_3 .

Es importante subrayar el hecho de que al igual que en la TH de cetonas, los aldehídos que cuentan con una cadena alifática son más difíciles de reducir, aunque también puede atribuirse al uso de K_2CO_3 como base, como se ve reflejado en el caso del sustrato **C**, el cual requirió 8 h de reacción. Por otro lado, el aldehído **B** solo necesitó de 5 minutos para lograr una conversión del 99% al alcohol correspondiente.

Para concluir con los aldehídos, es de relevancia mencionar que si bien no se ha reportado un mecanismo específico para aldehídos (ya que lo suelen reportar como mecanismo del grupo carbonilo), este es muy similar al ciclo catalítico que experimentan las cetonas. Sin embargo, el mecanismo depende principalmente del tipo de complejo y del donador de hidrógeno que se usa. En la **Figura 37** se presenta una propuesta de mecanismo general para la TH de aldehídos, asumiendo la formación de un mono hidruro metálico.

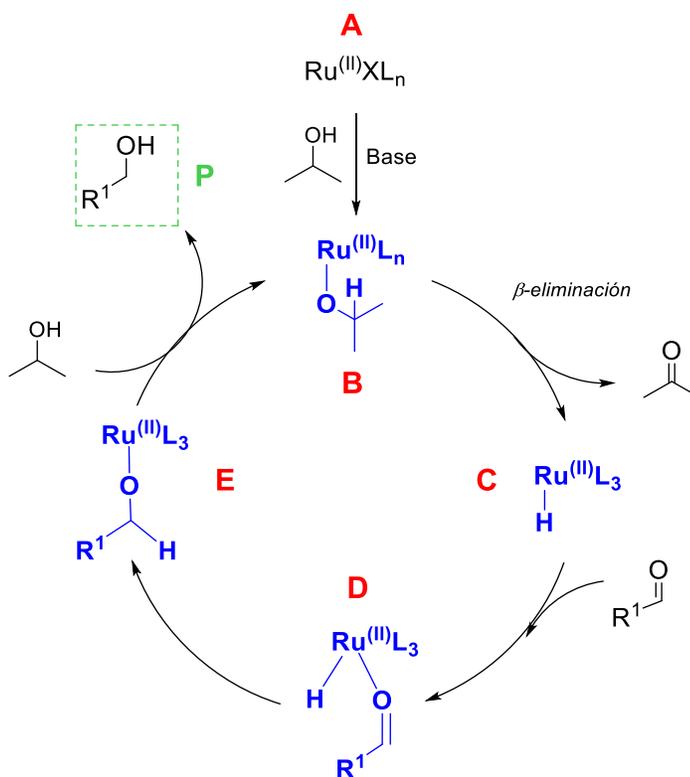


Figura 37. Mecanismo de la TH de aldehídos empleando complejos de Ru(II).

El primer paso involucra el desplazamiento de X del complejo **A**, para la formación de un alcóxido de rutenio **B**, el cual sufre una β -eliminación para producir acetona y la especie mono hidruro de rutenio **C**, que tras la coordinación con el aldehído (**D**), se procede a la transferencia de hidruro al sustrato, **E**. De esta manera, una molécula de isopropanol desplaza al alcóxido del complejo **E**, para así formar el alcohol primario **P** proveniente de la TH del aldehído y regenerar el alcóxido inicial **B**.

3.3 Ésteres

Otra clase de sustratos que hasta el momento no se han explorado extensamente son los ésteres, pues tan solo existen 2 trabajos reportados en los últimos 5 años, en donde no utilizan 2-propanol ni HCOOH como donador de hidrógeno, sino que usan etanol, lo cual presenta problemas en el equilibrio de reacción, argumentándose que en presencia de una base, el etanol oxidado al acetaldehído experimenta una reacción de Tishchenko, produciendo acetato de etilo (**Figura 38**), con lo que el equilibrio estaría desplazado hasta la formación de éste.⁶

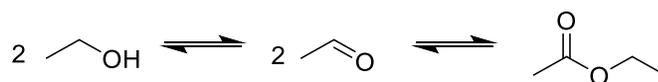
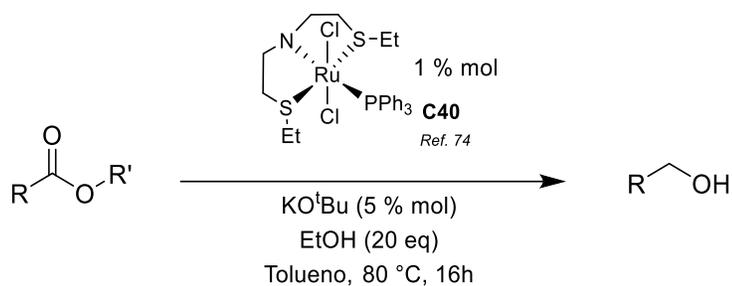


Figura 38. Formación de acetato de etilo a partir de la oxidación de etanol.

Comenzando con el trabajo realizado en 2016 (**Esquema 8**), el cual presenta al complejo **C40** empleado al 1% mol en presencia de KO^tBu como base, tolueno como disolvente y etanol como fuente de hidrógeno a 80 °C para la reducción de una variedad de ésteres⁷⁴, cuyos resultados se muestran en la **Tabla 8**.

⁷⁴ Dubey, A.; Khaskin, E. Catalytic Ester Metathesis Reaction and Its Application to Transfer Hydrogenation of Esters. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 3998–4002. DOI: 10.1021/acscatal.6b00827.



Esquema 8. TH de ésteres empleando el complejo C40.

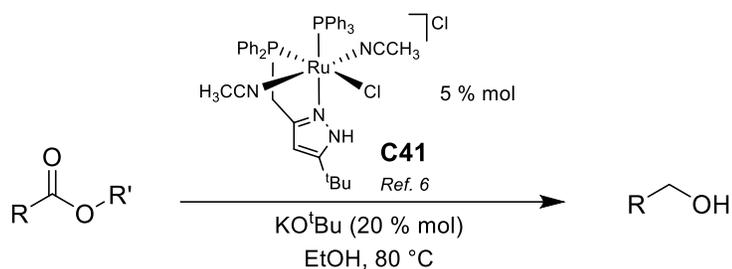
Tabla 8. Ésteres reducidos a través de la TH empleando el complejo C40.

| # | Sustrato | Producto | Rendimiento [%] |
|---|----------|----------|-----------------|
| 1 | | | 90 |
| 2 | | | 90 |
| 3 | | | 84 |
| 4 | | | 89 |
| 5 | | | 74 |
| 6 | | | 87 |
| 7 | | | >95 |
| 8 | | | 95 |

En el renglón 1 se observa la TH de un éster alifático con un rendimiento del 90%. En el caso de los renglones 2-5 se observa la reducción de distintos sustratos los cuales permiten la formación del alcohol bencílico con rendimientos entre el 85 y 90% , obteniéndose el mejor resultado en el renglón 2. El renglón 6 nuevamente se trata de un éster

alifático, el cual se redujo con un 87% de rendimiento. Asimismo, también se exploraron ésteres sustituidos con heterociclos, alcanzando rendimientos mayores al 95% en el caso del renglón 7. Para el renglón 8, se obtuvo un rendimiento del 95% en la hidrogenación por transferencia del 2-fluorato de etilo.

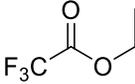
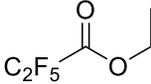
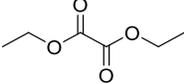
Años más tarde, se presenta un nuevo complejo de rutenio **C41** que se emplea en la reducción de otros ésteres⁶ con la intención de aumentar el conocimiento sobre el alcance de la reacción. Este complejo se utiliza al 5% mol en presencia de KO^tBu (20% mol) como base y EtOH como fuente de hidrógeno, tal y como se muestra en el **Esquema 9**.



Esquema 9. Reducción de ésteres mediante TH empleando el complejo **C41**.

Simultáneamente, se presentan en la **Tabla 9** los sustratos reducidos y sus rendimientos, en el renglón 1 se logra un 99% de conversión tras 4 h de reacción.

Tabla 9. Ésteres probados en procesos de TH empleando el C41.

| # | Sustrato | Tiempo [h] | Conversión [%] ^a |
|---|---|------------|-----------------------------|
| 1 |  | 4 | 99 |
| 2 |  | 7.5 | 78 |
| 3 |  | 3 | 99* |
| 4 |  | 5 | 99** |

^a Determinado por RMN. *Selectiva al nitrilo. **Selectiva a solo un grupo carboxílico.

Por otro lado, para el sustrato del renglón 2 solamente se produjo una conversión del 78% tras 7.5 horas. El renglón 3 es de gran relevancia debido a que el sustrato presenta dos grupos funcionales que son susceptibles a la hidrogenación por transferencia, nitrilo y éster, en donde el complejo mostró selectividad al grupo nitrilo con un 99% de conversión, además, cabe señalar que el producto no fue la amina primaria esperada, sino que se formó una amina secundaria debido a la alquilación del acetaldehído producto de la oxidación del etanol. Para el renglón 4 se tiene que tras 5 h de reacción se obtuvo un 99% de conversión del dietiloxalato en etilglicolato, donde se hace mención que solo reduce a un grupo carbonilo y no a ambos.

Por último, es importante mencionar que hasta ahora no se han reportado ciclos catalíticos del proceso de TH de ésteres empleando complejos de Ru(II), sin embargo, se espera que el mecanismo siga un camino parecido al mecanismo propuesto para cetonas o aldehídos, simplemente considerando que el donador de hidrógeno en este caso se trata de EtOH.

A continuación, se presenta en la **Figura 39** una propuesta de mecanismo para la TH de ésteres empleando complejos de Ru(II), basada en la información previamente presentada en un trabajo en el que realizan la TH de ésteres utilizando complejos de manganeso.⁷⁵

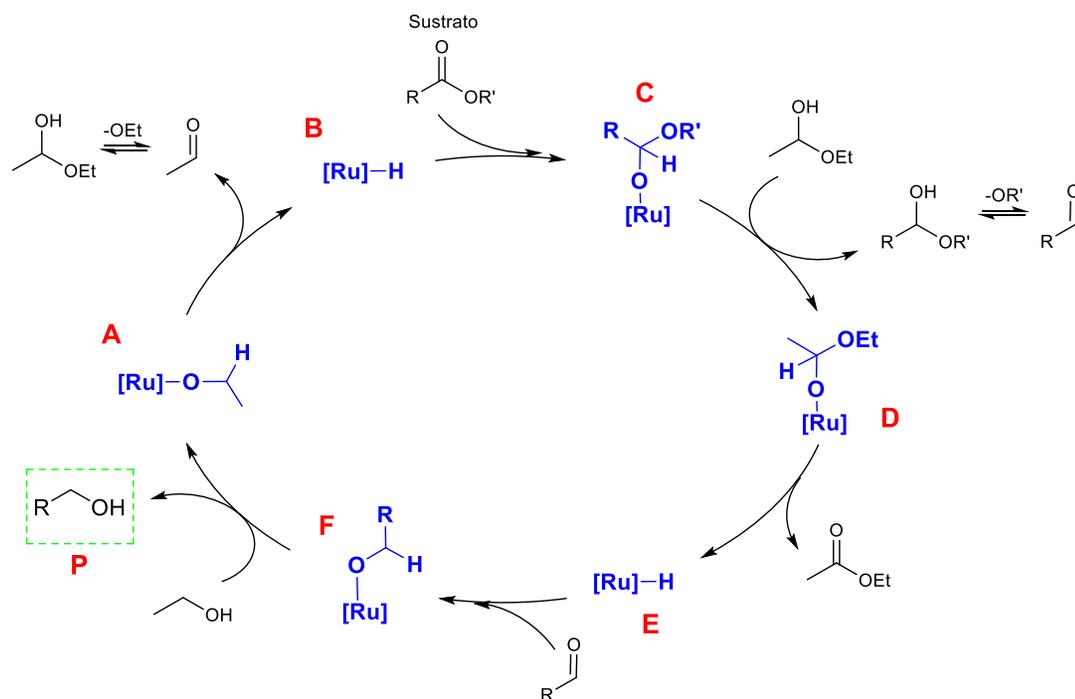


Figura 39. Mecanismo propuesto para la TH de ésteres empleando complejos de Ru(II).

