



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

REACTIVIDAD DE CETONAS
EN PROCESOS DE HIDROGENACIÓN POR TRANSFERENCIA
CON COMPLEJOS DE NIQUEL

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTORA EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. NAHURY YAMILE CASTELLANOS BLANCO

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

Facultad de Química, enero de 2017

CIUDAD DE MÉXICO



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO

Presidente	Dr. Hugo Torrens Miguel	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dra. Verónica García Montalvo	Instituto de Química, UNAM
Vocal	Dr. José Ivan Castillo Pérez	Instituto de Química, UNAM
Vocal	Dra. Susana Porcel García	Instituto de Química, UNAM
Secretario	Dr. Diego Solís Ibarra	Instituto de Investigaciones de Materiales, UNAM

Sitio donde se realizó el trabajo de tesis: Laboratorio 304, Edificio B, 3er piso, Departamento de Química Inorgánica y Nuclear, Facultad de Química, UNAM.

Sustentante: M. en C. Nahury Yamile Castellanos Blanco

Tutor: Dr. Juventino J. García Alejandre



C.P. AGUSTIN MERCADO
Director de Certificación y Control Documental
DGAE

Presente

Me es grato informar que el Comité Académico, en su sesión del 12 de septiembre del 2016, autorizó a la alumna **NAHURY YAMILE CASTELLANOS BLANCO**, con número de cuenta 510450294, presentar examen para optar por el Grado de Doctora en Ciencias, quien defenderá la tesis "**Reactividad de cetonas en procesos de hidrogenación por transferencia con complejos de níquel**", realizada bajo la tutela del Dr. Juventino José García Alejandre.

Presidente	Dr. Hugo Torrens Miquel	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dra. Verónica García Montalvo	Instituto de Química, UNAM
Vocal	Dr. José Ivan Castillo Pérez	Instituto de Química, UNAM
Vocal	Dra. Susana Porcel García	Instituto de Química, UNAM
Secretario	Dr. Diego Solís Ibarra	Instituto de Investigaciones de Materiales, UNAM

Nota: Los sinodales deberán haber entregado al alumno y al tutor principal los comentarios escritos de la revisión, en un plazo máximo de 20 días hábiles. De ser el caso, el alumno deberá hacer las correcciones señaladas por los sinodales en un plazo no mayor a 10 días hábiles. Si los sinodales están de acuerdo o no con las correcciones, deberán emitir su voto aprobatorio o no aprobatorio, en un plazo máximo de 10 días hábiles.

Sin otro particular de momento, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 12 de septiembre de 2016.
A t e n t a m e n t e.

DRA. ADELA RODRÍGUEZ ROMERO
Coordinadora del Programa

c.c.p. Integrantes del Jurado
Interesado
Expediente
Sección Escolar de la Coordinación de Posgrados, Facultad de Química

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y a su Facultad de Química, por brindarme la posibilidad de acceder a su riqueza académica y cultural la cual ha sido parte importante en mi formación.

Al Dr. Juventino García por permitirme hacer parte de su grupo de investigación, por su valiosa asesoría y por contribuir a través de sus enseñanzas y experiencia al desarrollo de este trabajo de doctorado.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada (número de becario 235570) así como por el apoyo económico de los proyectos PAPIIT-DGAPA-UNAM (IN-202516) y CONACyT (178265).

Al posgrado en Ciencias Químicas de la UNAM, por el apoyo económico al asistir al “251st American Chemical Society National Meeting & Exposition: Computers in Chemistry” en San Diego, California.

A los miembros del Comité Tutor, el Dr. Ivan Castillo Pérez y el Dr. Ronan Le Lagadec, por sus comentarios durante el desarrollo de este trabajo.

Al jurado asignado para la revisión de esta tesis: Dr. Hugo Torrens, Dra. Verónica García, Dr. Ivan Castillo, Dra. Susana Porcel y al Dr. Diego Solís.

A la Dra. Alma Arévalo, por su apoyo y asesoría técnica en el desarrollo de este trabajo.

Al personal técnico de la USAI-FQ: Q. Georgina Duarte (Espectrometría de Masas), Dr. Marcos Flores Álamo (Difracción de Rayos X) y M. en C. Rosa Isela del Villar (Resonancia Magnética Nuclear).

A los compañeros del laboratorio 304: M. en C. Elia Islas, M. en C. Jorge Garduño, Q. Tamara Jurado, Q. Raymundo Esquer, Q. Rubén Gutiérrez, Q. Alonso García, Q. Diego Roa, Q. Javier Pérez, Cesar Gómez, Alfredo Rodríguez, por tener el gusto de compartir y aprender con cada uno de ustedes.

Dedicada a:

Mis padres: Mercedes Blanco e Israel Castellanos

Mis hermanos: Magda y Carlos

Mi sobrina: Laurent Sofía

Gracias por su amor y confianza

PUBLICACIONES:

- Castellanos-Blanco, N.; Flores-Alamo, M.; García, J. J. *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 15653-15663.
- Castellanos-Blanco, N.; Arévalo, A.; García, J. J. *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 13604-13614.

EVENTOS ACADÉMICOS:

- 5th LATIN AMERICAN SYMPOSIUM ON COORDINATION AND ORGANOMETALLIC CHEMISTRY (5° SILQCOM). “Tandem Hydrogenation and Condensation of Fluorinated α,β -Unsaturated Ketones With Primary Amines, Catalyzed by Nickel”. Poster Session: 20/10/2015. Angra dos Reis, RJ – Brasil.
- X SIMPOSIO INTERNACIONAL: INVESTIGACIÓN QUÍMICA EN LA FRONTERA. “An Efficient Nickel-Catalyzed Transfer Hydrogenation of Ketones Using Ethanol as Solvent and Hydrogen Donor”. Poster Session: 18/11/2015. (*Reconocimiento 2do lugar: Cartel*). Instituto Tecnológico de Tijuana - Campus Otay.
- 251st AMERICAN CHEMICAL SOCIETY NATIONAL MEETING & EXPOSITION: COMPUTERS IN CHEMISTRY. “Nickel-Catalyzed Transfer Hydrogenation of Ketones Using Ethanol as Solvent and Hydrogen Donor”. 15/03/2016. San Diego, California.

INDICE

	ABREVIATURAS	1
1.	RESUMEN	3
	SUMMARY	5
2.	INTRODUCCIÓN	7
3.	ANTECEDENTES	11
3.1	Compuestos carbonílicos como bloque de construcción en síntesis química	12
3.2	Estructura y propiedades de las cetonas	16
3.2.1	Monocetonas	17
3.2.2	Cetonas α,β -insaturadas	19
3.3	Reacciones de compuestos carbonílicos con reactivos organometálicos	21
3.3.1	Interacción de monocetonas y cetonas α,β -insaturadas con centros metálicos	21
3.3.2	Interacción de cetonas con complejos de níquel	26
3.4	Hidrogenación catalítica de cetonas	31
3.4.1	Hidrogenación de cetonas α,β -insaturadas y monocetonas empleando dihidrógeno	32
3.4.2	Transferencia de hidrógeno de moléculas orgánicas para la reducción de cetonas	35
3.4.2.1	Aminas como moléculas donadoras de hidrógeno	39
3.4.2.2	Uso de alcoholes en la hidrogenación por transferencia de cetonas	41
3.4.2.3	Hidrogenación por transferencia de cetonas utilizando H ₂ O	42
3.4.2.4	Silanos como agentes de transferencia de hidrógeno	43
3.5	Empleo de complejos de Ni(0) en la activación y reducción de cetonas: Ejemplos selectos	44
4.	PLANTEAMIENTO	46
5.	OBJETIVOS	
5.1	GENERAL	49
5.2	ESPECÍFICOS	49
6.	HIPÓTESIS	50
7.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	52
7.1	Reactividad del complejo [(dippe)Ni(μ -H)] ₂ con enonas fluoradas	53
7.1.1	Caracterización de los complejos [{"(dippe)Ni"} _n (η^2 -C, C-enona)] (<i>n</i> = 1, 2)	55
7.1.2	Termólisis de los complejos [{"(dippe)Ni"} _n (η^2 -C, C-enona)] (<i>n</i> = 1, 2)	57

7.1.3	Reacción de hidrogenación catalítica de enonas fluoradas utilizando aminas como fuente de hidrógeno	61
7.1.4	Reacciones de optimización a nivel catalítico	63
7.1.5	Uso de otros sustratos	67
7.2.	Reacción de hidrogenación catalítica de acetofenona utilizando alcoholes como fuente de hidrógeno	72
7.2.1	Reacciones de optimización a nivel catalítico	74
7.2.2	Reactividad del sistema [Ni(COD) ₂] y el ligante auxiliar (dippe) frente a monocetonas	77
7.2.3	Síntesis de los complejos [Ni(P-P) ₂] y [(P-P)Ni(COD)] y su reactividad en la reducción de acetofenona	80
7.2.4	Uso de otros sustratos	83
7.2.5	Inducción asimétrica empleando ligantes quirales en la reducción de monocetonas	86
7.3	Hidrogenación catalítica de acetofenona empleando agua como fuente de hidrógeno	89
7.3.1	Hidrogenación catalítica de acetofenona empleando el sistema trietilsilano-agua	91
7.3.2	Reacciones de optimización a nivel catalítico	92
7.3.3	Uso de otros sustratos	100
8.	CONCLUSIONES	106
9.	SECCIÓN EXPERIMENTAL	109
10.	REFERENCIAS	129
11.	ANEXOS	142
12.	PUBLICACIONES	183
12.1	Tandem hydrogenation and condensation of fluorinated α,β -unsaturated ketones with primary amines, catalyzed by nickel	184
12.2	Nickel-catalyzed transfer hydrogenation of ketones using ethanol as a solvent and a hydrogen donor	195

ABREVIATURAS

AH	aceptor de hidrógeno
BA	bencilamina
BPE	del inglés, Bis-Phospholane Ethane
bpy	2,2'-bipiridina
CCDC	del inglés, Cambridge Crystallographic Data Center
CG-EM	cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
COD	1,5-ciclooctadieno
δ	desplazamiento químico en ppm
dba	dibencilidenacetona
dcype	1,2-bis(diciclohexilfosfino)etano
DFS	doble Focus Sector
DH	donador de hidrógeno
^{Ph} dppb	2,2-bis(difenilfosfino)-benzofenona
dippe	1,2-bis-(diisopropilfosfino)-etano
DMSO	dimetilsulfóxido
DPEphos	del inglés, bis-[2-(diphenylphosphino)phenyl]ether
dppe	1,2-bis-(difenilfosfino)-etano
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
dtbpe	1,2-bis-(diterbutilfosfino)-etano
equiv.	equivalentes
HPLC	del inglés, High Performance Liquid Chromatography
HT	hidrogenación por transferencia
IR	infrarrojo
<i>m/z</i>	relación masa/carga

2-MeTHF	2-metiltetrahidrofurano
MS-EI ⁺	del inglés, mass spectrometry-electron ionization
MS-FAB ⁺	del inglés, mass spectrometry- Fast atom bombardment
NiNPs	nanopartículas de níquel
ORTEP	del inglés, Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot
P(OPh) ₃	trifenilfosfito
pH	potencial de hidrógeno
PMePh ₂	metildifenilfosfina
PPh ₃	trifenilfosfina
q	señal cuádruple
RMN	resonancia magnética nuclear
s	singulete
SET	Single Electron Transfer
T	temperatura en °C
t	triplete
TBP	peróxido de diterbutilo
THF	tetrahidrofurano
TMEDA	N,N,N',N'-tetrametiletildiamina
TOF	del inglés, turnover frequency, frecuencia de ciclos catalíticos
TON	del inglés, turnover number, número total de moléculas de sustrato convertidas en moléculas de producto, que convierte el catalizador

RESUMEN

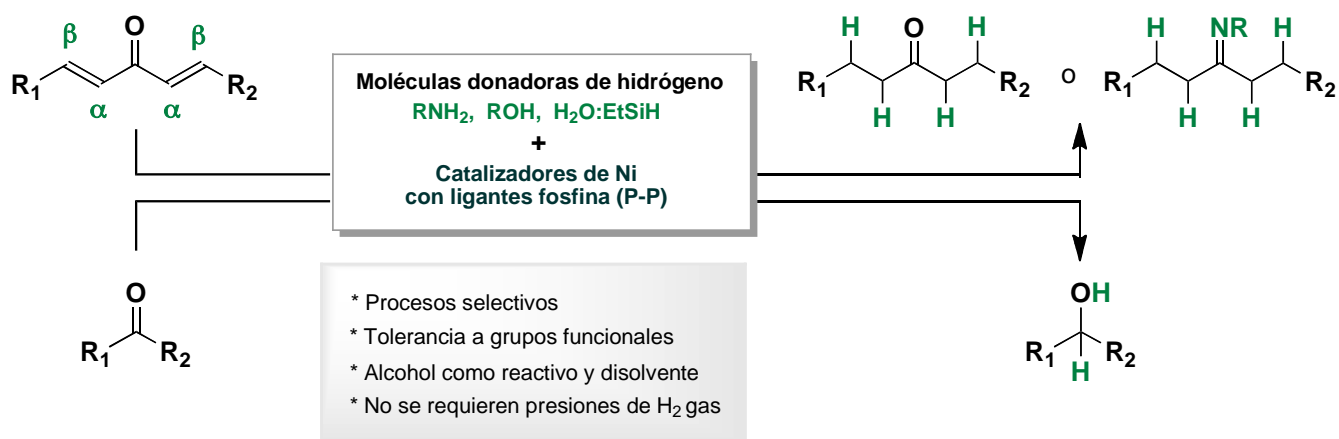
1. RESUMEN

En el presente trabajo se describe la reactividad de monocetonas, dicetonas y cetonas α,β -insaturadas frente a diferentes moléculas orgánicas como aminas primarias, alcoholes primarios, agua y trietilsilano (Et_3SiH), logrando la síntesis quimioselectiva de cetonas saturadas y alcoholes secundarios, usando complejos de níquel (0) como catalizadores de la reacción (**Esquema 1.1.**).

Se prepararon los complejos de tipo $[(\text{dippe})\text{Ni}]_n(\eta^2\text{-}C\alpha,C\beta\text{-enona})$ (dippe = 1,2-bis-(diisopropilfosfino)-etano) los cuales se hicieron reaccionar en un sistema catalítico homogéneo para la hidrogenación por transferencia (HT) de cetonas α,β -insaturadas, empleando aminas como donadoras de hidrógeno. De esta manera se estudió la reacción de una gran variedad de 1,5-diaril-1,4-pentadien-3-onas fluoradas con bencilaminas sustituidas en presencia del complejo $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})]_2$ la cual conlleva a la formación de los compuestos carbonílicos saturados correspondientes; de esta manera la hidrogenación es selectiva hacia el enlace C=C en comparación con el enlace C=O. En las mismas condiciones de reacción pero con un exceso de bencilamina se favorece un proceso *tándem* que consiste en la reducción del enlace C=C, seguido de la adición nucleofílica de la amina primaria, para la formación de iminas saturadas las cuales se obtienen en muy buenos rendimientos.

Por otra parte, la reactividad de los complejos fosfina-níquel(0) fue ensayada en la hidrogenación por transferencia de una variedad de cetonas con sustituyentes alquílicos y arílicos en presencia de etanol. En este protocolo, el alcohol primario actúa como fuente de hidrógeno y disolvente en la reacción mediante un proceso "*one-pot*" el cual ocurre en ausencia de base. La actividad catalítica del complejo de níquel $[(\text{dcype})\text{Ni}(\text{COD})]$ (dcype: 1,2-bis(diciclohexilfosfina)etano), COD: 1,5-ciclooctadieno) utilizado en la hidrogenación por transferencia de cetonas, genera alcoholes secundarios con excelentes rendimientos (> 99 %), en comparación con otros catalizadores homogéneos de níquel.

Adicionalmente, la actividad de los complejos níquel-fosfina se ensayó en un proceso de HT empleando el sistema trietilsilano-agua ($\text{Et}_3\text{SiH}-\text{H}_2\text{O}$) para la reducción de cetonas y enonas α,β -insaturadas, obteniendo los respectivos productos de reducción con rendimientos de moderados a buenos.



Esquema 1.1. HT de enonas y cetonas mediada por Ni(0), usando moléculas orgánicas como fuente de hidrógeno

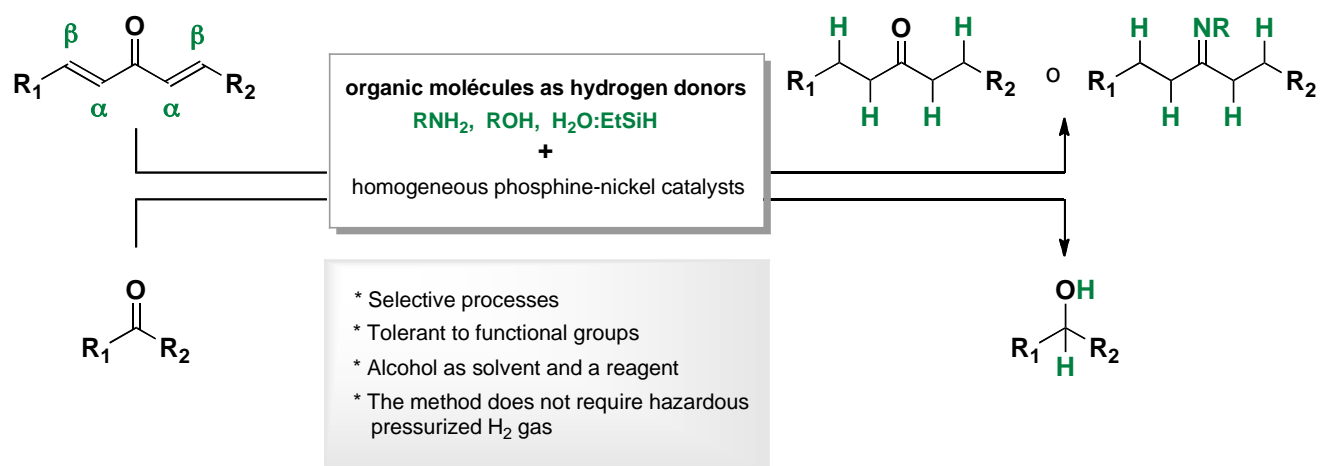
1. SUMMARY

The current work describes the reactivity of ketones and α,β -unsaturated ketones with different organic molecules such as amines, primary alcohols, water and triethylsilane towards the chemoselective synthesis of saturated ketones and secondary alcohols, using nickel (0) complexes in catalytic reactions (**Scheme 1.1**).

Complexes of the type $[(\text{dippe})\text{Ni}(\eta^2\text{-}C\alpha,C\beta\text{-enone})]$ were prepared and reacted in a simple homogeneous catalytic system for the transfer hydrogenation (TH) of α,β -unsaturated ketones using primary amines as hydrogen donors. Thus, a wide range of fluorinated 1,5-diaryl-1,4-pentadiene-3-ones were allowed to react with substituted benzylamines in the presence of the $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})_2]$ (dippe = 1,2-bis-(diisopropylphosphino)-ethane) to give the corresponding saturated carbonyl compounds; here hydrogenation of the C=C bond was preferred over the C=O bond. In the same reaction conditions but using an excess of benzylamine a tandem process is then favoured, starting also with the reduction of the C=C bond followed by a nucleophilic addition of the primary amine to yield valuable saturated imines with good to excellent yields.

On the other hand, nickel(0)-phosphine complexes were used in the transfer hydrogenation (TH) of a variety of alkyl-aryl, diaryl, and aliphatic ketones with ethanol. This protocol implies a reaction in which a primary alcohol serves as a hydrogen atom source and solvent in a one-pot reaction without any added base. The catalytic activity of the nickel complex $[(\text{dcype})\text{Ni}(\text{COD})]$ (**e**) (dcype: 1,2-bis(dicyclohexylphosphine)ethane, COD: 1,5-cyclooctadiene), towards transfer hydrogenation (TH) of carbonyl compounds using ethanol as the hydrogen donor was assessed using a broad scope of ketones; giving excellent results (up to 99 % yield) compared to other homogeneous phosphine-nickel catalysts.

Additionally, nickel(0)-catalyzed direct transfer hydrogenation (TH), using water and triethylsilane (H_2O - Et_3SiH) as hydrogen donors, was successfully used in the reduction of ketones and α,β -unsaturated enones obtaining alcohols and saturated ketones in good yields.



Scheme 1.1. Ni-Catalyzed transfer hydrogenation of ketones using organic molecules as hydrogen donors

INTRODUCCIÓN

2. INTRODUCCIÓN

La reducción de enlaces múltiples usando hidrógeno gas y un catalizador organometálico es una reacción que resulta familiar en el área de la química orgánica.^[1] No obstante, teniendo en cuenta que la reacción de hidrogenación es una de las transformaciones químicas más importantes en síntesis orgánica debido a su extensa aplicación industrial (*i.e.* productos químicos farmacéuticos, agroquímicos y en el campo de la química fina),^[2] en los últimos años la investigación en esta área se ha enfocado en el uso de diversas moléculas orgánicas como donadoras de hidrógeno, evitando el uso de presiones de H₂ molecular el cual es un gas extremadamente inflamable y cuyo uso implica estrictos protocolos de seguridad.^[3] Este proceso denominado *hidrogenación por transferencia* (HT) ha sido considerado una alternativa atractiva para la hidrogenación directa de diversos tipos de moléculas por lo que su estudio ha ido en aumento en la última década, la cual ha sido denominada “la edad de oro de la hidrogenación por transferencia”.^[4]

La reacción bajo discusión puede ser generalizada como se indica en el **esquema 2.1.** donde (DH_x) es la molécula donadora de hidrógeno, (A) es la molécula aceptora y el *catalizador* será el compuesto metálico que mediará dicha transferencia.



Esquema 2.1. Reacción para la transferencia de hidrógeno

Atendiendo a estas consideraciones la reducción de compuestos carbonílicos, particularmente de monocetonas y enonas α,β -insaturadas, constituye una de las aplicaciones representativas de la hidrogenación por transferencia, sin embargo, la gran mayoría de estos estudios realizados a

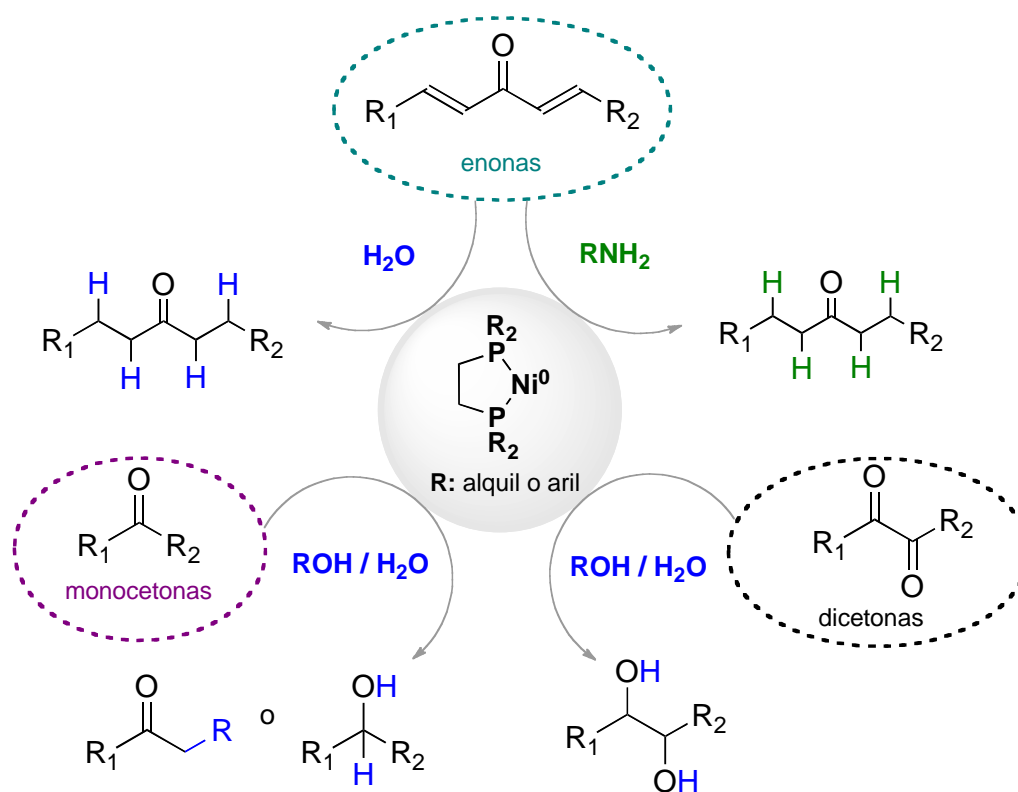
escala de laboratorio requieren del uso de cantidades estequiométricas de bases ^[5] y comúnmente el uso de NaBH_4 ,^[6a-6b] LiAlH_4 ,^[6c-6d] boranos ^[6e-6f] y silanos ^[6g-6h] como donadores de hidrógeno. Empero, la generación de residuos indeseados ha restringido el uso de este tipo de agentes de transferencia de hidrógeno a nivel industrial.

No obstante, los productos obtenidos del proceso de HT de monocetonas y enonas son de gran importancia en síntesis química, por ejemplo, los alcoholes se han consolidado como bloques de construcción de polímeros y constituyen intermediarios importantes en la industria farmacéutica.^[7] Típicamente los alcoholes son preparados a partir de la reducción de aldehídos o cetonas empleando los agentes reductores en mención (*vide supra*). Por su parte, las cetonas representan el grupo de compuestos carbonílicos que aparecen con mayor frecuencia en la naturaleza. Su estudio ha adquirido gran relevancia ya que las cetonas contribuyen a los sabores y aromas de alimentos y ayudan en las funciones biológicas de muchas enzimas.^[8] En consecuencia, la industria química realiza un uso extensivo de los alcoholes y cetonas, empleándolos como reactivos o disolventes en diferentes procesos.

Comúnmente, la hidrogenación selectiva de cetonas y enonas funcionalizadas se realiza con catalizadores homogéneos a base de metales preciosos como Ru, Rh e Ir ^[9] y otros en fase heterogénea donde predomina el uso de níquel Raney ^[10] o paladio sobre carbono.^[11] Recientemente se ha implementado el uso de catalizadores con metales de la primera serie de transición como Co, Fe y Ni en procesos de HT asimétrica de cetonas, empleando ligantes quirales.^[12]

Con el objetivo de contribuir al desarrollo de protocolos químicos más verdes y menos costosos para la hidrogenación de monocetonas y enonas α,β -insaturadas, en el presente trabajo se estudió el potencial de diversas moléculas orgánicas como donadoras de hidrógeno (*i.e.* aminas, alcoholes, agua, entre otras) y que sean comercialmente disponibles, económicas y fáciles de manipular. Por otra parte se exploró el uso de catalizadores homogéneos de níquel unidos a

diversas fosfinas como ligantes auxiliares, para la obtención principalmente de alcoholes secundarios o cetonas saturadas como se indica en el **esquema 2.2**.



Esquema 2.2. Reactividad de cetonas estudiadas en procesos de HT con complejos de níquel

3. ANTECEDENTES

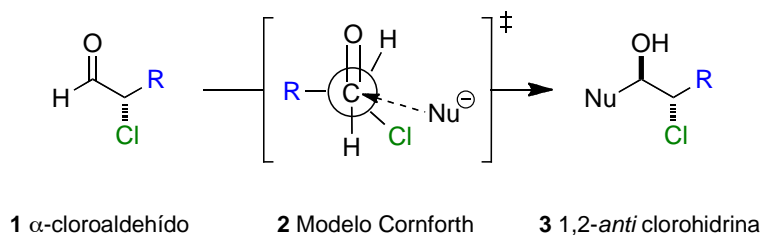
3. Antecedentes

3.1. Compuestos carbonílicos como bloque de construcción en síntesis química

Los compuestos carbonílicos son todos aquellos compuestos que contienen el grupo C=O en su estructura. El término es comúnmente utilizado para aldehídos y cetonas, aunque en la actualidad también son incluidos ácidos carboxílicos y sus derivados. También, esta denominación se aplica a carbonilos metálicos en los cuales el monóxido de carbono es el ligante formal.^[13] A continuación, se mencionan algunos ejemplos de gran importancia en síntesis química que emplean compuestos carbonílicos como punto de partida para el desarrollo de productos de interés comercial. En particular se hace énfasis en las cetonas ya que sobre estos compuestos versa el desarrollo del presente trabajo.

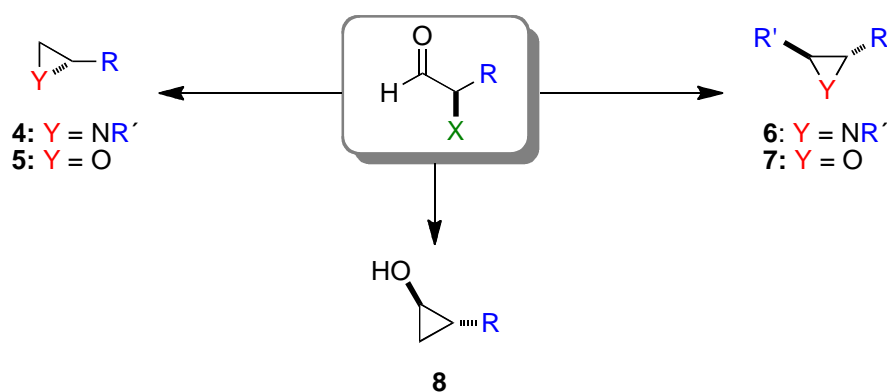
Los compuestos carbonílicos como los α -haloaldehídos representan un importante grupo de materias primas para la síntesis estereoselectiva de productos naturales, debido a su naturaleza bifuncional y su quiralidad inherente.^[14] Por ejemplo, para compuestos α -cloro-carbonilo Cornforth propone que “*en conformaciones donde los dipolos son antiparalelos, la polarización del grupo carbonilo deberá ser más fácil y por tanto, dicha facilidad en la polarización tiene un efecto importante en la energía requerida para formar el estado de transición con un agente nucleofílico*”

(Esquema 3.1).



Esquema 3.1. Inducción asimétrica-1,2 de α -haloaldehídos (Modelo de Cornforth)

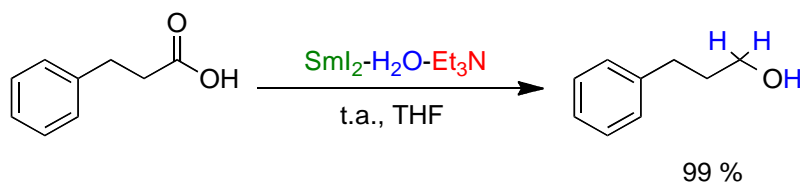
Este tipo de estudios ha permitido la síntesis estereoselectiva de aziridinas (**4**) ó de epóxidos terminales (**5**) a partir de la aminación reductiva o la reducción del grupo carbonilo de α -haloaldehídos respectivamente,^[15a-15b] además, la obtención de aziridinas (**6**), epóxidos internos (**7**) y ciclopropanos (**8**) se ve favorecida por la adición-1,2 de reactivos organometálicos a α -haloaldehídos o sus derivados imino ^[15c-15e] (**Esquema 3.2**).



Esquema 3.2. Transformaciones estereoselectivas de α -haloaldehídos

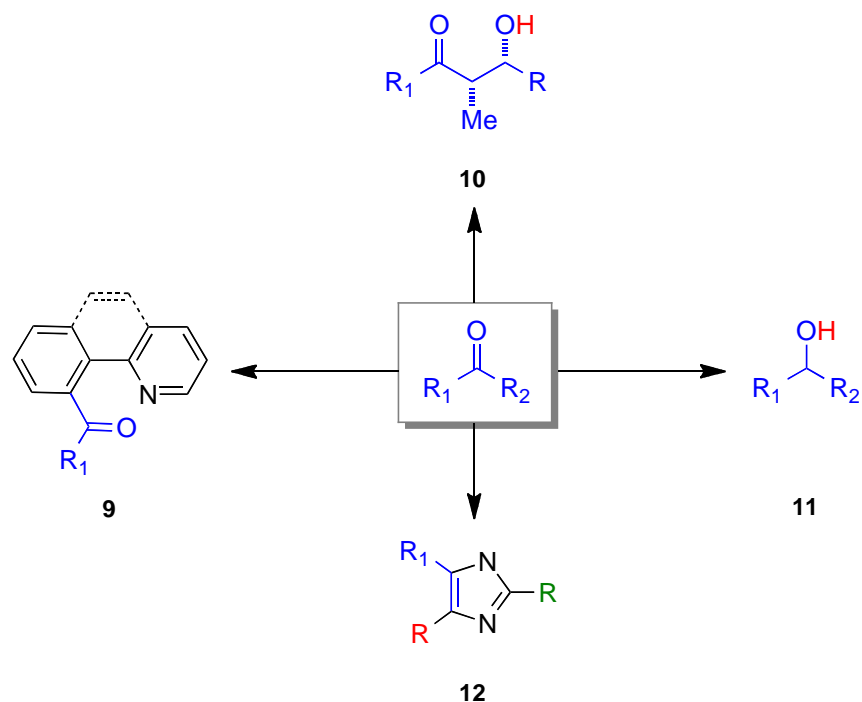
Por otra parte, compuestos carbonílicos como los ácidos carboxílicos son de gran importancia ya que son precursores de derivados como cloruros de acilo, anhídridos ácidos, ésteres y amidas.^[16] Recientemente se ha publicado la obtención de alcoholes primarios a partir de la reducción de ácidos carboxílicos, lo cual representa una metodología desafiante debido a la baja reactividad que presentan los ácidos en procesos de reducción en comparación con cetonas, aldehídos y ésteres.^[17] Procter *et al.*, desarrollaron un protocolo que consiste en la reducción de ácido 3-fenilpropanoico empleando el sistema SmI₂-H₂O.^[18] La reducción del ácido carboxílico ocurre a partir de la transferencia de electrones por parte del SmI₂ y la donación de protones provenientes del H₂O en presencia de Et₃N, para la formación del 3-fenil-1-propanol (**Esquema 3.3**).

Esta metodología se aplicó exitosamente a una gran variedad de sustratos presentando una alta tolerancia a sus grupos funcionales y empleando condiciones suaves de reacción.



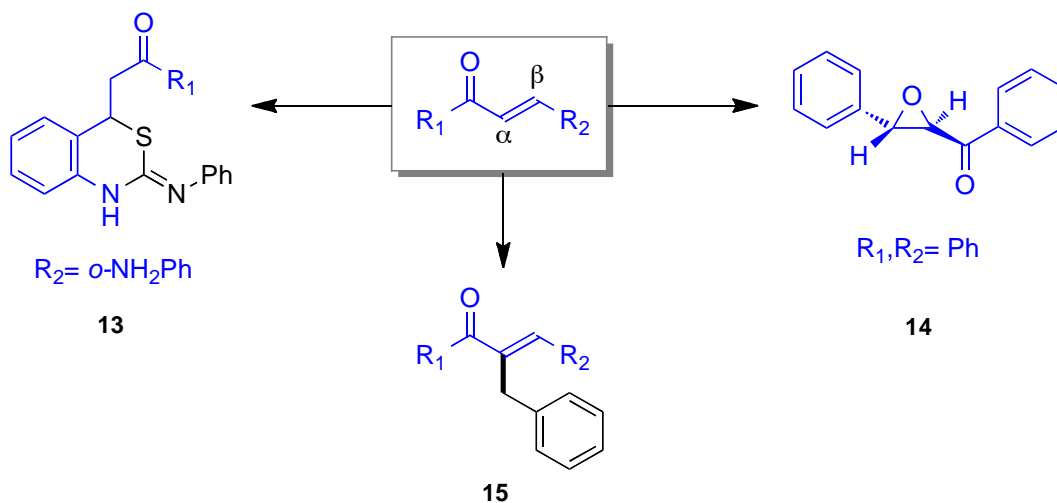
Esquema 3.3. Reducción de ácido 3-fenilpropanoico

Las cetonas representan el grupo de compuestos carbonílicos que aparecen con mayor frecuencia en la naturaleza. Su estudio ha adquirido gran relevancia ya que las cetonas contribuyen a los sabores y aromas de alimentos y ayudan en las funciones biológicas de muchas enzimas.^[8] En consecuencia, la industria química realiza un amplio uso de las cetonas, empleándolas como reactivos o disolventes en diferentes procesos sintéticos. Estudios recientes muestran como las cetonas se han consolidado como un bloque de construcción fundamental en la síntesis de moléculas complejas, algunos ejemplos se presentan en el **Esquema 3.4** y consisten en la reactividad de α -dicetonas en presencia de 2-arilpiridinas para dar lugar a la formación de aril cetonas (**9**),^[19a] la monoreducción enantioselectiva de alquil-dicetonas usando ácido fórmico y trietilamina para obtener hidroxidicetonas como producto mayoritario (**10**),^[19b] el uso de 2-propanol para la reducción de diversos derivados de acetofenona en presencia de una base (KOH) para la producción de alcoholes secundarios (**11**),^[19c] y la formación de imidazoles trisustituidos a partir de la reacción de 1,2-dicetonas con aldehídos en presencia de NH_4OAc (**12**).^[19d] Cabe destacar que estos procesos involucran el uso de complejos organometálicos de Pd, Fe y Ru^[19a-19c].



Esquema 3.4. Cetonas como bloque de construcción en síntesis orgánica

Por último, otro grupo de compuestos carbonílicos cuyo estudio ha adquirido gran importancia en los últimos años es el de las cetonas α,β -insaturadas. En el **Esquema 3.5** se presentan algunos procesos en los que participan las cetonas α,β -insaturadas. Por ejemplo Xie *et al.*, desarrollaron la síntesis de 3,4-dihidroquinazolina-2-tiones (**13**) a partir de la reacción de 2-amino chalconas con isotiocianatos, empleando CH_2Cl_2 como disolvente.^[20a] A su vez las chalconas (enonas α,β -insaturadas) pueden formar epóxidos (**14**) empleando peróxido de hidrógeno en medio alcalino y enzimas como catalizadores del proceso de epoxidación.^[20b] Las enonas también participan en reacciones de bencilación en presencia de toluenos sustituidos obteniendo enonas α -benciladas (**15**). Este proceso ha sido reportado empleando peróxido de diterbutilo (TBP) y catalizadores de Cu(II) .^[20c]



Esquema 3.5. Cetonas α,β -insaturadas como bloque de construcción en síntesis orgánica

3.2. Estructura y propiedades de las cetonas

El grupo carbonilo es frecuentemente considerado como el grupo funcional más importante de la química orgánica, es por esta razón que en el presente trabajo de tesis se realizará un énfasis especial en el estudio de las cetonas y enonas α,β -insaturadas como bloques de construcción para la síntesis de productos con valor agregado y su actividad en diversos procesos catalíticos.

El grupo carbonilo ($\text{C}=\text{O}$) se caracteriza por tener un enlace múltiple altamente polarizado que da lugar a una variedad importante de reacciones como por ejemplo la adición de electrófilos (promovida usualmente por protones) sobre el oxígeno del carbonilo (base de Lewis) o bien la adición de nucleófilos sobre el carbono del grupo carbonilo. Esta reactividad describe comúnmente a las cetonas, sin embargo, la conjugación del grupo carbonilo con un enlace doble $\text{C}=\text{C}$ formando cetonas α,β -insaturadas o *enonas* ofrece una reactividad más compleja, típica de compuestos con dos grupos funcionales o *compuestos bifuncionales*. Algunas propiedades químicas y características estructurales de cetonas y enonas α,β -insaturadas se discuten a continuación.

3.2.1. Monocetonas

Los átomos de carbono y oxígeno presentes en el grupo carbonilo (C=O) poseen una hibridación sp^2 . Estos átomos se encuentran en el mismo plano así como los sustituyentes unidos al carbono del grupo carbonilo, los cuales poseen ángulos de enlace de 120° (**Figura 3.1**). Perpendicular al plano molecular se encuentran los dos orbitales p , uno correspondiente al átomo de carbono y otro al átomo de oxígeno conformando el enlace π .^[18] La longitud del enlace C,O es aproximadamente de 1.20 \AA y está dada en función de la polaridad del enlace, por lo que dicha longitud se incrementa toda vez que la polaridad del enlace decrece.^[21]

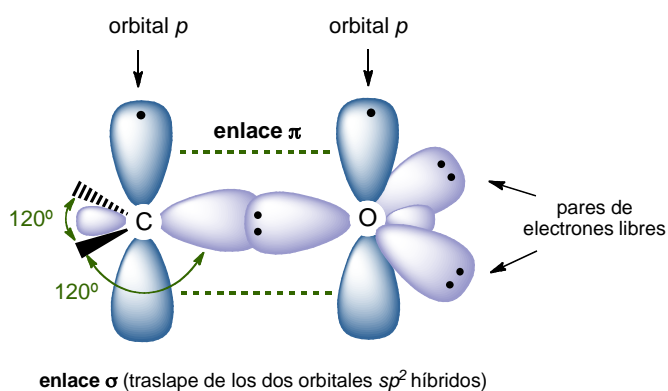


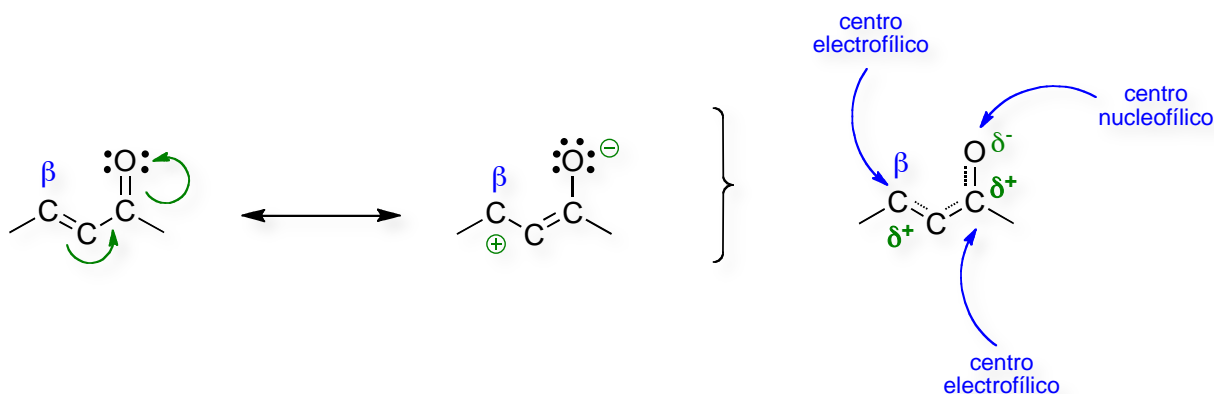
Figura 3.1. Orbitales del grupo carbonilo y su interacción

Estructuralmente, las cetonas contienen tres fragmentos en los cuales ocurren la mayoría de sus reacciones: el oxígeno que actúa como base de Lewis, el carbono electrofílico del carbonilo y el carbono- α adyacente al grupo C=O (**Esquema 3.6**). Por consiguiente, el grupo carbonilo puede sufrir adiciones iónicas que consisten básicamente en la adición de nucleófilos sobre el carbono del grupo carbonilo y la adición de electrófilos sobre el oxígeno base de Lewis del grupo C=O.^[18]

3.2.2. Cetonas α,β -insaturadas

Una cetona α,β -insaturada o *enona* puede considerarse estructuralmente como una molécula compuesta por varios fragmentos, dos de los cuales son un fragmento vinílico (C=C) y un fragmento carbonilo (C=O). Las propiedades de los compuestos carbonílicos α,β -insaturados son el resultado de la interacción entre estos bloques de construcción y la naturaleza de su interacción dependerá de la distancia entre los fragmentos y su orientación relativa.

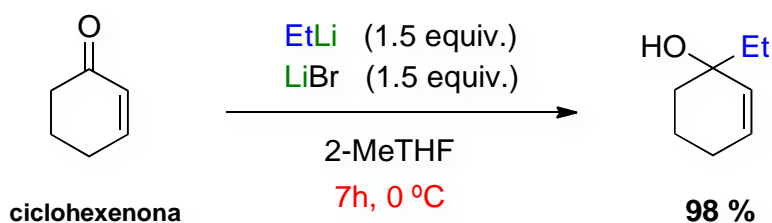
El grupo carbonilo de cetonas α,β -insaturadas consta de un oxígeno nucleofílico y un carbono electrofílico. El sistema α,β -insaturado posee además un carbono electrofílico en la posición del carbono- β , debido a la influencia del oxígeno electronegativo el cual da lugar a un híbrido de resonancia como se presenta en el **Esquema 3.8**.



Esquema 3.8. Centros nucleofílicos y electrofílicos en cetonas α,β -insaturadas

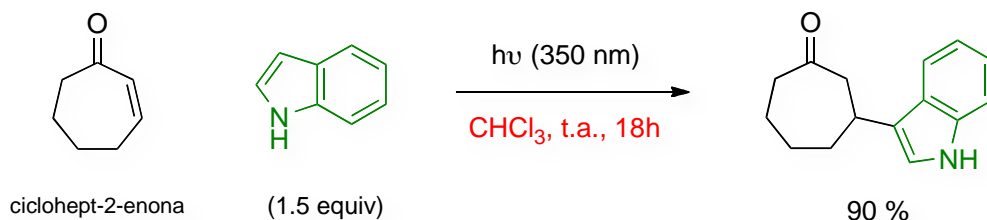
Los dos centros electrofílicos presentes en las cetonas α,β -insaturadas pueden ser susceptibles de ataque nucleofílico, en cuyo caso si el nucleófilo ataca al carbono del grupo carbonilo se da lugar a una *adición-1,2*, o bien, si el nucleófilo interacciona con el carbono de la posición- β se obtiene una *adición-1,4* o *adición conjugada*.^[23a] Considerando la extrema importancia de los alcoholes alílicos,

Pace *et al.*, desarrollaron una metodología sintética que consiste en la adición 1,2-regioselectiva de reactivos organolitados a compuestos carbonílicos α,β -insaturados, utilizando etilitio y ciclohexenona en presencia de bromuro de litio como aditivo y 2-metil-tetrahidrofurano como disolvente, a 0 °C. Este protocolo permite la obtención selectiva de diversos alcoholes alílicos en muy buenos rendimientos y se considera una alternativa sintética “verde”, debido a las condiciones suaves de reacción y al uso de disolventes que provienen de derivados de la biomasa, como el 2-MeTHF (**Esquema 3.9**).^[23b]



Esquema 3.9. Adición-1,2 de organolitados en 2-MeTHF a enonas

Generalmente, las adiciones-1,4 en cetonas α,β -insaturadas son promovidas por ácidos de Lewis, o bien, con el uso organocatalizadores que posean dichas propiedades. Adicionalmente, se ha reportado la adición-1,4 de indoles la cual puede ocurrir vía transferencia de un sólo electrón (SET por sus siglas en inglés: *Single Electron Transfer*) entre el sistema α,β -insaturado y el anillo de indol.^[23c] Esta reacción es simple y requiere únicamente radiación UV en una disolución de CHCl_3 y temperatura ambiente (**Esquema 3.10**).



Esquema 3.10. Adición-1,4 fotoinducida de indoles a enonas

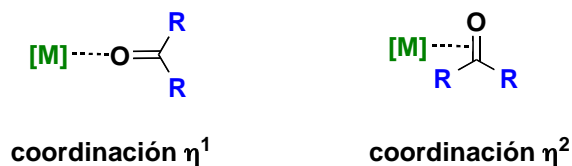
3.3. Reacciones de compuestos carbonílicos con reactivos organometálicos

Desde hace varias décadas, la interacción de reactivos organometálicos con compuestos carbonílicos ha sido objeto de estudio en un considerable número de trabajos y comprenden desde reacciones con reactivos organolitados, reactivos de Grignard, complejos de organoaluminio y otros compuestos organometálicos del grupo II y III.^[24] El estudio de esta reactividad se ha extendido de manera importante a complejos con metales de transición^[25] e incluso reactivos que contienen metales de transición interna o elementos del bloque *f*.^[26] A continuación se presentarán algunos ejemplos selectos de la interacción entre complejos de metales de transición y compuestos carbonílicos, específicamente cetonas y enonas α,β -insaturadas.

3.3.1. Interacción de monocetonas y cetonas α,β -insaturadas con centros metálicos

Monocetonas

El estudio experimental y teórico de la interacción entre compuestos organometálicos empleando cetonas como ligantes revela numerosos resultados desde hace al menos tres décadas,^[27] muchos de los compuestos obtenidos han sido aislados y caracterizados incluyendo la difracción de rayos-X o empleando espectroscopía de IR. A partir de estos estudios, se han encontrado al menos dos modos de coordinación de cetonas a centros metálicos: en el primero, el grupo funcional carbonilo se coordina vía el átomo de oxígeno (coordinación η^1); en el segundo, la coordinación se da a través del enlace π_{CO} (coordinación η^2) como se observa en el **Esquema 3.11**.^[27a]



Esquema 3.11. Modos de coordinación de monocetonas a centros metálicos

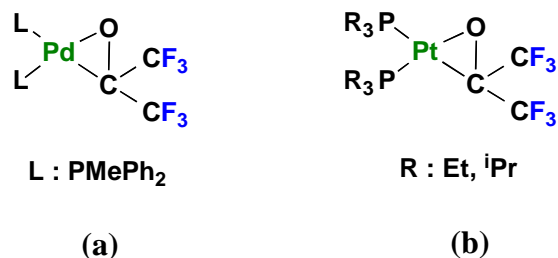
En este sentido, la coordinación η^2 se verá favorecida en dos casos; cuando el fragmento metálico [M] corresponde a un sistema d^{10} ML_2 , como por ejemplo en complejos con fragmentos $[Ni(dtbpe)]$,^[28a] $[Pt(PR_3)_2]$ ^[28b] y $[Pd(PR_3)_2]$ ^[28c] o bien cuando el fragmento metálico es un sistema d^8 ML_4 , en cuyo caso se destacan compuestos metálicos de osmio como por ejemplo $[Os(CO)_2(PR_3)_2]$,^[28d] o bien complejos de rutenio como $[Ru(CO)_2(PR_3)_2]$ ^[28e].

La coordinación η^1 se presenta en complejos con metales electrofílicos, tal es el caso de los sistemas d^8 ML_3 presentes en $[PtCl_2(\text{piridina})]$ ^[29a] o bien, en sistemas octaédricos d^6 ML_5 cuyo fragmento está presente en $[Mn_2(CO)_9]$.^[29b] La preferencia en la coordinación para cada uno de los complejos anteriores dependerá del efecto de los sustituyentes en la cetona, la naturaleza del metal y de los ligantes unidos a éste.

Dentro de ese marco, se destaca el estudio de Emsall y colaboradores que consiste en la reacción entre hexafluoroacetona y el complejo de paladio(0): $[Pd(PMePh_2)_2]$.^[28c] El estudio espectroscópico de $^{31}P\{^1H\}$ -RMN muestra la aparición de dos dobletes los cuales son atribuidos a los fósforos de los ligantes fosfina los cuales se ubican en las posiciones *cis* y *trans* a través de la coordinación *side-on* o η^2 de la hexafluoroacetona formando el complejo $[(PMePh_2)_2Pd(\eta^2-C,O-(CF_3)_2CO)]$ (**a**) (**Esquema 3.12**).

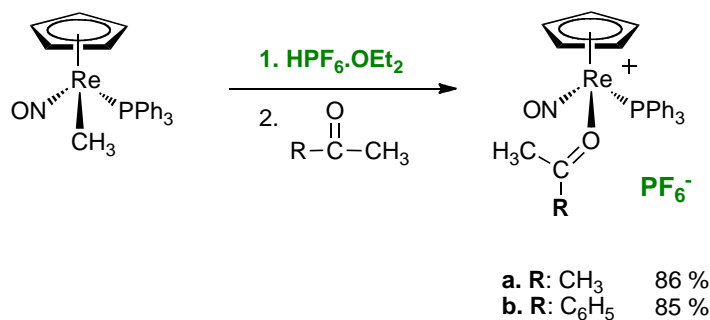
También se ha informado la reactividad de hexafluoroacetona con compuestos $[Pt(PR_3)_3]$ que poseen sustituyentes alquílicos.^[28b] Estas reacciones son rápidas y dan lugar a la coordinación de la

cetona por interacción del grupo carbonilo con el fragmento “(EtP)₂Pt” formando complejos de tipo [(R₃P)₂Pt(η²-CO(CF₃)₂)] **(b)** como se muestra en el **Esquema 3.12**.



Esquema 3.12. Ejemplos de la coordinación η² del grupo C=O a complejos de **(a)** Pd y **(b)** Pt

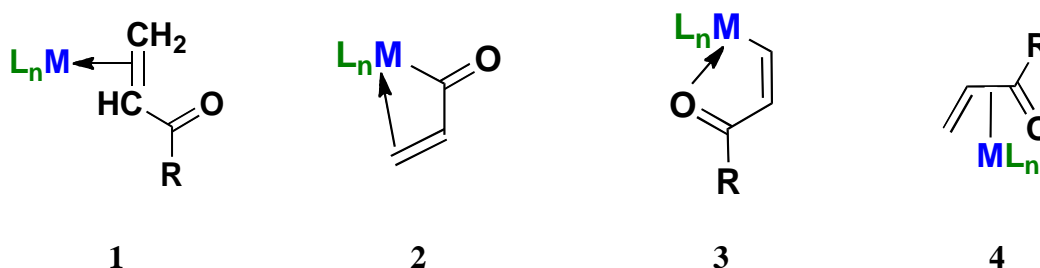
De acuerdo al estudio realizado por Gladysz y Huang ^[27b] relacionado con la coordinación de aldehídos y cetonas frente a complejos de renio, las reacciones de metil-cetonas dan lugar a complejos σ de tipo [(η⁵-C₅H₅)Re(NO)(PPh₃)(η¹-R(CH₃)C=O)]⁺PF₆⁻ con altos rendimientos **(Esquema 3.13)**.^[27b] Para este caso, los autores concluyen que la formación de complejos η¹ se ve favorecida en comparación con los complejos η² ya que los sustituyentes en la cetona deberán ser forzados a interactuar estéricamente con los ligandos del renio, dificultando la coordinación η². Además, las cetonas son pobres aceptores π por lo que cualquier enlace π será débil.



Esquema 3.13. Síntesis de complejos renio con ligantes cetona

Cetonas α,β -insaturadas

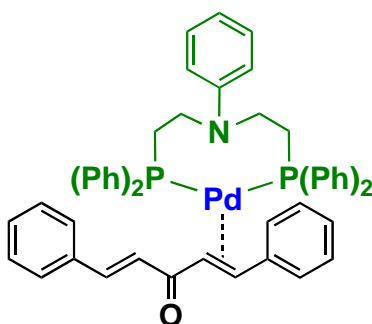
Las enonas α,β -insaturadas pueden interactuar con metales de transición formando una gran variedad de compuestos organometálicos dada la posibilidad de enlace con el grupo carbonilo C=O de cetona y el enlace doble C=C presente en estas moléculas.^[30a] En dichos complejos el ligante enona puede clasificarse de acuerdo al número formal de electrones donados al centro metálico; así, para metales de transición con bajos estados de oxidación la coordinación η^2 al enlace C=C es la preferida en comparación con la coordinación hacia el par libre del oxígeno en el grupo carbonilo (estructura **1**, **Esquema 3.14**). La coordinación del metal vía tres electrones se presenta en las estructuras **2** y **3**, las cuales se estabilizan formando una especie de quelato con el enlace C=C o C=O, respectivamente. Los complejos con coordinación η^4 contienen a una enona enlazada vía un sistema π de cuatro electrones, como se observa en **4** (**Esquema 3.14**).



Esquema 3.14. Modos de coordinación de enonas a centros metálicos

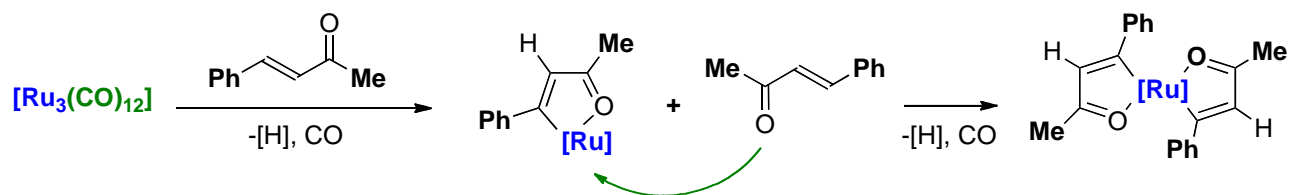
Al respecto, Keskin y colaboradores reportan la estructura cristalina del complejo $[\text{Pd}(\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{NP}_2)(\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O})]$ cuya geometría es trigonal plana y el átomo de Pd^0 está coordinado a través de dos átomos de P del ligante bis[(difenilfosfino)etil]anilina y un enlace C=C (η^2) de los átomos de carbono en las posiciones α y β al grupo carbonilo en el ligante dibencilidenacetona *dba* (**Esquema 3.15**).^[30b] En términos generales, la coordinación η^2 del enlace C=C hacia el complejo de Pd^0 se favorece debido a las características electrónicas del ligante; típicamente el enlace C=C libre

actúa como fuente de electrones para reactivos electrofílicos, sin embargo, su conjugación con un grupo carbonilo le confiere una reactividad poco común para olefinas ya que el grupo C=O tiende a atraer fuertemente los electrones y por tanto desactiva el enlace doble C,C para adiciones electrofílicas y lo hace susceptible a ataques nucleofílicos, como por ejemplo la reactividad con complejos de metales ricos en densidad electrónica.^[30c]



Esquema 3.15. Ejemplo de la coordinación- η^2 de enonas a complejos de Pd⁰

Por otra parte, el estudio térmico de la interacción entre [Ru₃(CO)₁₂] y cetonas α,β -insaturadas da cuenta de una extensa reactividad debido a la formación de complejos con modos de coordinación η^2 , η^3 y η^4 .^[30d-30f] Un ejemplo de esta interacción se presenta en la reacción de [Ru₃(CO)₁₂] con 4-fenilbut-3-en-2-ona, que consiste en la adición del rutenio seguida de la quelación del ligante permitiendo el cierre del anillo y la adición de una segunda molécula de ligante enona formando complejos de rutenio con dos oxarutenaciclos (**2**), los cuales se estabilizan por efecto de la coordinación- η^3 de la enona al centro metálico (**Esquema 3.16**).



Esquema 3.16. Reactividad del complejo $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$ con cetonas α,β -insaturadas

Hasta la fecha, los complejos de metales de transición con cetonas α,β -insaturadas son considerados intermediarios importantes en la síntesis de productos orgánicos como β -lactamas,^[31a] aminoácidos^[31b] y compuestos heterocíclicos,^[31c] sin embargo los reportes en química de coordinación de dichos ligantes con metales de transición son relativamente escasos.

3.3.2. Interacción de cetonas con complejos de níquel

La interacción de compuestos carbonílicos como cetonas o enonas con complejos de níquel puede ser explicada mediante el modelo de *Dewar-Chatt-Duncanson*, el cual describe el tipo de enlace químico entre metales ricos en electrones e hidrocarburos insaturados, fundamentalmente alquenos.^[32a-32b] Este modelo muestra como los electrones π del enlace $\text{C}=\text{O}$ y/o $\text{C}=\text{C}$ de alquenos o cetonas, son donados a un orbital $d\sigma$ vacío del metal.^[32c] Como ya se mencionó, la preferencia en la interacción del metal con el enlace doble $\text{C}=\text{C}$ y/o $\text{C}=\text{O}$ dependerá fuertemente de la naturaleza del metal, de los ligantes unidos a el y de los sustituyentes en cetonas y enonas. Cuando los electrones π del enlace $\text{C}=\text{C}$ en enonas (HOMO) son donados a un orbital $d\sigma$ vacío del metal, el par electrónico estará deslocalizado en los tres centros que conforman el enlace (M metal, $\text{C}=\text{C}$). Simultáneamente el metal experimenta retrodonación a través de su orbital $d\pi$ lleno hacia los orbitales π^* vacíos (LUMO) del enlace doble $\text{C}=\text{C}$ y en consecuencia disminuye el orden del enlace C,C (**Figura 3.2**).

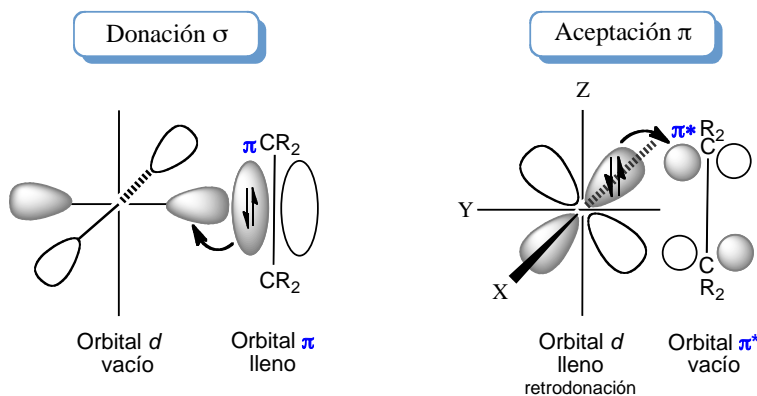
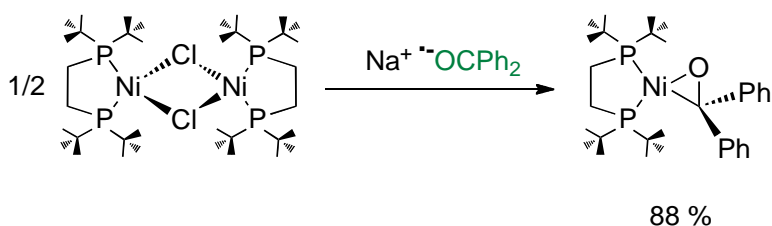


Figura 3.2. Coordinación del enlace C=C a un metal de transición e interacción entre orbitales.

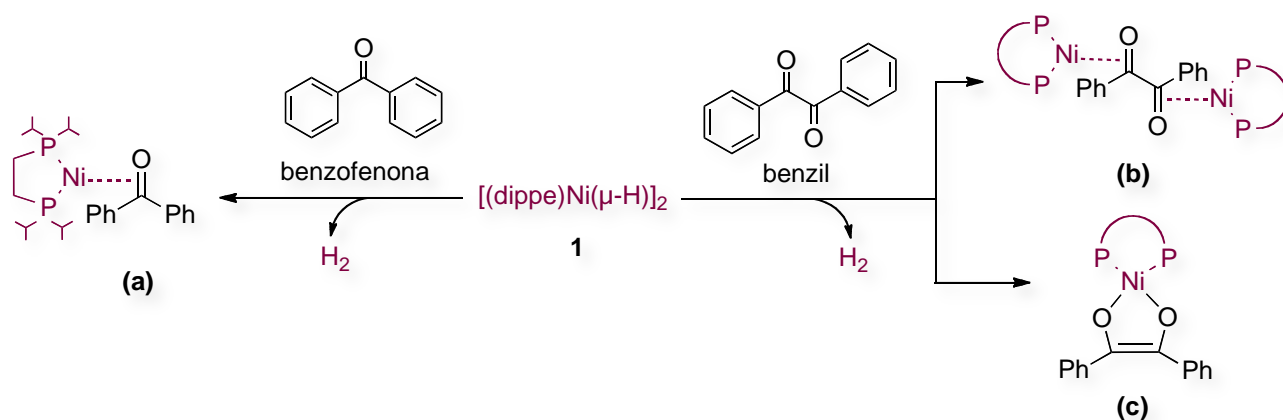
De forma similar, la coordinación del enlace C=O de cetonas con centros metálicos en bajo estado de oxidación, se lleva a cabo por la interacción entre el orbital π_{CO} vacío y el orbital HOMO del fragmento metálico, a través de una importante transferencia por retrodonación. Además el orbital π_{CO} lleno transfiere densidad electrónica al orbital LUMO del centro metálico, en cuyo caso la coordinación η^2 será más estable con metales ricos en electrones.^[27a]

Con relación a lo anterior, Mindiola y colaboradores reportan la síntesis del aducto diamagnético $[(dtbpe)Ni(\eta^2-OCPH_2)]$ (dtbpe: 1,2-bis(di-ter-butilfosfino)etano), a partir del tratamiento del complejo $[(dtbpe)Ni(\mu-Cl)]_2$ con el anión radical $(Ph_2CO^{\cdot-})$ (**Esquema 3.17**).^[28a] Esta reacción consiste en una transmetalación, seguida de un acoplamiento radical que favorece la obtención del complejo $[(dtbpe)Ni(\eta^2-OCPH_2)]$.



