



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**HIDROGENACIÓN POR TRANSFERENCIA DE NITRILOS CON  
COMPLEJOS DE NÍQUEL**

**TESIS**

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**MAESTRO EN CIENCIAS**

PRESENTA

**Q. JORGE ANTONIO GARDUÑO ROJAS**

Dr. **JUVENTINO J. GARCÍA ALEJANDRE**  
FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

México, Cd. Mx., junio de 2016



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

<b>Presidente</b>	Dr. Hugo Torrens Miquel	Facultad de Química, UNAM
<b>Vocal</b>	Dr. Ronan Marie Le Lagadec	Instituto de Química, UNAM
<b>Vocal</b>	Dra. Verónica García Montalvo	Instituto de Química, UNAM
<b>Vocal</b>	Dra. Rosa María Gómez Espinosa	Universidad Aut. Del Edo. De México
<b>Secretario</b>	Dr. José Ivan Castillo Pérez	Instituto de Química, UNAM

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

# Agradecimientos

---

A la Universidad Nacional Autónoma de México y a su Facultad de Química, por la formación académica y cultural que me ha brindado, por crear en mi un profundo sentimiento de pertenencia a esta Institución.

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

Al Programa de Maestría en Ciencias Químicas de la UNAM y al CONACyT por el otorgamiento de la beca nacional para estudios de maestría con número 335811 y por el estímulo económico para la asistencia a congresos internacionales.

Al financiamiento económico DGAPA-PAPIIT con número de proyecto 202516, CONACyT con el proyecto 178265 y al Programa de Apoyo a la Investigación y el Posgrado (PAIP) de la Facultad de Química de la UNAM.

A los miembros del jurado: Dr. Hugo Torrens Miquel, Dr. Ronan Marie Le Lagadec, Dra. Verónica García Montalvo, Dra. Rosa María Gómez Espinosa y Dr. José Ivan Castillo Pérez, por sus contribuciones a la mejora de este trabajo escrito.

*Para Benito Garduño y Obdulia Rojas  
y también para Mariana Garduño Rojas, por toda la vida llena de aventuras que nos  
ha tocado vivir.*

Durante su desarrollo, este trabajo se presentó en los siguientes eventos académicos:

- X Simposio Internacional: Investigación Química en la Frontera, que se llevó a cabo del 18 al 20 de noviembre de 2015 en Tijuana, Baja California, México. Presentación del cartel: “Low-Valent Nickel Catalyzed Transfer Hydrogenation of Benzonitriles with Diols and Alcohols as Hydrogen Source”.
- 251st American Chemical Society National Meeting & Exposition, que se llevó a cabo del 13 al 17 de marzo de 2016 en San Diego, California, EEUU. Presentación del cartel: “Low-Valent Ni Catalyzed Transfer Hydrogenation of Benzonitriles with Diols as Hydrogen Source”.

## Abreviaturas y simbología

---

<b>BN</b>	Benzonitrilo
<b>BDO</b>	1,4-Butanodiol
<b>GBL</b>	$\gamma$ -Butirolactona
<b>BBA</b>	<i>N</i> -Bencilidenbencilamina
<b>DBA</b>	<i>N,N</i> -Dibencilamina
<b>IBI</b>	<i>N</i> -Isopropilidenbencilamina
<b>IBA</b>	<i>N</i> -Isopropilbencilamina
<b>iPrOH</b>	2-Propanol
<b>iPr</b>	Isopropilo
<b>Cy</b>	Ciclohexilo
<b>Ph</b>	Fenilo
<b>COD</b>	1,5-Ciclooctadieno
<b>dippe</b>	1,2-bis(diisopropilfosfino)etano
<b>dcype</b>	1,2-bis(diciclohexilfosfino)etano
<b>dcypeO</b>	Monóxido de 1,2-bis(diciclohexilfosfino)etano
<b>dcypeO<sub>2</sub></b>	Dióxido de 1,2-bis(diciclohexilfosfino)etano
$\eta$	Hapticidad por carbono
$\kappa$	Hapticidad por heteroátomos
$\mu$	Ligante puente
$\nu$	Número de onda
$\delta$	Desplazamiento químico en RMN

<b>ppm</b>	Partes por millón
<b>mmol</b>	Milimol
<b>mL</b>	Mililitro
<b>THF</b>	Tetrahidrofurano
<b>THF-<math>d_8</math></b>	THF deuterado
<b>RMN <math>^1\text{H}</math></b>	Resonancia Magnética Nuclear de protón
<b>RMN <math>^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}</math></b>	Resonancia Magnética Nuclear de fósforo desacoplado de protón
<b>s</b>	Singlete en RMN
<b>d</b>	Doblete en RMN
<b>t</b>	Triplete en RMN
<b>q</b>	Quintuplete en RMN
<b>J</b>	Constante de acoplamiento escalar en RMN
<b>Hz</b>	Hertz, $\text{s}^{-1}$
<b>MHz</b>	Megahertz
<b>s</b>	Segundos
<b>min</b>	Minutos
<b>h</b>	Horas
<b>t</b>	Tiempo
<b>T</b>	Temperatura
<b>°C</b>	Grados centígrados
<b>Å</b>	Angstroms
<b>CG-EM</b>	Cromatografía de Gases acoplada a Espectrometría de Masas

# Índice

---

<b>Introducción</b>	<b>1</b>
<b>1 Antecedentes</b>	<b>3</b>
1.1 Características y reactividad general de los nitrilos	3
1.2 Coordinación de nitrilos a centros metálicos y activación del enlace C-CN	4
1.3 Hidrogenación de nitrilos	7
1.4 Generalidades de la reacción de hidrogenación por transferencia	14
1.5 Hidrogenación por transferencia de nitrilos	21
1.6 1,4-Butanodiol como agente de transferencia de hidrógeno	24
1.7 Uso del precursor catalítico [(dippe)Ni(H)] <sub>2</sub> en reacciones de hidrogenación por transferencia	31
<b>2 Objetivos</b>	<b>34</b>
<b>3 Hipótesis</b>	<b>36</b>
<b>4 Resultados y discusión</b>	<b>37</b>
4.1 Reactividad de BN con BDO en presencia de [(dippe)Ni(H)] <sub>2</sub>	37
4.2 Reactividad de BN con BDO en presencia de [Ni(COD) <sub>2</sub> ] y dcype	44
4.3 [Ni(COD) <sub>2</sub> ], dcype y dcypeO como precursores catalíticos	52
4.4 2-Propanol y bencilamina como agentes de transferencia de hidrógeno	58
4.5 Destino final de BDO y comprobación de la estequiometría de la reacción	61
4.6 Propuesta mecanística para la hidrogenación por transferencia de BN con BDO	63

<b>5</b>	<b>Conclusiones</b>	<b>74</b>
<b>6</b>	<b>Sección experimental</b>	<b>76</b>
6.1	Consideraciones generales	76
6.2	Termólisis de la mezcla [(dippe)Ni(H)] <sub>2</sub> /BN/BDO (1:2:2)	78
6.3	Uso de [(dippe)Ni(H)] <sub>2</sub> como precursor catalítico	79
6.4	Uso de [Ni(COD) <sub>2</sub> ]/dcype (1:n, n = 1, 1.5, 2) como precursor catalítico	79
6.5	Monitoreo de la reactividad de la mezcla [Ni(COD) <sub>2</sub> ]/dcype (1:2) con exceso de BN y BDO	80
6.6	Síntesis del complejo [(dcype) <sub>2</sub> Ni]	81
6.7	Reactividad de [(dcype)Ni(COD)] con BN	81
6.8	Preparación de la mezcla dcype/dcypeO	82
6.9	Síntesis de dcypeO <sub>2</sub>	82
6.10	Uso de [Ni(COD) <sub>2</sub> ]/dcype/dcypeO (1:1:1) como precursor catalítico	83
6.11	Monitoreo de la reacción modelo por RMN <sup>1</sup> H	84
6.12	Uso de [Ni(COD) <sub>2</sub> ]/dcypeO <sub>2</sub> (1:2) como precursor catalítico	84
6.13	Preparación y uso de BDO-d <sub>2</sub>	85
6.14	Hidrogenación de 4-CH <sub>3</sub> O-BN y 4-CF <sub>3</sub> -BN con BDO	86
	<b>Referencias</b>	<b>87</b>
	<b>Anexo</b>	<b>93</b>

# Introducción

La hidrogenación catalítica de nitrilos es la reacción más limpia y de mayor economía atómica para producir compuestos nitrogenados de alto valor agregado tales como aminas y bases de Schiff.<sup>1, 2, 3</sup> La importancia de estos derivados nitrogenados radica en la amplia variedad de aplicaciones que tienen a nivel industrial y en química preparativa. Por lo anterior ésta es un área vigente y activa, cuyo reto más importante es la implementación de sistemas eficientes y selectivos, que operen bajo condiciones de reacción económicamente accesibles y que impliquen un bajo consumo energético.

A pesar de que la hidrogenación catalítica cumple con las expectativas respecto a la alta economía atómica, al uso de catalizadores y a la nula producción de residuos; el hidrógeno molecular se produce industrialmente a partir de combustibles fósiles, por lo que es un recurso no renovable cuyo uso resulta perjudicial al medio ambiente. Por otro lado, para poder manipular hidrógeno gaseoso de forma segura, siempre es necesario el uso de equipo especializado, convirtiendo a la hidrogenación catalítica en un proceso costoso.

Con la finalidad de superar estas desventajas, en las últimas décadas se han desarrollado metodologías que utilizan moléculas donadoras de hidrógeno para llevar a cabo la hidrogenación no solo de nitrilos, sino de una enorme variedad de grupos funcionales. Estas metodologías se agrupan bajo el nombre común de hidrogenación por transferencia y hoy día representan un área en expansión dentro de la química

organometálica y la catálisis homogénea. Entre otras razones porque no requieren equipo altamente especializado para la manipulación de hidrógeno molecular y porque en la actualidad existe una amplia variedad de agentes de transferencia de hidrógeno de bajo costo, alta disponibilidad y provenientes de fuentes renovables, convirtiendo a la hidrogenación por transferencia en un proceso de bajo impacto ambiental.

En este contexto, el presente trabajo es una contribución al área de la hidrogenación por transferencia de nitrilos utilizando 1,4-butanodiol como fuente de hidrógeno. Esta molécula se puede obtener a partir de la biomasa, y en la actualidad es reconocida como uno de los agentes de transferencia más eficientes.<sup>4, 5</sup> Por otro lado, de la hidrogenación del benzonitrilo se obtuvo selectivamente *N*-bencilidenbencilamina cuya utilidad en la síntesis de *N*-heterociclos de alto valor agregado es conocida.

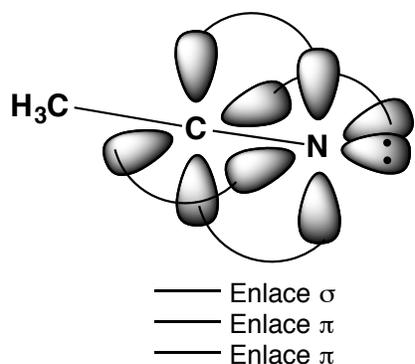
Conocer el mecanismo por el cual ocurre algún proceso es fundamental para la mejora del mismo. La hidrogenación por transferencia no escapa a esta premisa y durante años se ha aportado evidencia experimental que contribuye al entendimiento mecanístico de esta transformación. Con esto en mente, el presente trabajo contiene también una propuesta mecanística fundamentada en las evidencias experimentales recabadas a lo largo del mismo.

# 1

## Antecedentes

### 1.1 Características y reactividad general de los nitrilos

Los nitrilos son compuestos que contienen el grupo ciano,  $-C\equiv N$ . Tanto el átomo de carbono como el de nitrógeno del grupo ciano tienen hibridación  $sp$  y el ángulo de enlace  $R-C\equiv N$  es de  $180^\circ$ , lineal (Figura 1). Los nitrilos presentan una banda característica de absorción del triple enlace  $C\equiv N$  alrededor de  $2200\text{ cm}^{-1}$  en el espectro de infrarrojo.<sup>6</sup> Sobre el nitrógeno del grupo ciano hay un par de electrones libre, no obstante el nitrilo no es muy básico y su protonación no ocurre con facilidad. Esta ausencia de basicidad se puede explicar observando que el par de electrones reside en un orbital híbrido  $sp$ , con un 50% de carácter  $s$ . Dado que este orbital está próximo al núcleo, los electrones están fuertemente atraídos y en general se comparten con dificultad.



**Figura 1. El triple enlace del grupo ciano en el acetonitrilo.**

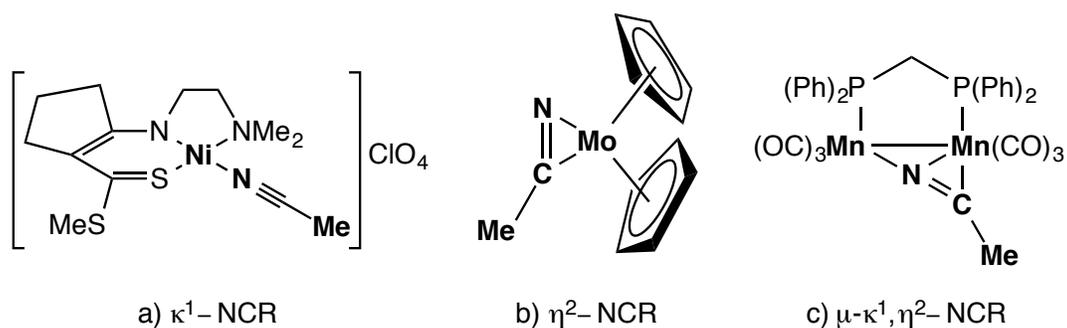
El ión cianuro es un buen nucleófilo para las reacciones  $S_N2$ . En la síntesis de nitrilos alifáticos desplaza a los grupos salientes de los haluros y tosilatos primarios y secundarios no impedidos y una vez formado, el producto ( $R-C\equiv N$ ) no tiene tendencia a seguir reaccionando. Por su parte los cianuros de arilo, o benzonitrilos, se pueden obtener a partir de la reacción de Sandmeyer de una sal de arildiazonio con cianuro de cobre (I). La reducción de dichos nitrilos es un método de síntesis de aminas.<sup>7</sup>

En su forma libre los nitrilos se comportan como electrófilos únicamente frente a nucleófilos fuertes como los reactivos de Grignard. De la reacción entre estos compuestos se obtienen sales de imina. La hidrólisis ácida de estas sales da lugar a las iminas correspondientes en primera instancia y finalmente a la formación de cetonas.

## 1.2 Coordinación de nitrilos a centros metálicos y activación del enlace C-CN.

Se conocen tres formas de interacción entre nitrilos y centros metálicos. Estos son los modos de coordinación terminal, lateral y puente mixto, con notación  $\kappa^1-$ ,  $\eta^2-$ , y  $\mu-\kappa^1$ ,

$\eta^2$ -NCR, respectivamente. Los modos de coordinación terminal y lateral se observan en complejos mononucleares. El modo de coordinación mixto se establece generalmente en sistemas di o polinucleares. En la Figura 2 se muestra un ejemplo de cada uno de estos modos de coordinación, las especies (b) y (c) fueron los primeros complejos de su tipo caracterizados estructuralmente.



**Figura 2. Modos de coordinación de nitrilos a centros metálicos.**<sup>8, 9, 10</sup>

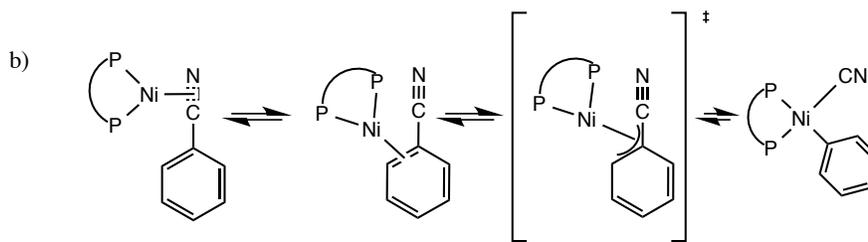
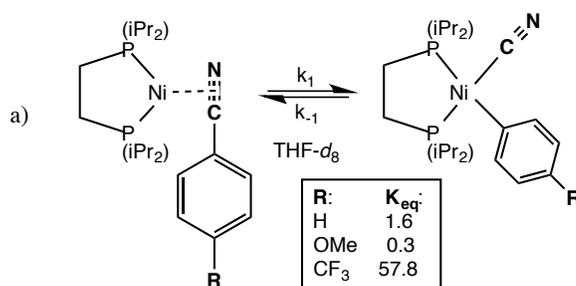
El modo de coordinación terminal es el más común y se establece a través de la formación de un enlace  $\sigma$  en el cual participa el par electrónico libre del nitrógeno. Este tipo de interacción usualmente implica un incremento en la frecuencia de estiramiento del enlace  $C\equiv N$ , aunque en muchos complejos el número de onda correspondiente a dicha vibración prácticamente no cambia y en algunos casos disminuye desde 20 hasta  $100\text{ cm}^{-1}$  por debajo del valor observado en el nitrilo libre.<sup>11</sup> Esto último se atribuye a la retrodonación entre los orbitales  $d$  llenos del metal y los orbitales disponibles  $\pi^*$  del nitrilo.

Habitualmente los nitrilos coordinados a través del átomo de nitrógeno se consideran ligantes lábiles y, por ello, son útiles como precursores de compuestos de coordinación y organometálicos mediante reacciones de sustitución.<sup>9</sup> Por otro lado, siempre y cuando se prevenga la decoordinación del grupo ciano, este tipo de interacción es una estrategia para activar nitrilos que no poseen grupos fuertemente electroattractores, los cuales son inertes frente a la adición de nucleófilos en su forma libre. La adición de nucleófilos a nitrilos se considera una metodología valiosa para la formación de compuestos con nuevos enlaces C-O, C-N, C-C, C-S y C-P.<sup>12</sup>

A diferencia del modo de coordinación terminal, la coordinación lateral de un nitrilo involucra un decremento significativo, de hasta  $500\text{ cm}^{-1}$ , en la frecuencia de estiramiento del enlace  $\text{C}\equiv\text{N}$ . De hecho, los datos estructurales para complejos de este tipo indican un marcado carácter  $sp^2$  en el ligante.<sup>10</sup> En este modo de coordinación los orbitales  $\pi$ , de enlace, son los donadores de la densidad electrónica, mientras que los orbitales  $\pi^*$ , de antienlace, pueden aceptar electrones por retrodonación a través de una interacción de tres centros, la misma descrita por el modelo de Dewar-Chatt-Duncanson para la coordinación de insaturaciones a centros metálicos.<sup>13</sup>

Una consecuencia importante del modo de coordinación lateral es que a través de esta interacción es posible activar el enlace C-CN, conduciendo a la decianación del nitrilo original. Esta activación se ha observado en complejos de Ni(0) del tipo  $[(i\text{Pr}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{P}i\text{Pr}_2)\text{Ni}(\eta^2\text{-C,N-RCN})]$  para nitrilos con sustituyentes tanto alifáticos como aromáticos y heteroaromáticos.<sup>14, 15, 16</sup> El Esquema 1a muestra un ejemplo de la

activación C-CN en benzonitrilos sustituidos para la cual se conocen las constantes de equilibrio a 54 °C. Dicha activación ocurre vía adición oxidativa a través de la secuencia mostrada en el Esquema 1b.



**Esquema 1. Activación C-CN en benzonitrilos coordinados a Ni(0).**<sup>16, 17</sup>

### 1.3 Hidrogenación de nitrilos

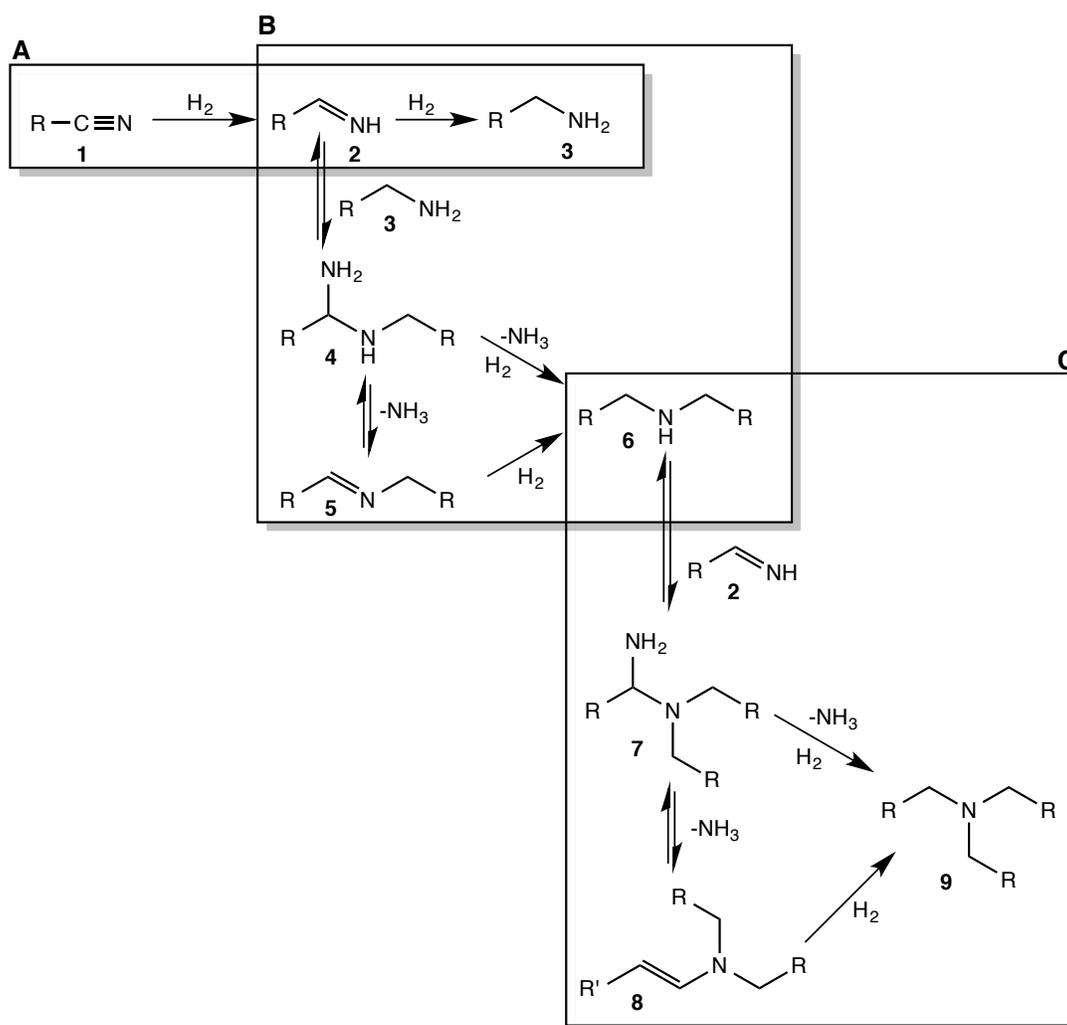
La reducción de los grupos funcionales derivados de los ácidos carboxílicos como las amidas, los ésteres y los nitrilos se lleva a cabo típicamente utilizando cantidades estequiométricas de hidruros metálicos. De forma convencional los nitrilos se reducen utilizando LiAlH<sub>4</sub> a temperatura ambiente o NaBH<sub>4</sub> a mayor temperatura.<sup>1</sup> También es común el uso de catalizadores heterogéneos de Ni, Pd, Co, entre otros.<sup>2</sup> A pesar de ser efectivos, los hidruros metálicos se consideran contaminantes debido a la formación de

sales metálicas como subproductos de la reacción. En cuanto a los catalizadores heterogéneos, éstos son en general poco tolerantes a diversos grupos funcionales y operan bajo exceso de amoníaco como estrategia para controlar la selectividad.<sup>3</sup>

La reducción catalítica de los derivados de ácido utilizando hidrógeno molecular es una metodología más atractiva debido a que el hidrógeno tiene un menor costo que los hidruros, además de no generar residuos. En años recientes se han logrado avances importantes en la hidrogenación de nitrilos para obtener aminas, las cuales tienen amplio uso en la industria química. Las aminas son intermediarios versátiles y precursores en la síntesis de productos naturales, colorantes, agroquímicos, polímeros, tensoactivos, textiles y fármacos. Dado su alto valor agregado, la síntesis de aminas sigue siendo un área vigente.<sup>18</sup>

A pesar de que la reducción selectiva del grupo ciano es una ruta de síntesis de alta economía atómica para la obtención de aminas, esta transformación ha sido un tema poco desarrollado si se compara con los avances en la hidrogenación de insaturaciones C=C, C=O, C=N y grupos nitro (-NO<sub>2</sub>). Esto puede estar relacionado con el alto potencial de óxido reducción de los nitrilos comparado con otros derivados de ácidos carboxílicos y con la posible disociación del enlace C-CN, la cual conduce a reacciones no deseadas como la decianación reductiva. A lo anterior se suma la inestabilidad de las iminas intermediarias, lo cual conduce a reacciones de alcoholisis, transiminación o polimerización reductiva.<sup>2</sup>

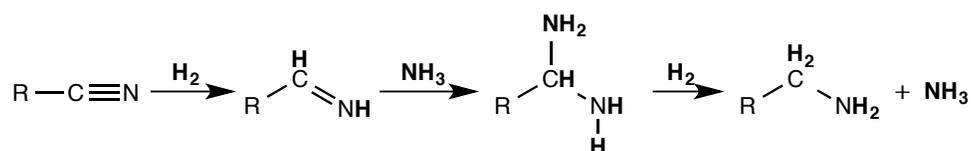
Como se muestra en el Esquema 2, la hidrogenación de nitrilos hacia aminas primarias (A) puede ir acompañada de la formación de aminas secundarias (B) y de aminas terciarias (C). La reacción de la amina primaria (3) con la imina intermediaria (2) produce la amina secundaria (6) vía la formación de un intermediario *gem* diamínico (4) el cual se desamina para generar la imina secundaria (5) que es susceptible a la hidrogenación. La formación de (6) a partir de (4) también puede ocurrir por hidrogenólisis acompañada de la correspondiente extrusión de amoníaco.<sup>19</sup>



Esquema 2. Hidrogenación catalítica de nitrilos.<sup>1, 18</sup>

La amina secundaria (6) puede reaccionar con la imina primaria (2) para formar un nuevo intermediario *gem* diamínico (7), que por hidrogenólisis produce la amina terciaria (9),<sup>20</sup> o bien, tras perder amoníaco, (7) produce la enamina (8) que se hidrogena para formar (9).<sup>21</sup>

De manera general la selectividad de un sistema hacia cualquiera de las aminas mostradas en el Esquema 2 depende de la estructura del sustrato, de la cantidad y naturaleza del catalizador, de los aditivos ácidos o básicos y del medio de reacción. Para dirigir la selectividad hacia la amina primaria (3), la concentración de la imina primaria (2) debe ser baja para evitar la formación de aminas secundarias (6). Tanto la adición de amoníaco como el uso de bases ha servido como estrategia para desplazar el equilibrio entre (2) y (5) hacia la imina primaria (2) y así controlar la selectividad (Esquema 3).

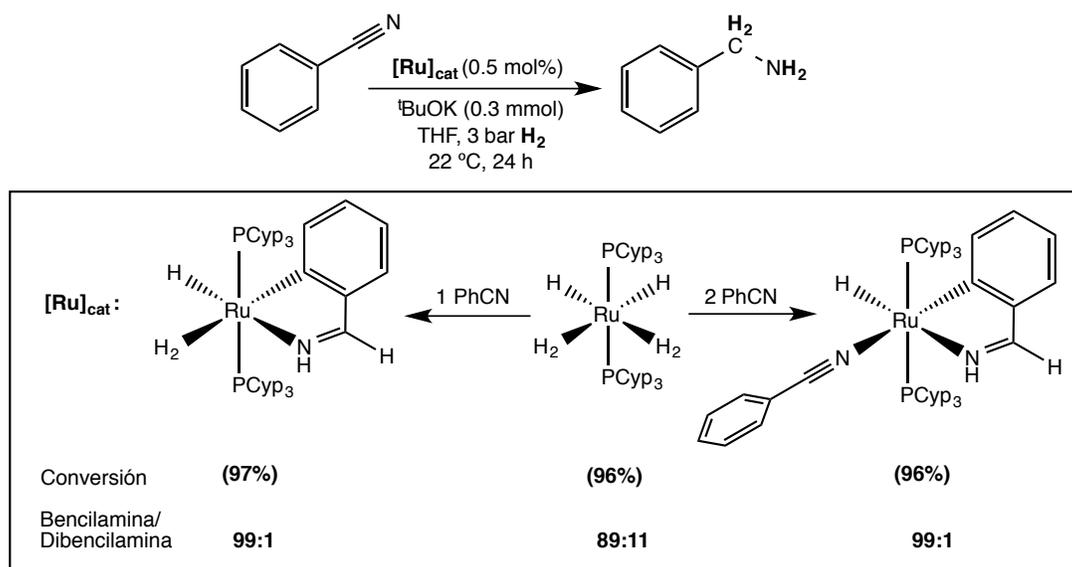


**Esquema 3. Control de la selectividad con NH<sub>3</sub> en la hidrogenación de nitrilos.**<sup>22</sup>

Cada catalizador difiere en la respuesta que muestra frente a cambios en las condiciones de reacción. En sistemas heterogéneos, la hidrogenación de butironitrilo con catalizadores de Ni y Co produce principalmente butilamina, al utilizar Rh se obtiene dibutilamina, y la formación de la amina terciaria ocurre al utilizar Pd o Pt.<sup>21</sup> La misma hidrogenación de butironitrilo en amoníaco acuoso catalizada por Pd/C y Pt/C (5% m/m) a 120 °C por 0.8 h, es selectiva a la formación de la amina terciaria; con

Rh/C (5% m/m) a 75-100 °C por 1 h, se obtiene la amina secundaria; y sólo Ru/C (5% m/m) es selectivo hacia la formación de butilamina a 125 °C por 0.8 h.

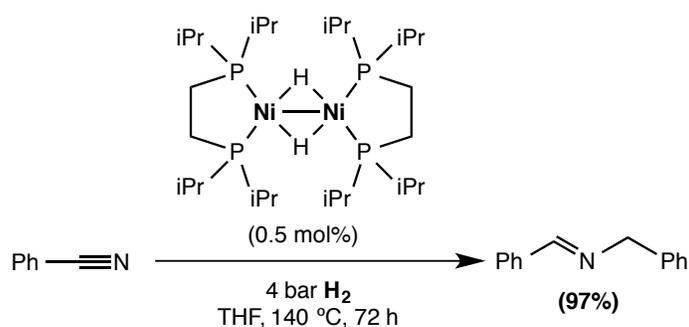
En el terreno de la catálisis homogénea, una vasta mayoría de informes han posicionado al rutenio como uno de los metales más usados para llevar a cabo la hidrogenación de nitrilos.<sup>18, 1</sup> El Esquema 4 muestra un ejemplo de la hidrogenación de benzonitrilo para la obtención de bencilamina catalizada por un complejo de Ru(II) conteniendo hidruros clásicos y no clásicos. Un paso clave en el control de la selectividad en este sistema es la activación C-H en el grupo arilo, la cual conduce a la *orto*-metalación. Esto ocasiona que la imina primaria permanezca en la esfera de coordinación y así se hidrogene para generar preferentemente la amina primaria correspondiente.<sup>23</sup>



**Esquema 4. Hidrogenación de benzonitrilo catalizada por Ru.**

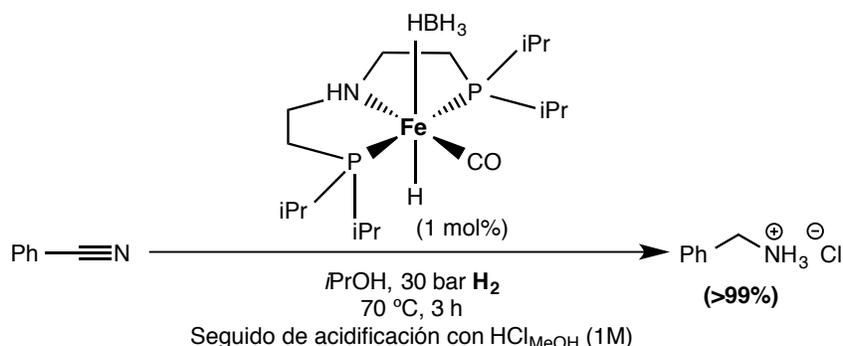
Si bien los catalizadores basados en metales nobles son conocidos por su buen desempeño en la reacción de hidrogenación, estos metales son caros, tóxicos y perjudiciales al medio ambiente. Es por ello que existe un interés generalizado en el desarrollo de nuevos sistemas catalíticos basados en los metales de la primera serie de transición, que son más económicos y abundantes, entre ellos el cobalto, hierro y níquel. Entre los esfuerzos más sobresalientes por utilizar estos metales en la hidrogenación de nitrilos se encuentran los trabajos realizados por los grupos de García,<sup>24</sup> Beller,<sup>25</sup> y Milstein,<sup>26</sup> en la implementación de sistemas catalíticos basados en níquel, hierro y cobalto, respectiva y cronológicamente.

En este contexto, García y colaboradores informaron el uso de un sistema catalítico de Ni en fase homogénea capaz de llevar a cabo la hidrogenación de benzonitrilo para producir selectivamente *N*-bencilidenbencilamina, que es la imina secundaria correspondiente (Esquema 5).



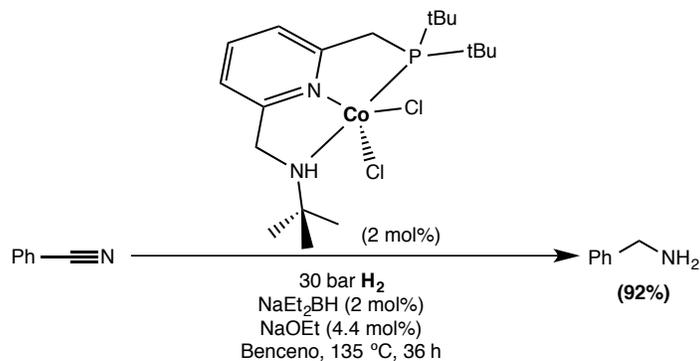
**Esquema 5. Hidrogenación de benzonitrilo catalizada por Ni.<sup>24</sup>**

Por su parte, el grupo de Beller informó la primera hidrogenación selectiva de nitrilos utilizando un complejo tipo pinza de Fe (Esquema 6). Los sustratos hidrogenados fueron nitrilos y dinitrilos, entre otros el adiponitrilo de relevancia industrial en la síntesis de Nylon 6,6. Los productos en todos los casos son las correspondientes aminas primarias.