Como se puede apreciar en el ciclo catalítico, lo primero que ocurre es la coordinación del etanol al complejo de Ru(II) para generar el alcóxido **A**. Posteriormente, se transfiere el H al metal liberando formaldehído y el hidruro metálico **B**, que en presencia de un éster reacciona para formar la especie **C**, en donde el éster se coordina al metal mediante el átomo de oxígeno del carbonilo. Después, se da la reacción entre **C** y el etoxietanol, desplazando al sustrato, formando el aldehído del correspondiente y el complejo **D**, que contiene al

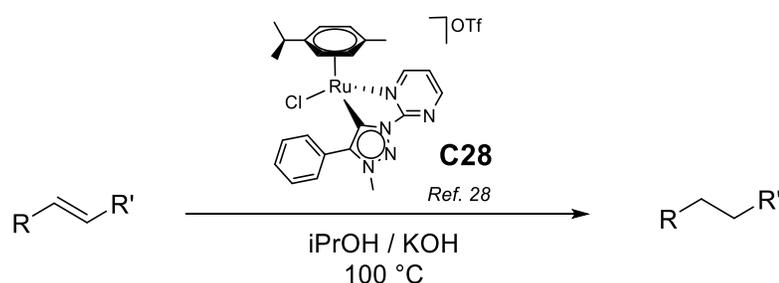
⁷⁵ Oates, C. L.; Widegren, M. B.; Clarke, M. L. Manganese-Catalysed Transfer Hydrogenation of Esters. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 8635–8638. <https://doi.org/10.1039/d0cc02598d>.

etoxietanol coordinado. Luego, se da una β -eliminación, liberando acetato de etilo y un nuevo monohidruro metálico **E**. La siguiente etapa consiste en la coordinación del aldehído proveniente de sustrato, generando el complejo **F**, para que finalmente una molécula del donador desplace al alcóxido del sustrato, formando así el alcohol **P**, completando la reducción del éster y volviendo a generar la especie catalíticamente activa **A**.

3.4 Alquenos

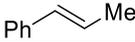
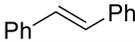
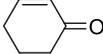
La información relacionada a la hidrogenación por transferencia de alquenos en años recientes es reducida y en algunos casos limitada a sustratos activados.²³ No obstante, existen algunos ejemplos reportados, los cuales se presentan a continuación.

El primer ejemplo se presenta en el **Esquema 10**, en donde se emplea el complejo **C28** en presencia de KOH como base e isopropanol como donador de hidrógeno, al mismo tiempo, en la **Tabla 10** se muestran las condiciones de reacción, los sustratos reducidos y el rendimiento de cada reacción.²⁸



Esquema 10. Hidrogenación por transferencia de alquenos.

Tabla 10. Alquenos reducidos a través de TH empleando el complejo C28.

| # | Sustrato | [Ru] % mol | Tiempo [h] | Conversión [%] ^a |
|---|---|------------|------------|-----------------------------|
| 1 |  | 1 | 24 | >99 |
| | | 0.5 | 24 | 87 |
| 2 |  | 1 | 24 | 78 |
| 3 |  | 1 | 24 | 13 |
| 4 |  | 0.5 | 20 | 100* |

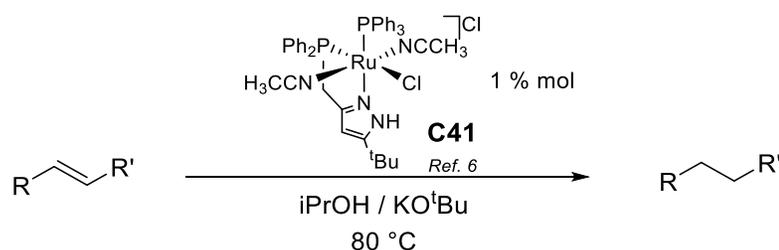
^aDeterminado por RMN. * No selectiva, reduce ambos grupos funcionales.

En el renglón 1 se tiene la reducción del cicloocteno con distintas cargas catalíticas, en donde la mayor conversión se logra con el 1% mol del complejo **C28**.

En los renglones 2 y 3 se muestra la TH del metilestireno y el estilbena, con conversiones de 87 y 13% , respectivamente.

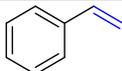
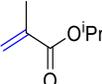
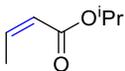
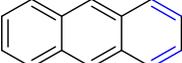
Por último, en el renglón 4 se realizó una prueba de selectividad entre un alqueno y un carbonilo, en donde el complejo no mostró selectividad alguna, reduciendo ambos grupos funcionales con una conversión del 100% .

De igual forma, en el **Esquema 11** se observa la reducción de alquenos empleando el complejo **C41** al 1% mol en presencia de isopropanol y KO^tBu a 80 °C, junto con la información de los sustratos y sus rendimientos mostrados en la **Tabla 11**.



Esquema 11. Alquenos reducidos por TH empleando el complejo **C41**.

Tabla 11. Hidrogenación por transferencia de alquenos.

| # | Sustrato | Tiempo [h] | Conversión [%] ^a |
|---|---|------------|-----------------------------|
| 1 |  | 1.5 | 99 |
| 2 |  | 1.5 | 98 |
| 3 |  | 1 | 99 |
| 4 |  | 5 | 81 |
| 5 |  | 1.5 | Sin reacción |
| 6 |  | 1 | 99 |
| 7 |  | 1 | 99 |
| 8 |  | 21 | 97 |

^a Determinado por RMN.

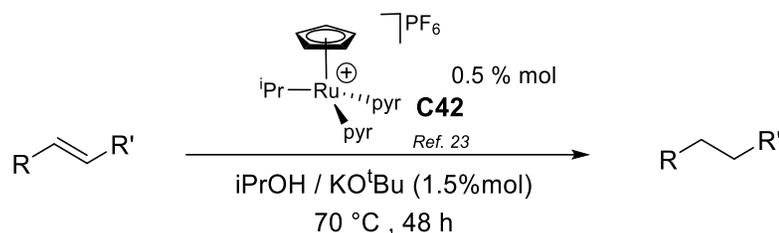
En el renglón 1 se muestra la reducción del estireno con un 99% de conversión. En los renglones 2 y 3 se presentan alquenos alifáticos, alcanzando conversiones entre el 98 y 99%.

En el caso del ciclohexeno (renglón 4) se logró una conversión del 81% tras 5 h de reacción. En el renglón 5 se observa que no hubo reacción en la TH del 2,3-dimetil-2-buteno.

Para los renglones 6 y 7 se obtuvieron en ambos casos 99% de conversión tras solo 60 minutos de reacción. Finalmente, en el renglón 8 se presenta la reducción del antraceno con un 95% de conversión tras 21 h de reacción.

Por último, otro de los trabajos reportados en los últimos años, es el que se muestra en el **Esquema 12**, en donde se emplea el **C42** al 0.5% mol en presencia de iPrOH y K₂OtBu

a 70 °C para la reducción de alquenos, los cuales se muestran en la **Tabla 12** junto con sus tiempos de reacción y rendimientos.



Esquema 12. TH de alquenos empleando el complejo C42.

Tabla 12. Hidrogenación por transferencia de alquenos.

| # | Sustrato | Rendimiento [%] ^a |
|---|----------|------------------------------|
| 1 | | 95 |
| 2 | | 82 |
| 3 | | 12 |
| 4 | | 8 |
| 5 | | Sin reacción |
| 6 | | Polimerización |

^a Determinado por RMN

En el renglón 1 se trata sobre la reducción de un alqueno alifático en donde se alcanza un rendimiento del 95%. Por otro lado, se realiza la TH del ciclohexeno obteniendo un 82% de rendimiento. Sin embargo, con sustratos como el que se muestra en los renglones 3 y 4, se observa una gran disminución en los rendimientos. En el caso del sustrato 5 no se observó reacción alguna, mientras que, para la reducción del estireno, no se logró la TH sino solo la polimerización del estireno.

Cabe mencionar que, para el caso de los alquenos, sí existen dos propuestas de mecanismos reportados en la literatura, uno por vía monohidruro²³ y el otro por dihidruro.⁶ En ambos se propone como sustrato un alqueno terminal, ya que estos son los más reactivos. En el caso del mecanismo que involucra la vía monohidruro (**Figura 40**), este parte de un complejo metálico cargado, **A**, el cual tras reaccionar con la base empleada y el donador de hidrógeno genera un complejo mono hidruro **B** (especie catalíticamente activa), generando un sitio de coordinación en donde el sustrato alqueno se enlaza a través del enlace doble, dando lugar a **C**.

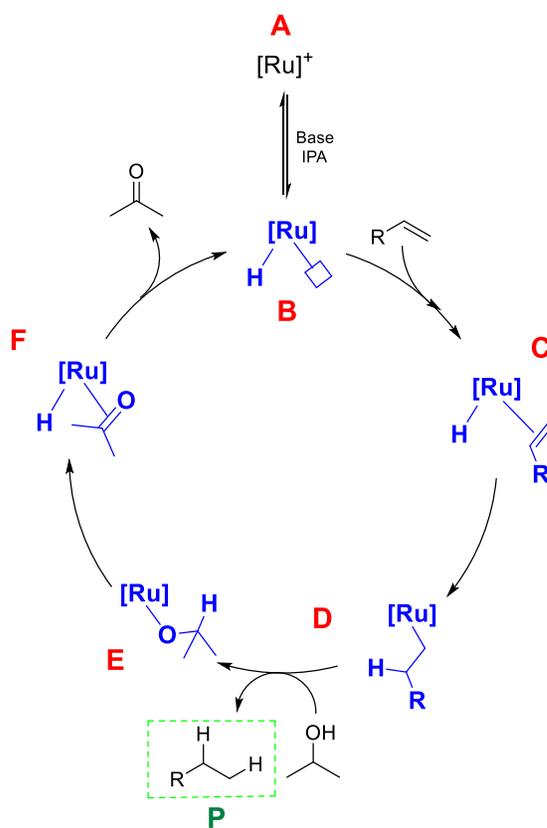


Figura 40. Mecanismo de TH de alquenos empleando complejos de Ru(II), vía monohidruro.

Posteriormente, el H unido al metal se transfiere a la olefina para así reducirla y formar la especie **D**, que en presencia de IPA desplaza al sustrato liberando así el producto **P**

y el complejo **E**, que es un alcóxido. Finalmente, se da una β -eliminación formando la especie **G**, para que posteriormente se libere acetona y así regenerar el complejo **B**.

Por otro lado, en el mecanismo vía dihidruro metálico (**Figura 41**) se tiene que el complejo **A** en presencia de la base y el donador de hidrógeno se transforma en un complejo dihidruro metálico **B**, el cual interacciona con el alqueno para desplazar al ligante L_n y generar la especie **C**, en donde el complejo de rutenio comienza a interactuar con el enlace doble del alqueno.

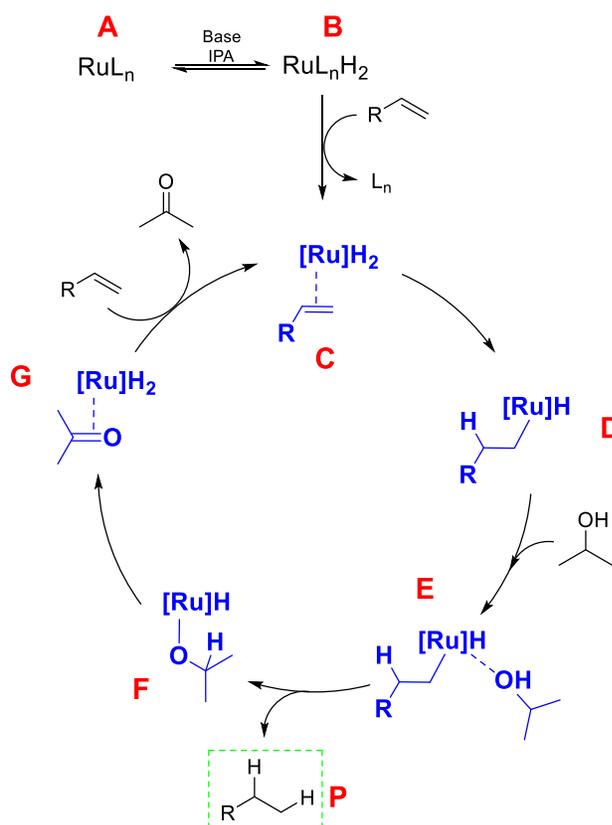


Figura 41. Mecanismo de TH de alquenos empleando complejos de Ru(II), vía dihidruro.