Esquema 3.17. Formación de aductos η^2 de níquel (0) con benzofenona

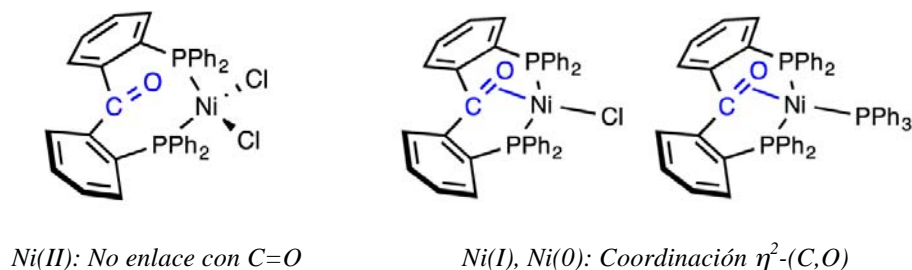
Un ejemplo relevante de coordinación η^2 y κ^1 al grupo C=O se muestra en el trabajo de Flores-Gaspar *et al.*,^[32d] en el cual se presenta la reactividad del complejo $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})_2]$ **1** con monocetonas y dicetonas a temperatura ambiente, encontrando que utilizando THF- d_8 o benceno- d_6 se lleva a cabo la eliminación reductiva de H_2 del complejo **1** y la formación del fragmento $[(\text{dippe})\text{Ni}^0]$ (**Esquema 3.18**). Este fragmento se coordina a la benzofenona ($\text{Ph}_2\text{C}=\text{O}$) formando un complejo estable de fórmula $[(\text{dippe})\text{Ni}(\eta^2\text{-C,O-cetona})]$ (**a**), similar a la estructura reportada por Mindiola y colaboradores (*vide supra*). Análogamente, la reacción de benzil con $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})_2]$ da lugar a la formación de dos especies, el complejo $\{[(\text{dippe})\text{Ni}]_2(\eta^2\text{-C,O-benzil})\}$ (**b**) como resultado de la coordinación de un centro metálico a cada uno de los enlaces C=O presentes en la 1,2-dicetona y el complejo $[(\text{dippe})\text{Ni}(\kappa^1\text{-O,O-benzil})]$ (**c**) resultado de la coordinación de ambos oxígenos, los cuales actúan como donadores para formar un quelato (**Esquema 3.18**). Estos complejos se emplearon como catalizadores en el proceso de hidrogenación parcial y total de cetonas para formar alcoholes y alcanos, utilizando hidrógeno molecular.



Esquema 3.18. Interacción del fragmento $[(\text{dippe})\text{Ni}^0]$ con monocetonas y 1,2-dicetonas

Recientemente se ha reportado la coordinación del ligante 2,2-bis(difenilfosfino)-benzofenona ($^{\text{Ph}}\text{dppb}$) a níquel en tres diferentes estados de oxidación,^[32e] encontrando que el ligante $^{\text{Ph}}\text{dppb}$

actúa como ligante bidentado con un amplio ángulo de mordida en complejos de Ni(II) como se observa en el **Esquema 3.19**, sin embargo, esta reactividad cambia frente a complejos de Ni(I) y Ni(0) en cuyo caso el ligante $\text{Ph}^{\text{d}}\text{dbp}$ adopta una geometría tipo pinza y se coordina η^2 al grupo C=O a través de una importante transferencia por retrodonación entre el metal y el ligante.

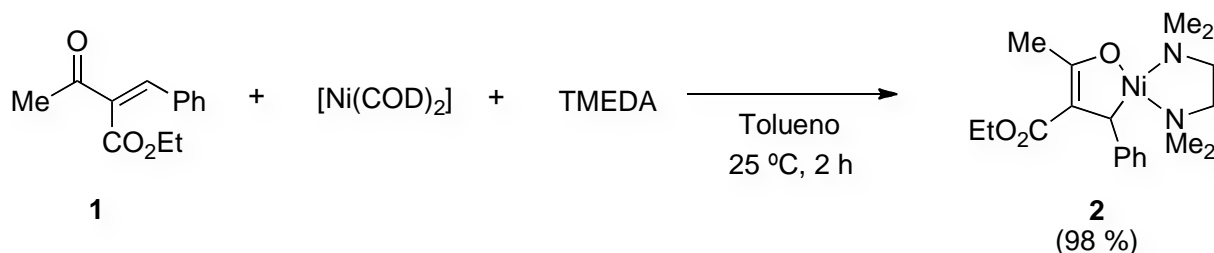


Esquema 3.19. Coordinación del ligante cetona-difosfina a Ni(0), Ni(I) y Ni(II)

En el presente trabajo de tesis se aborda la interacción de enonas α,β -insaturadas con compuestos de níquel, cuyo estudio a pesar de ser limitado, ha dado lugar a la formación de *oxa-niquelaciclos* a partir de la inserción directa de complejos de Ni(0) a enonas,^[33a-33c] la obtención de complejos η^2 -níquel-enona por adición de 1,4-pentadien-3-onas^[33d] o ciclopropilcetonas^[33e] a complejos de Ni(0) o la formación de otros complejos- π de níquel considerando el tratamiento de bis-enonas con cantidades estequiométricas de $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$ y ligantes bipyridina.^[33f] El estudio experimental y computacional de este tipo de complejos enona-níquel ha permitido su aplicación como precursores catalíticos de cicloadiciones,^[34] reacciones de acoplamiento^[35] y adiciones conjugadas,^[36] siendo estos los procesos más conocidos.

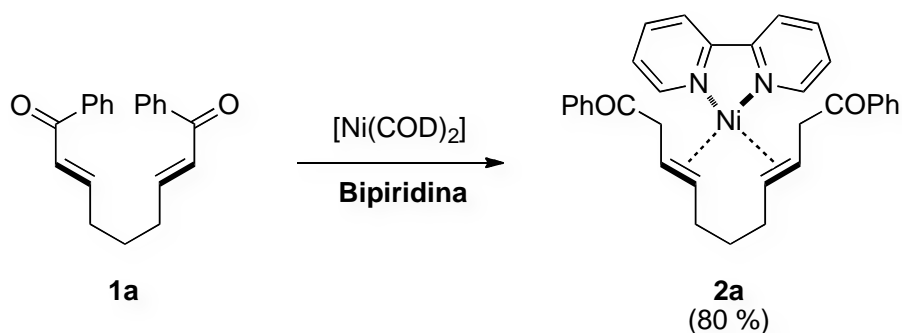
Un ejemplo concreto de esta reactividad se presenta en el trabajo de Kurahashi y Matsubara, el cual describe el desarrollo de reacciones catalizadas por níquel a partir de la síntesis de heterociclos en donde el heteroniquelaciclo **2** es considerado un intermediario reactivo en el proceso de cicloadición [4+2] entre alquinos y enonas (**Esquema 3.20**).^[33a] Los autores reportan la adición oxidativa de un

heterodieno como la enona 3-*etoxicarbonil-4-fenil-3-buten-2-ona* **1**, a un complejo de Ni(0) como $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$ y el ligante *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina (TMEDA), formando el oxaniquelaciclo **2** el cual es aislado cuantitativamente.



Esquema 3.20. Preparación del oxa-niquelaciclo **2**

En relación con la formación de complejos- π de Ni(0) con enonas, Hratchian *et al.* desarrollaron un protocolo para la reacción de acoplamiento tricomponente entre bis-enonas, alquinos y compuestos de organozinc,^[33f] cuya reactividad depende fundamentalmente de la formación inicial del aducto η^4 -enona-níquel **2a** (Esquema 3.21). Este tipo de aductos con modo de coordinación η^4 se obtienen de la reacción estequiométrica entre 1,9-difenilnona-2,7-dieno-1,9-diona **1a** y el complejo $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$ empleando biperidina como ligante auxiliar.



Esquema 3.21. Complejos- π de Ni(0) a partir de bis-enonas (**1a**)

En virtud de lo anterior, la aplicación catalítica de los complejos cetona-níquel ha sido variada y en consecuencia su estudio ha ido en aumento en la última década. Uno de los procesos catalíticos

menos explorado con este tipo de intermediarios organometálicos es la reducción o hidrogenación de cetonas, debido a la preferencia en el uso de nanopartículas de níquel ^[37] o de complejos de metales nobles como rutenio,^[38a-38e] rodio ^[38f-38j] e iridio,^[38k-38n] los cuales son utilizados típicamente en la reducción de monocetonas y enonas. Sin embargo, la disponibilidad limitada de estos metales, su alto costo y toxicidad justifican la necesidad de explorar la reactividad de metales más abundantes, económicos y menos tóxicos como el níquel. A continuación se presentarán algunos ejemplos de especial relevancia en el área de la hidrogenación de cetonas, mediada por complejos metálicos.

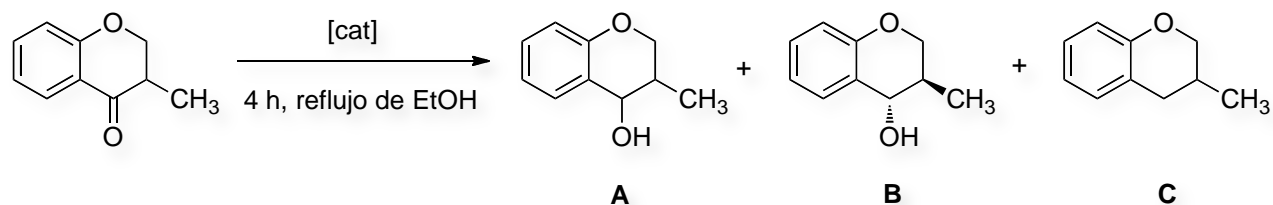
3.4. Hidrogenación catalítica de cetonas

La hidrogenación catalítica de cetonas es una de las herramientas más versátiles y útiles en síntesis orgánica y permite por una parte la pérdida de oxígeno del grupo carbonilo (*hidrogenólisis*) o bien la hidrogenación selectiva del grupo $C=O$ para la formación de alcoholes. La efectividad de estos procesos dependerá en gran medida de las características estructurales de la cetona. Generalmente, para el caso de cetonas α,β -insaturadas la hidrogenación procede de manera preferente hacia la saturación del enlace π $C=C$ manteniendo intacto al grupo carbonilo.^[30a] Los catalizadores empleados satisfactoriamente en este tipo de procesos contienen metales como paladio, platino, rodio, rutenio, iridio y níquel, éste último en fase heterogénea.^[30a] Actualmente se emplean dos estrategias para la hidrogenación catalítica en síntesis orgánica, una de ellas consiste en el uso de presiones de H_2 gas y la otra estrategia se basa en el uso de una molécula orgánica que funja como donadora de hidrógeno en presencia de un catalizador, denominada *hidrogenación por transferencia* (HT).^[4-11] Antes de entrar en consideración con esta última estrategia, se presentarán algunos ejemplos de la hidrogenación catalítica de cetonas empleando H_2 , y que son de especial interés en el presente trabajo.

3.4.1. Hidrogenación de monocetonas y cetonas α,β -insaturadas empleando dihidrógeno

El uso de H_2 molecular en procesos de hidrogenación catalítica de cetonas representa una metodología de amplia eficiencia atómica ya que es considerada una fuente de hidrógeno limpia y que no genera subproductos. Sin embargo, su principal desventaja radica en los estrictos protocolos de seguridad para su uso a nivel laboratorio e industrial, dada la extremada inflamabilidad del H_2 .^[3] Frecuentemente, el uso de catalizadores heterogéneos es el predilecto en este tipo de procesos a nivel industrial, debido a su fácil separación y potencial reciclaje. Un ejemplo típico de esta reactividad consiste en el uso de níquel Raney o nanopartículas de Pd sobre carbono, empleados como catalizadores en la reducción de 3-metil-4-cromanona en presencia de H_2 .^[39] En este caso, la hidrogenación con Ni-Raney permite la formación del isómero *cis* (**A**) como producto principal, en cambio el uso de Pd/C da lugar a la formación preferente del isómero *trans* (**B**) (**Tabla 3.1**). Hanaye^[39a] concluye que la preferencia hacia algún isómero dependerá del efecto estérico del catalizador sobre la cetona y la afinidad del metal hacia el oxígeno ($[Ni]>[Pd]$), factores determinantes en la geometría del producto. De este protocolo se destaca el uso de hidrógeno molecular a presiones y temperaturas ordinarias y los resultados se presentan en la **Tabla 3.1**.

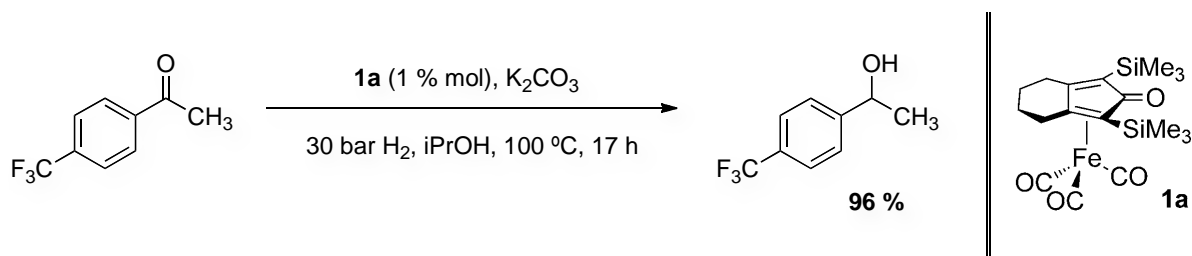
Tabla 3.1. Reducción de 3-metil-4-cromanona



Catalizador	Conversión (%)	% de productos		
		A	B	C
RaNi ^a	91	52	36	-
5 % Pd/C	98	29	61	10

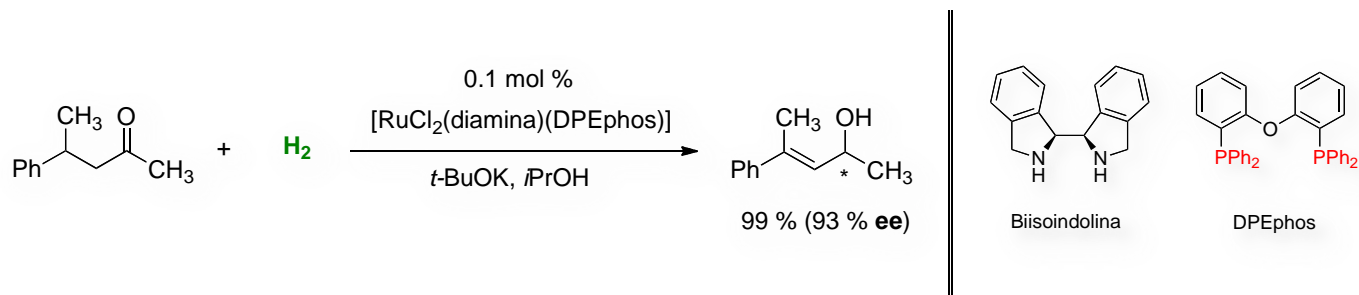
^a Se emplearon 0.002 moles de NaOH

Hasta la fecha, es frecuente el uso de H₂ en procesos de hidrogenación de cetonas.^[39a-39k] Algunos ejemplos recientes muestran el uso de catalizadores homogéneos de Cu y Fe para la hidrogenación de cetonas y obtención de los alcoholes correspondientes^[39b-39c] o bien, el uso de catalizadores de Rh, Pd y Ru para la reducción de enonas α,β -insaturadas, obteniendo cetonas saturadas o alcoholes alifáticos.^[39d-39k] Beller y colaboradores reportaron el uso de complejos [tricarbonil(η^4 -ciclopentadienona)Fe] para la hidrogenación de acetofenona y la obtención de 1-aril-etanoles.^[39b] Las condiciones óptimas de reacción indicadas en el **Esquema 3.22**, fueron aplicadas satisfactoriamente a una gran variedad de sustratos, desde aldehídos alifáticos así como cetonas alifáticas y cíclicas, logrando su hidrogenación en muy buenos rendimientos (76-99 %).



Esquema 3.22. Hidrogenación de acetofenona catalizada con complejos de hierro

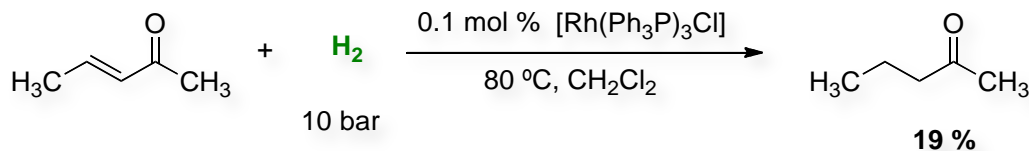
Asimismo, el uso de H₂ gas también se ha aplicado en la hidrogenación enantioselectiva de enonas con impedimento estérico (enonas β,β-disustituidas), empleando complejos de Ru con ligantes quirales diamina y fosfanos aquirales [RuCl₂(diamina)(fosfolano)] para la obtención de alcoholes alifícos.^[39j] Este reporte versa sobre la inducción de la quiralidad por medio de la libre rotación de los grupos fenilo en el ligante fosfano *DPEphos* (Oxidi-2,1-fenileno)bis(difenilfosfina) y por tanto la apertura del ambiente quiral del ligante diamina {(1*S*, 1'*S*)-1,1'-biisindolina}. Este estudio fue realizado a temperatura ambiente durante 12 h para la obtención del alcohol alílico respectivo (**Esquema 3.23**).



Esquema 3.23. Hidrogenación de 4-fenilpent-3-en-2-ona con [RuCl₂(diamina)(*DPEphos*)]

Adicionalmente, se ha explorado la reactividad del catalizador de Wilkinson [(Ph₃P)₃RhCl] en la hidrogenación de pent-3-en-2-ona^[39i] empleando H₂ (10 bar) y una temperatura de 80 °C, obteniendo bajo estas condiciones de reacción, una baja conversión de la materia prima y selectividad hacia la reducción del enlace C=C olefínico. Esta reactividad se aplicó en distintos sustratos α,β-insaturados obteniendo cetonas saturadas en bajos rendimientos (**Esquema 3.24**). Los resultados indican que una alta densidad electrónica en torno al enlace doble C=C mejora de manera importante la coordinación del complejo [(Ph₃P)₃RhCl] hacia el enlace C=C en la cetona conjugada y por tanto la hidrogenación fue selectiva en este grupo funcional en lugar del grupo carbonilo. Los autores atribuyen los bajos rendimientos de las cetonas saturadas a un problema de transferencia de

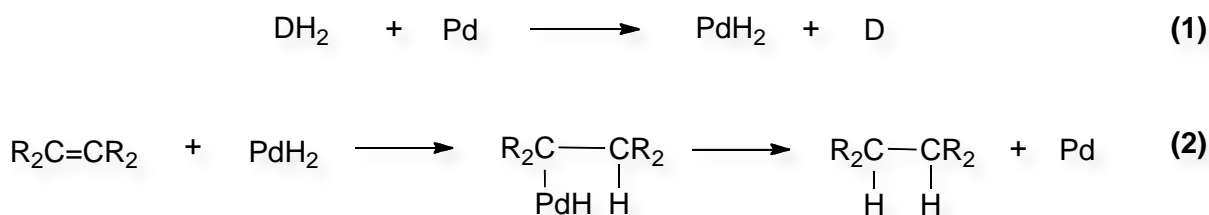
masa, por lo que incrementando las presiones de H₂ en un reactor logran una mayor cantidad de producto, incrementando de esta manera la solubilidad de H₂ en la fase líquida.



Esquema 3.24. Hidrogenación de cetonas α,β-insaturadas empleando el catalizador de Wilkinson

3.4.2. Transferencia de hidrógeno de moléculas orgánicas para la reducción de cetonas

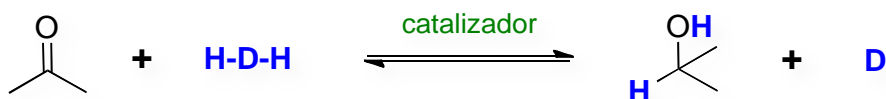
La posibilidad de lograr la reducción de enlaces múltiples empleando una molécula orgánica como donadora de hidrógeno en presencia de un catalizador es un proceso conocido como *hidrogenación por transferencia* (HT). Esta reacción surge hace más de un siglo (1903)^[40a] como una alternativa al uso de H₂ molecular en procesos de reducción. Uno de los estudios pioneros en HT informado por Wieland^[40b] sugiere que la molécula donadora (DH₂) reacciona inicialmente con un catalizador de Pd para formar un intermediario Pd-H (**1**) el cual se adiciona a la molécula aceptora (R₂C=CR₂) como se indica en el **Esquema 3.25**.



Esquema 3.25. Mecanismo propuesto para la HT del enlace doble C=C

En general, la hidrogenación por transferencia se ha aplicado de manera exitosa en la reducción de diversas moléculas con enlaces múltiples como olefinas, acetilenos, nitrilos, iminas,

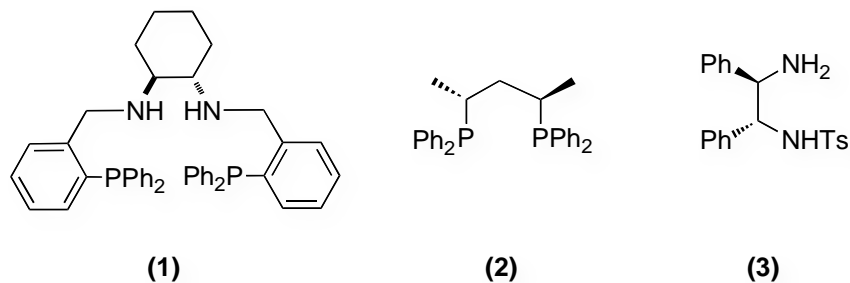
azocompuestos, nitrocompuestos y compuestos carbonílicos.^[4,11] Por consiguiente, la HT de compuestos carbonílicos y particularmente de cetonas ($R_2C=O$), ha adquirido una atención especial desde mediados de los años noventa, y se ha convertido en uno de los protocolos más utilizados para la síntesis de alcoholes.^[41] Así, la transferencia de hidrógeno de cetonas tiene actualmente una gran aceptación debido a su simplicidad operacional y esto deriva en la disminución de protocolos estrictos de seguridad, como los existentes para el uso de hidrógeno gaseoso o de hidruros metálicos en cantidades estequiométricas, además de la gran variedad y preferencia por el bajo costo de los agentes reductores utilizados. En este caso, la hidrogenación del grupo carbonilo requiere una molécula DH_2 que actúe como agente reductor. La molécula donadora se caracteriza por poseer dos átomos de hidrógeno que, con la interacción de un catalizador apropiado, pueden ser transferidos al sustrato (**Esquema 3.26**).



Esquema 3.26. Reducción del grupo carbonilo de cetonas por medio de HT

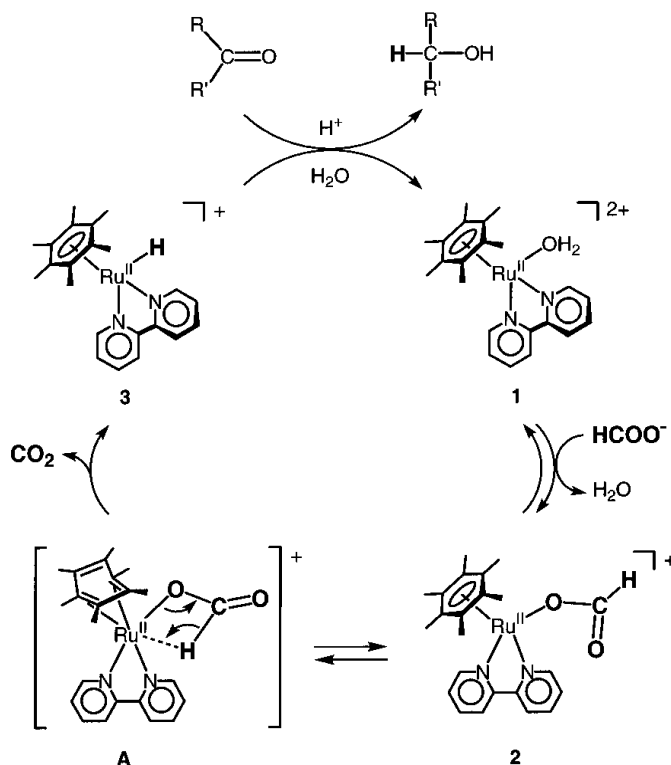
Los donadores de hidrógeno más utilizados en HT de cetonas son los alcoholes con bajo potencial de oxidación como 2-propanol^[42] o bien el ácido fórmico (el cual es irreversiblemente deshidrogenado formando CO_2).^[43] Por otra parte, los catalizadores a base de rutenio^[44] son los más frecuentemente utilizados en procesos de hidrogenación por transferencia de cetonas en comparación con otros metales de transición, seguido de complejos de Rh^[45] e Ir.^[46] Sin embargo, el uso de metales como Sm y Gd también han presentado una actividad importante en procesos de HT de cetonas, en combinación con ligantes polidentados como bi-2-naftol y aminoalcoholes mostrando una importante estereoselectividad ($> 99\%$ *ee*) en la reducción de aril alquil cetonas.^[47]

A su vez, un número importante de ligandos han sido empleados para la síntesis de complejos de Ru, Rh e Ir los cuales han sido utilizados eficientemente en procesos de HT de cetonas, algunos de estos son los ligandos quelato P,N-heterodonadores **(1)**, ligandos quelato P,P **(2)** o N,N, **(3)** entre los que se destacan las fosfinas y diaminas (**Esquema 3.27.**).^[48]



Esquema 3.27. Ligandos neutros empleados en la HT de cetonas

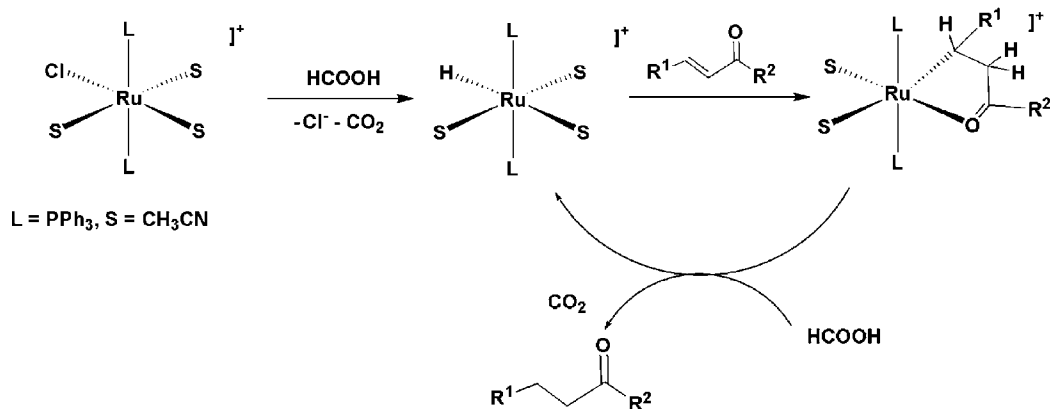
En relación con lo anterior, Watanabe y colaboradores^[44a] reportaron la síntesis del complejo $[(\eta^6\text{-C}_6\text{Me}_6)\text{Ru}^{\text{II}}(\text{bpy})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ **(1)** (bpy = 2,2'-bipiridina) soluble en agua y que actúa como precursor catalítico de la HT de cetonas insolubles en dicho medio utilizando HCOONa como donador de hidrógeno (**Esquema 3.28**). Despreciando la solubilidad de las cetonas en agua, los autores determinan que la velocidad de la HT depende del pH del medio y esta alcanza un máximo en un pH de 4.0. En ausencia del sustrato, el complejo de rutenio reacciona con HCOONa para generar un complejo formiato $[(\eta^6\text{-C}_6\text{Me}_6)\text{Ru}^{\text{II}}(\text{bpy})(\text{HCOO})]^+$ **(2)** el cual actúa como un intermediario clave en la β -eliminación y subsecuente formación del complejo hidruro $[(\eta^6\text{-C}_6\text{Me}_6)\text{Ru}^{\text{II}}(\text{bpy})\text{H}]^+$ **(3)**, el cual funge como el catalizador activo en el proceso de HT de cetonas, como se observa en el **Esquema 3.28**.



Esquema 3.28. Mecanismo propuesto para la HT de cetonas, catalizada por Ru

Por otra parte, la HT de cetonas α,β -insaturadas representa una metodología interesante dada la competencia entre la reducción del grupo funcional vinilo o carbonilo. La reducción de cetonas conjugadas ofrece diferentes productos con respecto a la naturaleza de los sustituyentes en el enlace doble C, C. En este sentido, la presencia del enlace doble unido a un grupo electroatractor, o incluso un sustituyente fenilo, puede generar un cambio en la quimioselectividad de la reducción metalmediada, hidrogenando el enlace C-C o C-O en la cetona conjugada.

En este sentido, en la última década se informó la reducción de 1,3-difenil-2-propen-1-ona (*chalcona*), empleando el complejo iónico $[\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2(\text{CH}_3\text{CN})_3\text{Cl}]^+[\text{BPh}_4]^-$, cuya actividad catalítica permitió la reducción regioespecífica del enlace doble C,C en la cetona α,β -insaturada, utilizando ácido fórmico como molécula donadora de hidrógeno (**Esquema 3.29**).^[49]



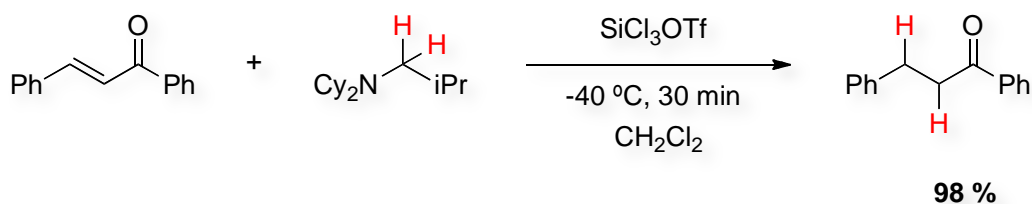
Esquema 3.29. Reducción de cetonas α,β -insaturadas, utilizando HCOOH

A continuación se presentarán algunos ejemplos de otras moléculas orgánicas utilizadas como agentes reductores en procesos de hidrogenación catalítica por transferencia de cetonas y que son de especial relevancia para el presente trabajo.

3.4.2.1. Aminas como moléculas donadoras de hidrógeno

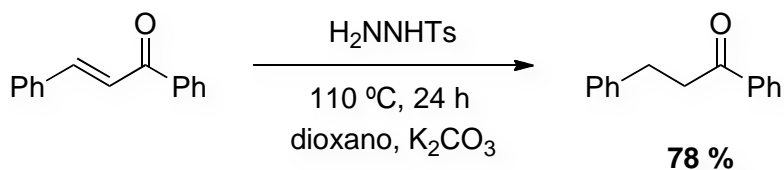
La hidrogenación por transferencia de cetonas se ha estudiado extensamente empleando una gran variedad de agentes reductores, algunos de los empleados con mayor frecuencia son los alcoholes, ^[50] NaBH₄, ^[6a, 6b] LiAlH₄, ^[6c-6d] boranos ^[6e-6f] y silanos ^[6g-6h]. Sin embargo, las aminas, a pesar de ser consideradas uno de los reactivos más versátiles y económicos en síntesis orgánica, han recibido muy poca atención como donadores de hidrógeno en procesos de hidrogenación por transferencia y por tanto, han sido reportados muy pocos ejemplos usando aminas para la reducción de enlaces múltiples.^[51] En 2011, Nakajima y colaboradores demostraron que la combinación de aminas terciarias como la dicitclohexilisobutilamina (Cy₂NⁱBu) con triflato de triclorosilano (SiCl₃OTf) reduce enonas α,β -insaturadas como la *chalcona* para obtener cetonas saturadas en muy buenos rendimientos (98 %) ^[52a] (**Esquema 3.30**). Además, el estudio realizado con aminas deuteradas confirma que al menos un hidrógeno- α de la amina se incorpora en el carbono β de la cetona,

permitiendo concluir que la amina funge como donadora de hidrógeno, sin embargo esta metodología no resulta eficiente en la reducción total de 1,5-diaril-1,4-pentadien-3-onas, obteniendo únicamente el producto de reducción parcial (enona).



Esquema 3.30. Aminas terciarias como donadoras de hidrógeno

Por otra parte, Chen *et al.*, reportaron la reducción de cetonas α,β -insaturadas empleando tosil-hidrazina (H_2NNHTs) como fuente de hidrógeno.^[53] Este estudio se realiza en ausencia de complejos organometálicos y permite la reducción de chalconas a dihidrochalconas en rendimientos moderados (78 %) como se indica en el **Esquema 3.31**. Sin embargo la desventaja de esta metodología radica en el uso de cantidades estequiométricas de bases (K_2CO_3) y el empleo de disolventes difíciles de remover del medio de reacción, como por ejemplo dioxano, tolueno o dimetilsulfóxido (DMSO).



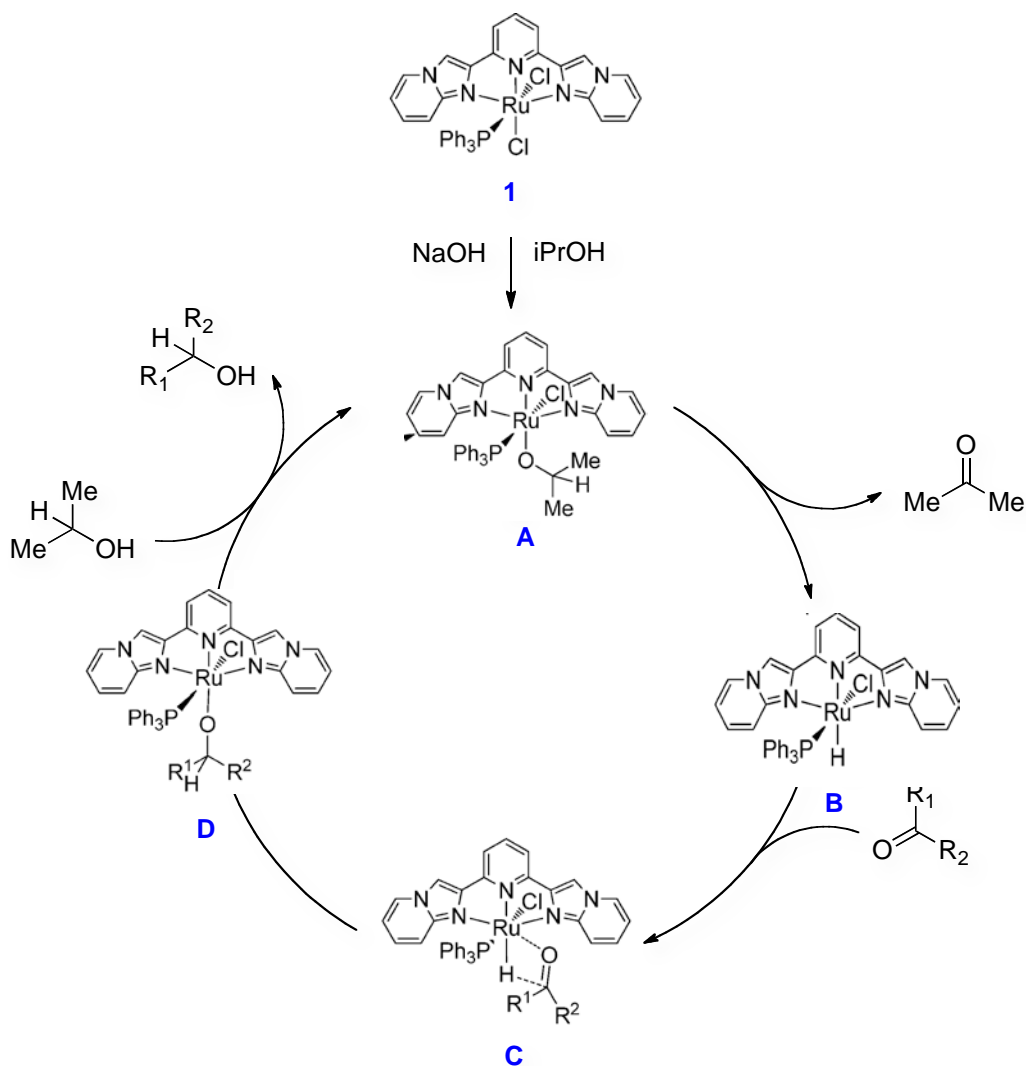
Esquema 3.31. Reducción conjugada de chalcona con tosil-hidrazina

Típicamente, la reacción entre aminas y monocetonas puede derivar en la formación de iminas (adición 1,2) o bien en la formación de compuestos carbonílicos β -amino sustituidos por adición-1,4 (adición de Michael) de aminas a enonas.^[54] La reducción de cetonas usando aminas como fuente de hidrógeno y un catalizador para mediar el proceso, resulta ser un protocolo escasamente estudiado.

3.4.2.2. Uso de alcoholes en la hidrogenación por transferencia de cetonas

Los avances recientes en hidrogenación por transferencia de cetonas informan el uso extensivo de alcoholes, especialmente 2-propanol, como fuente de hidrógeno y en algunos casos como disolvente en la reacción debido a su bajo costo y fácil acceso.^[50] El empleo de alcoholes ha permitido la reducción de monocetonas para la obtención principalmente de alcoholes secundarios, o bien, la reducción de enonas α,β -insaturadas para la obtención de alcoholes alílicos o cetonas saturadas, evitando de esta manera la hidrogenación directa con hidrógeno molecular, que como se mencionó previamente (*vide supra*) es un gas extremadamente inflamable.^[3] Bases como KO^tBu e KOH son utilizadas comúnmente en la mayoría de procesos de HT en presencia de isopropanol,^[50a] sin embargo, la sensibilidad de algunos compuestos carbonílicos a bases fuertes puede provocar una disminución en el rendimiento de reacción.

Un estudio reciente informado por Song y colaboradores, muestra esta importante tendencia hacia el uso de isopropanol como donador de hidrógeno.^[50f] El uso del complejo de Ru(II) coordinado al ligante [2,6-bis(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)] en la HT de acetofenona presenta una alta actividad catalítica para la formación de 1-feniletanol. De acuerdo al **Esquema 3.32**, Los autores proponen que la reacción de HT inicia con el complejo Ru-H **1** el cual interactúa con una base (NaOH) y reflujo de isopropanol formando el complejo Ru(II)-alcóxido **A** el cual sufre una β -eliminación de hidruro para formar la especie Ru-H **B** y liberación de acetona. La coordinación del centro metálico e inserción del grupo carbonilo de la acetofenona en Ru-H **B** forma el complejo Ru(II)-alcóxido **D**. Finalmente, se genera una metátesis de alcohol con el complejo **D** regenerando la especie **A** y liberando el producto de reducción (1-feniletanol).

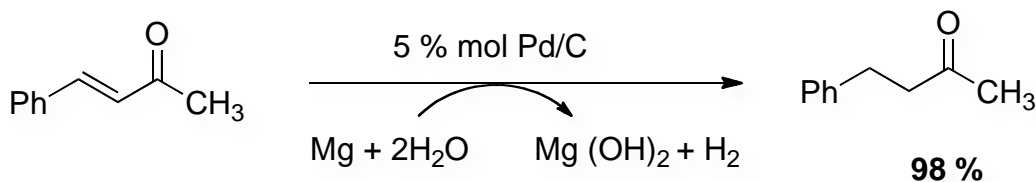


Esquema 3.32. Mecanismo propuesto para la HT de acetofenona empleando especies Ru-H

A su vez, alcoholes primarios como metanol y etanol son empleados con muy poca regularidad como donadores de hidrógeno debido a su desfavorable potencial de oxido-reducción en comparación con los alcoholes secundarios.^[50b] Sin embargo, en los últimos años el uso de etanol ha sido estudiado como agente reductor y los resultados han sido favorables para la HT de monocetonas, formando acetaldehído o acetato de etilo,^[50c] no obstante, su uso como fuente de hidrógeno y disolvente ha sido poco explorado.

3.4.2.3. Hidrogenación por transferencia de cetonas utilizando H₂O

El concepto de “sistema acuoso” ha sido ampliamente aplicado en hidrogenación catalítica y en procesos de hidrogenación por transferencia ^[55] aprovechando la solubilidad de diversos ligantes en agua y su miscibilidad con algunos disolventes como los alcoholes, en cuyo caso el H₂O actúa como cosolvente y el alcohol como fuente de hidrógeno. Este tipo de metodologías se han desarrollado principalmente con complejos de Rh y Ru.^[56] Los ejemplos de HT de cetonas utilizando agua como agente reductor son escasos, por ejemplo, Sonavane *et. al.*, reportaron la reducción selectiva del enlace C=C en 4-fenil-3-buten-2-ona usando el sistema Mg/H₂O como fuente de hidrógeno y 5 % de paladio sobre carbón activado (Pd/C) a 70 °C y 4 h de reacción (**Esquema 3.33**);^[57] lo anterior fue usado eficientemente a monocetonas, enonas y dicetonas, logrando rendimientos mayores al 75 % de los productos hidrogenados.

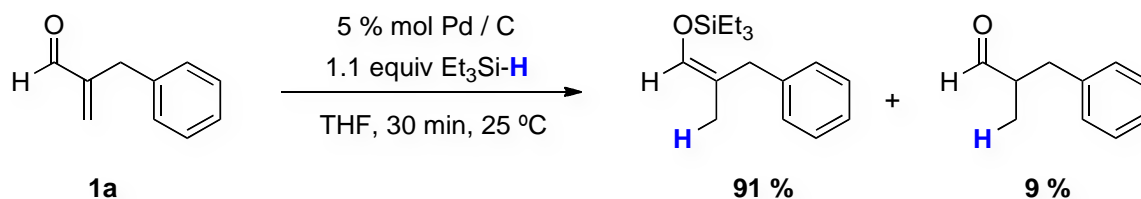


Esquema 3.33. Generación y empleo de H₂ utilizando H₂O como donador

3.4.2.4. Silanos como agentes de transferencia de hidrógeno

Los silanos empleados comúnmente en procesos de hidrogenación por transferencia son aquellos capaz de transferir hidruros como por ejemplo HSiCl₃,^[58a] PhSiH₃^[58b] o Et₃SiH.^[58c] El estudio de silanos en procesos de HT de cetonas ha adquirido gran interés dada la posibilidad de llevar a cabo la hidrosililación catalítica, seguida de una hidrólisis como estrategia para la reducción de grupos carbonílicos. Al respecto, Pihko y colaboradores informaron el uso de cantidades estequiométricas

de trietilsilano (Et_3SiH) en presencia de 5 % mol de Pd/C como catalizador para la hidrosililación e hidrogenación por transferencia obteniendo enol-silanos y cetonas saturadas respectivamente (**Esquema 3.34**).^[58c]

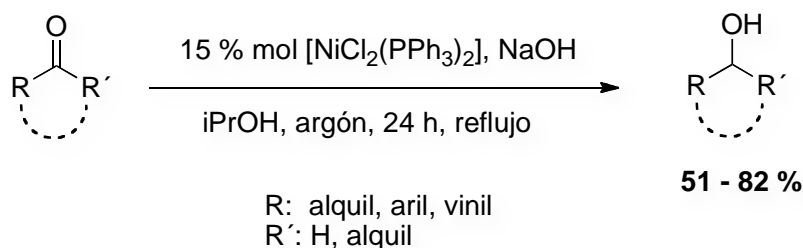


Esquema 3.34. Hidrosililación e hidrogenación de compuestos carbonílicos con Et_3SiH

3.5. Empleo de complejos de Ni(0) en la activación y reducción de cetonas: Ejemplos selectos

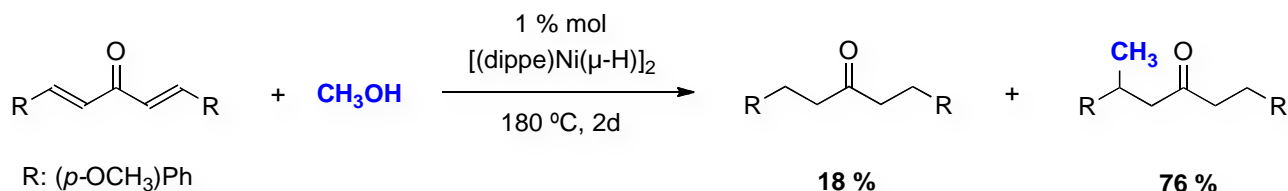
Diversos complejos de níquel^[59] han sido usados en procesos de hidrogenación por transferencia de cetonas aunque su estudio ha sido explorado en menor medida en comparación con el uso de complejos de Co^[60] y Fe^[61]. Adicionalmente, los reportes emergentes informan el uso de nanopartículas de níquel soportadas (NiNPs)^[62] y un menor número de informes para el caso de catalizadores homogéneos de níquel. Por ejemplo, Sattar *et al.*, informaron el uso de 10 % mol de $[\text{Ni}(\text{P}(\text{OPh})_3)_4]$ ($\text{P}(\text{OPh})_3$: Trifenilfosfito) para la HT de cetonas alquil-arílicas usando HCOONH_4 .^[59a] El anterior es el primer ejemplo de un catalizador de Ni(0) homogéneo y que presenta actividad en la reducción de cetonas para la obtención de alcoholes secundarios en muy buenos rendimientos (68 – 97 %).

Varghese y colaboradores investigaron el uso de $[\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ (PPh_3 : Trifenilfosfina) como catalizador para la reducción de cetonas y aldehídos^[59d] permitiendo la obtención alcoholes secundarios a partir de monocetonas, en muy buenos rendimientos (82 %) (**Esquema 3.35**).



Esquema 3.35. HT de cetonas catalizada por níquel, en presencia de isopropanol

Recientemente, nuestro grupo de trabajo ^[33d] informó la estructura del complejo $[(\text{dippe})\text{Ni}]_n(\eta^2\text{-C}_\alpha\text{,C}_\beta\text{-enona})$ (dippe = 1,2-bis(diisopropilfosfino)-etano); $n = 1,2$; enona: 1,5-diaril-1,4-pentadien-3-onas) empleando para su síntesis el complejo $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})]_2$ y dienonas simétricas (**Esquema 3.36**).



Esquema 3.36. HT de enonas catalizada por [Ni], en presencia de CH₃OH

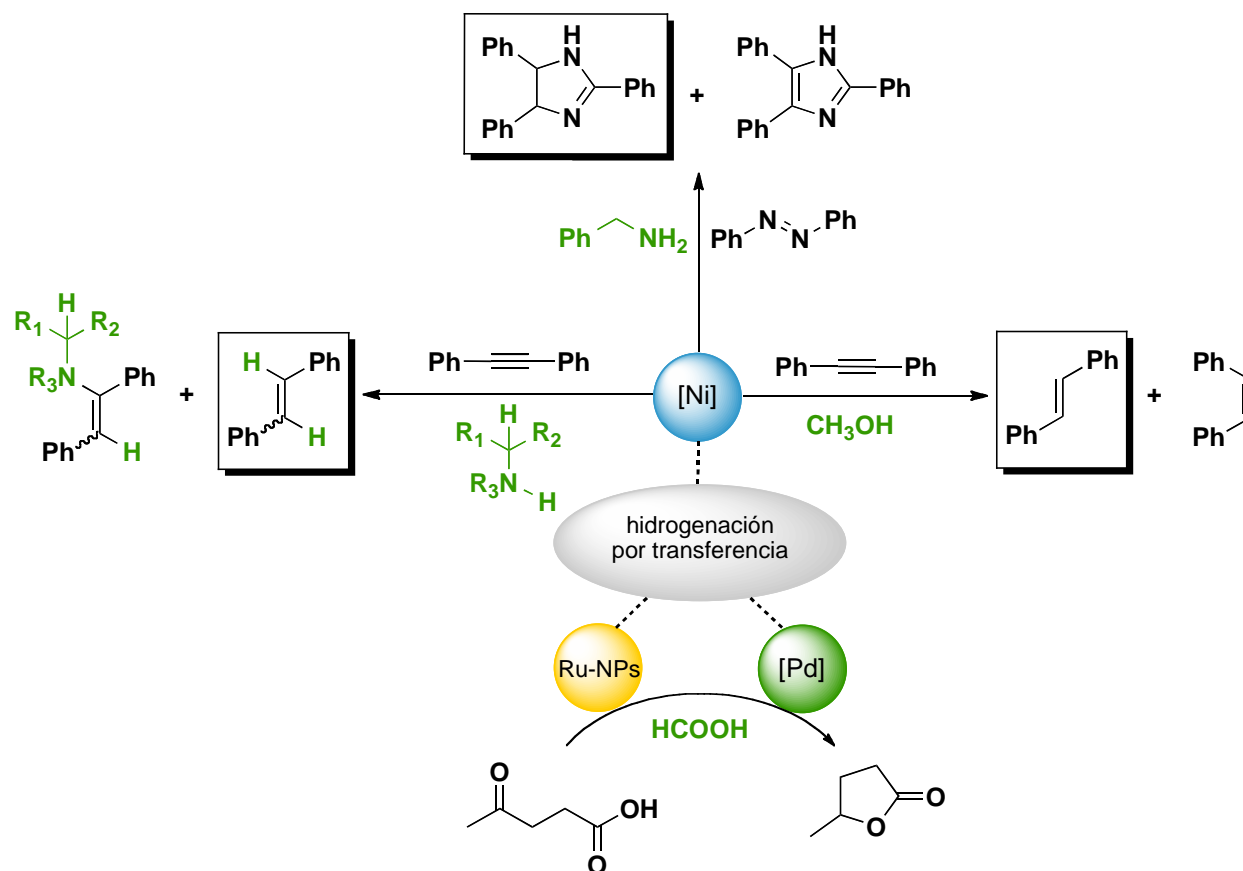
El estudio catalítico de este tipo de complejos en procesos de HT de cetonas, empleando metanol como donador de hidrógeno y disolvente, permitió resultados muy importantes ya que el sistema estudiado, además de generar la reducción selectiva de los enlaces C=C de las dienonas para formar cetonas saturadas, conduce a la alquilación de la posición β al grupo carbonilo de la dienona, proceso en el cual el metanol actúa como reactivo y disolvente.

De esta manera, en el presente trabajo se desarrollarán sistemas catalíticos simples, basados en el diseño de complejos níquel(0)-fosfina y su aplicación en procesos de HT de moléculas como monocetonas, dicetonas y enonas α,β-insaturadas, explorando el potencial de diversas moléculas orgánicas como donadoras de hidrógeno.

PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

4. PLANTEAMIENTO

La hidrogenación catalítica por transferencia o, simplemente llamada, hidrogenación por transferencia (HT) surge como una alternativa al uso de hidrógeno molecular (H_2), siendo esta última la fuente de hidrógeno frecuentemente empleada en transformaciones fundamentales de síntesis orgánica. Como se mencionó en la sección de antecedentes, en los últimos años, los procesos de hidrogenación por transferencia han contribuido de manera importante a la síntesis de una amplia gama de materias primas y de intermediarios de síntesis para la industria química y farmacéutica. Considerando la gran relevancia que han adquirido los procesos de reducción de moléculas insaturadas, nuestro grupo de investigación ha contribuido en el desarrollo de protocolos para la hidrogenación por transferencia de alquinos,^[51b, 63a-63c] nitrilos,^[63d] azobencenos,^[63e] cetonas α,β -insaturadas^[33d] y derivados de la biomasa^[63f-63g] explorando el potencial de diferentes moléculas orgánicas como donadoras de hidrógeno. Algunos de estos ejemplos se presentan en el **Esquema 4.1**. El estudio de estos procesos de HT ha sido posible utilizando complejos organometálicos a base de níquel, rutenio y paladio, los cuales, además de activar insaturaciones en moléculas orgánicas, actúan como catalizadores en la reducción y formación de moléculas de interés a nivel industrial.



Esquema 4.1. Procesos de HT utilizando Ni, Pd y Ru

Con la finalidad de contribuir al diseño de metodologías eficientes para la hidrogenación catalítica por transferencia de compuestos carbonílicos, que puedan derivar en procesos de interés a nivel académico e industrial, en el presente trabajo de tesis se pretende evaluar la reactividad de diversos complejos de níquel que contengan fosfinas y fosfitos como ligantes auxiliares frente a una variedad de cetonas, empleando moléculas orgánicas que funjan como donadoras de hidrógeno y que sean eventualmente disponibles, económicas y fáciles de manejar. De acuerdo a lo anterior, se plantean los siguientes objetivos:

5. OBJETIVOS

5.1. General

Estudiar la reactividad de enonas α,β -insaturadas, monocetonas y dicetonas frente a complejos de níquel que poseen fosfinas y fosfitos como ligantes auxiliares y evaluar la actividad catalítica de los complejos formados en procesos de hidrogenación por transferencia (HT) empleando diferentes moléculas orgánicas como donadoras de hidrógeno.

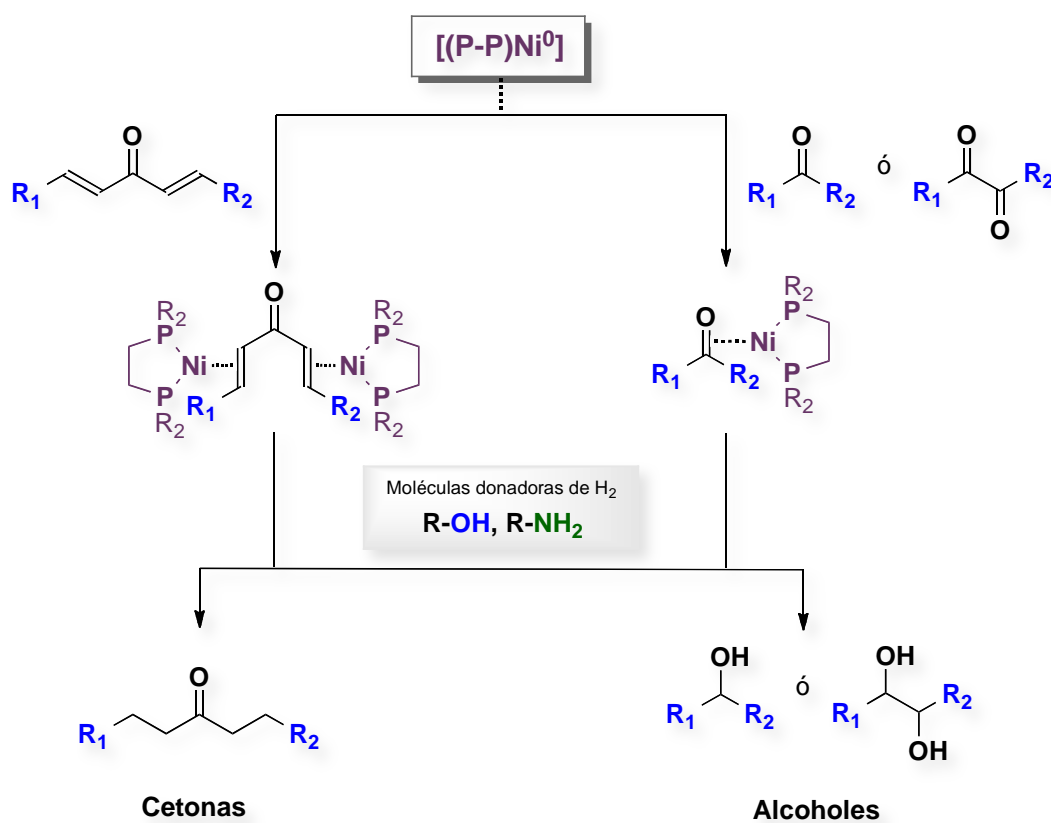
5.2. Específicos

1. Estudiar la reactividad a nivel estequiométrico de cetonas (enonas α,β -insaturadas, monocetonas y dicetonas) con compuestos organometálicos de níquel que poseen fosfinas quelato como ligantes auxiliares.
2. Sintetizar y caracterizar diversos precursores catalíticos de níquel utilizando una selección de fosfinas bidentadas, fosfitos y complejos de Ni(I) ó Ni(0).
3. Estudiar la reactividad de los precursores catalíticos de níquel sintetizados en procesos de hidrogenación por transferencia de monocetonas, dicetonas y cetonas α,β -insaturadas, utilizando diversas moléculas orgánicas como donadoras de hidrógeno.
4. Establecer las condiciones óptimas de reacción para llevar a cabo procesos de hidrogenación por transferencia usando aminas primarias, alcoholes y agua como fuente de hidrógeno, empleando diversas cetonas como moléculas aceptoras.

HIPÓTESIS

6. HIPÓTESIS

Se espera que monocetonas, dicetonas y enonas α,β -insaturadas coordinadas al fragmento $[(P-P)Ni^0]$ sean susceptibles de ataques nucleofílicos por parte de moléculas orgánicas con enlaces O-H o N-H, para obtener alcoholes o cetonas saturadas respectivamente, proceso en el que el centro metálico efectuará la transferencia de hidrógeno desde diversas moléculas donadoras hacia las cetonas (**Esquema 6.1**).



Esquema 6.1. HT de cetonas a partir de aminas/alcoholes y complejos de Ni^0 .

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

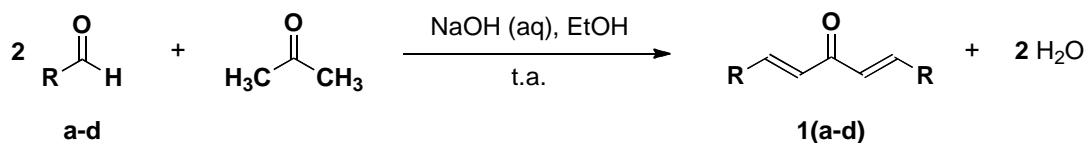
7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En esta sección se presentarán y discutirán los resultados obtenidos de la reactividad de cetonas α,β -insaturadas fluoradas, monocetonas y dicetonas, frente a diversos complejos de níquel (I) y níquel (0) del tipo [(P-P)Ni(μ -H)]₂ y [Ni(COD)₂] (COD: 1,5-ciclooctadieno) respectivamente, empleando una serie de fosfinas y fosfitos que poseen diferentes características electrónicas y estéricas. Por último, se presentan los resultados de la reactividad de los complejos [(P-P)Ni(η^2 -C, C-enona)] y [(P-P)Ni(η^2 - C, O-cetona)] en procesos de hidrogenación por transferencia empleando moléculas orgánicas las cuales serán presentadas en el siguiente orden: reactividad frente a aminas primarias, alcoholes primarios y el sistema H₂O- trietilsilano (Et₃SiH).

7.1. REACTIVIDAD DEL COMPLEJO [(dippe)Ni(μ -H)]₂ CON ENONAS FLUORADAS

Previamente se estudió la reactividad del complejo [(dippe)Ni(μ -H)]₂ (dippe = 1,2-bis(diisopropilfosfino)etano) (**2**) en presencia de enonas simétricas de tipo 1,5-difenil-1,4-pentadien-3-onas con sustituyentes electrodonadores en el anillo aromático.^[33d] Con el fin de extender el alcance de los resultados obtenidos se prepararon una serie de 1,5-difenil-1,4-pentadien-3-onas con sustituyentes electroattractores en las posiciones *orto* y *para* del anillo aromático (i.e. CF₃ y F) siguiendo la metodología reportada por Matsuda *et al.*,^[64] que consiste en la condensación aldólica de los aldehídos fluorofenil sustituidos (**a-d**) con acetona en medio básico (**Tabla 7.1**). De la aplicación de esta metodología se obtuvieron las cetonas α,β -insaturadas correspondientes, presentando rendimientos del producto aislado de moderados a buenos como se observa para **1(a-d)**.

Tabla 7.1. Síntesis de 1,5-difenil-1,4-pentadien-3-onas^a

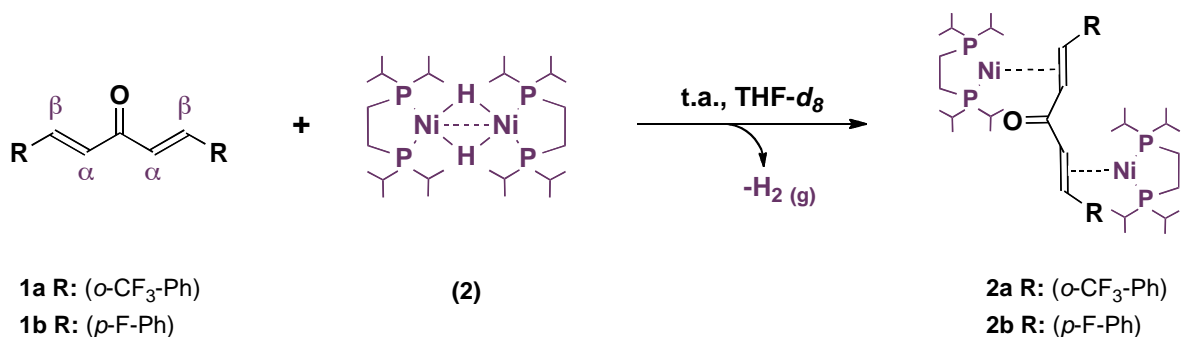


Entrada	R	T (h)	Conversión (%) ^b	Rendimiento (%) ^c
1	a <i>o</i> -CF ₃ -Ph	2	a 100	1a 84
2	b <i>p</i> -CF ₃ -Ph	2	b 100	1b 85
3	c <i>o</i> -F-Ph	2	c 100	1c 42
4	d <i>p</i> -F-Ph	2	d 100	1d 93

^a Condiciones de reacción: **a-d** (2 mmol), **Acetona** (1 mmol), **NaOH** (0.4 g), **H₂O** (4 mL), **EtOH** (4 mL).

^b Conversiones determinadas con base en CG-EM ^c Rendimiento del producto aislado.

Posteriormente, la síntesis de los complejos **2a** y **2b** se llevó a cabo a temperatura ambiente y en atmósfera inerte, haciendo reaccionar el dímero de níquel (**2**) con las fluoro-enonas **1a** (C₁₉H₁₂F₆O: 1,5-bis (2-(trifluorometil) fenil) penta-1,4-dien-3-ona) y **1b** (C₁₇H₁₂F₂O: 1,5-bis(4-fluorofenil)-penta-1,4-dien-3-ona) en THF-*d*₈. En todos los casos se observó un cambio de color en la mezcla de reacción de rojo vino a café con eliminación reductiva de H₂ como se observa en el **Esquema 7.1**. Se obtuvieron los complejos **2a** y **2b** como únicos productos de la reacción al emplear las proporciones 1:1 de enona y dímero de níquel. Los productos aislados contienen dos fragmentos de [(dippe)Ni⁰] coordinados η² a los enlaces dobles C_α,C_β de la enona correspondiente, de manera análoga a los complejos reportados que se han reportado previamente con níquel y paladio.^[33d, 65]



Esquema 7.1. Reactividad de enonas α,β-insaturadas **1a** y **1b** con el complejo [(dippe)Ni(μ-H)]₂

7.1.1. CARACTERIZACIÓN DE LOS COMPLEJOS $[(\text{dippe})\text{Ni}]_n(\eta^2\text{-C, C-enona})$ ($n = 1, 2$)

Como se muestra en el **Esquema 7.1.**, los complejos dinucleares **2a** y **2b** fueron obtenidos como los productos principales de la reacción entre un equivalente de enona (**1a-1b**) y un equivalente de (**2**). Estos fueron caracterizados por RMN de ^1H , $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ y $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$, difracción de rayos-X de cristal único y espectrometría de masas ($\text{EI}^+\text{-MS}$) como se indica en la sección experimental. En consecuencia, los complejos **2a-2b** exhiben en el análisis por RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ un sistema de doble de dobles de orden superior cuyas señales están ubicadas entre 74-68 ppm con constantes de acoplamiento aproximadas de $^2J_{\text{P-P}}$ en el intervalo de 51-57 Hz, típicas para complejos de Ni(0) con sustituyentes fosfina ^[66] (**Figura 7.1**). La magnitud de $^2J_{\text{P-P}}$ indica que el centro metálico en $[(\text{dippe})\text{Ni}]$ presenta una coordinación- η^2 hacia los enlaces $\text{C}_\alpha, \text{C}_\beta$ en la enona (**1a-1b**).^[33b]

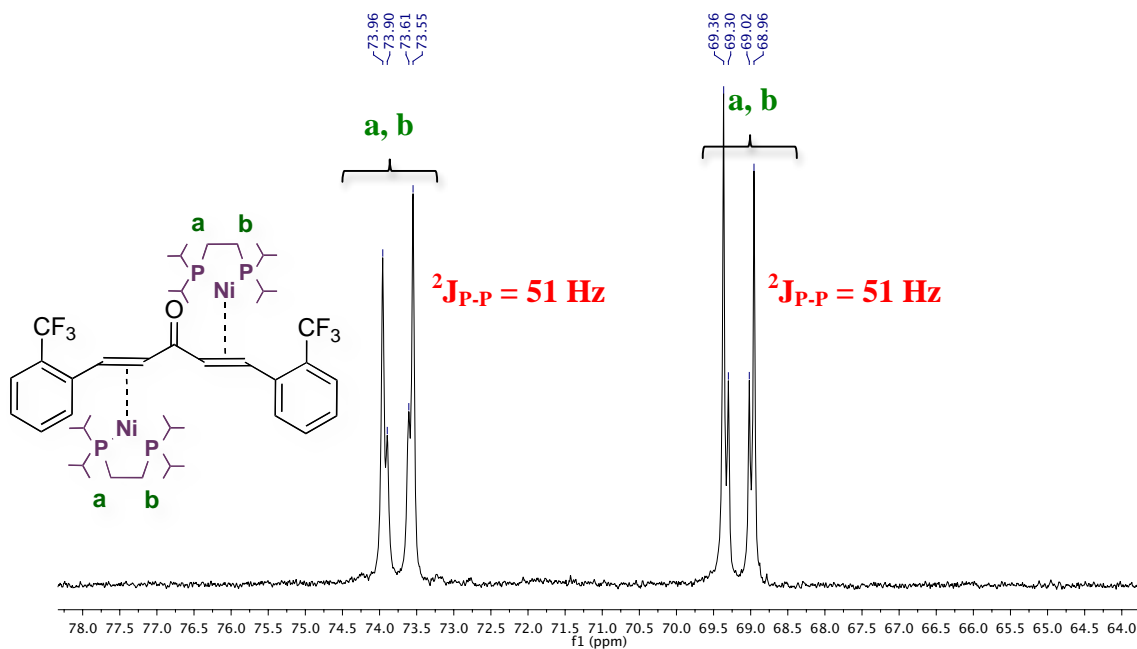


Figura 7.1. Espectro de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN de la reacción de **1a** y $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})_2]$ a T.A. en $\text{THF-}d_8$.