**Esquema 6. Hidrogenación de benzonitrilo catalizada por Fe.<sup>25</sup>**

Por último en este rubro, Milstein y colaboradores demostraron la utilidad de un complejo tipo pinza de Co como catalizador en la hidrogenación selectiva de benzonitrilos y de nitrilos alifáticos para producir las correspondientes aminas primarias (Esquema 7).



**Esquema 7. Hidrogenación de benzonitrilo catalizada por Co.<sup>26</sup>**



La variedad de sustratos que pueden reducirse bajo este principio incluye cetonas, aldehídos, iminas, nitrocompuestos, nitrilos, oximas, ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados, ácidos  $\alpha,\beta$ -insaturados, compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados, heterociclos, alquenos y alquinos. Adicionalmente la hidrogenación por transferencia puede ocurrir tanto por vía homogénea como por vía heterogénea ampliando el número de posibilidades.

Entre los catalizadores más populares para llevar a cabo las reacciones de transferencia de hidrógeno en fase homogénea se encuentran aquéllos que contienen centros metálicos de Ir(I), Ru(II) y Rh(I) con ligantes donadores por N, P, S, O y C; incluyendo carbenos *N*-heterocíclicos, complejos tipo medio sándwich, complejos con ligantes polidentados y/o combinaciones de éstos.

En cuanto a los agentes de transferencia más comúnmente utilizados se encuentran el ciclohexeno, ciclohexadieno y alcanos; alcoholes como 2-propanol, metanol, etanol y glicerol; ácido fórmico y formiatos; hidrazina, benzotiazoles, dimetilaminoborano, entre otros. Entre los alcoholes se prefiere el uso de alcoholes secundarios debido a que sus productos de oxidación, las cetonas, no son proclives a la decarbonilación. En el caso de los alcoholes primarios, los aldehídos producidos tras la deshidrogenación son candidatos a la pérdida del grupo carbonilo.<sup>28</sup>

Dos de los agentes de transferencia más utilizados son el 2-propanol y el ácido fórmico, en parte por su bajo costo y porque sus productos de oxidación son fáciles de remover del medio de reacción.<sup>3</sup> En presencia de bases como hidróxidos, carbonatos, aminas y

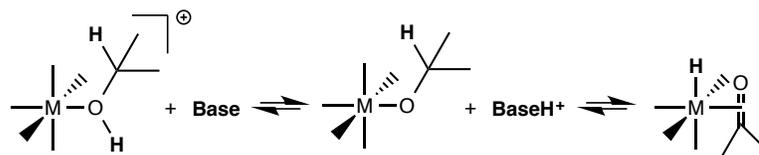
alcóxidos, el 2-propanol es una fuente de hidrógeno amigable al medio ambiente y fácil de manipular. El producto de oxidación de este alcohol es la acetona, o 2-propanona, y dicha deshidrogenación suele ser reversible, especialmente cuando el sustrato es otra cetona. Por tal motivo, es común observar baja conversión a menos que la reacción se lleve a cabo en presencia de un exceso del alcohol. Otra forma de favorecer la reacción de deshidrogenación del 2-propanol es mediante remoción de la acetona del medio de reacción por destilación. Por su parte el ácido fórmico, que suele utilizarse acompañado de  $\text{NEt}_3$ , permite el uso de altas concentraciones de sustrato en la mayoría de los disolventes convencionales debido a que la deshidrogenación correspondiente es irreversible. Por lo anterior, es común lograr altas conversiones utilizando sistemas abiertos debido a la producción de  $\text{CO}_2$  como producto de oxidación del ácido.

En términos mecanísticos existen al menos dos posibilidades para llevar a cabo la hidrogenación por transferencia, dependiendo de la naturaleza del catalizador empleado. Los mecanismos posibles son el de esfera interna, cuando el sustrato se coordina, y el de esfera externa, cuando el sustrato permanece fuera de la esfera de coordinación. Sea un alcohol la fuente de hidrógeno, en ambos mecanismos se asume que la transferencia global es de carácter heterolítico ya que el átomo de hidrógeno del grupo  $-\text{OH}$  se transfiere como protón mientras que el átomo de hidrógeno unido al carbono en la posición  $\alpha$  al grupo  $-\text{OH}$  lo hace como hidruro (Esquema 9a).<sup>29</sup>

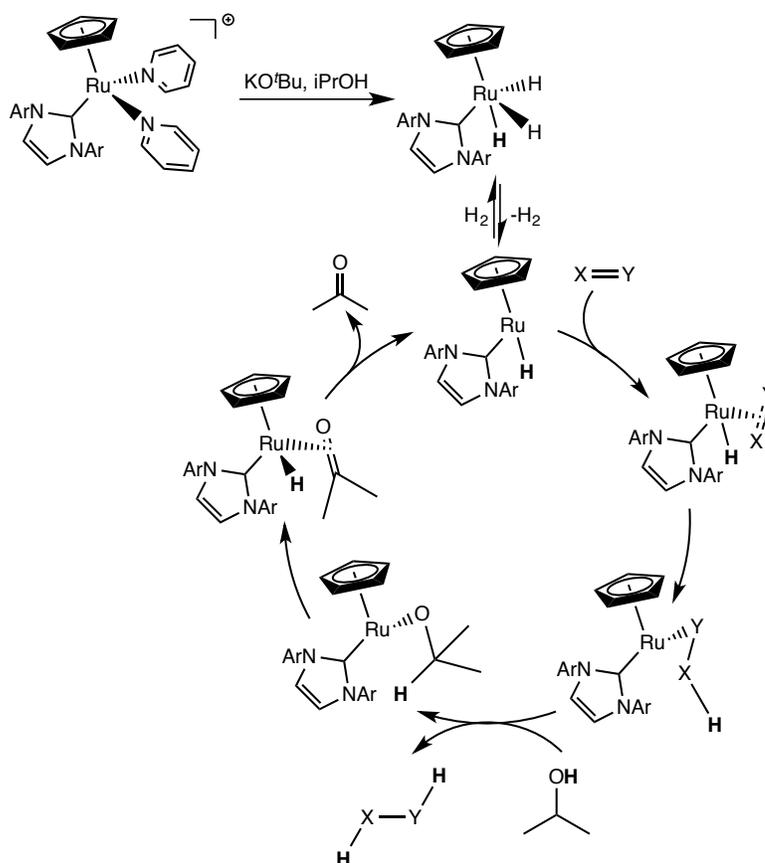
El mecanismo de esfera interna ocurre a través de la formación de intermediarios monohidruro e implica la inserción del sustrato insaturado en un enlace M-H, el cual

proviene de la deshidrogenación del agente de transferencia a través de la reacción de  $\beta$ -eliminación de un alcóxido coordinado.

a) Deshidrogenación del agente de transferencia



b) Hidrogenación por transferencia de insaturaciones tipo X=Y

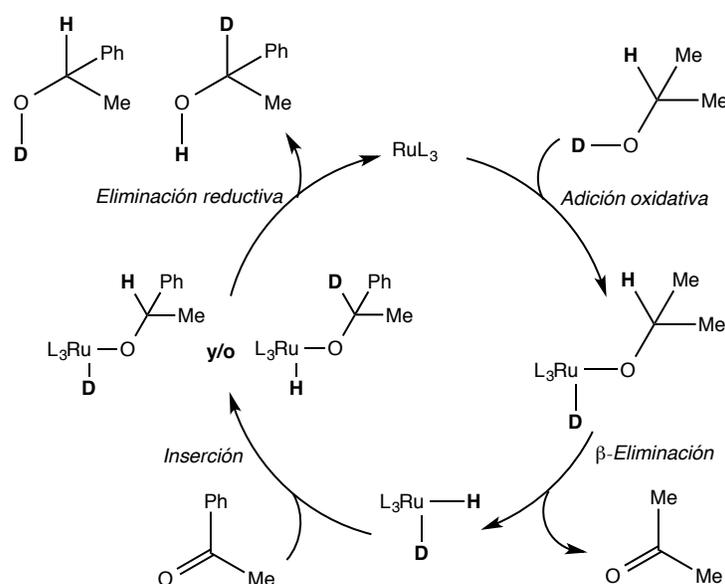


**Esquema 9. Hidrogenación por transferencia vía intermediarios monohidruro.**

Este tipo de deshidrogenación del agente de transferencia es plausible cuando los ligantes auxiliares son fosfinas bidentadas, bipyridinas o bisoxazolininas y existe algún

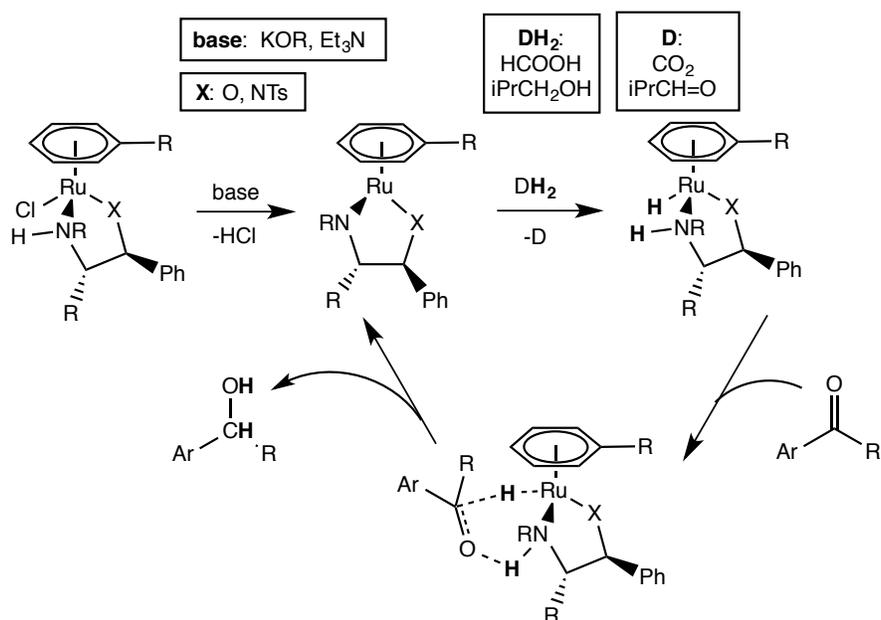
anión que pueda fungir como receptor del protón proveniente del grupo –OH del alcohol (Esquema 9a). El intermediario formado tras la inserción en el enlace M-H, se protona en presencia de la fuente de hidrógeno para dar lugar al producto de hidrogenación.<sup>30</sup> El Esquema 9b, muestra un ciclo catalítico para la hidrogenación por transferencia vía intermediarios monohidruro.<sup>31</sup>

Otra posibilidad en este mecanismo es que tanto el átomo de hidrógeno del grupo O-H como el hidrógeno del enlace C-H del alcohol se transfieran al metal generando un intermediario dihidruro por adición oxidativa. Se sabe por ejemplo que en presencia de 2-propanol y medio básico, la especie  $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$  se convierte con facilidad al complejo  $[\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_3]$ .<sup>32</sup> Si una especie dihidruro actúa como intermediario, entonces los dos átomos de hidrógeno que se transfieren se vuelven equivalentes en el proceso y esto se ha observado en experimentos de marcaje isotópico (Esquema 10).<sup>33</sup>



**Esquema 10. Hidrogenación por transferencia vía intermediarios dihidruro.**

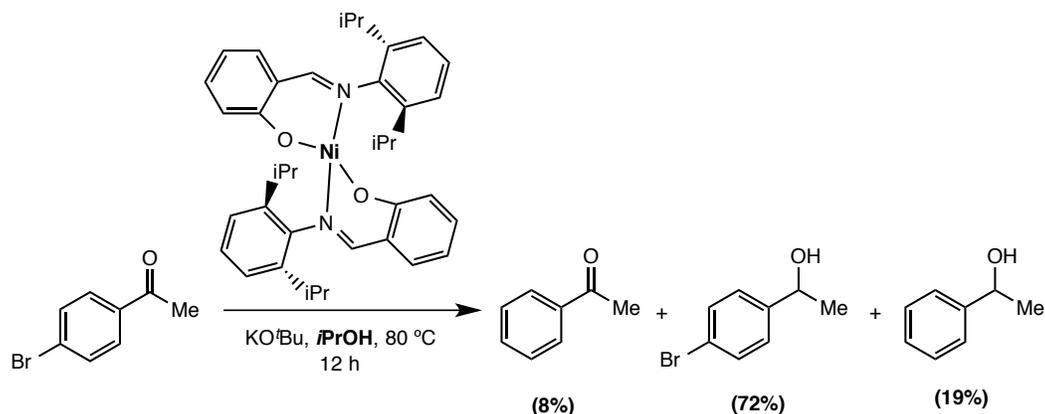
El mecanismo de esfera externa implica la transferencia concertada de dos átomos de hidrógeno. Para ello se requiere que los catalizadores contengan un fragmento –NH– en el ligante auxiliar, de tal manera que puedan llevar a cabo la transferencia de hidrógeno sin coordinación del sustrato como se muestra en el Esquema 11. Para este tipo de transferencia los sistemas más efectivos son aquellos que contienen centros metálicos de Ru, Rh e Ir con ligantes *N,N*- y *N,O*-donadores.<sup>34</sup>



**Esquema 11. Hidrogenación por transferencia vía catalizadores bifuncionales de Ru sin coordinación del sustrato<sup>35</sup>**

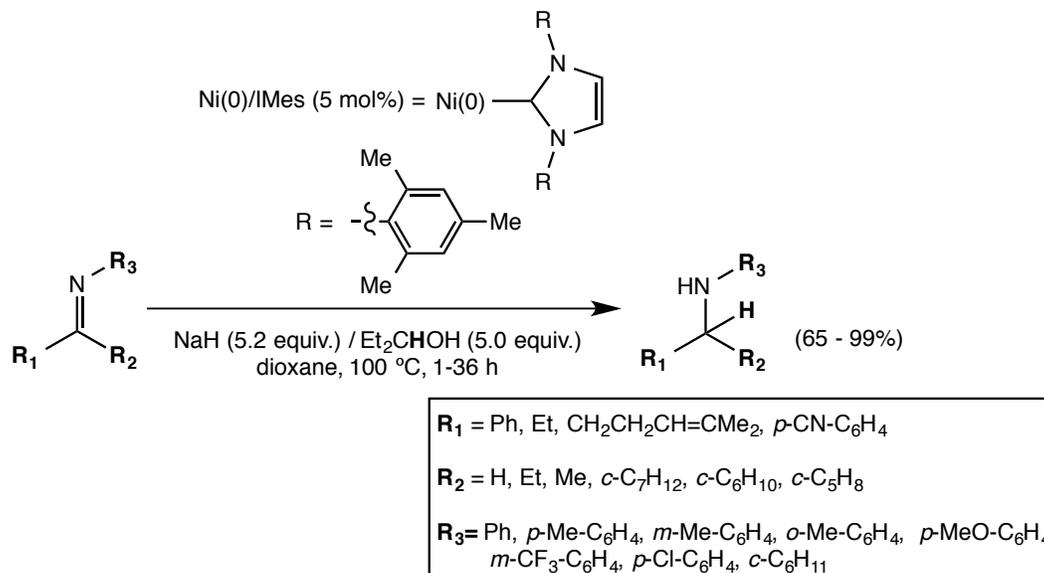
El desarrollo de sistemas catalizados por metales de la primera serie de transición también es un área de interés en la hidrogenación por transferencia. Ejemplo de esto es el uso de compuestos de níquel en la reducción del grupo carbonilo de la 4-

bromoacetofenona, utilizando Ni(II) y bases de Schiff como sistema catalítico (Esquema 12).<sup>36</sup>



**Esquema 12. Hidrogenación por transferencia de 4-bromoacetofenona catalizada por Ni.**

En el contexto de las insaturaciones C=N, se conoce el uso de sistemas catalíticos basados en Ni(0), carbenos *N*-heterocíclicos y alcóxidos, para la obtención de aminas a partir de las iminas correspondientes (Esquema 13).<sup>37</sup> A través de experimentos de marcaje isotópico, se sabe que el alcóxido formado *in situ*, Et<sub>2</sub>CHONa, es la fuente de hidrógeno en este sistema, y que el paso limitante de la rapidez de la reacción es la eliminación de hidrógeno a partir de dicho alcóxido.

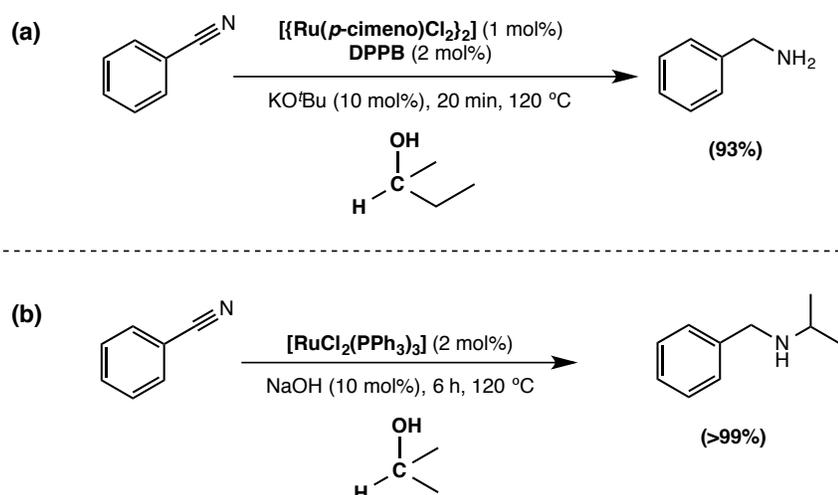


**Esquema 13. Hidrogenación por transferencia de iminas catalizada por Ni(0)/NHC.<sup>37</sup>**

### 1.5 Hidrogenación por transferencia de nitrilos

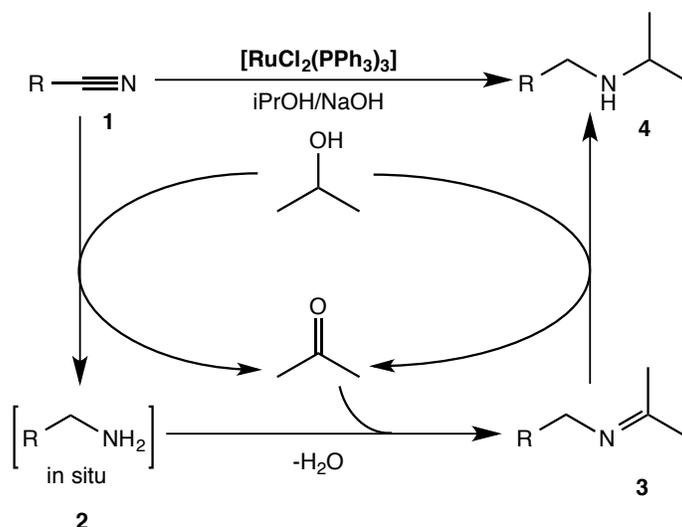
La hidrogenación por transferencia de nitrilos se conoce desde el año 1982; sin embargo, existen pocos informes de sistemas que lleven a cabo este proceso de manera eficiente.<sup>38</sup> Entre los ejemplos más sobresalientes se encuentra el trabajo de Beller y colaboradores, quienes llevaron a cabo la hidrogenación de nitrilos aromáticos y alifáticos para la obtención de aminas primarias, utilizando 2-butanol como agente de transferencia a 120 °C, y la mezcla  $[\{\text{Ru}(p\text{-cimeno})\text{Cl}_2\}_2]/\text{DPPB}$  (DPPB = 1,4-bis(difenilfosfino)butano) como precursor catalítico (Esquema 14a).<sup>39</sup> De acuerdo con los autores, a la fecha, éste es el protocolo más general para la hidrogenación por transferencia de nitrilos.

El mismo grupo informó la síntesis de *N*-isopropilaminas a través de la hidrogenación por transferencia y posterior alquilación de nitrilos en presencia de 2-propanol a 120 °C y utilizando  $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$  como catalizador (Esquema 14b).<sup>40</sup> Siguiendo esta metodología se hizo reaccionar una variedad de nitrilos alifáticos, aromáticos y heteroaromáticos con 2-propanol obteniendo las correspondientes *N*-isopropilaminas logrando rendimientos de hasta 99%.



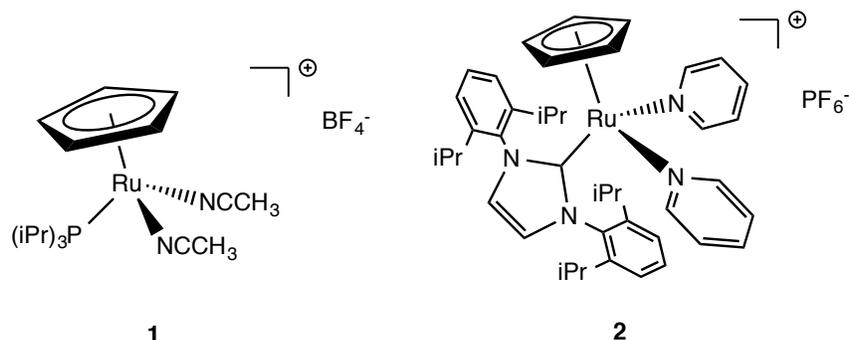
**Esquema 14. Hidrogenación de benzonitrilo con alcoholes secundarios catalizada por Ru.<sup>39, 40</sup>**

La formación de aminas secundarias a través de la reducción y *N*-monoalquilación de nitrilos con 2-propanol se ilustra en el Esquema 15. Esto ocurre a través de la condensación entre la amina (2), formada *in situ* a partir de la hidrogenación del nitrilo, y la cetona proveniente de la deshidrogenación del alcohol. La hidrogenación de la imina secundaria (3) produce la amina secundaria (4).



**Esquema 15. Formación de aminas secundarias a partir de nitrilos y alcoholes.**<sup>1, 40</sup>

Nikonov y colaboradores<sup>31</sup> han demostrado la utilidad del complejo  $[\text{CpRu}(\text{P}i\text{Pr}_3)(\text{NCMe})_2][\text{BF}_4]$  (Figura 3, compuesto 1) en la hidrogenación de nitrilos a temperatura ambiente utilizando 2-propanol como fuente de hidrógeno y en presencia de 10 mol% de  $\text{KO}^t\text{Bu}$ . En este sistema se informó la formación de *N*-isopropilidenaminas con excelente rendimiento utilizando una carga catalítica de 5 mol%. En el caso de benzonitrilo se obtuvo un 99% de la *N*-isopropilidenbencilamina correspondiente.<sup>41</sup> Más tarde dentro del mismo grupo, se encontró que es posible obtener las *N*-isopropilidenaminas a partir de los nitrilos correspondientes y 2-propanol utilizando 0.5 mol% de la especie  $[\text{Cp}(\text{IPr})\text{Ru}(\text{pyr})_2][\text{PF}_6^-]$  (Figura 3, compuesto 2), a 70 °C y en presencia de 1.5 mol% de  $\text{KO}^t\text{Bu}$ . Los rendimientos informados van de 87 a 97% para una serie de benzonitrilos sustituidos, y de 25 a 99% para nitrilos alifáticos. Particularmente, con esta metodología se logró la conversión del 94% de benzonitrilo a *N*-isopropilidenbencilamina.<sup>31</sup>



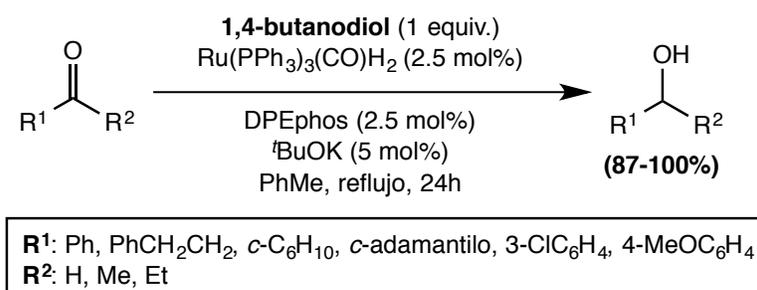
**Figura 3. Compuestos de Ru activos en la hidrogenación por transferencia de nitrilos.<sup>31</sup>**

### 1.6 1,4-butanodiol como agente de transferencia de hidrógeno

Entre los agentes de transferencia de hidrógeno más utilizados se encuentra el ácido fórmico, que se deshidrogena para generar dióxido de carbono, y el 2-propanol, cuyo producto de oxidación es la acetona. Según lo anterior, la deshidrogenación del ácido fórmico es irreversible, en tanto que la deshidrogenación del 2-propanol es reversible y por ello debe utilizarse en gran exceso, muchas veces incluso como disolvente.

Una de las estrategias para evitar la reversibilidad en las reacción de deshidrogenación es el uso de dioles, como el 1,4-butanodiol (**BDO**). Al respecto, Williams y colaboradores han demostrado la utilidad de este glicol como agente de transferencia en la hidrogenación de aldehídos y cetonas con rendimientos de buenos a excelentes, en un sistema catalizado por Ru, y en el cual la fuente de hidrógeno se utilizó en

cantidad estequiométrica respecto a los sustratos (Esquema 16).<sup>5</sup> En el mismo grupo se ha informado que para sistemas similares, la purificación de los alcoholes obtenidos se puede llevar a cabo mediante el tratamiento de la reacción en medio acuoso básico pues el 1,4-butanodiol es soluble en agua, y la lactona es susceptible de hidrólisis en tal medio.<sup>42</sup>

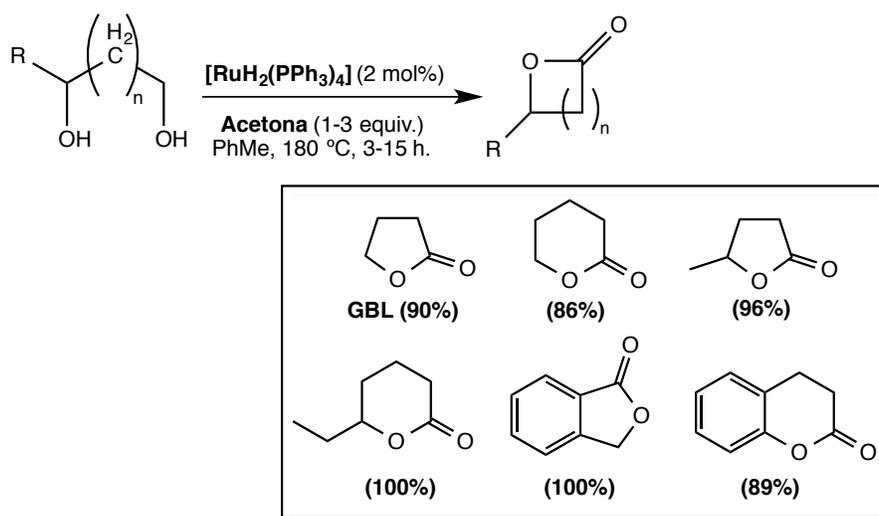


### Esquema 16. BDO como agente de transferencia en la hidrogenación de cetonas y aldehídos.

Al comparar la cantidad de hidrógeno disponible en el 2-propanol (1 unidad de H<sub>2</sub> en 60 g mol<sup>-1</sup>) respecto a la cantidad de hidrógeno disponible en el 1,4-butanodiol (2 unidades de H<sub>2</sub> en 90 g mol<sup>-1</sup>), es evidente que el diol es un buen candidato para fungir como agente de transferencia alternativo. En cuanto a su disponibilidad, si bien al igual que el hidrógeno, el 1,4-butanodiol se obtiene industrialmente a partir de combustibles fósiles, actualmente existen formas de producirlo a partir de recursos renovables,<sup>43</sup> incluyendo la síntesis a partir de furfural con nanopartículas de platino,<sup>44</sup> o por fermentación de la biomasa con *Escherichia coli* genéticamente modificada.<sup>4</sup> Adicionalmente tras la deshidrogenación del 1,4-butanodiol se obtiene  $\gamma$ -butirolactona (**GBL**) que es un producto de valor agregado.<sup>45</sup>

Las lactonas son compuestos de interés sintético porque forman parte de muchos productos naturales y de compuestos con actividad biológica.<sup>46</sup> También son útiles en la síntesis de polímeros, fármacos y en la producción industrial de disolventes. La semirreacción de deshidrogenación de dioles en la hidrogenación por transferencia es considerada un método de síntesis de lactonas.

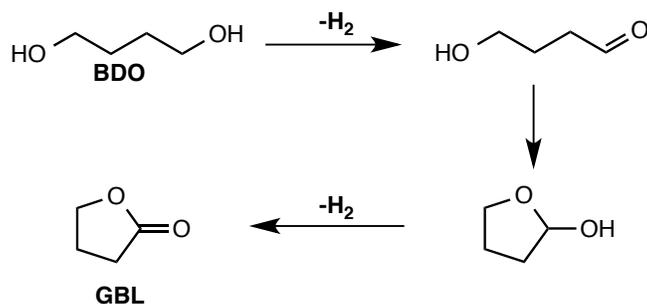
Entre otros procesos de lactonación, los cuales utilizan oxidantes como Cr(IV), Ag(I) o peróxidos, la deshidrogenación catalítica de dioles representa una alternativa menos tóxica, más segura y amigable al medio ambiente.<sup>47</sup> Al utilizar aceptores de hidrógeno de sacrificio tales como acetona, es posible lactonizar dioles como lo informó Murahashi y colaboradores. Esta reacción emplea un complejo de Ru como catalizador, ocurre a 180 °C y sin necesidad de añadir bases (Esquema 17).<sup>48</sup>



**Esquema 17. Síntesis de lactonas a partir de dioles catalizada por Ru.**

Recientemente se ha informado la síntesis de lactonas vía catálisis heterogénea con Pt/SnO<sub>2</sub>,<sup>49</sup> y vía catálisis homogénea utilizando una especie de Ir(I) con el ligante auxiliar Cp\* y el ligante funcional 6,6'-dihidroxi-2,2'-bipiridina en medio acuoso.<sup>50</sup> En estos sistemas se informó la deshidrogenación de 1,4- y 1,5-dioles con distintos sustituyentes en ausencia de aceptores de hidrógeno.

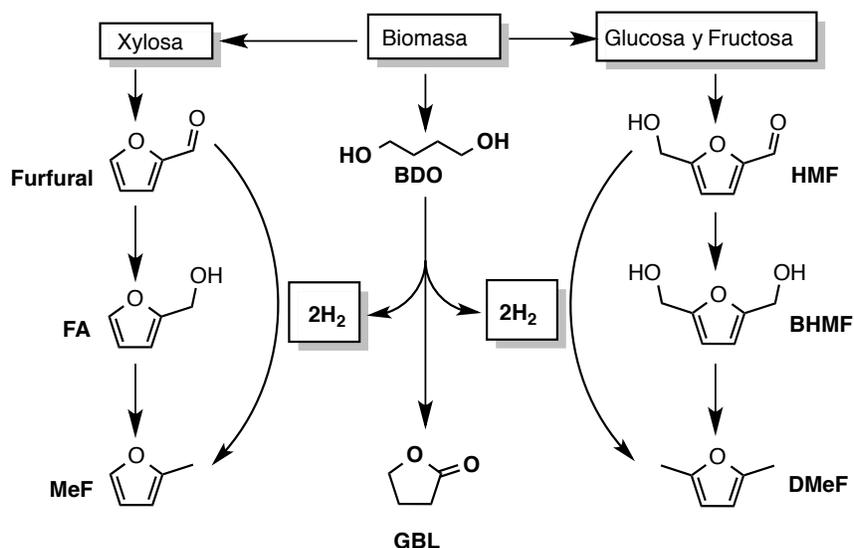
Se ha propuesto que la secuencia de pasos para formación de la  $\gamma$ -butirolactona a partir de 1,4-butanodiol inicia con la pérdida de un equivalente de H<sub>2</sub> del glicol para generar un aldol que al ciclarse genera el lactol, o hemiacetal correspondiente. La lactona se obtiene tras una segunda pérdida de H<sub>2</sub> a partir del lactol (Esquema 18).