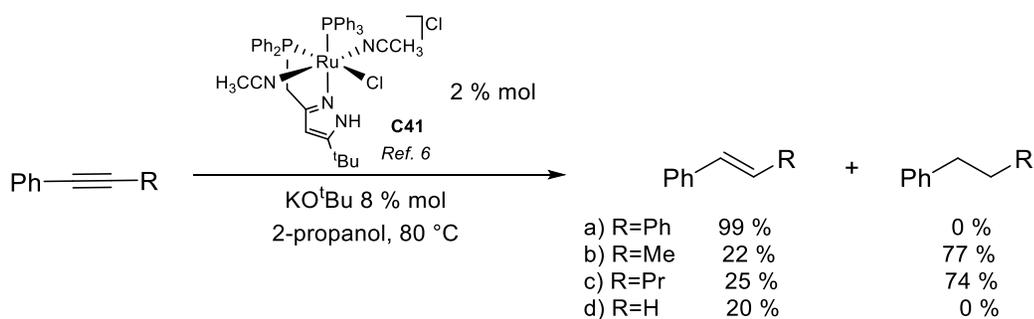
El paso siguiente consiste en la unión del sustrato con el metal, transfiriendo así uno de los H que contenía y generar la especie **D**, un monohidruro, que en presencia de 2-propanol

(E) este desplaza al sustrato reducido, formando así el alcano correspondiente P y el complejo F, un alcóxido. Posteriormente se da una β-eliminación para volver a la forma dihidruro, G, en donde una nueva molécula del sustrato permite la salida de acetona como producto de oxidación y la especie C, para iniciar nuevamente el ciclo.

3.5 Alquinos

Si bien los alquenos no han sido tan estudiados, los alquinos se han explorado aún menos en procesos de hidrogenación por transferencia. No obstante, la hidrogenación parcial de alquinos conlleva a la formación de olefinas de gran interés.⁶

En el **Esquema 13** se presenta la hidrogenación parcial y total de alquinos usando el complejo **C41** al 2% mol.

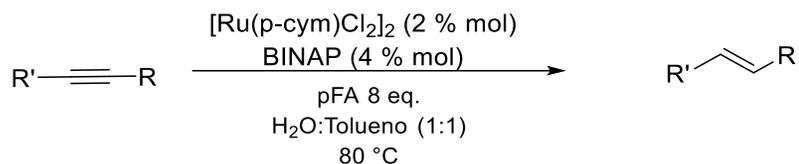


Esquema 13. Hidrogenación por transferencia de alquinos.

En el sustrato a) se logra la conversión al 99% al alqueno correspondiente. En el caso de los sustratos b) y c) la conversión hacía la hidrogenación parcial no fue tan favorecida, en cambio, la conversión a los alcanos se mostró más favorecida con un 77 y 74%, respectivamente. Finalmente, el sustrato d) presenta baja conversión en la hidrogenación

parcial del alquino con tan solo el 20%, sin embargo, presenta nula conversión en la hidrogenación completa al alcano correspondiente.

De igual forma, en el **Esquema 14** se presenta la reducción de diversos alquinos, con la diferencia de que se optó por preparar el complejo *in situ* empleando $[\text{Ru}(p\text{-cym})\text{Cl}_2]_2$ y BINAP y paraformaldehído (pFA) para producir formaldehído ($\text{pK}_a=13.3$) y emplearlo como donador de hidrógeno, el cual tiene la ventaja de ser menos ácido que el HCOOH ($\text{pK}_a=3.75$) y así poderse usar con sustratos sensibles a valores de pH bajos.

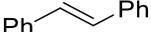
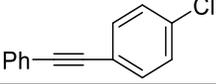
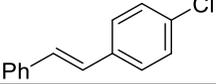
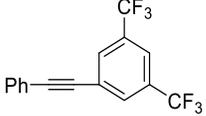
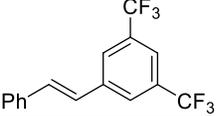
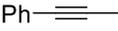
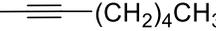
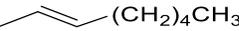
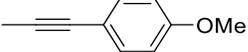
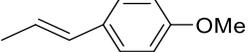
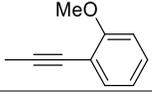
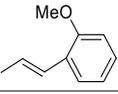
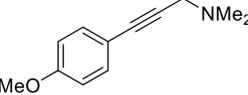
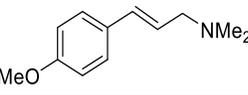
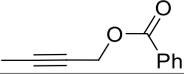
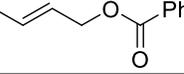
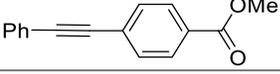
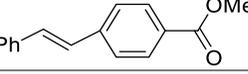


Esquema 14. Hidrogenación de alquinos empleando $[\text{Ru}(p\text{-cym})\text{Cl}_2]_2$ y BINAP.

Conjuntamente, en la **Tabla 13** se presentan los sustratos y productos envueltos en la hidrogenación por transferencia, al igual que los tiempos de reacción y los rendimientos de los productos aislados de cada una.⁷⁶

⁷⁶ Fetzer, M. N. A.; Tavakoli, G.; Klein, A.; Precht, M. H. G. Ruthenium-Catalyzed E-Selective Partial Hydrogenation of Alkynes under Transfer-Hydrogenation Conditions Using Paraformaldehyde as Hydrogen Source. *ChemCatChem* **2021**, *13*, 1317–1325. DOI: 10.1002/cctc.202001411.

Tabla 13. Hidrogenación por transferencia de diversos alquinos.

| # | Sustrato | Producto | Tiempo [h] | Rendimiento [%] ^a |
|----|---|---|------------|------------------------------|
| 1 |  |  | 2 | 92 |
| 2 |  |  | 2 | 90 |
| 3 |  |  | 2.5 | 93 |
| 4 |  |  | 2.75 | 89 |
| 5 |  |  | 2 | 53 |
| 6 |  |  | 2.25 | 91 |
| 7 |  |  | 2.5 | 88 |
| 8 |  |  | 4 | 83 |
| 9 |  |  | 3 | 87 |
| 10 |  |  | 4 | 90 |

^a Determinado por RMN.

Como se puede observar, todos los rendimientos aislados fueron buenos en poco tiempo de reacción de manera general, además, en todos los casos las conversiones fueron mayores al 99% y en todos se presentó la misma tendencia hacia la formación selectiva del isómero *E*. En el caso de los renglones 1-3, 6 y 10 se obtuvieron rendimientos aislados mayores al 90%, para los renglones 4 y 7-9 se mantuvieron entre 80 y 89% . Por otro lado, en el caso del renglón 5 el rendimiento disminuyó de manera notable hasta 53%, lo cual atribuyen los autores al bajo punto de ebullición del producto.

Por último, a diferencia de los anteriores grupos funcionales, para los alquinos no se ha reportado una propuesta para el mecanismo de reacción total, sin embargo, en la **Figura 42** se presenta una propuesta, que se basa en el mecanismo de TH de las olefinas presentado anteriormente y el trabajo realizado por Fetzer en 2021.⁷⁶

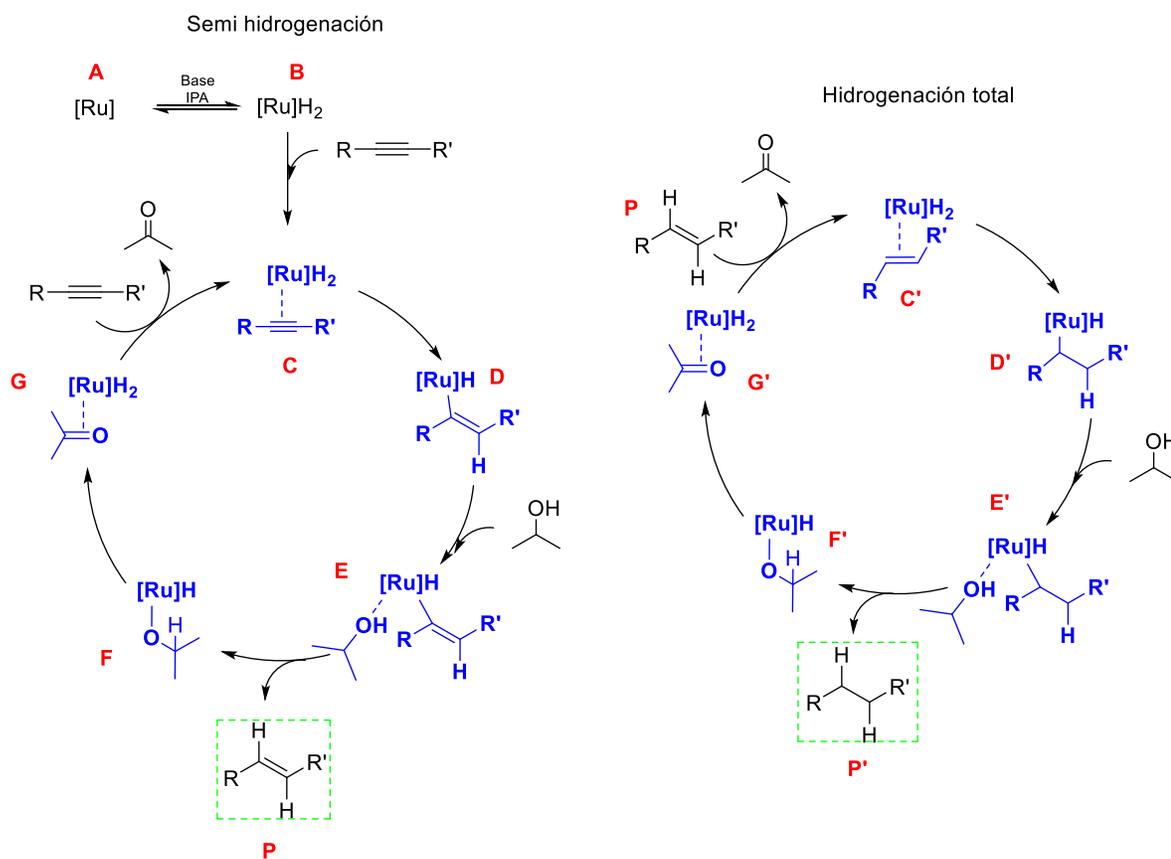


Figura 42. Propuesta de mecanismo para la TH parcial y total de alquinos empleando complejos de Ru(II).

En esta propuesta, se inicia con la formación del dihidruro metálico **B**, que reacciona con el alquino para formar la especie **C** y posteriormente la **D** en donde los hidruros han sido transferidos al sustrato insaturado. Después, una molécula del donador (que en este caso se propone que sea 2-propanol) interactúa con el complejo que, en un paso posterior, desplaza al sustrato y liberándolo como alqueno **P** y una especie **F** que contiene un alcóxido

coordinado, el cual sufrirá una β -eliminación en dos ocasiones consecutivas para así formar el dihidruro de nuevo **G**. Finalmente, para desplazar el producto de oxidación (acetona), se propone un intercambio de ligante con una molécula del alquino (hidrogenación parcial) e inicie nuevamente este ciclo o bien que lo desplace la olefina recién formada **P**, para seguir la ruta de la hidrogenación total (derecha), que sigue el mismo camino, con la diferencia de que el producto de esta reacción no es un alqueno, si no el alcano correspondiente, alcanzando la hidrogenación total del sustrato inicial.

3.6 Nitrilos

La hidrogenación por transferencia de nitrilos ha sido un poco más estudiada en comparación a los alquenos y los alquinos. En la **Figura 43** se presentan los complejos de Ru(II) que han sido usados en la reducción de nitrilos.