El análisis del espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ para la mezcla de reacción aparecen dos pequeños dobletes asignados a los carbonos $\text{C}_\alpha, \text{C}_\beta$ coordinados a Ni(0) en **2a-2b**, los cuales se encuentran ubicados a

campo alto en el espectro (60-45 ppm) en comparación con las señales C_{α}, C_{β} del ligante libre **1a-1b** que aparecen como singletes en la región de δ 142-130. Los dobletes en mención poseen constantes de acoplamiento aproximadas de $^2J_{C_{\alpha}-P} = 15$ Hz y $^2J_{C_{\beta}-P} = 15$ Hz respectivamente (**Figura 7.2**). La señal asignada al grupo carbonilo de la enona en ambos complejos (**2a-2b**) aparece ligeramente desplazada en el espectro de $^{13}C\{^1H\}$ en comparación con la señal de las enonas sin coordinar (δ 189-188) presentando un singlete en el rango de 194 a 192 ppm como se observa en la **Figura 7.2**.

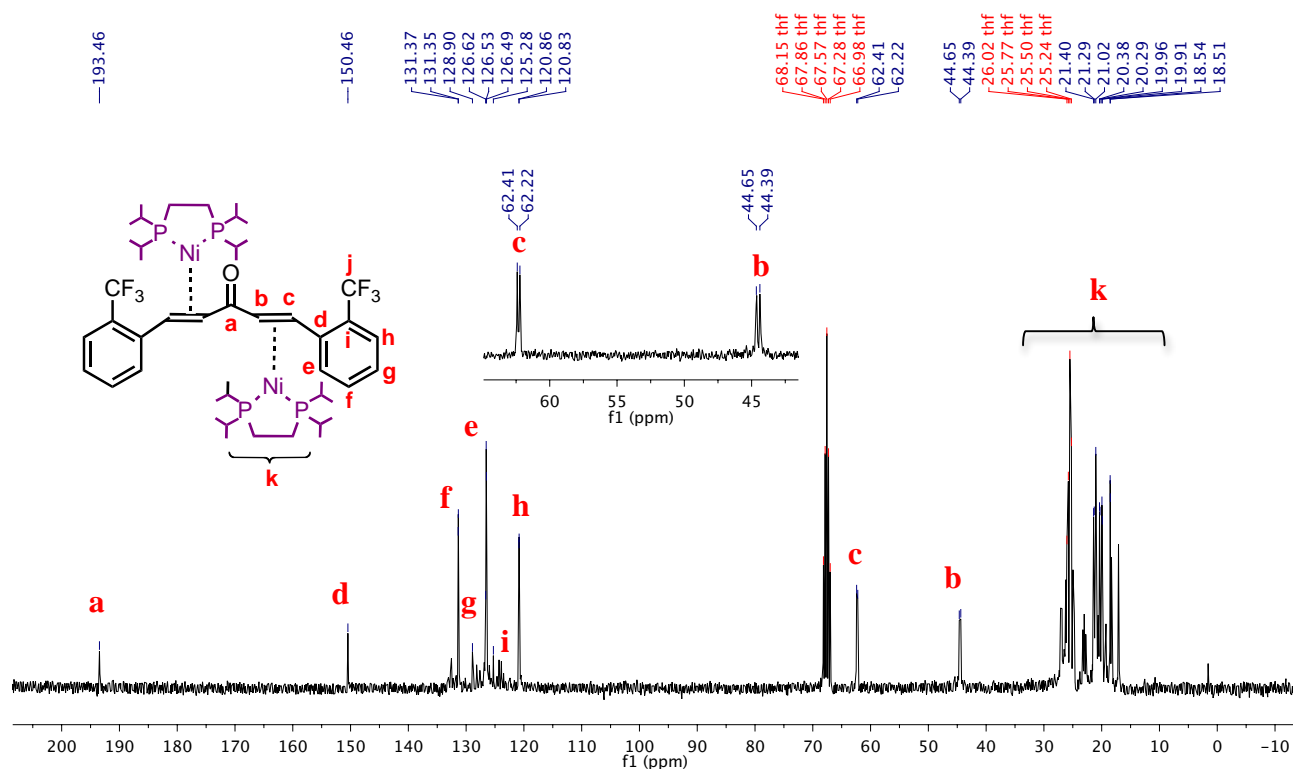


Figura 7.2. Espectro de $^{13}C\{^1H\}$ -RMN de la reacción de **1a** y $[(dippe)Ni(\mu-H)]_2$ a T.A. en THF- d_8 .

En el espectro de RMN de 1H , las señales de los protones unidos a los carbonos C_{α}, C_{β} para los complejos dinucleares **2a-2b** aparecen desplazadas a campo alto en el rango de 4.4 – 4.2 ppm, mientras que las señales de los mismos protones en el ligante libre, típicamente resuenan entre 8.1 y

7.0 ppm, corroborando de esta manera la coordinación preferente del enlace C=C de los ligantes 1,4-pentadien-3-ona fluorados hacia el fragmento de níquel (0) [Ni(dippe)] (**Figura 7.3**).

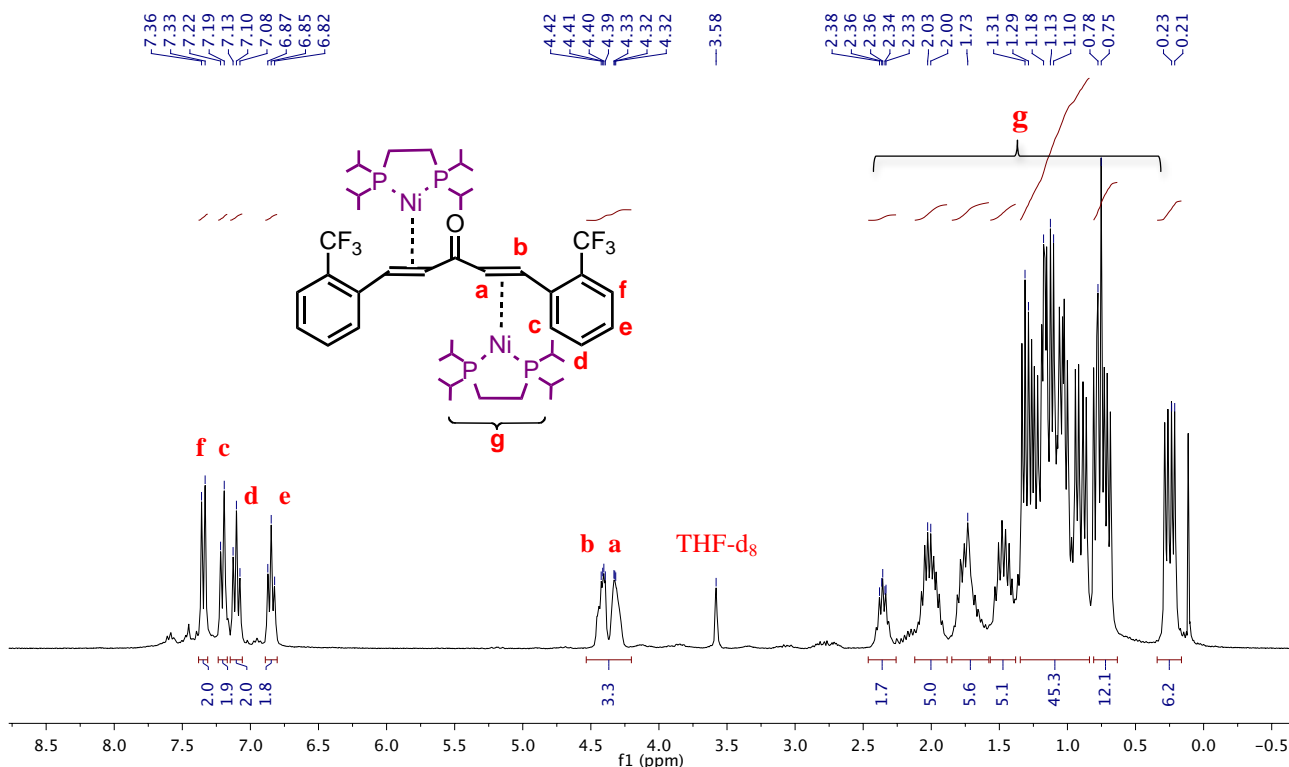
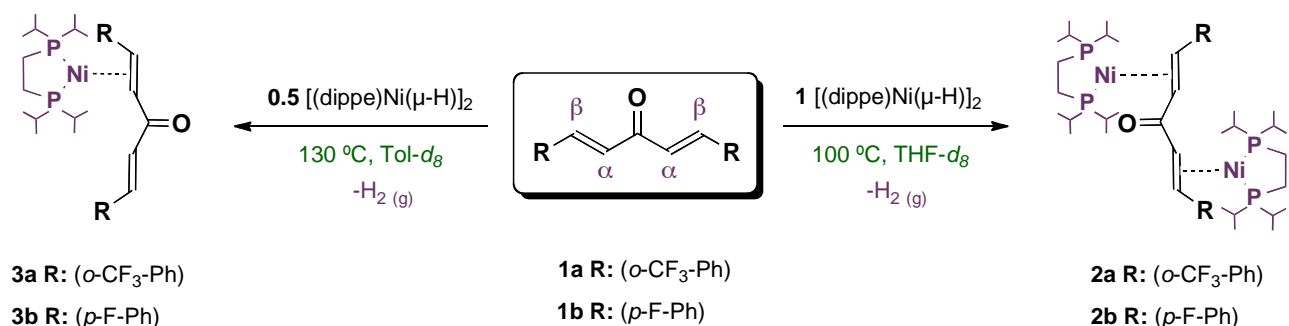


Figura 7.3. Espectro de ¹H-RMN de la reacción de **1a** y [(dippe)Ni(μ-H)]₂ a T.A. en THF-d₈.

7.1.2. TERMÓLISIS DE LOS COMPLEJOS [{"(dippe)Ni"}n(η²-C, C-enona)] (n = 1, 2)

Se estudió de estabilidad térmica de los complejos **2a** y **2b** incrementando la temperatura desde 25 °C hasta 100 °C durante 7 días como se muestra en el **Esquema 7.2** y monitoreando la estabilidad térmica de los complejos dinucleares a partir de sus señales en RMN de ³¹P{¹H}. El monitoreo del complejo **2a** en THF-d₈ (**Figura 7.4**) muestra las señales asignadas originalmente al complejo dinuclear y la aparición de un singlete adicional en δ 51.9 asignado al complejo [(dippe)₂Ni].^[32d] También se observa un sólido negro al finalizar el calentamiento, que corresponde a níquel

metálico, razón por la cual se suspende el calentamiento a 100 °C, toda vez que se empieza a observar la descomposición del complejo **2a**.



Esquema 7.2. Formación de los complejos mono y dinucleares
 [{(dippe)Ni}_n(η²-Cα, Cβ-1,4-pentadien-3-ona)]

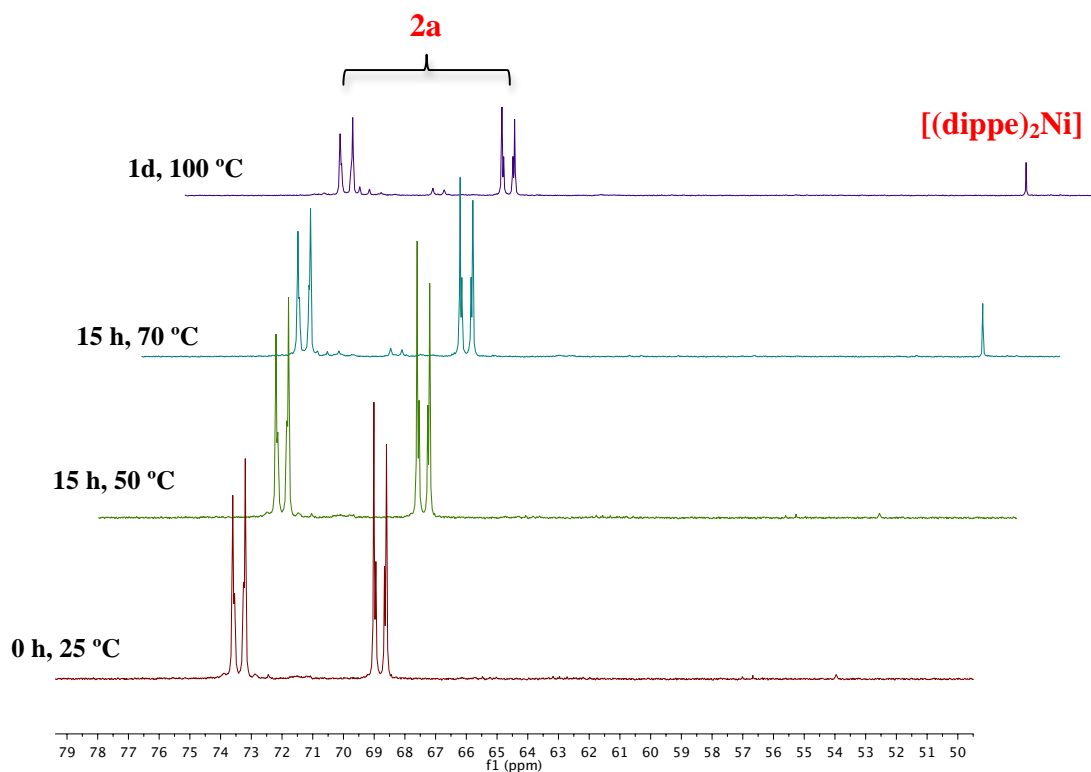


Figura 7.4. Espectros de ³¹P{¹H}-RMN para el seguimiento térmico de la reacción de **1a** y [(dippe)Ni(μ-H)]₂

El complejo **2a** se caracterizó adicionalmente en estado sólido, usando difracción de rayos-X de cristal único. La representación ORTEP del complejo **2a** (**Figura 7.5**) confirma la doble

coordinación del níquel hacia la enona α,β -insaturada en el modo η^2 -C α ,C β . Por otra parte la longitud del enlace C-C de la olefina en la cetona α,β -insaturada se alarga 0.115 Å bajo la coordinación η^2 en el compuesto **2a** (1.445 Å) en comparación con la distancia de enlace para el ligante libre (1.330 Å). Las distancias de enlace C(15)-C(16) y C(18)-C(19) y los ángulos de enlace C(15)-Ni-C(16) y C(18)-Ni-C(19) en el ligante 1,5-bis(2-(trifluorometil)fenil)penta-1,4-dien-3-ona son similares a los observados previamente en el complejo [(dippe)Ni(η^2 -(C α ,C β -dba)].^[33d] En este sentido, se observan los dos fragmentos metálicos [(dippe)Ni(0)] orientados en posición *trans* con respecto al plano del ligante y cada centro metálico de níquel está ligeramente distorsionado en una geometría trigonal-plana. Adicionalmente se obtuvieron cristales adecuados para difracción de rayos-X de monocristal del complejo **2b** y la representación ORTEP del complejo está incluida en la sección de anexos (**Figura A11**).

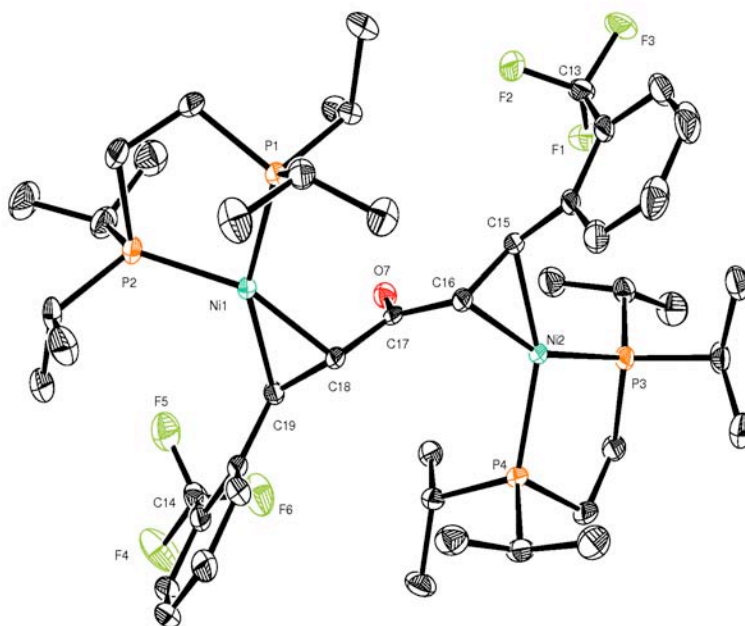


Figura 7.5. Diagrama ORTEP del complejo **2a**, [(dippe)Ni]₂(η^2 -C α , C β -C₁₉H₁₂F₆O) con elipsoides térmicos al 50 % de probabilidad. Distancias de enlace seleccionadas (Å): C(19)-C(18) 1.445(3), C(18)-C(17) 1.475(3), C(17)-C(16) 1.477(3), C(16)-C(15) 1.437(3), C(15)-Ni(2) 1.9860(19), Ni(2)-P(3) 2.1554(6), Ni(1)-C(19) 1.9933(19), Ni(1)-P(2) 2.1644(6). Ángulos de enlace seleccionados (°): C(16)-Ni(2)-P(4) 112.08(6), C(16)-Ni(2)-C(15) 42.54(8), P(4)-Ni(2)-P(3) 91.96(2), C(15)-Ni(2)-P(3) 112.91(6), C(19)-Ni(1)-P(2) 117.02(6), C(19)-Ni(1)-C(18) 42.75(8), C(18)-Ni(1)-P(1) 108.93(6), P(2)-Ni(1)-P(1) 91.44(2).

Por otra parte, la reacción a temperatura ambiente del complejo **2** con las enonas fluoradas **1a-1b**, en una proporción de 0.5:1 equiv. de dímero : enona, presenta la formación de los complejos mononucleares **3a-3b**, sin embargo, los complejos dimetálicos **2a-2b** también fueron observados a esta temperatura. El uso de Tol-*d*₈ en lugar de THF-*d*₈ permite llevar a cabo la reacción a mayor temperatura, lo cual conduce a un aumento en la proporción de los complejos monometálicos **3a-3b** calentando el sistema a 130 °C durante 15 horas (**Esquema 7.2**).

La RMN de ¹H para los complejos monometálicos **3a-3b** muestra un desplazamiento de las señales asignadas a los dos protones en la coordinación η²-Cα=Cβ hacia campo alto en el espectro, mostrando dos dobletes anchos en la región de 6.3 ppm a 5.5 ppm con ²J_{H-P} de 15 Hz. El espectro de ³¹P{¹H} presenta dos dobletes localizados entre δ = 75 – 68 con constantes de acoplamiento P-P de 39 Hz, las cuales son consistentes con dos fósforos no equivalentes coordinados a Ni(0). Adicionalmente se obtuvieron cristales adecuados del complejo **3a**, a partir del enfriamiento de la disolución de Tolueno-*d*₈ a -26 °C bajo atmósfera de argón, los cuales fueron analizados mediante difracción de rayos-X de cristal único. El diagrama ORTEP para **3a** se presenta en la **Figura 7.6**.

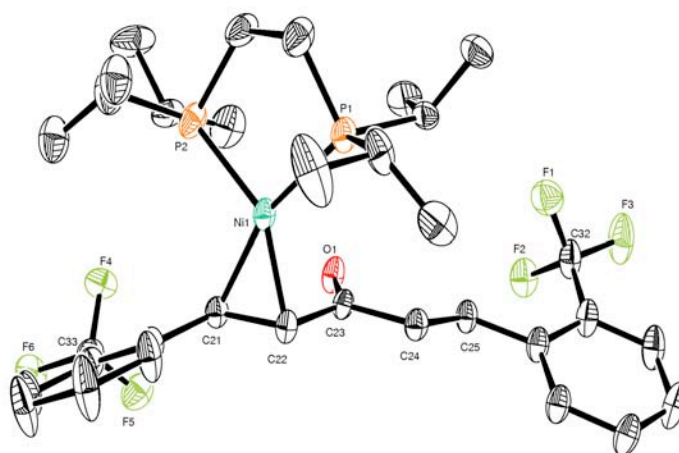


Figura 7.6. Diagrama ORTEP del complejo **3a**, [(dippe)Ni(η²-Cα, Cβ-C₁₉H₁₂F₆O)] con elipsoides térmicas al 50 % de probabilidad). Distancias de enlace seleccionadas (Å): C(25)-C(24) 1.330(6), C(22)-C(21) 1.421(5), C(22)-Ni(1) 1.984(4), Ni(1)-P(1) 2.1743(14), C(21)-Ni(1) 2.027(4), Ni(1)-P(2) 2.1548(13). Ángulos de enlace seleccionados (°): C(22)-Ni(1)-P(1) 119.39(12), C(22)-Ni(1)-C(21) 41.48(16), C(21)-Ni(1)-P(2) 107.52(12), P(1)-Ni(1)-P(2) 91.72(5).

Como era de esperarse, la estructura de la **Figura 7.6** confirma el alargamiento de la longitud del enlace C_{α},C_{β} coordinado al fragmento metálico $[(dippe)_2Ni^0]$ (1.421 Å), en comparación con la longitud del enlace vinílico $C=C$ sin coordinar (1.330 Å). Este aumento en la longitud del enlace puede ser explicado a partir de la transferencia de electrones π del enlace $C=C$ en el ligante hacia el orbital $d\sigma$ vacío del níquel. Simultáneamente el metal experimenta retrodonación a través de su orbital $d\pi$ lleno hacia los orbitales π^* vacíos del enlace doble $C=C$ y en consecuencia disminuye el orden del enlace C,C .^[32]

Cabe mencionar que solo para los experimentos estequiométricos se aislaron los complejos **2a-2b** y en el caso de los experimentos a nivel catalítico fueron preparados *in situ*, partiendo del precursor (**2**) y las enonas correspondientes para cada experimento.

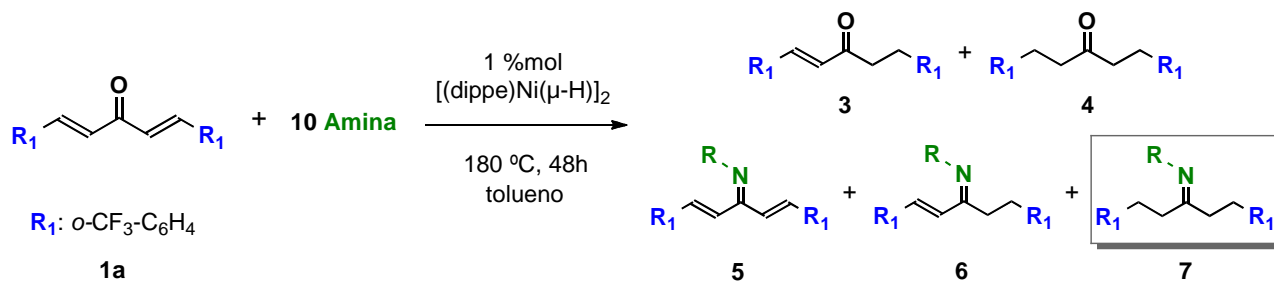
7.1.3. REACCIÓN DE HIDROGENACIÓN CATALÍTICA DE ENONAS FLUORADAS UTILIZANDO AMINAS COMO FUENTE DE HIDRÓGENO

Teniendo en cuenta la formación potencial del complejo dinuclear **2a** y mononuclear **3a** por interacción entre el complejo (**2**) y el ligante **1a**, se decidió explorar la reactividad de aminas primarias como donadoras de hidrógeno en un proceso de hidrogenación por transferencia (HT) de enonas. Si bien, la metodología de HT a partir de complejos de níquel y fosfinas quelato no ha sido evaluada para cetonas α,β -insaturadas, es conocida la reacción de las aminas como donadoras de H_2 para la reducción de monocetonas y alquenos.^[51, 52] Así, el tratamiento de **1a** con una cantidad catalítica del complejo $[(dippe)Ni(\mu-H)]$ **2** y un exceso de amina, empleando como condiciones de partida tolueno, 180 °C y 48 horas de reacción, da lugar a la formación de los productos de reducción **3** y **4**, que corresponden a la cetona parcialmente saturada y la cetona saturada. Este y otros resultados se presentan en la **Tabla 7.2**.

El compuesto **3** fue obtenido en bajo rendimiento (14 %, entrada 2) con el uso de butilamina, en cuyo caso la amina es la fuente de hidrógeno. Este resultado fue mejorado con el uso de bencilamina **BA** (32 %, entrada 4). Adicionalmente, con el uso de **BA** se destaca la formación del producto de deshidrogenación-transaminación *benciliden-1-fenilmetanamina* (**Figura A18**, Anexos).^[51b] Los productos de condensación **5** y **7** también se obtuvieron al emplear aminas alquílicas y arílicas (entradas 1-4). Generalmente, las iminas α,β -insaturadas, se preparan a partir de la adición 1,2 de una amina sobre la cetona α,β -insaturada correspondiente. Sin embargo, vale la pena destacar que la producción de iminas completamente saturadas como **7**, empleando amina primaria como agente de transferencia para la reducción y posterior condensación de enonas, es una metodología poco explorada.^[54, 68] Se obtuvo la conversión completa de la materia prima **1a** al utilizar la ciclohexilamina y bencilamina (entrada 3-5), logrando el mejor rendimiento para el producto **7** con el uso de bencilamina (entrada 4, 53 %). En este sentido, se decidió investigar el efecto del disolvente y condiciones de reacción adicionales para favorecer la formación del producto **7** que surge del proceso tándem en el que la amina y la cetona α,β -insaturada se encuentran involucrados.

Adicionalmente, el efecto del disolvente y de los equivalentes de bencilamina también fueron explorados para esta reacción. Los resultados se presentan en la **Tabla 7.3**.

Tabla 7.2. Reducción de **1a** con $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})_2]$ usando aminas ^a



Entrada	Amina (RNH_2)	Conversión 1a (%)	Rendimiento (%) ^b				
			3	4	5	6	7
1		61	21	-	-	8	32
2		74	42	14	18	-	-
3		100	-	22	10	35	33
4		100	-	32	-	15	53

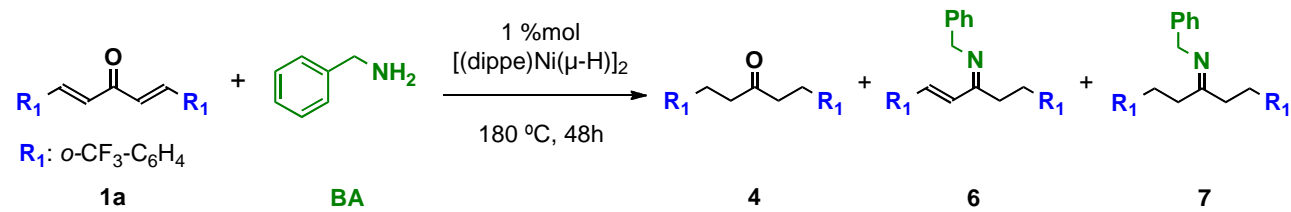
^a Condiciones de reacción: **1a** (0.15 mmol), **Amina** (1.5 mmol), $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})_2]$ (1 mg, 1.55×10^{-3} mmol), **tolueno** (3 mL). ^b Rendimientos determinados con base en CG-EM.

7.1.4. REACCIONES DE OPTIMIZACIÓN A NIVEL CATALÍTICO

Al evaluar el efecto de la cantidad de disolvente y de bencilamina en el medio de reacción (**Tabla 7.3**), empleando las condiciones de reacción iniciales (48 h, 180 C, 1 % mol [Ni]) se obtienen rendimientos de la imina saturada **7** que van del 5 al 80 %; se destaca el resultado obtenido en la entrada 5 (80 %) empleando etanol como disolvente. Todas las reacciones presentan bajos o nulos rendimientos de la cetona saturada **4** (9 – 32 %). Se observó específicamente para las reacciones realizadas con tolueno, que al incrementar la cantidad de bencilamina, *i.e.* 100 a 500 equiv., hay un aumento importante en la formación de la imina saturada **7** (5 al 68 %). También se observó que un

incremento de bencilamina en el medio, puede disminuir dramáticamente la formación del producto **7** (entrada 8, 29 %) probablemente debido a la coordinación de la amina hacia el níquel.^[69] Por esta razón, se decidió mantener la cantidad de 500 equiv. de bencilamina y etanol como disolvente de la reacción, para favorecer el proceso tándem para la formación de **7**. Se sabe que los alcoholes pueden ser utilizados como donadores de hidrógeno para la reducción de cetonas α,β -insaturadas, los cuales son oxidados al aldehído correspondiente.^[50] En cada uno de los experimentos se analizó el crudo de reacción utilizando las técnicas CG-EM y RMN de ^1H y no se observó la formación de acetaldehído o acetato de etilo, razón por la cual se infiere que el etanol no participa como donador de hidrógeno en el proceso.

Tabla 7.3. Optimización de las condiciones de reacción para el proceso tándem (hidrogenación y condensación de **1a** en presencia de bencilamina **BA**)^a



R_1 : $o\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4$

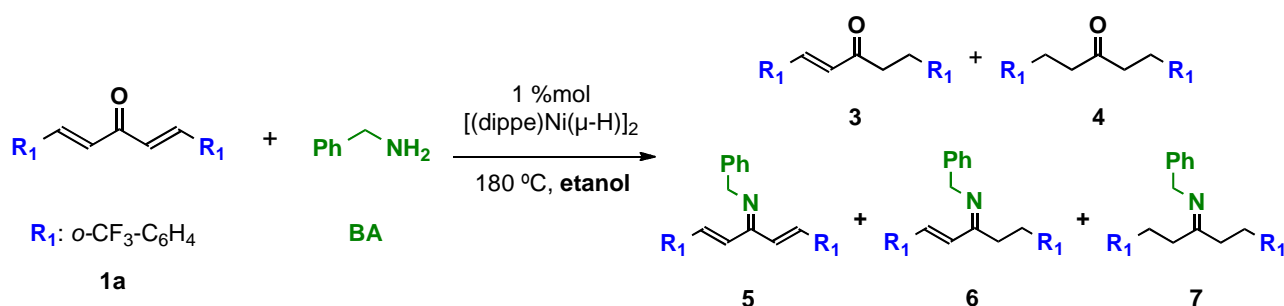
Entrada	Disolvente	Bencilamina (BA) (equiv.)	Conv. 1a (%) ^c	Rendimiento (%) ^b		
				4	6	7
1	Tolueno	100	14	9	-	5
2	Tolueno	500	100	11	21	68
3	THF	500	100	-	-	33
4	Agua	500	94	25	-	16
5	Etanol	500	100	14	6	80
6	Etanol	1000	100	13	10	22
7	Tolueno	1000	100	32	15	53
8 ^d	Neat	10 000	100	-	8	29

^a Condiciones de reacción: **1a** (0.15 mmol), $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})_2]$ (1 mg, 1.55×10^{-3} mmol), **disolvente** (3 mL).

^b Rendimientos determinados con base en CG-EM. ^c La conversión completa de **1a** es calculada a partir de la suma de los productos **4**, **6**, **7** y el producto **5** (imina α,β -insaturada). ^d La bencilamina (BA) se utilizó como reactivo y disolvente (2 mL).

Considerando lo anterior, el etanol fue empleado como disolvente para reacciones posteriores. Con el fin de investigar la velocidad y selectividad en la formación de la cetona **4** vs. imina saturada **7**, se realizó un monitoreo simple del tiempo de reacción útil para este propósito (Tabla 7.4). La formación de la cetona saturada **4** alcanza un máximo en el porcentaje de rendimiento a las 36 h (45 %, entrada 2). La imina saturada sólo se forma en un 17 % sin embargo, al aumentar el tiempo de reacción la conversión de la imina **7** alcanza un 80 % (entrada 3) y el rendimiento de la cetona **4** disminuye drásticamente (14 %). En consecuencia, se propone un proceso tándem para la formación de **7** en el que la hidrogenación de los enlaces C=C de la enona **1a** se lleva a cabo inicialmente por efecto de la deshidrogenación de **BA** para formar la cetona **4**, la cual condensa con la **BA** presente en exceso en el medio de reacción, para formar la imina saturada **7**.

Tabla 7.4. Monitoreo de la formación de la cetona saturada **3**^a



Entrada	Tiempo (h)	Conv. 1a (%)	Rendimiento (%) ^b				
			3	4	5	6	7
1	24	97	15	37	19	5	21
2	36	100	-	45	26	12	17
3 ^c	48	100	-	14	-	6	80

^a Condiciones de reacción: **1a** (0.15 mmol), **BA** (0.77 mmol), [(dippe)Ni(μ-H)₂] (1 mg, 1.55 × 10⁻³ mmol), etanol (3 mL). ^b Rendimientos determinados con base en CG-EM. ^c Se adicionó una gota de mercurio usando las mismas condiciones de reacción, y no se encontró inhibición en el rendimiento de los productos **4**, **6** y **7**.

Asimismo, se evaluó el efecto de la temperatura de la reacción (**Diagrama 7.1**) encontrando que la mejor conversión y selectividad hacia la formación de la imina **7** se logra a los 180 °C.

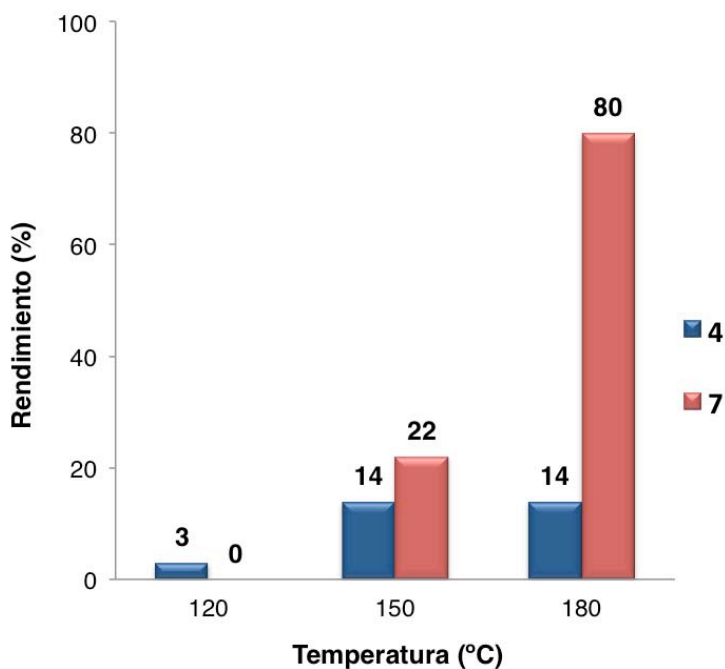
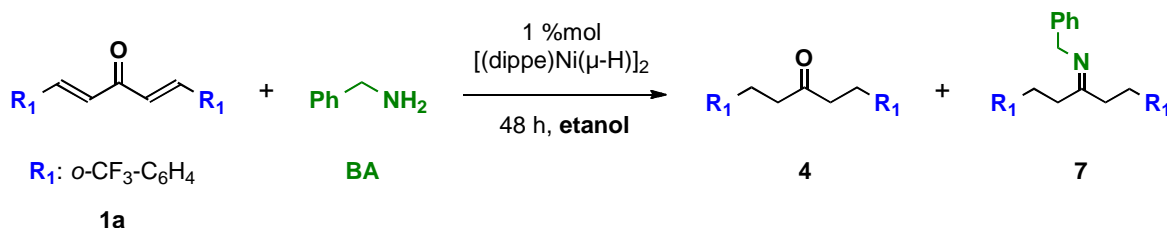


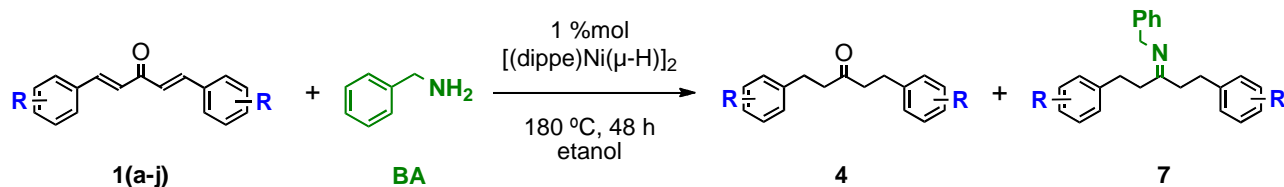
Diagrama 7.1. Efecto de la temperatura en el proceso de reducción y condensación de **1a**

7.1.5. USO DE OTROS SUSTRATOS

Con las condiciones de reacción optimizadas se decidió emplear enonas α,β -insaturadas (1,5-difenil-1,4-pentadien-3-onas) variando los sustituyentes en el anillo aromático (**Tabla 7.5**). En todos los casos se logra la conversión total de la enona **1(a-j)** pero con diferentes selectividades. Por consiguiente, los mejores resultados se obtuvieron con los sustratos *orto*-sustituídos, mostrando una

mejor actividad en el proceso tándem para la formación de la imina saturada **7** con rendimientos de moderados a buenos (62 % - 91 %).

Tabla 7.5. Hidrogenación por transferencia y condensación de diversas enonas α,β -insaturadas ^a



Entrada	Sustrato	R	Conv. 1 (%)	Rendimiento (%) ^b	
				4	7
1	1a	<i>o</i> -CF ₃	100	14	80
2	1b	<i>p</i> -CF ₃	100	25	36
3	1c	<i>o</i> -F	100	32	68
4	1d	<i>p</i> -F	100	36	40
5	1e	<i>o</i> -CH ₃	100	38	62
6	1f	<i>o</i> -OCH ₃	100	36	64
7	1g	<i>o</i> -Br	100	21	78
8	1h	H	100	8	91
9	1i	<i>p</i> -CH ₃	100	51	48
10	1j	<i>p</i> -OCH ₃	100	90	10

^a Condiciones de reacción: **1a** (0.15 mmol), **BA** (0.77 mmol), $[(dippe)Ni(\mu-H)_2]$ (1 mg, 1.55×10^{-3} mmol), **etanol** (3 mL). ^b Rendimientos determinados con base en CG-EM. ^c La conversión completa de **1a** es calculada a partir de la suma de los rendimientos de **4**, **7** y el producto **5**. (imina α,β -insaturada).

Particularmente, las cetonas saturadas se ven favorecidas con sustituyentes electrodonadores en la posición *para* del anillo aromático (entradas 9 y 10). El uso de *dibencilidenacetona* (*dba*) (**1h**) en presencia de bencilamina y valores catalíticos del complejo $[(dippe)Ni(\mu-H)_2]$, permite la obtención de la imina saturada **7** con un alto rendimiento (91 %, entrada 8).

Asimismo, se evaluó el efecto del ligante auxiliar en el precursor catalítico, tratando de obtener un mejor rendimiento del proceso de *tándem* y mejorar con esto las condiciones de reacción (**Diagrama 7.2**). En general, se observa que el uso de ligantes donadores σ (*dippe*, *dcype*, *dtbpe*) permiten la selectividad hacia la formación de la imina saturada **7** con buenos rendimientos (65 - 91 %), sin embargo, al aumentar el impedimento estérico de los sustituyentes en el ligante, por ejemplo al emplear *ter-butil* o *ciclohexil*, se observa una importante disminución en la formación del producto **7**. De esta manera se concluye que el proceso *tándem* de hidrogenación y condensación, se lleva a cabo satisfactoriamente con el uso del precursor catalítico $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})_2]$.

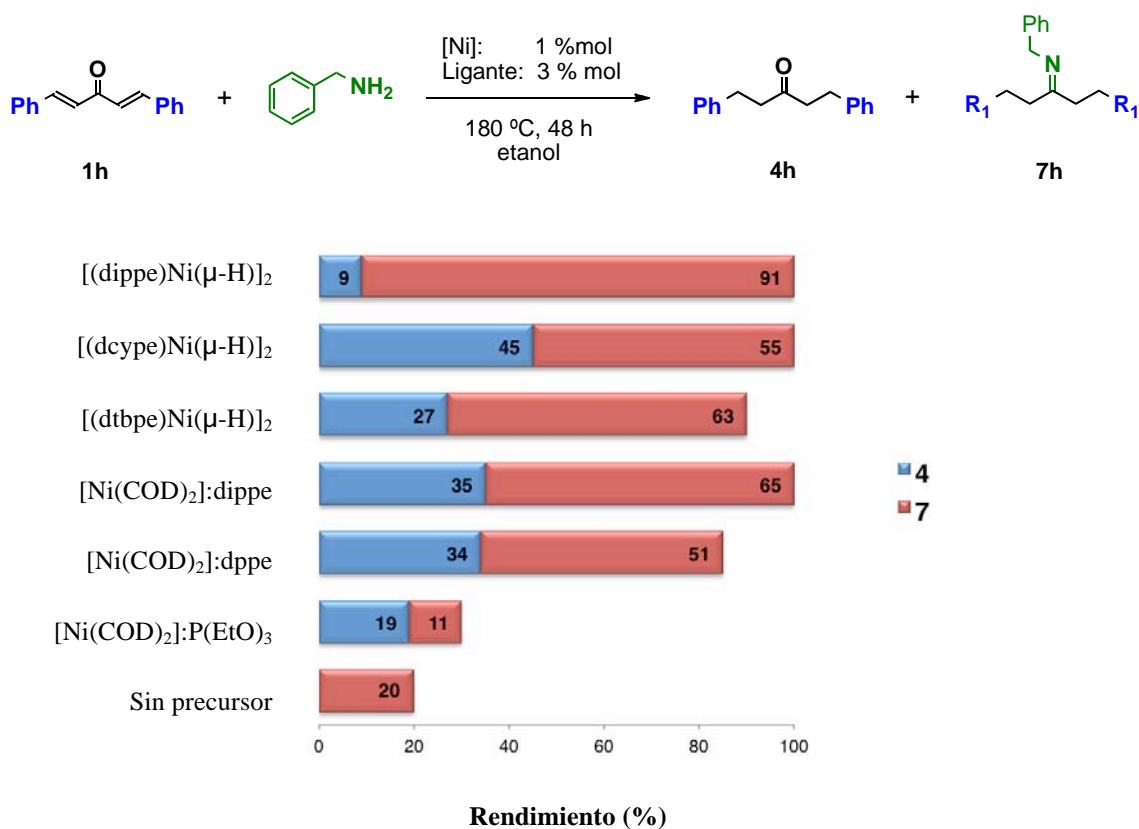
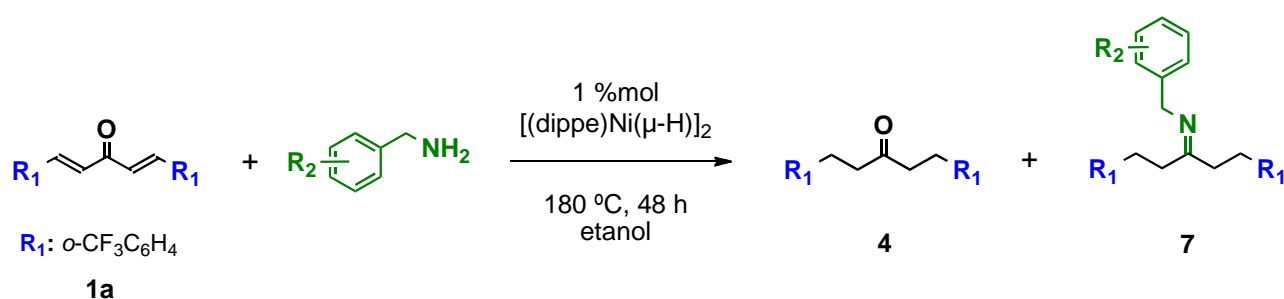


Diagrama 7.2. Uso de ligantes fosfina y fosfito

Dado que la bencilamina **BA** es la fuente de hidrógeno en la reducción de las enonas α,β -insaturadas, se decidió emplear una variedad de bencilaminas que poseen sustituyentes

electroatractores y electrodonadores en el anillo aromático, empleando las condiciones de reacción optimizadas (500 equiv. de amina, 100 equiv. de **1a**, 1 % mol de **2** en etanol, a 180 °C). Los resultados se presentan en la **Tabla 7.6**. Como era de esperarse, la bencilamina conduce a la formación de **7** en buen rendimiento (80 %, entrada 1), usando bencilaminas *orto*-sustituidas (entradas 2-5), la reacción evoluciona hacia la formación de los productos deseados **4** y **7** con altos rendimientos (54 - 86 %). Desafortunadamente, el uso de bencilaminas con sustituyentes en posición *para*, reducen la selectividad en la formación de dichos productos. Un mecanismo de reacción ha sido propuesto para el proceso tándem de hidrogenación y condensación (**Esquema 7.3**).

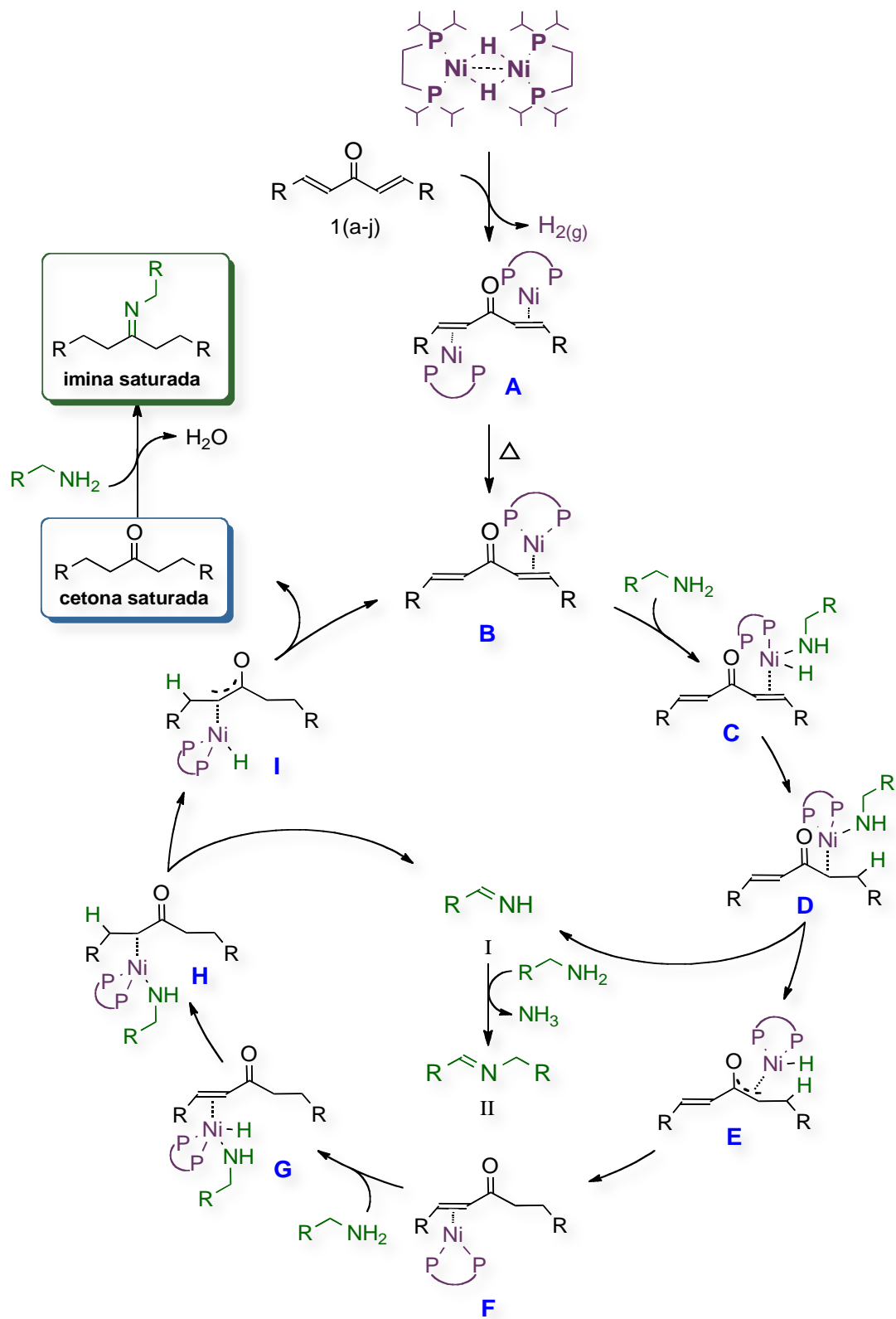
Tabla 7.6. Proceso tándem empleando bencilaminas sustituidas ^a



Entrada	R ₂	Conv. 1a (%) ^c	Rendimiento (%) ^b	
			4	7
1	H	100	14	80
2	<i>o</i> -OCH ₃	100	24	76
3	<i>o</i> -CH ₃	100	45	54
4	<i>o</i> -CF ₃	100	13	86
5	<i>o</i> -F	100	43	57
6	<i>p</i> -CH ₃	100	13	14
7	<i>p</i> -F	100	55	19
8	<i>p</i> -CF ₃	100	10	7

^a Condiciones de reacción: **1a** (0.15 mmol), **bencilamina** (0.77 mmol), [(**dippe**)Ni(**μ-H**)]₂ (1 mg, 1.55 x 10⁻³ mmol), **etanol** (3 mL). ^b Rendimientos determinados con base en CG-EM. ^c La conversión completa de **1a** es calculada a partir de la suma de los rendimientos de **4**, **7** y el producto **5**. (imina α,β-insaturada).

El mecanismo para el proceso de hidrogenación por transferencia ilustrado en el **Esquema 7.3**, explica inicialmente la hidrogenación por transferencia de enonas- α,β para formar las cetonas saturadas correspondientes, seguido de la condensación con bencilaminas. Se propone como paso inicial, la reacción de las enonas **1(a-j)** con $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})_2]$ **2** para obtener el complejo **A** (producto cinético) mismo que por un incremento de temperatura evoluciona al complejo **B** (producto termodinámico) como se indica en el **Esquema 7.2**. Posteriormente se lleva a cabo la adición oxidativa de bencilamina (**a-h**) y la transferencia del hidruro hacia el complejo **B** para generar el intermediario **C**. Luego, una adición de hidruro a la posición β produce la especie **D**. El complejo de níquel **D** sufre una β -eliminación de hidruro para producir la formación de la imina (**I**) y su enolización para formar **E**. Se sabe que, una amina que ha sido oxidada a su imina correspondiente por deshidrogenación, reacciona con otra molécula de amina obteniendo el producto de transaminación (**II**) presentando liberación de amoníaco.^[67] El enolato resultante **E** experimenta una adición de hidruro hacia la posición α de la cetona insaturada, seguido de una eliminación reductiva para dar el complejo níquel-enona **F**. Una hidrogenación por transferencia adicional ocurre de la misma manera que en los pasos **C** a **E**, dando lugar a una eliminación reductiva formando la cetona saturada **4**. La adición 1,2 de bencilamina hacia la cetona saturada **4**, da la correspondiente imina saturada.



Esquema 7.3. Ciclo catalítico propuesto

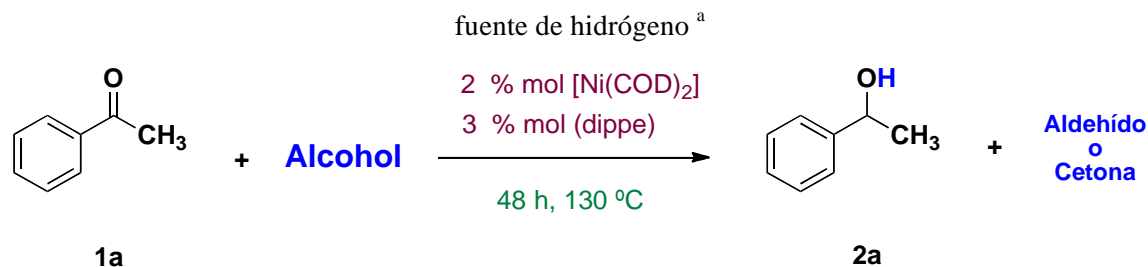
7.2. REACCIÓN DE HIDROGENACIÓN CATALÍTICA DE ACETOFENONA UTILIZANDO ALCOHOLES COMO FUENTE DE HIDRÓGENO

A continuación se presentarán los resultados de la hidrogenación catalítica por transferencia HT de cetonas, empleando alcoholes como donadores de hidrógeno y $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$ en presencia de fosfinas quelato. Previamente se reportó la síntesis de los complejos de níquel $[(\text{dippe})\text{Ni}(\eta^2\text{-C},\text{O-cetona})]$ a partir de una selección de cetonas o 1,2-dicetonas a temperatura ambiente, en presencia del complejo $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})_2]$.^[32d] Teniendo en cuenta la actividad excepcional que presentaron dichos complejos en la hidrogenación homogénea de compuestos carbonílicos, usando presiones de H_2 , se decidió explorar el desarrollo de catalizadores de $\text{Ni}(0)$ a partir de precursores comerciales de níquel(0) como $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$ y fuentes de hidrógeno disponibles y fáciles de manejar como por ejemplo alcoholes de cadena corta.

De manera inicial, se exploró la actividad de alcoholes primarios y secundarios como donadores de hidrógeno para la reducción de monocetonas como se presenta en la **Tabla 7.7**. Para la reacción de partida se decidió fijar las siguientes condiciones: 2 % mol de $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$ y 3 % de la fosfina quelato (dippe), 48 horas de reacción, 130 °C y diversos alcoholes los cuales serán empleados como reactivo y disolvente en la reducción de acetofenona **1a**, la cual será utilizada como sustrato modelo. Como se observa en la **Tabla 7.7**, el uso de metanol deriva en una baja conversión del sustrato **1a** hacia la formación del 1-feniletanol **2a** (13 %, entrada 1). La reacción utilizando etanol como fuente de hidrógeno, presenta la mejor conversión y selectividad para la formación del producto **2a** (95 %). Al utilizar alcoholes secundarios como isopropanol o isobutanol, los cuales son frecuentemente empleados en este tipo de metodologías,^[50] se observa un decremento en la formación del producto **2a**, empleando las mismas condiciones de reacción. También se observa que el isobutanol es más reactivo que el isopropanol en el proceso de hidrogenación (53 vs. 4 %). El

monitoreo de cada reacción empleando CG-EM revela la formación de los productos de oxidación (cetonas y aldehídos) correspondientes para cada alcohol. Se sabe que la oxidación de alcoholes primarios puede llevarse a cabo en ausencia de bases, sin embargo para el caso de alcoholes secundarios como isopropanol, la presencia de valores estequiométricos de bases regularmente facilita este proceso.^[50b, 70] De esta manera, el análisis por CG-EM muestra la formación de acetaldehído y acetato de etilo para la reacción en etanol (**Figuras A48, A49**, anexos).

Tabla 7.7. Hidrogenación de acetofenona catalizada por níquel, empleando alcoholes como fuente de hidrógeno^a



Entrada	Alcohol ^c	Conversión 1a (%)	Rendimiento 2a (%) ^b
1	<chem>H3C-OH</chem> Metanol	13	13
2	<chem>H3C-CH2-OH</chem> Etanol	95	95
3	<chem>CC(C)O</chem> Isopropanol	4	4
4	<chem>CC(C)CO</chem> Isobutanol	53	53

^a Condiciones de reacción: **1a** (1.1 mmol, 130.8 mg), **alcohol** (7 mL), **[Ni(COD)]₂** (0.022 mmol, 6 mg), **(dippe)** (0.033 mmol, 8.7 mg). ^b Rendimientos determinados con base en CG-EM. ^c El alcohol fue utilizado como reactivo y disolvente en la reacción.

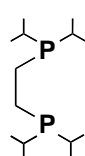
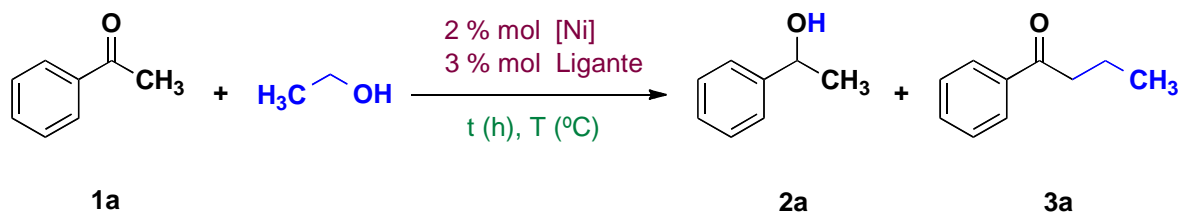
Con el objetivo de mejorar las condiciones de reacción para el proceso de HT utilizando etanol como reactivo y disolvente, se ensayaron diferentes cargas de catalizador, tiempos y temperaturas de reacción, en presencia de níquel (**Tabla 7.8**).

7.2.1. REACCIONES DE OPTIMIZACIÓN A NIVEL CATALÍTICO

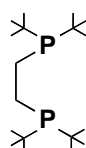
Se ensayaron diferentes condiciones para la reacción entre acetofenona **1a** y etanol, empleando cantidades catalíticas de $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$ y el ligante *dippe* como se observa en la **Tabla 7.8**. La disminución de la temperatura a 100 °C, permite un rendimiento del 2 % del 1-feniletanol **2a** (**Tabla 7.8**, entrada 1). En este caso sólo se alcanza una conversión del 2 % de la materia prima. Como se mencionó previamente, un aumento importante en el rendimiento de la reacción se alcanza a los 130 °C durante 48 horas (entrada 2). Sin embargo, cuando aumenta la temperatura a 150 °C, la conversión de **1a** y el rendimiento de **2a** se alcanza de manera cuantitativa (entrada 3). Cuando se utilizan alquil-fosfinas como por ejemplo *dcype* o *dtbpe*, a 130 °C, la reacción utilizando el ligante *dcype* mejora de manera importante, logrando un rendimiento del 100 % de **2a** (entrada 6). Esta reacción ocurre vía catálisis homogénea, aspecto que es confirmado adicionando al medio de reacción una gota de mercurio (entradas 4 y 7) sin obtener pérdida cambios significativos en el rendimiento de la reacción. El uso de fosfinas arílicas [*dppf*, *dppe*, $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$] o fosfitos [$\text{P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$] ofrecen en general, una baja conversión de **1a** (entradas 9-12) con selectividad hacia la formación del producto de alquilación **3a**. La α -alquilación de **1a** con etanol, consiste en la oxidación catalítica del alcohol primario formando el correspondiente aldehído (acetaldehído), el cual sufre una condensación aldólica con el sustrato **1a**. La subsecuente deshidratación y reducción catalítica de la enona α,β -insaturada permitirá la formación del producto de alquilación **3a**.^[50b] De esta manera, la HT de monocetonas se ve favorecida con el uso de ligantes donadores σ , en cambio la

α -alquilación de **1a** se llevará a cabo usando ligantes donadores σ /aceptores π , bajo las condiciones de reacción indicadas.

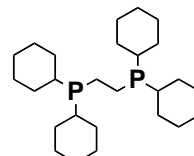
Tabla 7.8. Precursores catalíticos y optimización de las condiciones para la HT de acetofenona, utilizando etanol ^a



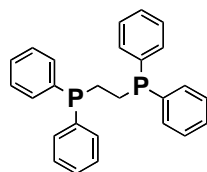
dippe



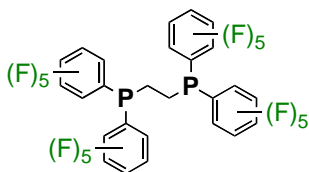
dtbpe



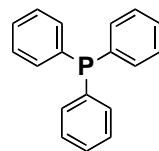
dcype



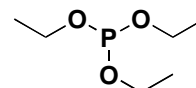
dppe



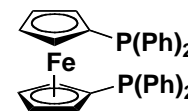
$[(\text{C}_6\text{F}_5)_2\text{PCH}_2\text{-}]_2$



$\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$



$\text{P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$



dppf

Entrada	[Ni]	Ligante	T (°C)	t (h)	Conv. (%)	2a (%)	3a (%)
1	$[\text{Ni}(\text{COD})_2]$	dippe	100	24	2	2	-
2	$[\text{Ni}(\text{COD})_2]$	dippe	130	48	95	95	-
3	$[\text{Ni}(\text{COD})_2]$	dippe	150	48	100	100	-
4 ^b	$[\text{Ni}(\text{COD})_2]$	dippe	150	48	94	94	-
5	$[\text{Ni}(\text{COD})_2]$	dtbpe	130	48	90	90	-
6	$[\text{Ni}(\text{COD})_2]$	dcype	130	48	100	100	-
7 ^b	$[\text{Ni}(\text{COD})_2]$	dcype	130	48	96	96	-
8	$[\text{Ni}(\text{COD})_2]$	dppe	130	48	3	-	3
9	$[\text{Ni}(\text{COD})_2]$	$[(\text{C}_6\text{F}_5)_2\text{PCH}_2\text{-}]_2$	130	48	15	-	15

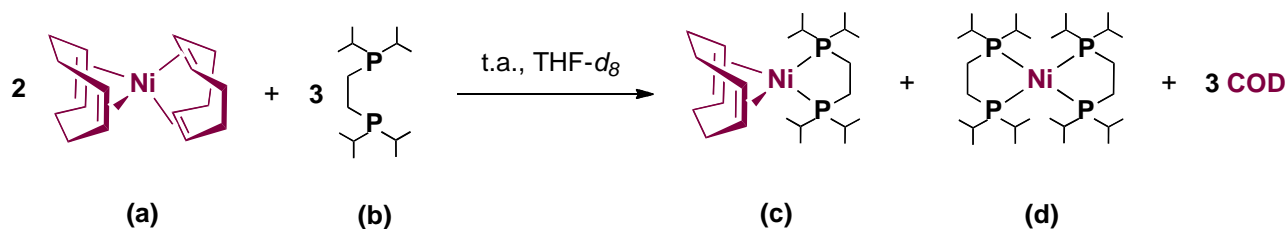
10	[Ni(COD) ₂]	P(C ₆ H ₅) ₃	130	48	0	-	-
11	[Ni(COD) ₂]	P(OC ₂ H ₅) ₃	130	48	13	-	13
12	[Ni(COD) ₂]	dppf	130	48	0	-	-
13 ^c	[Ni(COD) ₂]	-	130	48	0	-	-
14 ^d	-	dippe	130	48	0	-	-
15	-	-	130	48	0	-	-
16		[(dippe)Ni(μ-H)] ₂	150	48	96	96	-
17		[(dcype)Ni(μ-H)] ₂	150	48	98	98	-
18		[(dtbpe)Ni(μ-H)] ₂	150	48	89	89	-

^a Condiciones de reacción: **1a** (1.1 mmol, 130.8 mg), **alcohol** (119.88 mg, 7 mL), **[Ni]** (0.022 mmol, 6 mg), **ligante** (0.033 mmol, 8.7 mg). ^b Prueba de la gota de Hg (0.30 mmol). ^c **[Ni(COD)₂]** (0.022 mmol). ^d (**dippe**) (8.7 mg, 0.033 mmol). Rendimientos determinados con base en CG-EM.