**Esquema 18. Deshidrogenación del 1,4-butanodiol.<sup>5</sup>**

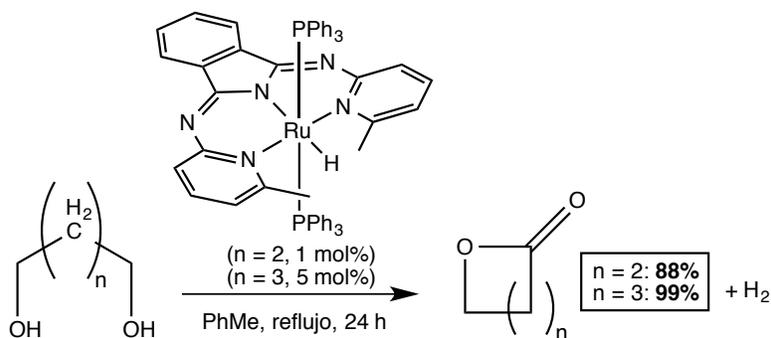
Un ejemplo relevante de la aplicación del 1,4-butanodiol en la hidrogenación por transferencia es la hidrogenación e hidrogenólisis de derivados de la biomasa para la producción de metil furfural (MeF) y dimetil furfural (DMeF) a partir de furfural e hidroximetilfurfural (HMF), respectivamente, utilizando catalizadores de Cu depositados

en alúmina, sílice y óxido de hierro (III) y observando la lactonización cuantitativa del diol (Esquema 19).<sup>51</sup>



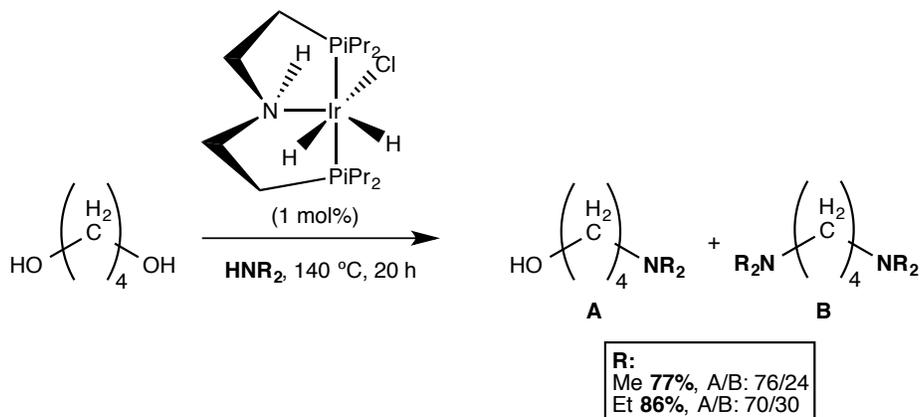
**Esquema 19. Lactonización de BDO vía hidrogenación/hidrogenólisis de derivados de la biomasa.**

La deshidrogenación de dioles no necesariamente ocurre en presencia de un aceptor de hidrógeno. Un ejemplo reciente de este tipo de reactividad fue informado por Szymczack y colaboradores quienes observaron la deshidrogenación de 1,4-butanodiol y 1,5-pentanodiol al utilizar un complejo tipo pinza de Ru en cantidades catalíticas, a 120 °C y en ausencia de base (Esquema 20).<sup>52</sup>



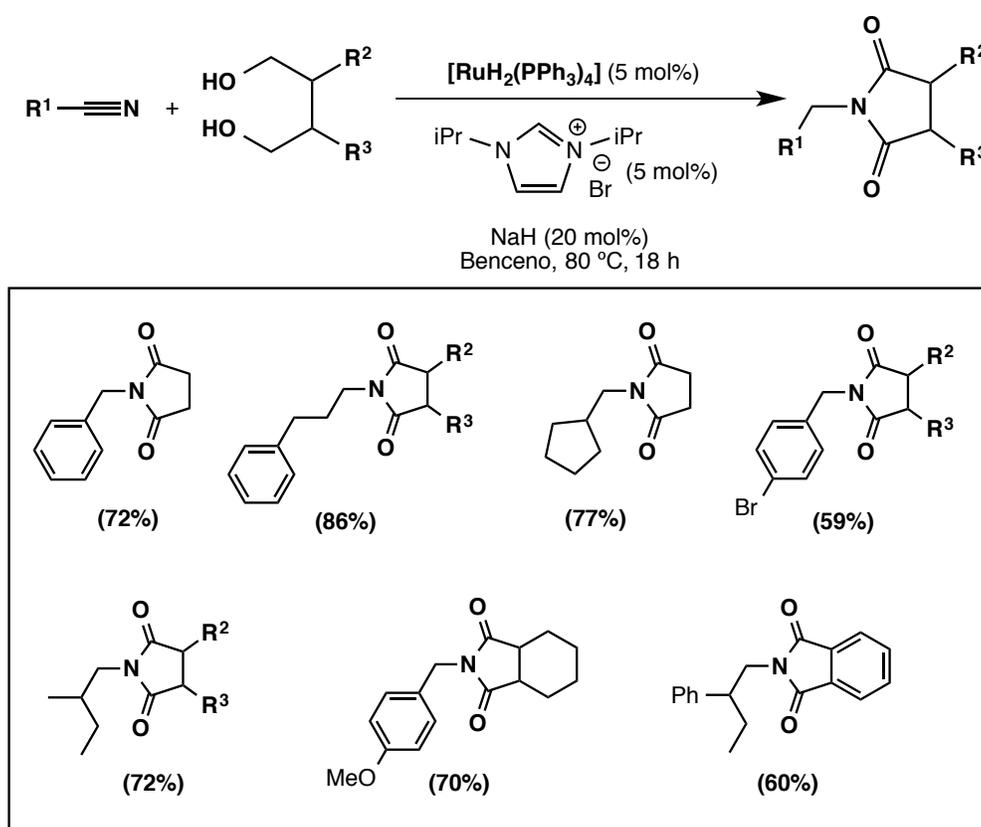
**Esquema 20. Deshidrogenación de dioles sin aceptor catalizada por Ru.**

Como en el caso de los alcoholes, la deshidrogenación de dioles en presencia de aminas también puede conducir a la formación de los correspondientes *N*-alquil derivados. Börner y colaboradores informaron la formación tanto de la hidroxil amina como de la diamina correspondiente, a partir de aminas secundarias y 1,4-butanodiol en presencia del complejo [IrH<sub>2</sub>Cl{iPr<sub>2</sub>PC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>}<sub>2</sub>NH}] (Esquema 21).<sup>53</sup>



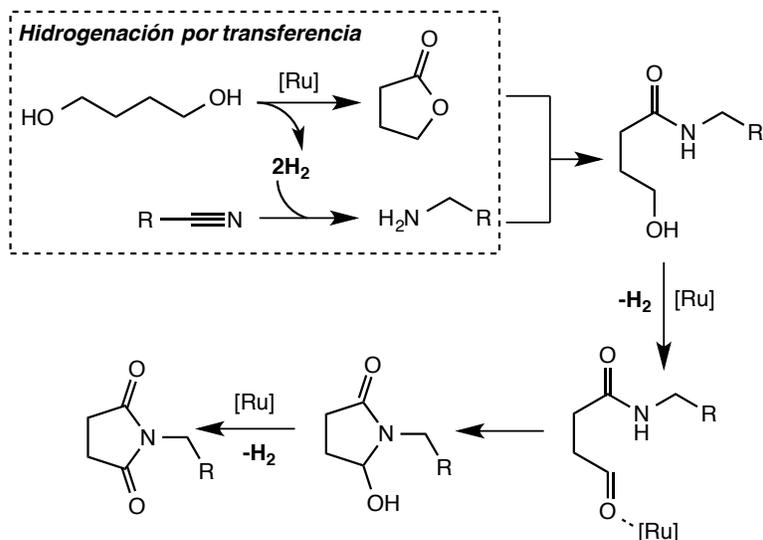
**Esquema 21. Aminación de BDO catalizada por Ir.**

Como antes se mencionó, los nitrilos son compuestos que muestran versatilidad para incorporar átomos de nitrógeno en estructuras más complejas y son candidatos a la hidrogenación por transferencia utilizando dioles como fuente de hidrógeno. Al respecto se ha informado la síntesis de imidas cíclicas *N*-sustituidas a partir de nitrilos tanto alifáticos como aromáticos y derivados del 1,4-butanodiol. El estudio muestra la hidrogenación por transferencia de los nitrilos utilizando los 1,4-dioles como fuente de hidrógeno en un sistema catalizado por Ru con carbenos *N*-heterocíclicos como ligantes y en presencia una cantidad subestequiométrica de base (Esquema 22).<sup>54</sup>



**Esquema 22. Síntesis de imidas cíclicas a partir de nitrilos y 1,4-dioles catalizada por Ru.**

La formación de la imida ocurre a través del ataque nucleofílico de la amina, proveniente de la hidrogenación por transferencia del nitrilo, a la lactona, que es el producto de la deshidrogenación del diol. La pérdida de dos equivalentes adicionales de hidrógeno conduce a la formación del producto observado (Esquema 23).



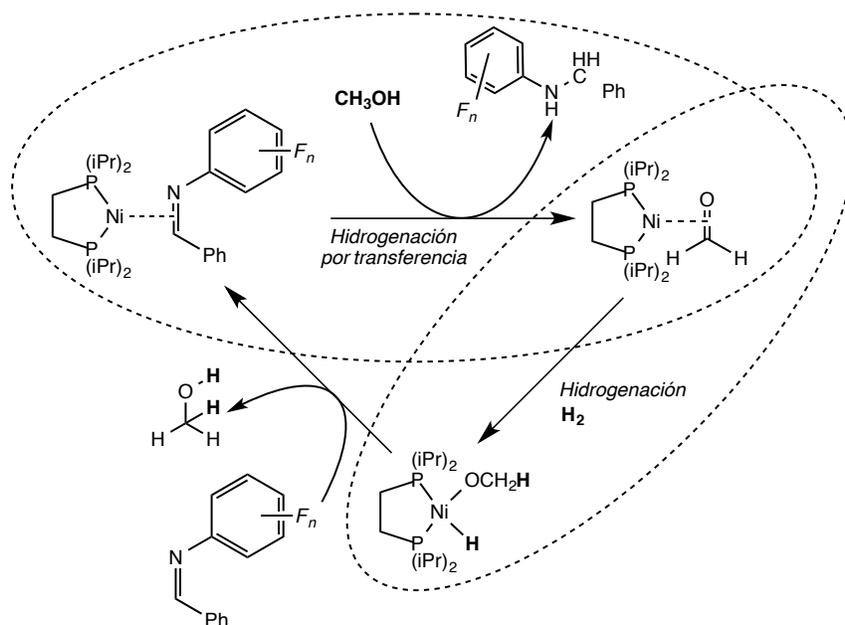
**Esquema 23. Mecanismo de la formación de imidas *N*-sustituidas.**

### 1.7 Uso del precursor catalítico $[(\text{dippe})\text{Ni}(\text{H})]_2$ en reacciones de hidrogenación por transferencia.

La catálisis homogénea con níquel constituye un área de desarrollo.<sup>55</sup> Esto está estimulado en parte por el constante incremento en el precio del paladio, el platino y otros metales nobles, pero también porque el níquel ha demostrado ser capaz de

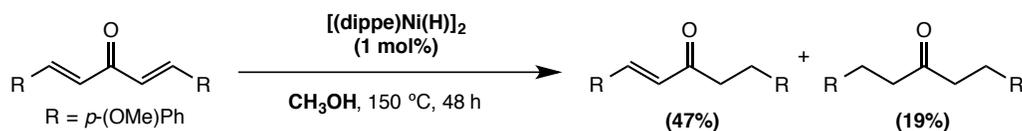
promover rutas alternas de reacción que conducen a mejoras en cuanto a reactividad y selectividad.<sup>56</sup>

En este contexto nuestro grupo de trabajo ha contribuido activamente a la química organometálica de níquel en bajo estado de oxidación y sus aplicaciones en temas como la hidrogenación por transferencia de alquinos, compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados, e iminas; utilizando aminoborano, agua, aminas y alcoholes como fuente de hidrógeno.<sup>57, 58</sup> Particularmente, se ha estudiado la hidrogenación de iminas fluoroaromáticas un sistema híbrido, en presencia tanto de hidrógeno molecular como de metanol. Se observó que, mientras el metanol funge como agente de transferencia en la reducción de la unidad  $-C=N-$ , el hidrógeno funciona como reductor del formaldehído producido tras la deshidrogenación del alcohol (Esquema 24).<sup>59</sup>



**Esquema 24. Hidrogenación de iminas fluoroaromáticas catalizada por Ni(0).**

Por otro lado se informó la hidrogenación de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas para producir las correspondientes cetonas utilizando metanol como agente de transferencia y disolvente (Esquema 25).<sup>60</sup>



**Esquema 25. Hidrogenación de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas catalizada por Ni(0).**

En lo que respecta a la química de nitrilos coordinados a Ni(0), García y colaboradores han informado la síntesis de complejos del tipo  $[(\text{dippe})\text{Ni}(\eta^2\text{-C,N-RCN})]$  (R = alquilo, arilo y heteroarilo) a partir del precursor de Ni(I)  $[(\text{dippe})\text{Ni}(\text{H})]_2$ , y la reactividad de los mismos hacia la activación del enlace C-CN (Esquema 1).<sup>16</sup>

Dentro de las aportaciones a la hidrogenación de nitrilos se ha demostrado que con el uso del mismo precursor de Ni(I) a nivel catalítico, es posible llevar a cabo la hidrogenación de benzonitrilo bajo presión moderada de hidrógeno molecular (Esquema 5). Específicamente, se ha observado que con el uso de 0.5 mol% del precursor catalítico  $[(\text{dippe})\text{Ni}(\text{H})]_2$  (dippe = 1,2-bis(diisopropilfosfino)etano), el benzonitrilo (BN) se hidrogena para producir selectivamente *N*-bencilidenbencilamina (BBA) con 97% de rendimiento.<sup>24</sup> Es muy importante señalar que hasta la fecha no existe en la literatura ningún informe de la hidrogenación por transferencia de benzonitrilo catalizada por complejos solubles de Ni(0).

# 2

## Objetivos

### Objetivo general

Desarrollar una metodología de hidrogenación por transferencia de benzonitrilo catalizada por complejos de níquel en bajo estado de oxidación, con difosfinas como ligantes auxiliares, y utilizando fuentes de hidrógeno económicas y disponibles tales como dioles y alcoholes.

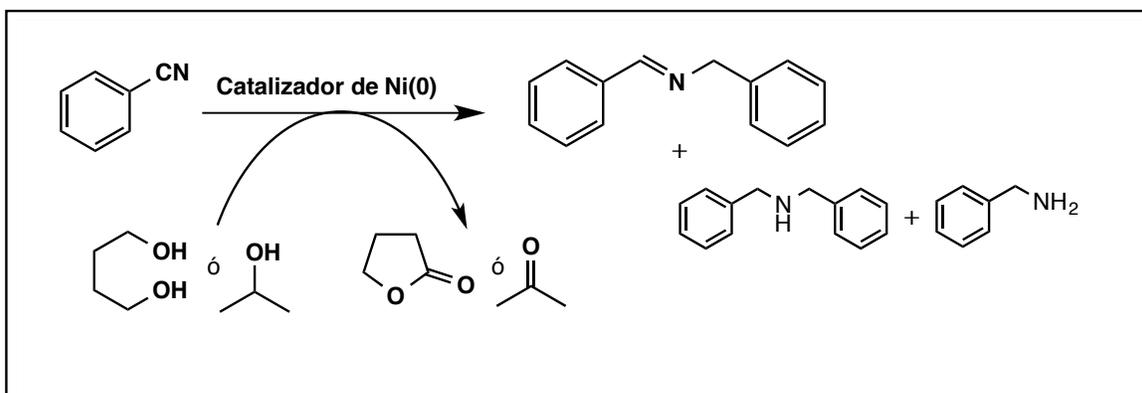
## Objetivos particulares

1. Examinar la reactividad entre benzonitrilo y 1,4-butanodiol en presencia del precursor catalítico  $[(\text{dippe})\text{Ni}(\text{H})]_2$  y establecer las condiciones óptimas para que ocurra un proceso de transferencia de hidrógeno.
2. Estudiar la influencia de la variación del ligante auxiliar y del precursor de Ni(0), así como del uso de aditivos en el sistema catalítico.
3. Establecer las condiciones para llevar a cabo un proceso de transferencia de hidrógeno a partir de 2-propanol y comparar el desempeño de este alcohol con el del 1,4-butanodiol, utilizando benzonitrilo como sustrato aceptor.
4. Llevar a cabo los estudios que permitan proponer un mecanismo de reacción razonable para el proceso de transferencia de hidrógeno.

# 3

## Hipótesis

Se espera que el benzonitrilo reaccione en presencia de 1,4-butanodiol y/o 2-propanol para producir aminas primarias y secundarias, e iminas secundarias a través de un proceso de transferencia de hidrógeno. Si lo anterior ocurre vía catálisis homogénea con Ni(0) y fosfinas bidentadas, entonces se espera que la selectividad esté orientada hacia la imina secundaria.



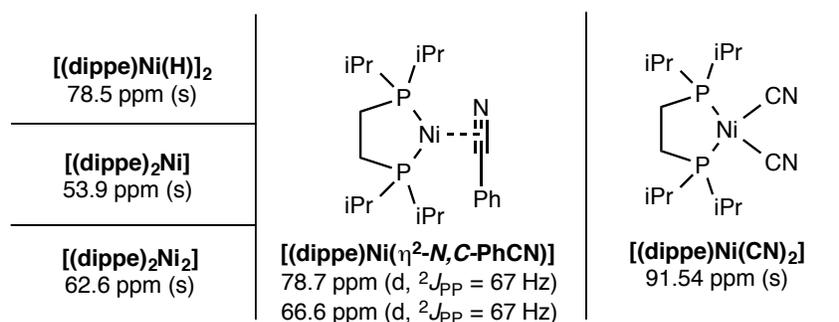
# 4

## Resultados y discusión

### 4.1 Reactividad de benzonitrilo (BN) con 1,4-butanodiol (BDO) en presencia de $[(\text{dippe})\text{Ni}(\text{H})]_2$

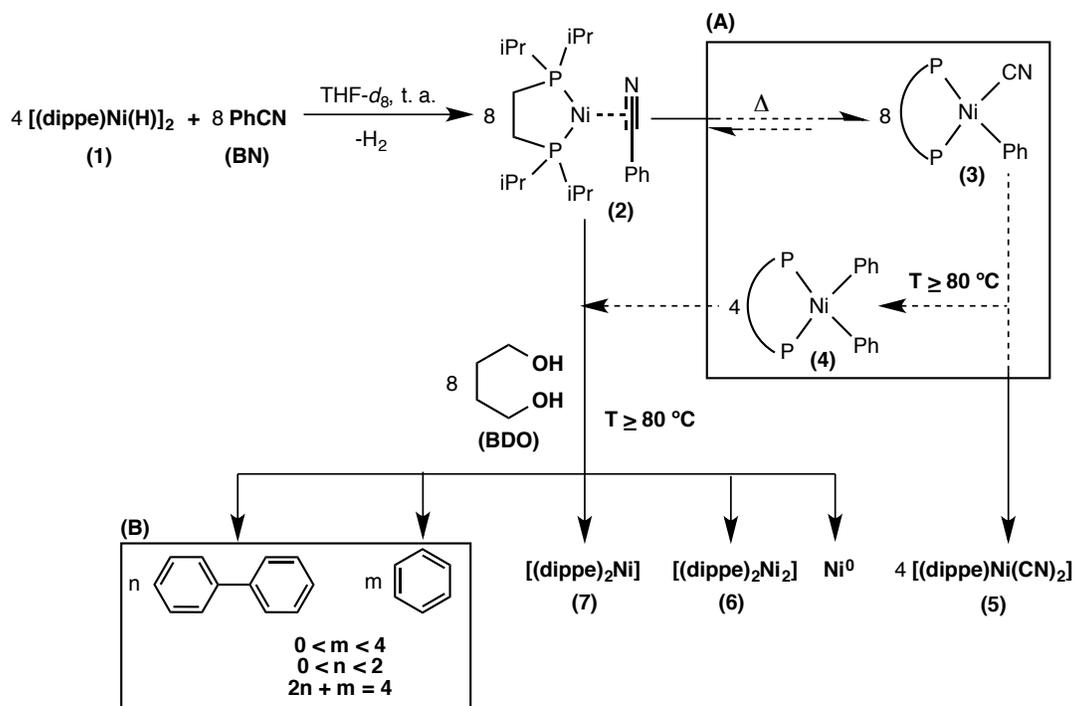
El sistema modelo elegido para estudiar la hidrogenación por transferencia de nitrilos estuvo formado por benzonitrilo (**BN**), 1,4-butanodiol (**BDO**),  $[(\text{dippe})\text{Ni}(\text{H})]_2$  (**1**) y THF. La especie de Ni(I) fue el primer complejo a examinar debido a que, en el antecedente directo de este trabajo, demostró ser activo en la hidrogenación catalítica de benzonitrilo utilizando THF como disolvente.<sup>24</sup>

En primer lugar se llevó a cabo un estudio a nivel estequiométrico. Para ello se utilizó una disolución de **BN**, **BDO** y  $[(\text{dippe})\text{Ni}(\text{H})]_2$  en proporción 2:2:1 en THF- $d_8$ , la cual se monitoreó a distintas temperaturas. En la Figura 4 se muestran las especies de Ni(0) y Ni(II) identificadas durante la termólisis, junto con sus desplazamientos químicos en RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ .



**Figura 4. Desplazamientos químicos en RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (121.4 MHz, THF- $d_8$ ) para complejos de Ni(0)/Ni(II) con dippe.<sup>15, 61, 62</sup>**

La secuencia de formación de estas especies de Ni(0) y Ni(II) se presenta en el Esquema 26, en el cual se observa que, a temperatura ambiente, la primera reacción en ocurrir es la reducción de Ni(I) a Ni(0) en presencia de **BN** para formar el complejo de coordinación lateral  $[(\text{dippe})\text{Ni}(\eta^2\text{-N,C-PhCN})]$  (**2**) con la pérdida simultánea de  $\text{H}_2$ . Al calentar a  $80^\circ\text{C}$  por 6 h, aún se observó la presencia de **2**, pero también la formación de  $[(\text{dippe})\text{Ni}(\text{CN})_2]$  (**5**) y  $[(\text{dippe})_2\text{Ni}_2]$  (**6**). Finalmente, luego de 3 h a  $120^\circ\text{C}$ , se observó la presencia mayoritaria del complejo  $[(\text{dippe})_2\text{Ni}]$  (**7**). Durante la termólisis también se identificó inequívocamente benceno vía RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, THF- $d_8$ ,  $\delta$ / ppm: 7.3 (s)).

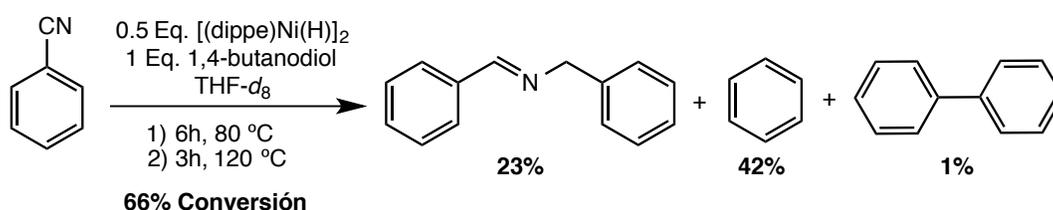


**Esquema 26. Hidrodecianación de BN en presencia de BDO y [(dippe)Ni(H)]<sub>2</sub>.**

Para explicar la formación de **5**, **6**, **7** y benceno a partir del complejo [(dippe)Ni( $\eta^2$ -N,C-PhCN)] (**2**) se propone el conjunto de transformaciones contenido en el recuadro (A) del Esquema 26. La propuesta se fundamenta en la reactividad conocida para el complejo de Ni(0), **2**, en el cual el benzonitrilo sufre una activación C-CN para formar la especie de Ni(II) [(dippe)Ni(Ph)(CN)] (**3**).<sup>16</sup> Si bien la formación de **3** está en equilibrio con la eliminación reductiva para regenerar **2**, la especie **3** también es susceptible de desproporción como lo indica la presencia de [(dippe)Ni(CN)<sub>2</sub>] (**5**) en el medio de reacción. La reacción de desproporción de **3** desplazaría entonces el equilibrio, consumiendo **2** y generando también [(dippe)Ni(Ph)<sub>2</sub>] (**4**). Si **4** se forma, éste puede formar dos productos (Esquema 26, recuadro B). El primero es resultado de la eliminación reductiva de bifenilo; el segundo de la abstracción electrofílica en presencia

del 1,4-butanodiol para formar benceno, el cual fue observado por RMN. En ambos casos el subproducto sería el fragmento de  $14e^-$  “[dippe)Ni]”, el cual no es estable y puede dimerizar para formar la especie **6**, o bien dismutar para formar el complejo de  $18e^-$  [(dippe)<sub>2</sub>Ni] (**7**) junto con el desprendimiento de metal nativo Ni<sup>0</sup>, que se observa como un precipitado. Finalmente, el complejo [(dippe)<sub>2</sub>Ni] también puede sufrir una reacción de desproporción para generar Ni<sup>0</sup> y [(dippe)<sub>2</sub>Ni], que es el complejo observado al final de la termólisis.

El análisis de la mezcla de reacción por CG-EM al término del calentamiento permitió la cuantificación de benceno y bifenilo, confirmando la formación de **4** como intermediario; pero también se identificó y cuantificó *N*-bencilidenbencilamina (**BBA**) y se detectó la formación de  $\gamma$ -butirolactona (**GBL**), que son los productos de la hidrogenación del benzonitrilo y deshidrogenación del 1,4-butanodiol, respectivamente. El Esquema 27 muestra la distribución de los productos orgánicos derivados del benzonitrilo obtenidos al final de la termólisis.

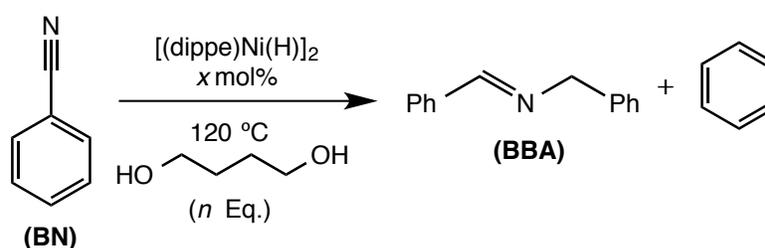


**Esquema 27. Reactividad de BN y BDO con [(dippe)Ni(H)<sub>2</sub>]**

Tomando en cuenta que es posible llevar a cabo un proceso de hidrogenación por transferencia utilizando [(dippe)Ni(H)<sub>2</sub>] a nivel estequiométrico, se investigó la

posibilidad de utilizar esta misma especie a nivel catalítico. La primera serie de experimentos se realizó con el fin de establecer la carga catalítica y cantidad del agente de transferencia necesarios para llevar a cabo la hidrogenación del benzonitrilo con 1,4-butanodiol (Tabla 1).

**Tabla 1. Condiciones iniciales para el uso de  $[(\text{dippe})\text{Ni}(\text{H})_2]$  como precursor catalítico**



Entrada	Disolvente	x mol%	n BDO	t /h	%Conversión <sup>a</sup>	%BBA	%C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>
1	THF	0.5	1.1	44	1	0.7	0.3
2	Tolueno	0.5	1.1	24	2	1	1
3	Tolueno	2.5	1.1	24	7	4	3
4	THF	2.5	1.1	26	12	3	5
5	THF	2.5	11	26	27	13	2

(a) Determinado por CG-EM. En todos los casos se detectó  $\gamma$ -butirolactona. Los porcentajes restantes corresponden a productos de condensación entre  $\text{PhCH}_2\text{NH}_2$  y  $\text{HO}(\text{CH}_2)_3\text{CHO}$  que son intermediarios en la formación de BBA y GBL.

Inicialmente se utilizó 0.5 mol% del complejo **1**, tal como en los informes de hidrogenación catalítica en los que se empleó el mismo precursor,<sup>24</sup> esperando encontrar actividad similar en el nuevo sistema; sin embargo, no se observaron más que trazas del producto de hidrogenación de benzonitrilo, la *N*-bencilidenbencilamina

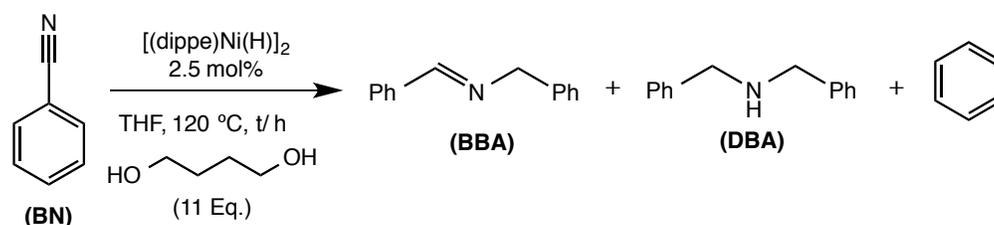
**(BBA)** (entrada 1). El cambio de THF por tolueno no tuvo un efecto positivo en el incremento de la reactividad (entradas 1 y 2), en parte debido a la poca miscibilidad del último con el 1,4-butanodiol. Únicamente cuando se incrementó la carga catalítica a 2.5 mol% comenzó a ocurrir la hidrogenación del benzonitrilo (entradas 3 y 4).

Al utilizar una cantidad estequiométrica de 1,4-butanodiol respecto al benzonitrilo, además de observar la formación de un bajo porcentaje de **BBA**, también se observó la formación de benceno en porcentaje similar, es decir, que bajo estas condiciones de reacción, la hidrodecianación de benzonitrilo es competitiva con la hidrogenación por transferencia.

De acuerdo con la reactividad observada a nivel estequiométrico, la hidrodecianación es una reacción no deseada, porque consume al centro metálico para producir, en última instancia, el complejo  $[(\text{dippe})\text{Ni}(\text{CN})_2]$  **(5)**, que es termodinámicamente favorecido e inerte en la catálisis. Esto significa que la hidrodecianación ocasiona la inhibición del sistema catalítico y por lo tanto excluye la posibilidad de realizar un proceso de hidrogenación por transferencia. Con base en lo anterior, tratando de favorecer la hidrogenación del benzonitrilo, se incrementó la cantidad de la fuente de hidrógeno **(BDO)** en el medio de reacción (Tabla 1, entrada 5). Como resultado se logró no sólo aumentar la conversión del sustrato, sino también favorecer la formación de **BBA** respecto a la formación de benceno.

Utilizando las condiciones de reacción con las cuales se obtuvo el mejor resultado en la Tabla 1 (entrada 5), se incrementó el tiempo de calentamiento desde 26 hasta 95 h (Tabla 2, entradas 1 a 3) observando simultáneamente el aumento en el rendimiento de la imina secundaria, la cual además se observa como el único producto de hidrogenación del benzonitrilo. Después de 95 h, ya no hay un cambio significativo en la conversión del nitrilo y comienza a formarse *N,N*-dibencilamina (**DBA**), que es el producto de hidrogenación de **BBA** (entrada 4).

**Tabla 2. Monitoreo del tiempo de reacción**



Entrada	t/h	%Conversión <sup>a,b</sup>	%BBA	%DBA	%C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>
1	26	27	13	n.d.	2
2	74	72	59	n.d.	3
3	95	83	71	<1	1
4	119	87	74	1	1
5 <sup>c</sup>	96	16	12	n.d.	4

(a) Determinado por CG-EM. En todas las entradas se detectó  $\gamma$ -butirolactona. Los porcentajes restantes corresponden a productos de condensación entre  $\text{PhCH}_2\text{NH}_2$  y  $\text{HO}(\text{CH}_2)_3\text{CHO}$  que son intermediarios en la formación de BBA y GBL. (c) Se agregó una gota de  $\text{Hg}^0$  tridistilado.

A partir de estos datos, se sabe que es posible convertir el 87% de benzonitrilo a *N*-bencilidenbencilamina con 85% de selectividad vía hidrogenación por transferencia con

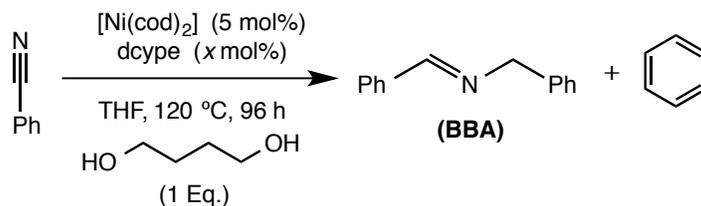
exceso de 1,4-butanodiol y utilizando 2.5 mol% de  $[(\text{dippe})\text{Ni}(\text{H})]_2$  como precursor catalítico. No obstante, al final del tiempo de calentamiento se observó la presencia de precipitado negro abundante en la mezcla de reacción. Por ello se realizó una prueba de homogeneidad observando un decremento significativo en el porcentaje de **BBA** (entrada 5). Esto sugiere que el alto rendimiento de hidrogenación se debe a un proceso más bien heterogéneo, probablemente debido al metal nativo producido tras la reacción de hidrodecianación.

#### **4.2 Reactividad de benzonitrilo (BN) con 1,4-butanodiol (BDO) en presencia de $[\text{Ni}(\text{COD})]_2$ y dcype**

Con el objetivo de mejorar los resultados obtenidos al emplear el complejo  $[(\text{dippe})\text{Ni}(\text{H})]_2$ , se decidió utilizar el precursor comercial de Ni(0),  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$  (**8**) y del ligante auxiliar dcype (1,2-bis(diciclohexilfosfino)etano). Se eligió este ligante porque al poseer mayor capacidad de donación  $\sigma$  debería ser capaz de favorecer la reacción de adición oxidativa del agente de transferencia, necesaria para iniciar el proceso de hidrogenación.

Contrario a lo esperado, al emplear la mezcla  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]/\text{dcype}$  en distintas proporciones se observó una baja reactividad hacia la hidrogenación por transferencia (Tabla 3).

**Tabla 3. [Ni(COD)<sub>2</sub>]/dcype como precursores catalíticos.**



Entrada	[Ni]:dcype	%Conversión <sup>a</sup>	%BBA	%C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>
<b>1<sup>b</sup></b>	2:3	<b>17</b>	5	12
<b>2</b>	2:3	<b>8</b>	2	6
<b>3</b>	1:1	<b>15</b>	10	5
<b>4</b>	1:2	<b>6</b>	n.d.	6
<b>5</b>	1:0	<b>0</b>	n.d.	n.d.

a) Determinado por CG-EM. (b) Se utilizaron 11 Eq. BDO. En las entradas donde se obtuvo BBA, se detectó  $\gamma$ -butirolactona.

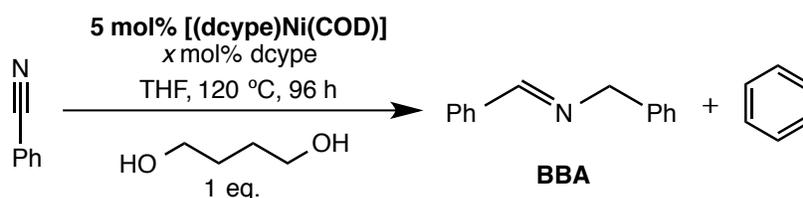
De acuerdo con los datos de la Tabla 3, el uso de un exceso del agente de transferencia en este caso no favorece la reacción de hidrogenación sobre la hidrodecianación (entrada 1). Una característica importante del uso de dcype como ligante auxiliar es que, incluso al restringir la cantidad de **BDO** a una proporción estequiométrica, promueve la actividad catalítica hacia la hidrogenación por transferencia (entradas 2 y 3).

La variación de la relación metal:ligante a través de la composición de la mezcla [Ni(COD)<sub>2</sub>]/dcype es el factor que más afecta la formación de la *N*-bencilidenbencilamina. Así, mientras que al utilizar una proporción Ni/dcype 1:1 se logra la conversión del 15% del sustrato para obtener **BBA** con 67% de selectividad

(entrada 3), el empleo de una proporción Ni/dcype 1:2 conduce a la pérdida total de actividad hacia la hidrogenación, produciendo únicamente benceno (entrada 4).

Con base en estas observaciones, y buscando emular el mejor resultado de la Tabla 3, se hizo reaccionar  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$  y dcype en proporción 1:1 a nivel preparativo, produciendo selectivamente  $[(\text{dcype})\text{Ni}(\text{COD})]$  (**9**), cuya formación se comprobó mediante la señal característica para este complejo en RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (121.4 MHz, THF- $d_8$ ,  $\delta$  /ppm: 59.9 (s)).<sup>63</sup>

**Tabla 4.  $[(\text{dcype})\text{Ni}(\text{COD})]$  como precursor catalítico.**



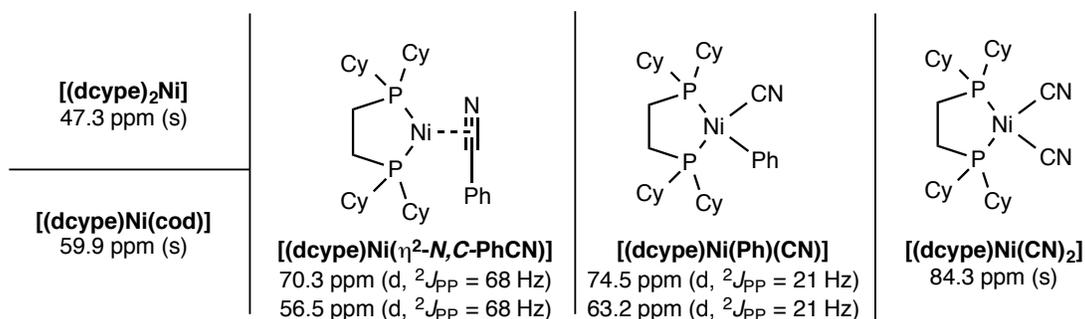
Entrada	mol% dcype	%Conversión <sup>a</sup>	%BBA	%C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>
<b>1</b>	0	<b>7</b>	n.d.	7
<b>2</b>	0.5	<b>3</b>	n.d.	3
<b>3</b>	2.5	<b>27</b>	21	6
<b>4</b>	5	<b>17</b>	12	5

a) Determinado por CG-EM. En las entradas donde se obtuvo BBA, se detectó  $\gamma$ -butirolactona.