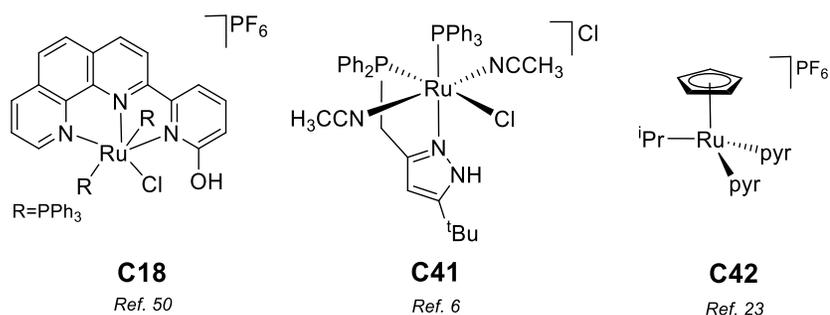


Figura 43. Complejos de Ru(II) empleados en la TH de nitrilos.

Simultáneamente, en la **Tabla 14** se muestra el uso de estos complejos en la reducción del benzonitrilo.

Tabla 14. Hidrogenación por transferencia del benzonitrilo.

| # | [Ru] %mol | T [°C] | t [h] | Rendimiento % ^a | Ref. |
|---|----------------|--------|-------|----------------------------|------|
| 1 | C18 2 | 120 | 12 | 96 | 50 |
| 2 | C41 1.0 | 80 | 24 | 86 ^c | 6 |
| 3 | C42 0.1 | 80 | 2 | 99 ^b | 23 |

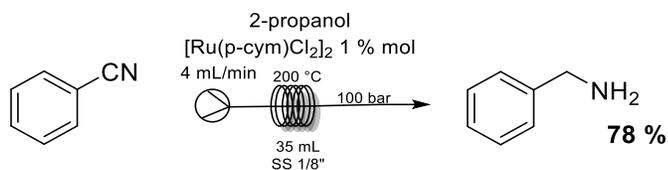
^a Por CG. ^b Por RMN. ^c Conversión por NMR.

Es importante destacar que, si bien el 2-propanol es el donador de hidrógeno más común, en estas reacciones presenta un inconveniente, ya que, al oxidarse, la acetona resultante reacciona con la amina procedente de la reducción del nitrilo, dando como resultado una imina y no la amina primaria que se esperaba, no obstante, se puede solucionar preparando la sal de amonio correspondiente con ayuda de un ácido como el HCl,⁵⁰ aunque cabe señalar que en este trabajo se presentan los productos imina pues sus rendimientos son mejores que cuando se hace el tratamiento con ácido.

En el renglón 1 se usa el complejo **C18** al 2% mol a 120 °C por 12 h, brindando un 96% de rendimiento a la imina. Para el renglón 2 se tiene al complejo **C41** con una menor carga catalítica del 1% mol y una menor temperatura de 80 °C, sin embargo, requirió 24 h de reacción para lograr una conversión del 86%.

Por último, en el renglón 3 se emplea el complejo **C42** al 0.1% mol a una temperatura de 80 °C alcanzando un rendimiento del 99% en tan solo 2 h de reacción.

Hasta ahora, se han presentado metodologías comunes en la hidrogenación por transferencia, sin embargo, existen otras que no han sido muy exploradas pero que han brindado resultados interesantes, como el método de flujo continuo que se muestra en el **Esquema 15**.



Esquema 15. Hidrogenación por transferencia de nitrilos.

Aquí se muestra un sistema en el que no se presenta el problema de formar la imina correspondiente, sino que se forma la amina primaria directamente. Este consiste en una bomba, una bobina caliente y un regulador de contrapresión. La reacción se llevó a cabo usando una unidad *Uniqsis FlowSyn* equipada con un reactor con una bobina de acero inoxidable a 200 °C, además, se empleó isopropanol como donador de hidrógeno $[\text{Ru}(\text{p-cym})\text{Cl}_2]_2$ como precursor catalítico, alcanzando un rendimiento del 78%.⁷⁷

Para finalizar, es turno de hablar acerca del mecanismo de la reacción, que al igual que los alquinos, no se ha presentado alguna propuesta en los últimos años empleando complejos de Ru(II). No obstante, con base en la información presentada hasta ahora y con la publicada este año con relación a la TH de nitrilos usando complejos de Ni(II).⁷⁸ A continuación, en la **Figura 44** se presenta dicha propuesta.

⁷⁷ Labes, R.; González-Calderón, D.; Battilocchio, C.; Mateos, C.; Cumming, G. R.; De Frutos, O.; Rincón, J. A.; Ley, S. V. Rapid Continuous Ruthenium-Catalysed Transfer Hydrogenation of Aromatic Nitriles to Primary Amines. *Synlett* **2017**, 28, 2855–2858. DOI: 10.1055/s-0036-1589096.

⁷⁸ Vermaak, V.; Vosloo, H. C. M.; Swarts, A. J. Chemoselective Transfer Hydrogenation of Nitriles to Secondary Amines with Nickel(II) Catalysts. *Mol. Catal.* **2021**, 511. DOI:10.1016/j.mcat.2021.111738.

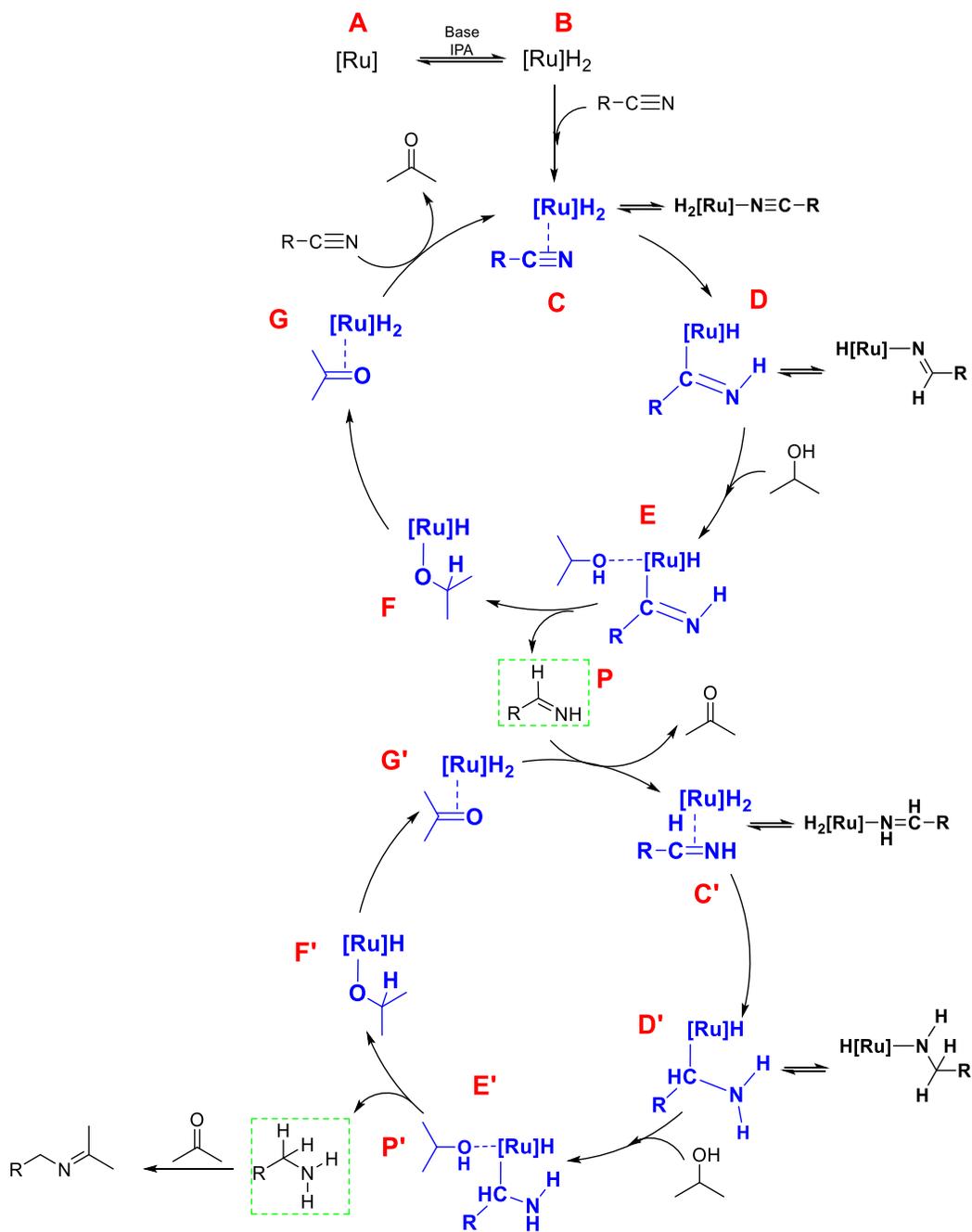


Figura 44. Propuesta de mecanismo para la TH de nitrilos empleando complejos de Ru(II).

Esta inicia con la activación del complejo para formar el dihidruro **B** que tras interactuar con el nitrilo forma el complejo **C** (que se encuentra en equilibrio con la especie coordinada a través del átomo de nitrógeno), que permite que los H sean transferidos del

metal al triple enlace para así reducirlo y formar la especie **D**, que de igual forma se encuentra en equilibrio con el complejo unido al átomo de nitrógeno. Tras un ataque del IPA se libera una imina **P** y el alcóxido **F**, el cual abstrae un H del donador y forma la especie **G**, la cual regresa al complejo **C** tras la interacción de otra molécula de nitrilo. La imina **P** se adiciona al complejo **G'** para liberar acetona y la especie **C'**, la cual transfiere los H a la imina y así reducirla, **D'**. A continuación, una molécula de IPA se adiciona al centro metálico para finalmente liberar la amina correspondiente **P'**. Aunque cabe señalar que, dado que se está usando IPA como donador, el producto de oxidación (acetona) reacciona con la amina primaria formada para producir una imina como producto final.

3.7 Iminas

Previamente, se mencionó un poco de las iminas como un producto de la reducción de nitrilos, ahora es turno de hablar sobre ellas como sustrato en la hidrogenación por transferencia para producir aminas secundarias. En la **Figura 45** se presentan los precursores catalíticos empleados en los últimos cinco años en la TH de iminas.

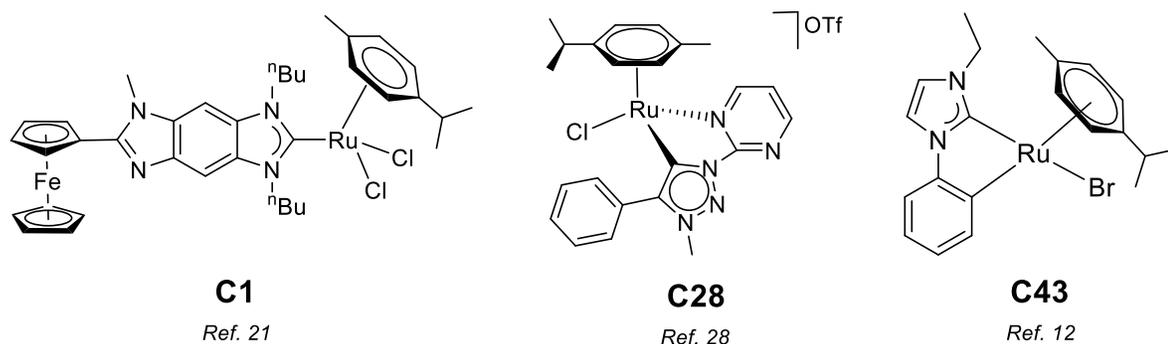
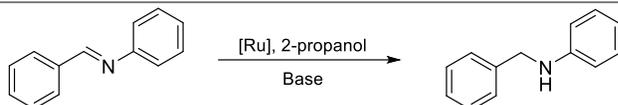


Figura 45. Complejos de Ru(II) empleados en la TH de iminas.

Asimismo, en la **Tabla 15** se exhiben las condiciones de reacción y los resultados obtenidos por los complejos recién mencionados.