En este proceso también se ensayaron diferentes complejos de tipo [(P-P)Ni(μ-H)]₂ (P-P: dippe, dcype, dtbpe) los cuales permitieron un alto rendimiento del producto **2a**. Sin embargo, estos complejos requieren una alta temperatura (150 °C, entradas 17-18) para lograr el rendimiento cuantitativo de **2a**. Se realizaron también algunas pruebas control en ausencia de [Ni(COD)]₂ y de ligante, pero no se observó una conversión significativa de **1a** (entradas 13-15). De esta manera, se decidió utilizar el sistema [Ni(COD)]₂ alquil-fosfina (dippe o dcype) para ensayos posteriores, ya que se trata de un sistema relativamente económico y comercialmente disponible, además de ofrecer el mejor rendimiento para la obtención del 1-feniletanol **1a**. Con el fin de identificar las especies catalíticamente activas en el proceso de HT de acetofenona, se llevó a cabo la reacción estequiométrica entre [Ni(COD)]₂ y el ligante dippe como se indica a continuación (**Esquema 7.4.**)

7.2.2. REACTIVIDAD DEL SISTEMA $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$ Y EL LIGANTE AUXILIAR (DIPPE) FRENTE A MONOCETONAS

Como se presenta en el **Esquema 7.4.**, los complejos $[(\text{COD})\text{Ni}(\text{dippe})]$ (**c**) y $[\text{Ni}(\text{dippe})_2]$ (**d**) son los productos principales de la reacción usando 2 equivalentes de $[\text{Ni}(\text{COD})]_2$ (**a**) y 3 equivalentes de (1,2-bis(diisopropilfosfino)etano) (dippe) (**b**), en $\text{THF-}d_8$ a temperatura ambiente. El espectro de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de la mezcla presenta un singlete en 53.92 ppm, el cual ha sido asignado al complejo $[\text{Ni}(\text{dippe})_2]$ (**d**)^[32d,71] (**Figura 7.7**).



Esquema 7.4. Coordinación del ligante dippe a $\text{Ni}(\text{COD})_2$

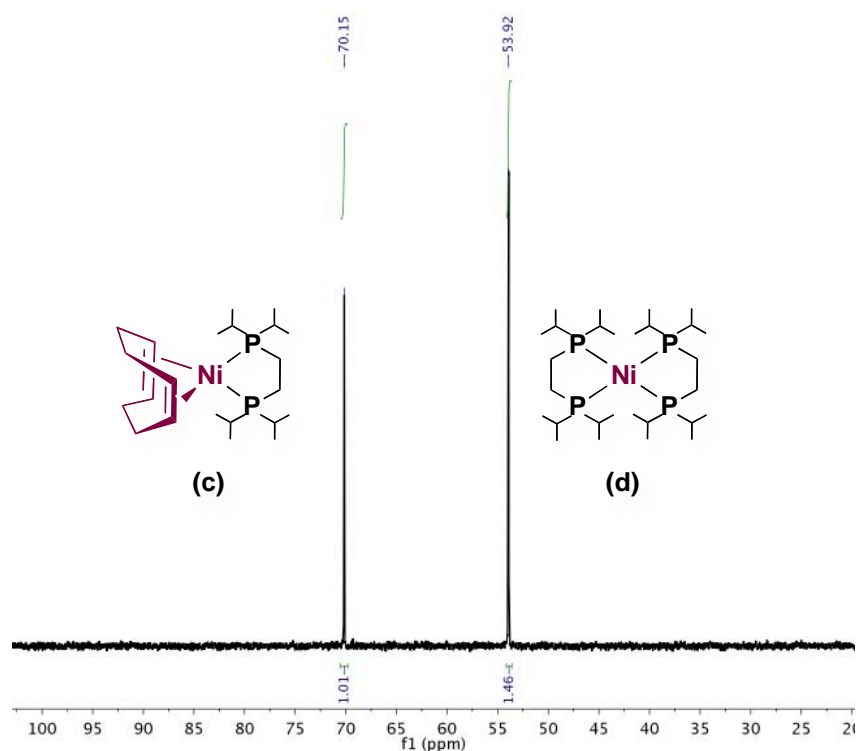


Figura 7.7. Espectro de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN de la reacción entre 2 equiv. de (**a**) y 3 equiv. de (**b**) a T.A. en $\text{THF-}d_8$

El singlete $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ que aparece en 70.15 ppm fue asignado al complejo $[(\text{dippe})\text{Ni}(\text{COD})]$ (c). De esta manera los complejos (c) y (d) fueron preparados de forma independiente, utilizando la metodología reportada por Freund *et al.*¹⁷⁷ y su reactividad con acetofenona también fue investigada con el fin de identificar las posibles especies activas en la HT de **1a** (Figura 7.8 y 7.9).

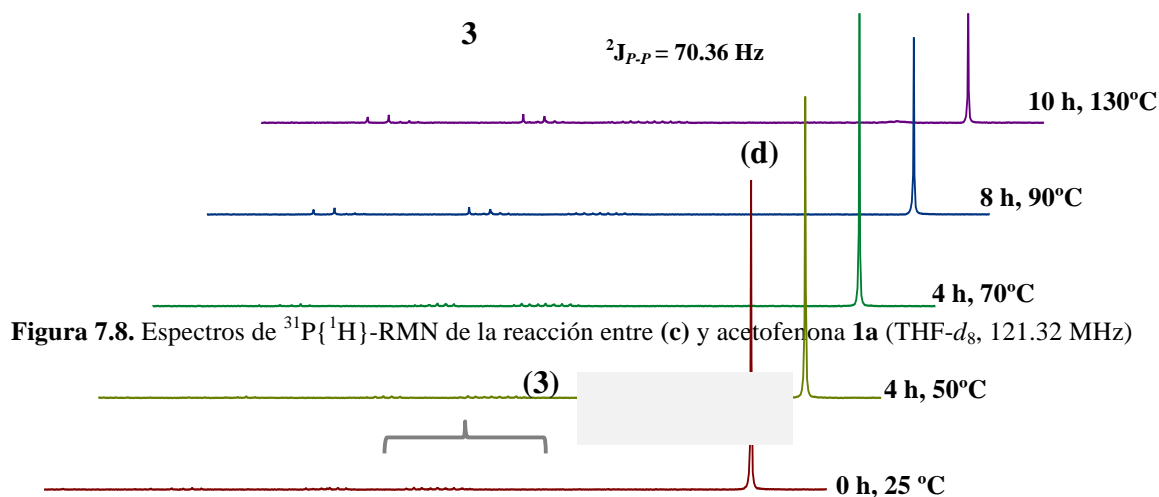
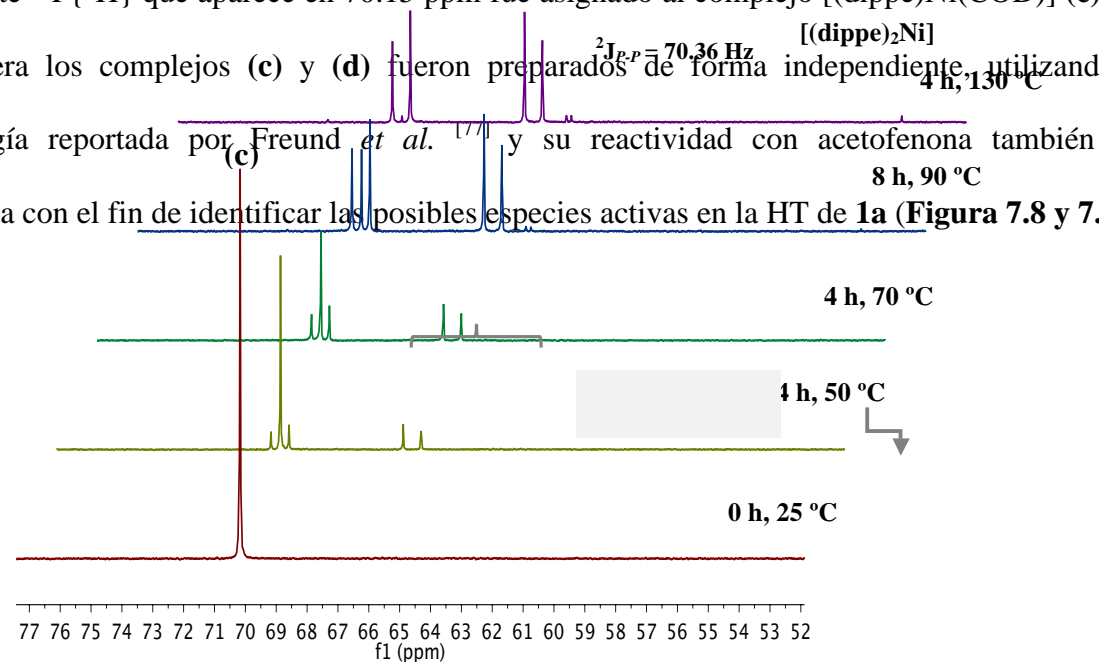


Figura 7.8. Espectros de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN de la reacción entre (c) y acetofenona **1a** (THF- d_8 , 121.32 MHz)

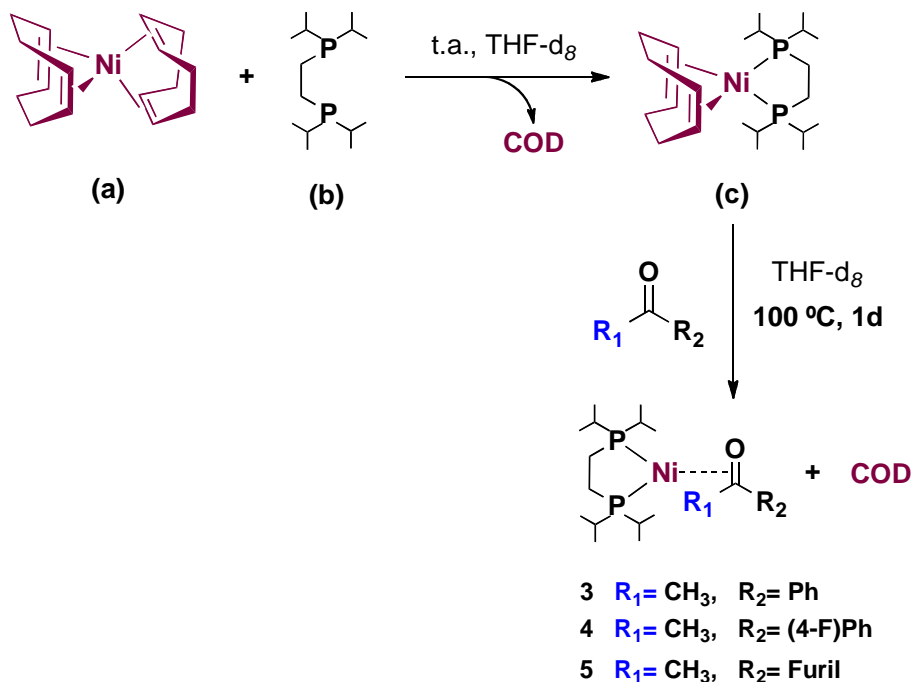
Figura 7.9. Espectros de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de la reacción entre (d) y acetofenona **1a** (THF- d_8 , 121.32 MHz)

La reacción del complejo $[\text{Ni}(\text{dippe})_2]$ (**c**) con **1a** en $\text{THF-}d_8$, fue monitoreada por RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (**Figura 7.8**). La mezcla de reacción entre **1a** y el complejo (**c**) fue calentada incrementando la temperatura desde 25 °C a 130 °C y el espectro de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ únicamente muestra a temperatura ambiente la señal asignada al complejo $[(\text{dippe})\text{Ni}(\text{COD})]$ (**c**) (δ : 70.15). A 50 °C, en el espectro se pueden observar dos dobletes entre 71 y 65 ppm con $^2J_{\text{P-P}} = 70.3$ Hz, característicos de complejos similares de níquel(0) con ligantes difosfina coordinados η^2 al grupo C=O de la cetona, por lo que se propone la formación del complejo $[(\text{dippe})\text{Ni}(\eta^2\text{-C,O-C}_8\text{H}_8\text{O})]$ **3**. Cuando la temperatura se incrementa hasta 130 °C, los dos pequeños dobletes asignados al complejo **3** se incrementan debido a la evolución en la formación del complejo $[(\text{dippe})\text{Ni}(\eta^2\text{-C,O-C}_8\text{H}_8\text{O})]$ **3** (**Figura 7.8**).

Adicionalmente, el complejo $[(\text{dippe})_2\text{Ni}]$ (**d**) fue obtenido en buen rendimiento (92 %) usando 1 equiv de $[\text{Ni}(\text{COD})]_2$ y dos equiv. de (dippe) a temperatura ambiente (ver sección experimental). Como se puede observar en la **Figura 7.9.**, la reacción del complejo (**d**) con acetofenona **1a** no procede a bajas temperaturas, sin embargo la formación del complejo **3** fue detectada a altas temperaturas (90 °C) y tiempos de reacción prolongados en comparación con el tiempo de reacción para el complejo (**c**), observando la aparición de dos pequeños dobletes entre 71 y 65 ppm, con $^2J_{\text{P-P}} = 70.3$ Hz asignadas al complejo $[(\text{dippe})\text{Ni}(\eta^2\text{-C,O-C}_8\text{H}_8\text{O})]$ **3**.

La coordinación de cetonas como la 4-fluoroacetofenona y la 2-furil-metil-cetona con el complejo $[(\text{COD})\text{Ni}(\text{dippe})]$ (**c**) fue monitoreada en $\text{THF-}d_8$ a 100 °C, observando que a dicha temperatura se efectúa la formación completa de los complejos $\eta^2\text{-C,O}$ con formula $[(\text{dippe})\text{Ni}(\eta^2\text{-C,O-cetona})]$ (**3-5**) (**Esquema 7.5**). Los complejos **3-5** presentan típicamente dos dobletes en el rango de 60-75 ppm con $^2J_{\text{P-P}}$ de alrededor de 68-71 Hz. Típicamente estos dobletes hacen referencia a los átomos de fósforo no equivalentes coordinados al centro metálico y la magnitud de la constante de

acoplamiento es característica de la coordinación hacia el centro de Ni(0) (Ver anexos, **Figuras A28-A31**)

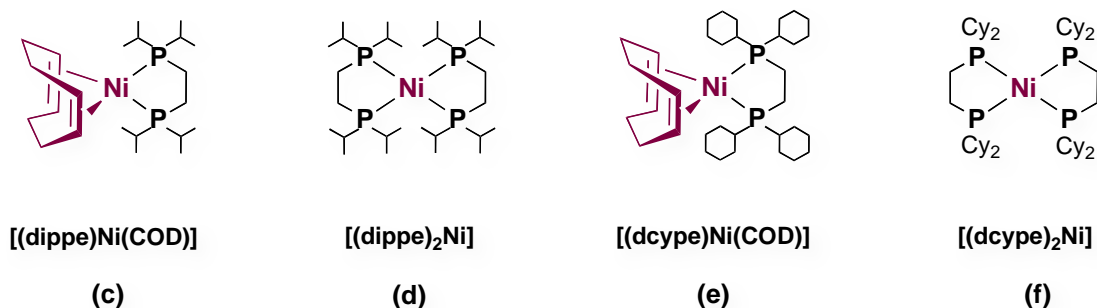


Esquema 7.5. Formación de los complejos **3-5** [(dippe)Ni(η^2 -C, O-cetona)]

7.2.3. SÍNTESIS DE LOS COMPLEJOS [Ni(P-P)₂] y [(P-P)Ni(COD)] Y SU REACTIVIDAD EN LA REDUCCIÓN DE ACETOFENONA

Adicionalmente, con el fin de optimizar las condiciones para la reacción de hidrogenación y explorar la reactividad de los precursores catalíticos [(COD)Ni(dippe)] (**c**) y [(COD)Ni(dcype)] (**f**) en el proceso de HT (**Esquema 7.6**), se sintetizó de forma independiente dichos complejos siguiendo la metodología reportada por Freund *et al.*^[77] Los complejos fueron aislados como sólidos cristalinos de color amarillo los cuales presentaron buenos rendimientos (79 %-92 %) y fueron

caracterizados por medio de espectroscopía de RMN ^1H y $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$. Las señales correspondientes son consistentes con los valores reportados en la literatura.^[77]



Esquema 7.6. Complejos níquel-fosfina evaluados en la HT de acetofenona

Cuando se utiliza 2 % mol de los catalizadores de níquel (c) - (f) durante 12 horas a 130 °C, no se observa conversión de la acetofenona en ninguno de los casos (**Figura 7.10**). El complejo $[(\text{dippe})\text{Ni}(\text{COD})]$ (c) presenta una actividad similar a la del complejo $[(\text{dcype})\text{Ni}(\text{COD})]$ (e) para producir el compuesto **2a** el cual se forma en un 78 % y 95 % de rendimiento durante 24 horas de reacción respectivamente, como se observa en la **Figura 7.10**. Los largos periodos de inducción de la reacción (12 o 24 h) pueden atribuirse a la alta estabilidad del precursor catalítico vs. la formación de los hidruros intermediarios necesarios para llevar a cabo la catálisis. Este aspecto puede ser observado en la **Figura A47** (ver anexos) para lo cual el análisis por RMN- $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ del seguimiento de la reacción entre el complejo $[(\text{dippe})\text{Ni}(\eta^2\text{-C},\text{O-acetofenona})]$ **3** con etanol empleando una proporción 1:5 en THF- d_8 a diferentes temperaturas (25 - 130 °C) durante 48 h, muestra los dobletes esperados para el complejo **3** en el intervalo de 60 – 75 ppm con $^2J_{\text{P-P}} = 65.5$ Hz. El complejo **3** es térmicamente estable y sus señales en RMN- $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ permanecen invariables a 110 °C durante 24 h. Dos pequeños dobletes empiezan a aparecer en el intervalo de 55-65 ppm, con $^2J_{\text{P-P}} = 23.4$ Hz después de 15 h de calentamiento a 120 °C, probablemente debido a la adición oxidativa del alcohol hacia el complejo **3** dando lugar a la formación de especies hidruro de Ni(II).

Por otra parte, los complejos $[(\text{dippe})_2\text{Ni}]$ (**d**) y $[(\text{dcype})_2\text{Ni}]$ (**f**) se probaron en el proceso de HT de acetofenona, pero estos fueron menos efectivos a 24 h. Únicamente, incrementando el tiempo de reacción a 36 horas, es posible obtener rendimientos moderados de **2a**.

Vale la pena resaltar que se observó un rendimiento del 99 % de **2a** al utilizar el precursor catalítico $[(\text{dcype})\text{Ni}(\text{COD})]$ (**e**) a 36 horas de reacción y un rendimiento menor fue obtenido para el complejo análogo $[(\text{dippe})\text{Ni}(\text{COD})]$ (**c**) (90 %).

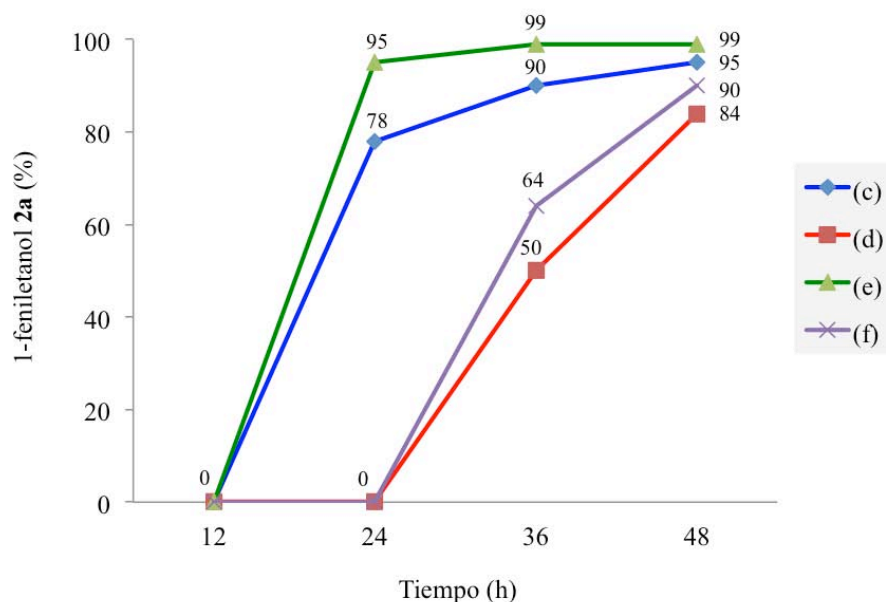


Figura 7.10. Actividad de diferentes precursores catalíticos de níquel a 130 °C

Se realizaron algunas pruebas disminuyendo la carga de catalizador en 1 % mol y esto resultó en un decremento considerable en el rendimiento del producto **2a** (52 % a 72 %), a 48 horas y 130 °C (**Figura 7.11**). Es por esto que se puede concluir que una carga de 1 % mol de precursor catalítico será poco efectiva en el proceso de HT de acetofenona, por esta razón, las condiciones óptimas para la hidrogenación por transferencia son 2 % mol de $[(\text{dcype})\text{Ni}(\text{COD})]$ (**e**), 130 °C, 36 h y usando etanol como fuente de hidrógeno y disolvente. Estas condiciones de reacción serán utilizadas para el proceso de HT de cetonas como se verá más adelante.

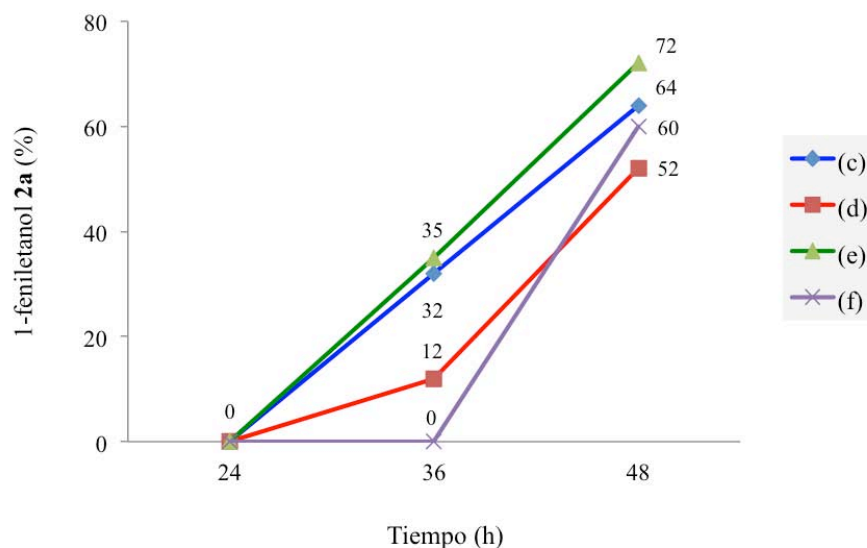


Figura 7.11. HT de acetofenona empleando 1 % mol de precursor catalítico

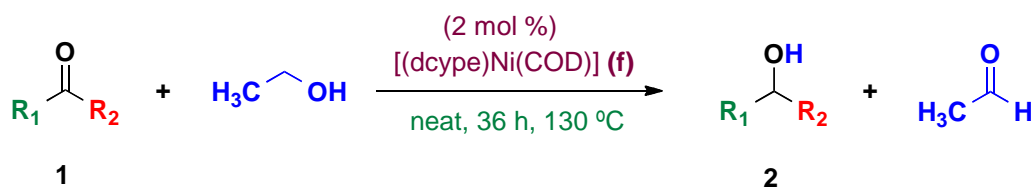
7.2.4. USO DE OTROS SUSTRATOS

Teniendo en cuenta las condiciones de reacción optimizadas se exploró la reacción de HT empleando diversas cetonas diarílicas, alifáticas o alquil-arílicas, las cuales son reducidas con dificultad utilizando otros complejos de níquel ^[59] para obtener los alcoholes secundarios correspondientes. El alcance de la reacción se presenta en la **Tabla 7.9**. Se puede observar que el complejo (f) cataliza la hidrogenación de la acetofenona **1a** a 1-feniletanol, con un 99 % de conversión a 130 °C y 36 h (entrada 1). Los rendimientos obtenidos son altos con el uso de diversas acetofenonas con sustituyentes electrodonadores y electroattractores (entradas 2-4). Los porcentajes de rendimiento de los productos aislados y los valores de TONs y TOFs se presentan en la **Tabla 7.9**. Asimismo, se observa que cuando se emplean diarilcetonas en el proceso de hidrogenación, los rendimientos del alcohol secundario correspondiente son muy buenos (98-99 %) (entradas 5-6). Para el caso de cetonas heteroaromáticas, tal como 2-furil-metilcetona y di(2-piridil)cetona, los

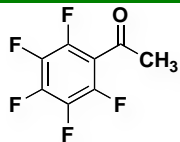
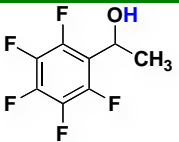
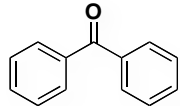
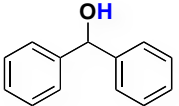
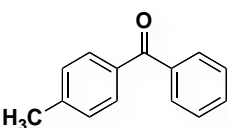
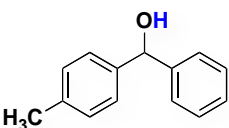
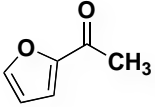
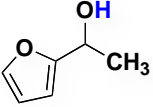
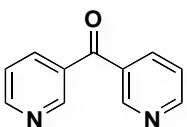
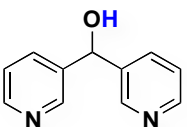
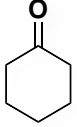
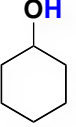
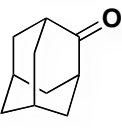
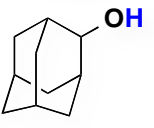
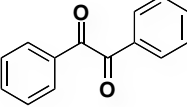
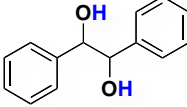
rendimientos obtenidos para el 1-(furan-2-il)-etanol y di(piridina-3-il)metanol, son del 99 % y del 95 % respectivamente (entradas 7-8).

De forma similar, el uso de cetonas alifáticas tal como la 2-adamantanona y ciclohexanona reaccionan para dar los alcoholes secundarios correspondientes con excelentes rendimientos (98 %) (entradas 9 y 10). Por otra parte y bajo las mismas condiciones de reacción, el sustrato bencil (dicetona) muestra una conversión del 100 % y una selectividad del 65 % hacia la hidrogenación de los dos grupos funcionales C=O para obtener el 1,2-difeniletano-1,2-diol como producto mayoritario (65 %, entrada 11). Además se obtiene un 29 % de difeniletano y 6 % de 1,2-difenil etanol (ver anexos, **Figura A46**). En este sentido, los catalizadores de níquel-fosfina empleados son capaces de catalizar de manera eficiente la HT de cetonas, usando etanol como reactivo y disolvente en la reacción. El mecanismo propuesto para la hidrogenación de cetonas usando el complejo [(dcype)Ni(COD)] (**f**) se presenta en el **Esquema 7.7**.

Tabla 7.9. Reducción de mono y dicetonas ^a



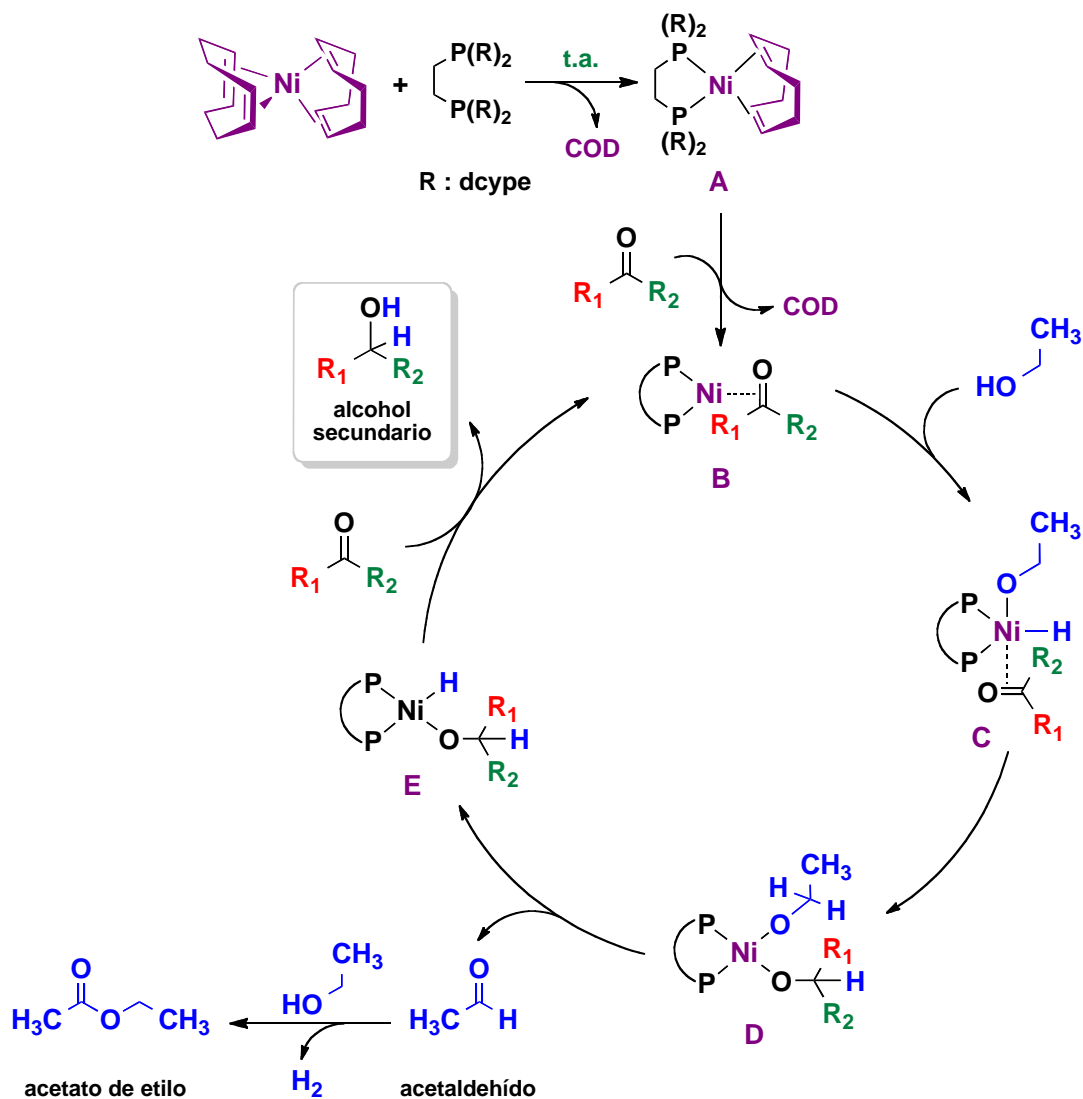
Entrada	Cetona (1)	Alcohol (2)	Rendimiento (%) ^b	TON	TOF (h ⁻¹)
1			99	50	1.5
2			98	49	1.4
3			96	48	1.3

4 ^c			99	50	1.5
5			99	50	1.5
6			98	49	1.4
7			99	50	1.5
8			95	48	1.3
9			98	49	1.4
10			99	50	1.5
11			65	33	1

^a Condiciones de reacción: **1a** (1.1 mmol, 130.8 mg), **alcohol** (119.88 mg, 7 mL), [(**dcype**)Ni(COD)] (0.022 mmol, 6 mg). ^b Rendimientos determinados con base en CG-EM. ^c La reacción se realiza a 150 °C.

La reacción entre difosfinas alquílicas (**dcype**, **dippe**, o **dtbpe**) con [Ni(COD)₂] genera el precursor catalítico **A** el cual se coordina a la cetona para dar el complejo **B** que se forma al incrementar la temperatura de la reacción vía la secuencia que se informa en el **Esquema 7.7**. Este complejo experimenta la adición oxidativa de etanol y de esta manera un hidruro es transferido al complejo de níquel **B** para dar el intermediario **C**. Posteriormente, la inserción de un hidruro en la posición-β de la cetona produce el intermediario **D**. El complejo de níquel **D** sufre una β-eliminación para

producir acetaldehído. El acetaldehído reacciona con otro equivalente de etanol para obtener acetato de etilo con liberación de H₂. El complejo níquel-hidruro resultante **D** libera el alcohol secundario para regenerar el complejo activo de níquel activo **B**.



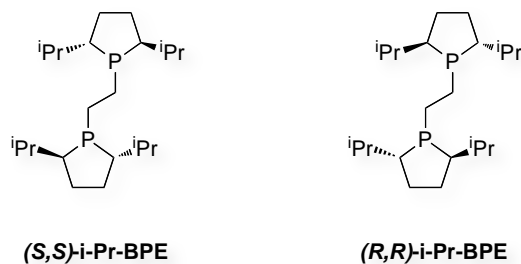
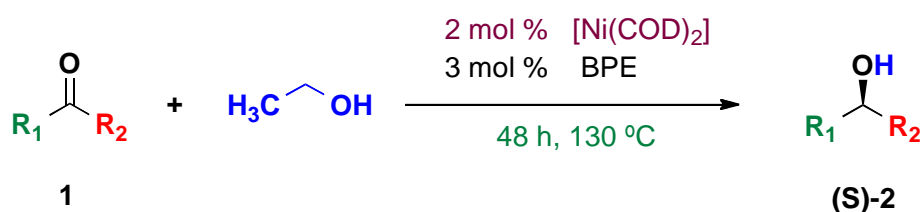
Esquema 7.7. Mecanismo de reacción propuesto para la HT de monocetonas con etanol

7.2.5. INDUCCIÓN ASIMÉTRICA EMPLEANDO LIGANTES QUIRALES EN LA REDUCCIÓN DE MONOCETONAS

Con base en la actividad catalítica observada para los complejos de Ni(0) en presencia de ligantes donadores σ y que conduce a la formación de alcoholes secundarios como 1-feniletanol **2a**, se decidió estudiar el proceso de HT de monocetonas empleando ligantes asimétricos, con el fin de obtener los alcoholes quirales correspondientes. De esta manera se evaluó el efecto de ligantes quirales cuyas características estéreo-electrónicas fueran similares a las del ligante fosfina *dcpe* (1,2-bis(diciclohexilfosfino)etano), ya que como se observó previamente (*vide supra*), este ligante presenta los mejores resultados en términos de conversión de la materia prima y selectividad. Se encontró que los ligantes fosfolano BPE (Bis-Phospholane Ethane) poseen dichas características, por tener un puente etilo en su estructura y propiedades donadoras σ . Como se observa en la **Tabla 7.10**, cuando se emplean los ligantes (R,R)-iPr-BPE y (S,S)-iPr-BPE se obtienen rendimientos de la reacción de moderados a buenos (81-92 %) en presencia de 2 mol% de $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$ y 3 mol% del ligante quiral (R,R)-BPE. Cuando se emplea el ligante (S,S)-iPr-BPE se obtiene la mejor enantioselectividad del alcohol quiral (S)-fluoro- α -metilbencilalcohol (entrada 6, ee. 71 %), sin embargo, cuando se varía la temperatura de reacción o el ligante quiral, no es posible mejorar la enantioselectividad de la reacción, obteniendo en todos los casos la mezcla de enantiómeros (R) y (S) (entradas 1-5). Se decidió ensayar la reactividad con otros ligantes tipo (S,S)-*ferrocetano* y (S,S)-*Duphos* que también poseen sustituyentes donadores (*etil e isopropil* respectivamente), tomando como referencia el mejor resultado obtenido con el ligante (S,S)-iPr-BPE frente a 4-fluoracetofenona. Como se presenta en la **Tabla 7.11**, a nivel general se observa una alta conversión de la materia prima con cada uno de los ligantes quirales, sin embargo, no es posible mejorar la selectividad hacia alguno de los isómeros ópticos, a excepción del resultado obtenido

para el ligante (*S,S*)-*Duphos* el cual en presencia de 2 % mol de $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$ y frente a la cetona 4-fluoro-acetofenona, presenta una conversión de la materia prima del 82 % y un exceso enantiomérico *ee.* del 79 % hacia el (*S*)-fluoro- α -metilbencilalcohol (entrada 4). Se han reportado rendimientos similares para alcoholes quirales con el uso de metales más costosos, por ejemplo con el uso del complejo $[\text{Ir}(\text{S})\text{-Spiro-PAP}]$ en presencia de etanol y $t\text{BuOK}$ para obtener preferentemente los isómeros-(*R*) en un 98 % de rendimiento y 93 % de exceso enantiomérico.^[38m]

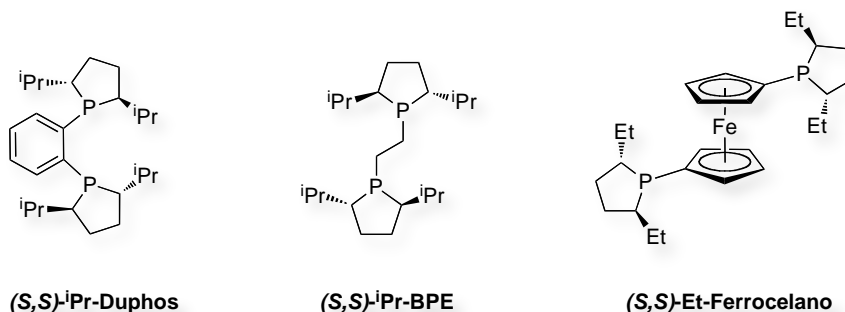
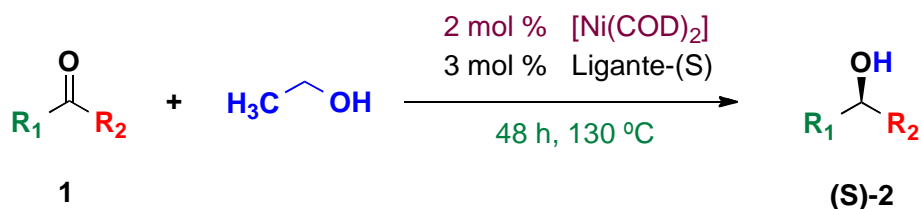
Tabla 7.10. Uso de ligantes *bis-fosfolano-etano* (BPE) quirales ^a



Entrada	1	Ligante	Conv. 1 (%)	Rendimiento (%) ^b	ee (%) ^c
1		(<i>S,S</i>)-iPr-BPE	98	98	34
2		(<i>R,R</i>)-iPr-BPE	81	81	40
3 ^d		(<i>S,S</i>)-iPr-BPE	96	96	45
4		(<i>S,S</i>)-iPr-BPE	90	90	40
5		(<i>R,R</i>)-iPr-BPE	92	92	37
6 ^d		(<i>S,S</i>)-iPr-BPE	87	87	71

^a Condiciones de reacción: **1a** (1.1 mmol, 130.8 mg), **alcohol** (119.88 mg, 7 mL), $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$ (0.022 mmol, 6 mg), **BPE** (8.0 mg). ^b Se utilizó CG-EM para calcular la conversión de **1** y el rendimiento del producto (alcohol secundario). ^c La enantioselectividad del producto fue determinada por HPLC quiral. Los tiempos de retención observados fueron comparados contra los estándares puros de los productos. ^d La reacción se realiza a 150 °C.

Tabla 7.11. Hidrogenación por transferencia asimétrica usando ligantes-(S)^a



Entrada	1	Ligante	Conv. 1 (%)	Rendimiento (%) ^b	ee (%) ^c
1		(<i>S,S</i>)- <i>i</i> Pr-Duphos	97	97	48
2		(<i>S,S</i>)- <i>i</i> Pr-BPE	96	96	45
3 ^d		(<i>S,S</i>)- <i>i</i> Pr-Ferrocenano	32	-	-
4		(<i>S,S</i>)- <i>i</i> Pr-Duphos	82	82	79
5		(<i>S,S</i>)- <i>i</i> Pr-BPE	87	87	71
6 ^d		(<i>S,S</i>)-Et-Ferrocenano	31	-	-

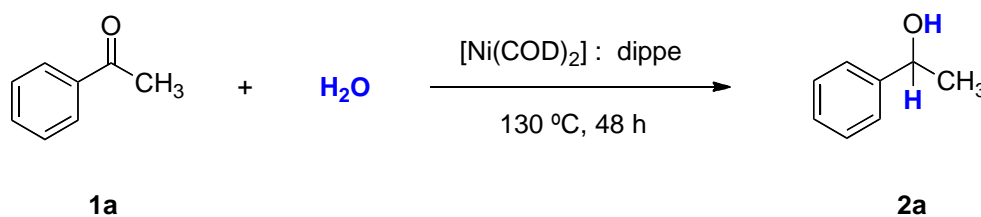
^a Condiciones de reacción: **1a** (1.1 mmol, 130.8 mg), **alcohol** (119.88 mg, 7 mL), **[Ni(COD)₂]** (0.022 mmol, 6 mg), (*S,S*)-**Ligante** (0.03 mmol). ^b Se utilizó CG-EM para calcular la conversión de **1** y el rendimiento del producto (alcohol secundario). ^c La enantioselectividad del producto fue determinada por HPLC quiral. Los tiempos de retención observados fueron comparados contra los estándares de los productos puros. ^d Se obtiene el producto de α -alquilación entre el etanol y acetofenona.

7.3. HIDROGENACIÓN CATALÍTICA DE ACETOFENONA EMPLEANDO AGUA COMO FUENTE DE HIDRÓGENO

Debido a los buenos resultados obtenidos en procesos de HT con el precursor catalítico **[Ni(COD)₂]** y la fosfina dippe (1,2-bis(diisopropilfosfino)etano) como ligante auxiliar, se decidió estudiar la reacción utilizando disolventes de diferente polaridad en presencia de H₂O como molécula

donadora de hidrógeno y acetofenona (**Tabla 7.12**). A nivel general se encontró que cuando se utiliza H₂O como reactivo y disolvente en la reacción, la acetofenona **1a** se reduce a 1-feniletanol **2a** presentando un rendimiento del 6 % (entrada 2) el cual demarca un resultado importante dada la posibilidad de formar el producto **2a** a partir de H₂O. Con el uso de un disolvente como THF que pueda solubilizar la acetofenona en el medio de reacción, se puede mejorar el rendimiento de **2a** en un 15 % (Entrada 4). Las proporciones de precursor catalítico que mejor funcionan en esta reacción son 2 % mol de [Ni(COD)₂] y 4 % mol del ligante *dippe*; más adelante se evaluará la importancia de estas proporciones en el proceso de HT.

Tabla 7.12. Hidrogenación por transferencia de acetofenona en presencia de agua ^a



Entrada	Disolvente	[Ni(COD) ₂] % mol	dippe % mol	2a (%) ^b
1	H ₂ O	2	3	-
2	H ₂ O	2	4	6
3	EtOH	2	4	9
	Dioxano	2	4	-
4	THF	2	4	15
5	Tolueno	2	4	2

^a Todas las reacciones se llevaron a cabo dentro de un matraz schlenk equipado con válvula RotaFloR, usando 3 mL de disolvente y empleando proporciones de [Ni(COD)₂] : **1a**: H₂O de 1 : 100 : 30.000, respectivamente. ^b Se utilizó CG-EM para calcular el rendimiento del producto **2a**.

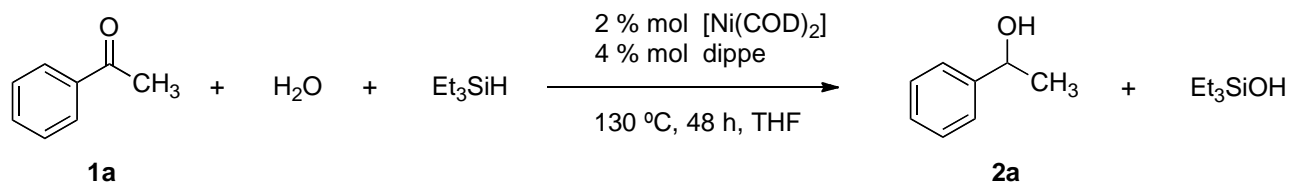
Con base en estudio previos,^[57, 63c] se sabe que el empleo de H₂O como agente de transferencia de hidrógeno regularmente requiere la presencia de agentes de sacrificio (**S**) que sirvan como destino final del oxígeno para llevar a cabo el proceso de transferencia, ya que difícilmente se libera

dihidrógeno o dioxígeno en condiciones térmicas. Bajo esta premisa, dado que es conocido que las fosfinas quelato (P-P) son sensibles al aire pero también pueden reaccionar con el oxígeno para formar los óxidos de fosfina correspondientes, se decidió incorporar un agente de sacrificio al medio de reacción como por ejemplo el Et_3SiH como se presenta en la **Tabla 7.13**.

7.3.1 HIDROGENACIÓN CATALÍTICA DE ACETOFENONA EMPLEANDO EL SISTEMA TRIETILSILANO-AGUA

Los resultados de la **Tabla 7.13** muestran que el uso de Et_3SiH en cantidades estequiométricas (1.2 equiv.) genera un mayor rendimiento en la reacción de reducción, empleando H_2O como molécula promotora de la reacción de hidrogenación. La reacción de HT con 1.2 equiv. de silano da lugar a la formación del producto **2a** con un rendimiento del 52 % (**Tabla 7.13.**, entrada 2). Cuando la reacción se realiza en ausencia de silano (entrada 1) o de agua (entrada 3), los rendimientos de **2a** son nulos o bajos (15 %). Es por esta razón que se decide utilizar 1.2 equiv. de Et_3SiH en las reacciones posteriores. En esta reacción el destino final del oxígeno es el trietilsilanol, que además es la fuerza motriz del proceso al formarse un enlace Si-O mas fuerte que el inicial Si-H. Se analizó el crudo de la reacción empleando técnicas como CG-EM. En el cromatograma se observa una señal que corresponde al producto Et_3SiOH , además su masa (m/z) y patrón de fragmentación puede visualizarse en el espectro de masas respectivo (m/z= 132) (**Figura A55**, ver anexos). Al utilizar H_2O como reactivo y disolvente en la reacción (entrada 4) se obtiene un decremento en la formación de **2a** ya que es de esperarse que con una mayor cantidad de agua sea necesario incrementar la cantidad del agente de sacrificio (Et_3SiH).

Tabla 7.13. Reducción de acetofenona en presencia del sistema Et₃SiH-H₂O^a



Entrada	Disolvente	Silano (equiv.)	H ₂ O (equiv.)	2a (%) ^b
1	THF	-	300	15
2	THF	1.2	300	52
3	THF	1.2	-	-
4	H ₂ O	1.2	300	39

^a Todas las reacciones se llevaron a cabo dentro de un matraz schlenk equipado con válvula RotaFloR, usando 3 mL de THF y empleando proporciones de [Ni(COD)₂] : dippe: **1a**: H₂O de 1 : 2 : 100 : 30.000, respectivamente. ^b Se utilizó CG-EM para calcular el rendimiento del producto **2a**.

7.3.2 REACCIONES DE OPTIMIZACIÓN A NIVEL CATALÍTICO

Se llevaron a cabo estudios para la optimización de la reacción de hidrogenación por transferencia empleando el sistema Et₃SiH-H₂O. Inicialmente se estudió la influencia de los equivalentes de silano en el medio de reacción como se muestra en el **Diagrama 7.3**. Entre los resultados más relevantes se destaca el uso de 2.2 equiv. de silano, siendo esta la reacción en la que se logra una conversión total de la acetofenona **1a** hacia el producto de reducción **2a** (99 %, **Diagrama 7.3**).

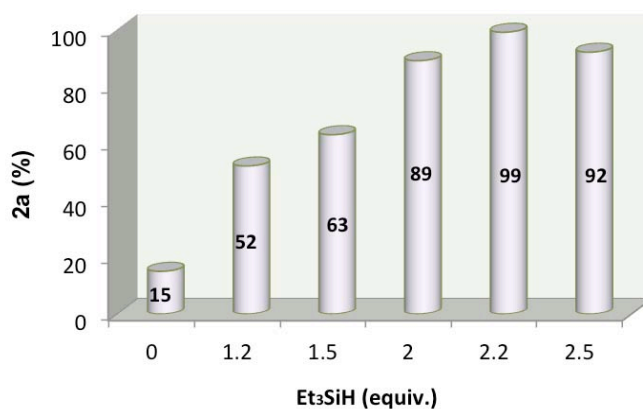
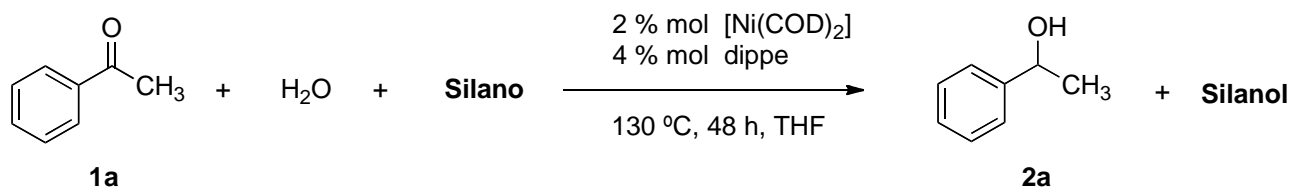


Diagrama 7.3. Efecto de la cantidad de silano en la reducción de acetofenona

Asimismo se evaluó el tipo de silano en la reacción (**Tabla 7.14**), empleando el Et_3SiH y el PhSiH_3 que eventualmente posee una mayor cantidad de hidruros los cuales podrían ser transferidos al medio para favorecer la HT de acetofenona **1a**. Sin embargo, se observó el burbujeo inmediato de la reacción, toda vez que se incorporó el PhSiH_3 a la reacción, observación que no ocurre para el Et_3SiH . Lo anterior puede atribuirse a las precauciones propias del reactivo ya que el PhSiH_3 es inestable en medio acuoso lo cual es consistente con los bajos resultados obtenidos en el proceso de HT (Entradas 3 y 4). La estabilidad del Et_3SiH en agua y por tanto, la posibilidad de formar Et_3SiOH con relativa facilidad es un factor determinante, ya que al aumentar la cantidad a 2.2 equiv. el Et_3SiH generará una mayor cantidad de hidruros los cuales se presume, se estén incorporando en la acetofenona, en conjunto con el hidrógeno liberado del agua y esto justifique un mayor rendimiento en la formación de **2a**. Considerando este resultado, se decidió emplear el Et_3SiH como agente de sacrificio en las reacciones de HT ya que es el que presenta los mejores resultados.

Tabla 7.14. Silanos como agentes de transferencia de hidruro ^a

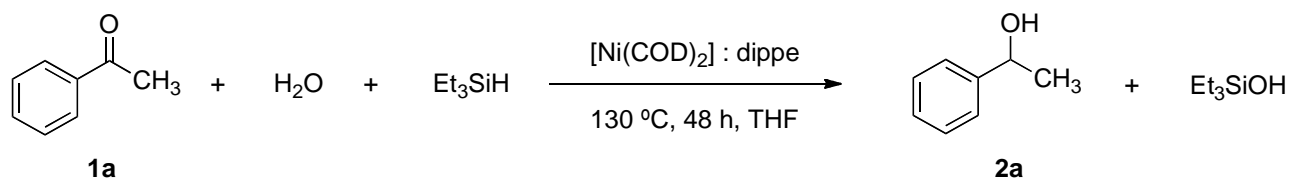


Entrada	Silano	(equiv.)	2a (%) ^b
1	Et_3SiH	1.2	52
2	Et_3SiH	2.2	99
3	PhSiH_3	1.2	13
4	PhSiH_3	2.2	22

^a Todas las reacciones se llevaron a cabo dentro de un matraz schlenk equipado con válvula RotaFloR usando 3 mL de THF y empleando proporciones de $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$: dippe: **1a**: H_2O de 1 : 2 : 100 : 30.000, respectivamente. ^b Se utilizó CG-EM para calcular el rendimiento del producto **2a**.

Por otra parte, se estudió el efecto del precursor catalítico de níquel en la reacción de HT de **1a** y también se realizó una prueba control en ausencia de $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$ y ligante dippe (entrada 1). En esta prueba, se determinó la importancia del centro metálico en el proceso de HT ya que en ausencia del sistema organometálico no se lleva a cabo la reacción de HT (0 % de **1a**, entrada 1) (**Tabla 7.15**) De las reacciones presentadas, se destaca el aumento de la reactividad al usar de manera simultanea el complejo de $[\text{Ni}]$ y de la fosfina en proporción 1:2 (Entradas 2-3, 89-99 %). El resultado anterior permite inferir que en las proporciones adecuadas se formará el precursor catalítico activo en el proceso de hidrogenación de acetofenona y las proporciones 2:4 son las más apropiadas para la eficiencia del proceso dado que a partir de estas se obtiene el mejor rendimiento de **1a** (99 %).

Tabla 7.15. Proporción de $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$ y del ligante bidentado (dippe)^a

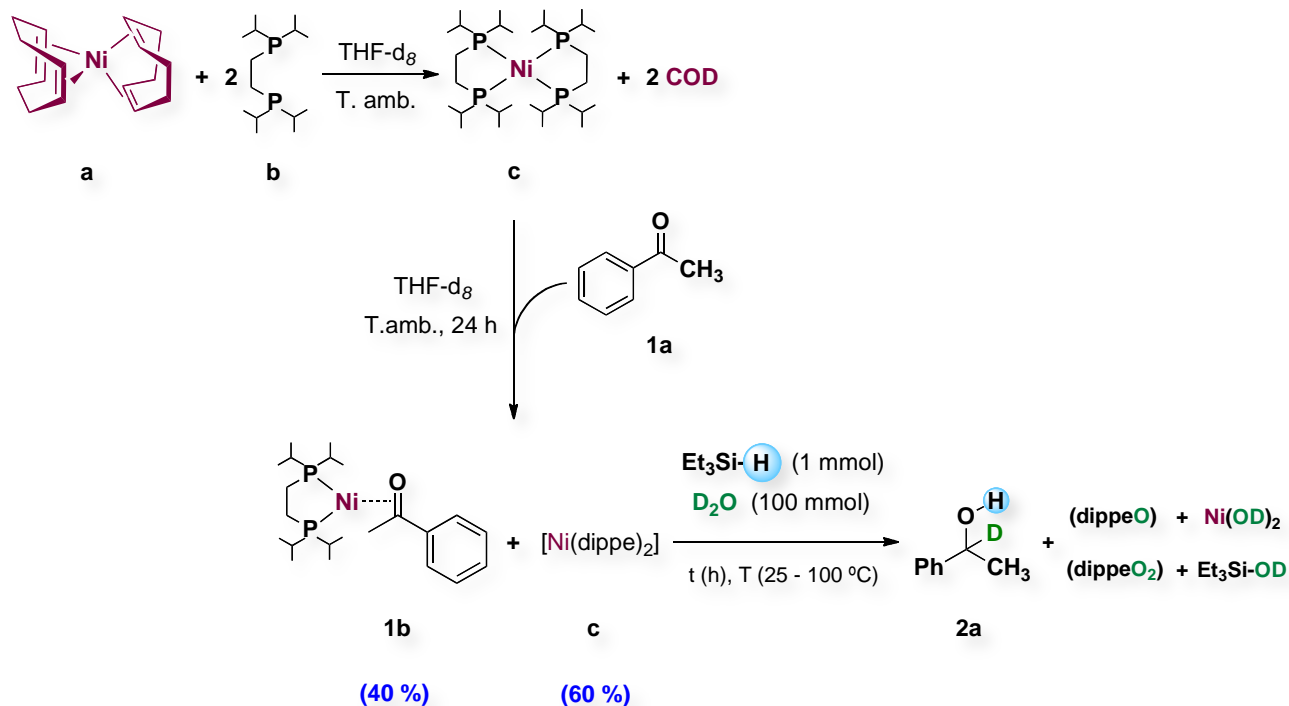


Entrada	$\text{Ni}(\text{COD})_2$ (% mol)	dippe (% mol)	2a (%) ^b
1	-	-	-
2	1	2	89
3	2	4	99
4	2	2	77
5	2	3	75
6	2	-	58

^a Todas las reacciones se llevaron a cabo dentro de un matraz schlenk equipado con válvula RotaFloR, usando 3 mL de THF y empleando proporciones de **1a**: Et_3SiH : H_2O de 100 : 250 : 30.000, respectivamente. ^b Se utilizó CG-EM para calcular el rendimiento del producto **2a**.

Asimismo se estudió el efecto de la cantidad de H₂O, temperaturas y tiempos de reacción, encontrando que el mejor rendimiento para la formación de **2a** (99 %) se obtiene empleando 300 mmol de H₂O, 48 horas de reacción y 130 °C (**Diagramas A1-A3**, ver anexos).

Con el fin de estudiar la reactividad del H₂O y del Et₃SiH como donadores de hidrógeno en el proceso de reducción de **1a** se realizaron dos experimentos a nivel estequiométrico: *i*) Utilizando óxido de deuterio (D₂O) y Et₃SiH como sistema reductor y *ii*) empleando el sistema trietilsilano deuterado (Et₃SiD) y H₂O. En cada reacción se mantuvo la proporción de [Ni(COD)₂] y fosfina (dippe) que hasta el momento permite la formación del 1-feniletanol **2a** y para su monitoreo se utilizó RMN de ¹H y ³¹P{¹H}. Inicialmente, la reacción de [Ni(COD)₂] y dippe en proporción 1:2 a temperatura ambiente y en THF-d₈ genera el complejo [Ni(dippe)₂] (**c**) (**Esquema 7.8**) el cual es identificado en RMN de ³¹P{¹H} como un singulete en 53.9 ppm (**Figura A54**, anexo). Posteriormente, se adicionó una cantidad estequiométrica de **1a** y transcurridas 24 horas de reacción se observa la aparición de dos dobletes en el espectro de ³¹P{¹H} con constantes de acoplamiento aproximadas de ²J_{P-P}= 70 Hz típicas de átomos de fósforo no equivalentes unidos a Ni(0). Estas señales han sido asignadas al complejo [(dippe)Ni(η²-C,O-acetofenona)] **1b** (**Esquema 7.8**). La adición de Et₃SiH y agua deuterada (D₂O) es monitoreada en el espectro de RMN de ¹H incrementando tiempos y temperaturas de reacción.



Esquema 7.8. Preparación de 1-fenilmetanol deuterado

En la **Figura 7.12** se puede observar a temperatura ambiente la formación de un singlete en 3.58 ppm el cual evoluciona cuando se incrementa la temperatura de reacción. Esta señal ha sido asignada al protón del grupo OH para la formación del 1-feniletanol **2a**. Si bien no es posible confirmar la formación inequívoca del compuesto **2a** a partir de las integrales de las señales en el espectro de RMN-¹H, debido al traslape de señales en la zona aromática, se decidió exponer la muestra al aire para su tratamiento y análisis empleando la técnica de CG-EM. El análisis cromatográfico revela la conversión total de la materia prima (**1a**), que es consistente con la desaparición de la señal en 2.52 ppm a 70 °C y 8 horas de reacción la cual ha sido asignada al grupo CH₃ de la acetofenona en el complejo **1b** (**Figura 7.12**). A su vez el análisis del cromatograma muestra la formación de un único producto de masa 123 m/z que corresponde, de acuerdo a su patrón de fragmentación al alcohol **2a** monodeuterado (ver anexo, **Figura A53**). Adicionalmente se

obtiene la formación del compuesto Et_3SiOD como evidencia de la liberación de deuterio proveniente del D_2O (Ver anexo, **Figura A52**).

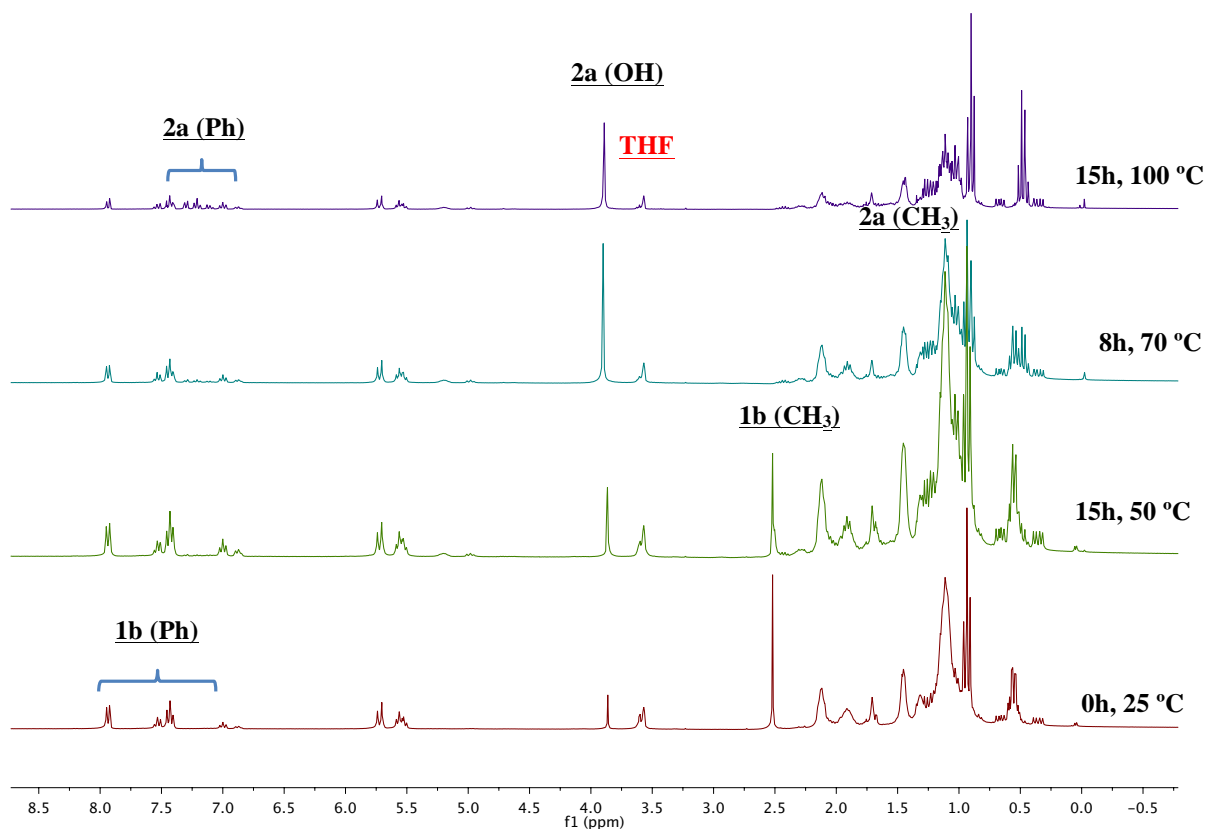


Figura 7.12. Espectro de ^1H -RMN para la reacción entre **1b** y $\text{D}_2\text{O-Et}_3\text{SiH}$ (THF-d_8 , 300 MHz)

A los 100 °C se suspende el calentamiento de la muestra debido a la formación de un precipitado negro que corresponde a níquel metálico indicando que, a esta temperatura, se lleva a cabo la descomposición del complejo **1b**. Al finalizar la termólisis el crudo de reacción se expuso al aire y se analizó mediante CG-EM, se identifica un producto con $m/z= 123$ y que corresponde al 1-feniletanol **2a** monodeuterado. El espectro de masas del producto **2a** que se muestra en la **Figura A51** (Anexo) y su patrón de fragmentación, es consistente con la incorporación de un deuterio proveniente del D_2O en el carbono del enlace C-O en **2a**, como se ilustra en la reacción del **Esquema 7.8** (*vide supra*).

De forma análoga, se analizó el efecto del sistema trietilsilano deuterado (Et_3SiD) en la reducción de acetofenona, sin embargo, cuando se adiciona el Et_3SiD al medio de reacción en presencia de H_2O se observa rápida formación de un precipitado negro y una coloración verde de la disolución, que al ser analizada mediante RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ presenta las señales asignadas al monóxido de la fosfina quelato [dippeO] (d, δ 56; d δ 10) con $^2J_{\text{P-P}}= 37.60$ Hz las cuales se generan por descomposición del complejo de níquel (**Figura 7.13**).^[79] En analogía con este estudio, reportes previos muestran que la energía de disociación del enlace Si-H en la molécula de trimetilsilano (H^0_{D} (CH_3)₃Si-H)= 378 ± 6 kJ/mol) es menor que la energía de disociación para el enlace Si-D en la molécula de (CH_3)₃Si-D ($\text{H}^0_{\text{D}}= 388 \pm 7$ kJ/mol).^[58f] Por esta razón se infiere que el enlace Si-D en el trietilsilano deuterado sea más estable que el enlace Si-H ^[58d-58e] razón por la cual la formación del Et_3SiOH (fuerza motriz de la reacción de HT) sea más lenta al incorporar Et_3SiD y esto derive en una competencia por la incorporación del oxígeno en la fosfina (P-P) generando el óxido correspondiente y evitando la evolución de la reacción de hidrogenación. Sin embargo, el tratamiento y análisis de la mezcla expuesta al aire a partir de CG-EM, muestra una ligera conversión hacia el alcohol secundario **2a** monodeuterado (2 %, $m/z=123$). El espectro de masas asignado al producto **2a** se muestra en la **Figura A54** (ver anexo) y el patrón de fragmentación es consistente con la incorporación de un deuterio proveniente del EtSiD en el oxígeno del enlace C-O en **2a**, como se observa en la reacción de la **Figura 7.13**.