El complejo  $[(\text{dcype})\text{Ni}(\text{COD})]$  se empleó como precursor catalítico en presencia de distintas cantidades del ligante auxiliar (Tabla 4). Se observó que al aumentar la cantidad de dcype en el medio de reacción de 0 a 2.5 mol% hay un incremento simultáneo en la conversión de benzonitrilo (entradas 1 a 3). La adición de mayor

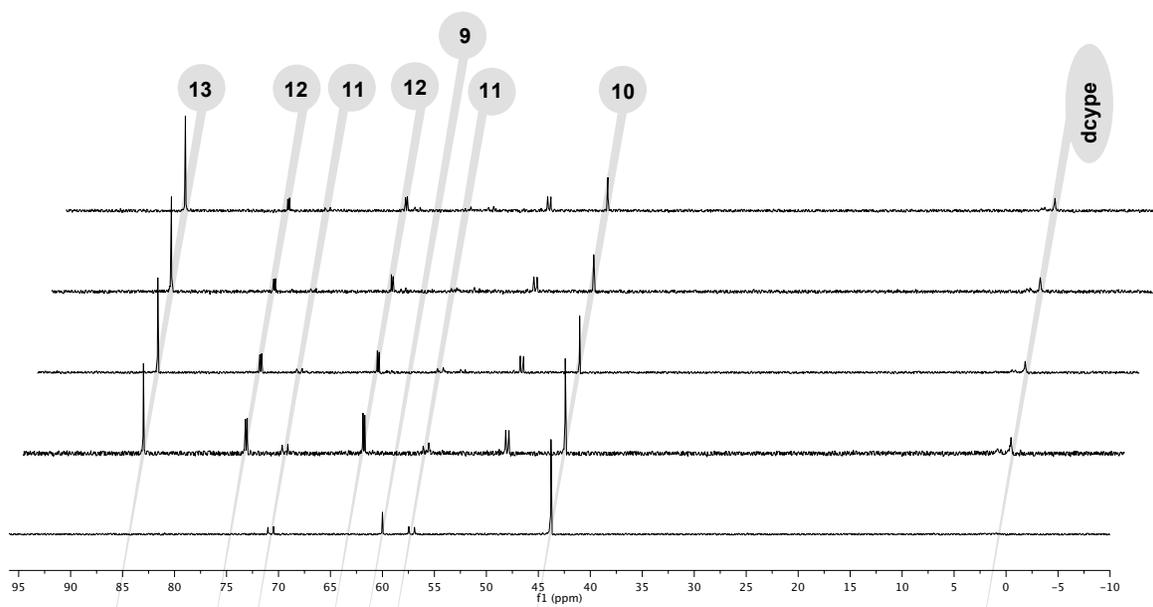
exceso de fosfina es dañino para el sistema, especialmente porque disminuye la producción de **BBA** (entrada 4). El mejor resultado para esta serie experimental se logró utilizando 5 mol%  $[(dcype)Ni(COD)]_2$  y 2.5 mol% dcype como sistema catalítico para convertir el 27% del benzonitrilo en **BBA** con 78% de selectividad (entrada 3).

Con el fin de conocer la causa de la pérdida de actividad hacia la hidrogenación por transferencia utilizando los precursores catalíticos  $[Ni(COD)_2]/dcype$  en proporción 1:2, se llevó a cabo el monitoreo de la reacción modelo vía RMN  $^{31}P\{^1H\}$ . En la Figura 5 se muestran las especies de Ni(0) y Ni(II) identificadas durante el calentamiento, junto con sus valores de  $\delta$  en RMN  $^{31}P\{^1H\}$ . Los desplazamientos químicos para los complejos  $[(dcype)Ni(COD)]$  y  $[(dcype)_2Ni]$ ,<sup>63</sup> y  $[(dcype)Ni(CN)_2]$ <sup>64</sup> coinciden con lo informado en la literatura. Las especies  $[(dcype)Ni(\eta^2-C,N-PhCN)]$  y  $[(dcype)Ni(Ph)(CN)]$  son una propuesta de este trabajo.



**Figura 5. Desplazamientos químicos en RMN  $^{31}P\{^1H\}$  (121.4 MHz, THF- $d_8$ ) para complejos de Ni(0)/Ni(II) con dcype.**

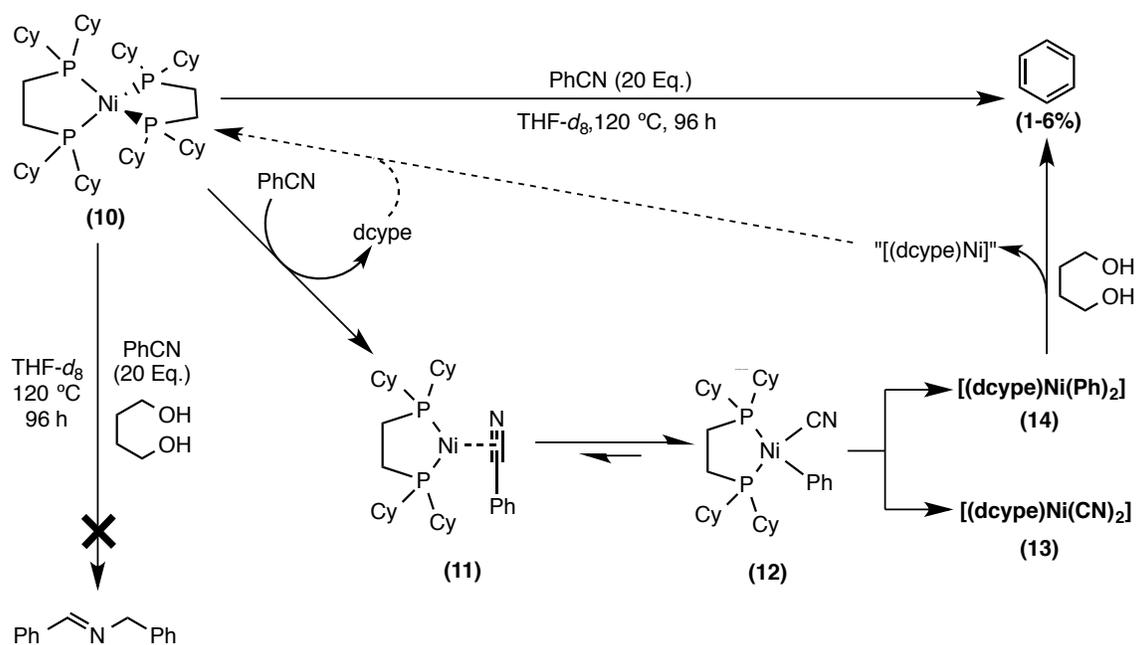
Experimentalmente, al mezclar  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$ , dcype, **BN** y **BDO** en proporción 1:2:20:20 en  $\text{THF-}d_8$  se obtuvo una disolución de  $[(\text{dcype})\text{Ni}(\text{COD})]$  (**9**),  $[(\text{dcype})_2\text{Ni}]$  (**10**) y  $[(\text{dcype})\text{Ni}(\eta^2\text{-}N,\text{C-PhCN})]$  (**11**) en porcentajes aproximados de 21, 52 y 27%, respectivamente (Figura 6,  $t = 0$ ). Al calentar a  $120\text{ }^\circ\text{C}$  por 24 h permanece la especie **10** y se observa la formación de  $[(\text{dcype})\text{Ni}(\text{Ph})(\text{CN})]$  (**12**),  $[(\text{dcype})\text{Ni}(\text{CN})_2]$  (**13**) y fosfina libre. En adelante, en los intervalos de 48 y 72 h se observa la desaparición paulatina de  $[(\text{dcype})_2\text{Ni}]$  para generar **12** y **13**. A partir de las 48 h las señales correspondientes al complejo **11** son apenas perceptibles, en tanto que desde las 24 h se observa la presencia de dcype libre. Finalmente, tras calentar 87 h, el complejo  $[(\text{dcype})\text{Ni}(\text{CN})_2]$  es el componente mayoritario de la mezcla de reacción.



**Figura 6. Seguimiento de la reacción de  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]/\text{dcype}$  (1:2) con exceso de BN y BDO por RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (121.4 MHz,  $\text{THF-}d_8$ ).**

Al comparar el comportamiento de la mezcla  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]/\text{dcype}$  1:2 a nivel catalítico en presencia de **BN** y **BDO** con el uso de  $[(\text{dcype})_2\text{Ni}]$ , sintetizado de forma independiente, se observó la misma secuencia de formación y reactividad de las especies de Ni(0) y Ni(II) descrita anteriormente, excepto la formación del complejo  $[(\text{dcype})\text{Ni}(\text{COD})]$  (**9**) al inicio de la reacción. En cuanto a la distribución de compuestos orgánicos al finalizar el tiempo de calentamiento, se cuantificó 1% de benceno cuando se utilizó la mezcla  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]/\text{dcype}$  1:2, y 5% de benceno cuando se utilizó el complejo  $[(\text{dcype})_2\text{Ni}]$ . Ambos resultados son comparables con lo informado en la Tabla 3 (entrada 4).

Con base en la evidencia aportada por RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ , se sabe que  $[(\text{dcype})_2\text{Ni}]$  (**10**) reacciona lentamente con un exceso de BN para producir la especie  $[(\text{dcype})\text{Ni}(\eta^2\text{-N,C-PhCN})]$  (**11**) disociando una difosfina en el proceso. El complejo **11** evoluciona al complejo  $[(\text{dcype})\text{Ni}(\text{CN})(\text{Ph})]$  (**12**) vía adición oxidativa del enlace C-CN del BN. En adelante, la desproporción de esta especie de Ni(II), **12**, y la posterior reacción de abstracción electrofílica promovida por el **BDO** derivan en la formación de  $[(\text{dcype})\text{Ni}(\text{CN})_2]$  (**13**), benceno y el fragmento “[ $(\text{dcype})\text{Ni}$ ]”, respectivamente. Este fragmento de  $14e^-$  es inestable y reacciona con dcype libre para formar  $[(\text{dcype})_2\text{Ni}]$ , que continúa con el proceso de hidrodecianación hasta agotar la fuente de Ni(0). El destino final del centro metálico en esta reacción de hidrodecianación es el complejo (**13**), a partir del cual ya no es posible generar complejos de Ni(0).

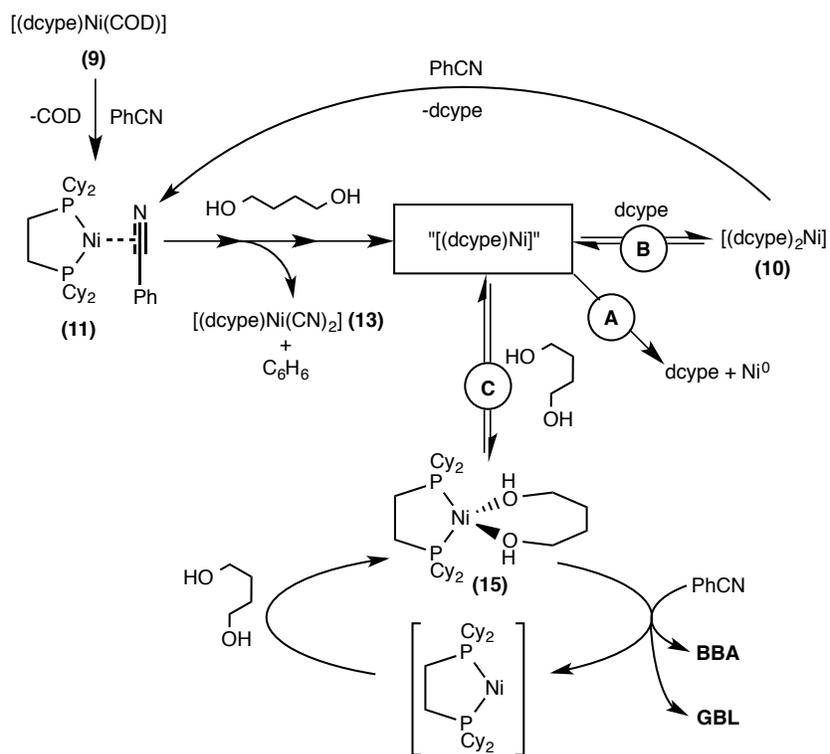


**Esquema 28. Reactividad de  $[(dcype)_2Ni]$  con BN y BDO**

El hecho de que no ocurra un proceso de hidrogenación al utilizar la especie  $[(dcype)_2Ni]$  indica que la adición oxidativa del enlace C-CN en el complejo **(11)** para producir **(12)** es más rápida que la reacción inversa de eliminación reductiva. De manera que el fuerte carácter donador  $\sigma$  de la fosfina lejos de favorecer la adición oxidativa del donador de hidrógeno, favorece la reacción de hidrodecanación por activación del enlace C-CN.

Examinando el comportamiento de  $[(dcype)Ni(COD)]$  (**9**) a nivel estequiométrico se confirmó que el benzonitrilo es capaz de sustituir al 1,5-ciclooctadieno en la esfera de coordinación. Esto se infiere a partir del corrimiento hacia campo alto de las señales correspondientes a los protones del benzonitrilo en RMN  $^1H$  cuando se mezcla con el complejo **9** (Sección experimental 6.7). Al coordinarse de forma lateral, el benzonitrilo

sufre la activación C-CN y posterior hidrodecianación que produce, entre otros, el fragmento “[dcype)Ni]” (Esquema 29).



**Esquema 29. Reactividad de BN con BDO 1:1 utilizando [(dcype)Ni(COD)] como precursor catalítico.**

Una vez formado el fragmento inestable de  $14e^-$  existen varias posibilidades. En el primer caso (A), cuando no hay exceso de dcype, únicamente se observa hidrodecianación (Tabla 4, entrada 1) y formación de abundante precipitado, atribuido al metal nativo como cuando se utilizó el ligante auxiliar dippe; es decir, que sin exceso de dcype ocurre tanto la inhibición como la descomposición del sistema catalítico. En el segundo caso (B), cuando se añade gran exceso de dcype, éste favorece la ruta vía el

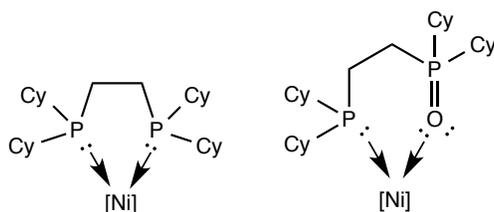
fragmento de  $14e^-$  para formar únicamente  $[(dcype)_2Ni]$  (**10**) e impedir la interacción con el 1,4-butanodiol inhibiendo así la reacción de hidrogenación y dando lugar a la hidrodecianación (Tabla 4, entrada 4). En un tercer caso (C), cuando se adiciona un exceso moderado de dcype, simultáneamente se previene la descomposición del sistema y se permite la activación del **BDO** a través de una especie del tipo  $[(dcype)Ni(\kappa^2-O,O-BDO)]$  (**15**), observando entonces la hidrogenación de **BN** (Tabla 4, entrada 3).

#### 4.3 $[Ni(COD)_2]$ , dcype y dcypeO como precursores catalíticos

Hasta ahora se han presentado los resultados de la hidrogenación por transferencia de benzonitrilo para producir *N*-bencilidenbencilamina con el uso de los precursores catalíticos  $[(dippe)Ni(H)]_2$  y la mezcla  $[(dcype)Ni(COD)]/dcype$  2:1. Sin embargo en el primer caso el proceso ocurre por vía heterogénea, y en el segundo caso tanto la selectividad como el rendimiento son bajos.

Con el fin de implementar un sistema más eficiente y selectivo, se buscó un ligante cuya estructura y propiedades donadoras  $\sigma$  facilitaran la adición oxidativa del agente de transferencia sobre el centro de Ni(0) e impidiera la coordinación lateral del nitrilo, pues si bien el ligante dcype permitió la obtención de **BBA**, y por tanto la activación de los enlaces O-H del 1,4-butanodiol, no fue selectivo hacia la hidrogenación al promover también la activación C-CN en el benzonitrilo.

El ligante 1,2-bis(diciclohexilfosfino)etano, o **dcype**, es una fosfina bidentada que forma complejos quelato con facilidad, tal como en el caso de las especies **9**, **10**, **11**, **12** y **13**. Si uno de los átomos donadores se oxida de tal forma que se obtenga el monóxido correspondiente, en adelante **dcypeO** (Esquema 30), las propiedades electrónicas del átomo de fósforo trivalente se conservarían en términos de la capacidad donadora  $\sigma$ , pero las características electrónicas del átomo de fósforo pentavalente serían completamente distintas al perder la capacidad de coordinarse al centro metálico. A cambio, el átomo de oxígeno incorporado tras la oxidación sería el potencial formador de un enlace de coordinación con el centro metálico correspondiente. De esta manera dcypeO se comportaría como un ligante quelante potencialmente hemilábil con capacidad donadora  $\sigma$ .

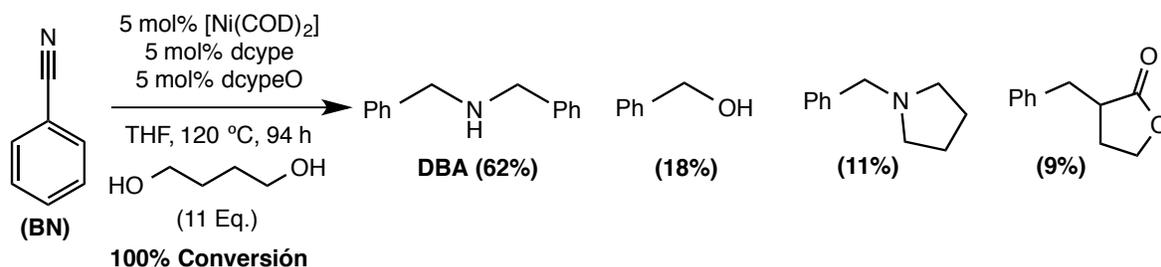


**Esquema 30. Comparación de dcype y dcypeO.**

Examinando el efecto de incorporar dcypeO al sistema catalítico, éste se utilizó junto con 5 mol% de  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$  y dcype en proporción 1:1:1, respectivamente, en la hidrogenación de benzonitrilo en presencia de un exceso de 1,4-butanodiol (Esquema 31).

Con el uso de dicho sistema catalítico se observó la conversión del 100% de la materia prima, obteniendo un 62% de *N,N*-dibencilamina (**DBA**) como producto principal. De

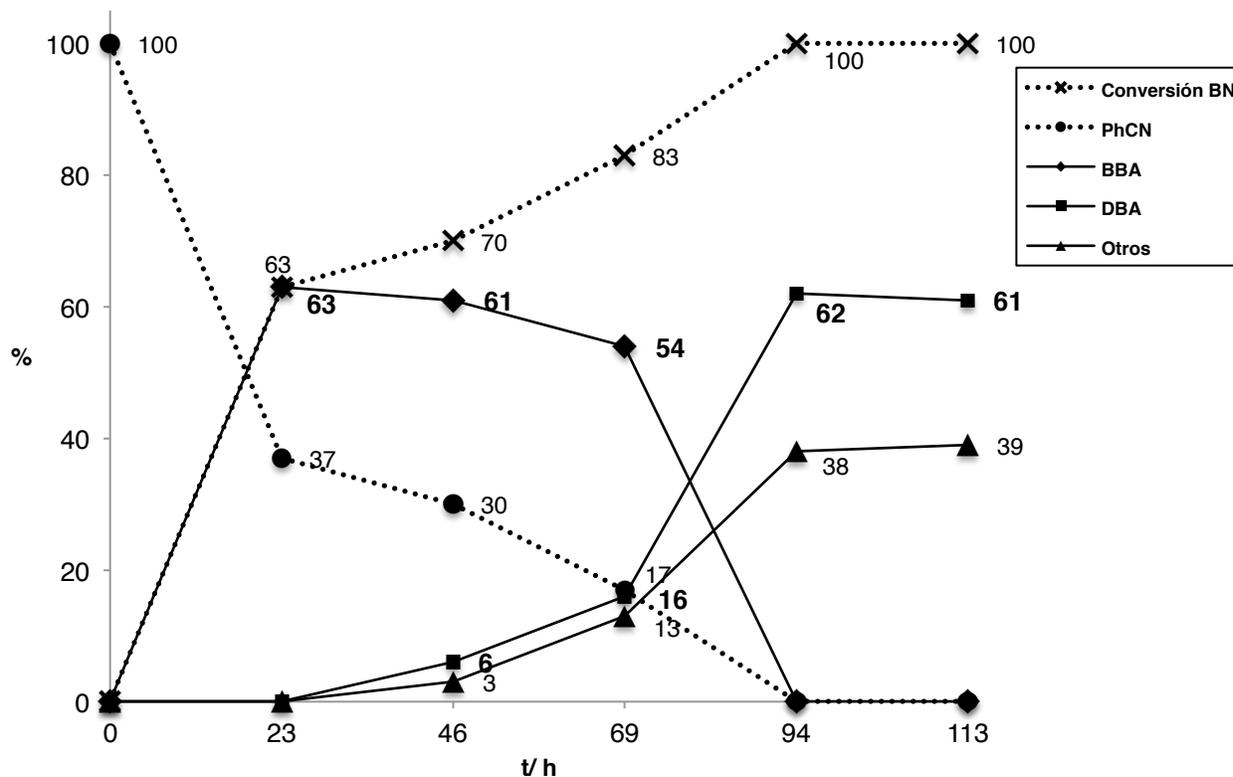
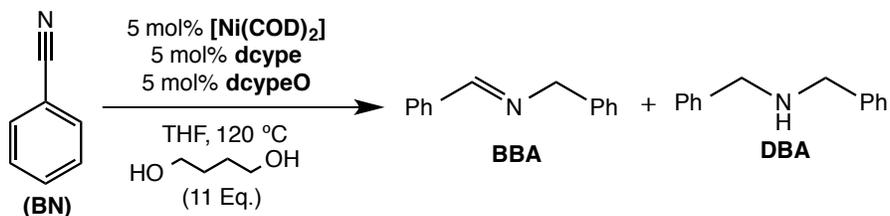
manera general el sistema catalítico a partir de Ni(0), dcype y dcypeO resultó más activo hacia la hidrogenación de BN, aunque también poco selectivo al haber un alto porcentaje de subproductos provenientes de reacciones parásitas, evitándose la hidrodecianación.



**Esquema 31. [Ni(COD)<sub>2</sub>]/dcype/dcypeO como precursores catalíticos.**

La amina secundaria observada, **DBA**, es resultado de la reducción de la imina correspondiente, **BBA**. Esto quiere decir que bajo las condiciones de reacción empleadas la imina secundaria debe formarse en un menor tiempo. Para conocer dicho tiempo y el máximo rendimiento de **BBA** al utilizar un exceso de **BDO**, se llevó a cabo un seguimiento de la reacción durante 113 h, monitoreando la conversión y la distribución de productos por intervalos de 24 h mediante CG-EM (Figura 7).

A partir de la secuencia experimental representada en la Figura 7, partiendo de **BN** al tiempo cero, se sabe que después de las primeras 23 h se ha formado **BBA** en 63% de rendimiento con 100% de selectividad. Este es, de hecho, el máximo rendimiento para **BBA** bajo las condiciones de reacción mostradas. Al aumentar el tiempo a 43 h, el porcentaje de **BBA** disminuye dando lugar a la formación de **DBA** en 6%.



**Figura 7. Seguimiento de la reacción de hidrogenación de BN con BDO.**

Posteriormente, a las 69 h continúa el decremento de **BBA** y el incremento de **DBA** en la mezcla de reacción, haciendo evidente que **DBA** es producto de la hidrogenación de la imina secundaria. A las 94 h ha desaparecido por completo **BBA** y, en su lugar, la amina secundaria alcanza a su máximo rendimiento que es de 62%. En este momento la conversión de **BN** es de más del 99%; sin embargo, la selectividad hacia la amina

secundaria es baja al haber un 38% de subproductos. Al prolongar el calentamiento durante un día más no se observan otros cambios en la mezcla de reacción.

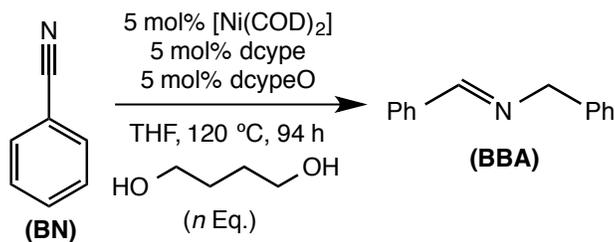
Con el objetivo de incrementar la selectividad del sistema en estudio, se disminuyó la cantidad de **BDO** presente en la mezcla de reacción. La cantidad estequiométricamente necesaria de hidrógeno para reducir el benzonitrilo a *N*-bencilidenbencilamina aparece en el **Esquema 32**. Considerando que la fuente de hidrógeno es el 1,4-butanodiol, y que éste es capaz de donar 2 equivalentes de H<sub>2</sub>, la cantidad mínima necesaria de diol para llevar a cabo la hidrogenación por transferencia es de 1.5 equivalentes respecto a 2 equivalentes de benzonitrilo.



**Esquema 32. Semirreacción de reducción de BN.**

Al utilizar la mínima cantidad requerida de **BDO**, la reacción alcanza un porcentaje de conversión de 63% para producir 54% de **BBA** (**Tabla 5**, entrada 1). Este resultado contrasta directamente con la entrada 3 en la cual se utilizó un gran exceso de **BDO** y la reacción ocurrió con mayor rapidez para alcanzar un porcentaje máximo de 63% de **BBA**. Considerando lo anterior, la activación del agente de transferencia debe ser un paso limitante de la rapidez de la reacción de hidrogenación. La entrada 2 muestra el mejor resultado de esta serie experimental, en el que se requiere sólo un ligero exceso de **BDO** para lograr la conversión del 88% de la materia prima y producir 85% de **BBA**.

**Tabla 5. Variación de la cantidad de 1,4-butanodiol**

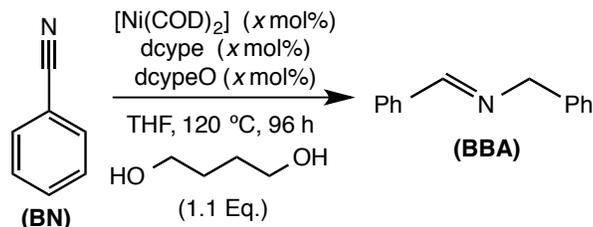


Entrada	<i>n</i> BDO	t/h	%Conversión <sup>a</sup>	%BBA
<b>1</b>	0.75	96	<b>63</b>	54
<b>2</b>	1	96	<b>88</b>	85
<b>3</b>	11	23	<b>63</b>	63

a) Determinado por CG-EM. En todas las entradas se detectó  $\gamma$ -butirolactona como producto de oxidación y menos de 1% de benceno.

En cuanto al efecto que tiene la variación de la carga catalítica de la mezcla [Ni(COD)<sub>2</sub>]/dcype/dcypeO (Tabla 6), se observó que la disminución de los porcentajes tanto del centro metálico como de los ligantes causa un decremento en la conversión de **BN** (entradas 3 y 4) comparado con la reacción optimizada (entrada 1). La entrada 2 es la prueba de homogeneidad del sistema, en la cual no se observó ningún cambio significativo en el porcentaje de **BBA**. Finalmente, a partir de las pruebas control (entradas 5 y 6) se sabe que tanto el centro metálico como los ligantes son imprescindibles para que ocurra la hidrogenación.

**Tabla 6. Variación de la carga de precursor catalítico**



Entrada	mol% [Ni(COD) <sub>2</sub> ]	Ni:dcype:dcypeO	%Conversión <sup>a</sup>	%BBA
<b>1</b>	5	1:1:1	<b>90</b>	85
<b>2<sup>b</sup></b>	5	1:1:1	<b>85</b>	85
<b>3</b>	3	1:1:1	<b>29</b>	29
<b>4</b>	5	4:1:1	<b>38</b>	37
<b>5</b>	5	1:0:0	<b>0</b>	n.d.
<b>6</b>	0	0:1:1	<b>0</b>	n.d.

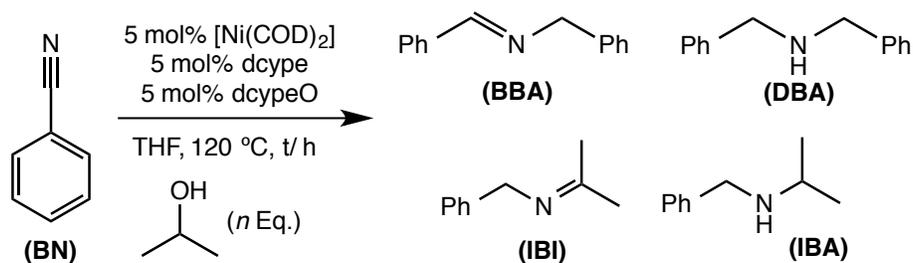
a) Determinado por CG-EM. b) Se agregó una gota de Hg<sup>0</sup> tridestilado. En todas las entradas se detectó  $\gamma$ -butirolactona como producto de oxidación.

#### 4.4 Comparación con otros agentes de transferencia de hidrógeno

Con el fin de comparar la reacción modelo con 1,4-butanodiol, con un agente de transferencia de amplio uso, se estudió la hidrogenación de **BN** con 2-propanol (Tabla 7). Los resultados muestran que, agregado en exceso, el 2-propanol es capaz de hidrogenar al benzonitrilo en buen rendimiento (entradas 1 y 2). También se observa que, al igual que cuando se utiliza **BDO**, conforme se incrementa la cantidad de 2-propanol la reacción ocurre con mayor rapidez pero con menor selectividad (entrada 2). Las entradas 3 y 4 muestran que la disminución de la carga del precursor catalítico tiene un efecto negativo en la conversión.

Una característica importante de este sistema es la alta selectividad hacia la formación de **BBA** respecto a la formación de los productos de condensación **IBI** e **IBA**. Estos compuestos son producto de la reacción entre la acetona formada tras la oxidación del 2-propanol, y la bencilamina obtenida por hidrogenación de benzonitrilo. La baja producción de **IBI** e **IBA** es una evidencia de la acumulación de la bencildenamina en el medio de reacción, la cual reacciona de inmediato con la bencilamina formada *in situ* evitando así la condensación con la acetona.

**Tabla 7. Isopropanol como agente de transferencia de hidrógeno**

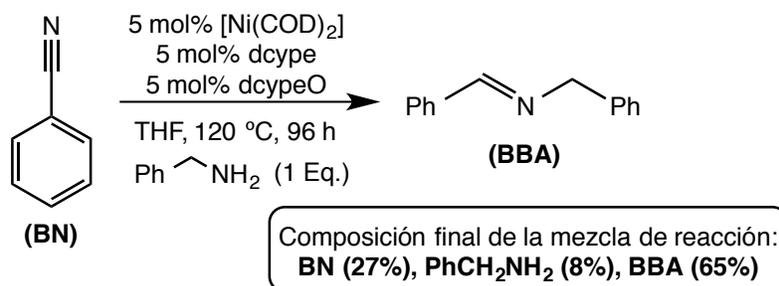


Entrada	<i>n</i> iPrOH	t/h	%Conversión <sup>a</sup>	%BBA	%DBA	%IBI	%IBA
<b>1</b>	20	100	<b>89<sup>b</sup></b>	85	1	1	1
<b>2</b>	100	72	<b>89</b>	79	2	n.d.	n.d.
<b>3<sup>c</sup></b>	20	24	<b>34<sup>b</sup></b>	32	n.d.	1	n.d.
<b>4<sup>d</sup></b>	20	93	<b>61</b>	61	n.d.	n.d.	n.d.

a) Determinado por CG-EM, b) Se observó <1% de benceno, c) Se utilizó 5 mol% [Ni(COD)<sub>2</sub>] (Ni:dcype:dcypeO = 2:1:1), d) Se utilizó 2.5 mol% [Ni(COD)<sub>2</sub>] (Ni:dcype:dcypeO = 1:1:1).

A partir de la comparación de los resultados de la Tabla 6 con la reacción modelo, se sabe que es posible producir selectivamente **BBA** con 85% de rendimiento al utilizar tanto 1,4-butanodiol como 2-propanol; sin embargo, mientras que dicho rendimiento se logra utilizando una relación **BN:iPrOH** = 1:20, el mismo resultado se alcanza con una relación **BN:BDO** = 1:1. Así, el 1,4-butanodiol se convierte en una alternativa eficiente y económica para la hidrogenación de **BN** catalizada por complejos de Ni(0).

Las aminas constituyen otro importante grupo de agentes de transferencia de hidrógeno. Comparado con los alcoholes, el uso de aminas como fuente de hidrógeno es menos recurrente en la literatura probablemente porque la reacción de  $\beta$ -eliminación a partir de un amiduro es más lenta que la que ocurre en un complejo alcóxido.<sup>65</sup> Particularmente se ha observado que, bajo condiciones de reacción similares al sistema en estudio, la bencilamina es capaz de hidrogenar dobles y triples enlaces C-C en cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas (EtOH, 180 °C, 48 h, 1 mol% [(dippe)Ni(H)]<sub>2</sub>),<sup>66</sup> y alquinos (dioxano, 180 °C, 72 h, 0.5 mol% [(dippe)Ni(H)]<sub>2</sub>),<sup>67</sup> respectivamente. Con esto en mente y considerando que durante el transcurso de la reacción de hidrogenación de **BN** a **BBA** hay formación *in situ* de bencilamina, se realizó un experimento en ausencia de 1,4-butanodiol. En su lugar se utilizó bencilamina y al analizar la mezcla de reacción se observó la formación de 65% de **BBA** (Esquema 33).



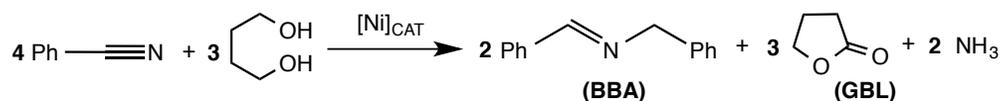
### Esquema 33. Bencilamina como agente de transferencia de hidrógeno.

En vista de este resultado, existe la posibilidad de que la bencilamina formada *in situ* en la hidrogenación de BN con BDO actúe también como agente de transferencia de hidrógeno; sin embargo, al hacer reaccionar **BN** con defecto de **BDO** (Tabla 5, entrada 1) se observó que la reacción no ocurre de forma eficiente. A partir de lo anterior se infiere que, en presencia de una cantidad estequiométrica de 1,4-butanodiol, la bencilamina no se comporta como un agente de transferencia pues su concentración en el sistema siempre es baja.