Tabla 15. Hidrogenación por transferencia de N-bencilidenanilina.



| # | [Ru] %mol | Base | T [°C] | t [h] | Rendimiento % ^a | Ref. |
|---|----------------|--------------------------------|--------|-------|----------------------------|------|
| 1 | C1 0.50 | KOH | 80 | 2 | 85 | 21 |
| 2 | C28 1.0 | K ₂ CO ₃ | 100 | 18 | >99 ^c | 28 |
| 3 | C43 2.0 | KOH | 82 | 24 | 99 ^b | 12 |

^a Por CG. ^b Por CG-EM. ^c Conversión por NMR.

En el renglón 1 se usa el **C1** al 0.5% mol en presencia de KOH a 80 °C alcanzando un rendimiento del 85% tras 2 horas de reacción. Por otro lado, el **C28** se empleó al 1% mol en presencia de K₂CO₃ a 100 °C obteniendo una conversión mayor al 99% (renglón 2). Por último, el **C43** se utiliza al 2% mol logrando un rendimiento del 99% tras 24 horas de reacción (renglón 3).

Si bien tampoco existe una propuesta para el mecanismo de esta reacción, se puede presentar una basándose en el mecanismo de la TH de nitrilos, ya que la reducción de una imina es parte del ciclo catalítico. En la **Figura 46**, se presenta el mecanismo que comienza con la activación del complejo metálico para formar la especie **B**.

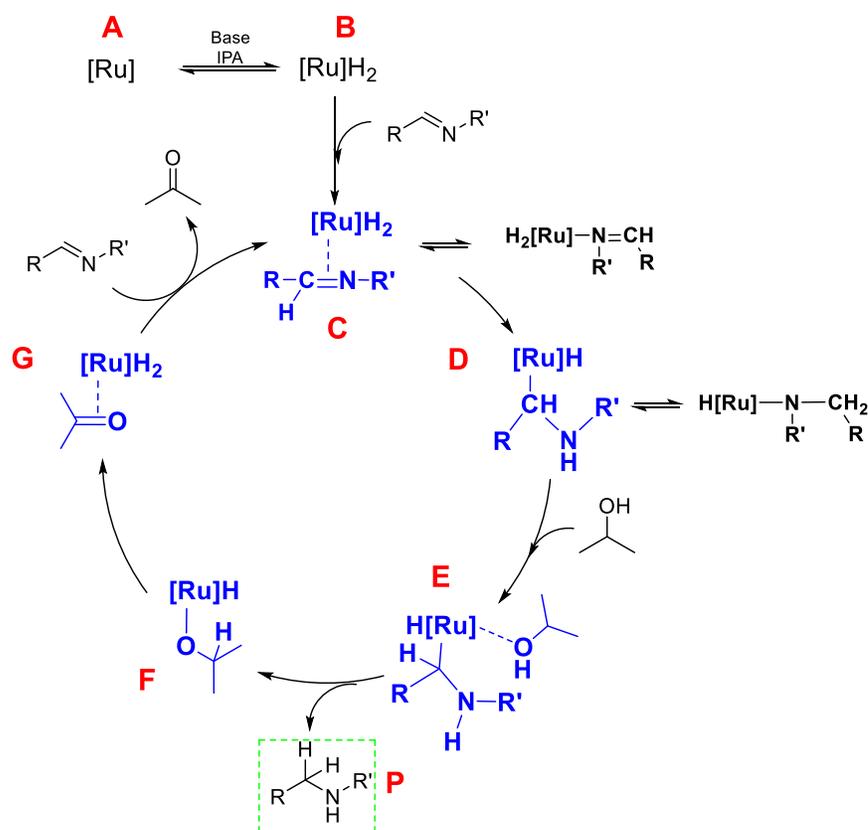


Figura 46. Propuesta de mecanismo para la TH de iminas empleando complejos de Ru(II).

Posteriormente, la imina se une al complejo formando la especie **C** que está en equilibrio con el complejo coordinado al átomo de nitrógeno. Posteriormente, se transfiere un átomo de hidrógeno del metal al doble enlace de la imina para formar la especie **D**, generando un nuevo equilibrio. Después, la adición de una molécula de 2-propanol promueve la salida de la amina secundaria **P**. Cabe destacar que en este caso la reacción termina aquí, ya que la reacción entre la 2-propanona y la amina secundaria no está tan favorecida como en el caso de una amina primaria. Finalmente, en el complejo **F**, el metal abstrae un H del donador para formar la especie **G**, que, al interactuar con una nueva molécula de imina, regenera la especie **C** e inicia nuevamente el ciclo.

3.8 Nitrocompuestos

Por último, pero no menos importante, es turno de hablar acerca de la reducción de los nitrocompuestos, la cual representa una reacción poderosa y ampliamente utilizada para transformar un grupo nitro a un grupo amino en la molécula.⁷⁹ Esto debido a que, la síntesis de aminas aromáticas a través de la reducción de nitroderivados es una de las reacciones más populares en síntesis orgánica⁸⁰ puesto que las aminas y sus derivados son unos de los sustratos e intermedios más utilizados en la elaboración de productos químicos como fármacos,^{81,82} colorantes,⁸³ compuestos con actividad biológica,⁸⁴ agroquímicos, aditivos, resinas,⁸⁵ etc.

De igual forma, las aminas son de gran utilidad en la síntesis de amidas, isocianatos, azocompuestos, sales de diazonio e iminas, al igual que en reacciones multicomponentes como la formación de derivados de tetraazoles.^{86,87} Por lo anterior, en los últimos años se

⁷⁹ Orlandi, M.; Brenna, D.; Harms, R.; Jost, S.; Benaglia, M. Recent Developments in the Reduction of Aromatic and Aliphatic Nitro Compounds to Amines. *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22*, 430–445. DOI:10.1021/acs.oprd.6b00205.

⁸⁰ Romero, A. H. Reduction of Nitroarenes via Catalytic Transfer Hydrogenation Using Formic Acid as Hydrogen Source: A Comprehensive Review. *ChemistrySelect* **2020**, *5*, 13054–13075. DOI:10.1002/slct.202002838.

⁸¹ Afanasyev, O. I.; Kuchuk, E.; Usanov, D. L.; Chusov, D. Reductive Amination in the Synthesis of Pharmaceuticals. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 11857–11911. DOI: 10.1021/acs.chemrev.9b00383.

⁸² Dasgupta, H. R.; Mukherjee, S.; Ghosh, P. A Novel Approach towards Chemoselective Reduction of Nitro to Amine. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 151028. DOI: 10.1016/j.tetlet.2019.151028.

⁸³ Benkhaya, S.; M'rabet, S.; El Harfi, A. Classifications, Properties, Recent Synthesis and Applications of Azo Dyes. *Heliyon* **2020**, *6*. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e03271.

⁸⁴ Ansari, S.; Khorshidi, A.; Shariati, S. Chemoselective Reduction of Nitro and Nitrile Compounds Using an Fe₃O₄-MWCNTs@PEI-Ag Nanocomposite as a Reusable Catalyst. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 3554–3565. DOI:10.1039/c9ra09561f.

⁸⁵ Ono, K.; Erhard, A. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry; 2011. DOI:10.1002/14356007.o17_o02.

⁸⁶ Xu, D. P.; Xiong, M.; Kazemnejadi, M. Efficient Reduction of Nitro Compounds and Domino Preparation of 1-Substituted-1H-1,2,3,4-Tetrazoles by Pd(II)-Polysalophen Coated Magnetite NPs as a Robust Versatile Nanocomposite. *RSC Adv.* **2021**, *11*, 12484–12499. DOI: 10.1039/d1ra01164b.

⁸⁷ Mittal, R.; Awasthi, S. K. Recent Advances in the Synthesis of 5-Substituted 1 H-Tetrazoles: A Complete Survey (2013-2018). *Synth.* **2019**, *51*, 3765–3783. DOI: 10.1055/s-0037-1611863.

han estudiado nuevas y muy diversas metodologías en la reducción del grupo nitro, que incluyen fotocatalisis,⁸⁸ óxido de grafeno como nanocatalizador,⁸⁹ cabello humano como catalizador,⁹⁰ hidrobtoración reductiva sin metales de transición⁹¹ y reacciones electrocatalíticas.⁹²

Cabe señalar que la reducción de nitrocompuestos suele llevarse a cabo mediante hidrogenación empleando H₂ (g) y un catalizador, o también empleando Ni-Raney, los cuales brindan excelentes resultados cuando solo está presente el grupo nitro, sin embargo, existen problemas de selectividad cuando se desea reducir sustratos con otros grupos funcionales presentes. Es aquí donde la TH adquiere mayor relevancia, dada la selectividad que brinda.

Con esto en mente, se presenta la hidrogenación por transferencia de nitrocompuestos a través de la catálisis homogénea empleando complejos de rutenio(II) como precursores catalíticos, como una alternativa altamente eficiente, robusta y selectiva. En la **Figura 47** se presentan los precursores catalíticos de rutenio(II) utilizados en procesos de hidrogenación por transferencia de nitrocompuestos en los últimos cinco años.

⁸⁸ Nasrollahzadeh, M.; Nezafat, Z.; Gorab, M. G.; Sajjadi, M. Recent Progresses in Graphene-Based (Photo)Catalysts for Reduction of Nitro Compounds. *Mol. Catal.* **2020**, *484*, 110758. DOI:10.1016/j.mcat.2019.110758.

⁸⁹ Goswami, A.; Kadam, R. G.; Tuček, J.; Sofer, Z.; Bouša, D.; Varma, R. S.; Gawande, M. B.; Zbořil, R. Fe(0)-Embedded Thermally Reduced Graphene Oxide as Efficient Nanocatalyst for Reduction of Nitro Compounds to Amines. *Chem. Eng. J.* **2020**, *382*, 122469. DOI: 10.1016/j.cej.2019.122469.

⁹⁰ Gholinejad, M.; Esmailoghli, H.; Sansano, J. M. Human Hair Catalyzed Selective Reduction of Nitroarenes to Amines. *Can. J. Chem.* **2020**, *98*, 244–249. DOI: 10.1139/cjc-2019-0444.

⁹¹ Yao, W.; Wang, J.; Lou, Y.; Wu, H.; Qi, X.; Yang, J.; Zhong, A. Chemoselective Hydroborative Reduction of Nitro Motifs Using a Transition-Metal-Free Catalyst. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 4554–4559. DOI:10.1039/d1qo00705j.

⁹² Song, J.; Huang, Z. F.; Pan, L.; Li, K.; Zhang, X.; Wang, L.; Zou, J. J. Review on Selective Hydrogenation of Nitroarene by Catalytic, Photocatalytic and Electrocatalytic Reactions. *Appl. Catal. B Environ.* **2018**, *227*, 386–408. DOI: doi.org/10.1016/j.apcatb.2018.01.052.

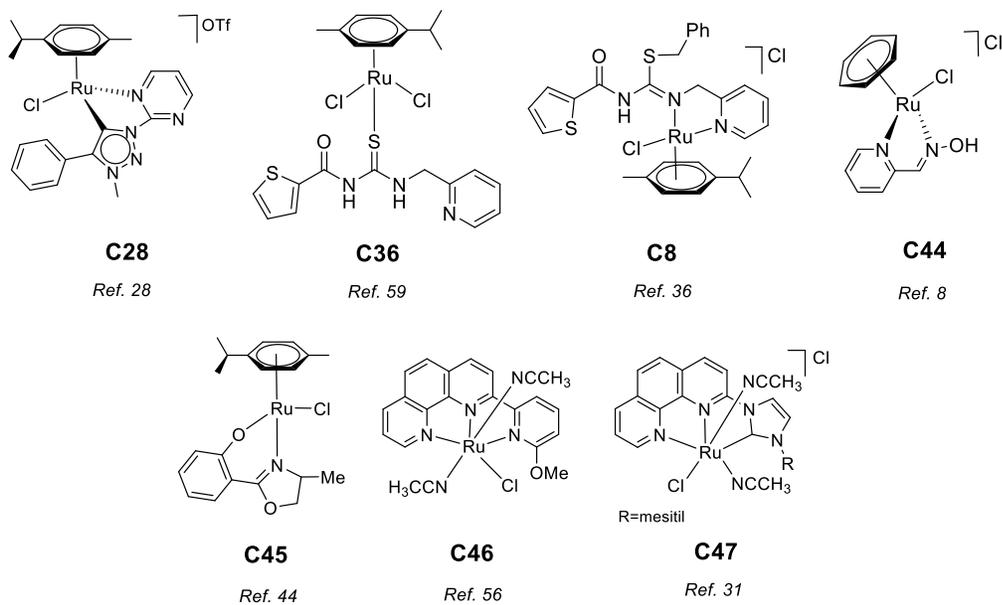


Figura 47. Complejos de Ru(II) empleados en la TH de nitrocompuestos.