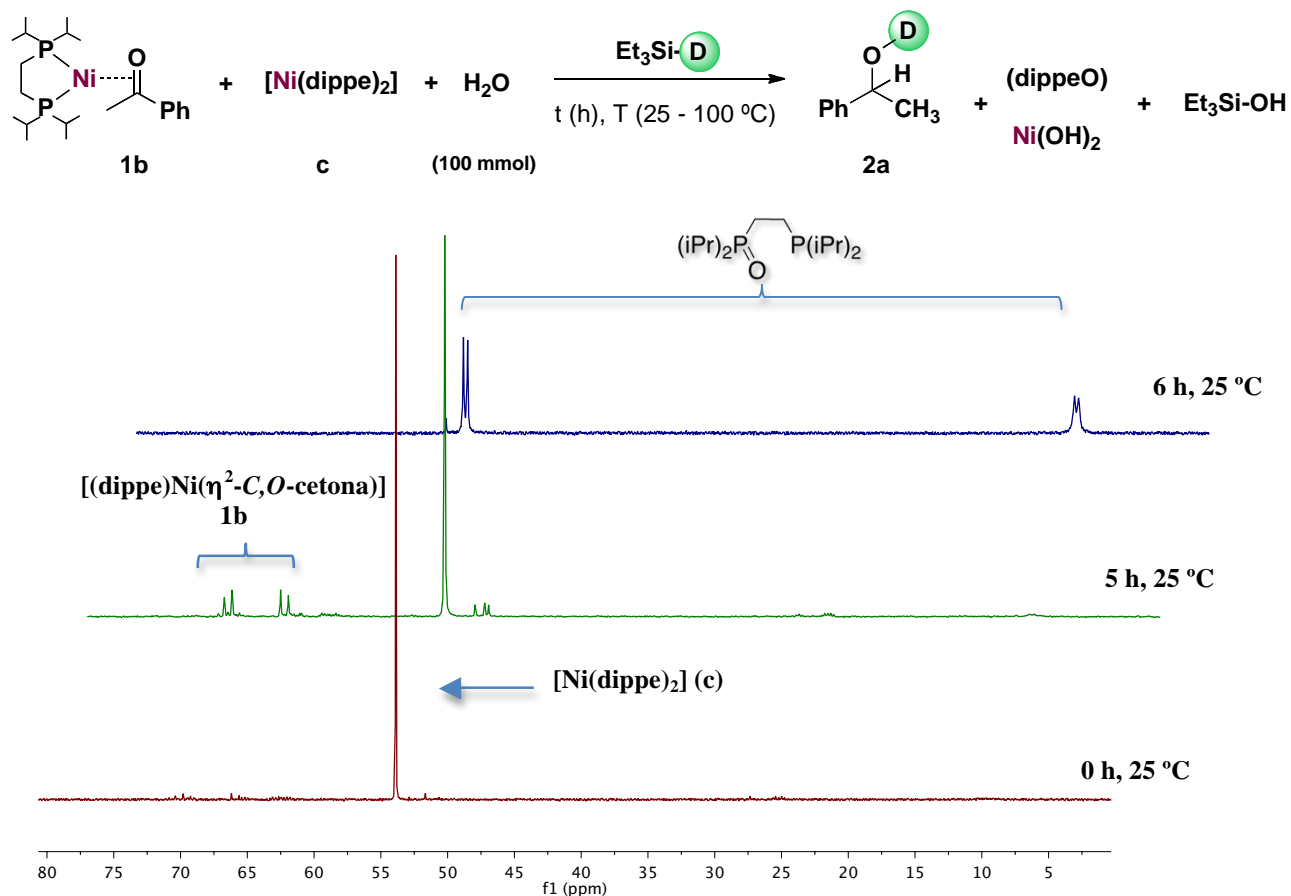
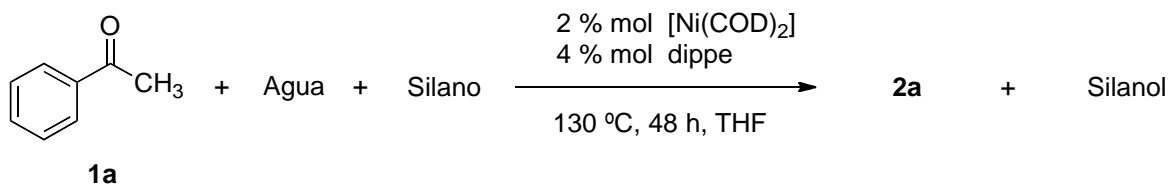


Figura 7.13. Espectro de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN para la reacción entre **3** y $\text{H}_2\text{O-Et}_3\text{SiD}$ (THF- d_8 , 121.32 MHz)

Se llevaron a cabo reacciones en cantidades catalíticas incorporando H_2O , Et_3SiD y D_2O y se observó en todos los casos un buen rendimiento en la formación del alcohol secundario **2a** (Tabla 7.16). La disminución del rendimiento al mismo tiempo de reacción cuando se utilizan sistemas deuterados (82-89 %, entrada 2 y 3) en comparación con el sistema $\text{Et}_3\text{SiH-H}_2\text{O}$ (100 %, entrada 1) puede atribuirse al efecto isotópico generado por la incorporación del deuterio en el sustrato, lo cual deriva en una variación de la velocidad de la reacción de hidrogenación.

Tabla 7.16. Hidrogenación catalítica de acetofenona empleando sistemas deuterados ^a



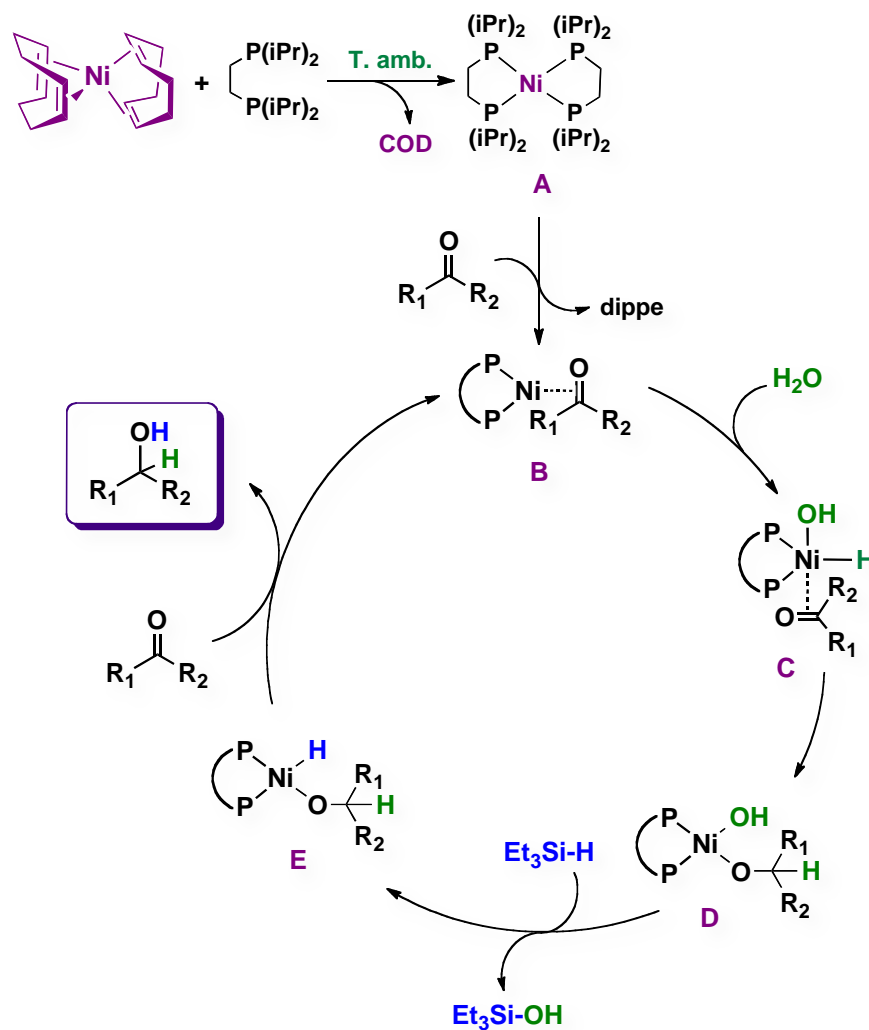
Entrada	Sistemas Deuterados	2a (%) ^b	m/z ^b
1	Et ₃ SiH-H ₂ O	100	122
2	Et ₃ SiH-D ₂ O	89	123
3	Et ₃ SiD-H ₂ O	82	123

^a Todas las reacciones se llevaron a cabo dentro de un matraz schlenk equipado con válvula RotaFloR, usando 3 mL de disolvente y empleando proporciones de [Ni(COD)₂] : dippe: **1a**: Silano : Agua de 1 : 2 : 100 : 220 : 30.000, respectivamente. ^b Se utilizó CG-EM para calcular el rendimiento y la masa del producto **2a**.

Considerando las evidencias experimentales obtenidas mediante marcaje isotópico (*vide supra*), se propone el siguiente mecanismo de reacción para el proceso de HT de acetofenona utilizando el sistema Et₃SiH-H₂O, catalizado por níquel (**Esquema 7.9**). Inicialmente se lleva a cabo la adición oxidativa del agua sobre el complejo de Ni(0) (**A**) para formar el complejo hidruro-hidroxo (**C**) que mediante una inserción de hidruro genera el complejo (**D**). A partir de este complejo se inicia la recuperación del fragmento metálico pues el Et₃SiH es capaz de abstraer el oxígeno de la esfera de coordinación para formar el Et₃Si-OH dejando en su lugar un nuevo hidruro (**E**) y evitar así la oxidación del metal y de su ligante auxiliar. Posteriormente el complejo (**D**) sufre una reacción de eliminación reductiva para dar paso al complejo de [Ni(dippe)₂] el cual mediante incorporación de una nueva molécula de cetona genera el complejo de partida (**B**) para dar continuidad con el ciclo de reacción.

Dado que la evidencia experimental de marcaje isotópico por RMN de ¹H y ³¹P{¹H} no ofrece pruebas contundentes acerca de la incorporación de deuterio en la acetofenona **1a**, no se descarta la

posibilidad de la adición oxidativa del Et_3SiH como paso inicial en el mecanismo de reacción de HT de acetofenona empleando el sistema $\text{Et}_3\text{SiH-H}_2\text{O}$, razón por la cual se propone el mecanismo de reacción alternativo de la **Figura A57** (ver anexo).



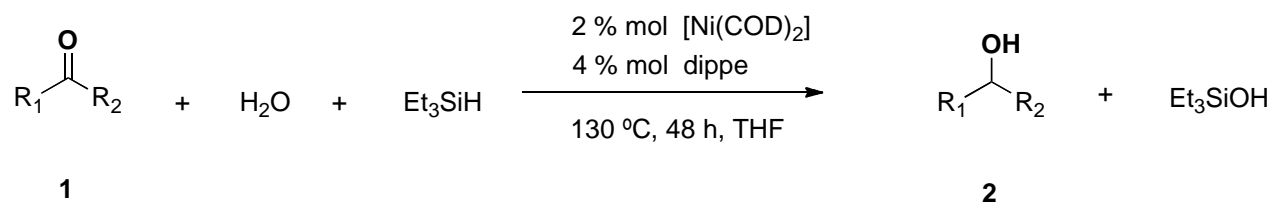
Esquema 7.9. Mecanismo de reacción propuesto para la HT de monocetonas con el sistema $\text{Et}_3\text{SiH-H}_2\text{O}$

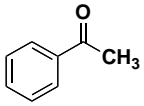
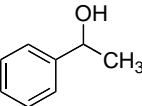
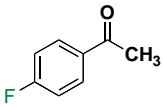
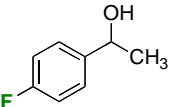
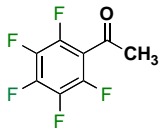
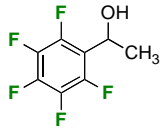
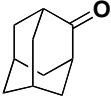
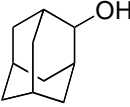
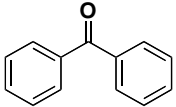
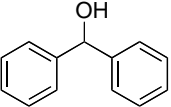
7.3.3. USO DE OTROS SUSTRATOS

La metodología de hidrogenación por transferencia se aplicó a diversas cetonas diarílicas, alifáticas o alquil-arílicas, las cuales fueron reducidas a los alcoholes secundarios correspondientes. El

alcance de la reacción se presenta en la **Tabla 7.18**. Se puede observar que el sistema $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$: dippe cataliza la hidrogenación de acetofenona **1a** para formar 1-feniletanol con un 99 % de conversión a 130 °C y 46 h (entrada 1). La presencia de sustituyentes electroattractores en el anillo aromático de la cetona disminuye el rendimiento del producto **2a**, siendo más evidente en la acetofenona polifluorada (entrada 2, 40 %). Para el caso de cetonas alifáticas (entrada 4) y difenilcetona (entrada 5) la hidrogenación por transferencia se lleva a cabo obteniendo buenos rendimientos del alcohol secundario.

Tabla 7.18. Hidrogenación catalítica de monocetonas empleando $\text{Et}_3\text{SiH}-\text{H}_2\text{O}$ ^a



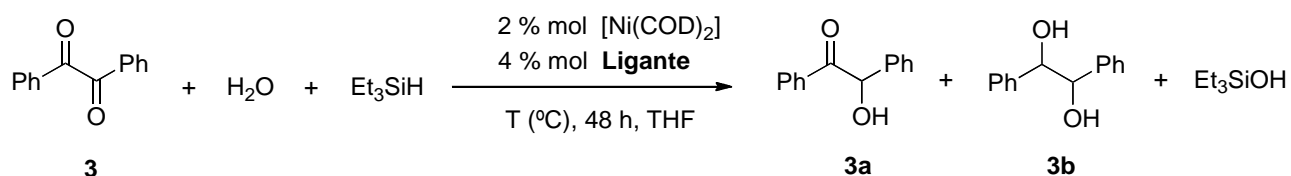
Entrada	Sustrato	Producto	Conv. 1 (%) ^b	Rendimiento (%) ^b
1			99	99
2			80	80
3			40	40
4 ^c			100	94
5			85	85

^a Todas las reacciones se llevaron a cabo dentro de un matraz schlenk equipado con válvula RotaFloR, usando 3 mL de THF y empleando proporciones de $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$: dippe: **1a**: Silano : Agua de 1 : 2 : 100 : 220 : 30.000, respectivamente. ^b Se utilizó CG-EM para calcular el rendimiento y la masa del producto **2**. ^c Se obtiene el producto de

hidrosililación correspondiente con un 6 % de rendimiento.

Para explorar la eficiencia del sistema de HT empleando sustratos con más de un grupo C=O, se decidió realizar algunos ensayos catalíticos con el sustrato benzil (**3**) y los ensayos realizados se muestran en la **Tabla 7.19**.

Tabla 7.19. Hidrogenación catalítica de benzil empleando Et₃SiH-H₂O^a



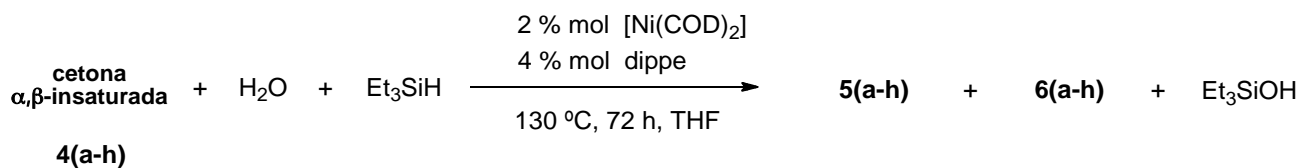
Entrada	Ligante	T (°C)	t (h)	Conv. 3 (%) ^b	3a (%) ^b	3b (%) ^b
1	dippe	130	48	20	20	-
2	dippe	150	48	52	-	52
3 ^c	dcype	150	48	89	66	-
4 ^c	dippe	180	48	87	77	-

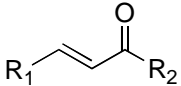
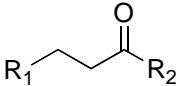
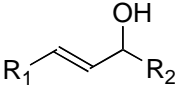
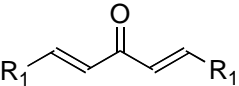
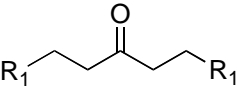
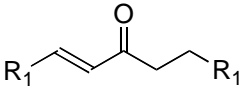
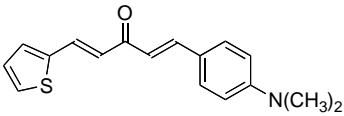
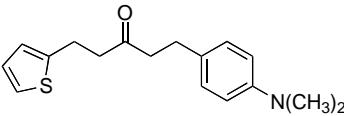
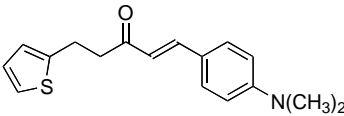
^a Todas las reacciones se llevaron a cabo dentro de un matraz schlenk equipado con válvula RotaFloR, usando 3 mL de THF y empleando proporciones de [Ni(COD)₂] : dippe: **1a**: Silano : Agua de 1 : 2 : 100 : 220 : 30.000, respectivamente.

^b Se utilizó CG-EM para calcular el rendimiento y la masa de los productos **3a** y **3b**.^c El % restante de la conversión de **3** corresponde al producto monodecarbonilado *1,2-difeniletanona*.

Además de la fosfina quelato dippe, se utilizó la fosfina dcype que posee características electrónicas similares (donadora δ) permitiendo la hidrogenación de **3** hacia la formación del monoalcohol **3a** (entrada 3). Bajo las mismas condiciones de reacción, pero empleando la fosfina dippe, se logra la hidrogenación de los dos grupos carbonilos para formar el diol correspondiente con un rendimiento moderado del producto (entrada 2, 52 %). Adicionalmente, se ensayó la metodología de HT utilizando las cetonas α,β-insaturadas de la **Tabla 7.20**.

Tabla 7.21. Hidrogenación catalítica de enonas empleando Et₃SiH-H₂O



Cetona α,β -insaturada 4(a-h)	Rendimiento (%) ^b	
	5(a-h)	6(a-h)
 4b R ₁ : Ph R ₂ : Ph	 5b R ₁ : Ph R ₂ : Ph (91 %) ^c	 6b R ₁ : Ph R ₂ : Ph (0 %)
 4c R ₁ : H 4d R ₁ : CH ₃ 4e R ₁ : OCH ₃ 4f R ₁ : CF ₃ 4g R ₁ : F	 5c R ₁ : Ph (67 %) 5d R ₁ : <i>p</i> -CH ₃ -Ph (47 %) 5e R ₁ : <i>p</i> -OCH ₃ -Ph (5 %) 5f R ₁ : <i>p</i> -CF ₃ -Ph (44 %) 5g R ₁ : <i>p</i> -F-Ph (40 %)	 6c R ₁ : Ph (32 %) 6d R ₁ : <i>p</i> -CH ₃ -Ph (9 %) 6e R ₁ : <i>p</i> -OCH ₃ -Ph (95 %) 6f R ₁ : <i>p</i> -CF ₃ -Ph (34 %) 6g R ₁ : <i>p</i> -F-Ph (5 %)
 4h	 5h (13 %)	 6h (87 %)

^a Todas las reacciones se llevaron a cabo dentro de un matraz schlenk equipado con válvula RotaFloR, usando 3 mL de THF y empleando proporciones de [Ni(COD)₂] : dippe: **4(a-h)**: Silano : Agua de 1 : 2 : 100 : 220 : 30.000, respectivamente. ^b Se utilizó CG-EM para calcular el rendimiento y la masa del producto **2a**. ^c La conversión de **4b** es del 100 % del cual el 9 % corresponde al 1,3-difenilpropano.

Como se observa en la **Tabla 7.21**, el uso de las enonas **4a** y **4b** empleando el sistema Et₃SiH-H₂O para su hidrogenación, deriva en muy buenos rendimientos (64 y 91 %) de la cetona saturada **5a** y **5b**, respectivamente. Cuando se utilizan dienonas como dibencilidenacetona *dba* **4c** y otros análogos con sustituyentes electrodonadores y electroattractores en el anillo aromático, se obtiene la

reducción selectiva de las insaturaciones C=C. Esta reactividad da lugar a la formación de cetonas saturadas **5(a-h)** en rendimientos de bajos a moderados (5 – 67 %) y como producto de la reducción parcial se obtienen las enonas **6(a-h)**. Se destaca la formación de un 95 % de la enona **6e** al utilizar *p*-OCH₃Ph como sustituyente en el anillo aromático de la dienona **4e**. Con este protocolo se logra también la hidrogenación parcial de dienonas asimétricas como en **4h**, para la formación selectiva de la enona α,β -insaturada **6h** (87 %).

CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

De manera general se puede concluir que mediante el empleo de complejos de Ni(0) con ligantes fosfina quelato con sustituyentes electrodonadores, es posible mediar procesos catalíticos de hidrogenación por transferencia, los cuales adquieren gran relevancia, debido a la síntesis quimioselectiva de cetonas e iminas saturadas a partir de enonas α,β -insaturadas, y también la obtención de alcoholes secundarios a partir de mono y dicetonas, logrando excelentes rendimientos.

Se demostró que el complejo $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})]_2$ (**2**) es un precursor catalítico efectivo para la hidrogenación por transferencia de cetonas α,β -insaturadas usando bencilaminas como donadoras de hidrógeno, permitiendo la formación de cetonas saturadas en rendimientos bajos a moderados. Asimismo, a partir de un proceso tándem, fue posible la obtención de iminas saturadas, a partir de la adición-1,2 de bencilaminas sobre la cetona formada durante el proceso, presentado rendimientos buenos a excelentes. Esta metodología tolera diversos grupos funcionales en el anillo aromático tanto de la amina como de la enona, por lo que permite extender el alcance de la reacción hacia la formación de iminas saturadas.

También se desarrolló un sistema de HT fácilmente accesible y económico empleando un catalizador homogéneo de Ni(0) el cual fue altamente activo en la hidrogenación homogénea del enlace C=O para la producción de alcoholes. Se emplearon diversas fosfinas con características electrodonadoras y electroattractoras y el precursor catalítico $[(\text{dcype})\text{Ni}(\text{COD})]$ fue el que presentó la mejor actividad bajo condiciones de reacción relativamente suaves, mediando la reducción de un extenso grupo de alquil-, aril-, y aril-alquil cetonas. La hidrogenación por transferencia del enlace C=O

usando etanol como donador de hidrógeno y disolvente, procede con una alta conversión y selectividad, en ausencia de bases.

Finalmente se estudió la síntesis de alcoholes secundarios y cetonas saturadas a partir de monocetonas y enonas utilizando el sistema $\text{Et}_3\text{SiH-H}_2\text{O}$ para la transferencia de hidrógeno. Esta reacción se llevó a cabo en presencia de Ni(COD)_2 y (dippe: 1,2-bis(diisopropilfosfino)etano) en cantidades catalíticas. Además, las pruebas de marcaje isotópico utilizando D_2O y Et_3SiD dan cuenta de la posición en la que cada deuterio es transferido a la molécula de acetofenona para formar el 1-feniletanol, por lo que el deuterio del D_2O se inserta en el carbono del grupo C=O y el deuterio del $\text{Et}_3\text{Si-D}$ se une al oxígeno para formar el alcohol deuterado correspondiente.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

9. SECCIÓN EXPERIMENTAL

9.1. Consideraciones generales.

Materiales y reactivos:

A menos que se indique lo contrario, todas las manipulaciones se llevaron a cabo utilizando la técnica Schlenk y cada una de las reacciones se realizaron al interior de una caja Mbraun bajo atmósfera de Argón (Praxair, 99, 998 %) y en condiciones de oxígeno y humedad rigurosamente controladas (< 1 ppm). Las enonas α,β -insaturadas fueron sintetizadas a partir de la condensación aldólica de aldehídos aromáticos monosustituidos y acetona, siguiendo la metodología de Matsuda *et al.*^[72] Todas las cetonas y estándares de alcoholes fueron provistos por Aldrich y fueron almacenados dentro de la caja seca para su uso. Disolventes como alcoholes (metanol, etanol, isopropanol, butanol) y tolueno fueron secados mediante métodos estándar y fueron almacenados sobre malla molecular de 4Å bajo atmósfera de argón. El tolueno fue refluído sobre sodio metálico durante 24 horas, bajo atmósfera de argón para asegurarse de su completa sequedad. Los alcoholes fueron refluídos sobre yodo y magnesio metálico durante 14 horas, bajo atmósfera de argón para asegurarse de su completa sequedad. El THF, hexanos y 1,4-dioxano (J. T. Baker) fueron adquiridos en grado reactivo y fueron secados y desoxigenados por destilación una vez que en la disolución de benzofenona/sodio se observó una coloración púrpura. Todos los disolventes fueron almacenados dentro de la caja seca para su correcto uso. Los disolventes deuterados para los ensayos de RMN (THF- d_8 , Tol- d_8 , CDCl₃, D₂O y EtSiD) fueron provistos por *Aldrich* y *Cambridge Isotope Laboratories*. Estos fueron almacenados sobre malla molecular de 4Å al menos durante 24 h para su completa sequedad antes de su uso, a excepción del D₂O. Las aminas (BA > 98%) y cetonas (> 97%) fueron provistas por Aldrich. La difosfina quelato [(i-Pr)₂P-CH₂-CH₂-P(i-Pr)₂] (1, 2-bis-di-isopropilfosfinoetano, dippe)^[73] fue sintetizada mediante la reacción de 1,2-bis-

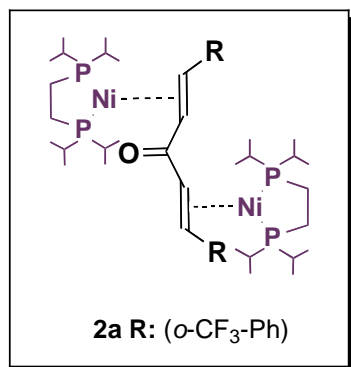
diclorofosfinoetano (Aldrich) y la disolución de cloruro de isopropilmagnesio (2.0 M) en THF (Aldrich). Los ligantes homólogos dcype y dtbpe fueron sintetizados empleando la misma metodología con disoluciones de ciclohexilmagnesio y cloruro de *tert*-butilmagnesio respectivamente. El dímero de níquel $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})]_2$ (**2**) y de forma similar sus análogos $[(\text{dcype})\text{Ni}(\mu\text{-H})]_2$ y $[(\text{dtbpe})\text{Ni}(\mu\text{-H})]_2$, fueron preparados a partir de la reacción del derivado $[(\text{dippe})\text{NiCl}_2]$ ^[74] y una disolución de súper-hidruro LiBEt_3H (1 M) en hexano, de acuerdo al procedimiento reportado en la literatura, posteriormente fue almacenado dentro de la caja seca para su uso. La alúmina neutra, sílice y celita empleadas para preparación de $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})]_2$ (**2**) y para la purificación y filtración de sustancias, fueron secadas previamente a 200 °C y a vacío por 48 h. Los experimentos de catálisis en reactor se llevaron a cabo dentro de reactores de acero Parr (TS16SS) y (T316061807) de 100 y 75 mL respectivamente y dentro de matraces Schlenk de 50 mL equipados con válvula RotaFloR. Todas las sustancias no mencionadas, filtros y material cromatográfico fueron adquiridos en grado reactivo. Todos los complejos organometálicos, y los productos orgánicos obtenidos en este trabajo fueron purificados por recristalización, filtración o columna cromatográfica. Las reacciones de catálisis fueron realizadas en reactores y matraces Schlenk y cargadas dentro de la caja seca. Los crudos de cada reacción fueron expuestos al aire, filtrados a través de celita y analizados mediante CG-EM. Las conversiones fueron determinadas con base en la integración de áreas en el correspondiente cromatograma. Todas las muestras sensibles al aire realizadas en este trabajo fueron manipuladas bajo atmósfera inerte y fueron cargadas en tubos de RMN WILMAD de pared delgada (0.33 mm) equipados con válvulas Young, y de ser necesario se calentaron en baños de aceite de silicón termostatados a la temperatura adecuada para cada experimento. Los tiempos de retención de los reactivos y productos fueron comparados contra los estándares puros de cada material.

Equipos y técnicas espectroscópicas:

Para la caracterización de los complejos y productos catalíticos se utilizaron las siguientes técnicas:

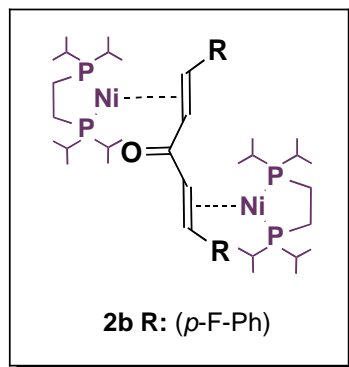
a) RMN multinuclear: Las muestras fueron adquiridas a temperatura ambiente en un equipo Varian Unity de 300 MHz. Los desplazamientos químicos (δ : partes por millón) de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ fueron reportados con base a la resonancia de protón del residuo prótico de los disolventes deuterados y las señales de carbono de cada disolvente respectivamente. Los desplazamientos químicos (δ : partes por millón) de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ fueron reportados empleando como referencia externa H_3PO_4 al 85 %. Las señales de RMN para ^{19}F (δ : partes por millón) fueron asignadas empleando ácido trifluoroacético como referencia externa. Las constantes de acoplamiento (valores de J) están dadas en Hz. b) CG-EM: Se empleó un equipo Agilent Technologies G3171A equipado con una columna capilar de diámetro pequeño (30 m * 25 mm * 25 μm) que consta de una fase estacionaria de fenilmetilsilicona 5 % y flujo de helio (99.999 %) de 50 mL/min. c) HPLC: Se empleó un equipo para cromatografía de líquidos marca Waters 1525 con detector UV-Visible con arreglo de diodos marca waters modelo 2996, columna CHIRACEL OJ 4.6 * 250 mm * 10 μm , para la detección de enantiómeros presentes en las mezclas de reacción con ligantes quirales. d) Los espectros de IR fueron obtenidos en el equipo FT-IR Perkin Elmer 1600 o Perkin Elmer 400 serie 1600. e) Un difractor Gemini "A" Oxford Diffraction con un detector de área CCD ($\lambda_{\text{Mo K}\alpha} = 0.71073 \text{ \AA}$) se usó para la determinación estructural a partir de rayos-X de monocristal. f) Los análisis de espectrometría de masas (MS-FAB^+) y (MS-EI^+) fueron determinados en un espectrómetro Thermo-Electron DFS (Double Focus Sector) con analizador másico de doble sector (Magnético y eléctrico, geometría inversa). Debido a que los complejos de níquel sintetizados presentaban rápida descomposición al contacto con el aire, no fue posible su caracterización a través de la técnica de análisis elemental, los análisis correspondientes no fueron reproducibles.

9.2. Experimentos metal-mediados para la hidrogenación y condensación de enonas α,β -insaturadas, empleando aminas.



Preparación de $[(\text{dippe})\text{Ni}]_2(\eta^2\text{-C}\alpha,\text{C}\beta\text{-C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{O})$ (2a**):** A una disolución amarilla de $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{O}$ = 1,5-bis(2-(trifluorometil)fenil)penta-1,4-dien-3-ona **1a** (0.081 mmol, 0.030 g, 1 equiv.) en THF (3 mL) se agregó 0.0521 g de $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})]_2$ (**2**) (0.081 mmol, 1 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas presentando efervescencia y todo el hidrógeno

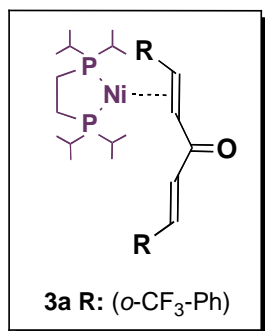
producido se eliminó del sistema dentro de la caja seca. Finalizado el tiempo de reacción se removió el THF a vacío y el residuo sólido se secó durante 4 h. Rendimiento de (**2a**): 65% (0.053 g). Espectroscopía de RMN de (**2a**): ^1H -RMN (300 MHz, THF- d_8 , t.a.): δ = 7.36 (d, $J_{\text{H-H}}$ = 9 Hz, H-Ph), 7.22 (d, $J_{\text{H-H}}$ = 9 Hz, H-Ph), 7.12 (t, $J_{\text{H-H}}$ = 9 Hz, H-Ph), 6.87 (t, $J_{\text{H-H}}$ = 9 Hz, H-Ph), 4.44 (m, $J_{\text{H-P}}$ = 6 Hz, H, CH-olefina), 4.31 (m, $J_{\text{H-P}}$ = 6 Hz, CH-olefina), 2.5-0.5 (m, *i*Pr CH, CH₂, CH₃). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121.32 MHz, THF- d_8 , t.a.): δ = 74.0 (dd, $J_{\text{P-P}}$ = 51 Hz, $J_{\text{C-P}}$ = 7.27 Hz), 69.0 (dd, $J_{\text{P-P}}$ = 51 Hz, $J_{\text{C-P}}$ = 7.27 Hz). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75.36 MHz, THF- d_8 , t.a.): δ = 193.4 (s, C, C=O), 150.4 (s, C-Ph), 132.5 (s, C-Ph), 132.2 (s, C-Ph), 131.3 (s, C-Ph), 120.8 (t, $J_{\text{C-F}}$ = 30.89 Hz, C-Ph), 150.4 (cuadruplete, $J_{\text{C-F}}$ = 5.27 Hz, C-Ph), 115.76 (t, $J_{\text{C-F}}$ = 274.3 Hz, CF₃-Ph), 62.4 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 15 Hz, CH-olefina), 44.6 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 15 Hz, CH-olefina), 30.0 – 17.0 (m, *i*Pr, CH, CH₂, CH₃). ^{19}F RMN (282 MHz, THF- d_8 , t.a.): δ = -60.2 (s, F(**a**), CF₃-Ph) [MS-EI⁺, m/z (%) 1011 (15%)]. Se obtuvieron cristales apropiados del complejo **2a** en una disolución concentrada de la mezcla de reacción en THF- d_8 a -30 °C para su análisis estructural por difracción de rayos-X de monocristal.



Preparación de $[(\text{dippe})\text{Ni}]_2(\eta^2\text{-C}_\alpha, \text{C}_\beta\text{-C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{O})$ (2b**):** La reacción se realizó de acuerdo a la metodología descrita para **2a** (*vide supra*), a partir de $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{O}$ = 1,5-bis(4-fluorofenil)penta-1,4-dien-3-ona **1b** (0.199 mmol, 0.054 g, 1 equiv.) y $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})]_2$ (**2**) (0.199 mmol, 0.0128 g, 1 equiv.) en THF (3 mL) a temperatura

ambiente, obteniendo el complejo dinuclear $[(\text{dippe})\text{Ni}]_2(\eta^2\text{-C}_\alpha, \text{C}_\beta\text{-C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{O})$ (**2b**).

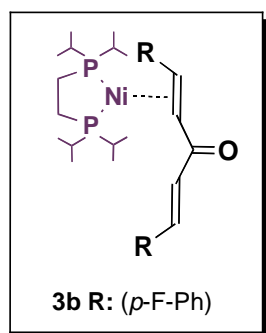
Rendimiento de (**2b**): 72% (0.129 g). Espectroscopía de RMN de (**2b**): ^1H -RMN (300 MHz, THF- d_8 , t.a.): δ = 7.10 (t, $J_{\text{H-H}}$ = 6 Hz H-Ph), 6.75 (t, $J_{\text{H-H}}$ = 9 Hz, H-Ph), 4.41 (d, $J_{\text{H-P}}$ = 12 Hz, H, CH-olefina), 4.30 (d, $J_{\text{H-P}}$ = 15 Hz, H, CH-olefina), 2.4-0.1 (m, *i*Pr CH, CH₂, CH₃). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (121.32 MHz, THF- d_8 , t.a.): δ = 72.6 (dd, $J_{\text{P-P}}$ = 57 Hz, $J_{\text{C-P}}$ = 8.49 Hz), 71.2 (dd, $J_{\text{P-P}}$ = 57 Hz, $J_{\text{C-P}}$ = 8.49 Hz). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75.36 MHz, THF- d_8 , t.a.): δ = 190.56 (s, C, $^{13}\text{C}=\text{O}$), 146.46 (s, C-Ph), 130.88 (s, C-Ph), 126.22 (s, C-Ph), 115.53 (s, C-Ph), 60.66 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 12.8 Hz, C, CH-olefina), 49.18 (d, $J_{\text{C-P}}$ = 20.34 Hz, C, CH-olefina), 30.0 – 15.0 (m, *i*Pr, CH, CH₂, CH₃). ^{19}F RMN (282 MHz, THF- d_8 , t.a.): δ = -124.28 (s, F-Ph) [MS-EI⁺, m/z (%) 911 (10%)]. Se obtuvieron cristales apropiados del complejo **2b** para su análisis estructural por difracción de rayos-X de monocristal a partir de la evaporación lenta del THF- d_8 a -26 °C, al interior de una caja seca.



Preparación de $[(\text{dippe})\text{Ni}](\eta^2\text{-C}_\alpha, \text{C}_\beta\text{-C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{O})$ (3a**):** La reacción se realizó de forma similar a la metodología descrita para **2a**, a partir de la reacción entre $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{O}$ = 1,5-bis(2-(trifluorometil)fenil)penta-1,4-dien-3-ona **1a** (0.081 mmol, 0.030 g, 1 equiv.) con $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})]_2$ (**2**) (0.0405 mmol, 0.0261 g, 0.5 equiv.) en tolueno (3 mL) a 100 °C durante 15 horas,

obteniendo el complejo mononuclear $[(\text{dippe})\text{Ni}](\eta^2\text{-C}_\alpha, \text{C}_\beta\text{-C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{O})$ (**3a**). Rendimiento de

(3a): 78% (0.043 g). Espectroscopía de RMN de **(3a)**: ^1H -RMN (300 MHz, Tol- d_8 , t.a.): $\delta = 7.65$ (d, $J_{\text{H-H}} = 6$ Hz, H-Ph), 7.57 (d, $J_{\text{H-H}} = 6$ Hz, H-Ph), 7.42 (t, $J_{\text{H-H}} = 9$ Hz, H-Ph), 7.26 (t, $J_{\text{H-H}} = 9$ Hz, H-Ph), 6.13 (d, $J_{\text{H-P}} = 15$ Hz, H, CH-olefina), 5.71 (d, $J_{\text{H-P}} = 12$ Hz, H, CH-olefina), 2.5-0.1 (m, *i*Pr CH, CH₂, CH₃). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121.32 MHz, Tol- d_8 , t.a.): $\delta = 75.0$ (d, $J_{\text{P-P}} = 39$ Hz), 73.5 (d, $J_{\text{P-P}} = 39$ Hz). [MS-EI⁺, m/z (%) 690 (10%)]. Se obtuvieron cristales apropiados del complejo **3a** para su análisis estructural por difracción de rayos-X de monocristal en Tol- d_8 a -26 °C, al interior de una caja seca.



Preparación de [(dippe)Ni(η^2 -C α ,C β -C₁₇H₁₂F₂O)] (3b). La reacción se realizó de forma similar a la metodología descrita para **3a**, a partir de la reacción entre C₁₇H₁₂F₂O = 1,5-bis(4-fluorofenil)penta-1,4-dien-3-ona **1b** (0.199 mmol, 0.054 g, 1 equiv.) y [(dippe)Ni(μ -H)]₂ **2** (0.199 mmol, 0.0128 g, 0.5 equiv.) en tolueno (3 mL) a 100 °C durante 15 horas, obteniendo el

complejo mononuclear [(dippe)Ni(η^2 -C α ,C β -C₁₇H₁₂F₂O)] (**3b**). Rendimiento de **(3b)**: 69% (0.081 g). Espectroscopía de RMN: ^1H -RMN (300 MHz, Tol- d_8 , t.a.): $\delta = 7.41$ (t, $J_{\text{H-H}} = 6$ Hz, H-Ph), 6.96 (t, $J_{\text{H-H}} = 9$ Hz, H-Ph), 5.91 (d, $J_{\text{H-P}} = 12$ Hz, H, CH-olefina), 5.70 (d, $J_{\text{H-P}} = 15$ Hz, H, CH-olefina), 2.3-0.1 (m, *i*Pr CH, CH₂, CH₃). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121.32 MHz, Tol- d_8 , t.a.): $\delta = 76.2$ (d, $J_{\text{P-P}} = 41$ Hz), 73.5 (d, $J_{\text{P-P}} = 41$ Hz). [MS-EI⁺, m/z (%) 591 (40%)].

Obtención de la cetona saturada 1,5-bis(2-(trifluorometil)pentan-3-ona (4). La reacción de la enona C₁₉H₁₂F₆O = 1,5-bis(2-(trifluorometil)fenil)penta-1,4-dien-3-ona **1a** (0.15 mmol, 0.057 g), C₇H₉N = bencilamina (0.77 mmol, 0.082 g) y [(dippe)Ni(μ -H)]₂ **2** (0.0015 mmol, 0.001 g) en etanol (0.3 mL), fue realizada en un matraz schlenk al interior de una caja seca. La reacción permanece en

agitación durante 2 días a 180 °C y concluido este tiempo se obtiene un aceite amarillo (Tabla 7.5, entrada 1). El producto fue purificado por cromatografía en una columna de sílice (10% de Hexano en THF) obteniendo la cetona saturada 1,5-bis(2-(trifluorometil)pentan-3-ona **4** (sólido blanco). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.51$ (d, $J_{\text{H-H}} = 9$ Hz, H-Ph), 7.36 (t, $J_{\text{H-H}} = 9$ Hz, H-Ph), 7.20 - 7.14 (m, $J_{\text{H-H}} = 9$ Hz, H-Ph), 2.99 (t, $J_{\text{H-H}} = 9$ Hz, H, CH_2), 2.62 (t, $J_{\text{H-H}} = 9$ Hz, H, CH_2). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -RMN (75.36 MHz, CDCl_3): $\delta = 208.1$ (s, $^{13}\text{C}=\text{O}$), 139.98 (s, C-Ph), 132.19 (s, C-Ph), 131.42 (s, C-Ph), 128.54 (t, $J_{\text{C-F}} = 29.4$ Hz C-Ph), 126.60 (s, C-Ph), 126.40 (cuadruplete, $J_{\text{C-F}} = 5.27$ Hz C-Ph), 122.98 (t, $J_{\text{C-F}} = 273.5$ Hz C-Ph), 44.66 (s, CH_2), 26.91 (s, CH_2). ^{19}F -RMN (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -59.7$ (s, F(a), CF_3 -Ph).

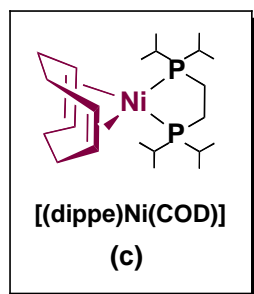
Reacciones de hidrogenación catalítica. Todas las reacciones se realizaron al interior de una caja seca empleando reactores de acero Parr de 75 mL (T de reacción ≥ 150 °C) o matraces Schlenk de 50 mL equipados con válvula RotaFloR (T de reacción < 150 °C). Típicamente estos se cargaron con $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})_2$ (**2**) (1 mg, $1.55 \cdot 10^{-3}$ mmol), la enona α,β -insaturada $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{O} = 1,5$ -bis(2-(trifluorometil)fenil)-penta-1,4-dien-3-ona **1a** (57.35 mg, 0.155 mmol), bencilamina (**BA**) (82.5 mg, 0.77 mmol), disueltos en etanol (3 mL). La mezcla resultante fue calentada a 180 °C con agitación vigorosa, durante 48 h. Finalizado el tiempo de reacción, el matraz y/o reactor fue abierto y la mezcla de reacción expuesta al aire antes de su tratamiento. En todos los casos se obtuvieron disoluciones color naranja o amarillo las cuales fueron filtradas sobre celita y analizadas por CG-EM. El método cromatográfico utilizado para el análisis posee las siguientes características: **Horno:** 40 °C (8 min) hasta 240 °C (20 °C/min), durante 12 minutos. **Temperatura del inyector:** 240 °C. **Flujo de gas acarreador (Helio):** 0.4 mL/min.

Prueba de la gota de mercurio. La reacción catalítica optimizada (Tabla 7.4., entrada 3) fue preparada adicionando en el medio de reacción una gota de mercurio elemental Hg(0). Al finalizar la reacción, la disolución obtenida (líquido naranja) fue filtrada a través de celita para remover el Hg(0) y se analizó por CG-EM. No se observan cambios importantes en el rendimiento cromatográfico de los productos de hidrogenación y condensación.

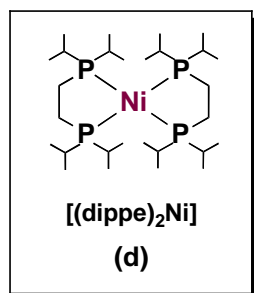
Determinación estructural por difracción de rayos-X. Los cristales de los compuestos **2a**, **2b** y **3a** fueron protegidos con Paratone-N y almacenados en un vial; luego fueron sometidos de inmediato a 130 K usando N₂ líquido. Los datos cristalográficos fueron colectados en un equipo *Oxford Diffraction Gemini diffractometer* con detector de área CCD-Atlas usando un monocromador de grafito con una fuente de radiación de $\lambda_{\text{Mo } \kappa\alpha} = 0.71073 \text{ \AA}$. Para la colección e integración de datos cristalográficos se emplearon los programas *CrysAlisPro* y *CrysAlis RED*.^[76a] La resolución y refinamiento de estructuras se realizaron en los programas SHELXS-2013 y SHELXL-2013;^[76b] para gráficas moleculares se utilizó el programa ORTEP-3 para Windows^[76c] y para preparar el material para publicación se empleó el software WinGX.^[76d] Todos los átomos diferentes al hidrógeno fueron refinados anisotrópicamente. Los datos cristalográficos de las estructuras reportadas en este trabajo han sido depositados en la base de datos de *Cambridge Crystallographic Data Center* (CCDC-1407778-1407780).

9.3. Experimentos metal-mediados para la hidrogenación por transferencia de cetonas, empleando alcoholes

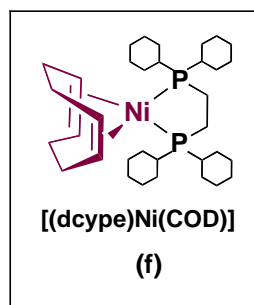
Preparación de [(dippe)Ni(COD)] (c). A una disolución de [Ni(COD)₂] (0.0109 mmol, 30 mg) en THF anhidro (3 mL) se adicionaron 28 mg de dippe [1,2-bis-di-isopropilfosfinoetano] (0.109



mmol). Toda vez que la difosfina se disuelve en la mezcla, obteniendo un líquido amarillo, éste se deja en agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente. El disolvente se removió a vacío y se secó por 6 horas obteniendo un sólido amarillo. Rendimiento de **(c)**: 37.4 mg (89 %). Espectroscopía de RMN: ^1H -RMN (300 MHz, THF- d_8 , t.a.): $\delta = 4.12$ (s, H, CH-COD), 2.11 (m, H, CH₂-COD), $\delta = 1.97$ (m, H, P-CH₂), 2.01-0.5 (m, H, *i*Pr: CH, CH₃). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN (121.32 MHz, THF- d_8 , t.a.) $\delta = 70.18$ (s).

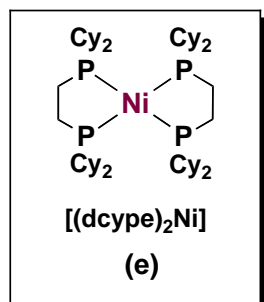


Preparación de [Ni(dippe)₂] (d). De forma similar a la preparación del compuesto **(c)** (*vide supra*), se llevó a cabo la reacción entre [Ni(COD)₂] (0.109 mmol, 30 mg) en THF (3 mL) con dippe [1,2-bis-diisopropilfosfinoetano] (0.218 mmol, 57.22 mg). La disolución permanece en agitación en un matraz schlenk provisto de tapa RotaFloR durante 30 minutos a temperatura ambiente. El disolvente se removió a vacío y se secó por 6 horas obteniendo un sólido naranja. Rendimiento de **(c)**: 58.54 mg (92 %). Espectroscopía de RMN: ^1H -RMN (300 MHz, THF- d_8 , t.a.): $\delta = 1.97$ (m, H, P-CH₂), 2.01-0.87 (m, H, *i*Pr: CH, CH₃). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN (121.32 MHz, THF- d_8 , t.a.) $\delta = 53.96$ (s).



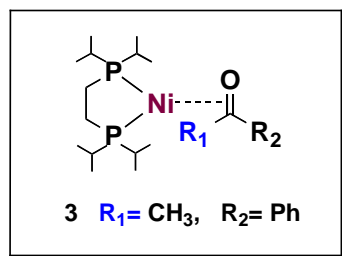
Preparación de [(dcype)Ni(COD)] (e): El complejo de Ni(0) fue preparado siguiendo la metodología reportada por Freund *et al.* ^[77] La fosfina dcype [1,2-bis-di-ciclohexilfosfinoetano] (101 mg, 0.24 mmol) (sólido blanco) fue adicionada a una disolución amarilla de [Ni(COD)₂] (66 mg, 0.24 mmol) y la mezcla de reacción fue sometida a agitación durante 30 minutos al interior

de una caja seca, en THF (3 mL) a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la mezcla de reacción fue almacenada durante dos días a $-28\text{ }^{\circ}\text{C}$. Posteriormente, se observó la formación de cristales amarillos los cuales fueron separados por decantación, lavados con hexano (6 mL) y se removi6 el disolvente a vac6o. Los cristales se secaron durante 6 horas en la l6nea de vac6o/gas inerte. Rendimiento de **(e)**: 115 mg (82 %). El s6lido amarillo resultante se analiz6 por espectroscop6a de RMN: ^1H -RMN (300 MHz, THF- d_8 , t.a.): $\delta = 4.3$ (s, H, CH-COD), 2.53 (m, H, CH₂-COD), 2.01-1.83 (m, H, Cy: CH, CH₂), 1.62 (m, H, P-CH₂). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN (121.32 MHz, THF- d_8 , t.a.) $\delta = 60$.



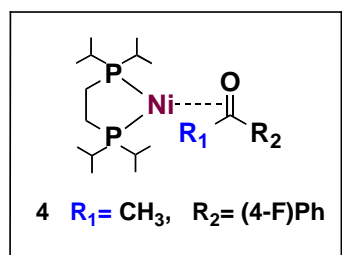
Preparaci6n de [(dcype)₂Ni] (f): De forma similar a la preparaci6n del complejo **(e)**, la reacci6n entre $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$ (0.109 mmol, 30 mg) y el s6lido dcype [1,2-bis(diciclohexilfosfino)etano] (0.218 mmol, 92.18 mg) en 3 mL de THF da lugar a una disoluci6n caf6 la cual se deja en agitaci6n durante 30 minutos al interior de una caja seca. Despu6s de este tiempo, la mezcla de

reacci6n fue almacenada durante dos d6as a $-28\text{ }^{\circ}\text{C}$. Posteriormente, se observ6 la formaci6n de cristales amarillos los cuales fueron separados por decantaci6n, lavados con hexano (6 mL) y se removi6 el disolvente a vac6o. Los cristales se secaron durante 6 horas en la l6nea de vac6o/gas inerte. Rendimiento de **(f)**: 77.88 mg (79 %). El s6lido amarillo resultante se analiz6 por espectroscop6a de RMN: ^1H -RMN (300 MHz, THF- d_8 , t.a.): $\delta = 2.41$ -1.05 (m, H, CH₂, CH-Cy), 1.62 (m, H, P-CH₂). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN (121.32 MHz, THF- d_8 , t.a.) $\delta = 43.8$.



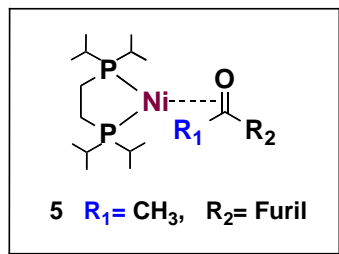
Preparación de [(dippe)Ni(η^2 -C,O-Acetofenona)] (3). A una disolución amarilla de [(dippe)Ni(COD)] en THF (5 mL) (0.145 mmol, 62.23 mg) se adicionaron 17.40 mg de acetofenona ($\text{C}_8\text{H}_8\text{O}$, 0.145 mmol). De la mezcla se obtuvo una disolución café la cual fue

calentada a $100\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 d. El disolvente fue removido a vacío y el sólido café obtenido se secó durante 6 horas. Rendimiento de **3**: 46.04 mg (72 %). El análisis por espectroscopía de RMN presenta las siguientes señales: ^1H -RMN (300 MHz, $\text{THF-}d_8$, t.a.): $\delta = 7.97$ (d, H, CH-Ph), 7.54 (t, H, CH-Ph), 7.44 (t, H, CH-Ph), 2.53 (s, H, $\text{CH}_3\text{-C=O}$), 2.2-0.5 (m, H, dippe: CH, CH_2 , CH_3). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN (121.32 MHz, $\text{THF-}d_8$, t.a.) $\delta = 70.20$ (d, $^2J_{\text{P-P}} = 70.36$ Hz), $\delta = 66.50$ (d, $^2J_{\text{P-P}} = 70.36$ Hz). Señal característica en IR: ν (C=O) 1658.39 cm^{-1} .



Preparación de [(dippe)Ni(η^2 -C,O-4-Fluoroacetofenona)] (4): De forma análoga a la preparación del compuesto (**3**) (*vide supra*), una disolución amarilla de [(dippe)Ni(COD)] (0.108 mmol, 46.56 mg) en 5 mL de THF se adicionó sobre 15 mg de 4-fluoroacetofenona

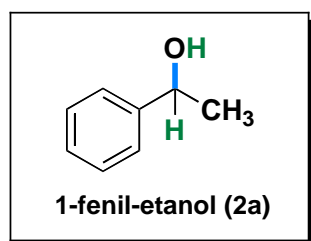
($\text{C}_8\text{H}_7\text{FO}$) (0.108 mmol). Se obtuvo una disolución café la cual fue sometida a agitación y calentada a $100\text{ }^\circ\text{C}$ durante un día. El disolvente fue removido a vacío y el sólido café obtenido se secó durante 6 horas. Rendimiento de **4**: 39.42 mg (72 %). Anal. Calcd. para (**4**), $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{NiOP}_2\text{F}$: C, 57.5; H, 8.5; O, 3.5. Exp: C, 57.3; H, 8.6; O, 3.5. Espectroscopía de RMN: ^1H -RMN (300 MHz, $\text{THF-}d_8$, t.a.): $\delta = 7.19$ (t, H, CH-Ph), 6.76 (t, H, CH-Ph), 2.52 (s, H, CH_3), 1.48-0.43 (m, H, dippe: CH, CH_2 , CH_3). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121.32 MHz, $\text{THF-}d_8$, t.a.) $\delta = 70.20$ (d, $^2J_{\text{P-P}} = 70.36$ Hz), $\delta = 66.40$ (d, $^2J_{\text{P-P}} = 70.36$ Hz). Señal característica en IR: ν (C=O) 1683.82 cm^{-1} .



Preparación de $[(\text{dippe})\text{Ni}(\eta^2\text{C},\text{O}-2\text{-Furil-Metil-Cetona})]$ (**5**):

Similar a la preparación del compuesto (**3**) (*vide supra*), a una disolución amarilla de $[(\text{dippe})\text{Ni}(\text{COD})]$ (0.109 mmol, 46.71 mg) en THF (5 mL) se adicionaron 12 mg de furil-metil-cetona ($\text{C}_6\text{H}_6\text{O}$)

(0.109 mmol). La disolución resultante se calentó a 100 °C durante un día, en agitación constante. El disolvente fue removido a vacío y el sólido café obtenido se secó durante 6 horas. Rendimiento de **5**: 35.26 mg (75 %). Anal. Calcd. para (**5**), $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{NiO}_2\text{P}_2$: C, 55.7; H, 6.9; O, 7.4. Exp: C, 56.0; H, 6.8; O, 7.2. Espectroscopía de RMN: ^1H -RMN (300 MHz, $\text{THF}-d_8$, t.a.): $\delta = 7.25$ (br, H, CH-furil), 7.17 (d, H, CH-furil), 6.56 (br, H, CH-furil), 2.38 (s, H, CH_3), 2.2-0.6 (m, H, dippe: CH, CH_2 , CH_3). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (121.32 MHz, $\text{THF}-d_8$, t.a.) $\delta = 69.8$ (d, $^2J_{\text{P-P}} = 69.15$ Hz), $\delta = 68.9$ (d, $^2J_{\text{P-P}} = 69.15$ Hz). Señal característica en IR: ν (C=O) 1675.82 cm^{-1} .



Reducción de acetofenona (**1a**) empleando el complejo $[(\text{dcype})\text{Ni}(\text{COD})]$ (**c**) y etanol como fuente de hidrógeno (Formación de **2a**):

La reacción de hidrogenación catalítica por transferencia se realizó en un reactor Parr de 75 mL cargado típicamente con $[(\text{dcype})\text{Ni}(\text{COD})]$ (0.022 mmol, 12.94 mg), $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}$ = Acetofenona **1a** (1.1 mmol, 130.8 mg) y etanol (119.88 mmol, 7 mL). La disolución fue calentada en agitación constante, a 130 °C durante 36 h (**Tabla 7.9.**, entrada 1). Finalizado el tiempo de reacción el reactor fue abierto y la mezcla de reacción expuesta al aire antes de su tratamiento. Se obtuvo una disolución incolora la cual fue filtrada a través de celita y el disolvente fue removido a vacío. Después de 3 horas de secado de la muestra se obtuvo un líquido transparente. Para la caracterización del producto obtenido se utilizó CG-EM, observando como único producto el 1-fenil-etanol (**2a**) y señales residuales del etanol

utilizado como reactivo y disolvente en la reacción. Las características del método cromatográfico empleado son las siguientes: **Condiciones:** **Columna** (5 % metilfenilsilicona, 30m* .25mm*.25µm), **Horno:** 40 °C (8 min) hasta 240 °C (20 °C/min), durante 12 minutos. **Gas acarreador:** Helio, 0.55 mL/min. El líquido (**2a**) fue analizado por espectroscopía de RMN presentando las siguientes señales: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.32 (d, CH-Ph), 4.85 (m, J_{H-H} = 6 Hz, H, CH), 3.63 (br, H, OH), 1.44 (s, H, CH₃). ¹³C{¹H}-RMN (75.36 MHz, THF-*d*₈, t.a.): δ = 146.11 (s, C, C-Ph), 128.42 (s, C, CH-Ph), 127.30 (s, C, CH-Ph), 125.48 (s, C, CH-Ph), 70.13 (s, C, CH-OH), 25.25 (s, C, CH₃).

Estudios catalíticos: Todas las Reacciones se realizaron en un reactor Parr de 75 mL cargado con [(dcype)Ni(COD)] (0.022 mmol), la cetona correspondiente (1.1 mmol) y disueltos en etanol (119.88 mmol, 7 mL). La disolución se somete a agitación constante, temperatura de 130 °C y el tiempo de reacción correspondiente. Finalizado el tiempo de reacción el reactor fue abierto y la mezcla de reacción expuesta al aire antes de su tratamiento. En todos los casos se obtuvieron disoluciones color naranja o amarillo las cuales fueron filtradas sobre celita y analizadas por CG-EM. Los productos e intermediarios fueron caracterizados por RMN de ¹H y ¹³C{¹H}, después de utilizar columna cromatográfica para su purificación, empleando mezcla de n-Hexanos/THF como eluyente y una columna de sílica-gel.

Prueba de la gota de mercurio: Siguiendo el procedimiento descrito en la **Tabla 7.8** (entradas 4 y 7), se adicionó en el medio de reacción una gota de mercurio elemental Hg(0). Al finalizar la reacción, la disolución obtenida (líquido amarillo) fue filtrada a través de celita para remover el mercurio elemental y se analizó por CG-EM. No se observan cambios importantes en el

rendimiento cromatográfico del producto (**2a**), comparado con la mezcla de reacción sin Hg(0) (**Tabla 7.8.**, entradas 3 y 6).

Optimización de condiciones catalíticas para la hidrogenación asimétrica de 1a: Se emplearon ligantes quirales tipo fosfolano (*i.e.* BPE, Duphos, Ferrocenilo) (**Figura 9.1.**) para tratar de inducir la hidrogenación asimétrica de acetofenona y la enantioselectividad en la formación del producto *l-fenil-etanol 2a* hacia alguno de los isómeros *R* o *S* de la mezcla racémica. Las reacciones se realizaron al interior de un reactor de acero Parr de 75 mL, empleando 1.1 mmol de acetofenona (**1a**) o 4-fluoro-acetofenona (**1b**) en etanol (7 mL); se utilizaron 0.022 mmol de [Ni(COD)₂] (6 mg) y 0.033 mmol del ligante quiral. La reacción se calentó a 130 °C o 150 °C durante 48 h. Finalizado el tiempo de reacción, el reactor fue abierto y la mezcla de reacción expuesta al aire antes de su tratamiento. En todos los casos se obtuvieron disoluciones incoloras las cuales fueron filtradas sobre celita y analizadas por HPLC quiral. Los tiempos de retención observados fueron comparados contra los estándares de los productos quirales puros.

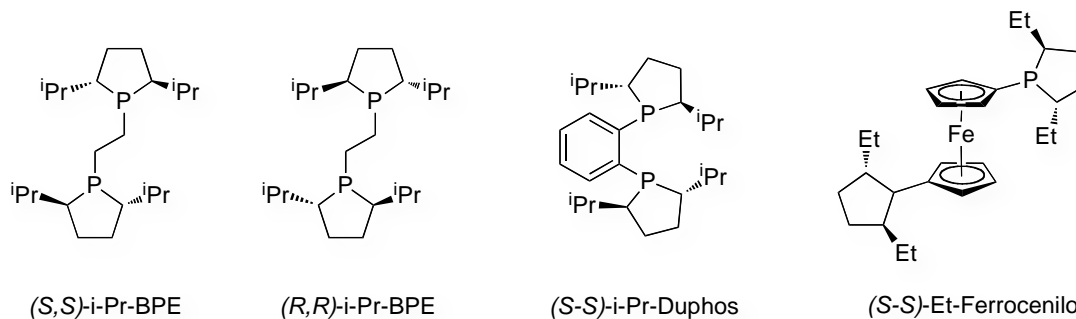


Figura 9.1. Ligantes quirales utilizados en la hidrogenación asimétrica de acetofenona

9.4. Experimentos metal-mediados para la hidrogenación por transferencia de cetonas y enonas α,β -insaturadas, empleando el sistema $\text{Et}_3\text{SiH-H}_2\text{O}$

Reducción estequiométrica de (**1a**) con el complejo $[\text{Ni}(\text{dippe})_2]$ (**d**), usando $\text{Et}_3\text{SiH-D}_2\text{O}$.

Dentro de un tubo de RMN provisto de válvula Young se cargó una disolución del complejo $[\text{Ni}(\text{dippe})_2]$ (**d**) (21.14 mg, 0.036 mmol) en THF- d_8 (0.8 mL) y 1 equiv. de acetofenona (**1a**) (4.36 mg, 0.036 mmol) dentro de una caja seca. En el mismo tubo se adicionó 1 equiv. de Et_3SiH (4.22 mg, 0.036 mmol) y 100 equiv. de D_2O (72.76 mg, 3.63 mmol). La reacción se monitoreó por medio de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ y ^1H durante 48 horas, incrementando la temperatura hasta desde 25 °C hasta 100 °C, tiempo en el cual se observó la conversión total de **1a** hacia el alcohol secundario **2a**.

Reducción estequiométrica de (**1a**) con el complejo $[\text{Ni}(\text{dippe})_2]$ (**d**) usando $\text{Et}_3\text{SiD-H}_2\text{O}$.

Dentro de un tubo de RMN provisto de válvula Young se cargó una disolución del complejo $[\text{Ni}(\text{dippe})_2]$ (**d**) (42.3 mg, 0.072 mmol) en THF- d_8 (0.8 mL) y 1 equiv. de acetofenona (**1a**) (8.7 mg, 0.072 mmol) dentro de una caja seca. En el mismo tubo se adicionó 1 equiv. de Et_3SiD (8.52 mg, 0.072 mmol) y 100 equiv. de H_2O (130.8 mg, 7.26 mmol). La reacción se monitoreó por medio de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ y ^1H durante 48 horas, incrementando la temperatura hasta desde 25 °C hasta 110 °C, tiempo en el cual se observó la conversión total de **1a** hacia el alcohol secundario **2a**.