#### 4.5 Destino final del 1,4-butanodiol y comprobación de la estequiometría de la reacción

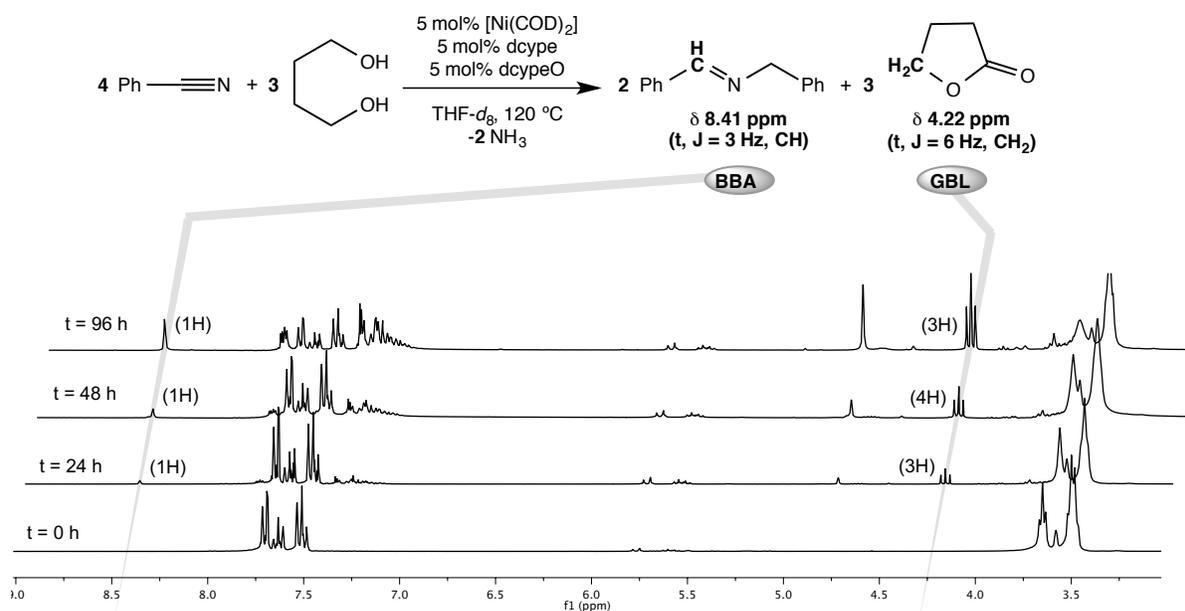
La semirreacción de reducción del benzonitrilo a *N*-bencilidenbencilamina se presenta en el **Esquema 32**. Esta debe estar acompañada de la oxidación del agente de transferencia 1,4-butanodiol. A partir de la literatura se sabe que el producto de deshidrogenación de este diol es la  $\gamma$ -butirolactona y como se ha indicado en cada tabla de resultados, siempre que ocurrió la formación de **BBA**, se detectó la lactona al

analizar los crudos de reacción por CG-EM. La reacción balanceada del proceso global de transferencia de hidrógeno aparece en el Esquema 34.



**Esquema 34. Balance de la reacción global de transferencia de hidrógeno.**

Para comprobar experimentalmente la estequiometría de este sistema se llevó a cabo el seguimiento de la reacción modelo por RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, THF- $d_8$ ) (Figura 8).



**Figura 8. Seguimiento de la reacción entre BN y BDO por RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, THF- $d_8$ ,  $\delta$ / ppm).**

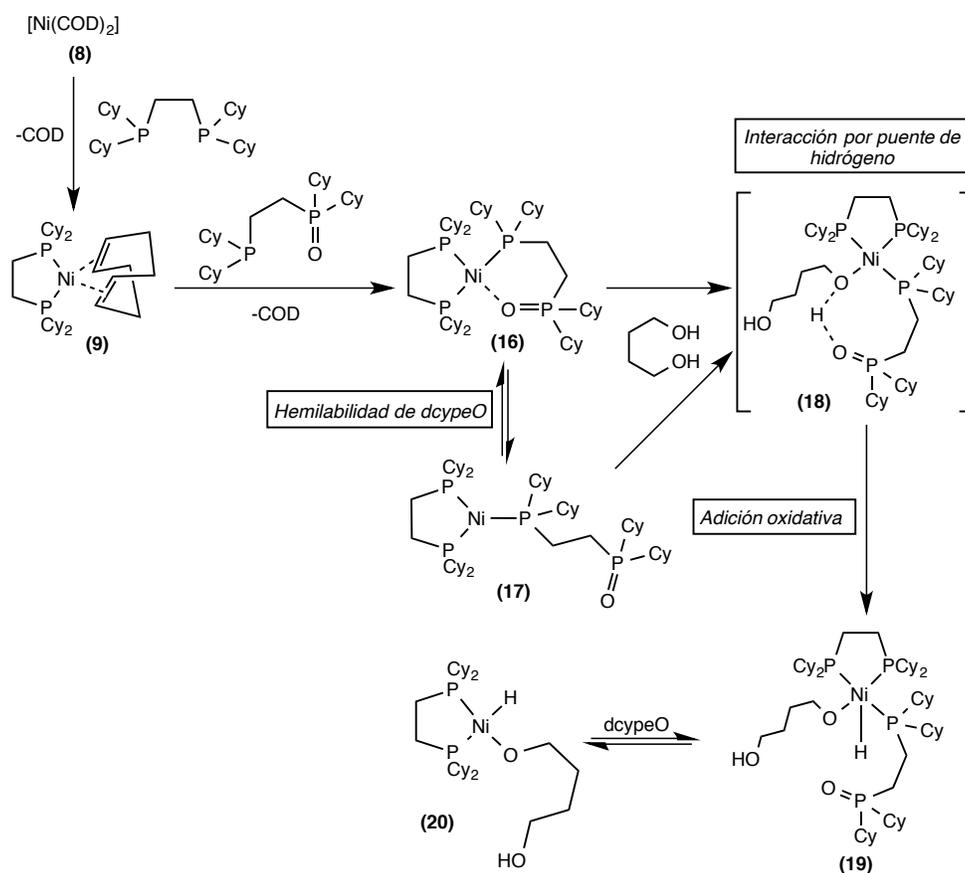
Para ello se calentó la mezcla de reacción a 120  $^\circ\text{C}$  durante el tiempo indicado en cada espectro. El monitoreo de los correspondientes productos de hidrogenación y deshidrogenación se realizó integrando las señales características para **BBA** y **GBL**,

las cuales aparecen en 8.41 ppm (t, J = 3 Hz, CH=N) y en 4.22 ppm (t, J = 6 Hz, CH<sub>2</sub>-O),<sup>68</sup> respectivamente. Los valores de las integrales correspondientes aparecen entre paréntesis y han sido redondeados al entero más cercano. Al finalizar el tiempo de reacción de 96 h se observó la conversión del 75% de **BN** para formar 74% de **BBA**. A partir del análisis de las integrales se infiere que tanto la formación del producto de hidrogenación de **BN** como la formación del producto de deshidrogenación de **BDO** ocurren simultáneamente y corresponden a los valores esperados dada la estequiometría de la reacción balanceada. De esta manera se demuestra que el destino final del agente de transferencia es la  $\gamma$ -butirolactona (**GBL**), y que la estequiometría de la reacción es, efectivamente, la mostrada en la parte superior de la Figura 8. A partir de estos resultados también se descarta el papel de la bencilamina formada *in situ* como agente de transferencia de hidrógeno.

#### 4.6 Propuesta mecanística para la hidrogenación por transferencia de **BN** con **BDO**.

Dada la reactividad observada al incorporar el ligante dcypeO, se planteó la posibilidad de utilizar también el dióxido de la fosfina, dcypeO<sub>2</sub>, y evaluar su desempeño en la hidrogenación del benzonitrilo. Los resultados no fueron satisfactorios pues al utilizar la mezcla [Ni(COD)<sub>2</sub>]/dcype/dcypeO<sub>2</sub> (5 mol% Ni) en proporción 1:1:1 únicamente se observó 5% de **BBA** y 2% de benceno. De acuerdo con este resultado se propone que la función del ligante dcypeO pudiera ser la mostrada en el Esquema 35 (Complejos 16

y 17), es decir, que se coordine a través del átomo de fósforo impidiendo la coordinación del nitrilo de forma lateral. El dióxido dcypeO<sub>2</sub>, al no tener ningún átomo de fósforo trivalente, únicamente puede coordinarse a través de los átomos de oxígeno formando niquelaciclos de 7 miembros. Se espera que esta interacción sea lábil y por lo tanto no compita eficientemente con la coordinación lateral del benzonitrilo. Esto último se comprobó al utilizar una mezcla de [Ni(COD)<sub>2</sub>]/dcypeO<sub>2</sub> en proporción 1:2 como precursor catalítico, la cual en presencia de benzonitrilo y 1,4-butanodiol evolucionó a un sistema bifásico con abundante precipitado negro.



**Esquema 35. Reactividad de [Ni(COD)<sub>2</sub>] con dcype y dcypeO.**

Además de impedir la formación de la especie  $[(dcype)Ni(\eta^2-N,C-PhCN)]$ , otra razón por la cual el uso de dcypeO favorece la hidrogenación por transferencia puede estar relacionada con la presencia del fragmento “P=O” en  $R'R_2P=O$  ( $R' = CH_2CH_2PCy_3$ ,  $R = Cy$ ) cuya capacidad de aceptación de puentes de hidrógeno supera aquélla de las trialkilaminas y los éteres, y ha sido informada en la literatura.<sup>69, 70</sup> Esta funcionalización remota en el ligante dcypeO puede labilizar uno de los enlaces O-H del 1,4-butanodiol y así facilitar la adición oxidativa de este agente de transferencia vía la interacción mostrada en el Esquema 35 (Especies 18 y 19).

Para obtener evidencias acerca del mecanismo que sigue la hidrogenación por transferencia se utilizó **BDO- $d_2$**  con 96% de incorporación de deuterio en los grupos O-D terminales. Al llevar a cabo la reacción modelo se observó la conversión del 85% de benzonitrilo para formar **BBA**, pero no se detectó incorporación alguna de deuterio al analizar el producto por CG-EM ni por RMN  $^1H$ .



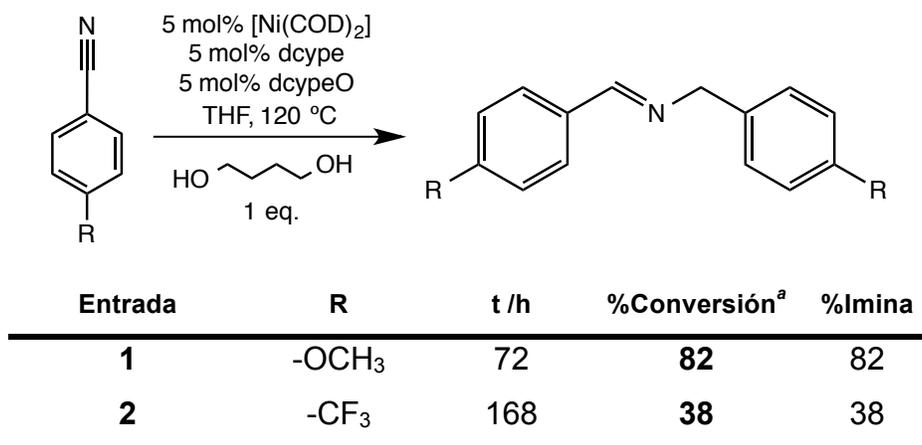
Este reaccionaría con **BN** para formar IIA y posteriormente llevaría a cabo la inserción del nitrilo, la cual ocurriría más rápidamente en el enlace Ni-H respecto al enlace Ni-D formando IIIA. Si lo anterior ocurre, la incorporación de deuterio en el producto de hidrogenación ocurriría sobre el átomo de nitrógeno del nitrilo, o bien de la imina en una etapa posterior. Así al condensarse la imina primaria (IVA) con la amina primaria (VA), el deuterio incorporado tras las reacciones de inserción terminaría en el amoníaco, que se desprende de la mezcla de reacción.

A diferencia de lo que pasa en el Mecanismo A, en el Mecanismo B la primera reacción en ocurrir tras la adición oxidativa del diol sería la coordinación de **BN** (IB), seguida de la inserción del nitrilo en el enlace Ni-D (IIB), la cual se espera que sea lenta respecto al análogo no deuterado, haciendo lento el proceso global. Posteriormente ocurriría la  $\beta$ -eliminación de hidruro para formar un complejo imido-hidruro (IIIB), que al sufrir la reacción de eliminación reductiva produciría la imina primaria conteniendo un átomo de deuterio unido al carbono vecino del átomo de nitrógeno (IVB). En el caso de la amina primaria, ésta tendría incorporados dos átomos de deuterio unidos al carbono vecino del átomo de nitrógeno (VB). De ocurrir lo anterior, debería observarse la incorporación de deuterio en el producto **BBA**, pero esto no se observa experimentalmente. En vista de lo anterior se propone que la hidrogenación por transferencia ocurre vía la formación de intermediarios del tipo Ni-dihidruro, es decir, a través del Mecanismo A.

En busca de evidencias acerca de la coordinación del nitrilo al intermediario de Ni(II) propuesto (IA), del mecanismo anterior, para generar especies del tipo (IIA), se se

evaluó la influencia que tienen los sustituyentes modificadores de la densidad electrónica en el sistema  $\pi$  del benzonitrilo en la posición *para*- al grupo ciano (Tabla 8).

**Tabla 8. Efecto del sustituyente en la posición *para* al grupo ciano.**

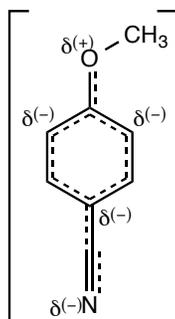


a) Determinado por CG-EM. En ambas entradas se detectó  $\gamma$ -butirolactona.

De acuerdo con la Tabla 8, se observó que la presencia de un grupo electrodonador, -OCH<sub>3</sub>, es favorable para la hidrogenación por transferencia, disminuyendo el tiempo necesario para completar la reacción (entrada 1). Por el contrario la presencia de un grupo electroatractor, -CF<sub>3</sub>, dificulta la reacción pues, aun prolongando el tiempo de calentamiento, la hidrogenación no ocurre de forma eficiente (entrada 2).

Tomando en cuenta la representación del híbrido de resonancia del **4-CH<sub>3</sub>O-BN** (Figura 9), se puede ver que hay una carga parcial negativa sobre el átomo de nitrógeno correspondiente al grupo ciano. Mientras que, por mesomería, el átomo de nitrógeno del grupo ciano en el **4-CH<sub>3</sub>O-BN** es más rico en densidad electrónica respecto a su

análogo en el benzonitrilo, y más aún respecto al **4-CF<sub>3</sub>-BN**; en este último, por efecto inductivo, el grupo -CF<sub>3</sub> ocasiona que el átomo de nitrógeno del grupo ciano sea deficiente de densidad electrónica, disminuyendo su capacidad para coordinarse a un centro metálico de forma terminal.



**Figura 9. Híbrido de resonancia del 4-CH<sub>3</sub>O-PhCN**

Considerando que una especie del tipo (IIA) contiene un centro metálico de Ni(II), lo más probable es que el nitrilo se coordine de forma terminal, con lo cual, el nitrilo que posea el átomo de nitrógeno más rico en densidad electrónica, en otras palabras el que presente mayor basicidad de Lewis, será el que se coordine más fácilmente al centro metálico. Esto no solo explica las diferencias de reactividad entre el benzonitrilo y sus derivados con sustituyentes en la posición relativa *para*, sino que también es una prueba de que la coordinación del nitrilo es una etapa importante del proceso global de hidrogenación por transferencia.

Con base en la información recabada a través de la experimentación sobre el sistema formado por el precursor catalítico [Ni(cod)<sub>2</sub>], los ligantes dcype y dcypeO, el sustrato



La propuesta mecanística inicia con la formación del complejo [(dcype)Ni(dcypeO)] (**16**), a partir de la reacción entre [Ni(COD)<sub>2</sub>] y los ligantes auxiliares dcype y dcypeO. Una vez formado **16**, la hemilabilidad de dcypeO permite la coordinación de **BDO** formando la especie **18** en la cual tiene lugar una interacción por puentes de hidrógeno entre el grupo OH, que es el donador, y el átomo de oxígeno del fragmento P=O en el ligante auxiliar, que es el aceptor. Esta interacción labiliza el enlace O-H del 1,4-butanodiol facilitando la reacción de adición oxidativa para generar el complejo **20** que contiene un ligante hidruro y un ligante hidroxialcóxido.

La formación de **20** se ha simplificado en el Esquema 37. En realidad debe ocurrir en dos etapas. La primera consta de la formación del complejo de Ni(II) de 18e<sup>-</sup> [(dcype)Ni(H)(κ<sup>1</sup>-O-O(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>OH)(κ<sup>1</sup>-P-dcypeO)] (**19**), mientras que la segunda implica la disociación del ligante dcypeO (Esquema 35). La disociación de este ligante monodentado es imprescindible para poder llevar a cabo la reacción de β-eliminación y así lograr la deshidrogenación del agente de transferencia. Esto explica por qué la activación del **BDO** es lenta y es consistente con el hecho de que al incrementar la concentración de este agente de transferencia, la reacción global ocurra con mayor rapidez.

La primera etapa de deshidrogenación del 1,4-butanodiol se completa cuando el complejo **20**, que es coordinativamente instaurado, sufre una β-eliminación de hidruro del ligante hidroxialcóxido para generar el intermediario de Ni(II), [(dcype)Ni(H)<sub>2</sub>] (**21**). Tras la pérdida de una unidad de H<sub>2</sub>, **BDO** produce un aldol que se evoluciona al lactol

o hemiacetal correspondiente. La formación del hemiacetal ocurre a través de una ciclación *5-exo-trig* que es cinéticamente favorecida.

La coordinación de benzonitrilo a Ni(II) en el intermediario **21** (Esquema 36, IIA), tiene como consecuencia la inserción del grupo ciano en el enlace Ni-H (Esquema 37, **22**). Posteriormente, por eliminación reductiva se genera la bencilidenamina, que es el primer producto de hidrogenación por transferencia del benzonitrilo. La eliminación reductiva también produce el fragmento de Ni(0) [(dcype)Ni], el cual se estabiliza a través de la formación de **16** con dcypeO, que se había descoordinado en una etapa previa.

La segunda etapa de deshidrogenación del agente de transferencia involucra la adición oxidativa del lactol previamente formado, promovida una vez más por la funcionalización remota del ligante dcypeO en la especie **23**. Tras la adición oxidativa y disociación de dcypeO se forma el intermediario **24**. Éste es precursor del intermediario común **21** vía una reacción  $\beta$ -eliminación de hidruro para formar la  $\gamma$ -butirolactona (**GBL**). Al formarse esta lactona se ha perdido la segunda unidad de H<sub>2</sub> contenida en el 1,4-butanodiol y por lo tanto se ha completado el proceso de deshidrogenación de este agente de transferencia.

Para lograr la hidrogenación completa del benzonitrilo, la bencilidenamina presente en el medio debe reaccionar con el intermediario **21** para generar la especie **25**. La eliminación reductiva de este último intermediario produce bencilamina y el complejo **16**

toda vez que  $\text{dcypeO}$  sigue presente en el medio de reacción. Finalmente **17** lleva a cabo la adición oxidativa de un nuevo equivalente de **BDO** para dar paso a un nuevo ciclo catalítico.

El intermediario dihidruro de Ni(II) (**21**) es una especie común a varios procesos. Se forma a partir de la  $\beta$ -eliminación de hidruro tanto del complejo **20** como de la especie **24**, y también es susceptible a la coordinación de benzonitrilo así como de bencilidenamina, a través de los átomos de nitrógeno respectivos. Esto último es la causa principal de la acumulación de la imina primaria en el medio de reacción y, por lo tanto, de la selectividad hacia la imina secundaria, *N*-bencilidenbencilamina, que fue el producto de reducción observado a lo largo de este trabajo.

Tanto la bencilidenamina como el benzonitrilo deben coordinarse para poder hidrogenarse y la competencia por el sitio vacante está regida por la concentración relativa de ambas especies. Al inicio de la reacción, la concentración de benzonitrilo es mucho mayor que la concentración de la bencilidenamina, y se hidrogena preferencialmente ocasionando la acumulación de la imina primaria en el medio de reacción. Cuando la bencilidenamina alcanza una concentración crítica, tal que pueda competir por el sitio vacante en el centro de Ni(II), inicia la producción de la amina primaria. No obstante la concentración de bencilamina nunca se incrementa porque al formarse, reacciona de inmediato con la imina primaria que, tras haber alcanzado una concentración crítica, se encuentra en exceso relativo. La reacción entre la bencilamina y la bencilidenamina está altamente favorecida al involucrar liberación de amoníaco.

# 5

## Conclusiones

En este trabajo fue posible llevar a cabo la hidrogenación por transferencia de benzonitrilo (**BN**) con 1,4-butanodiol (**BDO**) para producir *N*-bencilidenbencilamina (**BBA**) con 85% de rendimiento en presencia de 5 mol% del precursor catalítico comercial  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$  y los ligantes *dcype* y *dcypeO*. Los valores de TON y TOF para este sistema fueron de 17 y  $0.2 \text{ h}^{-1}$ , respectivamente. Con el mismo sistema catalítico también fue posible reducir el benzonitrilo para producir *N,N*-dibencilamina (**DBA**) con rendimiento del 62% (TON = 12; TOF =  $0.1 \text{ h}^{-1}$ ), observando que la selectividad hacia la formación de **BBA** o **DBA** depende de la cantidad del agente de transferencia utilizado. Con estos resultados se ha cumplido con el objetivo de implementar un sistema de hidrogenación de benzonitrilo con complejos de Ni(0) evitando el uso de hidrógeno molecular y bajo condiciones de reacción relativamente suaves.

Respecto al sistema catalítico, los complejos de Ni(0) del tipo  $[(\text{P-P})\text{Ni}(\text{H})_2]$  y  $[(\text{P-P})\text{Ni}(\text{COD})]$  (P-P = *dippe* o *dcype*) se puede concluir que no son buenos precursores para la hidrogenación por transferencia de benzonitrilo porque propician la formación de especies del tipo  $[(\text{P-P})\text{Ni}(\eta^2\text{-}N,\text{C-PhCN})]$  que, en presencia de **BDO**, llevan a cabo

un proceso de decianación reductiva para producir benceno con la inhibición simultánea del sistema catalítico. En cambio, el uso del ligante bifuncional dcypeO junto con el precursor catalítico  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$  y el ligante auxiliar dcype, conduce a la formación de un sistema catalítico eficiente porque incorpora fosfinas fuertemente donadoras  $\sigma$ , junto con una funcionalización remota, aceptora de puentes de hidrógeno, en el ligante dcypeO. Así, este ligante tiene las funciones de impedir la coordinación lateral del nitrilo y facilitar la adición oxidativa del agente de transferencia, favoreciendo la reacción de hidrogenación.

En cuanto al agente de transferencia de hidrógeno, se demostró que el 1,4-butanodiol representa una alternativa de bajo costo y alta disponibilidad para llevar a cabo la hidrogenación de nitrilos de forma eficiente. La deshidrogenación de **BDO** es atractiva, por un lado porque no se requiere de un gran exceso del agente de transferencia para completar la reacción, y por otro lado porque su producto de oxidación, la  $\gamma$ -butirolactona (**GBL**), es un producto de valor agregado.

Finalmente, en términos mecanísticos la reducción de **BN** con **BDO** ocurre a través de la formación de intermediarios de tipo dihidruro de níquel, los cuales favorecen la acumulación de iminas primarias en el medio de reacción explicando así la selectividad del sistema hacia la formación de iminas secundarias como producto principal de la hidrogenación por transferencia.

# 6

## Sección Experimental

### 6.1 Consideraciones generales

A menos que se especifique lo contrario todos los procedimientos se realizaron bajo atmósfera controlada de argón (Praxair 4.8) utilizando técnicas de Schlenk en una línea doble de vacío ( $5 \times 10^{-3}$  mmHg) y gas inerte, o en una caja de guantes (MBraunProSP UNIlab;  $H_2O < 0.5$  ppm y  $O_2 < 1$  ppm). Los disolventes grado analítico se adquirieron en J. T. Baker y se utilizaron anhidros y desoxigenados. El tolueno se secó a reflujo con sodio. El 2-propanol se secó a reflujo con magnesio y yodo. Ambos se colectaron por destilación. El THF y hexanos se secaron y degasificaron en una unidad purificadora de disolventes (MB-SPS-800). Los disolventes deuterados se adquirieron en Cambridge Isotope Laboratories y se almacenaron en presencia de malla molecular de 3 Å en atmósfera inerte. El complejo  $[Ni(COD)_2]$  se adquirió en Strem Chemicals Inc. El peróxido de hidrógeno al 30% se adquirió en REPROQUIFIN, S.A de C.V. 1,2-bis(diciclohexilfosfino)etano ( $\geq 95\%$ ), 1,2-bis(diclorofosfino)etano (97%), cloruro de

isopropil magnesio (2.0 M/ THF), Superhidruro® (1 M/ THF), NiCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O, benzonitrilo anhidro (≥99%), *p*-metoxibenzonitrilo (99%) y 4-(trifluorometil)benzonitrilo (99%), se adquirieron en Sigma Aldrich y se almacenaron en atmósfera inerte s tal como se recibieron, excepto los sólidos, que se secan a vacío durante 4 h antes de introducirlos a la caja de guantes. 1,4-butanodiol (99%) y bencilamina (99%) fueron suministrados por Sigma Aldrich y se almacenaron en la caja de guantes en presencia de malla molecular de 3 Å. Todas las sustancias y disolventes que se almacenaron en la caja de guantes permanecieron en atmósfera inerte al menos 24 h antes de ser utilizados. La adquisición de espectros de RMN se realizó a temperatura ambiente en un espectrómetro Varian Unity Inova de 300 MHz utilizando tubos Wilmad (0.38 mm) equipados con válvula J. Young. Para el procesamiento de las señales se utilizó el software Mnova 8.1 (MestreLab Research). Todas las reacciones catalíticas se realizaron en matraces de Schlenk de 25 y 50 mL equipados con válvula rotatoria de teflón (Synthware Glass). Los experimentos a nivel preparativo se llevaron a cabo en matraces de Schlenk (Sigma Aldrich) utilizando grasa para alto vacío (Dow Corning). La síntesis de los precursores catalíticos [(dippe)Ni(H)]<sub>2</sub>,<sup>61</sup> y [(dcype)Ni(COD)],<sup>63</sup> se realizó de acuerdo a los procedimientos informados en la literatura.

El análisis de los crudos de reacción se realizó en un cromatógrafo de gases acoplado a espectrometría de masas (Agilent 7890A/5975C, columna capilar DB-5 ms, 30 m de longitud, D. I. 0.32 mm, He 99.999%). A continuación aparecen los detalles de los métodos cromatográficos utilizados durante este trabajo.

Método cromatográfico	1	2	3
$T_{\text{inyector}}$	260 °C	300 °C	260 °C
Modo de inyección	Split (50:1)	Split (100:1)	Split (100:1)
Solvent delay	3.8 min	4 min	4 min
Flujo <sub>inyector</sub>	23.4 mL min <sup>-1</sup>	23.55 mL min <sup>-1</sup>	23.55 mL min <sup>-1</sup>
Flujo <sub>columna</sub>	0.4 mL min <sup>-1</sup>	0.55 mL min <sup>-1</sup>	0.55 mL min <sup>-1</sup>
$T_{\text{inicial columna}}$	40 °C (8 min)	70 °C (2 min)	60 °C (2 min)
dT/dt	15 °C min <sup>-1</sup>	15.7 °C min <sup>-1</sup>	15.7 °C min <sup>-1</sup>
$T_{\text{final columna}}$	240 °C (12 min)	300 °C (24 min)	250 °C (14 min)
$t_{\text{total}}$	33.3 min	40.7 min	25.1 min

## 6.2 Termólisis de la mezcla [(dippe)Ni(H)]<sub>2</sub>/BN/BDO en proporción 1:2:2.

En la caja de guantes se pesaron 30 mg de [(dippe)Ni(H)]<sub>2</sub> (**1**) (4.7 mmol) y 9.6 mg de BN (9.3 mmol) en viales separados. **1** se disolvió en THF-*d*<sub>8</sub> formando una disolución color vino la cual cambió a color café al agregar una disolución incolora de BN en THF-*d*<sub>8</sub>. Durante la adición de BN se observó burbujeo intenso. Enseguida se pesaron 8.4 mg de BDO (9,3 mmol) y se disolvieron en THF-*d*<sub>8</sub> formando una disolución incolora que, al ser añadida a la mezcla previamente formada, no ocasionó ningún cambio perceptible. La disolución final se introdujo a un tubo Wilmad para muestras sensibles para ser analizada por RMN <sup>1</sup>H y <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}. La termólisis de esta disolución se realizó introduciendo el tubo de RMN cerrado en un baño de aceite estabilizado a la temperatura de trabajo (80 °C y 120 °C) durante el tiempo especificado en la sección 4.1 y adquiriendo los espectros correspondientes a temperatura ambiente al término de cada intervalo de calentamiento. Al final de la termólisis se analizó la mezcla de reacción utilizando los métodos cromatográficos 1 y 2.

### **6.3 Uso de [(dippe)Ni(H)]<sub>2</sub> como precursor catalítico.**

En la caja de guantes se pesaron en viales por separado 51.5 mg de BN (0.5 mmol), 544.5 mg de BDO (6.05 mmol) y 10 mg de [(dippe)Ni(H)]<sub>2</sub> (0.015 mmol), se disolvieron en THF y se mezclaron en el orden indicado en el apartado 6.1. La disolución de color café se transfirió a un tubo de Schlenk, se introdujo a un baño de aceite estabilizado a 120 °C y se calentó durante 96 h con agitación vigorosa y constante. Al término del tiempo de calentamiento se expuso el contenido del matraz al aire y se filtró a través de una columna de celita (545 Merck) para separar el metal nativo. El crudo de reacción se analizó por CG-EM utilizando los métodos cromatográficos 1 y 2.

Para la prueba de homogeneidad se preparó una disolución de BN (14.8 mg, 0.14 mmol), BDO (142 mg, 1.6 mmol) y [(dippe)Ni(H)]<sub>2</sub> (2.8 mg, 0.004 mmol) en 1 mL de THF. Ésta se transfirió a un tubo de Schlenk y por último se le agregó 1 gota de Hg<sup>0</sup> tridistilado. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C en un baño de aceite durante 96 h con agitación vigorosa y constante. Al término del tiempo de calentamiento no se observó precipitado. La mezcla se filtró para remover el mercurio y el crudo de reacción se analizó por CG-EM utilizando el método cromatográfico 1.

### **6.4 Uso de [Ni(COD)<sub>2</sub>]/dcype (1:n, n = 1, 1.5, 2) como precursor catalítico.**

En la caja de guantes se pesaron 14.8 mg de BN (0.14 mmol), 12.9 mg de BDO (0.14 mmol), 2 mg de [Ni(COD)<sub>2</sub>] (0.007 mmol) y cantidades variables de dcype dependiendo de la proporción a utilizar. A saber 1:1, 3 mg (0.007 mmol); 2:3, 4.6 mg (0.024 mmol); y 1:2, 6 mg (0.011 mmol). Para preparar la mezcla de reacción se disolvió el ligante en

THF formando una disolución incolora, la cual se agregó a una suspensión de  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$ . Tras la adición de dcype se formó una disolución amarilla a la cual se le agregó BN sin observar cambios de color al utilizar la relación Ni:dcype 1:2, y observando el obscurecimiento de la mezcla de reacción al utilizar las relaciones Ni:dcype 1:1 y 2:3. Por último las disoluciones obtenidas se mezclaron con una disolución incolora de BDO en THF sin observar cambios perceptibles. El volumen total de THF fue de 1 mL. Las mezclas de reacción se transfirieron a matraces de Schlenk y se calentaron a 120 °C durante 96 h. Al término del tiempo de calentamiento se expuso el contenido de los matraces al aire y se analizaron los crudos de reacción por CG-EM con los métodos cromatográficos 1 y 2. Cuando se utilizó la proporción Ni:dcype 1:1 hubo formación de un precipitado negro que se removió del crudo de reacción filtrando a través de una columna de celita (545 Merck).

### **6.5 Monitoreo de la reactividad de la mezcla $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$ /dcype (1:2) con exceso de BN y BDO.**

En la caja de guantes se preparó una disolución de BN (14.8 mg, 0.14 mmol), BDO (12.9 mg, 0.14 mmol),  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$  (3 mg, 0.011 mmol) y dcype (6 mg, 0.011 mmol), utilizando una mezcla THF/THF- $d_8$  como disolvente. La mezcla de reacción se almacenó en un tubo Wilmad para muestras sensibles y se analizó por RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (121.4 MHz) inicialmente a temperatura ambiente. La adquisición de los espectros tras calentar a 120 °C durante 24, 48, 72 y 87 h, se realizó también a temperatura ambiente. Los espectros obtenidos y la asignación de las especies identificadas a lo largo de este experimento se encuentran en la Figura 5 y en la Figura 6.

## 6.6 Síntesis del complejo [(dcype)<sub>2</sub>Ni].

A una suspensión de [(dcype)NiCl<sub>2</sub>] (101.8 mg, 0.18 mmol) en hexano se añadieron 0.5 mL de Superhidruro® (0.5 mmol) gota a gota y con agitación vigorosa durante 20 min. Durante la adición se observó la formación de una disolución color vino y la aparición de un precipitado de color verde. Esta mezcla se mantuvo en agitación por 90 min y posteriormente se filtró por una columna de alúmina neutra (Sigma Aldrich). La disolución obtenida, de color café rojizo, se evaporó a sequedad a presión reducida para obtener un sólido café rojizo el cual se analizó por RMN <sup>1</sup>H y <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}. Este sólido resultó ser la mezcla de [(dcype)<sub>2</sub>Ni] (70%), [(dcype)Ni(H)]<sub>2</sub> y [(dcype)<sub>2</sub>Ni<sub>2</sub>(H)<sub>3</sub>](BEt<sub>4</sub>), por lo que se disolvió en hexano y se filtró por cánula a baja temperatura (-90 °C) para obtener el complejo [(dcype)<sub>2</sub>Ni]. RMN <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} (121.4 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>) **[(dcype)<sub>2</sub>Ni]** 43.8 ppm (s).