De igual forma, en la **Tabla 16** se muestran las condiciones de reacción utilizadas en la reducción del nitrobenzено, así como los rendimientos obtenidos con cada complejo.

Tabla 16. Hidrogenación por transferencia de nitroderivados empleando complejos de Ru(II).

| # | [Ru], %mol | Base | T [°C] | t [h] | # Ejemplos | Rendimiento % ^a | Ref. |
|----|----------------|--------------------|--------|-------|------------|----------------------------|------|
| 1 | C28 5.0 | KOH | 80 | 24 | 1 | >99 ^c | 28 |
| 2 | C36 0.1 | KOH | 82 | 12-16 | 10 | 46-99 ^b | 59 |
| 3 | C8 0.1 | KOH | 82 | 4-16 | 11 | 44-99 ^b | 36 |
| 4* | C44 2.5 | - | 80 | 24 | 12 | 60-99 ^d | 8 |
| 5 | C45 2.0 | KOH | 110 | 3-5 | 23 | 45-96 | 44 |
| 6 | C46 1.0 | ⁱ PrONa | 110 | 5-10 | 28 | 54-100 ^c | 56 |
| 7 | C47 1.0 | ⁱ PrONa | 110 | 5-10 | 26 | 100 | 31 |

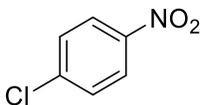
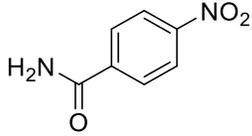
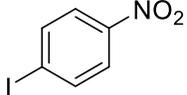
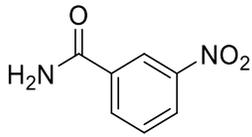
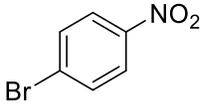
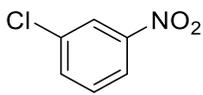
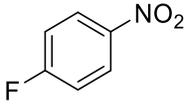
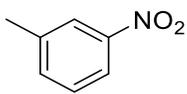
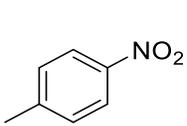
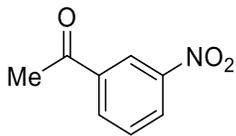
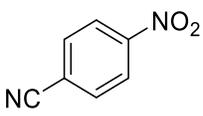
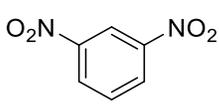
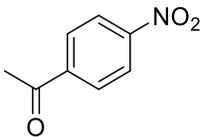
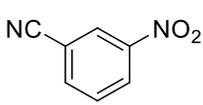
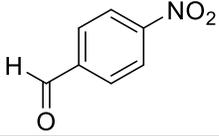
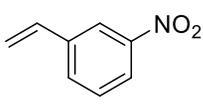
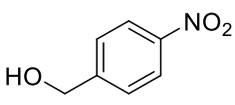
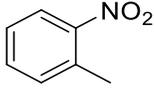
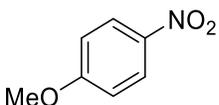
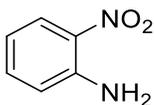
^a Por CG. ^b Por CG-EM. ^c Conversión por CG. ^d Conversión RMN. *Hidrazina como donador H.

En ésta se aprecia que la mayoría empleó KOH como base (renglones 1-3 y 5) excepto en el renglón 4 (en donde no se adicionó ninguna base) y los renglones 6 y 7, que usaron

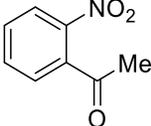
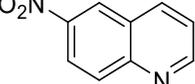
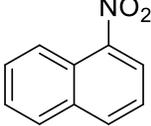
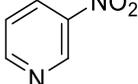
ⁱPrONa en su lugar. En el renglón 1 se observa que se utilizó el **C28** al 5% mol logrando una conversión mayor al 99% a anilina.²⁸ Para los renglones 2 y 3, ambas correspondientes al trabajo de Sathishkumar y colaboradores,^{36,59} se muestra un menor rendimiento empleando el complejo **C36**, no obstante, dos años más tarde propusieron el **C8** el cual logró un rendimiento del 99% en la mitad del tiempo y obteniendo el doble del valor de TON, cabe destacar que en estos ejemplos la carga catalítica fue de tan solo el 0.1%. En el renglón 4 se presenta un sistema catalítico interesante empleando **C44**, el cual no requiere añadir una base al medio, ya que se usa hidrato de hidrazina como donador de hidrógeno ($N_2H_4 \cdot H_2O$) y su descomposición genera H_2 , N_2 y NH_3 , que sirve como base.⁸ En el caso del **C45**, este se empleó al 2% en presencia de KOH a 110 °C obteniendo 95% de rendimiento en tan solo 3 horas. Finalmente, en los renglones 6 y 7, correspondientes a los **C46** y **C47**, se aprecia que bajo condiciones muy similares ambos complejos brindaron excelentes resultados, alcanzando el 100% de conversión y rendimiento, respectivamente.

Por otro lado, con la intención de mostrar el alcance de la hidrogenación por transferencia de nitrocompuestos a la fecha, en la **Tabla 17** se presenta una serie de nitroderivados que han sido reducidos por al menos dos de los complejos presentados en la **Figura 47**, junto con los rendimientos obtenidos para así poder compararlos.

Tabla 17. Nitrocompuestos reducidos mediante TH empleando complejos de Ru(II).

| # | Sustrato | [Ru] | Rendimiento [%] | # | Sustrato | [Ru] | Rendimiento [%] |
|-----------|---|------|-----------------|-----------|--|------|-----------------|
| 1 |  | C8 | 44 | 11 |  | C45 | 94 |
| | | C44 | 97 ^a | | | C46 | 98 ^b |
| | | C45 | 92 | | | C47 | 99 ^b |
| | | C46 | 93 | | | | |
| | | C47 | 94 | | | | |
| 2 |  | C8 | 99 | 12 |  | C46 | 91 ^b |
| | | C45 | 96 | | | C47 | 88 ^b |
| 3 |  | C44 | 96 ^a | 13 |  | C44 | 95 |
| | | C46 | 94 | | | C46 | 91 |
| | | C47 | 92 | | | C47 | 95 |
| 4 |  | C45 | 82 | 14 |  | C45 | 84 |
| | | C46 | 64 | | | C46 | 99 |
| | | C47 | 54 | | | C47 | 95 |
| 5 |  | C8 | 97 | 15 |  | C8 | 99 |
| | | C44 | 96 ^a | | | C46 | 77 |
| | | C45 | 94 | | | C47 | 74 |
| | | C46 | 97 | | | | |
| | | C47 | 93 | | | | |
| 6 |  | C8 | 69 | 16 |  | C8 | 99 |
| | | C44 | 97 ^a | | | C46 | 86 ^b |
| | | C45 | 80 | | | C47 | 89 ^b |
| 7 |  | C8 | 99 | 17 |  | C46 | 95 |
| | | C45 | 86 | | | C47 | 98 |
| | | C46 | 74 | | | | |
| | | C47 | 78 | | | | |
| 8 |  | C44 | 80 ^a | 18 |  | C46 | 99 |
| | | C45 | 96 | | | C47 | 100 |
| 9 |  | C44 | 96 ^a | 19 |  | C45 | 81 |
| | | C46 | 91 | | | C46 | 91 |
| | | C47 | 93 | | | C47 | 80 |
| 10 |  | C44 | 97 ^a | 20 |  | C46 | 97 |
| | | C46 | 99 | | | C47 | 96 |
| | | C47 | 100 | | | | |

Continúa en la siguiente página...

| # | Sustrato | [Ru] | Rendimiento [%] | # | Sustrato | [Ru] | Rendimiento [%] |
|----|---|------|-----------------|----|--|------|-----------------|
| 21 |  | C46 | 99 | 23 |  | C46 | 71 ^b |
| | | C47 | 94 | | | C47 | 73 ^b |
| 22 |  | C46 | 99 ^b | 24 |  | C46 | 54 |
| | | C47 | 98 ^b | | | C47 | 55 |

*Rendimientos determinados por CG. ^a Rendimiento aislado. ^b Determinado por RMN.
El complejo C46 se preparó in situ.

Cabe mencionar que en los renglones que involucran al **C46**, las reacciones se llevan a cabo preparando al complejo *in situ*. En los renglones 1-4 se muestran los nitrocompuestos halogenados con rendimientos mayores al 90% en su mayoría, a excepción de la reducción del 4-cloronitrobenceno con el **C8** y la hidrogenación del 4-fluoronitrobenceno. Respecto a los renglones 5-11, todos los complejos mostraron selectividad al grupo nitro presente en la molécula con rendimientos altos de entre 69 y 100%, siendo la gran parte de ellos mayores al 90% de rendimiento.

Por otro lado, los renglones 12-18 incluyen nitrobenzenos *meta*-sustituidos con amidas, halógenos, metilos, cetonas, nitro, nitrilos, y alquenos. Nuevamente, los complejos brindaron una hidrogenación por transferencia selectiva al grupo nitro, como se puede ver en los renglones 12, 15, 17 y 18, a pesar de la presencia de otros grupos susceptibles a la reducción como amida, cetona, nitrilo y alqueno. Es importante subrayar que en el caso del 1,3-dinitrobenceno solo se redujo un grupo nitro y no ambos (renglón 16).

Respecto a los renglones 19-21, se trata de nitrocompuestos *orto*-sustituidos con grupos metilo, amino y cetona, en donde reiteradamente se observó la selectividad a la

reducción del grupo nitro y la alta eficiencia con rendimientos entre el 81 y 99% . Finalmente, los últimos tres renglones (22-24) corresponden a nitroderivados menos comunes. En el renglón 22 se muestra la reducción del 1-nitronaftaleno con rendimientos altos entre 98 y 99%. Para el renglón 23 se reduce la 6-nitroquinolina, en rendimientos entre 71-73% mientras que la 3-nitropiridina solo se reduce entre 54-55% (renglón 24).

Con la información presentada, se puede deducir que el efecto electrónico de los sustituyentes presentes en los sustratos tiene cierta influencia en la rapidez y eficiencia del proceso catalítico. Sin embargo, a pesar de que muchos autores aseguran que los sustituyentes electroattractores en los sustratos brindan mejores resultados en comparación a los que tienen grupos electrodonadores, con la información presentada se puede ver que no siempre se cumple, y en algunos casos ocurre totalmente lo contrario.

Por ejemplo, en los renglones 4 y 5, correspondientes al 4-fluoronitrobenceno (sustituyente electroattractor) y al 4-metilnitrobenceno (sustituyente electrodonador), el mejor sustrato debería ser el 4-fluoronitrobenceno, sin embargo, el 4-metilnitrobenceno brindó mejores resultados con rendimientos arriba del 90%, aunque cabe señalar que debido a que los halógenos se pueden comportar como donadores o atractores, comparar estos sustituyentes no es sencillo. Conviene comparar los renglones 5 y 6, en donde se muestra que el metilo (grupo donador) brinda mejores resultados que el nitrilo (grupo atractor). Como puede verse es complicado asegurar un comportamiento general, como el que se presenta en las cetonas.

Asimismo, en los renglones 23 y 24 se observa que los sistemas catalíticos no son tan eficientes para sustratos heterocíclicos, puestos que los rendimientos bajan considerablemente.