Ensayos catalíticos empleando diferentes relaciones de 1a:Silano. En una serie de Schlenks equipados con válvulas RotaFloR de 50 mL para alto vacío provistos de agitación magnética y en corridas separadas dentro de la caja seca, se adicionaron las siguientes cantidades: **1a** (0.065 g, 0.545 mmol, 50 equiv.), $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$ (0.003 g, 0.0109 mmol, 1 equiv.), **dippe** (0.0057 g, 0.0218 mmol, 2 equiv.), H_2O (327 mmol, $3 \cdot 10^4$ equiv, 5.8 mL) y cargas de Et_3SiH (0.151 g, 1.30 mmol,

1.2 equiv.), (0.189 g, 1.63 mmol, 1.5 equiv.), (0.253 g, 2.18 mmol, 2 equiv.), (0.277 g, 2.39 mmol, 2.2 equiv.), (0.316 g, 2.72 mmol, 2.5 equiv.). Las reacciones se calentaron a 130 °C, durante 48 horas, empleando 3 mL de THF. Transcurrido este tiempo se detuvo el calentamiento y la mezcla de reacción se expuso al aire. El crudo de reacción fue filtrado a través de celita y el filtrado fue analizado mediante CG-EM. La conversión de **1a** se determinó directamente del análisis de cada cromatograma.

Ensayos catalíticos empleando diferentes relaciones de 1a : [Ni(COD)₂]: dippe. En una serie de Schlenks equipados con válvulas RotaFloR de 50 mL para alto vacío provistos de agitación magnética y en corridas separadas dentro de la caja seca, se adicionaron las siguientes cantidades: **1a** (0.065 g, 0.545 mmol), **H₂O** (327 mmol, 5.8 mL), **Et₃SiH** (0.277 g, 2.39 mmol) y cargas de **[Ni(COD)₂]** (0.0015 g, 0.0054 mmol, 0.5 equiv.), **dippe** (0.00285 g, 0.0109 mmol, 1 equiv.), **[Ni(COD)₂]** (0.003 g, 0.0109 mmol, 1 equiv.), **dippe** (0.0057 g, 0.0218 mmol, 2 equiv.), **[Ni(COD)₂]** (0.003 g, 0.0109 mmol, 1 equiv.), **dippe** (0.00285 g, 0.0109 mmol, 1 equiv.), **[Ni(COD)₂]** (0.003 g, 0.0109 mmol, 1 equiv.), **dippe** (0.0043 g, 0.0163 mmol, 1.5 equiv.) y **[Ni(COD)₂]** (0.003 g, 0.0109 mmol, 1 equiv.). Las reacciones se calentaron a 130 °C, durante 48 horas, empleando 3 mL de THF. Transcurrido este tiempo se detuvo el calentamiento y la mezcla de reacción se expuso al aire. El crudo de reacción fue filtrado a través de celita y el filtrado fue analizado mediante CG-EM. La conversión de **1a** se determinó directamente del análisis de cada cromatograma.

Efecto del tiempo. En una serie de Schlenks equipados con válvulas RotaFloR de 50 mL para alto vacío provistos de agitación magnética y en corridas separadas dentro de la caja seca, se adicionaron las siguientes cantidades: **1a** (0.065 g, 0.545 mmol, 50 equiv.), **[Ni(COD)₂]** (0.003 g,

0.0109 mmol, 1 equiv.), **dippe** (0.0057 g, 0.0218 mmol, 2 equiv.), **H₂O** (327 mmol, 3*10⁴ equiv, 5.8 mL) y **Et₃SiH** (0.277 g, 2.39 mmol, 2.2 equiv.). Los Schlenks se calentaron a 130 °C por periodos de 0 h, 12 h, 24 h, 36 h y 48 h. Transcurrido este tiempo se detuvo el calentamiento y la mezcla de reacción se expuso al aire. El crudo de reacción fue filtrado a través de celita y el filtrado fue analizado mediante CG-EM. La conversión de **1a** se determinó directamente del análisis de cada cromatograma.

Efecto de la temperatura. En una serie de Schlenks equipados con válvulas RotaFloR de 50 mL para alto vacío provistos de agitación magnética y en corridas separadas dentro de la caja seca, se adicionaron las siguientes cantidades: **1a** (0.065 g, 0.545 mmol, 50 equiv.), **[Ni(COD)₂]** (0.003 g, 0.0109 mmol, 1 equiv.), **dippe** (0.0057 g, 0.0218 mmol, 2 equiv.), **H₂O** (327 mmol, 3*10⁴ equiv, 5.8 mL) y **Et₃SiH** (0.277 g, 2.39 mmol, 2.2 equiv.). Los Schlenks se calentaron a 80 °C, 100 °C, 120 °C y 130 °C por un periodo de 48 h. Transcurrido este tiempo se detuvo el calentamiento y la mezcla de reacción se expuso al aire. El crudo de reacción fue filtrado a través de celita y el filtrado fue analizado mediante CG-EM. La conversión de **1a** se determinó directamente del análisis de cada cromatograma.

Ensayos catalíticos empleando diferentes relaciones de 1a: Agua. En una serie de Schlenks DE 50 mL equipados con válvulas RotaFloR para alto vacío provistos de agitación magnética y en corridas separadas dentro de la caja seca, se adicionaron las siguientes cantidades: **1a** (0.065 g, 0.545 mmol, 50 equiv.), **[Ni(COD)₂]** (0.003 g, 0.0109 mmol, 1 equiv.), **dippe** (0.0057 g, 0.0218 mmol, 2 equiv.), **[Ni(COD)₂]** (0.277 g, 2.39 mmol, 2.2 equiv.) y cargas de **H₂O** (54.5 mmol, 0.5*10⁴ equiv., 1 mL), (163 mmol, 1.5*10⁴ equiv., 2.9 mL), (327 mmol, 3*10⁴ equiv., 5.8 mL), (654 mmol, 6*10⁴ equiv., 11.7 mL). Las reacciones se calentaron a 130 °C, durante 48 horas,

empleando 3 mL de THF. Transcurrido este tiempo se detuvo el calentamiento y la mezcla de reacción se expuso al aire. El crudo de reacción fue filtrado a través de celita y el filtrado fue analizado mediante CG-EM. La conversión de **1a** se determinó directamente del análisis de cada cromatograma.

Ensayos catalíticos empleando 1a y sistemas deuterados: (a) Et₃SiD. En un Schlenk de 50 mL equipado con válvula RotaFloR para alto vacío provisto de agitación magnética y dentro de la caja seca, se adicionaron las siguientes cantidades: **1a** (0.065 g, 0.545 mmol, 50 equiv.), [Ni(COD)₂] (0.003 g, 0.0109 mmol, 1 equiv.), **dippe** (0.0057 g, 0.0218 mmol, 2 equiv.), [Ni(COD)₂] (0.28 g, 2.39 mmol, 2.2 equiv.), **H₂O** (327 mmol, 3*10⁴ equiv, 5.8 mL). **(b) D₂O.** En un Schlenk de 50 mL equipado con válvula RotaFloR para alto vacío provisto de agitación magnética y dentro de la caja seca, se adicionaron las siguientes cantidades: **1a** (0.065 g, 0.545 mmol, 50 equiv.), [Ni(COD)₂] (0.003 g, 0.0109 mmol, 1 equiv.), **dippe** (0.0057 g, 0.0218 mmol, 2 equiv.), **Et₃SiH** (0.277 g, 2.39 mmol, 2.2 equiv.), **D₂O** (327 mmol, 3*10⁴ equiv, 5.95 mL). Las reacciones se calentaron a 130 °C, durante 48 horas, empleando 3 mL de THF. Transcurrido este tiempo se detuvo el calentamiento y la mezcla de reacción se expuso al aire. El crudo de reacción fue filtrado a través de celita y el filtrado fue analizado mediante CG-EM. La conversión de **1a** se determinó directamente del análisis de cada cromatograma.

Procedimiento general para la reducción de diversos tipos de cetonas con Et₃SiH-H₂O, empleando THF como disolvente: Todas las reacciones se realizaron en Schlenks de 50 mL equipados con válvula RotaFloR para alto vacío provistos de agitación magnética y dentro de la caja seca, se adicionaron las siguientes cantidades de las **cetonas** y **enonas** correspondientes (0.545 mmol, 50 equiv.), [Ni(COD)₂] (0.003 g, 0.0109 mmol, 1 equiv.), **dippe** (0.0057 g, 0.0218 mmol, 2

equiv.), **Et₃SiD** (0.28 g, 2.39 mmol, 2.2 equiv.), **H₂O** (327 mmol, 3*10⁴ equiv, 5.8 mL). Las reacciones se calentaron a 130 °C, durante 48 horas, empleando 3 mL de THF. Transcurrido este tiempo se detuvo el calentamiento y la mezcla de reacción se expuso al aire. El crudo de reacción fue filtrado a través de celita y el filtrado fue analizado mediante CG-EM. La conversión de las cetonas se determinó directamente del análisis de cada cromatograma.

REFERENCIAS

10. REFERENCIAS

- [1] (a) Rylander, P. *Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis*. Elsevier Science, Academic Press, INC. San Diego, California, **1979**. (b) Cervený, L. *Catalytic Hydrogenation (Studies in Surface Science and Catalysis)*. Elsevier Science Publishers B.V., New York, **1986**, vol. 27.
- [2] Bartholomew, C. H.; Farrauto, R. J. *Fundamentals of Industrial Catalytic Processes*, 2da. Edición, Wiley-Interscience, New Jersey, **2006**. Cap. 7.
- [3] PRAXAIR. *Hidrógeno Comprimido: Hoja de datos de seguridad*. De acuerdo con NOM-018-STPS-2015. Fecha de emisión: 01/01/1980. Fecha de revisión: 06/03/2015. <http://www.praxair.com.mx/-/media/documents/safety-data-sheets/hidrogeno-hds-p4604-2015.pdf>.
- [4] Wang, D.; Astruc, D. *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, 13, 6621-6686.
- [5] (a) Sandoval, C. A.; Ohkuma, T.; Muñiz, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13490-13503. (b) Reamer, C.-y.; Chen, R. A.; Chileski, J. R.; McWilliams, C. J. **2003**, *5*, 5039. (c) Ohkuma, T.; Koizumi, M.; Doucet, H.; Pham, T.; Kozawa, M.; Murata, K.; Katayama, E.; Yokozawa, T.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13529.
- [6] (a) Johnson, M. R.; Rickborn, B. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 4, 1041-1045. (b) Gilmore, K.; Vukelic, S.; McQuade, D. T.; Kokschi, B.; Seeberger, P. H. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 12, 1771-1776. (c) Nystrom, R. F.; Brown, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 5, 1197-1199. (d) Susuki, Y.; Kaneno, D.; Miura, M.; Tomoda, S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4223-4226. (e) Gilmore, N. J.; Jones, S.; Muldowney, M. P. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 16, 2805-2808. (f) Taniguchi, T.; Curran, D. P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 17, 4540-4543. (g) Fry, J. L.; McAdam, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 51, 5859-5862. (h) Lopes, R.; Cardoso, J. M. S. *Catal. Lett.* **2013**, *143*, 1061-1066.
- [7] (a) Miyagi, M.; Takehara, S.; Collet, S.; Okano, K. *Org. Process. Res. Dev.* **2000**, *4*, 346-348. (b) Saudan, L. A. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *12*, 40, 1309-1319. (c) Berger, R. G. *Flavours and*

- Fragrances: Chemistry, Bioprocessing and Sustainability*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, **2007**.
- [8] Vollhart, P.; Schore, N. *Organic Chemistry: Structure and Function*. W. H. Freeman & Company, New York, 6ta. Edición, **2009**, capítulo 17.
- [9] G. de Vries, J.; Elsevier, C. J. *Handbook of Homogeneous Hydrogenation*. Volumen 1. WILEY-VCH Verlagb GmbH & Co. **2007**, cap 20 – cap 33.
- [10] Kleiderer, E. C.; Korfeld, E. C. *J. Org. Chem.* **1948**, *13*, 3, 455-458.
- [11] Brieger, G.; Nestruck, T. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 5, 567-580.
- [12] Li, Y-Y.; Yu, S-L.; Shen, W-Y.; Gao, J-X. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 2587-2598.
- [13] Mcnaught, A. D.; Wilkinson, A. *Compendium of Chemical Terminology (“The Gold Book”)*, International Union of Pure and Applied Chemistry IUPAC, versión 2.3.3., **2016**, pp. 212.
- [14] Britton, R.; Kang, B. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 15729.
- [15] (a) Winter, P.; Swatschek, J.; Willot, M.; Radtke, L.; Olbrisch, T.; Schafer, A.; Christmann, M. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12200. (b) Fadeyi, O. O.; Schultle, M. L.; Lindsley, C. W. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3276. (c) Takahashi, T.; Kataoka, H.; Tsuji, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 147. (d) Denolf, B.; Mangelinckx, S.; Tornroos, K. W.; De Kimpe, K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3129. (e) Cheng, K.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2346.
- [16] Carey, F. A. *Organic Chemistry*, McGraw-Hill Higher Education, 4ta Ed. **2001**, cap. 19.
- [17] Just-Baringo, X.; Procter, D. J. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 5, 1263-1275.
- [18] Procter, D. J.; Spain, M.; Szostak, M. *Org. Lett.* **2011**, *14*, 3, 840-843.
- [19] (a) Zhou, W.; Li, H.; Wang, L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 17, 4594-4597. (b) Eustache, F.; Dalko, P. I.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 8, 1263-1265. (c) Hudson, R.; Chazelle, V.; Bateman, M.; Roy, R.; Li, Ch-J.; Moores, A. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2015**, *3*, 814-820. (d) Wolkenberg, S. E.;

- Wisnoski, D. D.; Leister, W. H.; Wang, Y.; Zhao, Z.; Lindsley, C. W. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 9, 1453-1456.
- [20] (a) Xie, T.; Xiao, Y.; Zhao, S.; Hu, X-Q.; Xu, P-F. Catalyst-Free Chemoselective Synthesis of 3,4-Dihydroquinazoline-2-thioles and 2-Imino[1,3]benzothianes. *J. Org. Chem.* DOI: 10.1021/acs.joc.6b01232. Publicado en línea: Agosto 12, 2016. (b) Berkessel, A.; Gasch, N.; Glaubitz, K.; Koch, C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 24, 3839-3842. (c) Qin, G.; Chen, X.; Yang, L.; Huang, H. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 2882-2885.
- [21] Patai, S., Rappoport, Z. *The Chemistry of the Carbonyl Group*. John Wiley & Sons Ltd., New York, **1966**, cap. 1-2.
- [22] (a) Garret, R.; Kubler, D. G. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 8, 2665-2667. (b) Bell, J. M.; Kubler, D. G.; Sartwell, P.; Zeep, Richard, G. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 12, 4284-4292. (c) Layer, R. W. *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 5, 489-510. (d) West, J. A. *J. Chem. Educ.* **1963**, *40*, 4, 194.
- [23] (a) Patrick, G. *Instant Notes: Organic Chemistry*, 2da Ed. Paisley University, BIOS Scientific Publishers Taylor & Francis Group, Paisley, Scotland, **2004**, pp. 207. (b) Pace, V.; Castoldi, L.; Hoyos, P.; Sinisterra, J. V.; Pregnotato, M.; Sanchez-Montero, J. M. *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 2670-2675. (c) Moran, J.; Suen, T.; Beauchemin, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 676-679.
- [24] (a) Kharasch, M. S.; Reinmuth, O. *Grignard Reactions of Nonmetallic Substances*. Prentice-Hall, Englewoods Cliffs, New Jersey, **1954**. (b) Yoffee, S. T.; Nesmeyanov, A. N. *Handbook of Magnesium-organic Compounds*, Pergamon Press, Londres, **1950**. (c) Coates, G. E., *Organometallic Compounds*, 2da edición, Methuen y co., Londres, **1960**.
- [25] (a) Curtis, N. F. *Coordin. Chem. Rev.* **1968**, *3*, 3-47. (b) Chakraborty, S.; Bhattacharya, P.; Dai, H.; Guan, H. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1995-2003. (c) McCleverty, J. A.; Meyer, T. J. *Comprehensive Coordination Chemistry II: From Biology to Nanotechnology*. Volume 6: Transition Metal Groups 9 - 12. 2da edición, J. A. McCleverty, University of Bristol, UK, **2005**.

- [26] McCleverty, J. A.; Meyer, T. J. *Comprehensive Coordination Chemistry II: From Biology to Nanotechnology*. Volume 3: Coordination Chemistry of *s*, *p* and *f* Metals. 2da edición, J. A. McCleverty, University of Bristol, UK, **2003**.
- [27] (a) Delbecq, F.; Sautet, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2446-2455. (b) Huang, Y-H.; Gladysz, J. A. *J. Chem. Educ.* **1988**, *65*, 4, 298-303.
- [28] (a) Mindiola, D. J.; Waterman, R.; Jenkis, D. M.; Hillhouse, G. L. *Inorg. Chim. Acta.* **2003**, *345*, 299-308. (b) Head, R. A. *J. Chem. Soc. Dalton. Trans.* **1982**, 1637-1639. (c) Empsall, H. D.; Green, M.; Stone, F. G. A. *J. Chem. Soc. Dalton. Trans.* **1972**, 96. (d) Clark, G. R.; Headford, C. E. L.; Marsden, K.; Roper, W. R. *J. Organomet. Chem.* **1982**, *219*, 353. (e) Cooke, M.; Green, M. *J. Chem. Soc. A.* **1969**, 651.
- [29] (a) Auffret, J.; Courtot, P.; Pichon, R.; Salaün, J-Y. *J. Chem. Soc. Dalton. Trans.* **1987**, 1687-1692. (b) Bullock, R. M.; Rappoli, B. J.; Samsel, E. G.; Rheingold, A. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 261.
- [30] (a) Howell, J. A. S. *The Chemistry of Enones: Part 2 (Organometallic Derivatives of α,β -Unsaturated Enones)*; Patai, S.; Rappoport, Z. John Wiley & Sons Ltd., New York, **1989**, cap. 14 y 18. (b) Keskin, S. G.; Stanley, J. M.; Mejía, M. L.; Holliday, B. J. *Act. Cryst. E.* **2011**, *E67*, M1327. (c) Morrison, R.; Boyd, R. *Organic Chemistry*. 5ta edición, Boston, Massachusetts, E. U. A. Addison-Wesley Iberoamericana, New York. **1987**, 1061-1075. (d) Osintseva, S. V.; Dolgushin, F. M.; Shtel'tser N. A.; Petrovskii, P. V.; Kreindlin. A. Z.; Rybin, L. V.; Antipin, M. Y. *Organometallics.* **2005**, *24*, 2279-2288. (e) Rybinskaya, M. I.; Rybin, L. V.; Osintseva, S. V.; Dolgushin, F. M.; Yanovsky, A. I.; Struchkov, Yu. T. *Russ. Chem. Bull.* **1995**, *44*, 154. (f) Rybin, L. V.; Osintseva, S. V.; Batsanov, A. S.; Struchkov, Yu. T.; Petrovskii, P. V.; Rybinskaya, M. I. *Russ. Chem. Bull.* **1993**, *42*, 1228.

- [31] (a) Hegedus, L. S.; Imwinkelreid, R.; Alarid-Sargent, M.; Drorak, D.; Saton, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1109. (b) Hegedus, L. S.; Schwindt, M. A.; Delombert, S.; Imwinkelreid, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2264. (c) Dosreis, A. C.; Hegedus, L. S. *Organometallics*. **1995**, *14*, 1586.
- [32] (a) Goedecke, C.; Hillebrecht, P.; Uhlemann, T.; Haunschild, R.; Frenking, G. *Can. J. Chem.* **2009**, *87*, 1470-1479. (b) Dewar, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1951**, *18*, C79. (b) Chatt, J.; Duncanson, L. A. *J. Chem. Soc.* **1953**, 2939. (c) Crabtree, R. *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*. 3ra edición, John Wiley & Sons. Inc, New York, **2001**, 115-119. (d) Flores-Gaspar, A.; Pinedo-González, P.; Crestani, M. G.; Muñoz-Hernández, M.; Morales-Morales, D.; Warsop, B. A.; Jones, W. D.; García, J. J. *J. Mol. Catal. A.: Chem.* **2009**, *309*, 1-11. (e) Saes, B. W. H.; Verhoeven, D. G. A.; Lutz, M.; Gebbink, R. J. M. K.; Moret, M-E. *Organometallics*. **2015**, *34*, 2710-2713.
- [33] (a) Kurahashi, T.; Matsubara, S. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1703-1716. (b) Tamaki, T.; Nagata, M.; Ohashi, M.; Ogoshi, S. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10083-10091. (c) Tamaki, T.; Ohashi, Ogoshi, S. *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 248-249. (d) Castellanos-Blanco, N.; Flores-Alamo, M.; García, J. J. *Organometallics*. **2012**, *31*, 680-686. (e) Linden, A.; Llovera, L.; Herrera, J.; Dorta, R.; Agrifoglio, G.; Dorta, R. *Organometallics*. **2012**, *31*, 6162-6171. (f) Hratchian, H. P.; Chowdhury, S. K.; Gutiérrez-García, V. M.; Amarashingue, K. K. D.; Heeg, M. J.; Schelegel, H. B.; Montgomery, J. *Organometallics*. **2004**, *23*, 20, 4636-4646.
- [34] (a) Ravindra, K.; Hiromu, T.; Akira, N.; Tadashi, M.; Yoichi, H.; Masato, H.; Sensuke, O. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 24, 6018-6021. (b) Abulimiti, A.; Nishimura, A; Ohashi, M.; Ogoshi, S. *Chem. Lett.* **2013**, *42*, 8, 904-905.
- [35] Yang, C-M.; Jeganmohan, M.; Parthasarathy, K.; Cheng, C-H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 16, 3610-3613.

- [36] (a) Lee, W-Z.; Tseng, H-S.; Wang, T-L.; Tsai, H-L.; Kuo, T-S. *Organometallics*. **2010**, *29*, 2874-2881. (b) Pellissier, H. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 13, 2745-2780.
- [37] Tamaru, Y. *Modern Organonickel Chemistry*. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA., Weinheim, **2005**, cap. 10.
- [38] Reportes recientes en hidrogenación de cetonas y enonas con complejos de Rutenio: (a) Correa-Ayala, E.; Valle-Delgado, A.; Rios-Moreno, G.; Chávez, D.; Morales-Morales, D.; Hernandez-Ortega, S.; García, J. J.; Flores-Alamo, M.; Miranda-Soto, V.; Parra-Hake, M. *Inorg. Chim. Acta*. **2016**, *446*, 161-168. (b) Li, W.; Wu, X-F. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2*, 331-335. (c) Lu, S-M.; Gao, Q.; Li, J.; Liu, Y.; Li, C. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 51, 7013-7016. (d) Bizet, V.; Pannecoucke, X.; Renaud, J-L.; Cahard, D. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2113. (e) Ismail, W.; Mousa, A-N.; Obadah, A-R.; Murad, A.; Belkheir, H.; Taibi, H. *Polyhedron*, **2013**, *63*, 182-188. **Rodio:** (f) Elma Karakas, D.; Durap, F.; Baysal, A.; Ocak, Y.; Rafikova, K.; Kaya, E.; Zazybin, A.; Temel, H., Kayan, C.; Meric, N.; Aydemir, M. *J. Organomet. Chem.* **2016**, *824*, 25-32. (g) Jun-Ichi, I.; Kanae, S.; Satoru, M.; Hiroki, S.; Hiroshi, I.; Takahiro, I.; Hisao, N. *Organometallics*. **2016**, *35*, 11, 1885-1894. (h) Farrell, K.; Muller-Bunz, H.; Albrecht, M. *Organometallics*. **2015**, *34*, 24, 5723-5733. (i) Yang, H.; Huo, N.; Yang, P.; Pei, H.; Lv, H.; Zhang, H. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 17, 4144-4147. (j) Kasin, A.; Peganova, T.; Novikov, V.; Zhamoytina, A.; Gonsalvi, L.; Peruzzini, M. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 3, 846-854. **Iridio:** (k) Engen, J.; Mersmann, S.; Norrby, P-O.; Bolm, C. *ChemCatChem*. **2016**, *8*, 3099-3106. (l) Ruff, A.; Kirby, C.; Chan, B. C.; O'Coonor, A. R. *Organometallics*. **2016**, *35*, 327-335. (m) Chen, S-J.; Lu, G-P.; Cai, C. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 13208. (n) Gómez-Lopez, J. L.; Chávez, D.; Parra-Hake, M.; Royappa, A. T.; Rheingold, A. L.; Grotjahn, D. B.; Miranda-Soto, V. *Organometallics*, **2016**, *35*, 3148-3153. (m) Liu, W-P.; Yuan, M-L.; Li, K.; Xie, J-H.; Zhou, Q-L. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 6123-6125.

- [39] (a) Hanaya, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, *43*, 442 – 446. (b) Fleischer, S.; Zhou, S.; Junge, K.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5120-5124. (c) Chen, J-X.; Daeuble, J. F.; Brestensky, D. M.; Stryker, J. M. *Tetrahedron.* **2000**, *56*, 2153-2166. (d) Ravasio, N.; Antenori, M.; Gargano, M.; Mastroilli, P. *Tetrahedron. Lett.* **1996**, *37*, 20, 3529-3532. (e) Lu, S-M.; Bolm, C. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7513-7516. (f) Nasrollahzadeh, M. *New J. Chem.* **2014**, *38*, 5544-5550. (g) Changotra, A.; Gupta, R.; Paul, S. *Der Pharma Chemica.* **2014**, *6*, 3, 385-393. (h) Ohshima, T.; Tadaoka, H.; Hori, K.; Sayo, N.; Mashima, K. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2060-2066. (i) Van Tonder, J. H.; Marais, C.; Cole-Hamilton, D. J.; Bezuidenhout. *Synthesis.* **2010**, *3*, 04121-0424. (j) Chen, X.; Zhou, H.; Zhang, K.; Li, J.; Huang, H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3912-3915. (k) Ide, M. S.; Hao, B.; Neurock, M.; Davis, R. J. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 671-683.
- [40] (a) Knoevenagel, E.; Bergdolt, B. *Chem. Ber.* **1903**, *36*, 2857. (b) Wieland, H. *Chem. Ber.* **1912**, *45*, 484.
- [41] Andersson P. G.; Munslow, I. L. *Modern Reduction Methods.* WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2008**, cap. 5 y 6.
- [42] Ross, D. S.; Alto, Blessing, J. E. *Alcohols as hydrogen-donor solvents for treatment of coal.* Patent No. US 4298450 A. November 3, **1981**.
- [43] Pavlova, A.; Rösler, E.; Meijer, E. J. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 5350-5358.
- [44] Ejemplos de HT con Rutenio: (a) Ogo, S.; Abura, T.; Watanabe, Y. *Organometallics.* **2002**, *21*, 2964-2969. (b) Fernández, F.E.; Puerta M. C.; Valerga, P. *Organometallics.* **2011**, *30*, 5793 – 5802; (c) Burling, S.; Whittlesey, M. K.; Williams, J. M. J. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 591 – 594. (d) Xu, Y.; Cheng, T.; Long, J.; Liu, K.; Quian, Q.; Gao, F.; Liu, G.; Li, H. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3250 – 3258. (e) Prakash, O.; Singh, P.; Mukherjee, G.; Singh, A. K. *Organometallics.*, **2012**, *31*, 3379 – 3388. (f) Cortez, N. A.; Aguirre, G.; Parra-Hake, M.; Somanathan, R.; Arita, A. J.; Cooksy, A. L.; Anaya, C.; Huelgas, G. *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 73 – 84.

- [45] Reportes recientes de la HT con Rodio: (a) Wang, D.; Zhao, K.; Yang, S.; Ding, Y. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2015**, *641*, 400 – 404. (b) Ruiz-Botella, S.; Peris, E. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 15263 – 15271. (c) Rafikova, K.; Kystaubayeva, N.; Aydemir, M.; Kayan, C.; Ocak, Y. S.; Temel, H.; Zazybin, A.; Gürbüz, N.; Özdemir, I. *J. Organomet. Chem.* **2014**, *758*, 1 – 8. (d) Yang, L.; Krüger, A.; Neels, A.; Albrecht, M. *Organometallics.* **2008**, *27*, 3161 – 3171.
- [46] Reportes recientes de la HT con Iridio: (a) Ruff, A.; Kirby, C.; Chan, B. C.; O' Connor, A. R. *Organometallics.* **2016**, *35*, 327 – 335. (b) Wu, X.; Li, X.; Zanotti-Gerosa, A.; Pettman, A.; Liu, J.; Mills, A. J.; Xiao, J. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2209 – 2222. (c) Rafikova, K.; Kystaubayeva, N.; Aydemir, M.; Kayan, C.; Ocak, Y. S.; Temel, H.; Zazybin, A.; Gürbüz, N.; Özdemir, I. *J. Organomet. Chem.* **2014**, *758*, 1 – 8.
- [47] (a) Ohno, K.; Kataoka, Y.; Mashima, K. *Organic Letters.* **2004**, *6*, 4695. (b) Yan, P.; Nie, C.; Li, G.; Hou, G.; Sun, W.; Gao, J. *Applied Organometallic Chemistry.* **2006**, *20*, 338.
- [48] Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angewandte Chemie.* (International Ed. In English), **2001**, *40*, 40.
- [49] Naskar, S.; Bhattacharjee, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 465-467.
- [50] Alcoholes como donadores de hidrógeno: (a) Prakash, O.; Joshi, H.; Nayan, K.; Gupta, P. L.; Singh, A. K. *Organometallics.* **2014**, *33*, 3804 – 3812. (b) H. Lundberg and H. Adolfsson, *Synthesis.*, 2016, **48**, 644 – 652; (c) R. M. Adkins, R. M. Eloffson, A. G. Rossow and C. C. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1949, **71**, 3622. (d) D. Wang, C. Deraedt, J. Ruiz and D. Astruc, *J. Mol. Cat. A: Chem.*, 2015, **400**, 14 – 21. (e) Li, K.; Niu, J-L.; Yang, M-Z.; Li, Z.; Wu, L-Y.; Hao, X-Q.; Song, M-P. *Organometallics.* **2015**, *34*, 1170-1176.
- [51] Aminas como donadoras de hidrógeno: (a) Nishiguchi, T.; Tachi, K.; Fukuzumi, K. *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 237. (b) Reyes-Sánchez, A.; Cañavera-Buelvas, F.; Barrios-Francisco, R.; Cifuentes-Vaca, O. L.; Flores-Alamo, M.; García, J. J. *Organometallics.* **2011**, *30*, 3340. (c) Clerici, A.; Pastori, N.; Porta, O. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1825.

- [52] Reducción de cetonas con aminas: (a) Kotani, S.; Osaka, K.; Sugiura, M.; Nakajima, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3968. (b) Wylie, W. N. O.; Lough, A. J.; Morris, R. H. *Organometallics*. **2012**, *31*, 2152.
- [53] Zhou, X.; Li, X.; Zhang, W.; Chen, J. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 5137.
- [54] (a) Calow, A. D.; Batsanov, A. S.; Fernández, E.; Solé, C.; Whiting, A. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11401. (b) Kang, Q.; Zhang, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6715. (c) Kolarovic, A.; Berkes, D.; Baran, P.; Povazanec, F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2579. (d) Ong, C. W.; Chen, Wang, C. M.; Jan, J. J. *J. Org. Chem.*, 1998, **63**, 9131. (e) Banert, K.; Fink, K.; Hagerdorn, M.; Richter, M. *Arkivoc.* **2012**, 379.
- [55] Sheldon, R. A.; Arends, I.; Hanefeld, U. *Green Chemistry and Catalysis*. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2007**, cap. 3 y 7.
- [56] (a) Vasiliou, M.; Gaertner, P.; Zirbs, R.; Bica, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2374-2381. (b) Kang, G.; Lin, S.; Shiwakoti, A.; Ni, Bukuo. *Catal. Commun.* **2014**, *57*, 111-114.
- [57] Muhammad, O.; Sonavane, S. U.; Sasson, Y.; Chidambaram, M. *Catal Lett.* **2008**, *125*, 46-51.
- [58] (a) Roy, S. R.; Sau, S. C.; Mandal, S. K. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9150-9160. (b) Tuoko, S.; Pihko, P. M. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 12, 1740-1751. (c) Sugiura, M.; Sato, N.; Kotani, S.; Nakajima, M. *Chem. Comm.* **2008**, 4309. (d) Park, J.; Satyapal, S.; Tasaki, S.; Chattopadhyay, W.; Yi, W.; Bersohn, R. *Faraday Discuss. Chem. Soc.* **1991**, *91*, 73-78. (e) Ganguly, G.; Matsuda, A. *Phys Rev B Condens Matter.* **1994**, *15*, 49, 10986-10990. (f) Ellul, R.; Potzinger, P.; Reimann, B.; Camilleri, P. *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1981**, *85*, 407-412.
- [59] HT de cetonas con complejos de níquel: (a) Iyer, S.; Sattar, A. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 1721 – 1725. (b) G. P. Boldrini, D. Savoia, E. Tagliavini, C. Trombini and A. Umani-Ronchi, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3082 – 3086; (c) M. D. Le Page and B. R. James, *Chem. Commun.* **2000**, 1647 – 1648; (d) S. Iyer and J. P. Varghese, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, *4*, 465 – 466; (e) W. N.

- O. Wylei, A. J. Lough and R. H. Morris, *Organometallics*. **2009**, *28*, 6755 – 6761; (f) B. Saes, D. G. A. Verhoeven, M. Lutz, R. J. M. Gebbink and M. E. Moret, *Organometallics*. **2015**, *34*, 2710 – 2713. (g) K. Shimura, and K. I. Shimizu, *Green Chem.* **2012**, *14*, 2983 – 2985. (h) P. Phukan and A. Sudalai, *Synth. Commun.* **2015**, *30*, 2401 – 2405.
- [60] HT de cetonas con complejos de hierro: (a) S. Enthaler, G. Erre, M. K. Tse, K. Junge and M. Beller, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8095 – 8099; (b) D. E. Prokopchuk, J. F. Sonnenberg, N. Meyer, Z. M. De Iuliis, A. L. Lough and R. H. Morris, *Organometallics*. **2012**, *31*, 3056 – 3064; (c) A. Buchard, H. Heuclin, A. Auffrant, X. F. L. Goff and P. L. Floch, *Dalton Trans.*, **2009**, *9*, 1659 – 1667; (d) V. K. M. Kandepi, J. M. S. Cardoso, E. Peris and B. Royo, *Organometallics.*, **2010**, *29*, 2777 – 2782.
- [61] HT de cetonas con cobalto: (a) Rösler, S.; Obenauf, J.; Kempe, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7998 – 8001. (b) Zhang, G.; Hanson, S. K. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 10151 – 10153. (c) Bigler, R.; Mezzetti, A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6460 – 6463. (d) Ding, N.; Hor, T. S. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 10179 – 10185; (e) Gichumbi, J. M.; Friedrich, H. B.; Omondi, B. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2016**, *416*, 29 – 38.
- [62] (a) Alonso, F.; Riente, P.; Sirvent, J. A.; Yus, M. *Appl. Catal. A.*, **2010**, *378*, 42 – 51; (b) Polshettiwar, V.; Baruwati, B.; Varma, R. S. *Green. Chem.* **2009**, *11*, 127 – 131. (c) Alonso, F.; Riente, P.; Yus, M. *Tetrahedron.* **2008**, *64*, 1867 – 1852.
- [63] Ejemplos selectos de transferencia de hidrógeno a moléculas orgánicas informados por el grupo de García *et al.*: (a) Barrios-Francisco, R.; García, J. J. *Appl. Catal., A.*, **2010**, *385*, 108-113. (b) Barrios-Francisco, R.; Benítez-Páez, T.; Flores-Alamo, M.; Arévalo, A.; García, J. J. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 842-849. (c) Barrios-Francisco, R.; García, J. J. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 386-393. (d) Garduño-Rojas, J. A. “*Hidrogenación por transferencia de nitrilos con complejos de níquel*”, Tesis de maestría Facultad de Química, UNAM, México, **2016**. (e) Zurita, D. A.; Flores-Alamo,

- M.; García, J. J. *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 10389. (f) Ortiz-Cervantes, C.; Flores-Alamo, M.; García, J. J. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1424-1431. (g) Ortiz-Cervantes, C.; García, J. J. *Inorg. Chim. Acta.* **2013**, *397*, 124-128.
- [64] Matsuda, T.; Jitoe, A.; Isobe, J.; Nakatani, N.; Yonemori, S. *Phytochemistry.* **1993**, *32*, 1557-1560.
- [65] W. A. Herrmann, W. R. Thiel, C. Brossmer, K. Ofele, T. Priermeier and W. Scherer, *J. Organomet. Chem.*, **1993**, *461*, 51-58.
- [66] Vicic, D.; Jones, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10855-10857.
- [67] G. E. Dobereiner.; R. Crabtree, *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 681-703.
- [68] J. Ishiyama, S. Maeda, K. Takahashi, Y. Senda and S. Imaizumi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1987**, *60*, 1721-1725.
- [69] Campora, I. Matas, P. Palma, E. Álvarez, C. Graiff and A. Tiripicchio, *Organometallics.* **2007**, *26*, 3840-3844.
- [70] H. Lundberg and H. Adolfsson, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 2754 – 2758.
- [71] B. L. Edelbach, R. J. Lachicotte and W. D. Jones, *Organometallics.*, 1999, **18**, 4040-4042.
- [72] Matsuda, T.; Jitoe, A.; Isobe, J.; Nakatani, N.; Yonemori, S. *Phytochemistry.* **1993**, *32*, 1557-1560.
- [73] Cloke, F. G. N.; Gibson, V. C.; Green, M. L. H. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1988**, 2227-2229.
- [74] Scott, F.; Krüger, C.; Betz, P. *J. Organometal. Chem.* **1990**, *387*, 113-121.
- [75] (a) Selander, N.; Szabó, K. *J. Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2048-2076. (b) Anton, D. R.; Crabtree, R. H. *Organometallics*, **1983**, *2*, 855-857.
- [76] (a) *Oxford Diffraction CrysAlis CCD and CrysAlis RED*; Oxford Diffraction Ltd.: Abingdon, England, **2010**. (b) Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **2008**, *64*, 112-

122. (c) Farrugia, L. J. *J. Appl. Crystallogr.*, **1997**, *30*, 565. (d) Farrugia, L. J. *J. Appl. Crystallogr.*, **1999**, *32*, 837-839.

[77] Freund, R. R. A., Görls, H.; Langer, J. *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 13988-14000.

[78] Portnoy, M.; Milstein, D. *Organometallics*. **1993**, *12*, 1655-1664.

[79] González-Sebastian, L.; Flores-Alamo, M.; García, J. J. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 36, 9116-9122.

ANEXOS

11. ANEXOS

11.1. REACTIVIDAD DEL COMPLEJO $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})]_2$ CON ENONAS FLUORADAS

- Figura A1.** Espectro de RMN- ^1H del ligante $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{O}$: 1,5-bis (2-(trifluorometil)fenil)penta-1,4-dien-3-ona, **1a**, en CDCl_3 .
- Figura A2.** Espectro de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del ligante $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{O}$ **1a**, en CDCl_3 .
- Figura A3.** Espectro de RMN- ^{19}F de $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{O}$ **1a**, en CDCl_3 .
- Figura A4** Espectro de RMN- ^{19}F de $[(\text{dippe})\text{Ni}]_2(\eta^2\text{-C}_\alpha\text{,C}_\beta\text{-C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{O})$, **2a** THF- d_8 .
- Figura A5.** Espectro de RMN- ^1H de $[(\text{dippe})\text{Ni}]_2(\eta^2\text{-C}_\alpha\text{,C}_\beta\text{-C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{O})$, ($\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{O}$: 1,5-bis(4-fluorofenil)penta-1,4-dien-3-ona), **2b**, en THF- d_8 .
- Figura A6.** Espectro de RMN- $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de $[(\text{dippe})\text{Ni}]_2(\eta^2\text{-C}_\alpha\text{,C}_\beta\text{-C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{O})$, **2b**, en THF- d_8 .
- Figura A7.** Espectro de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de $[(\text{dippe})\text{Ni}]_2(\eta^2\text{-C}_\alpha\text{,C}_\beta\text{-C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{O})$, **2b**, en THF- d_8 .
- Figura A8.** Espectro de RMN- ^{19}F $[(\text{dippe})\text{Ni}]_2(\eta^2\text{-C}_\alpha\text{,C}_\beta\text{-C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{O})$, **2b**, en THF- d_8 .
- Figura A9.** Espectro de RMN- ^1H de $[(\text{dippe})\text{Ni}(\eta^2\text{-C}_\alpha\text{,C}_\beta\text{-C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{O})]$ **3a**, en THF- d_8 .
- Figura A10.** Espectro de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de $[(\text{dippe})\text{Ni}(\eta^2\text{-C}_\alpha\text{,C}_\beta\text{-C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{O})]$ **3a**, en THF- d_8 .
- Figura A11.** Diagrama ORTEP de $[(\text{dippe})\text{Ni}]_2(\eta^2\text{-C}_\alpha\text{,C}_\beta\text{-C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{O})]$ **2b**.
- Figura A12.** Espectro de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de la mezcla equimolar de $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})]_2$ **2** con $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{O}$ **1a** a 100 °C en THF- d_8 .
- Figura A13.** Espectro de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de la reacción entre $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})]_2$ **2** (1 equiv.) y $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{O}$ **1a** (2 equiv.) a 130 °C en Tol- d_8 .
- Figura A14.** Cromatograma de $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{O}$: 1,5-bis(2-(trifluorometil)fenil)penta-1,4-dien-3-ona **1a**.

-
- Figura A15.** Espectro de masas del producto **4**, tabla 7.3, entrada 5.
- Figura A16.** Espectro de masas del producto **6**, tabla 7.3, entrada 5.
- Figura A17.** Espectro de masas del producto **7**, tabla 7.3, entrada 5.
- Figura A18.** Cromatograma de la reacción optimizada (reducción y condensación), tabla 7.3, entrada 5.
- Figura A19.** Cromatograma del producto de reducción $C_{19}H_{16}F_6O$ **4**.
- Figura A20.** Espectro de RMN- 1H del producto de reducción $C_{19}H_{16}F_6O$ **4** in $CDCl_3$ (300 MHz).
- Figura A21.** Espectro de RMN- $^{13}C\{^1H\}$ del producto de reducción $C_{19}H_{16}F_6O$ **4** in $CDCl_3$ (300 MHz).
- Figura A22.** Espectro de RMN- ^{19}F del producto de reducción $C_{19}H_{16}F_6O$ **4** in $CDCl_3$ (300 MHz).
- Tabla A1.** Datos cristalográficos y de refinamiento de estructura para $[\{(dippe)Ni\}_2(\eta^2-C\alpha, C\beta - C_{19}H_{12}F_6O)]$, **2a**.
- Tabla A2.** Datos cristalográficos y de refinamiento de estructura para $[(dippe)Ni(\eta^2-C\alpha, C\beta - C_{19}H_{12}F_6O)]$, **3a**.
- Tabla A3.** Datos cristalográficos y de refinamiento de estructura para $[\{(dippe)Ni\}_2(\eta^2-C\alpha, C\beta - C_{17}H_{12}F_2O)]$, **2b**.

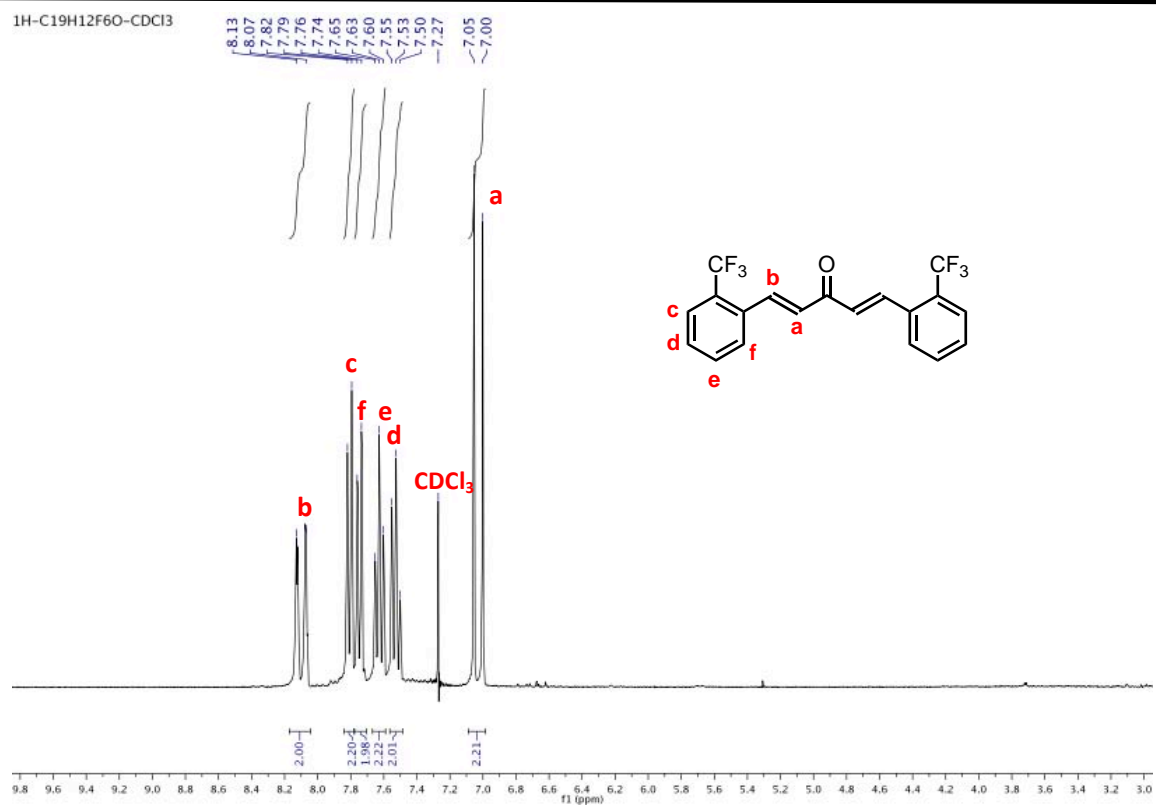


Figura A1. RMN-¹H del ligante C₁₉H₁₂F₆O: 1,5-bis(2-(trifluorometil)fenil)penta-1,4-dien-3-ona, **1a**, en CDCl₃.

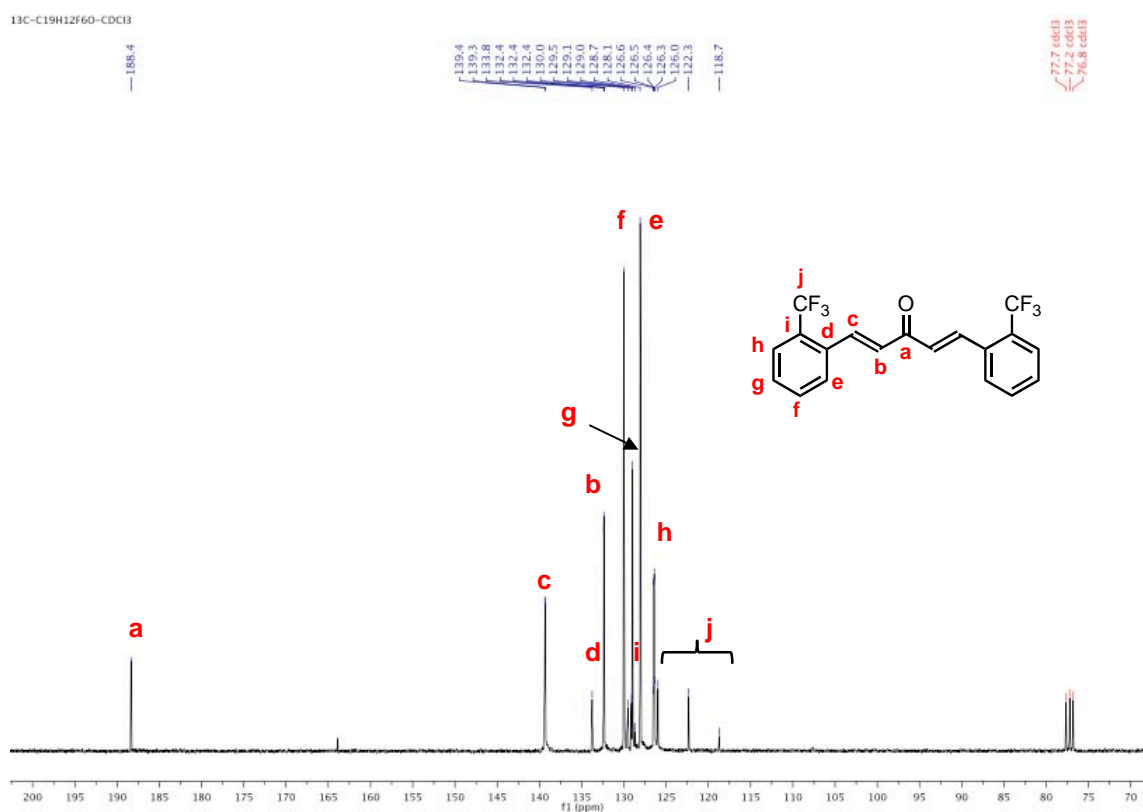


Figura A2. Espectro de RMN-¹³C{¹H} del ligante C₁₉H₁₂F₆O **1a**, en CDCl₃

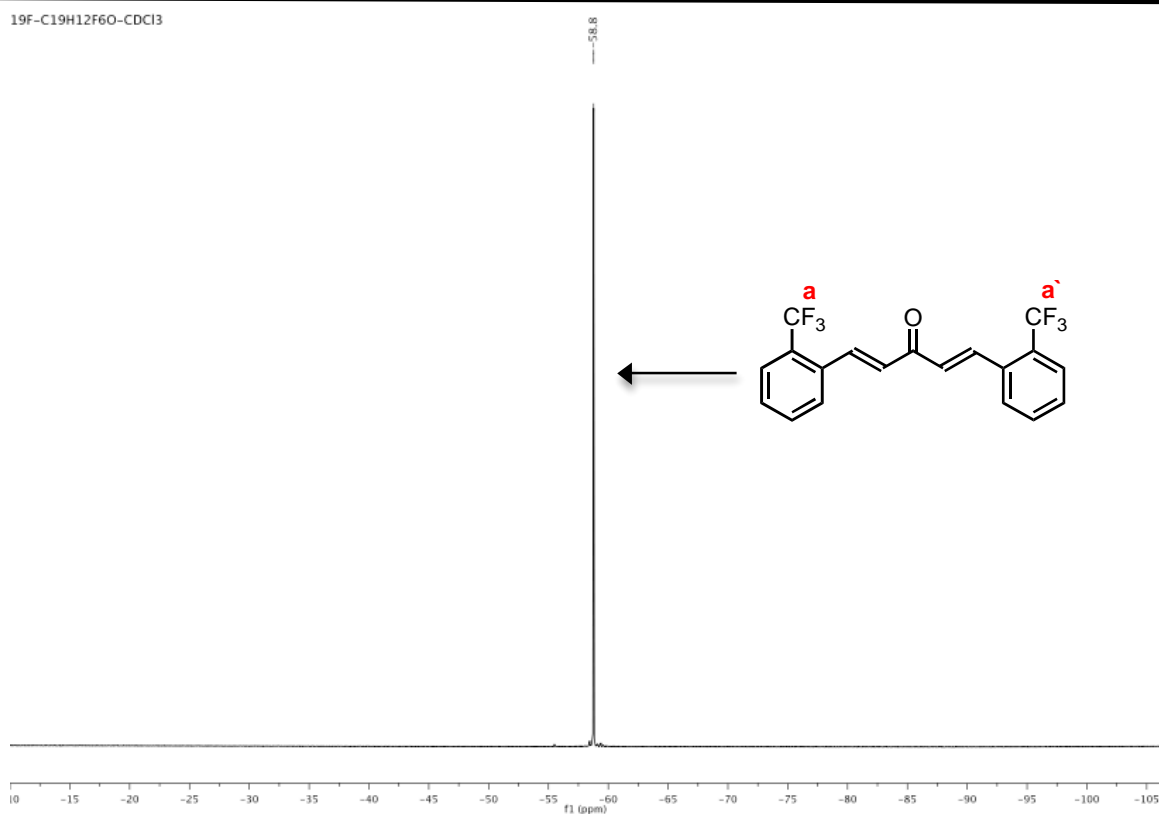


Figura A3. Espectro de RMN- ^{19}F de $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{O}$ **1a**, en CDCl_3

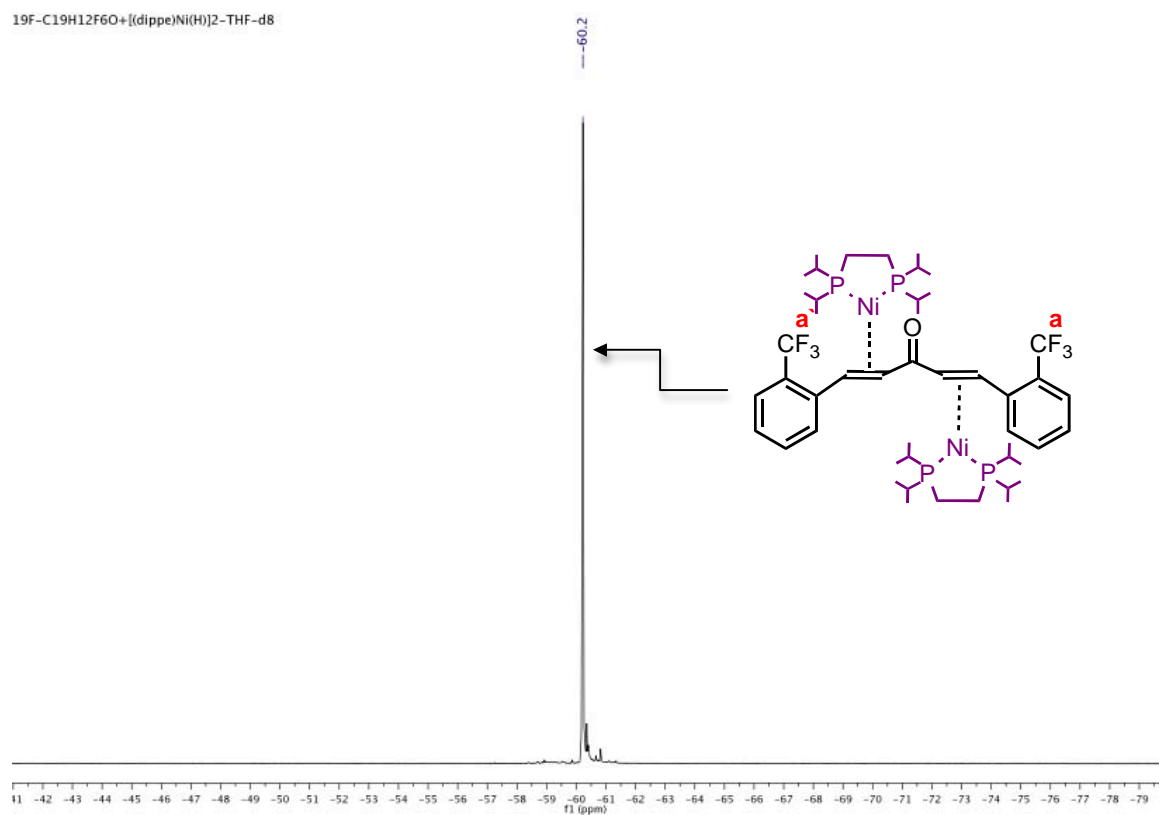


Figura A4. Espectro de RMN- ^{19}F de $[\{(\text{dippe})\text{Ni}\}_2(\eta^2\text{-C}\alpha,\text{C}\beta\text{-C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{O})]$, **2a** THF- d_8 .

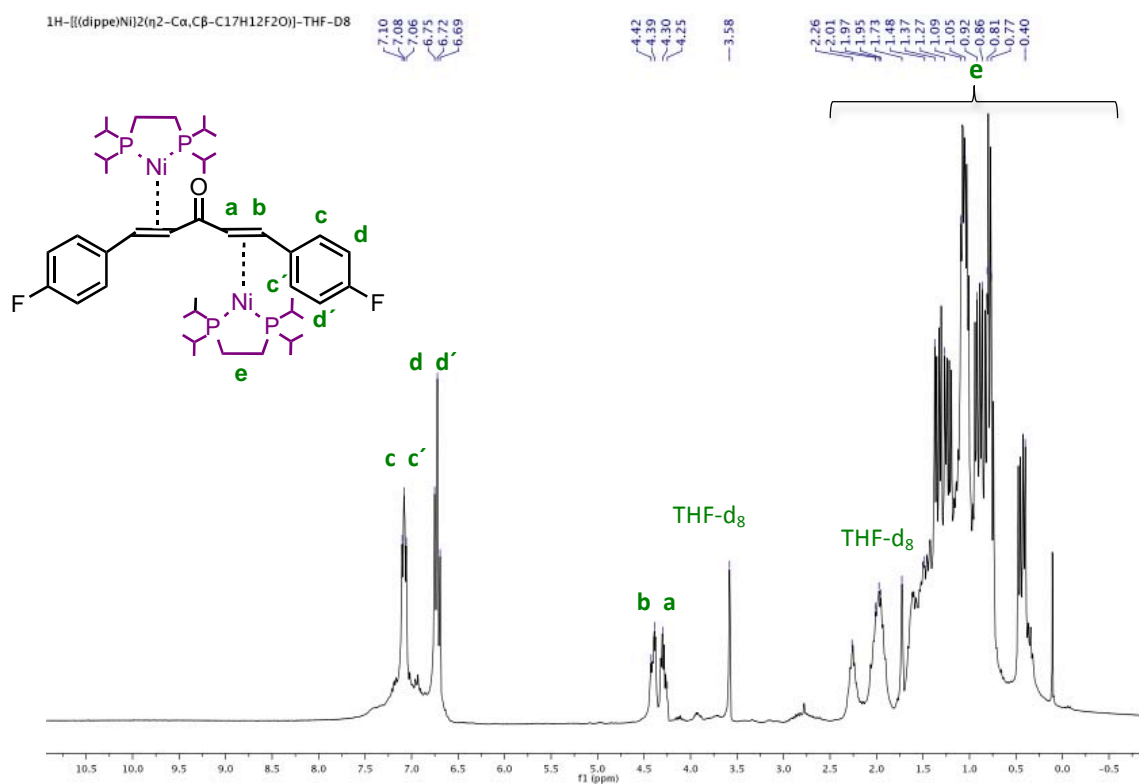


Figura A5. Espectro de RMN-¹H de [((dippe)Ni)₂(η²-Cα,Cβ-C₁₇H₁₂F₂O)], (C₁₇H₁₂F₂O: 1,5-bis(4-fluorofenil)penta-1,4-dien-3-ona), **2b**, en THF-d₈.

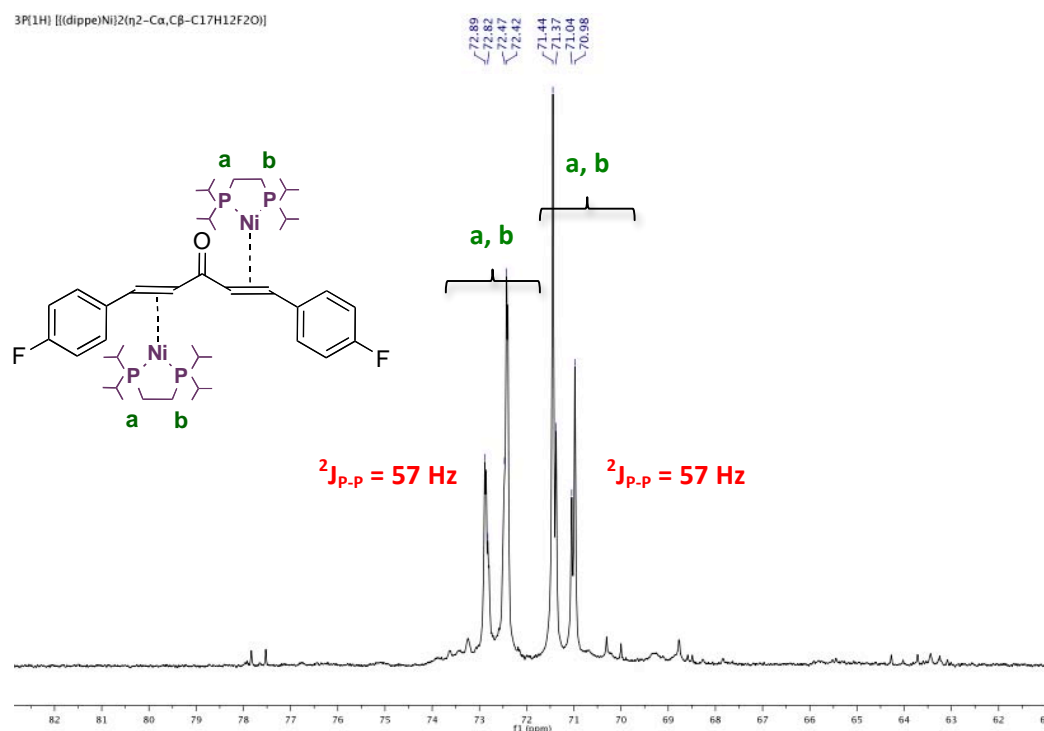
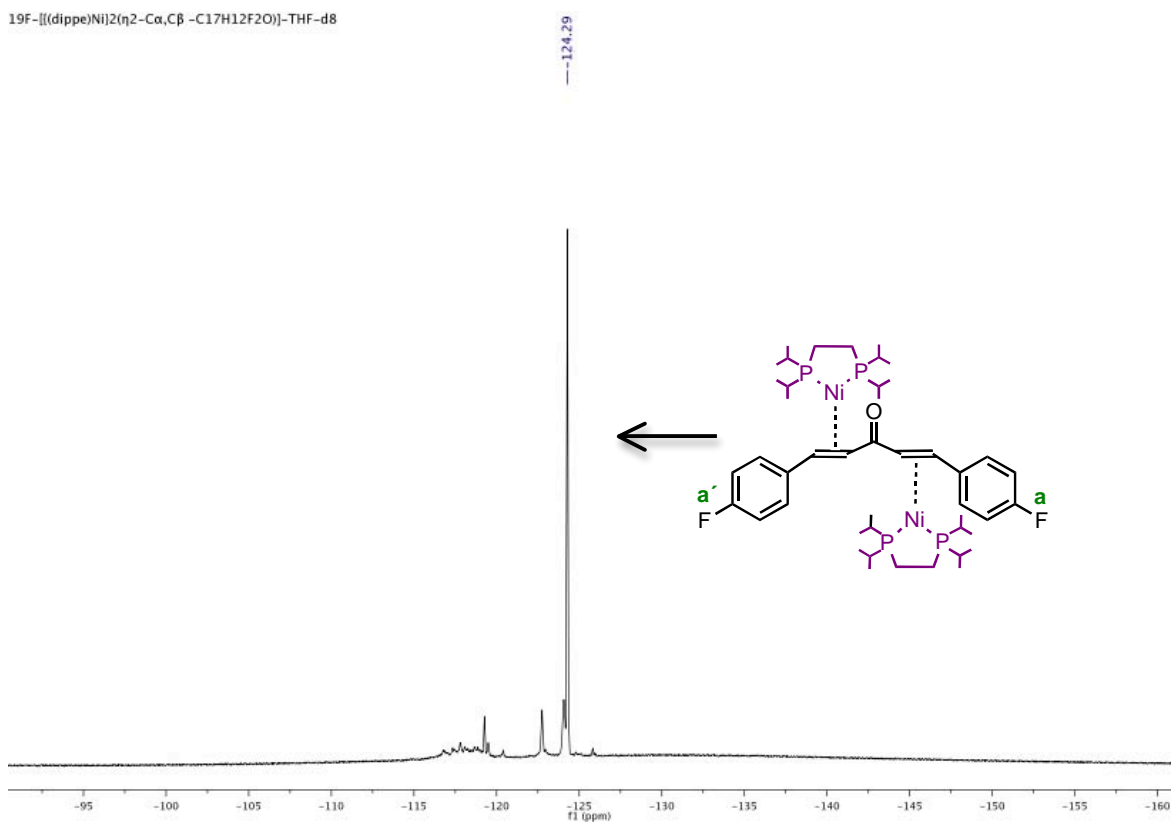
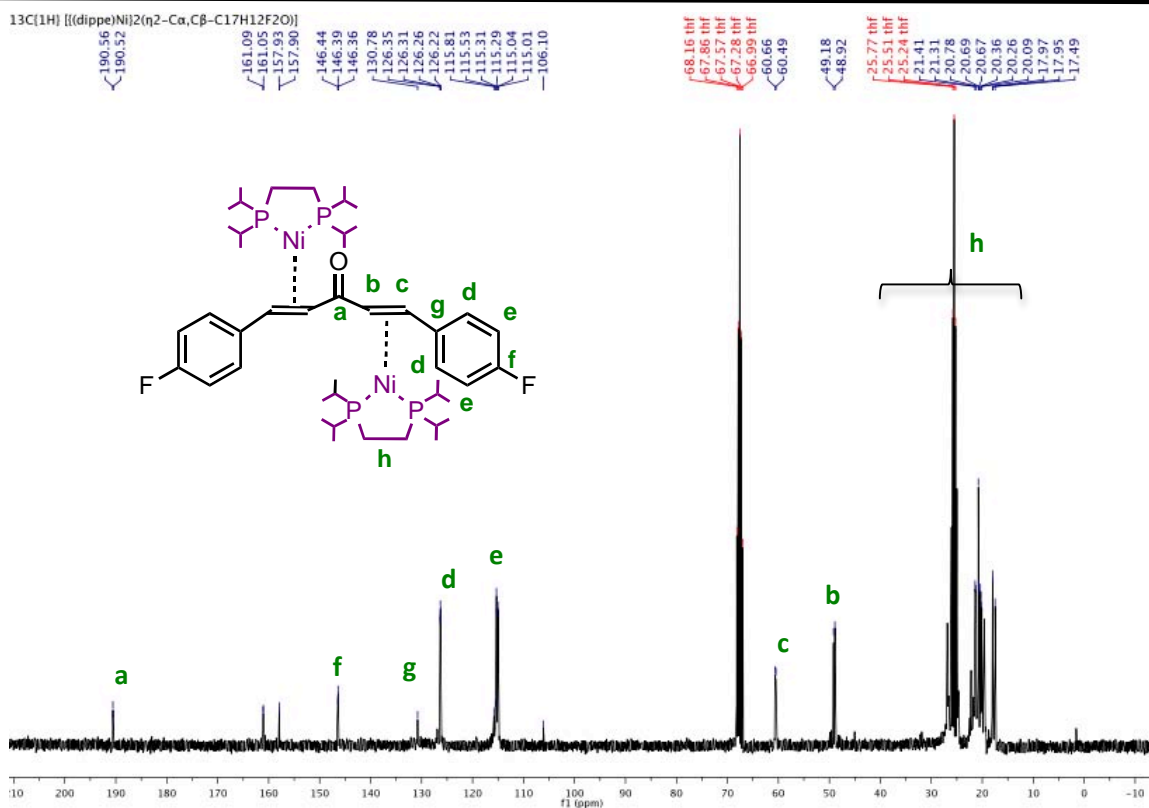


Figura A6. Espectro de RMN-³¹P{¹H} de [((dippe)Ni)₂(η²-Cα,Cβ-C₁₇H₁₂F₂O)], **2b**, en THF-d₈.