## 6.7 Reactividad de [(dcype)Ni(COD)] con BN.

En la caja de guantes de pesaron 11 mg de [(dcype)Ni(COD)] (0.018 mmol) y 1.9 mg de BN (0.018 mmol) y se disolvieron en la mínima cantidad de THF-*d*<sub>8</sub>. Esta mezcla se transfirió a un tubo Wilmad para muestras sensibles y se analizó por RMN <sup>1</sup>H (300 MHz) a temperatura ambiente y tras calentar a 50 °C por períodos de 2 h, observando la aparición de tres conjuntos de señales adicionales en 7.25-7.34 (m, 2H), 7.10-7.20 (m, 2H) y 6.9 (bs, 1H), adicionales la señal del benzonitrilo libre que se observó en 7.49-7.72 (m). Con base en el valor de las integrales relativas se estima la coordinación del 17% del benzonitrilo al centro metálico de Ni(0). Adicionalmente, consistente con la sustitución del COD por BN, se observaron señales para 1,3-ciclooctadieno en 5.77 (d,

J = 12 Hz) y 5.59 (d, J = 12 Hz), y la señal correspondiente a 1,5-ciclooctadieno en 5.5 ppm (bs).

### 6.8 Preparación de la mezcla **dcype/dcypeO**

En la línea doble de vacío y gas inerte se adicionaron 5  $\mu$ L de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30% (0.06 mmol) gota a gota y bajo agitación vigorosa a una disolución de 1,2-bis(diciclohexilfosfino)etano (100 mg, 0.24 mmol) en THF anhidro y desoxigenado. Inmediatamente al terminar la adición se evaporó el disolvente a presión reducida para obtener un sólido blanco que se secó durante 4 h a vacío. El análisis por RMN <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} (121.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) reveló la presencia de **dcype**, **dcypeO** y **dcypeO<sub>2</sub>** en proporción 3:2:1, respectivamente. RMN <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} (121.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ / ppm) **dcype** 2.5 (s); **dcypeO<sub>2</sub>** 50.2 (s); **dcypeO** 49.2 (d, <sup>3</sup>J<sub>P-P</sub> = 38 Hz) y 3.5 (d, <sup>3</sup>J<sub>P-P</sub> = 38 Hz).

### 6.9 Síntesis de **dcypeO<sub>2</sub>**

En la línea doble de vacío y gas inerte se adicionaron 0.04 mL de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30% (0.51 mmol) gota a gota y bajo agitación vigorosa a una disolución de 1,2-bis(diciclohexilfosfino)etano (100 mg, 0.24 mmol) en THF anhidro y desoxigenado. Tras la adición, que fue exotérmica, la mezcla de reacción permaneció en agitación durante 20 min. Enseguida se evaporó el disolvente a presión reducida para obtener un sólido blanco que se secó durante 4 h a vacío. El análisis por RMN <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} (121.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) reveló la formación 100% selectiva de **dcypeO<sub>2</sub>** (50.9 ppm (s)).

### **6.10 Uso de $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$ /dcype/dcypeO (1:1:1) como precursor catalítico.**

En la caja de guantes se pesaron 14.8 mg de BN (0.14 mmol), 12.9 mg de BDO (0.14 mmol), 2 mg de  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$  y 6 mg de la mezcla cuya preparación se describe en la sección **6.8**. La mezcla de reacción se preparó disolviendo la mezcla dcype/dcypeO en THF formando una disolución incolora, la cual se agregó a una suspensión de  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$ . Tras la adición de los ligantes se formó una disolución amarilla a la cual se le agregó BN sin observar cambios de color. Por último esta disolución se mezcló con una disolución incolora de BDO en THF sin observar cambios perceptibles. El volumen total de THF fue de 1 mL. La mezcla de reacción se transfirió a un tubo de Schlenk y se calentó a 120 °C durante 96 h. Al término del tiempo de calentamiento se expuso el contenido del matraz al aire y se analizó el crudo de reacción por CG-EM con los métodos cromatográficos 1 y 2.

Para la prueba de homogeneidad se preparó una disolución de BN (14.8 mg, 0.14 mmol), BDO (12.9 mg, 0.14 mmol),  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$  (2 mg, 0.007 mmol) y dcype/dcypeO (6 mg, 0.007 mmol dcype, 0.007 mmol dcypeO) en 1 mL de THF. Ésta se transfirió a un tubo de Schlenk y por último se le agregó 1 gota de  $\text{Hg}^0$  tridestilado. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C en un baño de aceite durante 96 h con agitación vigorosa y constante. Al término del tiempo de calentamiento la mezcla se filtró para remover el mercurio y el crudo de reacción se analizó por CG-EM utilizando los métodos cromatográficos 1 y 2.

### 6.11 Monitoreo de la reacción modelo por RMN $^1\text{H}$

Para el monitoreo por RMN  $^1\text{H}$  de la reacción catalítica optimizada se preparó la misma mezcla de reacción descrita en la sección 6.10 pero utilizando 1 mL de THF- $d_8$  como disolvente. La disolución obtenida se almacenó en un tubo Wilmad equipado con válvula J. Young. El primer espectro de RMN se adquirió a temperatura ambiente recién se preparó la mezcla de reacción. Los siguientes espectros se adquirieron a temperatura ambiente, pero después de calentar el tubo de RMN en un baño de aceite a 120 °C durante 24, 48 y 96 h. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, THF- $d_8$ ,  $\delta$ / ppm) **BN** 7.48-7.72 (m); **BDO** 3.46-3.58 (m, 3H), 1.49-1.59 (m, 2H); **BBA** 8.41 (t, J = 3 Hz, 1H), 7.71-7.81 (m, 2H), 7.30-7.41 (m, 8H), 4.77 (bs, 2H); **GBL** 4.21 (t, J = 6 Hz, 1H), 2.20-2.37 (m, 2H).

### 6.12 Uso de $[\text{Ni}(\text{COD})_2]/\text{dcypeO}_2$ (1:2) como precursor catalítico.

En la caja de guantes se pesaron 14.8 mg de BN (0.14 mmol), 12.9 mg de BDO (0.14 mmol), 2 mg de  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$  (0.007 mmol) y 6 mg de  $\text{dcypeO}_2$  (0.012 mmol). La mezcla de reacción se preparó disolviendo  $\text{dcypeO}_2$  en THF formando una disolución incolora, la cual se agregó a una suspensión de  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$ . Tras la adición del ligante se formó una disolución amarilla a la cual se le agregó BN observando la formación inicial de una disolución roja que de inmediato se oscureció tomando un color café oscuro. Por último, esta disolución se mezcló con una disolución incolora de BDO en THF sin observar cambios perceptibles. El volumen total de THF fue de 1 mL. La mezcla de reacción se transfirió a un tubo de Schlenk y se calentó a 120 °C durante 96 h. Al término del tiempo de calentamiento se expuso el contenido del matraz al aire, se filtró

por celita (545 Merck) para remover un precipitado abundante, y se analizó el crudo de reacción por CG-EM con el método cromatográfico 1.

### 6.13 Preparación y uso de **BDO-*d*<sub>2</sub>**.

Bajo condiciones de oxígeno y humedad no controladas se disolvieron 200 mg de 1,4-butanodiol en 1 mL de D<sub>2</sub>O (≥99%, Sigma Aldrich) y se adquirió su espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O, δ/ ppm) **BDO-*d*<sub>2</sub>** 3.47 (bs, 2H), 1.46 (bs,2H). Adicionalmente se observó la señal de H<sub>2</sub>O en D<sub>2</sub>O en 4.79 ppm (bs, 1H).<sup>71</sup> Desde este momento se observó la incorporación de 97% de deuterio al 1,4-butanodiol. Posteriormente se evaporó el disolvente y se secó el **BDO-*d*<sub>2</sub>** durante 4 h a vacío, para almacenarlo en la caja de guantes 24 h previo a su uso en la reacción de marcaje isotópico. Una vez seco y almacenado en atmósfera inerte, se determinó el espectro de RMN <sup>1</sup>H del **BDO-*d*<sub>2</sub>** en CDCl<sub>3</sub> observando señales en 1.58 ppm (bs, 1H) y 3.56 ppm (bs, 1H) y estimándose 95% de incorporación de deuterio.

En la caja de guantes se pesaron 14.8 mg de BN (0.14 mmol), 12.9 mg de BDO-*d*<sub>2</sub> (0.137 mmol), 2 mg de [Ni(COD)<sub>2</sub>] (0.007 mmol) y 6 mg de la mezcla dcype/dcypeO (0.007 mmol dcype, 0.007 mmol dcypeO). La mezcla de reacción se preparó disolviendo la mezcla dcype/dcypeO en THF formando una disolución incolora, la cual se agregó a una suspensión de [Ni(COD)<sub>2</sub>]. Tras la adición de los ligantes se formó una disolución amarilla a la cual se le agregó BN sin observar cambios de color. Por último esta disolución se mezcló con una disolución incolora de BDO-*d*<sub>2</sub> en THF sin observar

cambios perceptibles. El volumen total de THF fue de 1 mL. La mezcla de reacción se transfirió a un tubo de Schlenk y se calentó a 120 °C durante 96 h. Al término del tiempo de calentamiento se expuso el contenido del matraz al aire y se analizó el crudo de reacción por CG-EM con los métodos cromatográficos 1 y 2 sin observar la incorporación de deuterio en el producto de hidrogenación BBA. El crudo de reacción también se analizó por RMN  $^1\text{H}$  y, consistentemente con el análisis por EM, tampoco se observó cambios en las señales correspondientes a los átomos de hidrógeno pertenecientes a BBA.

#### **6.14 Hidrogenación de 4-CH<sub>3</sub>O-BN y 4-CF<sub>3</sub>-BN con BDO.**

En la caja de guantes se pesaron 12.9 mg de BDO (0.14 mmol), 2 mg de  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$  (0.007 mmol) y 6 mg de la mezcla dcype/dcypeO (0.007 mmol dcype, 0.007 mmol dcypeO) y dependiendo del experimento se pesaron 18.6 mg de 4-CH<sub>3</sub>O-BN (0.14 mmol) o bien 23.9 mg de 4-CF<sub>3</sub>-BN (0.14 mmol). Cada mezcla de reacción se preparó disolviendo la mezcla dcype/dcypeO en THF formando una disolución incolora, la cual se agregó a una suspensión de  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$ . Tras la adición de los ligantes se formó una disolución amarilla a la cual se le el nitrilo correspondiente sin observar cambios de color. Por último esta disolución se mezcló con una disolución incolora de BDO en THF sin observar cambios perceptibles. El volumen total de THF fue de 1 mL. La mezcla de reacción se transfirió a un tubo de Schlenk y se calentó a 120 °C durante 72 h en el caso del 4-CH<sub>3</sub>O-BN, y por 168 h en el caso del 4-CF<sub>3</sub>-BN. Al término del tiempo de calentamiento se expuso el contenido de cada matraz al aire y se analizó el respectivo crudo de reacción por CG-EM con el método cromatográfico 3.

# Referencias

- 
- <sup>1</sup> Bagal, D. B.; Bhanage, B. M. Recent Advances in Transition Metal-Catalyzed Hydrogenation of Nitriles. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 883-900.
- <sup>2</sup> Gomez, S.; Peters, J. A.; Maschmeyer, T. The Reductive Amination of Aldehydes and Ketones and the Hydrogenation of Nitriles: Mechanistic Aspects and Selectivity Control. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 1037-1057.
- <sup>3</sup> Blaser, H.-U.; Malan, C.; Pugin, B.; Spindler, F.; Steiner, H.; Studer, M. Selective Hydrogenation for Fine Chemicals: Recent Trends and New Developments. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 103-151.
- <sup>4</sup> Yim, H.; Haselbeck, R.; Niu, W.; Pujol-Baxley, C.; Burgard, A.; Boldt, J.; Khandurina, J.; Trawick, J. D.; Osterhout, R. E.; Stephen, R.; Estadilla, J.; Teisan, S.; Schreyer, H. B.; Andrae, S.; Yang, T. H.; Lee, S. Y.; Burk, M. J.; Van Dien, S. Metabolic engineering of *Escherichia coli* for direct production of 1,4-butanediol. *Nat. Chem. Biol.* **2011**, *7*, 445-452.
- <sup>5</sup> Maytum, H. C.; Francos, J.; Whatrup, D. J.; Williams, J. M. J. 1,4-Butanediol as a Reducing Agent in Transfer Hydrogenation Reactions. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 538-542.
- <sup>6</sup> Wade, L. G. *Química Orgánica*, 5ª ed. PEARSON EDUCACIÓN, S. A., Madrid, 2004.
- <sup>7</sup> Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6th ed. John Wiley & Sons, New Jersey, 2007.
- <sup>8</sup> García Alonso, F. Reactions of unsaturated dihydrido carbonyl complexes of manganese (I) with nitriles and isonitriles. Preparation and characterization of the first binuclear  $\mu$ - $\eta^1, \eta^2$ -NCR derivatives. *Organometallics* **1992**, *11*, 801
- <sup>9</sup> Kamalaksha, N. Sulfur-Nitrogen-Bonded Metal Chelates. 16. Reactivities of coordinated nitriles in the Nickel (II) Complexes  $[\text{Ni}(\text{S-N-N})(\text{NCR})](\text{ClO}_4)$  with alcohols, amines and different nucleophiles. Synthesis, characterization, and stereochemistry of imino-ether, amide, and amidine complexes. *Inorg. Chem.* **1987**, *26*, 1586
- <sup>10</sup> Wilkinson, G.  $(\eta^2\text{-Acetonitrile})\text{bis}(\eta^5\text{-cyclopentadienyl})\text{molybdenum (II)}$ : The first structurally characterized complex containing an  $\eta^2$ -nitrile ligand. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1986**, 2017
- <sup>11</sup> Michelin, R. A. Reactions of transition metal-coordinated nitriles. *Coord. Chem. Rev.* **1996**, *147*, 299
- <sup>12</sup> Kukushkin, V. Y.; Bokach, N. A. Addition of HO-nucleophiles to free and coordinated nitriles. *Russ. Chem. Rev.* **2005**, *74*, 153

- 
- <sup>13</sup> Chun-Fang, H. Switching *End-on* into *Side-on* CN Coordination: A Computational Approach. *Organometallics* **2005**, *24*, 6037
- <sup>14</sup> Atesin, T. A.; Li, T.; Lichaize, S.; Brennessel, W. W.; García, J. J.; Jones, W. D. Experimental and Theoretical Examination of C-CN and C-H Bond Activation of Acetonitrile Using Zerovalent Nickel. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7562-7569.
- <sup>15</sup> García, J. J.; Jones, W. D. Reversible Cleavage of Carbon-Carbon Bonds in Benzonitrile Using Nickel(0). *Organometallics* **2000**, *19*, 5544-5545.
- <sup>16</sup> García, J. J.; Brunkan, N. M.; Jones, W. D. Cleavage of Carbon-Carbon Bonds in Aromatic Nitriles Using Nickel(0). *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9547-9555.
- <sup>17</sup> Li, T.; García, J. J.; Brennessel, W. W.; Jones, W. D. C-CN Bond Activation of Aromatic Nitriles and Fluxionality of the  $\eta^2$ -Arene Intermediates: Experimental and Theoretical Investigations. *Organometallics* **2010**, *29*, 2430-2445.
- <sup>18</sup> Werkmeister, S.; Junge, K.; Beller, M. Catalytic Hydrogenation of Carboxylic Acid Esters, Amides, and Nitriles with Homogeneous Catalysts. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 289-302.
- <sup>19</sup> Von Braun, J.; Blessing, G.; Zobel, F. Katalytische Hydrierungen unter Druck bei Gegenwart von Nickelsalzen, VI.: Nitrile. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1923**, *56*, 1988-2001.
- <sup>20</sup> Kindler, K.; Hesse, F. Über neue und über verbesserte Wege zum Aufbau von pharmakologisch wichtigen Aminen. VII. Über die Synthese von sekundären und tertiären Aminen durch Hydrierung von Nitrilen. *Arch. Pharm.* **1933**, *271*, 439-445.
- <sup>21</sup> Greenfield, H. Catalytic Hydrogenation of Butyronitrile. *Ind. Eng. Chem., Prod. Res. Dev.* **1967**, *6*, 142-144.
- <sup>22</sup> E. J. Schwoegler, H. Adkins, Preparation of Certain Amines. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 3499-3502.
- <sup>23</sup> Reguillo, R.; Grellier, M.; Vautravers, N.; Vendier, L.; Sabo-Etienne, S. Ruthenium-Catalyzed Hydrogenation of Nitriles: Insights into the Mechanism. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7854–7855.
- <sup>24</sup> Zerecero-Silva, P.; Jimenez-Solar, I.; Crestani, M. G.; Arévalo, A.; Barrios-Francisco, R.; García, J. J. Catalytic Hydrogenation of Aromatic Nitriles and Dinitriles with Nickel Compounds. *Appl. Catal. A: Gen.* **2009**, *363*, 230-234
- <sup>25</sup> Bornschein, C.; Werkmeister, S.; Wendt, B.; Jiao, H.; Alberico, E.; Baumann, W.; Junge, H.; Junge, K.; Beller, M. Mild and Selective Hydrogenation of Aromatic and Aliphatic (di)Nitriles with a Well-Defined Iron Pincer Complex. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 4111.

- 
- <sup>26</sup> Mukherjee, A.; Srimani, D.; Chakraborty, S.; Ben-David, Y.; Milstein, D. Selective Hydrogenation of Nitriles to Primary Amines Catalyzed by a Cobalt Pincer Complex. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8888-8891.
- <sup>27</sup> Wang, D.; Astruc, D. The Golden Age of Transfer Hydrogenation. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 6621-6686.
- <sup>28</sup> Crabtree, R. H.; Pearman, A. J. The preparation, properties and some catalytic reactions of *mer*-hydrido(tetrahydroborato)tris(methyldiphenylphosphine)ruthenium(II) and some related complexes. *J. Organomet. Chem.* **1978**, *157*, 335-344.
- <sup>29</sup> P. W. N. M. van Leeuwen. *Homogeneous Catalysis. Understanding the Art*. Kluwer Academic Publishers, The Netherlands, 2004, pp. 94-99.
- <sup>30</sup> Clapham, S. E.; Hadzovic, A.; Morris, R. H. Mechanisms of The H<sub>2</sub>-Hydrogenation and Transfer Hydrogenation of Polar Bonds Catalyzed by Ruthenium Hydride Complexes. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2201-2237.
- <sup>31</sup> Mai, V. G.; 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*, 943-949.
- <sup>32</sup> a) Aranyos, A.; Csajnyik, G.; Szabò, K. J.; J.-E. Bäckvall, *Chem. Commun.* **1999**, 351
- <sup>33</sup> Pàmies, O.; Bäckvall, J.-E. Studies on the Mechanism of Metal-Catalyzed Hydrogen Transfer from Alcohols to Ketones. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5052-5058.
- <sup>34</sup> Zassinovich, G.; Mestroni, G.; Gladiali, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1051.
- <sup>35</sup> Noyori, R.; Yamakawa, M.; Hashiguchi, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 9731.
- <sup>36</sup> Zhong, R.; Wang, Y.-N.; Guo, X.-Q.; Chen, Z.-X.; Hou, X.-F. Preparation of Mononuclear, Homodinuclear, and Heterotrinnuclear Complexes by Salicylaldiminato-Functionalized Imidazolium Salt: Approach to Multifunctional Catalysts. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11041-11051.
- <sup>37</sup> Kuhl, S.; Schneider, R.; Fort, Y. Transfer Hydrogenation of Imines Catalyzed by a Nickel(0)/NHC Complex. *Organometallics* **2003**, *22*, 4184-4186.
- <sup>38</sup> (a) Brown, G. R.; Foubister, A. J. Direct Transformation of Cyano into Methyl Groups under Mild Conditions. *Synthesis* **1982**, *1982*, 1036-1037. (b) Horn, S.; Gandolfi, C.; Albrecht, M. Transfer Hydrogenation of Ketones and Activated Olefins Using Chelating NHC Ruthenium Complexes. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, *2011*, 2863-2868. (c) Mizushima, E.; Yamaguchi, M.; Yamagishi, T. Effective transfer hydrogenation of unsaturated compounds by ruthenium dihydride complex in propan-2-ol. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1999**, *148*, 69-75. (d) Mebane, R. C.; Jensen, D. R.; Rickerd, K. R.; Gross, B. H. Transfer Hydrogenation of Nitriles with 2-Propanol

- 
- and Raney® Nickel. *Synth. Commun.* **2003**, *35*, 3373-3379. (e) Nixon, T. D.; Whittlesey, M. K.; Williams, J. J. Ruthenium-catalysed transfer hydrogenation reactions with dimethylamine borane. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6652-6654. (f) Gowda, S.; Gowda, D. C. Application of hydrazinium monofomate as new hydrogen donor with Ranet nickel: a facile reduction of nitro and nitrile moities. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2211-2213.
- <sup>39</sup> Werkmeister, S.; Bornschein, C.; Junge, K.; Beller, M. Selective Ruthenium-Catalyzed Transfer Hydrogenation of Nitriles to Amines with 2-butanol. *Chem. - Eur. J.* **2013**, *19*, 4437.
- <sup>40</sup> Werkmeister, S.; Bornschein, C.; Junge, K.; Beller, M. Ruthenium-Catalyzed Transfer Hydrogenation of Nitriles: Reduction and Subsequent *N*-Monoalkylation to Secondary Amines. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 3671.
- <sup>41</sup> Lee, S. H.; Nikonov, G. I. Transfer Hydrogenation of Ketones, Nitriles, and Esters catalyzed by a Half Sandwich Complex of Ruthenium. *ChemCatChem* **2015**, *7*, 107-113.
- <sup>42</sup> Maytum, H. C.; Tavassoli, B.; Williams, J. M. J. Reduction of Aldehydes and Ketones by Transfer Hydrogenation with 1,4-butanediol. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4387-4389.
- <sup>43</sup> (a) Delhomme, C.; Weuster-Botz, D.; Kühn, F. E. *Green Chem.* **2009**, *11*, 13 – 26 ; (b) Bechthold, I.; Bretz, K.; Kabasci, S.; Kopitzky, R.; Springer, A. *Chem. Eng. Technol.* **2008**, *31*, 647 – 654.
- <sup>44</sup> Li, F.; Lu, T.; Chen, B.; Huang, Z.; Yuan, G. Pt Nanoparticles over TiO<sub>2</sub>-ZrO<sub>2</sub> Mixed Oxide as Multifunctional Catalyst for an Integrated Conversion of Furfural to 1,4-Butanediol. *Appl. Catal. A Gen.* **2014**, *478*, 252-258.
- <sup>45</sup> Huang, J.; Dai, W.-L.; Li, H.; Fan, K. *J. Catal.* **2007**, *252*, 69.
- <sup>46</sup> Nakanishi, K.; Goto, T.; Ito, S.; Natori, S.; Nozoe, S. *Natural Products in Chemistry*; Kodansha : Tokyo, 1974.
- <sup>47</sup> Ishii, Y.; Osakada, K.; Ikariya, T.; Saburi, M.; Yoshikawa, S. Ruthenium Complex Catalyzed Regioselective Dehydrogenation of Unsymmetrical  $\alpha,\omega$  -Diols. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2034-2039.
- <sup>48</sup> Murahashi, S.-I.; Ito, K.-i.; Naota, T.; Maeda, Y. Ruthenium Catalyzed Transformation of Alcohols to Esters and Lactones. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 5327-5330.
- <sup>49</sup> Touchy, A. S.; Shimizu, K.-i. Acceptorless Dehydrogenative Lactonization of Diols by Pt-Loaded SnO<sub>2</sub> Catalysts. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 29072-29075.
- <sup>50</sup> Fujita, K.-i.; Ito, W.; Yamaguchi, R. Dehydrogenative Lactonization of Diols in Aqueous Media Catalyzed by a Water-Soluble Iridium Complex Bearing a Functional Bipyridine Ligand. *ChemCatChem* **2014**, *6*, 109-112.



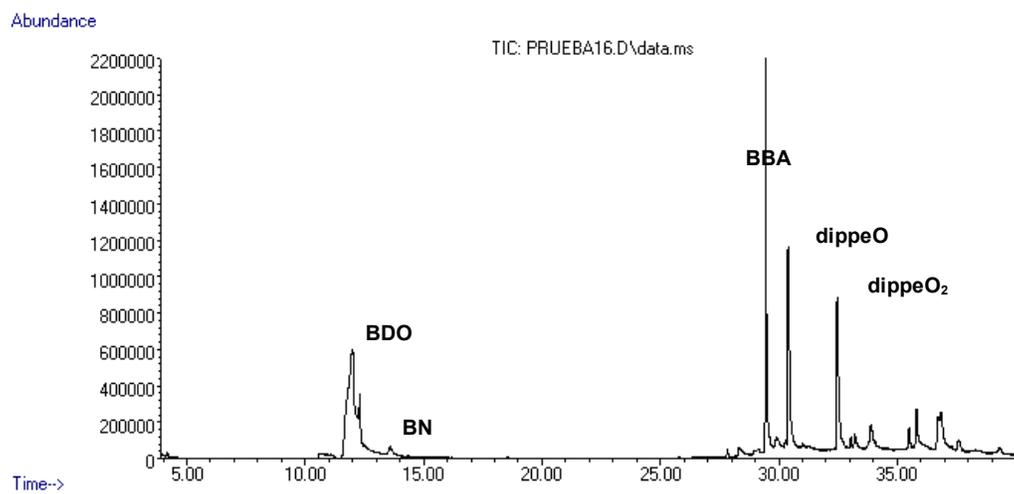
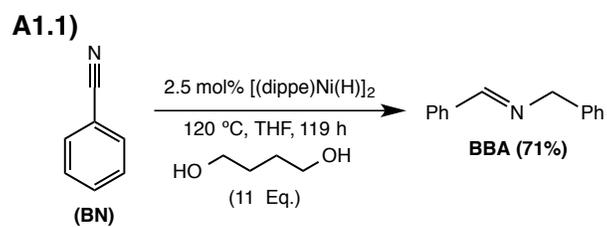
- 
- <sup>66</sup> Castellanos-Blanco, N.; Flores-Álamo, M.; García, J. J. Tandem Hydrogenation and Condensation of Fluorinated  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketones with Primary Amines, Catalyzed by Nickel. *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 15653-15663.
- <sup>67</sup> Reyes-Sánchez, A.; Cañavera-Buevas, F.; Barrios-Francisco, R.; Cifuentes-Vaca, O. L.; Flores-Álamo, M.; García, J. J. Nickel-Catalyzed Transfer Semihydrogenation of Aromatic Alkynes Using Amines as Hydrogen Donors. *Organometallics* **2011**, *30*, 3340-3345.
- <sup>68</sup> Shvo, Y.; Blum, Y.; Reshef, D.; Menzin, M. Catalytic Oxidative Coupling of Diols by  $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ . *J. Organomet. Chem.* **1982**, *226*, C21-C24.
- <sup>69</sup> Steiner, T. The Hydrogen Bond in the Solid State. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 48-76.
- <sup>70</sup> Knapp, S. M. M.; Sherbow, T. J.; Yelle, R. B.; Juliette, J. J.; Tyler, D. R. Catalytic Nitrile Hydration with  $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})\text{Cl}_2(\text{PR}_2\text{R}')]$  Complexes: Secondary Coordination Sphere Effects with Phosphine Oxide and Phosphinite Ligands. *Organometallics* **2013**, *32*, 3744-3752.
- <sup>71</sup> Fulmer, G. R.; Miller, A. J. M.; Sherden, N. H.; Gottlieb, H. E.; Nudelman, A.; Stoltz, B. M.; Bercaw, J. E.; Goldberg, K. I. NMR Chemical Shifts of Trace Impurities: Common Laboratory Solvents, Organics, and Gases in Deuterated Solvents Relevant to the Organometallic Chemist. *Organometallics* **2010**, *29*, 2176-2179.

# Anexo

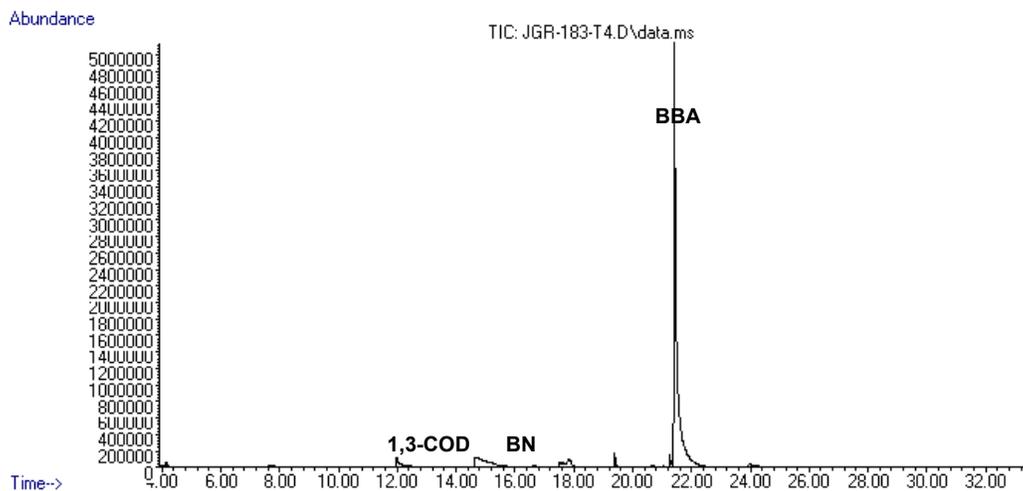
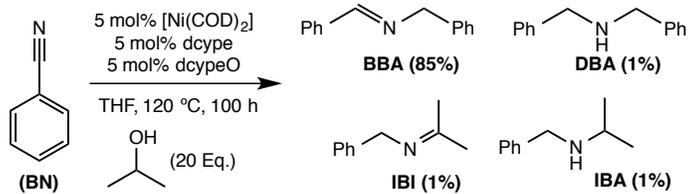
## Tabla de contenido

<b>A1</b>	Cromatogramas de experimentos selectos
<b>A2</b>	Espectros de Masas
<b>A3</b>	Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

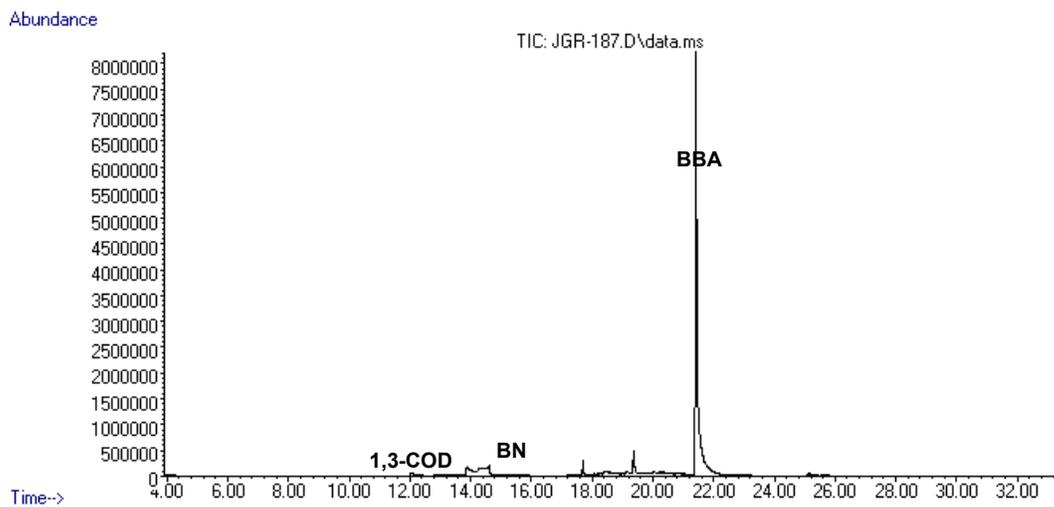
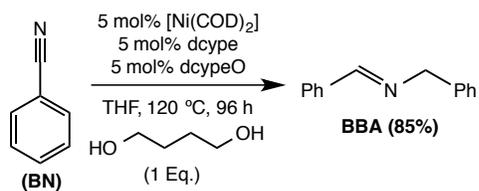
## A1. Cromatogramas de experimentos selectos