Con respecto al ciclo catalítico por el cual transcurre esta transformación, en los últimos cinco años se publicaron dos trabajos con propuestas mecanísticas similares.^{28,56} Ambos coinciden en la posibilidad de dos rutas después de la formación del nitrosoderivado **E**, una directa en la que es transformado directamente a la hidroxilamina (**F** y **G**) y después a la amina primaria (**P**); y otra indirecta o de condensación, en donde la hidroxilamina se transforma en el azoxiderivado (**H**), posteriormente al azocompuesto (**I**), luego a una hidrazina (**J**), para finalmente ser transformado a la amina primaria (**P**), tal y como se muestra en la **Figura 48**.

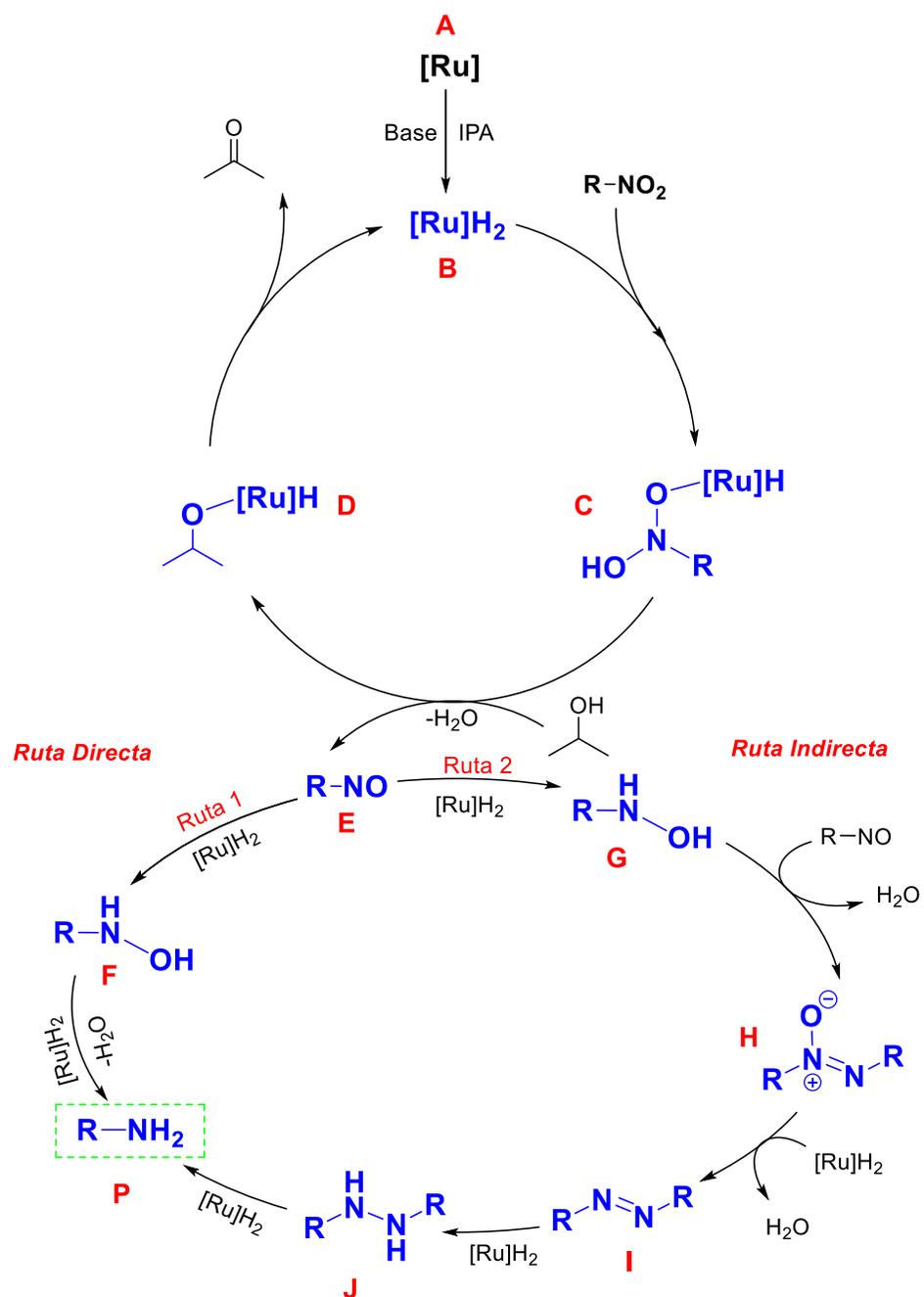


Figura 48. Mecanismo para la TH de nitrocompuestos empleando complejos de Ru(II).

Dicho mecanismo comienza con la activación del complejo **A** de Ru(II), dando lugar a la especie dihidruro **B**, la cual reacciona con el nitrocompuesto para generar el complejo **C**. Después, una molécula de IPA desplaza al sustrato, liberando agua para formar al

nitrosocompuesto **E** y al alcóxido de rutenio **D**, que tras la salida de la 2-propanona, lleva a cabo la regeneración de la especie **B** para nuevamente iniciar con el ciclo.

Cabe señalar que, a pesar de que existe evidencia de que ambas rutas se dan, también se ha demostrado que la ruta directa es la que predomina en la reacción, pero este predominio depende totalmente del complejo que se utilice, del donador de hidrógeno y de las condiciones de reacción del sistema catalítico, pudiendo ser la ruta indirecta la que predomine en ciertos casos o incluso ambas rutas simultáneamente.

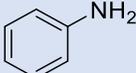
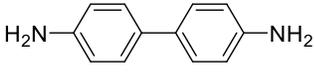
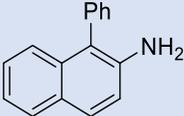
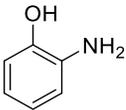
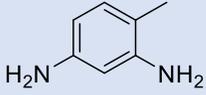
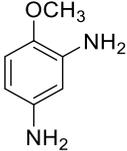
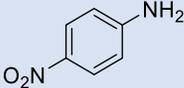
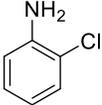
Para finalizar, se presenta evidencia de la relevancia de las aminas en el mundo, mostrando algunas de sus aplicaciones en la industria. Cabe subrayar que estas aminas provienen de la reducción de sus respectivos nitrocompuestos, es ahí donde nace el interés por la hidrogenación por transferencia de nitrocompuestos, ofreciendo una alternativa a la hidrogenación típica de nitrocompuestos en la que emplean gas hidrógeno.

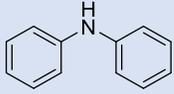
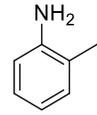
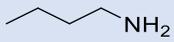
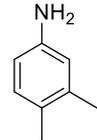
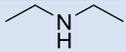
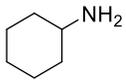
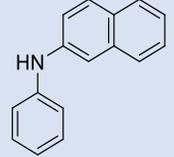
En la **Tabla 18** se puede observar que muchas de las aminas se ocupan en la industria de polímeros, caucho, pesticidas, colorantes y fármacos.^{85,93,94} No obstante, se encuentran aplicaciones muy interesantes como su uso en perfumes, fotografía, combustibles, explosivos, jabones e incluso como reactivo para detectar oro.

⁹³ Fishbein, L. Aromatic Amines of Major Industrial Importance: Use and Occurrence. *IARC Sci Publ.* **1981**, 40, 51–74. PMID: 7327684. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7327684/>

⁹⁴ Finklea, J.; Messite, J.; Coppée, G. H.; Sauter, S. L.; Hunt, V. R.; Spiegel, J.; Kraus, R. S.; Soskolne, C. L.; Laurig, W.; Terracini, B.; Myers, M. L. Enciclopedia de Salud y Seguridad En El Trabajo. *Encycl. Occup. Heal. Safety, fourth Ed.* **2001**, 6, pp. 104.80-104.120.

Tabla 18. Aplicaciones industriales de las aminas.

| # | Amina | Aplicaciones industriales |
|---|--|---|
| 1 |  Anilina | <ul style="list-style-type: none"> • Polímeros • Caucho (guanidinas, tiazoles) • Agroquímicos • Tintes (impresión, textiles, zapatos) • Fármacos (acetanilida, sulfamidas) • Resinas, barnices • Perfumes • Herbicidas y fungicidas • Explosivos • Fotografía |
| 2 |  Bencidina | <ul style="list-style-type: none"> • Tintes y pigmentos (azocompuestos, colorantes de azufre, naftoles, Negro 38, Azul 6) • Endurecedor de poliuretano en caucho, adhesivos y plásticos. |
| 3 |  PBNA | <ul style="list-style-type: none"> • Caucho (antioxidante) • Colorantes (Azul 98) • Polímeros • Esmaltes • Aceites lubricantes |
| 4 |  2-aminofenol | <ul style="list-style-type: none"> • Tintes (cabello y palettería) • Fotografías (revelador) • Fármacos (intermediario) |
| 6 |  2,4-diaminotolueno | <ul style="list-style-type: none"> • Producción de isotiocianatos (materia prima para obtener poliuretanos) |
| 6 |  4-metoxibenceno-1,3-diamina | <ul style="list-style-type: none"> • Tintes (oxidación para teñir pieles) |
| 7 |  4-nitroanilina | <ul style="list-style-type: none"> • Pigmentos • Colorantes • Fármacos • Antioxidantes • Inhibidores del espesado de la gasolina |
| 8 |  2-cloroanilina | <ul style="list-style-type: none"> • Colorantes • Fármacos • Pesticidas |

| | | |
|----|--|---|
| 9 |  <p>difenilamina</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Fármacos • Explosivos (combustible para cohetes) • Pesticidas |
| 10 |  <p>o-toluidina</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Como reactivo para la detección de oro |
| 11 |  <p>butilamina</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Pesticida, caucho • Colorantes • Fármacos |
| 12 |  <p>3,4-dimetilanilina</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Aditivos para gasolina • Colorantes • Fármacos |
| 13 |  <p>dietilamina</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Inhibidor de corrosión en metalurgia • Disolvente en la industria del petróleo |
| 14 |  <p>ciclohexilamina</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Inhibidor de corrosión • Jabones para limpieza en seco |
| 15 |  <p>N-fenil-2-naftilamina</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Acelerador en vulcanización, lubricante • Estabilizante de esmaltes de silicona • Componente de: combustible para cohetes, escayola quirúrgica, baños de estañado |

CONCLUSIONES

Lo expuesto anteriormente permite llegar a las siguientes conclusiones. En primer lugar, se encontraron un total de 139 ligantes. De estos, 45 corresponden a ligantes NHC, 19 a ligantes $[N,N]$; 6 a ligantes $[N,P]$; 26 a ligantes $[N,O]$; 17 a ligantes $[N,N,N]$; 3 a ligantes $[N,N,P]$ y 23 a ligantes mixtos (**Figura 49**).

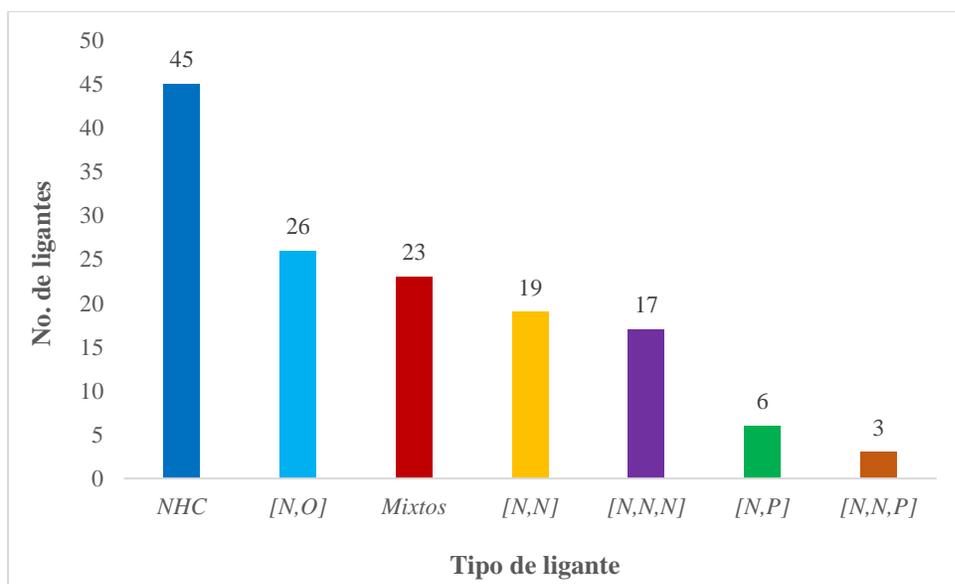


Figura 49. Cantidad de ligantes según su tipo.