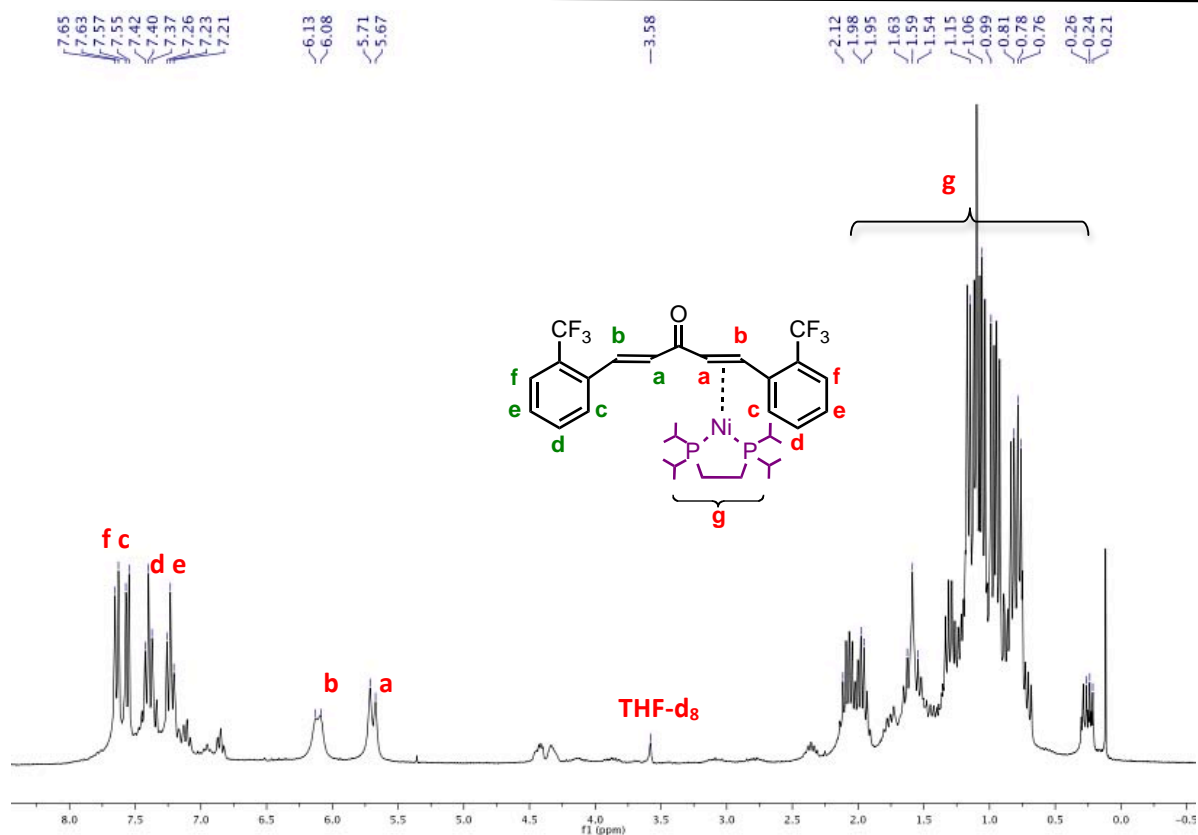


Figura A9. Espectro de RMN-¹H de [(dippe)Ni(η²-Cα,Cβ -C₁₉H₁₂F₆O)] **3a**, en THF-d₈.

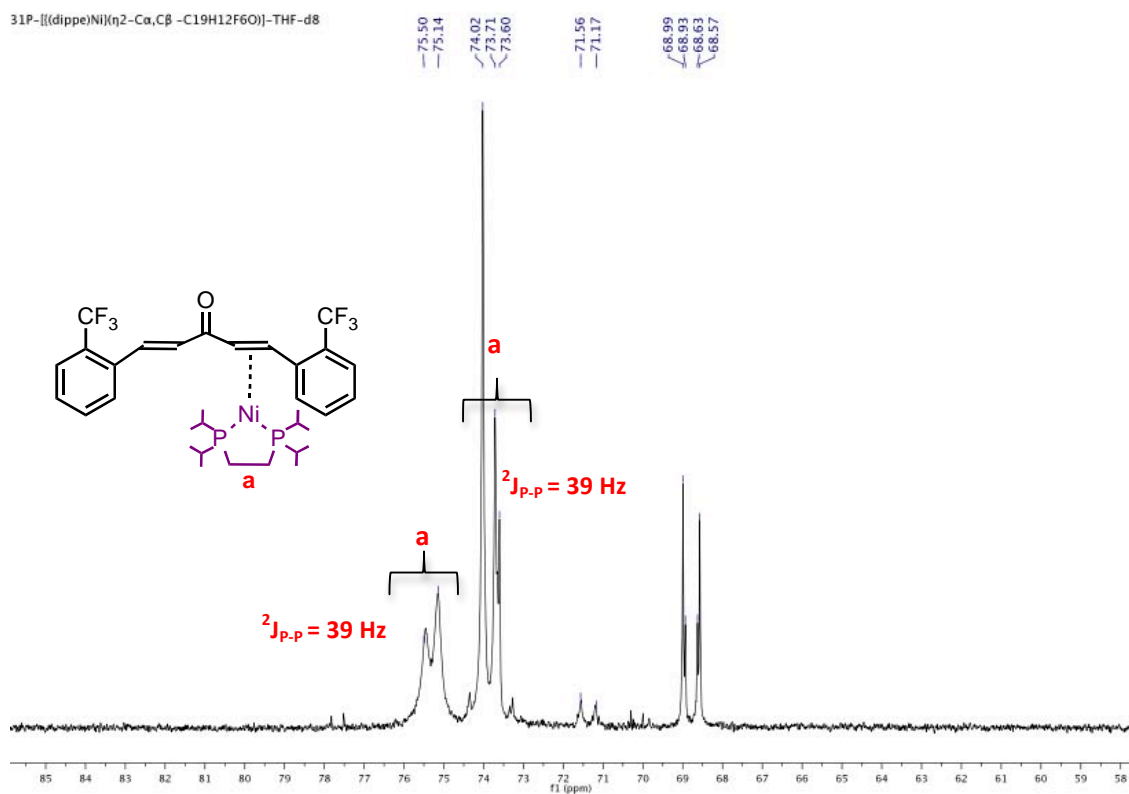


Figura A10. Espectro de RMN ³¹P{¹H} de [(dippe)Ni(η²-Cα,Cβ -C₁₉H₁₂F₆O)] **3a**, en THF-d₈.

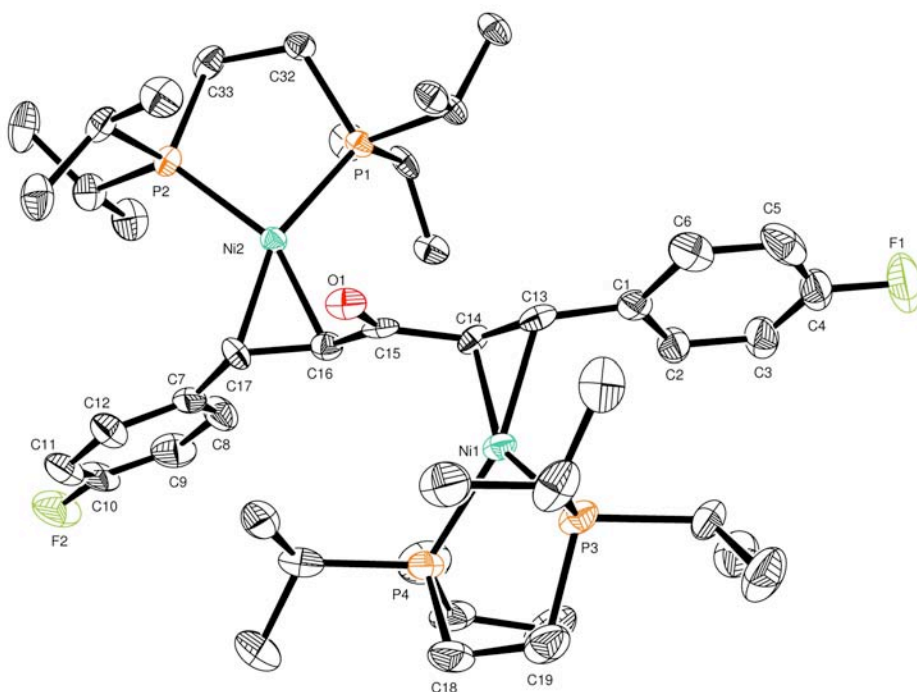


Figura A11. Diagrama ORTEP de $[(\text{dippeNi})_2(\eta^2\text{-C}\alpha,\text{C}\beta\text{-C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{O})]$ **2b**.

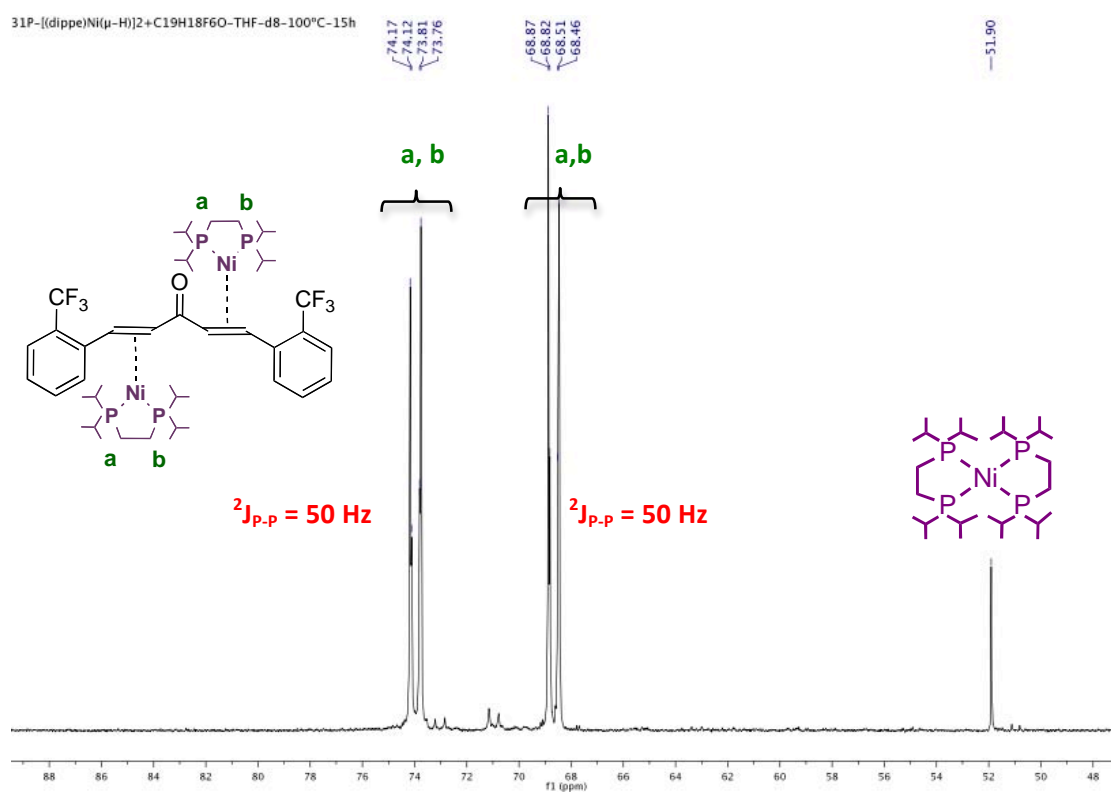


Figura A12. Espectro de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de la mezcla equimolar de $[(\text{dippeNi}(\mu\text{-H}))_2]$ **2** con $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{O}$ **1a** a 100°C en THF-d_8 .

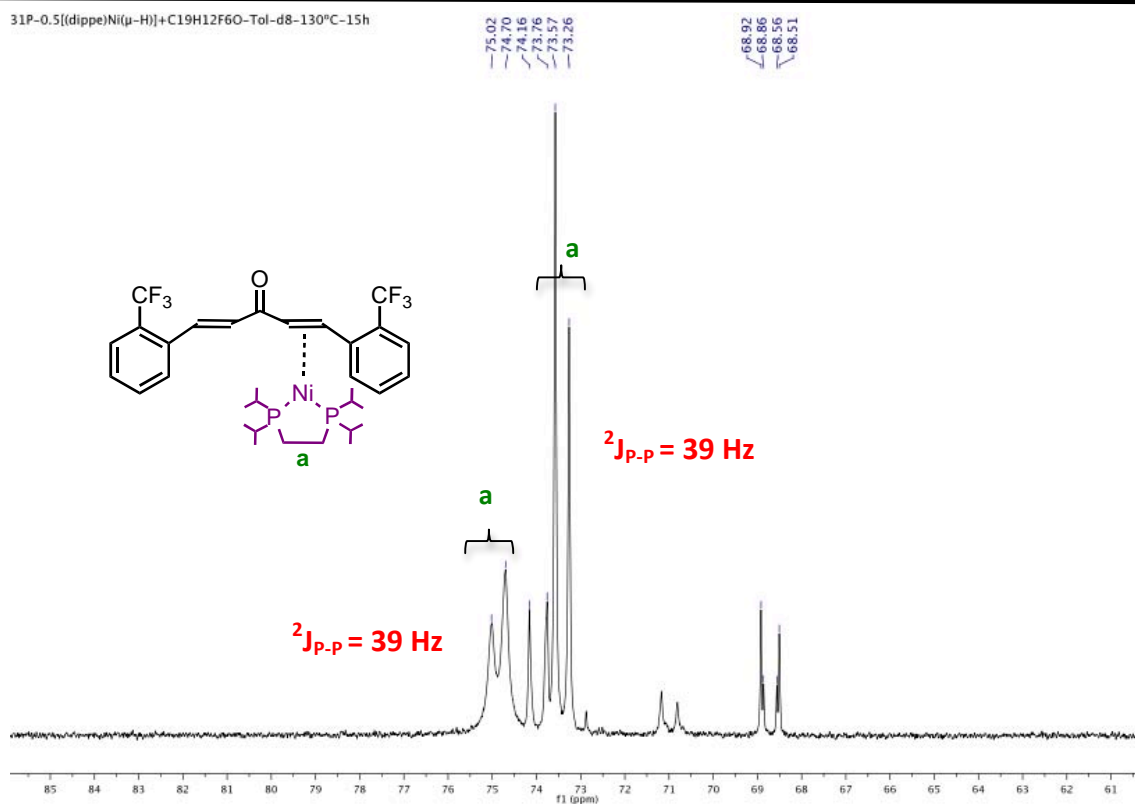


Figura A13. Espectro de ${}^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de la reacción entre $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})]_2$ **2** (1 equiv.) y $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{O}$ **1a** (2 equiv.) a 130°C en Tol-d_8 .

Abundance

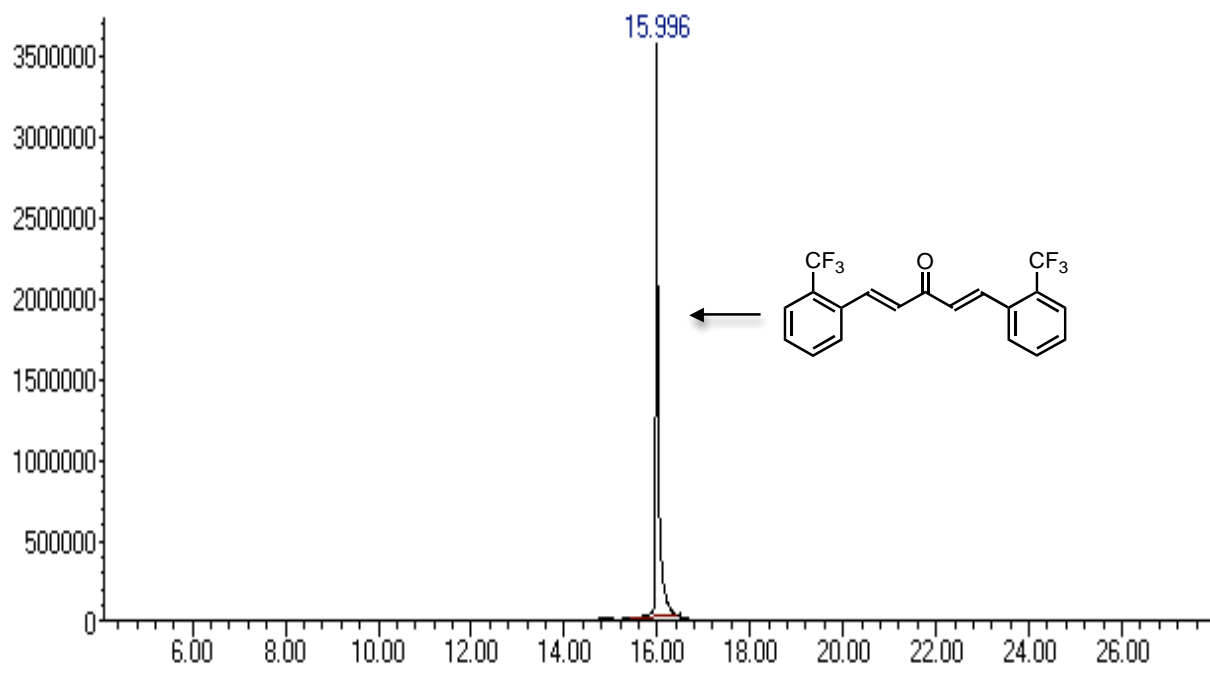


Figura A14. Cromatograma de $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{O}$: 1,5-bis(2-(trifluorometil)fenil)penta-1,4-dien-3-ona **1a**.

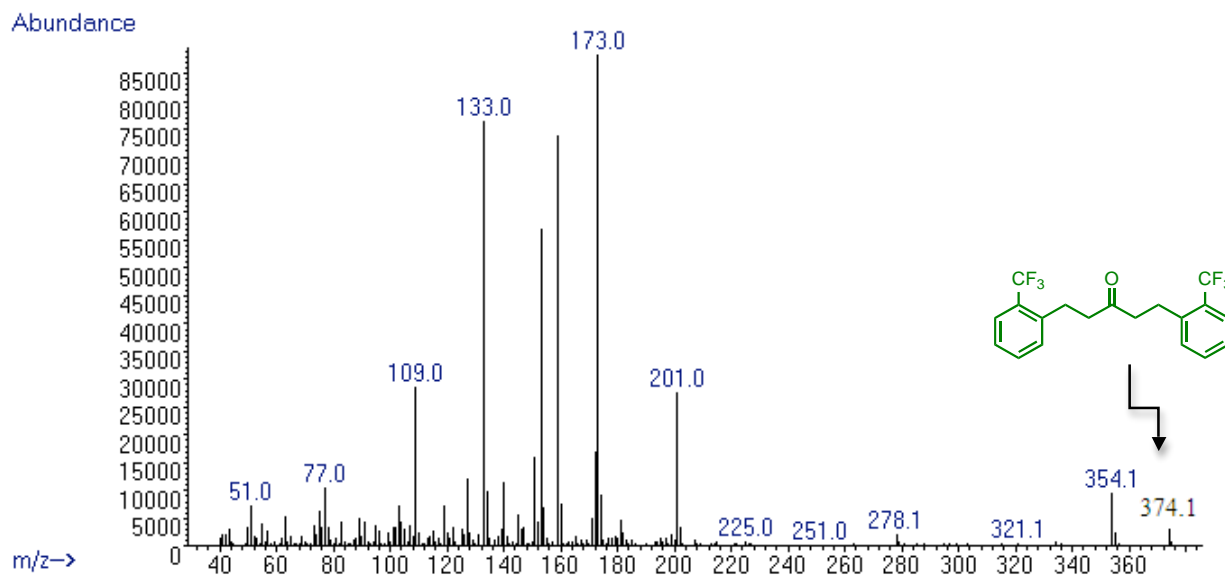


Figura A15. Espectro de masas del producto 4, tabla 7.3, entrada 5.

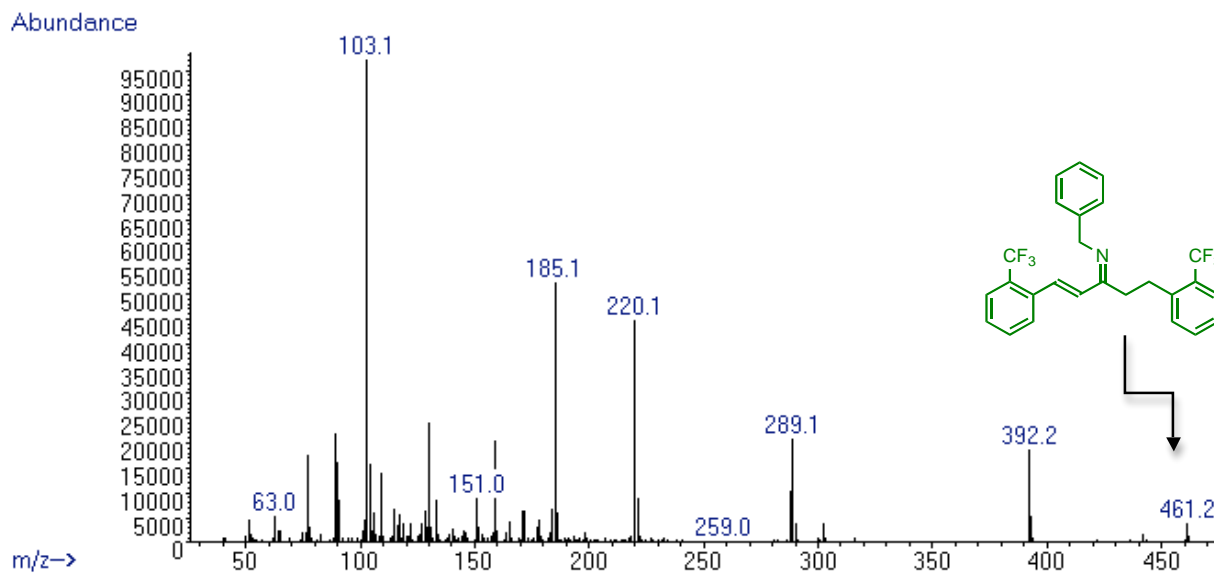


Figura A16. Espectro de masas del producto 6, tabla 7.3, entrada 5.

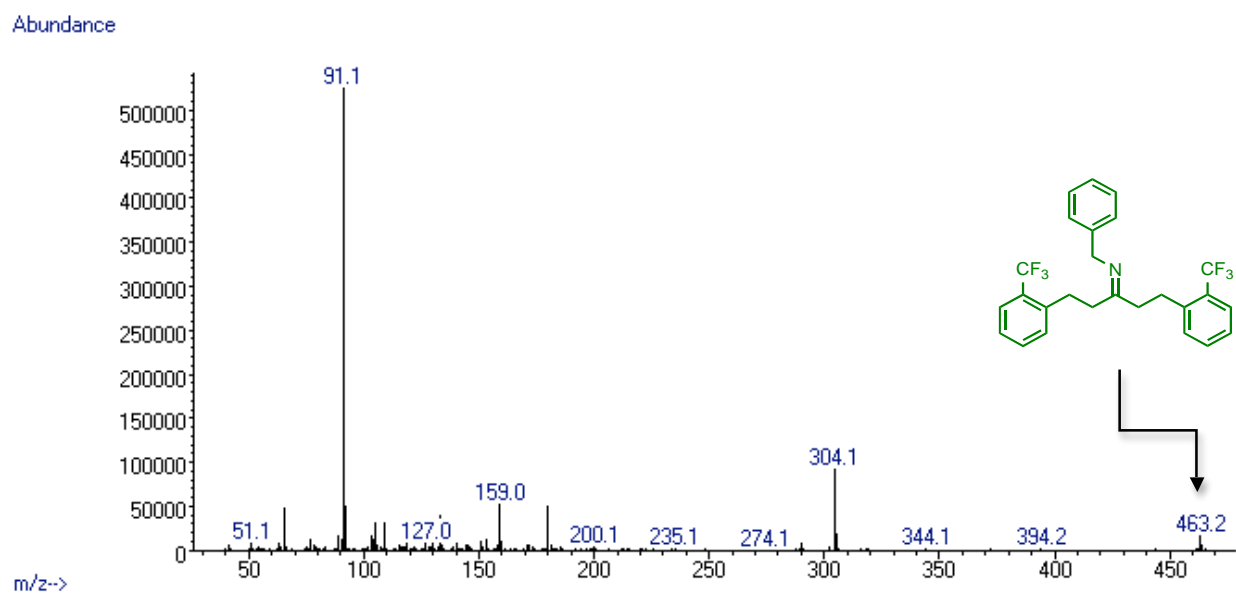


Figura A17. Espectro de masas del producto 7, tabla 7.3, entrada 5.

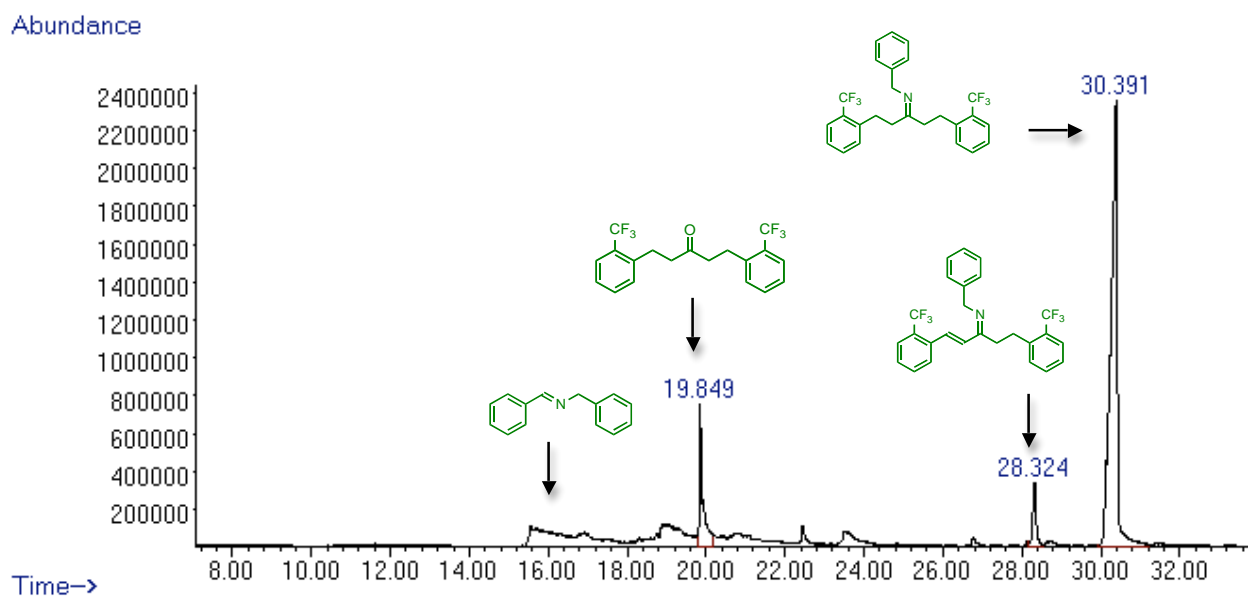


Figura A18. Cromatograma de la reacción optimizada (reducción y condensación), tabla 7.3, entrada 5.

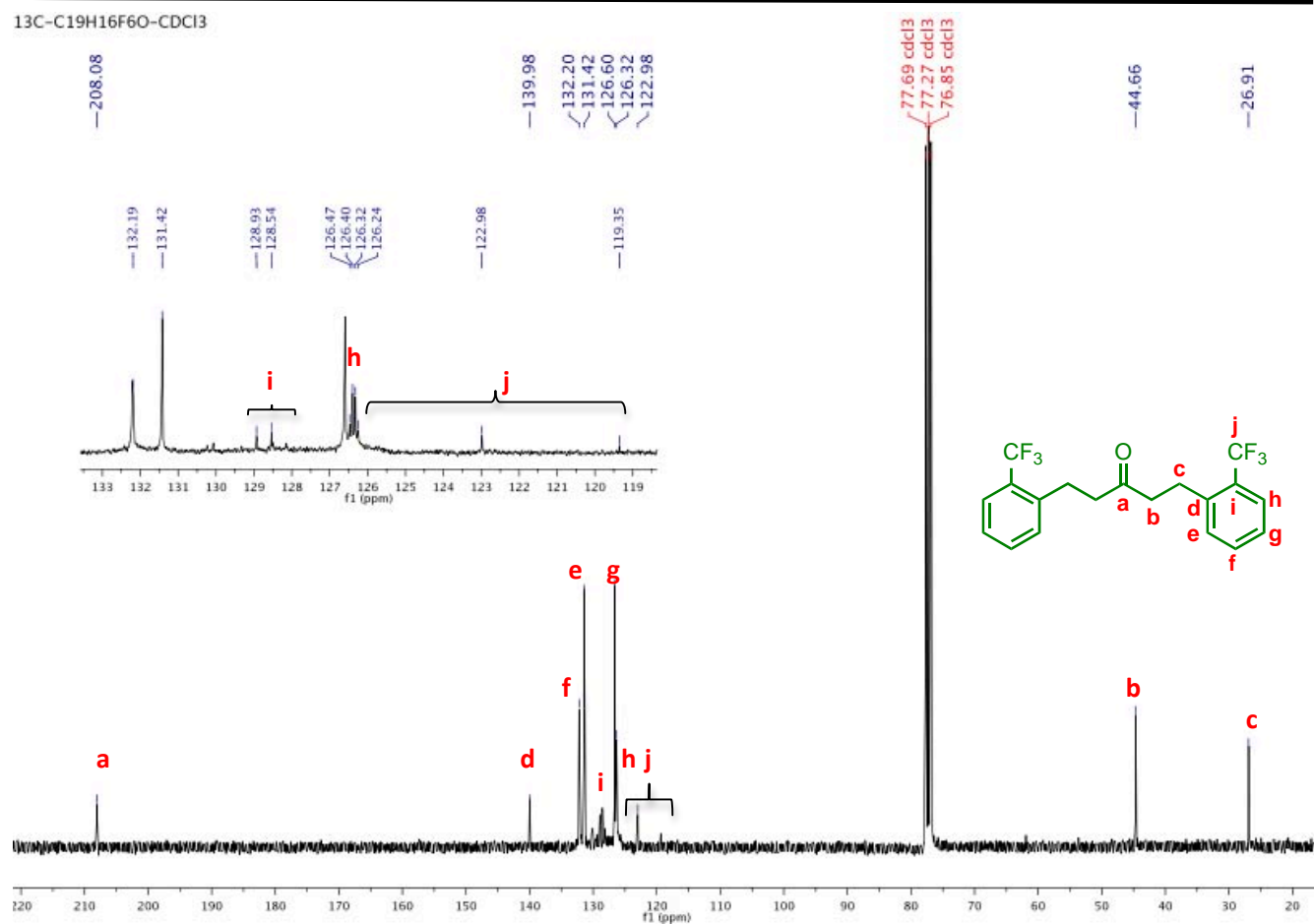


Figura A21. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del producto de reducción $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{O}$ **4** in CDCl_3 (300 MHz).

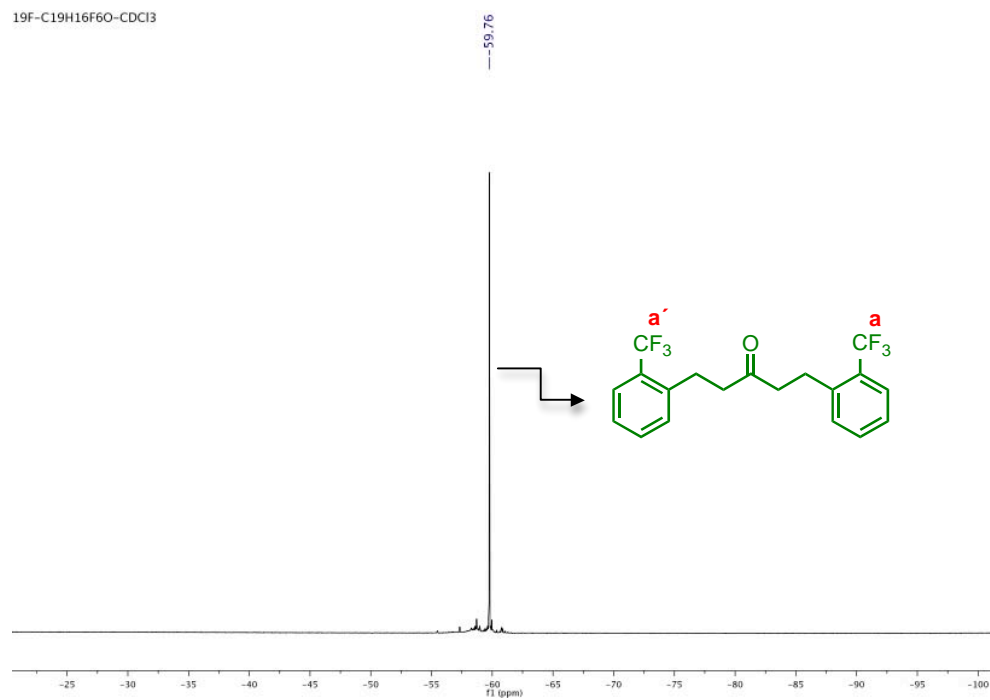


Figura A22. Espectro de RMN- ^{19}F del producto de reducción $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{O}$ **4** in CDCl_3 (300 MHz).

Tabla A1. Datos cristalográficos y de refinamiento de estructura para $[(\text{dippe})\text{Ni}]_2(\eta^2\text{-C}\alpha,\text{C}\beta\text{-C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{O})$, **2a**.

Identification code	shelx	
Empirical formula	C ₄₇ H ₇₆ F ₆ Ni ₂ O ₄	
Formula weight	1012.38	
Temperature	130(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 21 /c	
Unit cell dimensions	a = 14.9031(5) Å	α = 90°.
	b = 22.0459(6) Å	β = 98.964(3)°.
	c = 15.6218(7) Å	γ = 90°.
Volume	5069.9(3) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.326 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.924 mm ⁻¹	
F(000)	2144	
Theta range for data collection	3.38 to 26.37°.	
Index ranges	-18 ≤ h ≤ 18, -21 ≤ k ≤ 27, -18 ≤ l ≤ 19	
Reflections collected	41452	
Independent reflections	10339 [R(int) = 0.0513]	
Completeness to theta = 26.37°	99.8 %	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	10339 / 0 / 557	
Goodness-of-fit on F ²	1.047	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0345, wR2 = 0.0707	
R indices (all data)	R1 = 0.0494, wR2 = 0.0794	
Largest diff. peak and hole	0.489 and -0.510 e.Å ⁻³	

Tabla A2. Datos cristalográficos y de refinamiento de estructura para [(dippe)Ni(η^2 -C α ,C β -C₁₉H₁₂F₆O)], **3a**.

Identification code	shelx	
Empirical formula	C33 H44 F6 Ni O P2	
Formula weight	691.33	
Temperature	130(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	orthorhombic	
Space group	P b c a	
Unit cell dimensions	a = 14.9903(5) Å	$\alpha = 90^\circ$.
	b = 17.0446(8) Å	$\beta = 90^\circ$.
	c = 26.6128(15) Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volume	6799.6(5) Å ³	
Z	8	
Density (calculated)	1.351 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.722 mm ⁻¹	
F(000)	2896	
Crystal size	0.3707 0.2217 0.0944 mm ³	
Theta range for data collection	3.35 to 25.68°.	
Index ranges	-15 ≤ h ≤ 18, -20 ≤ k ≤ 20, -32 ≤ l ≤ 18	
Reflections collected	30385	
Independent reflections	6446 [R(int) = 0.0711]	
Completeness to theta = 25.68°	99.7 %	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	6446 / 60 / 396	
Goodness-of-fit on F ²	1.030	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0595, wR2 = 0.1374	
R indices (all data)	R1 = 0.0993, wR2 = 0.1651	
Largest diff. peak and hole	1.045 and -0.697 e.Å ⁻³	

Tabla A3. Datos cristalográficos y de refinamiento de estructura para $[(\text{dippe})\text{Ni}]_2(\eta^2\text{-C}\alpha,\text{C}\beta\text{-C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{O})$, **2b**.

Identification code	shelx	
Empirical formula	C ₄₅ H ₇₆ F ₂ Ni ₂ O ₄	
Formula weight	912.36	
Temperature	130(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	P 21 21 21	
Unit cell dimensions	a = 14.4964(8) Å	α = 90°.
	b = 15.4616(9) Å	β = 90°.
	c = 21.4898(11) Å	γ = 90°.
Volume	4816.7(5) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.258 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.953 mm ⁻¹	
F(000)	1952	
Crystal size	0.333 x 0.0371 x 0.0303 mm ³	
Theta range for data collection	3.39 to 25.29°.	
Index ranges	-17 ≤ h ≤ 16, -15 ≤ k ≤ 18, -25 ≤ l ≤ 25	
Reflections collected	37408	
Independent reflections	8745 [R(int) = 0.1483]	
Completeness to theta = 25.29°	99.6 %	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	8745 / 0 / 504	
Goodness-of-fit on F ²	1.001	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0660, wR2 = 0.0879	
R indices (all data)	R1 = 0.1203, wR2 = 0.1011	
Absolute structure parameter	0.518(17)	
Largest diff. peak and hole	0.669 and -0.402 e.Å ⁻³	

11.2. REACTIVIDAD DEL SISTEMA $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$ Y EL LIGANTE AUXILIAR (DIPPE) FRENTE A MONOCETONAS

- Figura A23.** Espectro de RMN- ^1H de la reacción entre 2 equiv de $\text{Ni}(\text{COD})_2$ (**a**) y 3 equiv de (dippe) (**b**) a T.A. en $\text{THF-}d_8$.
- Figura A24.** Espectro de RMN- ^1H de $[(\text{dippe})\text{Ni}(\text{COD})]$ (**c**) en $\text{THF-}d_8$.
- Figura A25.** Espectro de RMN- $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de $[(\text{dippe})\text{Ni}(\text{COD})]$ (**c**) en $\text{THF-}d_8$.
- Figura A26.** Espectro de RMN- ^1H de $[(\text{dippe})_2\text{Ni}]$ (**d**) en $\text{THF-}d_8$.
- Figura A27.** Espectro de RMN- $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de $[(\text{dippe})_2\text{Ni}]$ (**d**) en $\text{THF-}d_8$.
- Figura A28.** Espectro de RMN- ^1H de $[(\text{dippe})\text{Ni}(\eta^2\text{-C,O-acetofenona})]$ (**3**) en $\text{THF-}d_8$.
- Figura A29.** Espectro de RMN- $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de $[(\text{dippe})\text{Ni}(\eta^2\text{-C,O-acetofenona})]$ (**3**) en $\text{THF-}d_8$.
- Figura A30.** Espectro de RMN- ^1H de $[(\text{dippe})\text{Ni}(\eta^2\text{-C,O-4-fluoroacetofenona})]$ (**4**) en $\text{THF-}d_8$.
- Figura A31.** Espectro de RMN- $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de $[(\text{dippe})\text{Ni}(\eta^2\text{-C,O-4-fluoroacetofenona})]$ (**4**) en $\text{THF-}d_8$.
- Figura A32.** Espectro de RMN- $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de $[(\text{dcype})\text{Ni}(\text{COD})]$ (**f**) en $\text{THF-}d_8$.
- Figura A33.** Espectro de RMN- $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de $[(\text{dcype})_2\text{Ni}]$ (**e**) en $\text{THF-}d_8$.
- Figura A34.** Cromatograma de α -Metilbencil alcohol $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}$ **2a**, tabla 7.9, entrada 1.
- Figura A35.** Espectro de masas de α -Metilbencil alcohol $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}$ **2a**, tabla 7.9, entrada 1.
- Figura A36.** Espectro de RMN- ^1H de α -Metilbencil-alcohol $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}$ **2a** en CDCl_3 (300 MHz).
- Figura A37.** Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de α -Metilbencil-alcohol $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}$ **2a** en CDCl_3 (300 MHz).

-
- Figura A38.** Cromatograma de 1-(4-fluorofenil)etanol C_8H_9FO , tabla 7.9, entrada 3.
- Figura A39.** Espectro de masas de 1-(4-fluorofenil)etanol C_8H_9FO , tabla 7.9, entrada 3.
- Figura A40.** Cromatograma de difenilmetanol $C_{13}H_{12}O$, tabla 7.9, entrada 9.
- Figura A41.** Espectro de masas de difenilmetanol $C_{13}H_{12}O$, tabla 7.9, entrada 9.
- Figura A42.** Cromatograma de ciclohexanol $C_6H_{12}O$, tabla 7.9, entrada 9.
- Figura A43.** Espectro de masas de ciclohexanol $C_6H_{12}O$, tabla 7.9, entrada 9.
- Figura A44.** Cromatograma de 1-adamantanol $C_{10}H_{16}O$, tabla 7.9, entrada 10.
- Figura A45.** Espectro de masas de 1-adamantanol $C_{10}H_{16}O$, t tabla 7.9, entrada 10.
- Figura A46.** Cromatograma de 1,2-difeniletano-1,2-diol $C_{14}H_{14}O$, tabla 7.9, entrada 11.
- Figura A47.** Espectro de RMN- $^{31}P\{^1H\}$ de la reacción entre 1 equiv de [(dippe)Ni(η^2 -C,O-acetofenona)] (**3**) y 5 equiv de etanol (THF- d_8 , 121.32 MHz).
- Figura A48.** Espectro de masas del acetato de etilo, $C_4H_8O_2$.
- Figura A49.** Espectro de masas de acetaldehído, C_2H_4O
- Tabla A1.** Pruebas de homogeneidad: Gota de Mercurio.

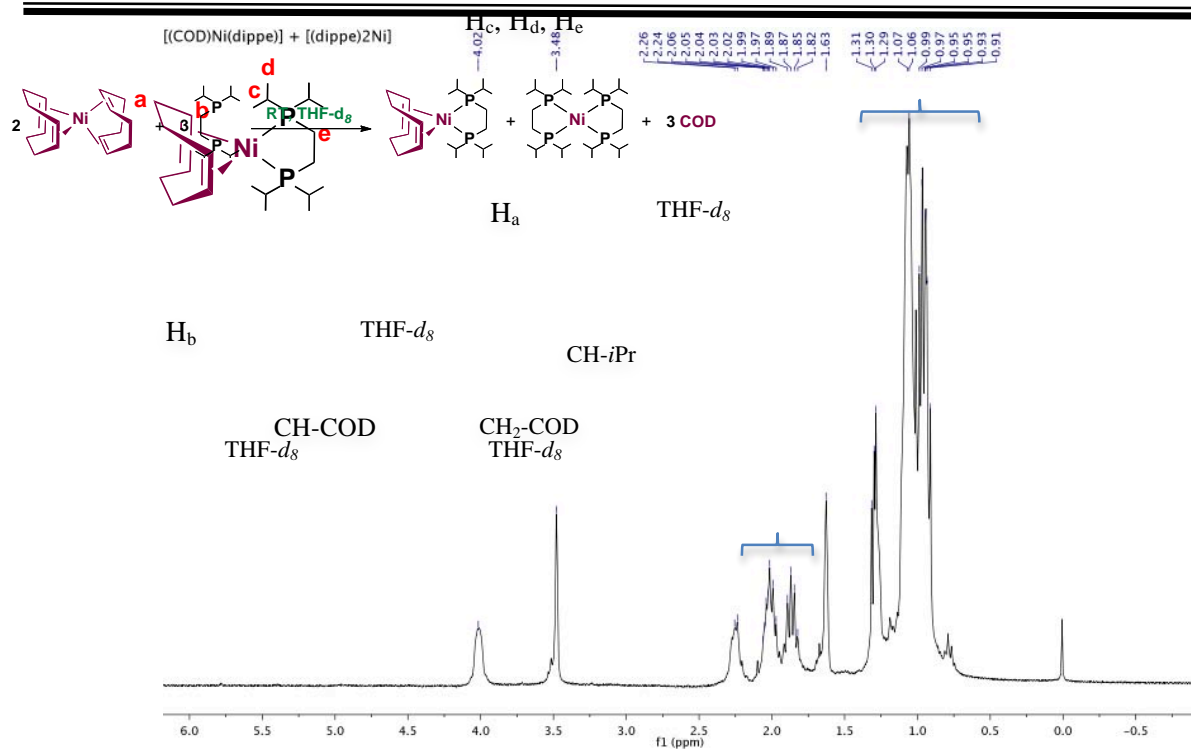


Figure A23. Espectro de RMN-¹H de la reacción entre 2 equiv de Ni(COD)₂ (a) y 3 equiv de (dippe) (b) a T.A. en THF-*d*₈.

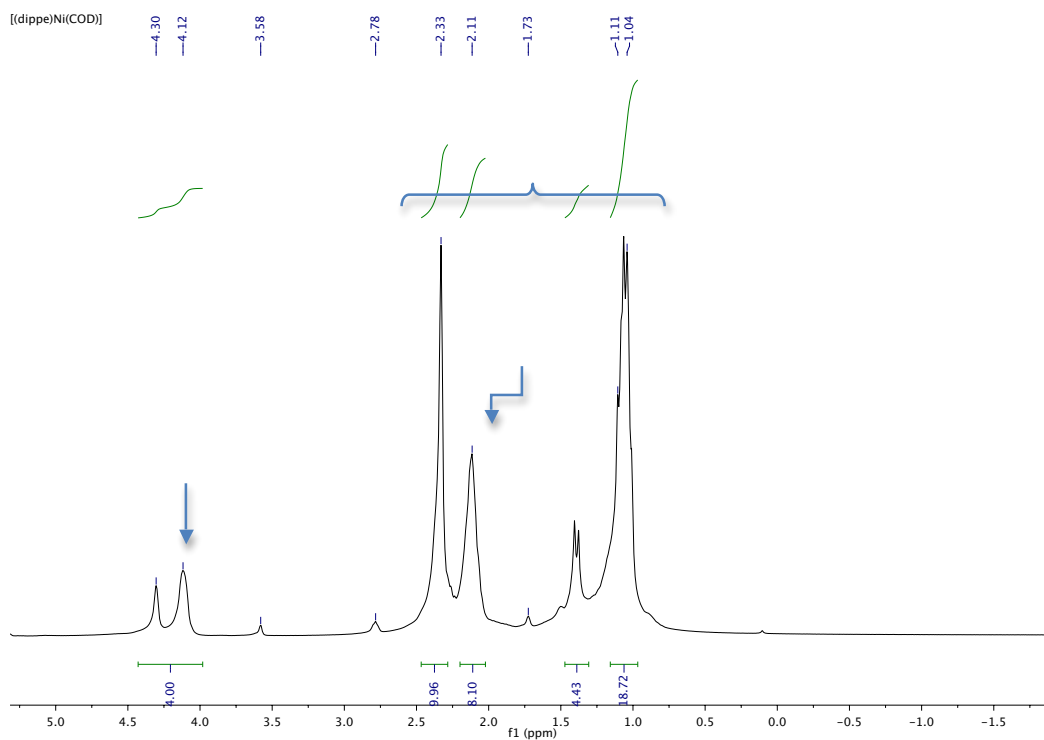


Figure A24. Espectro de RMN-¹H de [(dippe)Ni(COD)] (c) en THF-*d*₈.

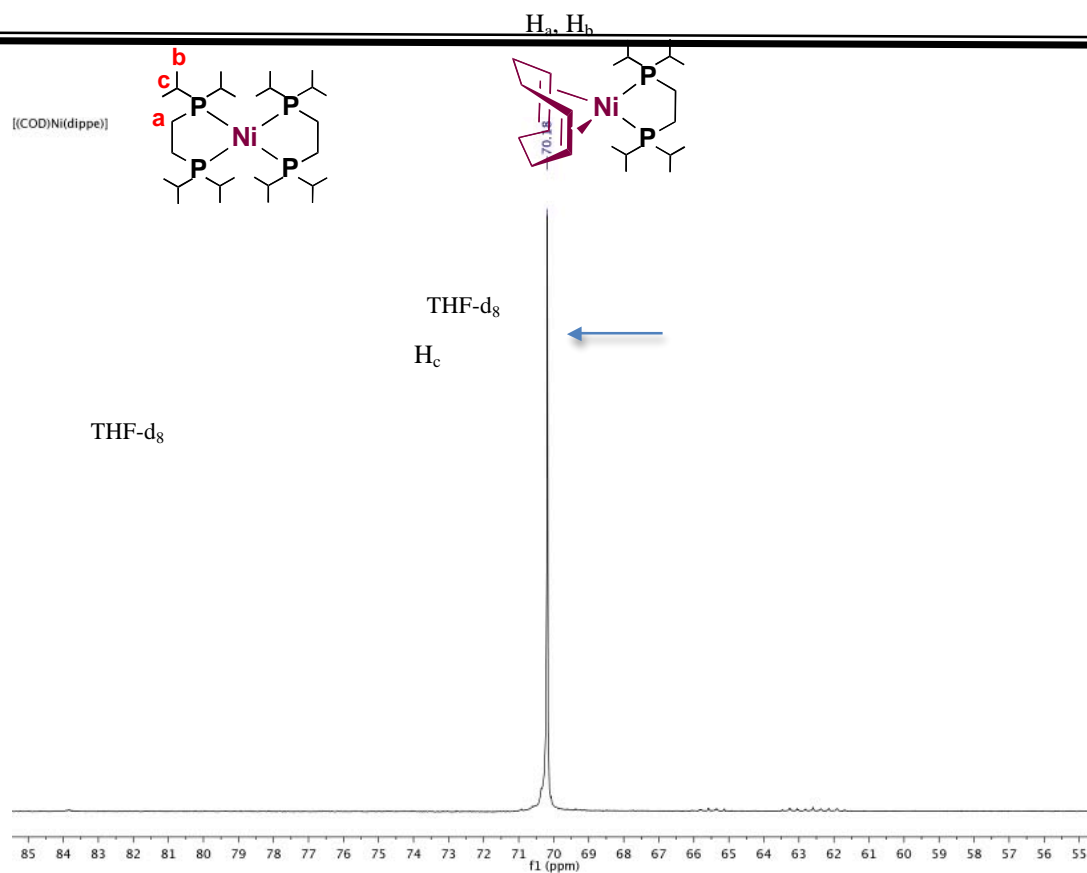


Figura A25. Espectro de $\text{RMN-}^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de $[(\text{dippe})\text{Ni}(\text{COD})]$ (c) en $\text{THF-}d_8$.

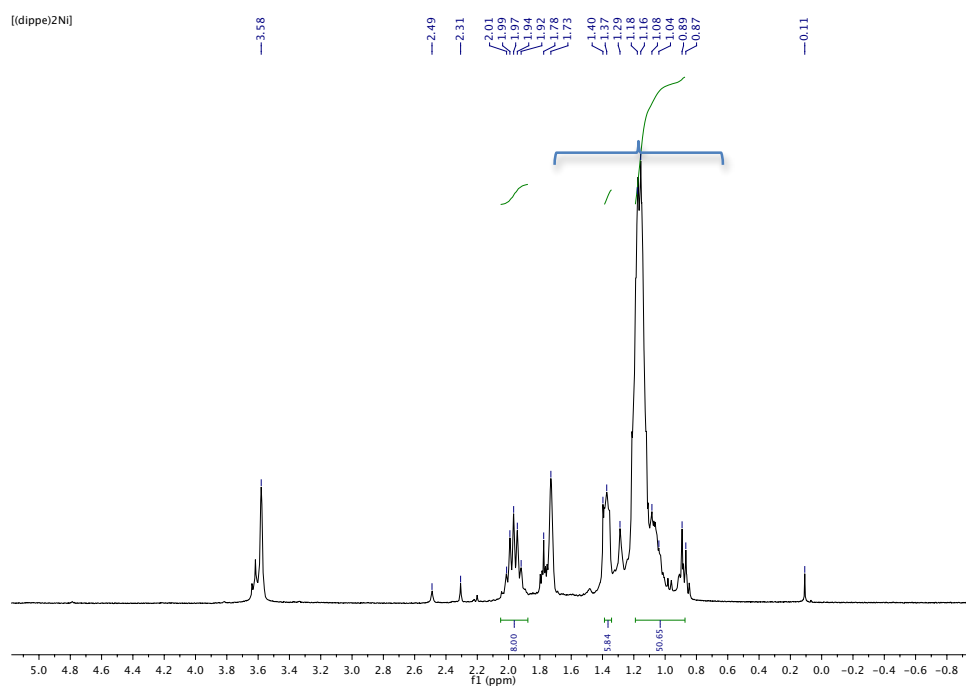


Figura A26. Espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ de $[(\text{dippe})_2\text{Ni}]$ (d) en $\text{THF-}d_8$.

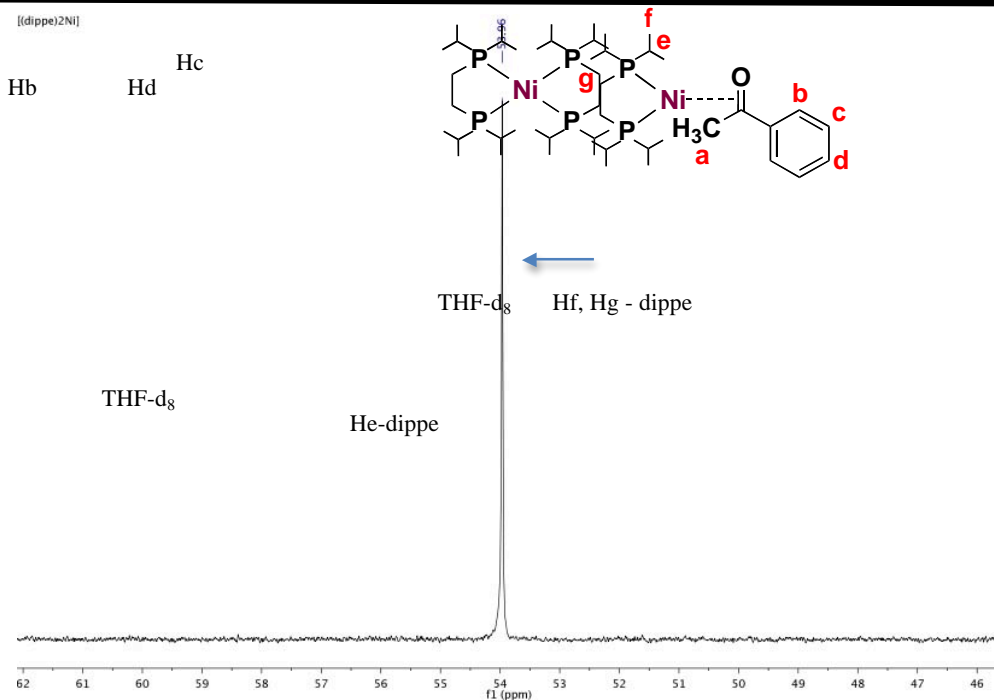


Figura A27. Espectro de RMN- $^{31}P\{^1H\}$ de $[(dippe)_2Ni]$ (d) en THF- d_8 .

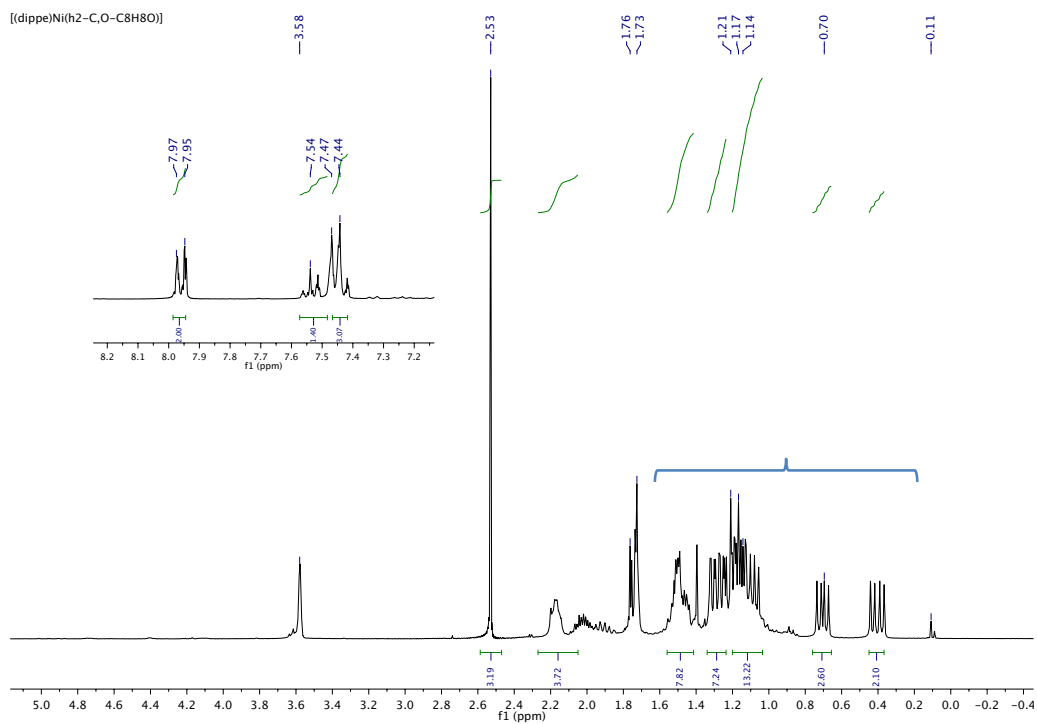


Figura A28. Espectro de RMN- 1H de $[(dippe)Ni(\eta^2-C,O-acetofenona)]$ (3) en THF- d_8 .

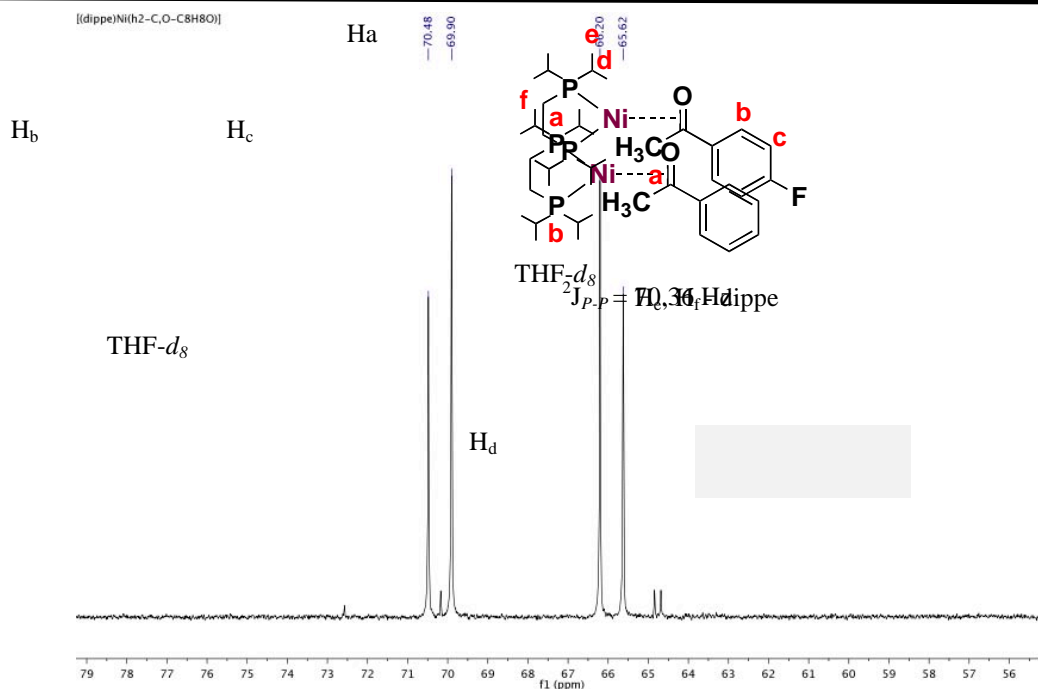


Figura A29. Espectro de RMN-³¹P{¹H} de [(dippe)Ni(η²-C,O-acetofenona)] (3) en THF-*d*₈.

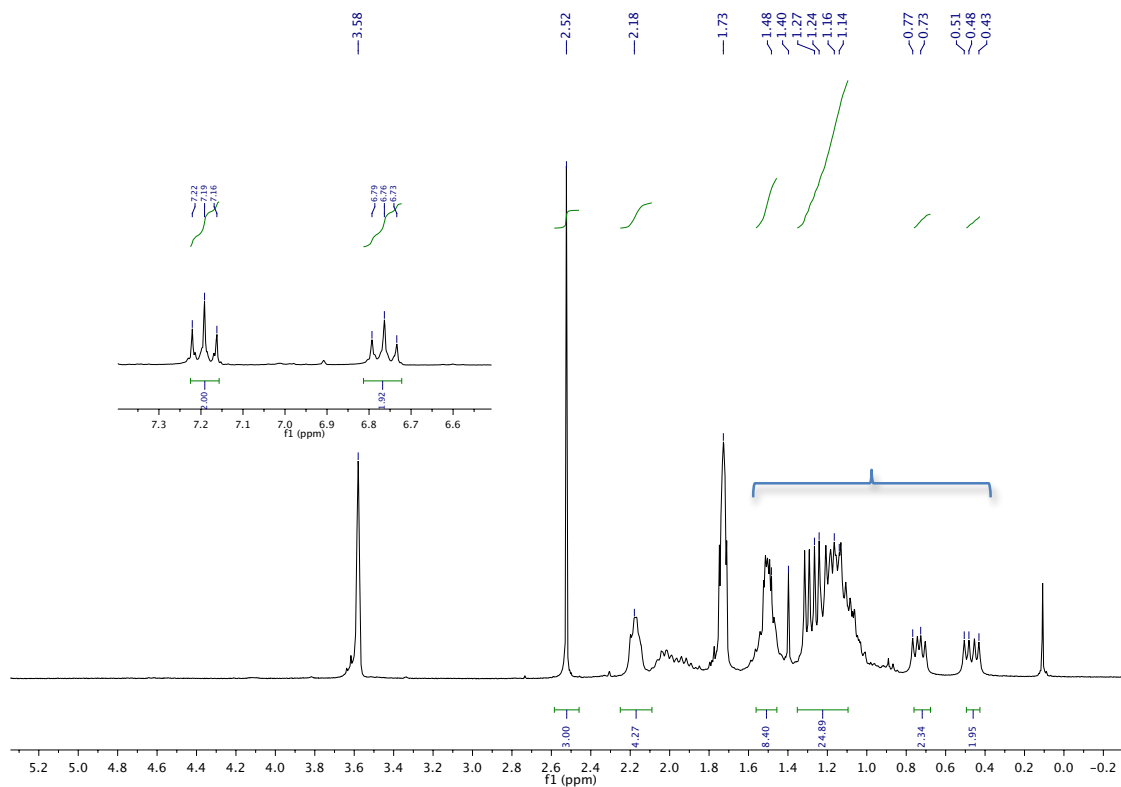


Figura A30. Espectro de RMN-¹H de [(dippe)Ni(η²-C,O-4-fluoroacetofenona)] (4) en THF-*d*₈.