**A1.2)**

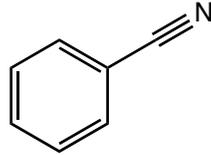


**A1.3)**

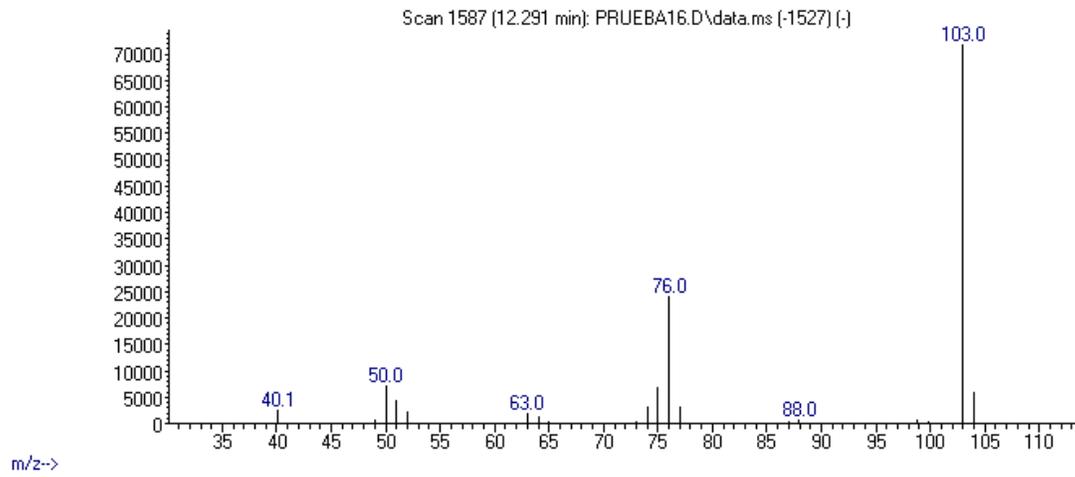


## A2. Espectros de masas

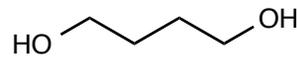
### A2.1) Benzonitrilo



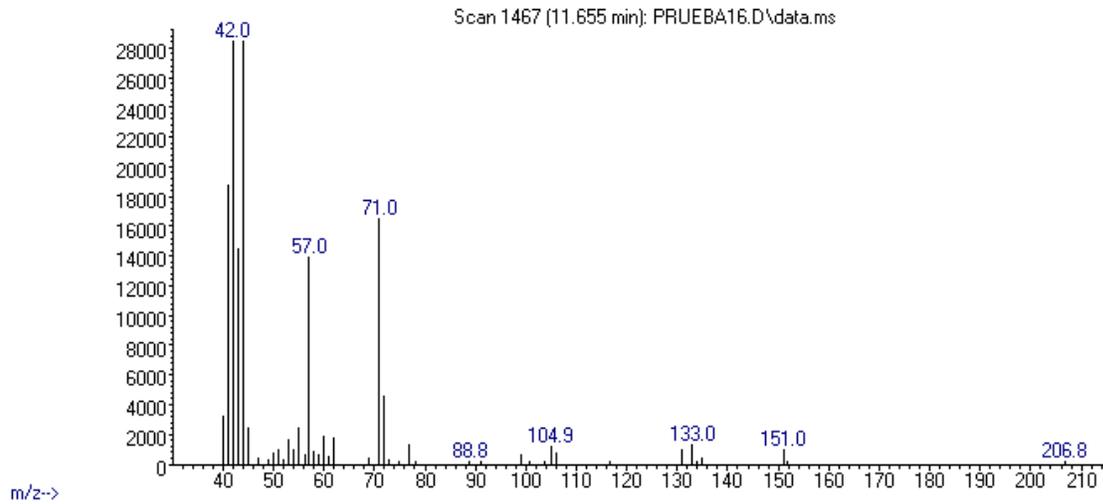
Abundance



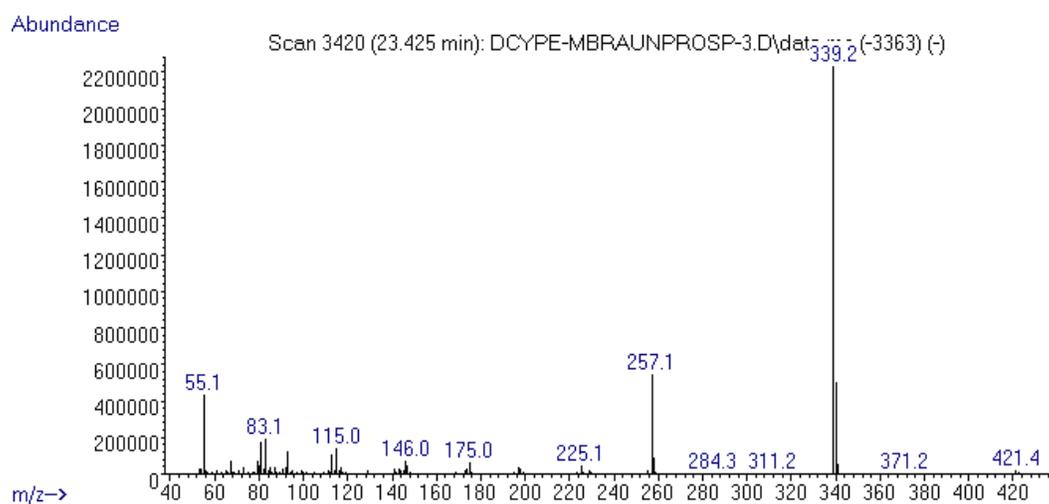
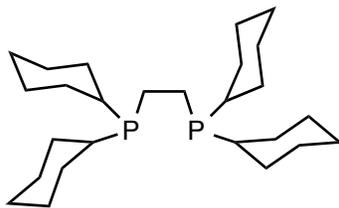
### A2.2) 1,4-Butanodiol



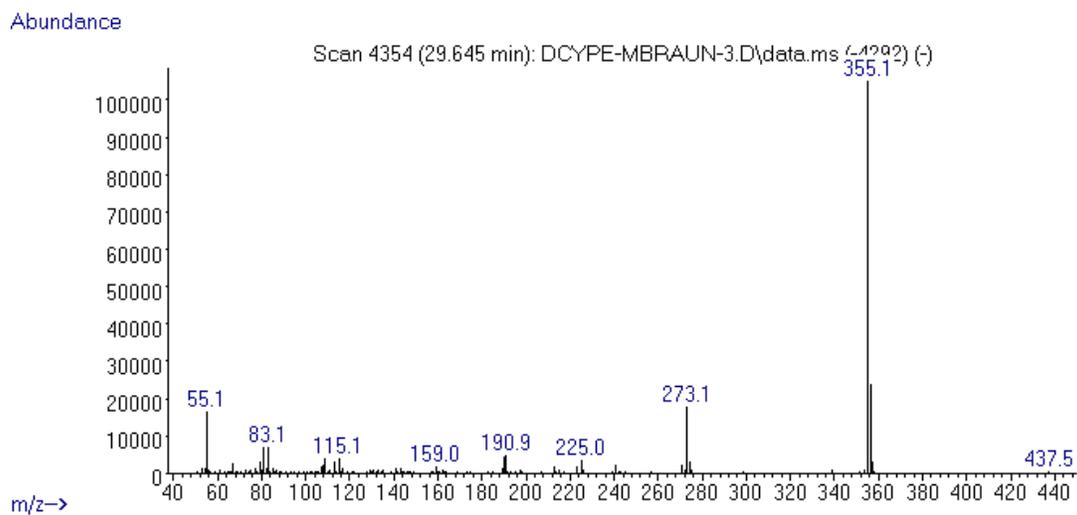
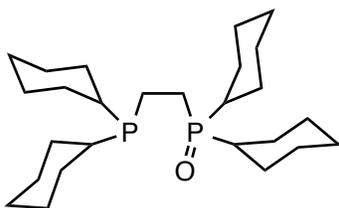
Abundance



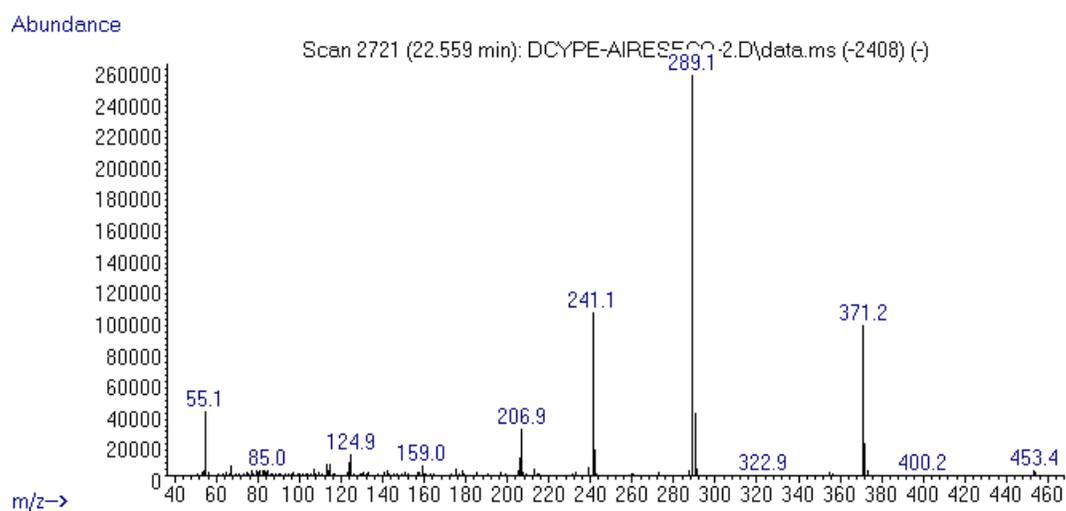
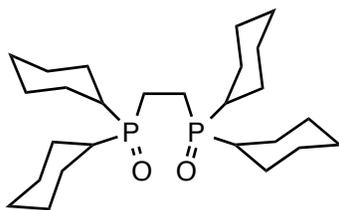
### A2.3) 1,2-Bis(diciclohexilfosfino)etano



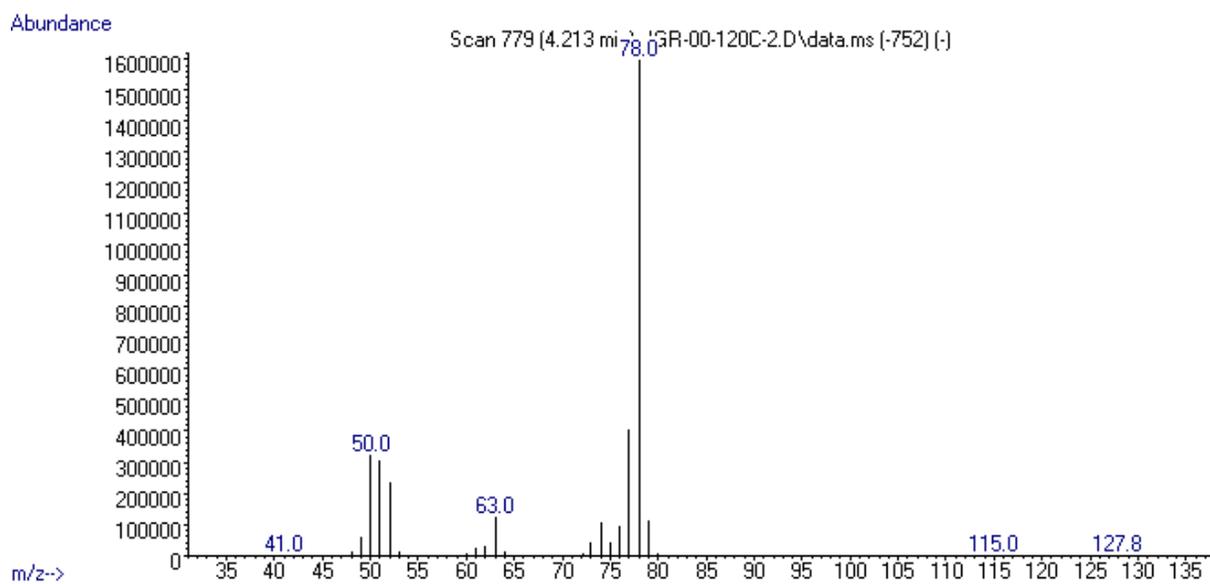
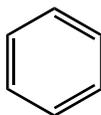
### A2.4) Monóxido de 1,2-Bis(diciclohexilfosfino)etano



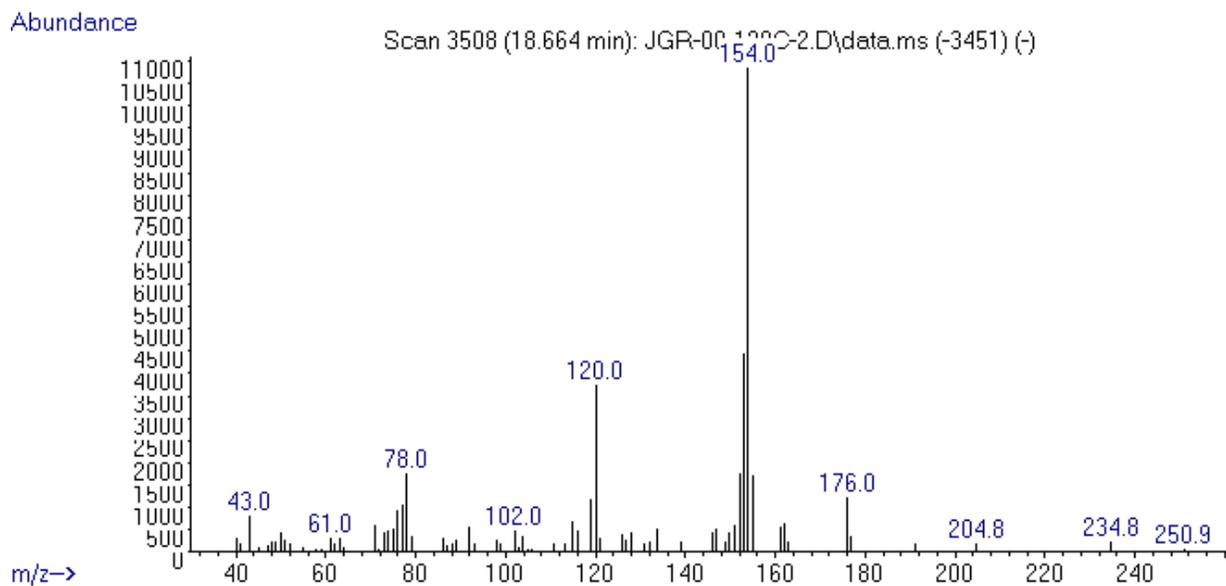
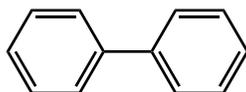
## A2.5) Dióxido de 1,2-Bis(diciclohexilfosfino)etano



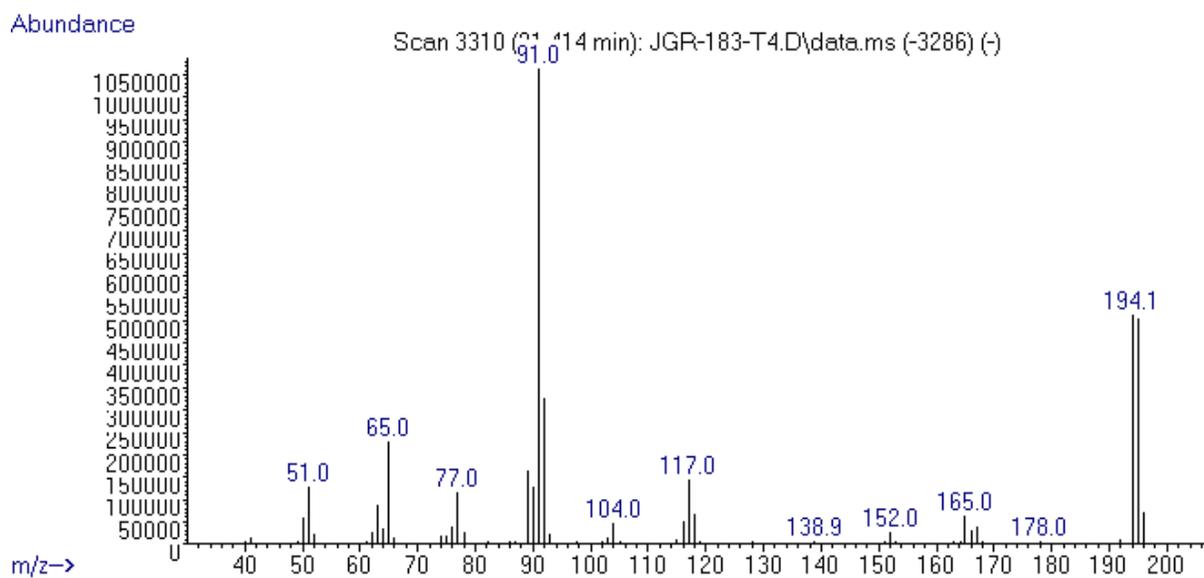
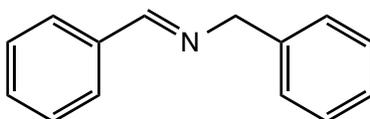
## A2.6) Benceno



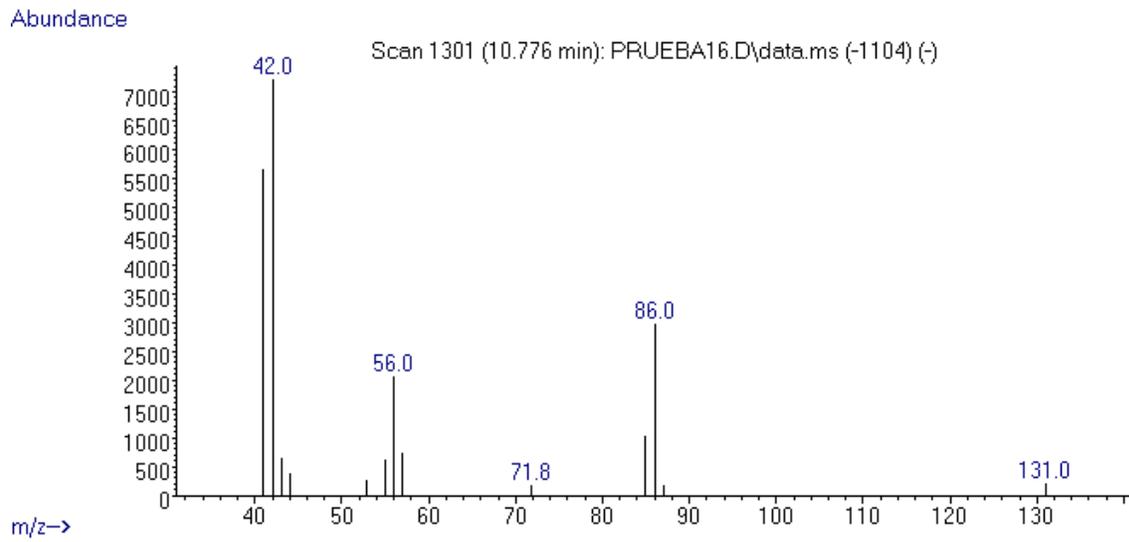
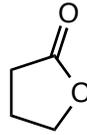
## A2.7) Bifenilo



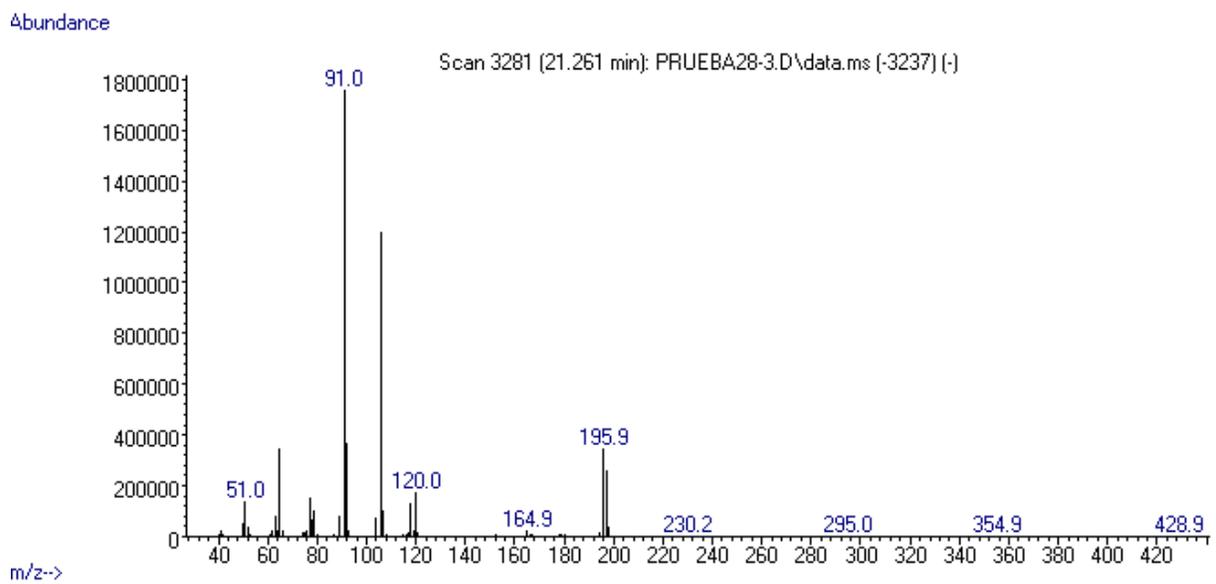
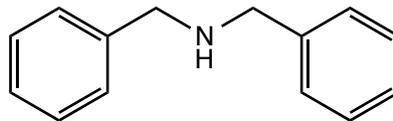
## A2.8) N-Bencilidenbencilamina



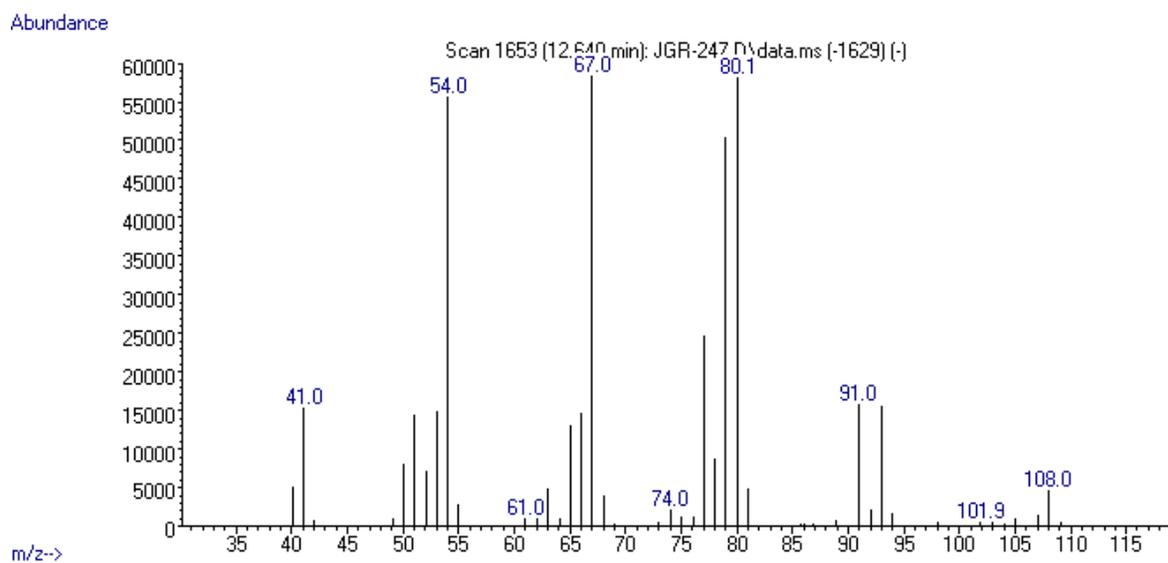
## A2.9) $\gamma$ -Butirolactona



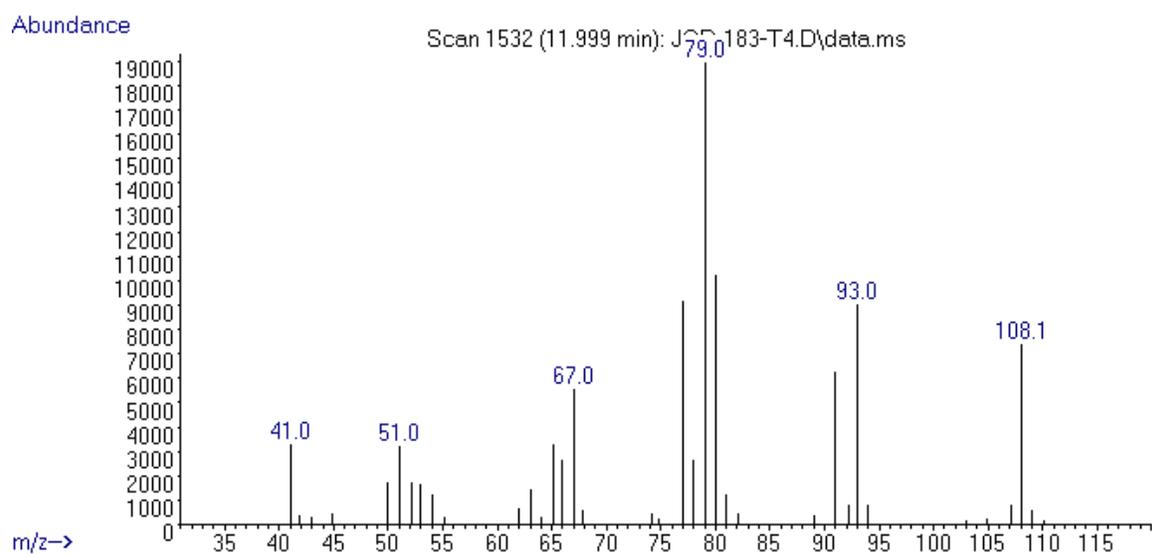
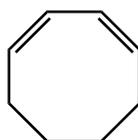
## A2.10) *N,N*-Dibencilamina



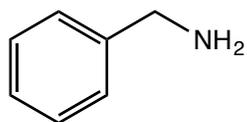
### A2.11) 1,5-ciclooctadieno



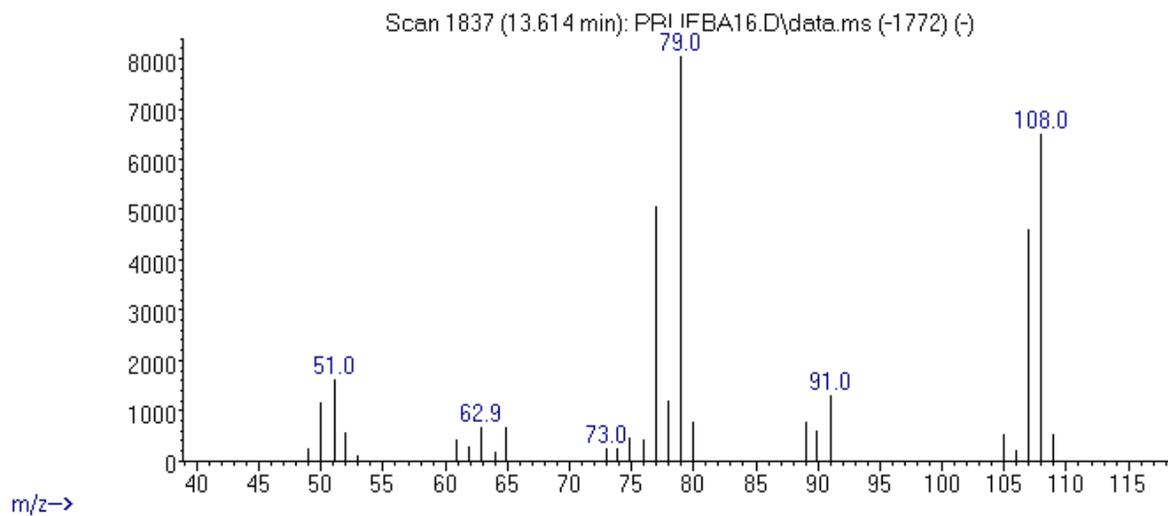
### A2.12) 1,3-ciclooctadieno



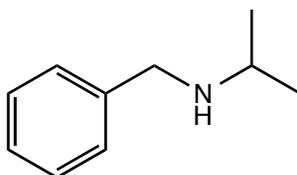
### A2.13) Bencilamina



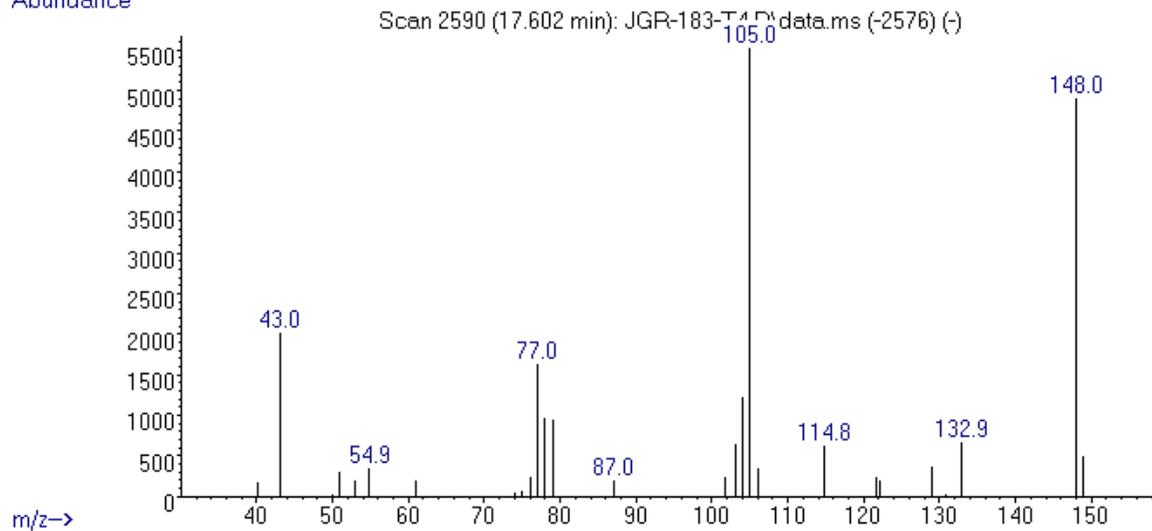
Abundance



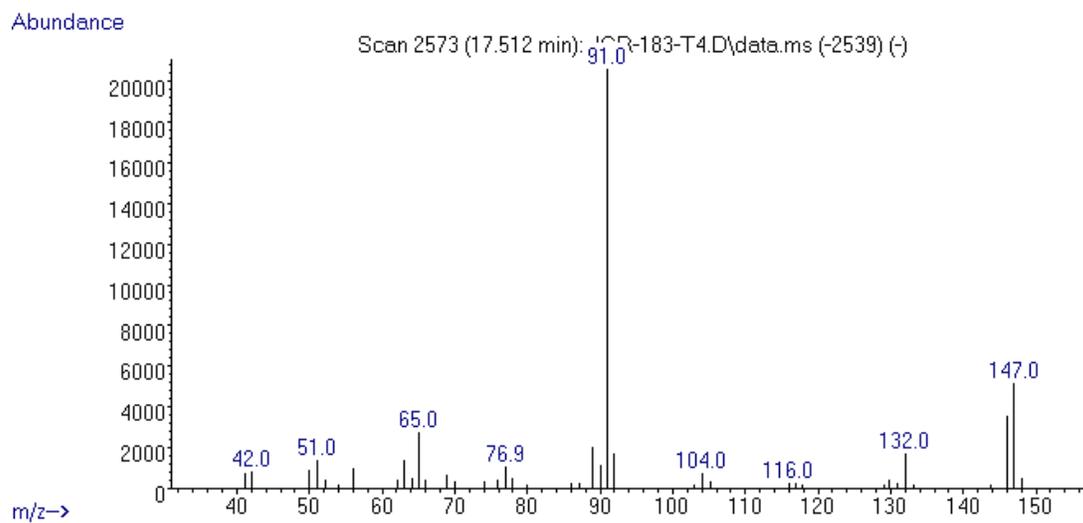
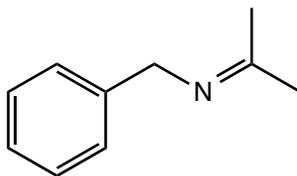
### A2.14) N-isopropilbencilamina



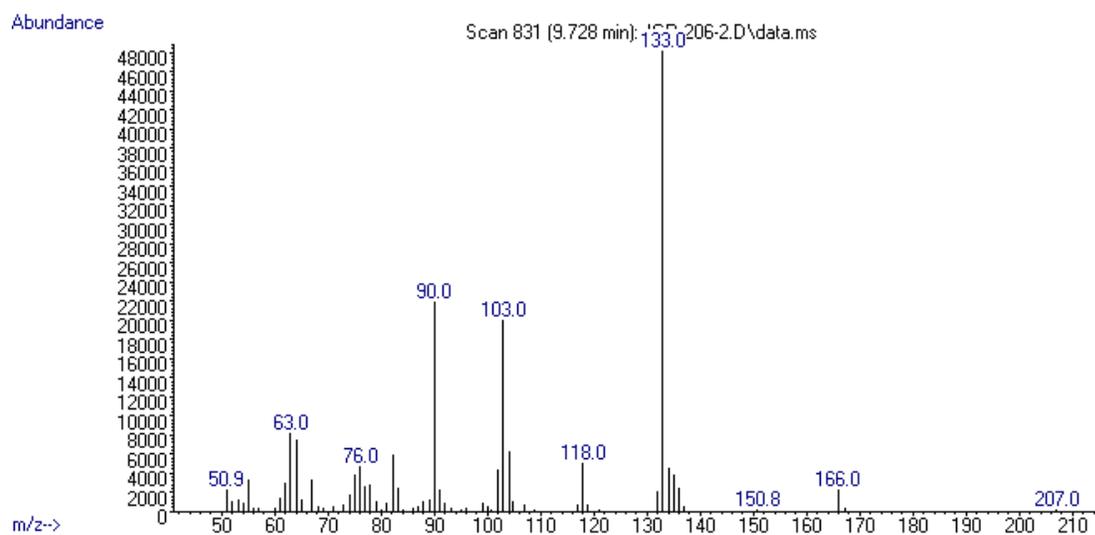
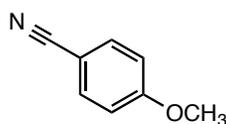
Abundance