Por lo que a partir de esta gráfica se concluye que los tipos de ligantes más explorados en los últimos años son los NHC, seguido de los ligantes bidentados $[N,O]$, mixtos, $[N,N]$ y los menos explorados en los últimos cinco años son los $[N,N,P]$.

Con relación a los complejos de Ru(II), se presentaron un total de 47 complejos, pues estos fueron los que brindaron mejores resultados. De estos catalizadores, 39 fueron empleados en la TH de cetonas, 5 para aldehídos, 2 para ésteres, 3 para alquenos, 2 para alquinos, 3 para nitrilos, 3 para iminas y 7 para nitrocompuestos (**Figura 50**).

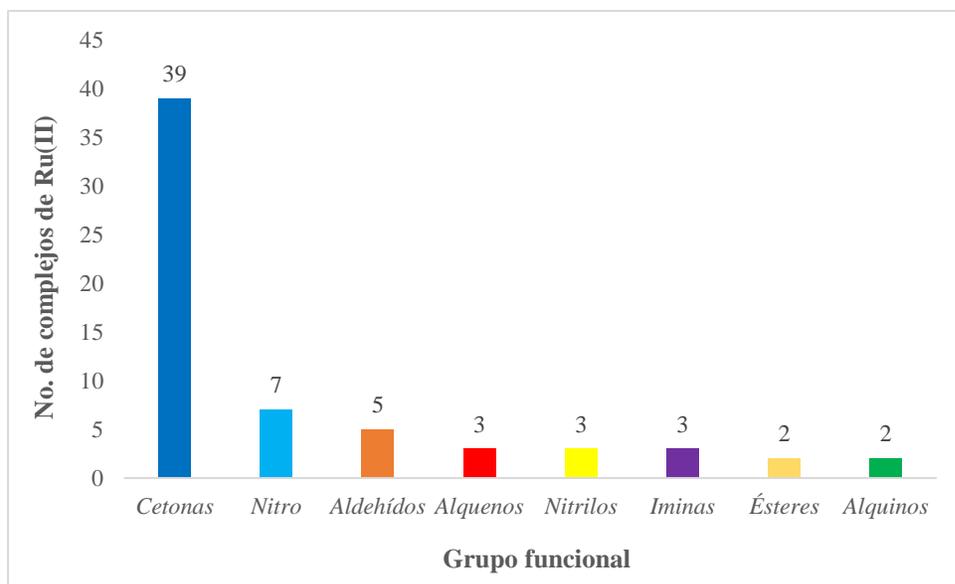


Figura 50. Cantidad de complejos de Ru(II) empleados a cada grupo funcional.

Por tanto, se confirma lo previamente mencionado en relación con que las cetonas siguen siendo las más exploradas y estudiadas aún en los últimos cinco años. Posteriormente se observa que hay un interés reciente en la TH de nitrocompuestos. Sin embargo, grupos funcionales como los alquinos, ésteres, iminas, nitrilos, y alquenos siguen sin ser explorados a profundidad.

Asimismo, para reafirmar lo ya dicho en la figura anterior, en este trabajo se habla de un total de 593 ejemplos de sustratos reducidos a través de la hidrogenación por transferencia usando complejos de rutenio(II). Como se esperaba, 420 de ellos corresponden a cetonas, 11

aldehídos, 12 ésteres, 18 alquenos, 14 alquinos, 3 iminas, 4 nitrilos y 111 nitrocompuestos, lo cual se presenta en la **Figura 51**.

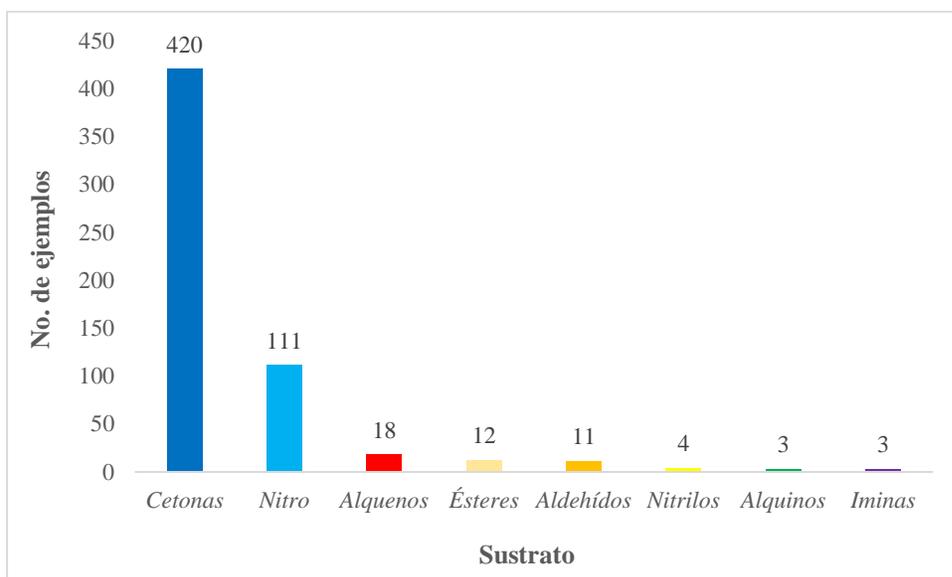


Figura 51. Cantidad de ejemplos mencionados en este trabajo por sustrato.

En la **Figura 51** se puede comprobar que efectivamente, las cetonas han sido más exploradas y con mayor profundidad, abarcando un mayor número de sustratos. Al igual que en la **Figura 50**, se mantiene la tendencia de los nitrocompuestos, pues se muestra nuevamente el interés por los nitrocompuestos en los pasados cinco años, probablemente causado por la utilidad industrial de las aminas.

Ahora bien, respecto a los artículos encontrados en la literatura 41 de ellos involucran la TH de cetonas, 6 de aldehídos, 2 de ésteres, 4 de alquenos, 2 de alquinos, 3 de imina, 5 de nitrilos y 7 de nitrocompuestos. Las referencias restantes corresponden a antecedentes y aplicaciones, dicha información se presenta resumida en la **Figura 52**.

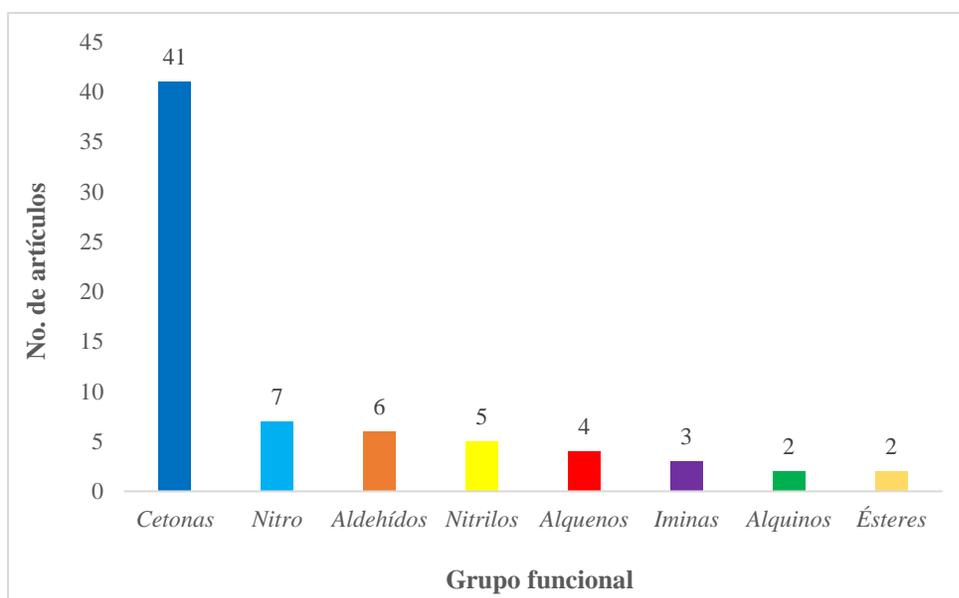


Figura 52. Cantidad de artículos presentados que involucran la TH de cada grupo funcional.

De igual forma, la tendencia presentada en las anteriores figuras se mantiene, llevando la delantera el estudio de la TH de cetonas. Igualmente, seguido por la investigación de la TH de nitrocompuestos, no obstante, la investigación de cetonas es seis veces más grande que la de nitrocompuestos.

Por lo tanto, de la información previamente presentada se llega a la conclusión de que las cetonas siguen siendo las más estudiadas, pero el interés por la hidrogenación por transferencia de otros grupos funcionales comienza a explorarse poco a poco, siendo los nitrocompuestos los que se encuentran más desarrollados en los últimos años. También, se

asevera que el tipo de ligantes más explorados en los últimos años son los NHC, desplazando a ligantes [N,N], [N,N,P] que solían ser muy estudiados.

Por otro lado, en este trabajo se mencionaron también algunas de las aplicaciones de la TH de diversos grupos funcionales. Evidentemente, al ser las más estudiadas, las cetonas presentan más aplicaciones. Una de las más llamativas es la síntesis de γ -lactonas a partir del ácido levulínico, un compuesto químico que puede transformarse en químicos de base biológica de alto valor agregado del Departamento de Energía de EE. UU. De igual forma, otra de las aplicaciones más relevantes es la síntesis de β -hidroxiamidas partiendo de β -cetonitrilos, en donde se da una doble transferencia de hidrógeno, tanto para el grupo cetona como para el grupo nitrilo.

En el caso de grupos funcionales como aldehídos y ésteres, los productos de la TH son alcoholes, los cuales tienen muchas aplicaciones a nivel académico e industrial. Por parte de los alquenos y alquinos, la reducción de estos es ampliamente usada en la industria del petróleo en donde las materias primas son hidrocarburos. Adicionalmente, los productos de la TH de grupos funcionales como nitrilos e iminas están relacionados a la síntesis de fármacos, colorantes y aminas.

Otra de las aportaciones de este trabajo fue mostrar la relevancia de la síntesis de aminas producidas a partir de la TH de nitrocompuestos, debido a la infinidad de aplicaciones industriales en la producción de colorantes, pigmentos, fármacos, agroquímicos, caucho, perfumes, aditivos, explosivos, combustibles, etc. Las aminas son precursores muy valiosos en la industria pues abastecen a diario las necesidades de la sociedad, desde el tinte de la ropa que se usa, las llantas de los autos que se utilizan para trasladarse, los pesticidas que se usan para proteger plantas y cultivos que se consumen y hasta los fármacos que permiten mejorar

la calidad de vida de las personas. Por esta razón es muy relevante explorar más la hidrogenación por transferencia de hidrógeno de nitrocompuestos, con la finalidad de ofrecer una alternativa más segura, rápida, eficiente, económica y lo más amigable con el medio ambiente.

Para concluir este trabajo monográfico de actualización, cabe señalar que la hidrogenación por transferencia es una técnica robusta, eficiente, segura y con gran alcance en sustratos con grupos carbonilos y grupos nitro. Los complejos de rutenio(II) son activos y eficientes, presentan valores de TOF excelentes. En comparación a los métodos de hidrogenación convencional, la TH es un método más amigable con el ambiente puesto que se puede realizar en medio acuoso o empleando alcoholes como disolventes.

Asimismo, este método es una alternativa más segura experimentalmente ya que no requiere de equipos presurizados a altas presiones ni el uso de gas hidrógeno. Sin embargo, la TH presenta ciertas limitaciones en su aplicación para reducir grupos funcionales distintos a las cetonas, especialmente aquellos como alquenos, alquinos y compuestos heterocíclicos. Si bien existe información reportada, esta no es suficiente en relación con los mecanismos de reacción y alcance sintético, por lo que se requiere seguir profundizando en el estudio de estas reacciones.