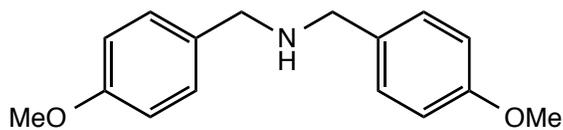
### A2.15) *N*-isopropilidenbencilamina



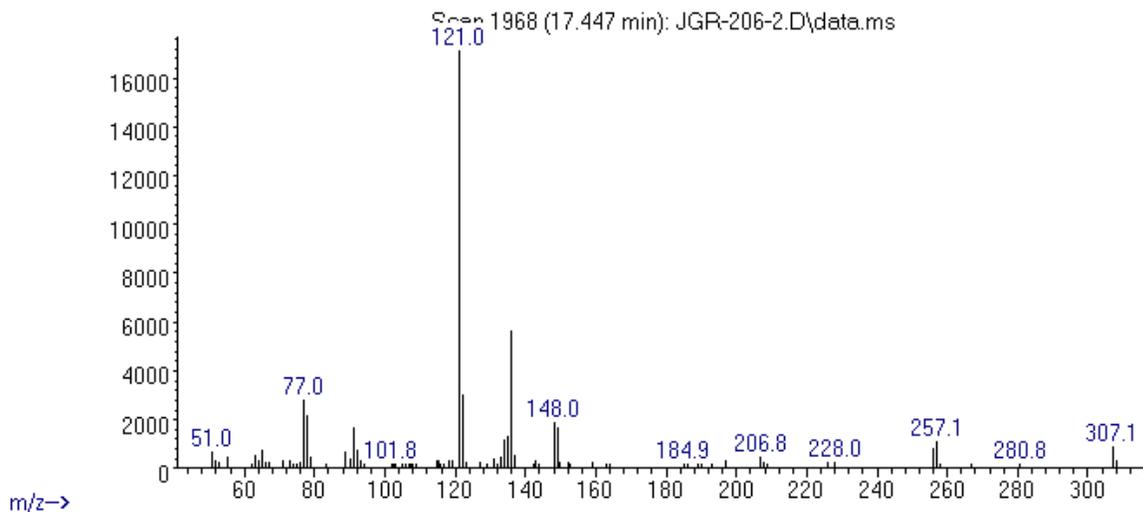
### A2.16) 4-Metoxibenzonitrilo



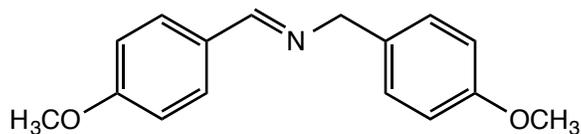
### A2.17) Bis(4-metoxibencil)amina



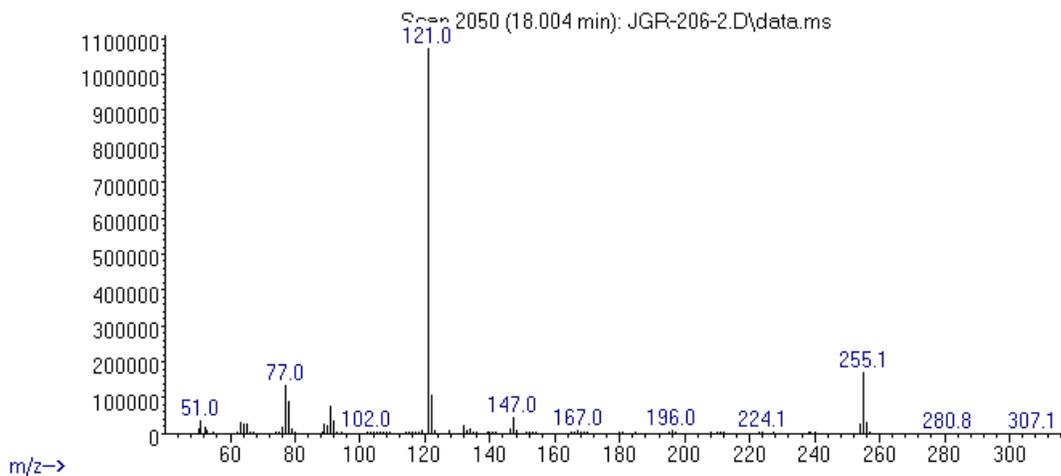
Abundance



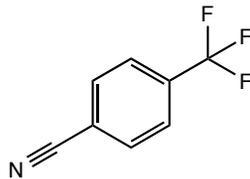
### A2.18) Bis-(4-metoksi)bencilimina



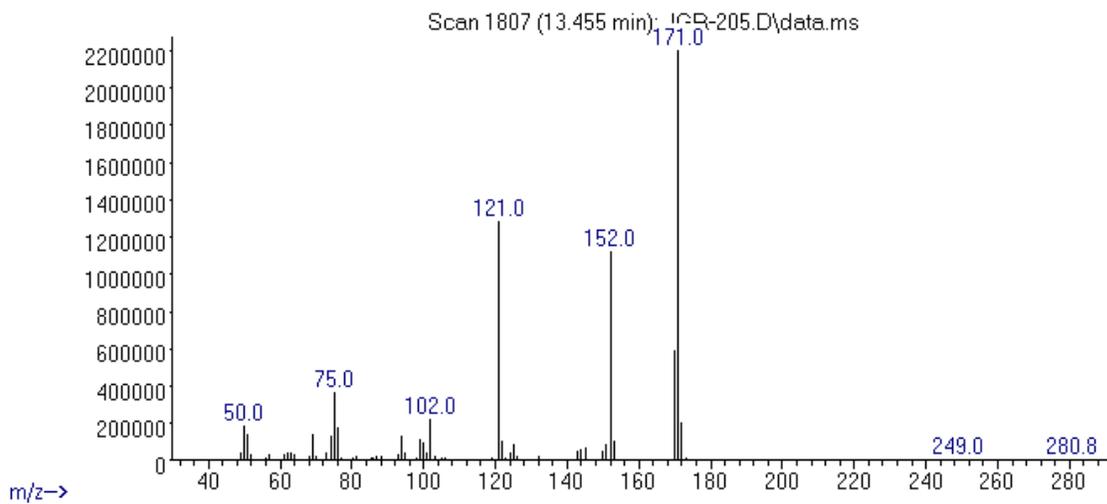
Abundance



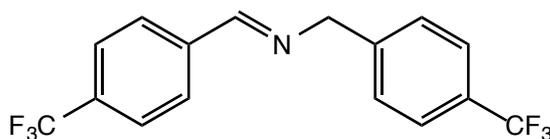
### A2.19) 4-Trifluorometilbenzonitrilo



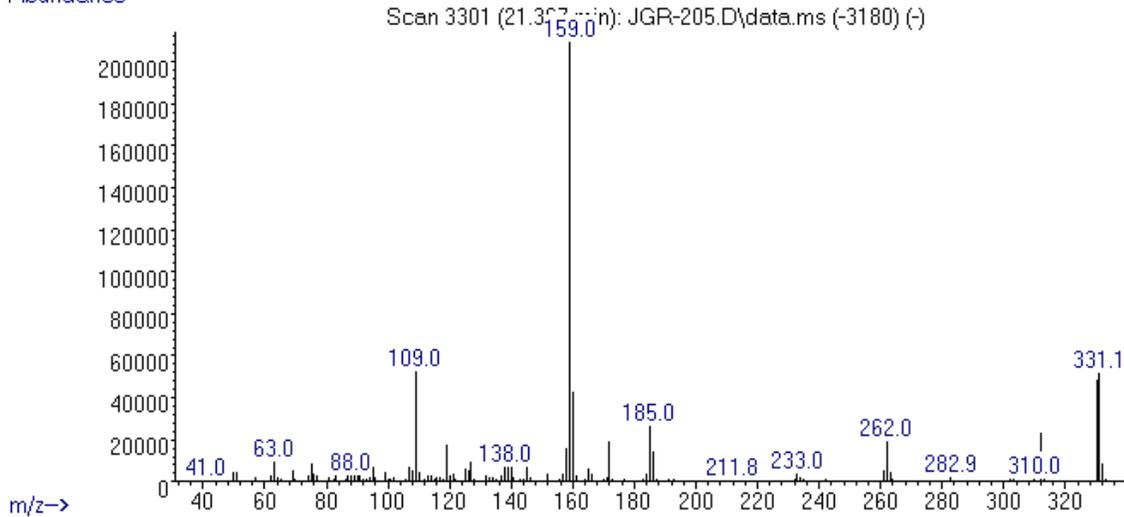
Abundance



### A2.20) Bis-(4-trifluorometil)benzilimina



Abundance



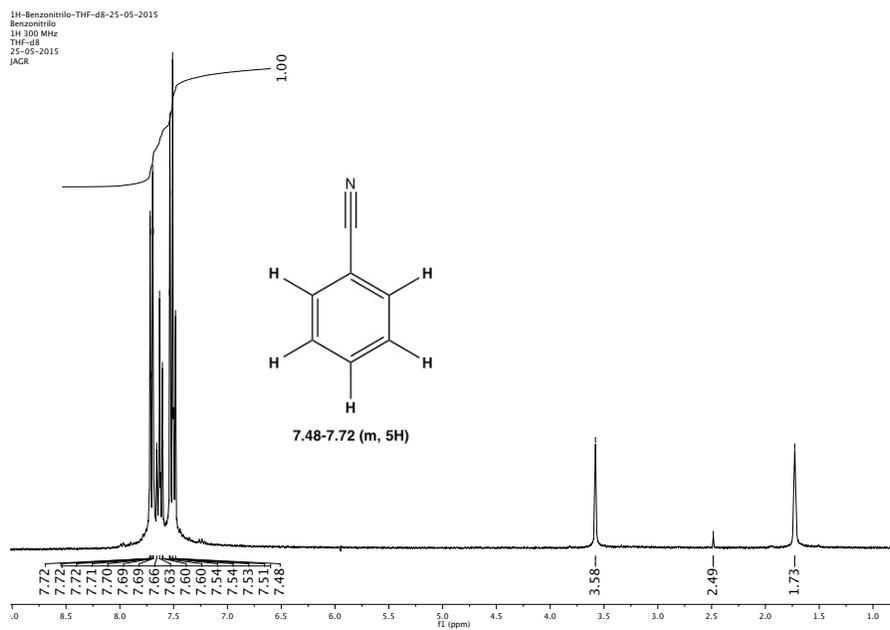
### A3. Espectros de RMN $^1\text{H}$ y $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$

---

#### Notas aclaratorias

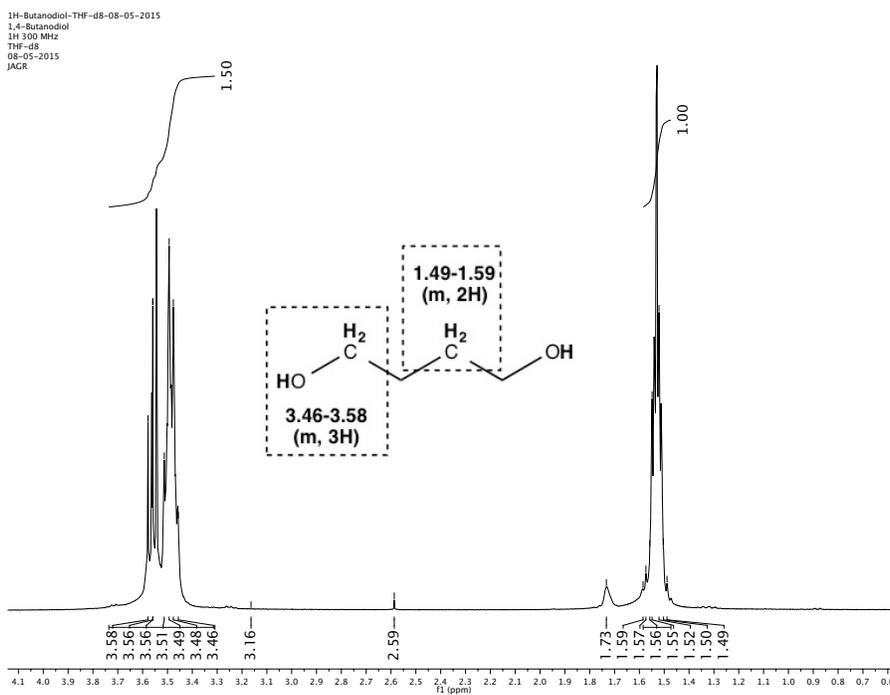
1. Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  se referenciaron con las señales residuales del disolvente. Para THF- $d_8$  aparecen en 3.58 ppm (1) y 1.72 ppm (1), y la humedad aparece en 2.46 ppm (bs). Para  $\text{D}_2\text{O}$ , la señal residual del disolvente aparece en 4.79 ppm (bs), y para  $\text{CDCl}_3$  en 7.26 ppm (1).
2. En los espectros de RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  la referencia externa es  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (ac) al 85%.
3. El valor de las integrales en la asignación de los espectros se redondeó al entero más cercano.
4. Para los espectros apilados se normalizó la intensidad de manera que éstos pudieran ser comparables.

### A3.1) Benzonitrilo (BN)



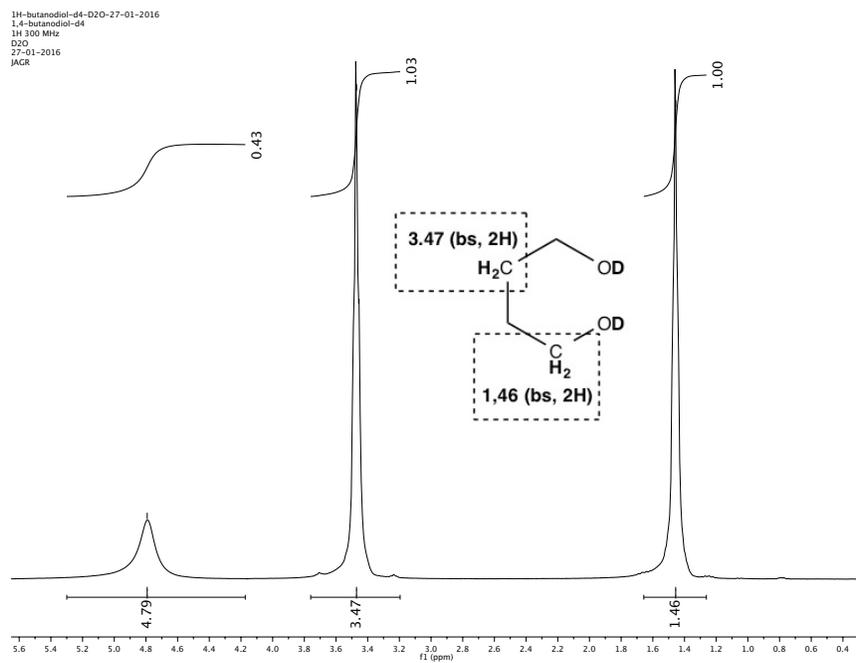
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, THF- $d_8$ ,  $\delta$ /ppm)

### A3.2) 1,4-Butanodiol (BDO)



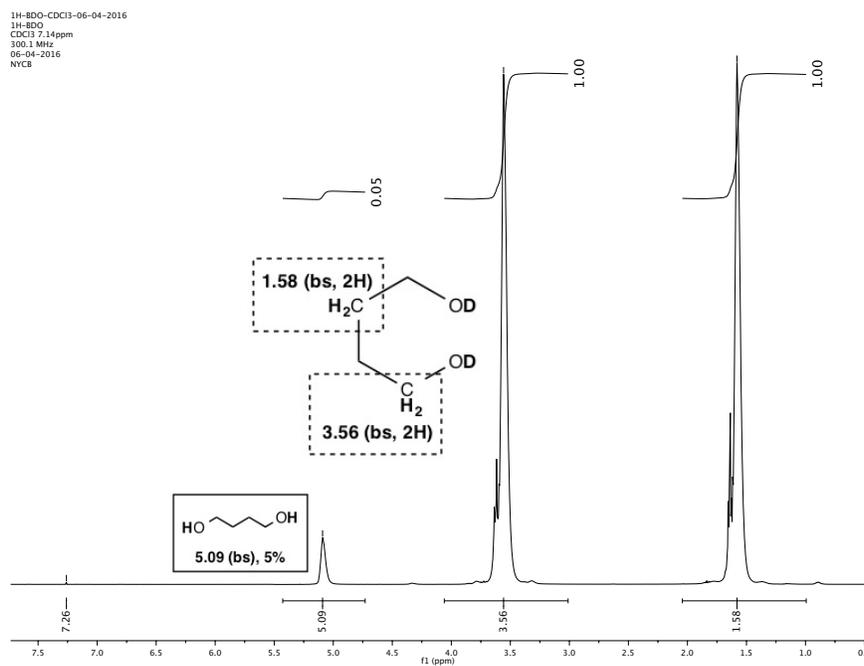
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, THF- $d_8$ ,  $\delta$ /ppm)

### A3.3) 1,4-Butanodiol- $d_2$ (BDO- $d_2$ )



RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O, δ/ppm). La señal en 4.79 es H<sub>2</sub>O (bs, 1H).

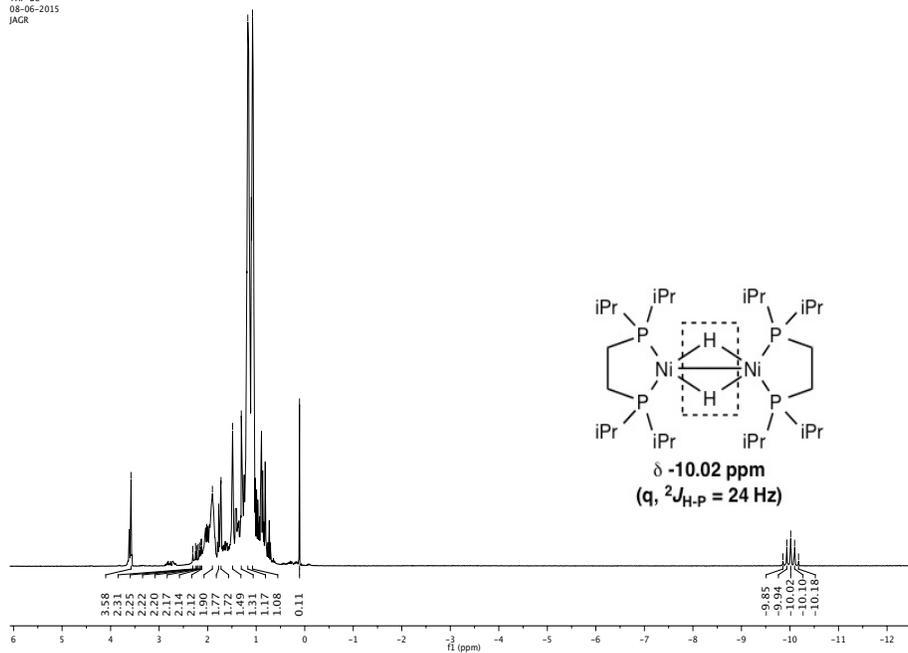
### A3.4) 1,4-Butanodiol- $d_2$ (BDO- $d_2$ )



RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ/ppm)

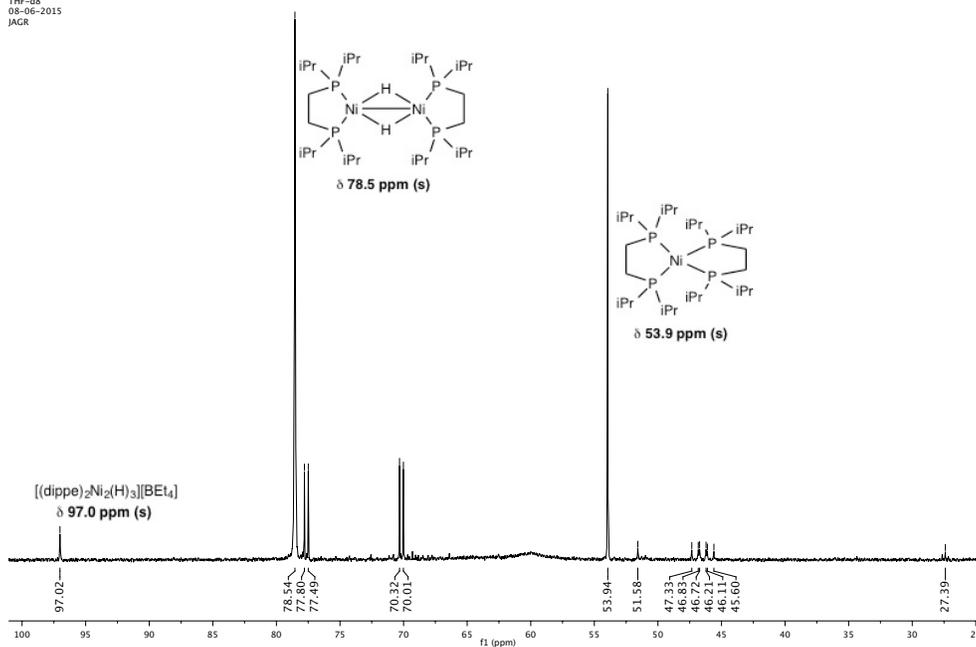
### A3.5) [(dippe)Ni(H)]<sub>2</sub> (**1**)

1H-Dimero-THF-d8-08-06-2015  
Dimero  
1H 300 MHz  
THF-d8  
08-06-2015  
JAGR



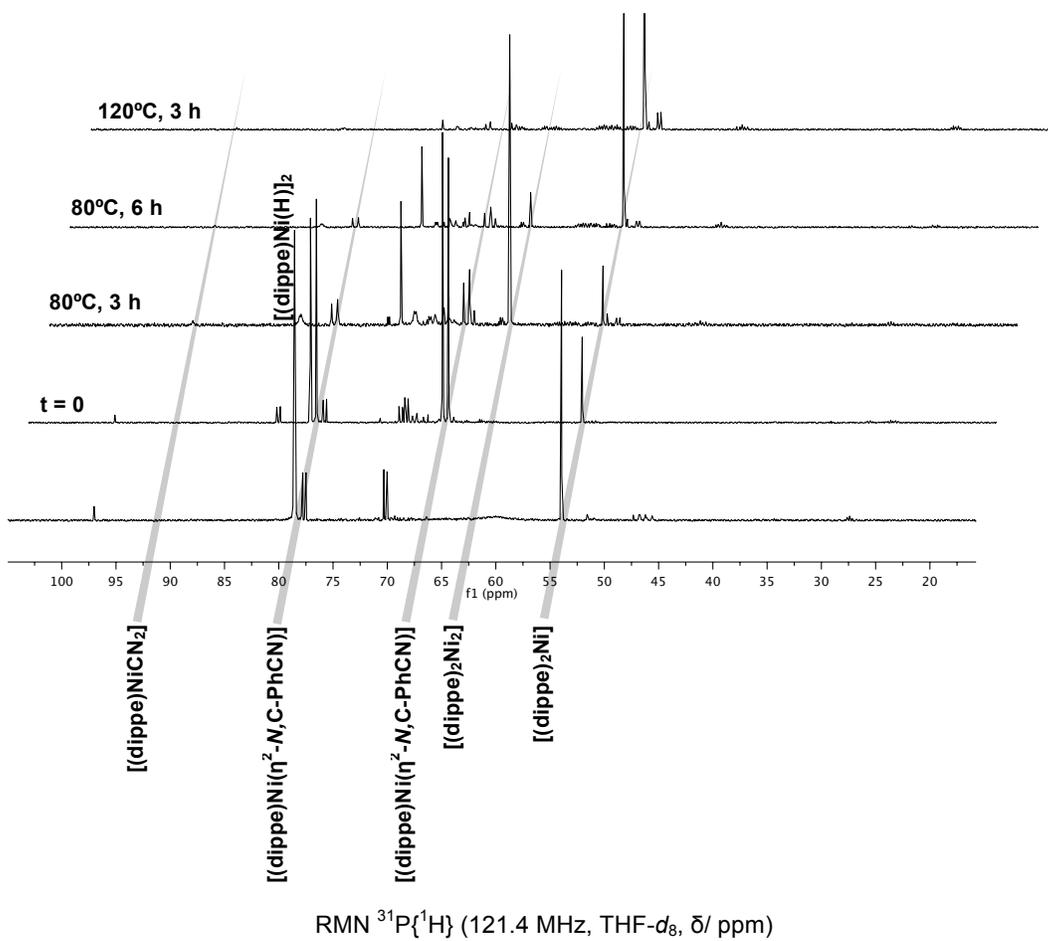
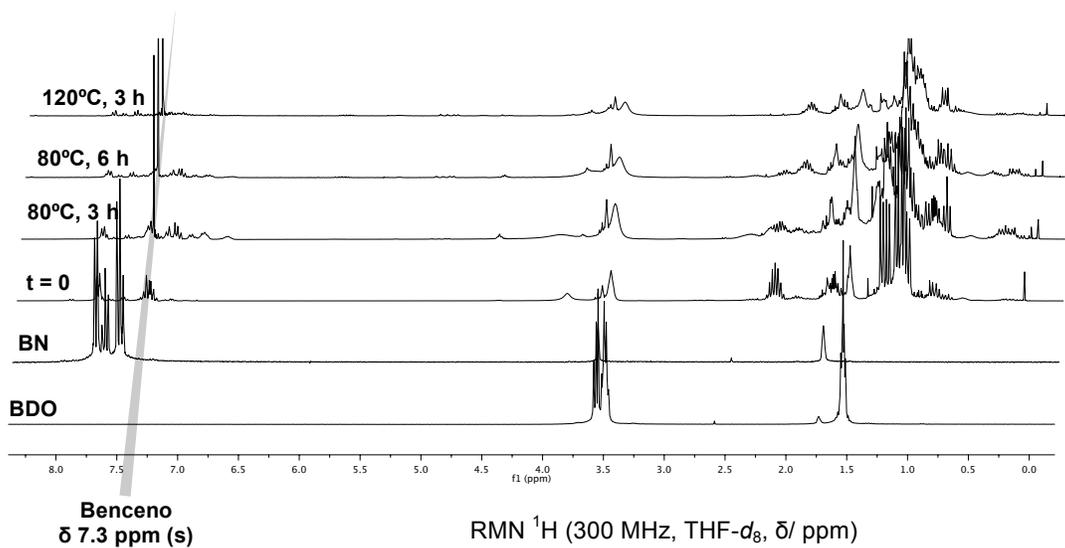
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, THF-d<sub>8</sub>,  $\delta$ /ppm)

31P-Dimero-THF-d8-08-06-2015  
Dimero  
31P 121.3 MHz  
THF-d8  
08-06-2015  
JAGR



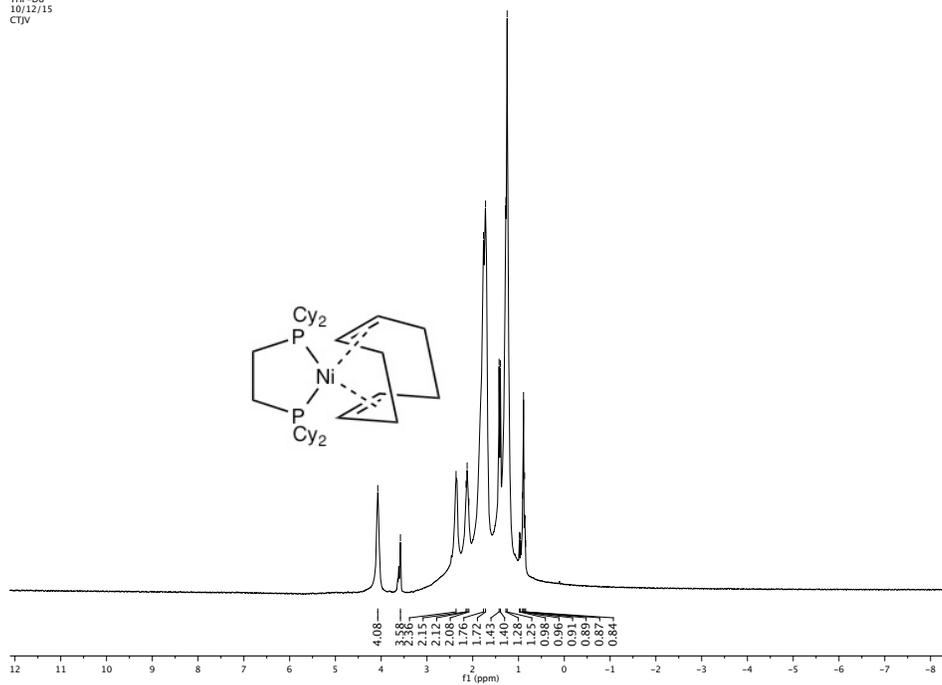
RMN <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} (121.4 MHz, THF-d<sub>8</sub>,  $\delta$ /ppm)

**A3.6) Reactividad de BN y BDO con  $[(\text{dippe})\text{Ni}(\text{H})]_2$  a nivel estequiométrico.**



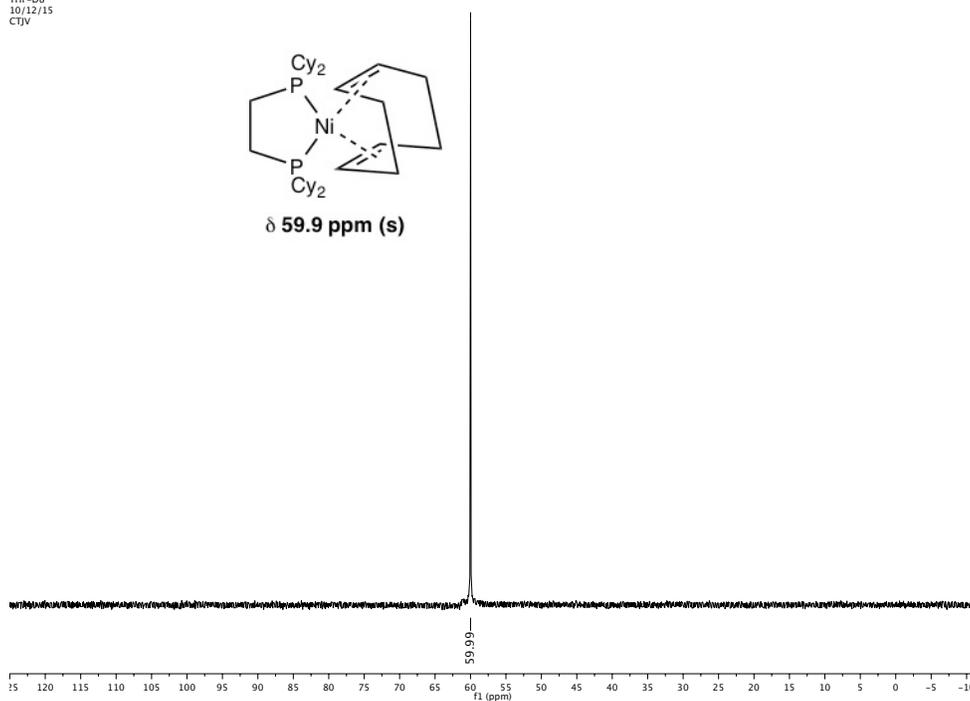
### A3.7 [(dcype)Ni(COD)] (11)

1H-JGR-225-THF-d8-10-12-2015  
JRG-225  
1H 300MHz  
THF-d8  
10/12/15  
CTJV



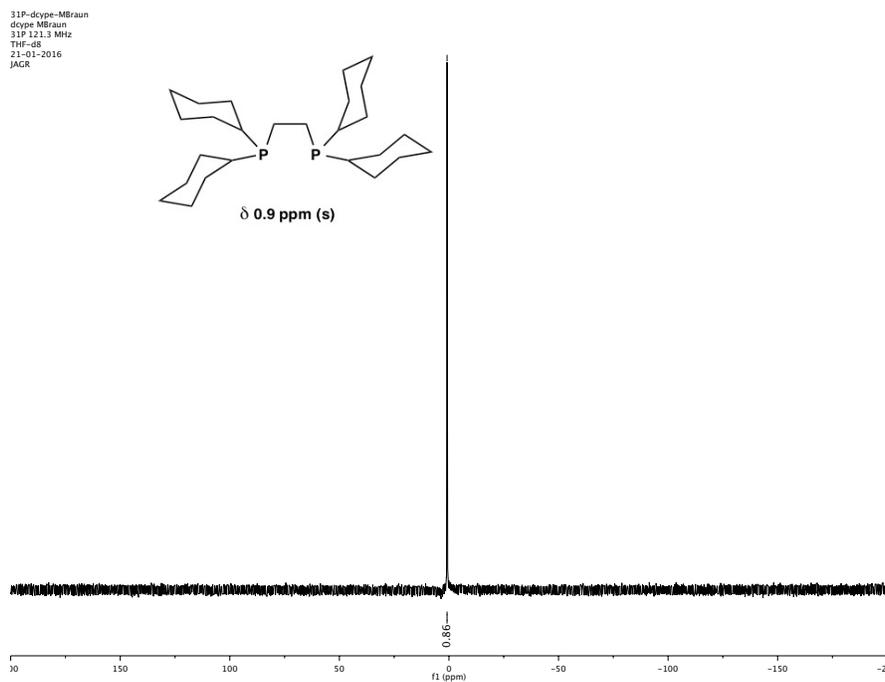
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, THF-d<sub>8</sub>, δ/ ppm)

31P-JGR-225-THF-d8-10-12-2015  
JRG-225  
31P 121.3MHz  
THF-d8  
10/12/15  
CTJV



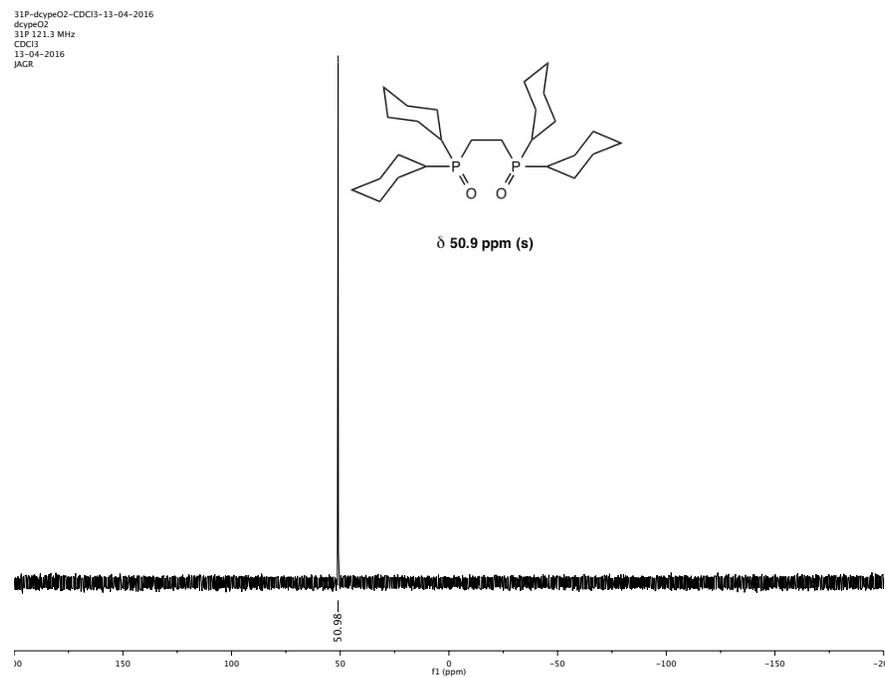
RMN <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} (121.4 MHz, THF-d<sub>8</sub>, δ/ ppm)

### A3.8) 1,2-bis(diciclohexilfosfino)etano (**dcype**)



RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (121.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ / ppm)

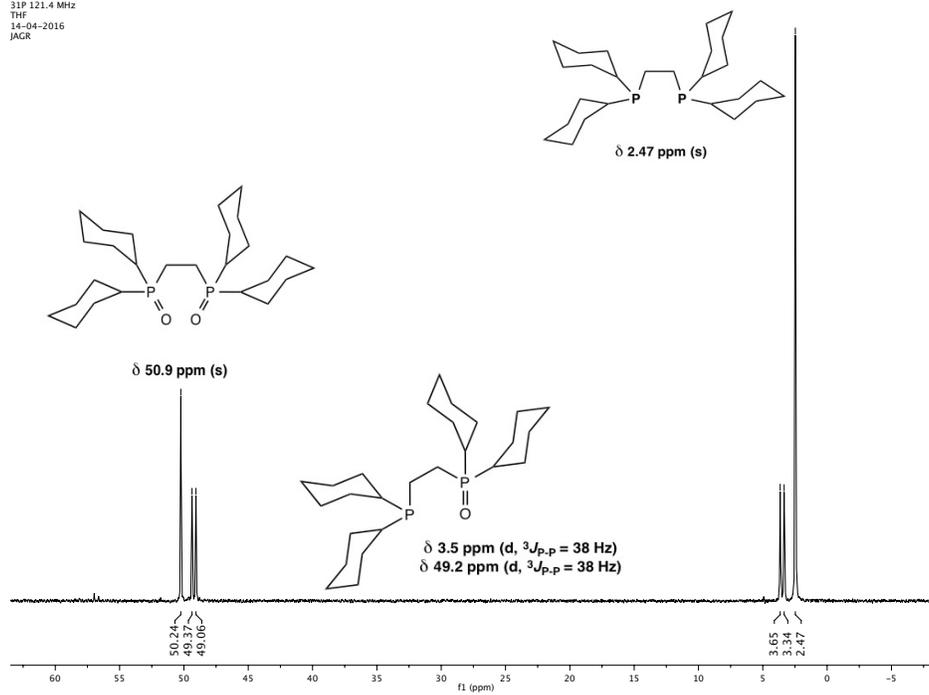
### A3.9) Dióxido de 1,2-bis(diciclohexilfosfino)etano (**dcypeO<sub>2</sub>**)



RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (121.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ / ppm)

### A3.10) Mezcla dcype/dcypeO

31P-dcypeO-THF-14-04-2016  
dcypeO  
31P 121.4 MHz  
THF  
14-04-2016  
JAGR



RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (121.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ / ppm)