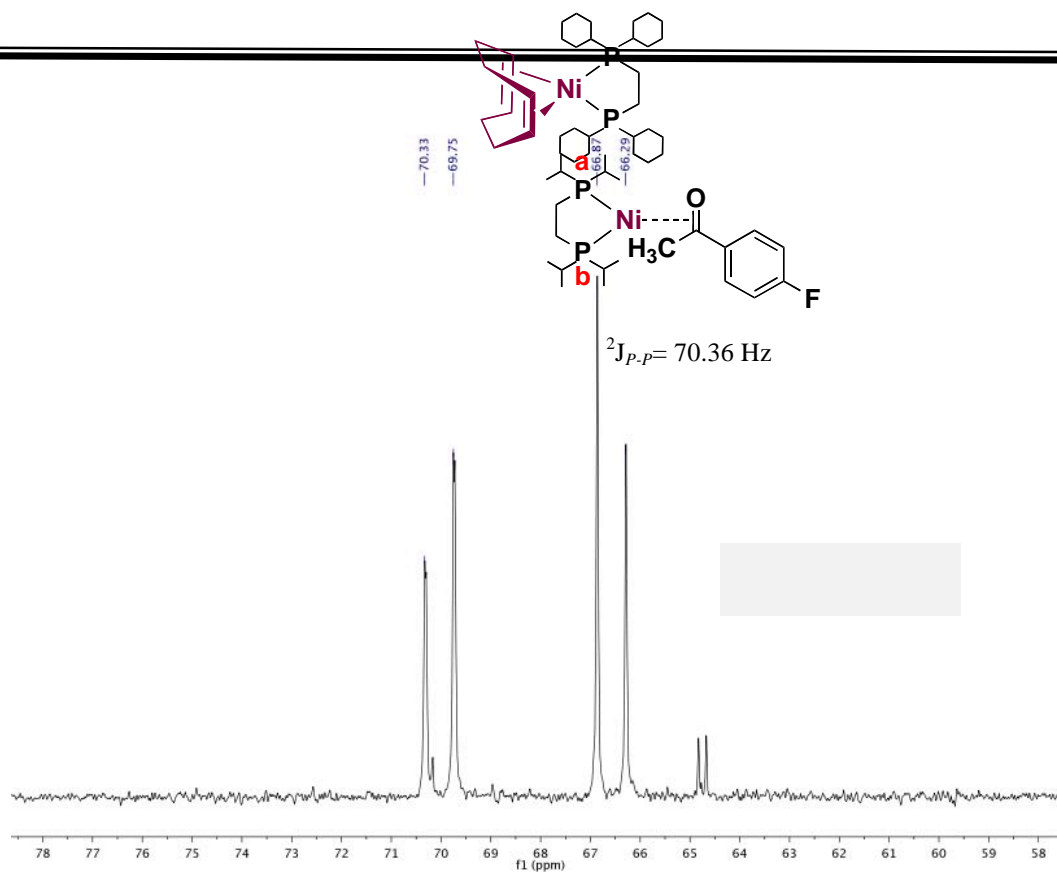


Figura A31. Espectro de RMN- $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de $[(\text{dippe})\text{Ni}(\eta^2\text{-C,O-4-fluoroacetofenona})]$ (**4**) en THF- d_8 .

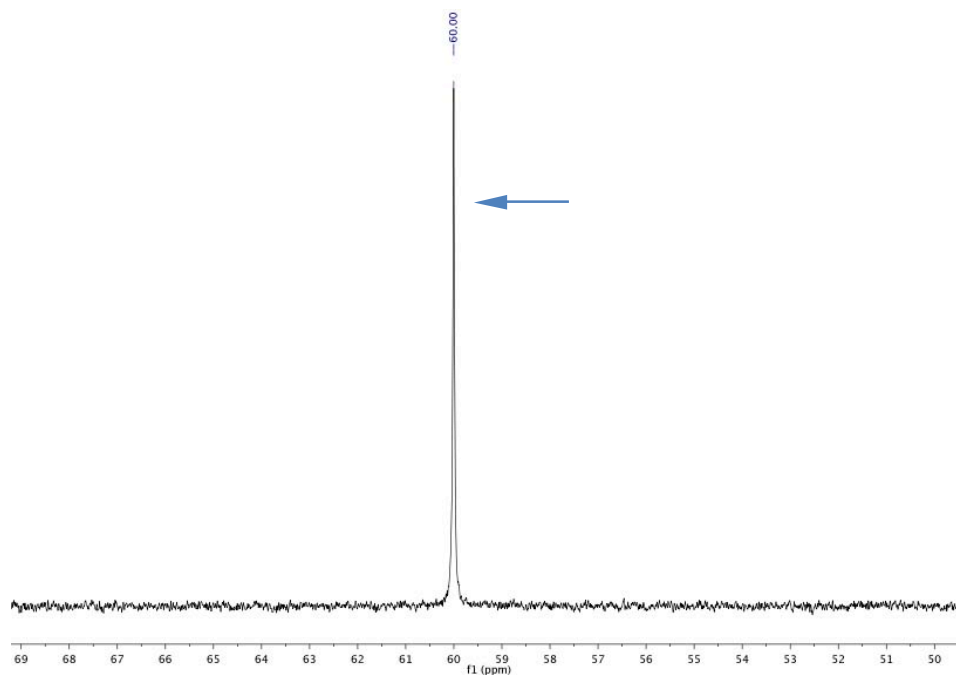


Figura A32. ^{31}P Espectro de RMN- $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de $[(\text{dcype})\text{Ni}(\text{COD})]$ (**f**) en THF- d_8 .

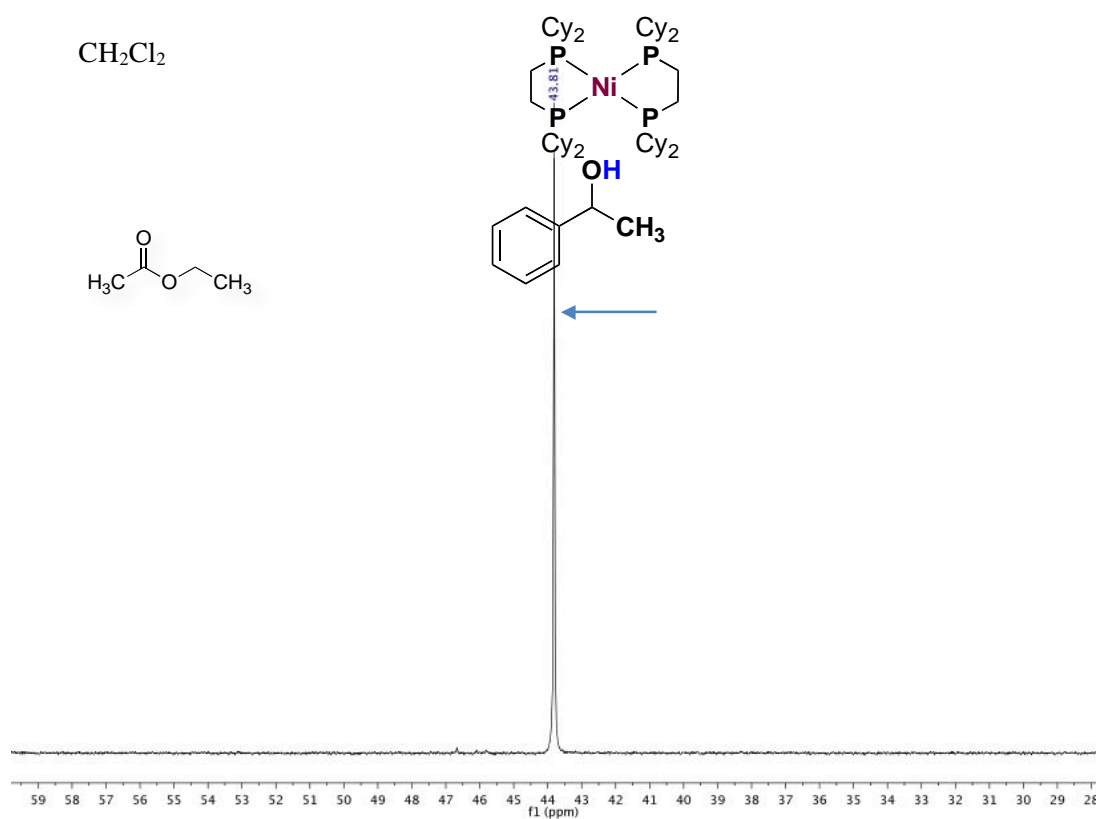


Figura A33. ³ Espectro de RMN-³¹P{¹H} de [(dcype)₂Ni] (e) en THF-*d*₈.

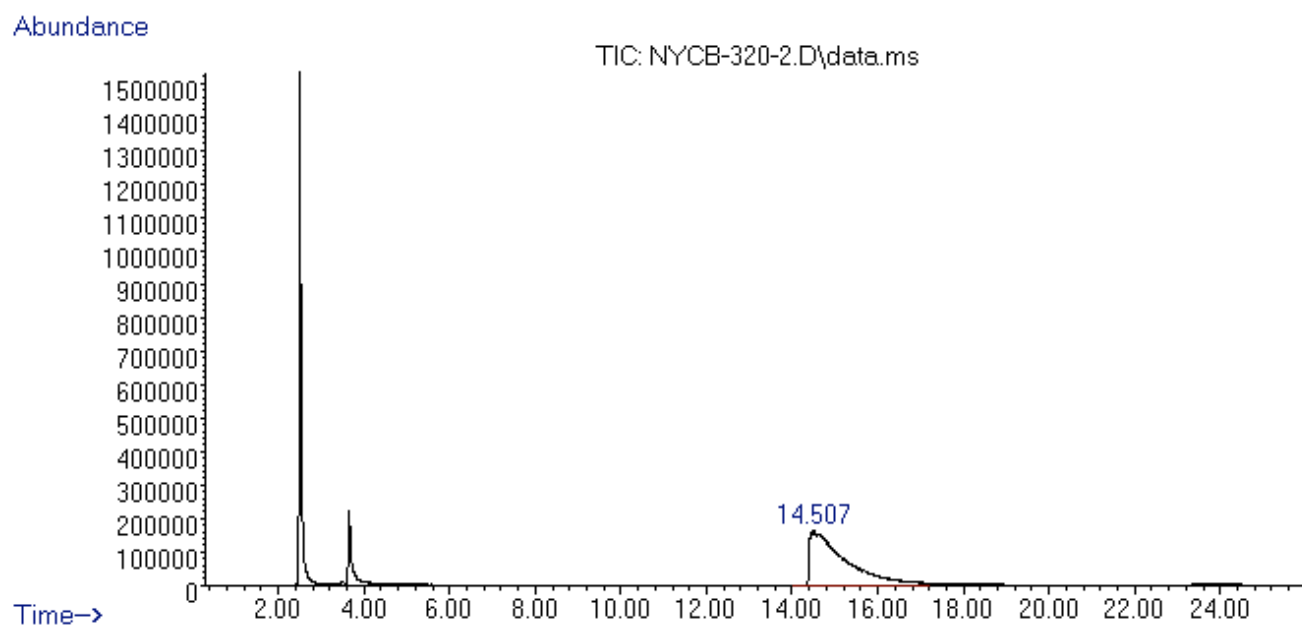


Figura A34. Cromatograma de α -Metilbencil alcohol C₈H₁₀O **2a**, tabla 7.9, entrada 1

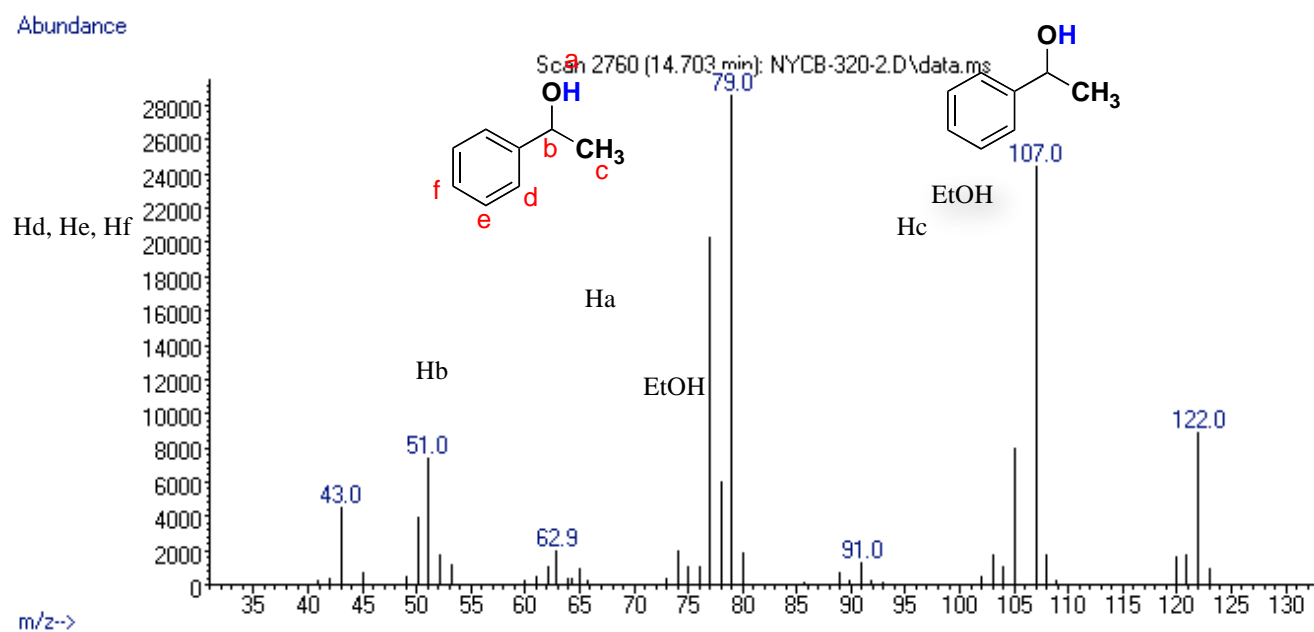


Figura A35. Espectro de masas de α -Metilbencil alcohol C₈H₁₀O **2a**, tabla 7.9, entrada 1.

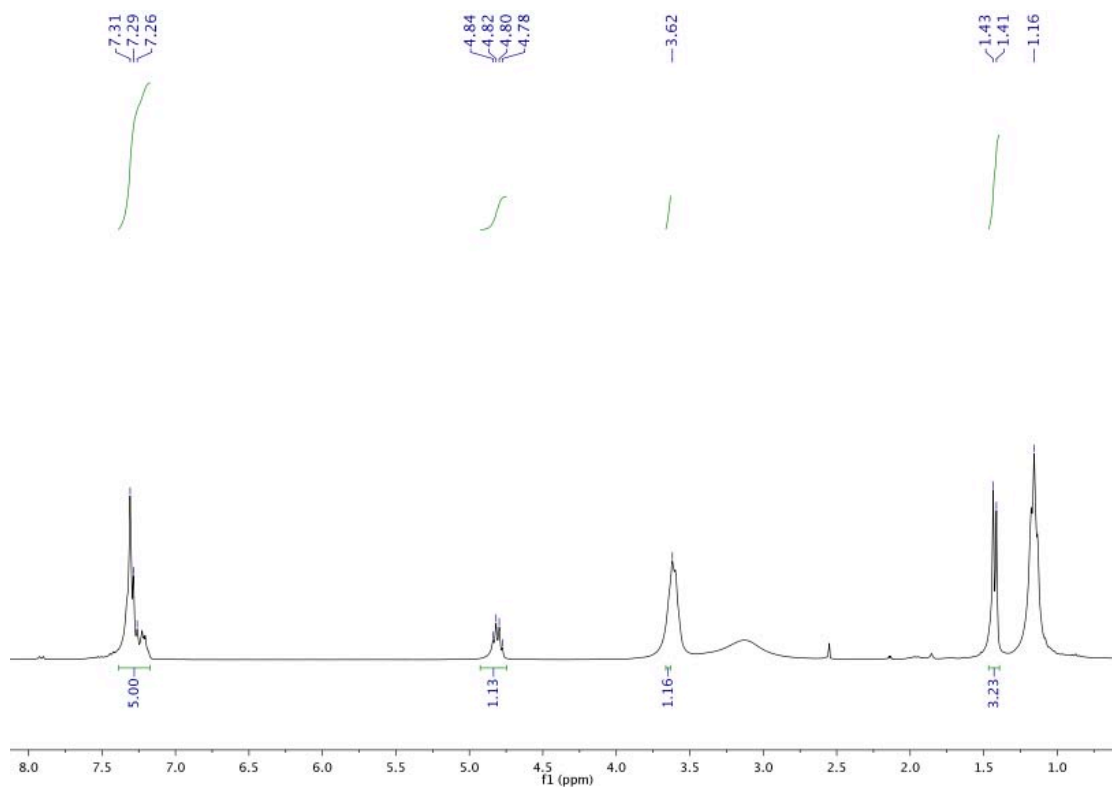


Figura A36. Espectro de RMN-¹H de α -Metilbencil-alcohol C₈H₁₀O **2a** en CDCl₃ (300 MHz).

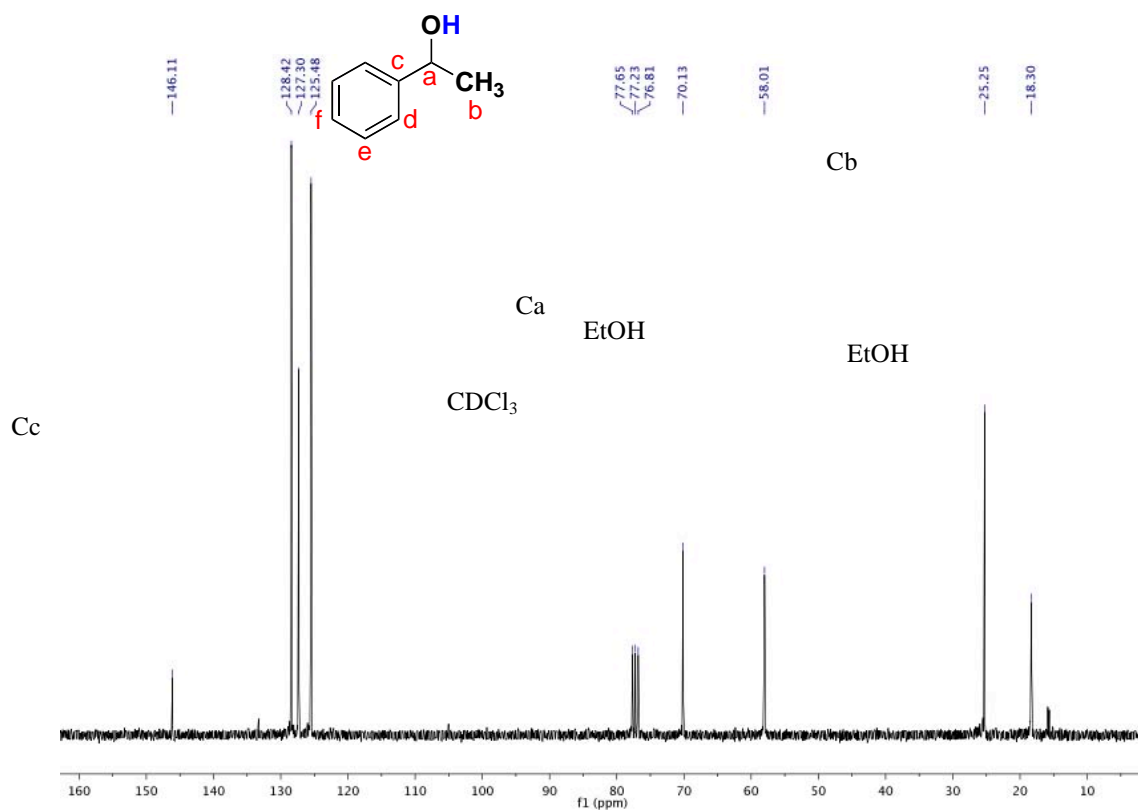


Figura A37. Espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de α -Metilbencil-alcohol $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}$ **2a** en CDCl_3 (300 MHz)

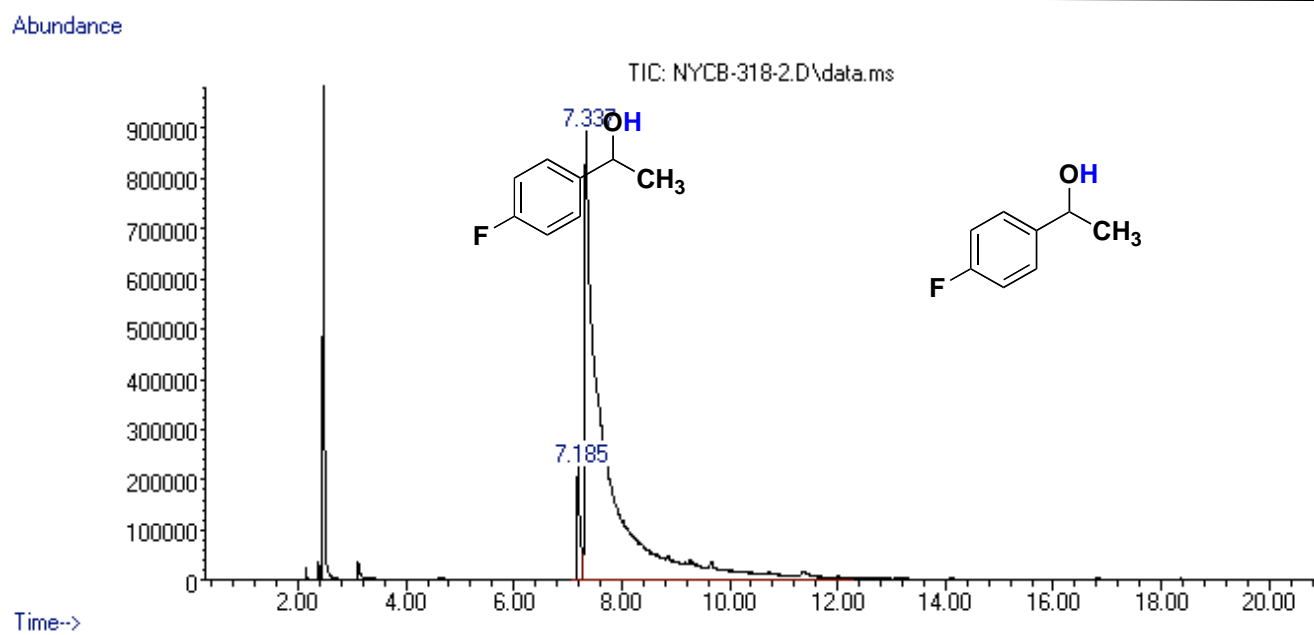


Figura A38. Cromatograma de 1-(4-fluorofenil)etanol C₈H₉FO, tabla 7.9, entrada 3.

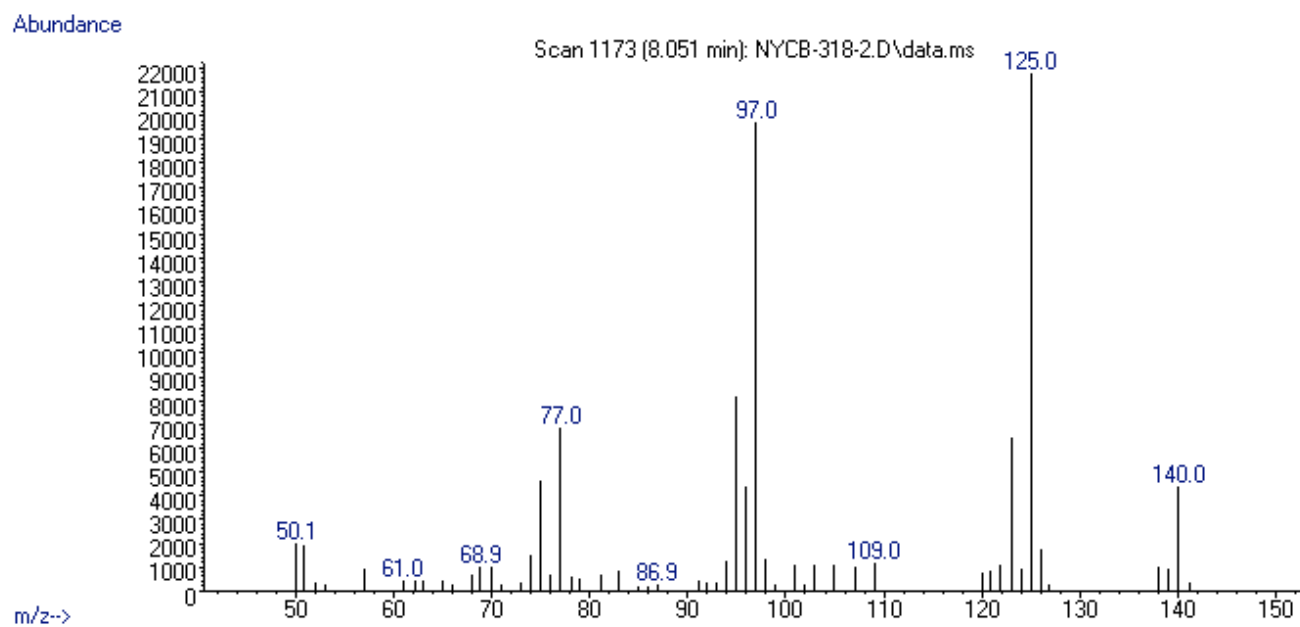


Figura A39. Espectro de masas de 1-(4-fluorofenil)etanol C₈H₉FO, tabla 7.9, entrada 3.

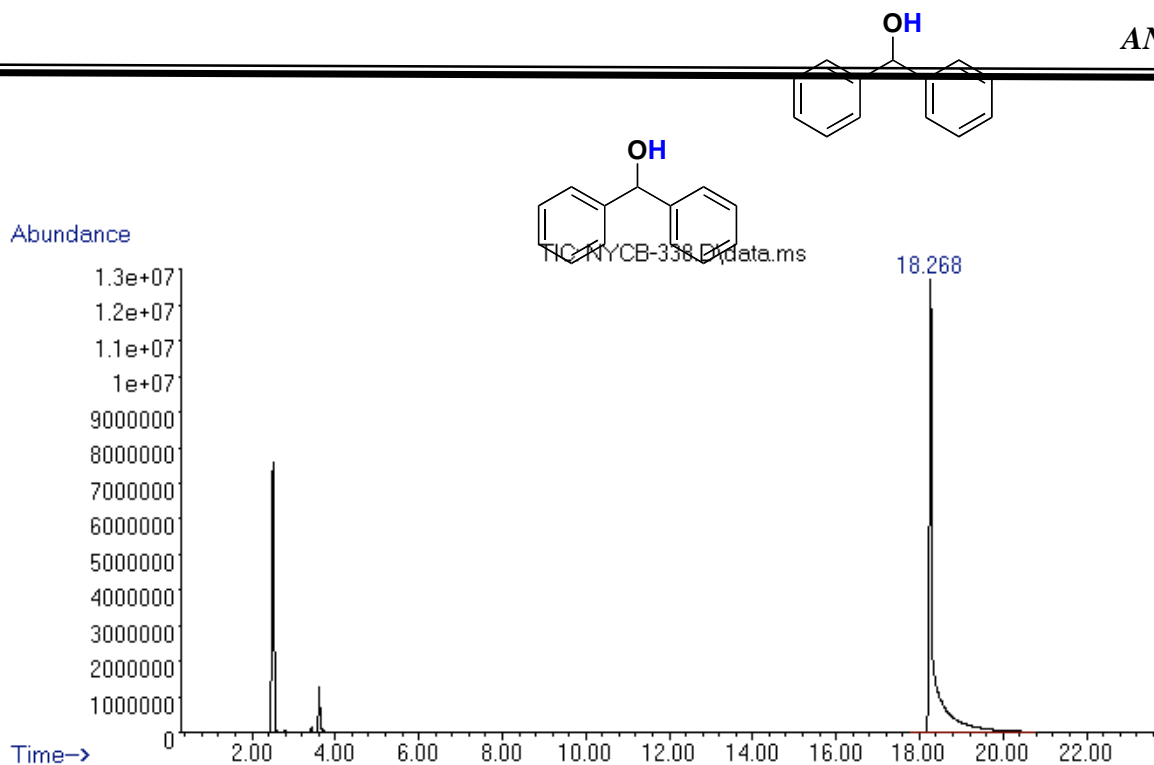


Figura A40. Cromatograma de difenilmetanol $C_{13}H_{12}O$, tabla 7.9, entrada 9.

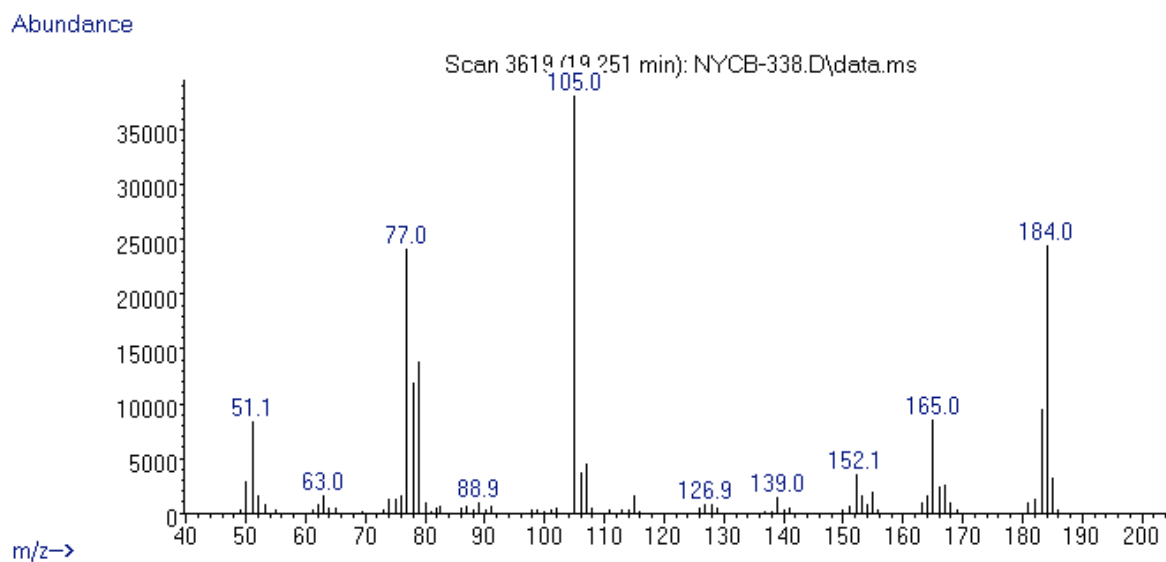


Figura A41. Espectro de masas de difenilmetanol $C_{13}H_{12}O$, tabla 7.9, entrada 9.

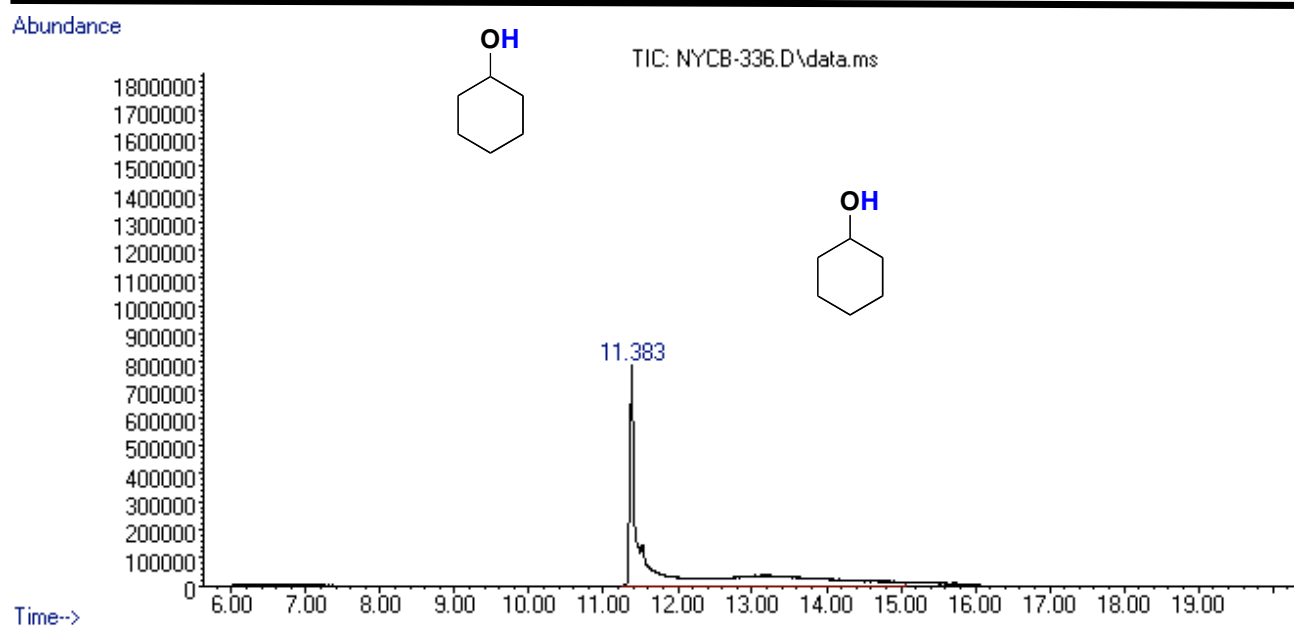


Figura A42. Cromatograma de ciclohexanol $C_6H_{12}O$, tabla 7.9, entrada 9.

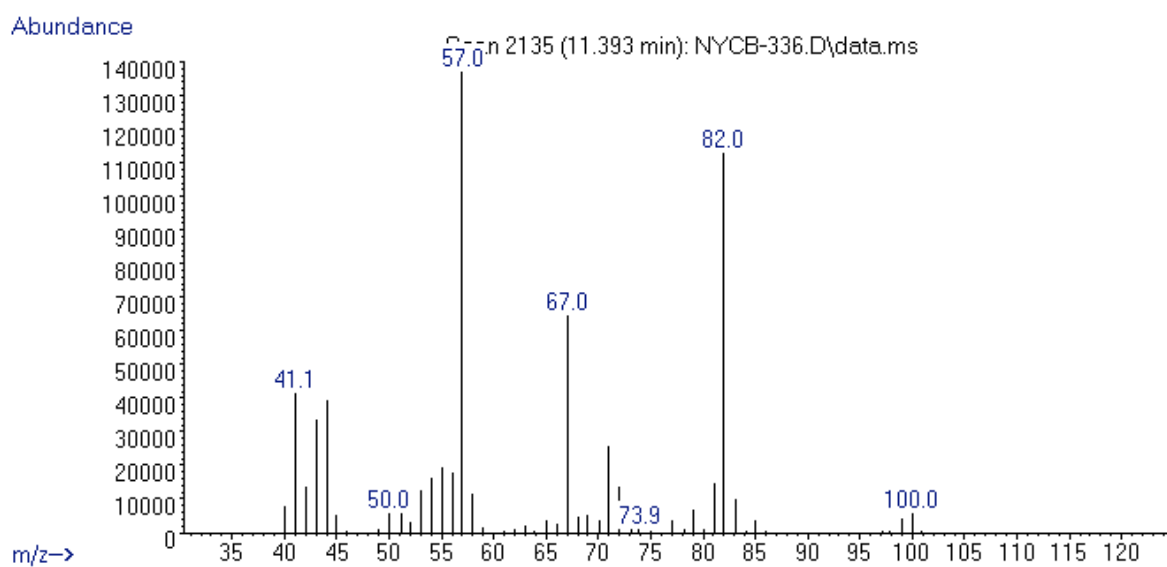


Figura A43. Espectro de masas de ciclohexanol $C_6H_{12}O$, tabla 7.9, entrada 9.

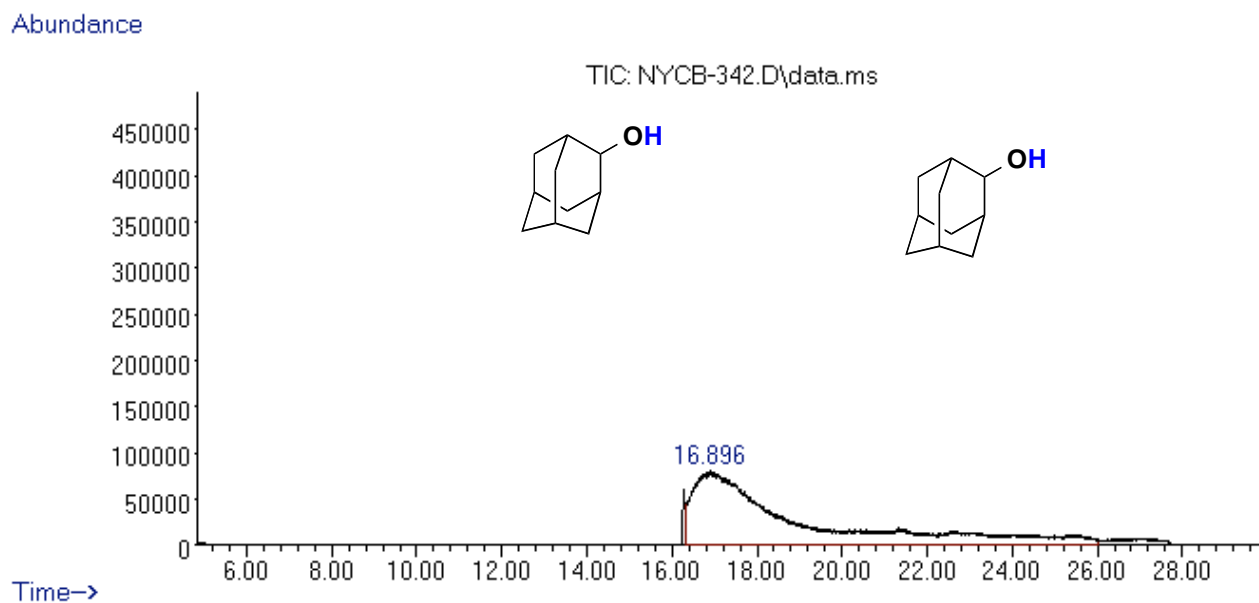


Figura A44. Cromatograma de 1-adamantanol $C_{10}H_{16}O$, tabla 7.9, entrada 10.

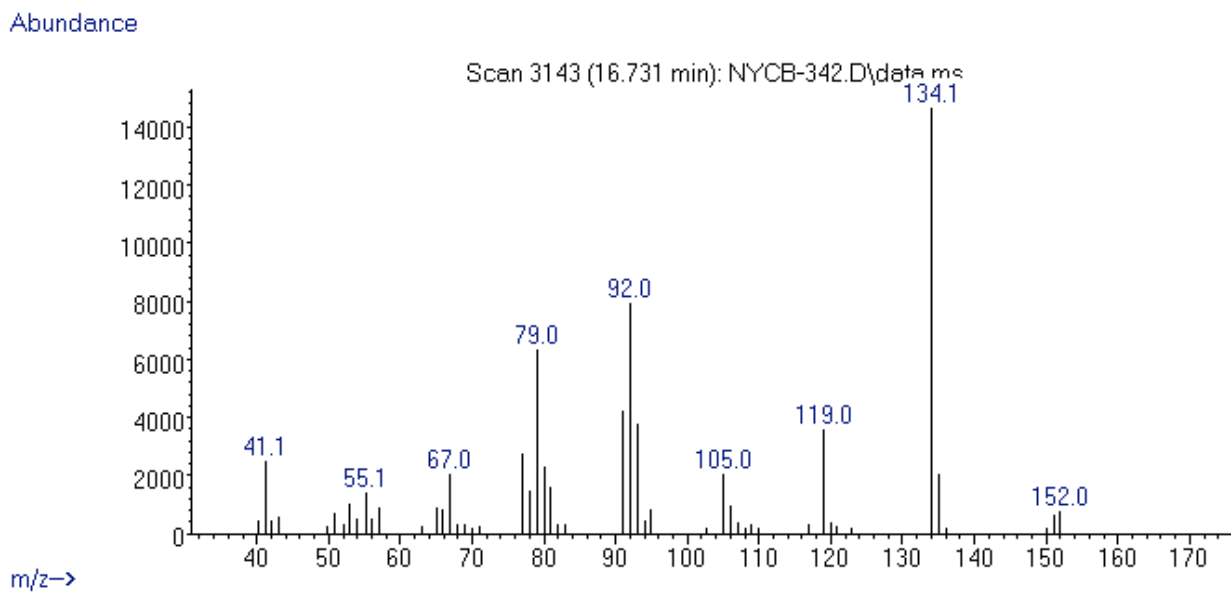


Figura A45. Espectro de masas de 1-adamantanol $C_{10}H_{16}O$, t tabla 7.9, entrada 10.

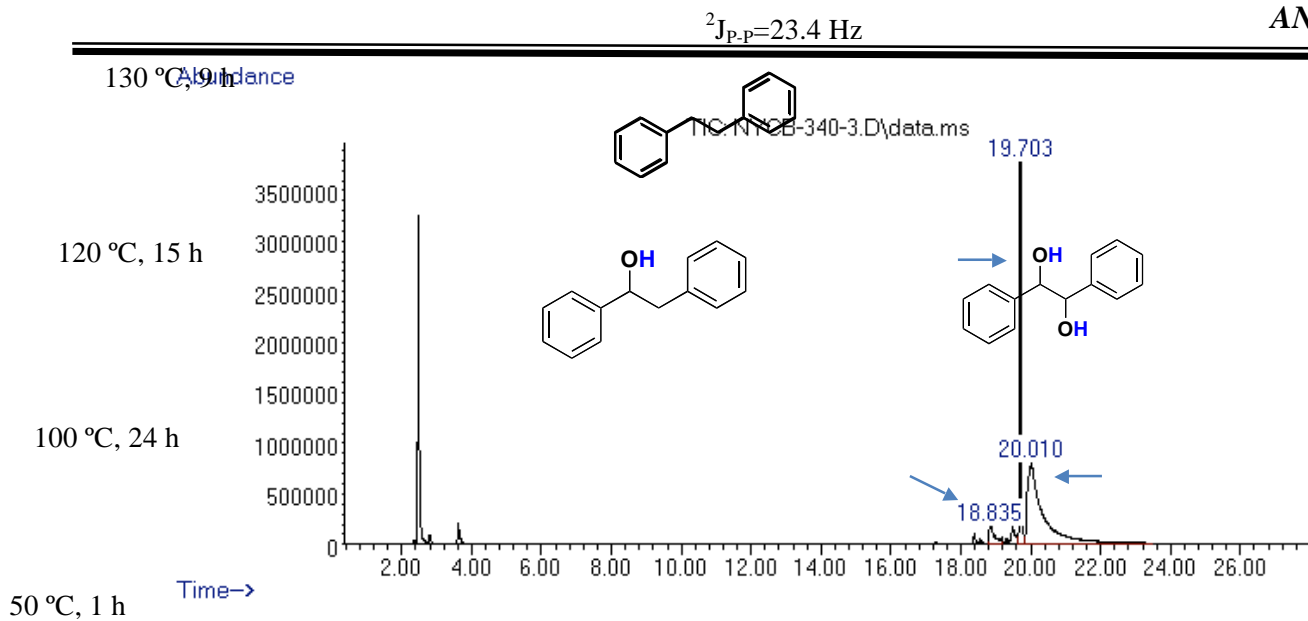


Figura A46. Cromatograma de 1,2-difeniletano-1,2-diol $C_{14}H_{14}O$, tabla 7.9, entrada 11.

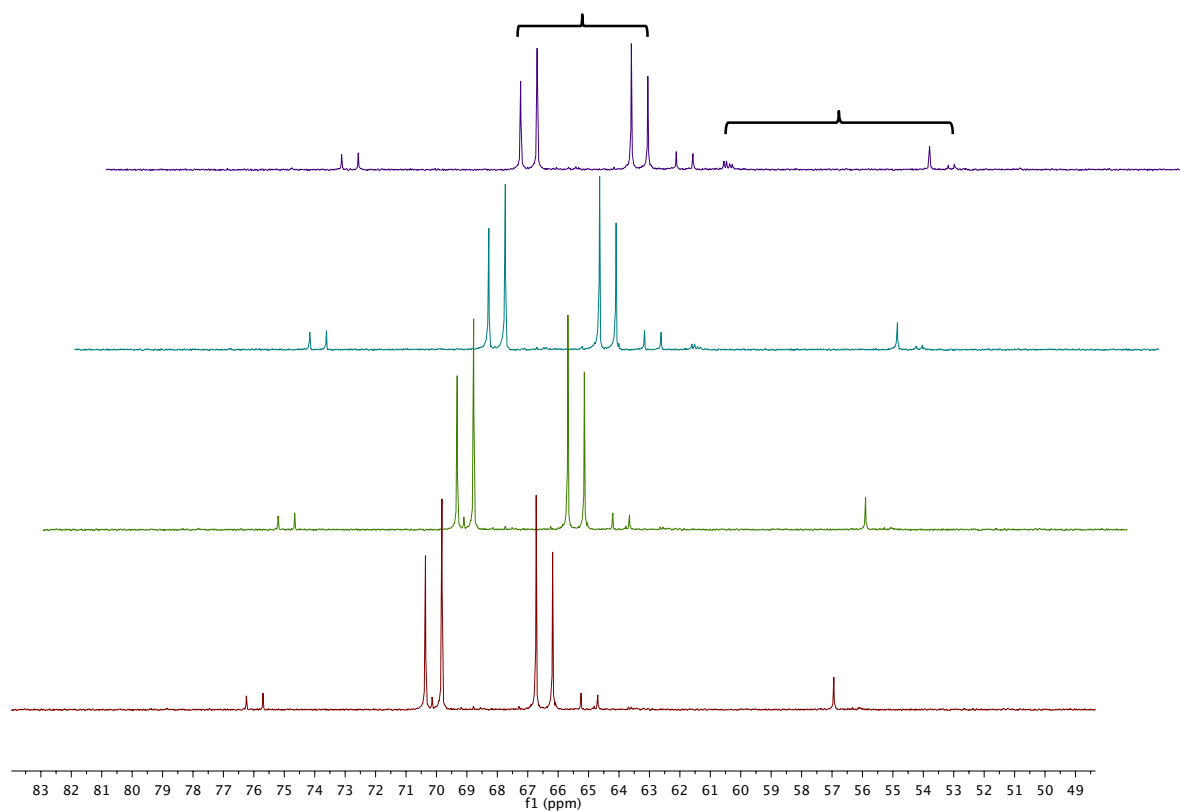
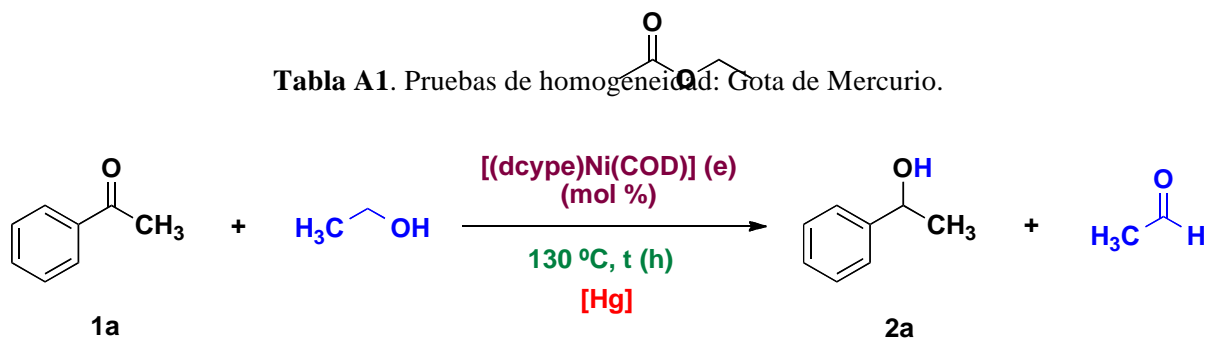


Figura A47. Espectro de RMN- $^{31}P\{^1H\}$ de la reacción entre 1 equiv de $[(dippe)Ni(\eta^2-C,O\text{-acetofenona})]$ (3) y 5 equiv de etanol (THF- d_8 , 121.32 MHz).

Tabla A1. Pruebas de homogeneidad: Gota de Mercurio.



Entry	(e) (mol %)	Hg (gotas) ^b	T (°C)	t (h)	2a (%)
1	1	0	130	48	72
2	1	1	130	48	70
3	2	0	130	36	99
4	2	1	130	36	96

^a **1a** (1.1 mmol, 130.8 mg), **etanol** (119.88 mmol, 7 mL); Las conversiones y rendimientos fueron determinados utilizando GC-MS. ^b Prueba de la gota de Hg (0.30 mmol).

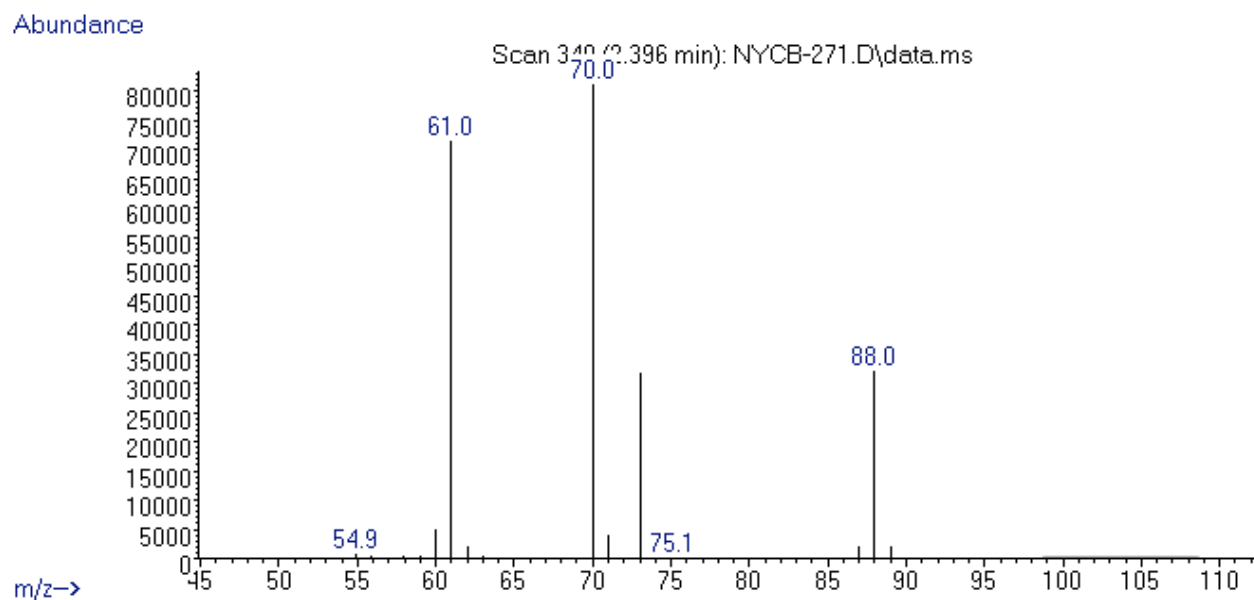


Figura A48. Espectro de masas del acetato de etilo, $C_4H_8O_2$.

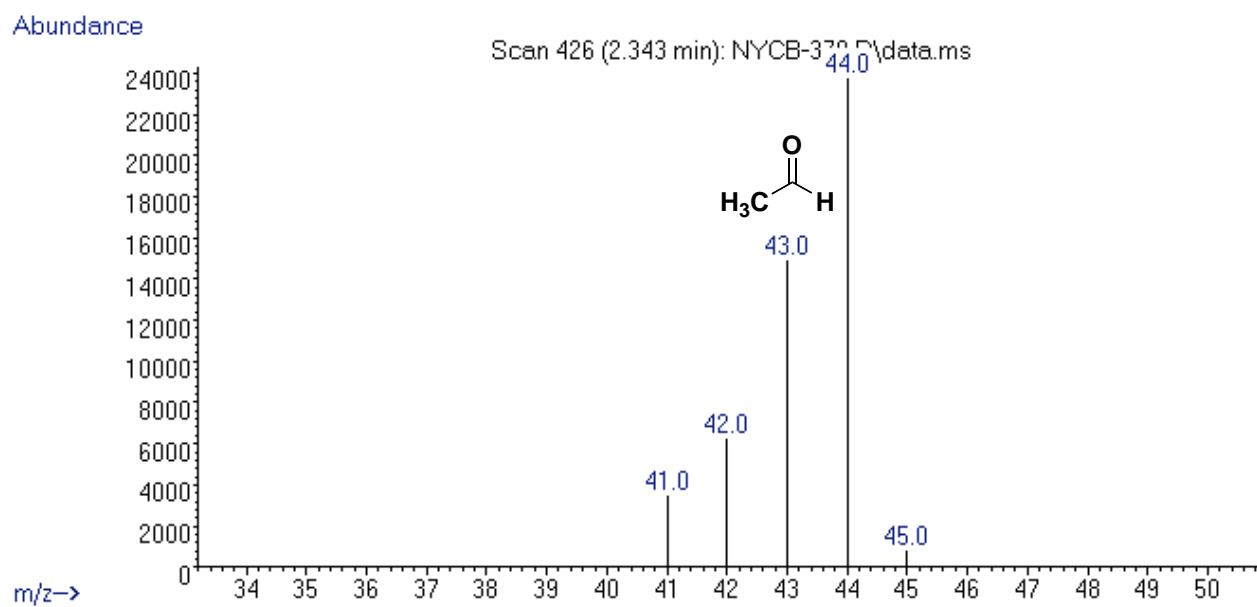


Figura A49. Espectro de masas de acetaldehído, C_2H_4O

11.3. HIDROGENACIÓN CATALÍTICA DE ACETOFENONA EMPLEANDO EL SISTEMA TRIETILSILANO-AGUA

Diagrama A1. Efecto del tiempo en la reacción de HT de **1a** con H₂O-Et₃SiH

Diagrama A2. Efecto de la temperatura en la reacción de HT de **1a** con H₂O-Et₃SiH

Diagrama A3. Efecto de la cantidad de H₂O en la reacción de HT de **1a**

Figura A50.

Figura A51. Espectro de masas del producto **1-feniletanol** empleando (a) H₂O-Et₃SiH

Figura A52. Espectro de masas del producto **Et₃SiOD** empleando (b) D₂O-Et₃SiH

Figura A53. Espectro de masas del producto **1-feniletanol** empleando (b) D₂O-Et₃SiH

Figura A54. Espectro de masas del producto **1-feniletanol** empleando (c) H₂O-Et₃Si-D

Figura A55. Espectro de masas del producto Et₃SiOH.

Figura A56. Espectro de ³¹P{¹H} para la reacción entre **1b** y D₂O-Et₃SiH (THF-*d*₈, 121.32 MHz)

Figura A57. Propuesta mecanística alternativa para la HT de monocetonas con el sistema Et₃SiH-H₂O.

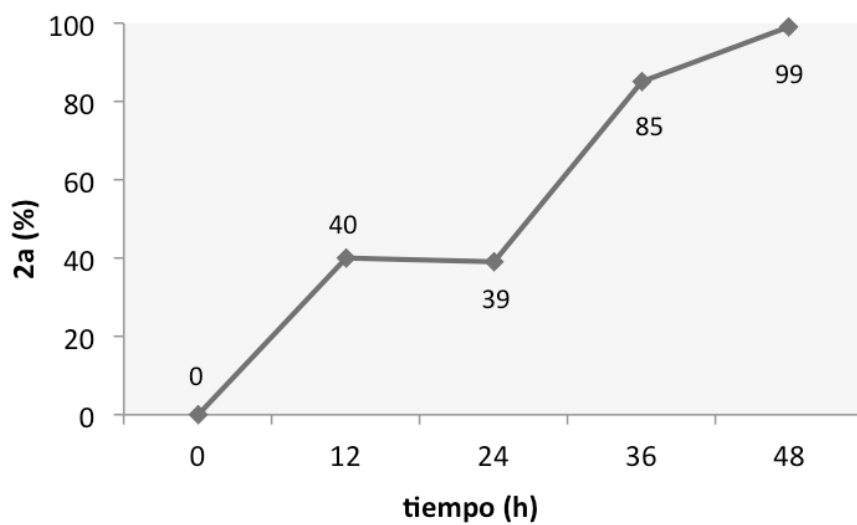


Diagrama A1. Efecto del tiempo en la reacción de HT de **1a** con H₂O-Et₃SiH

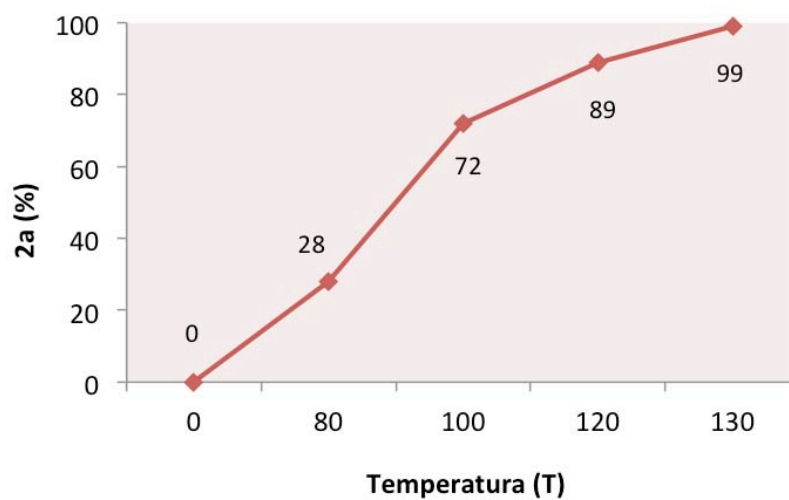


Diagrama A2. Efecto de la temperatura en la reacción de HT de **1a** con H₂O-Et₃SiH

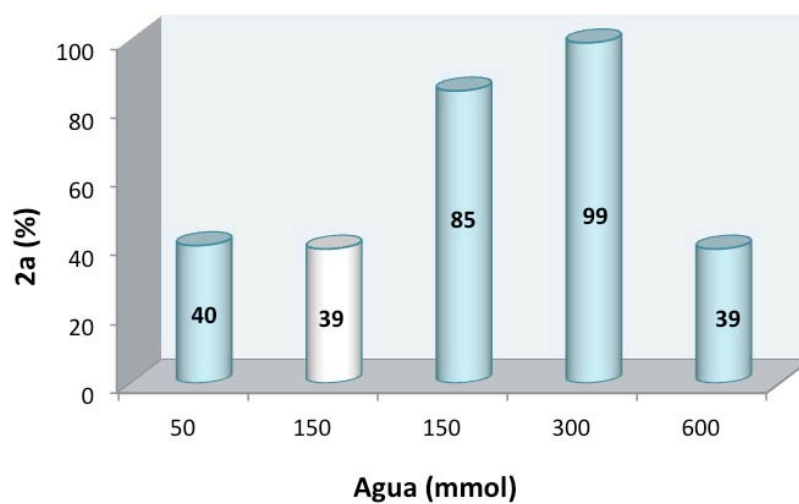
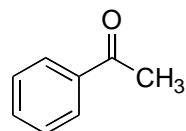


Diagrama A3. Efecto de la cantidad de H₂O en la reacción de HT de **1a**

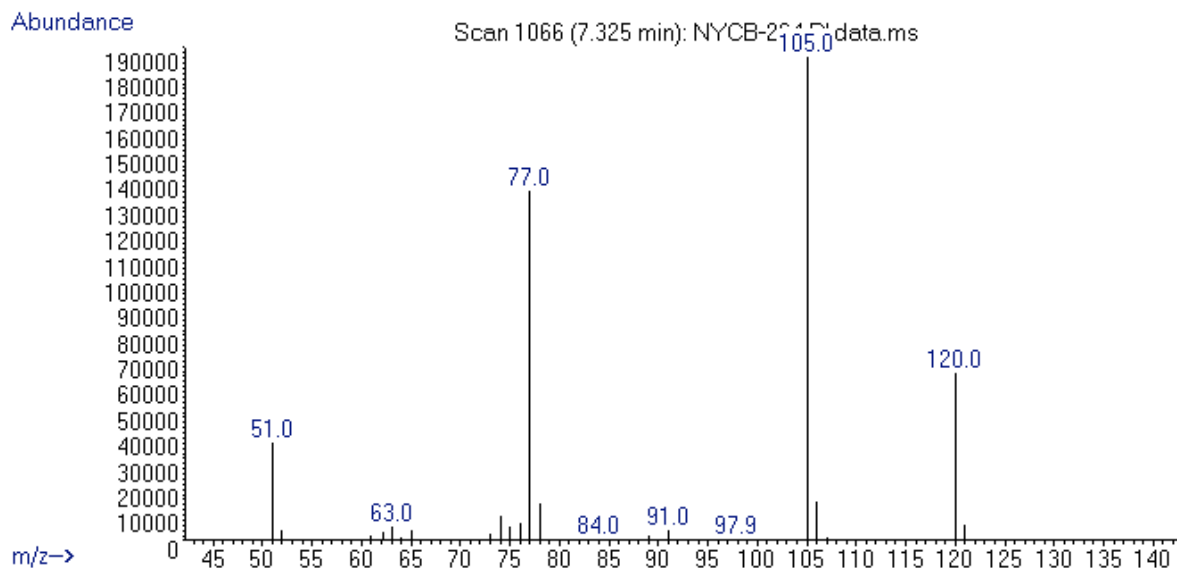


Figura A50. Espectro de masas de la acetofenona C₈H₈O (**1a**)

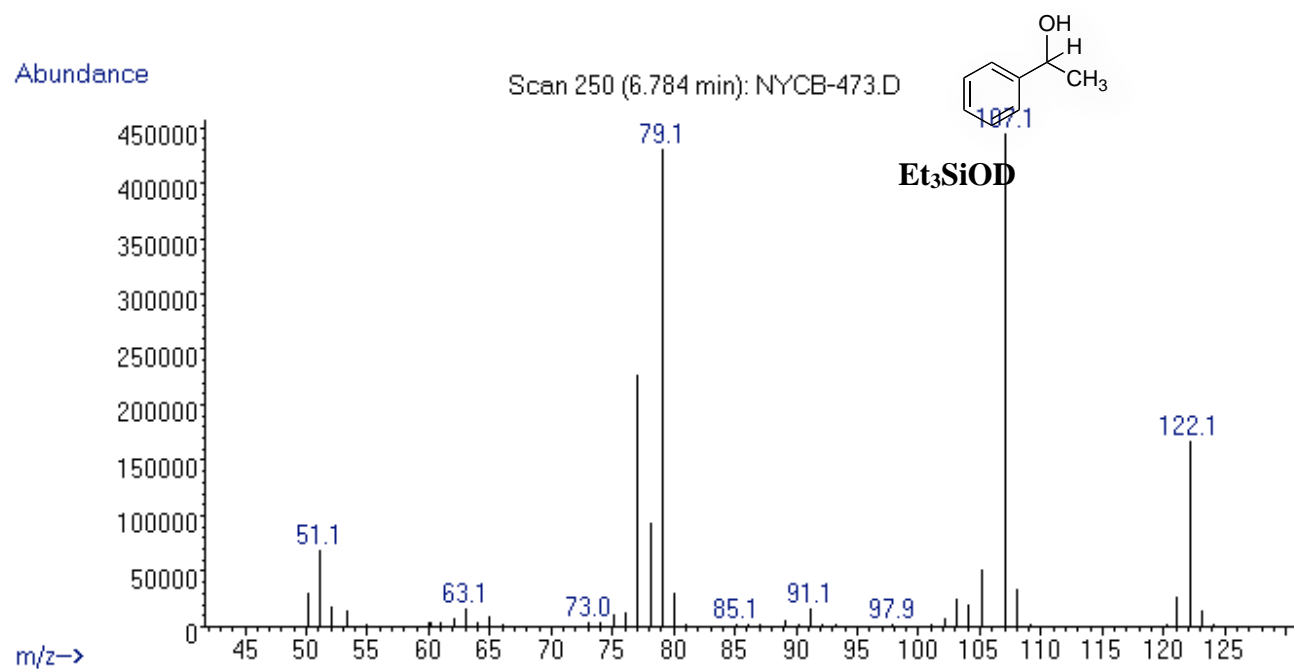


Figura A51. Espectro de masas del producto **1-feniletanol** empleando (a) H₂O-Et₃SiH

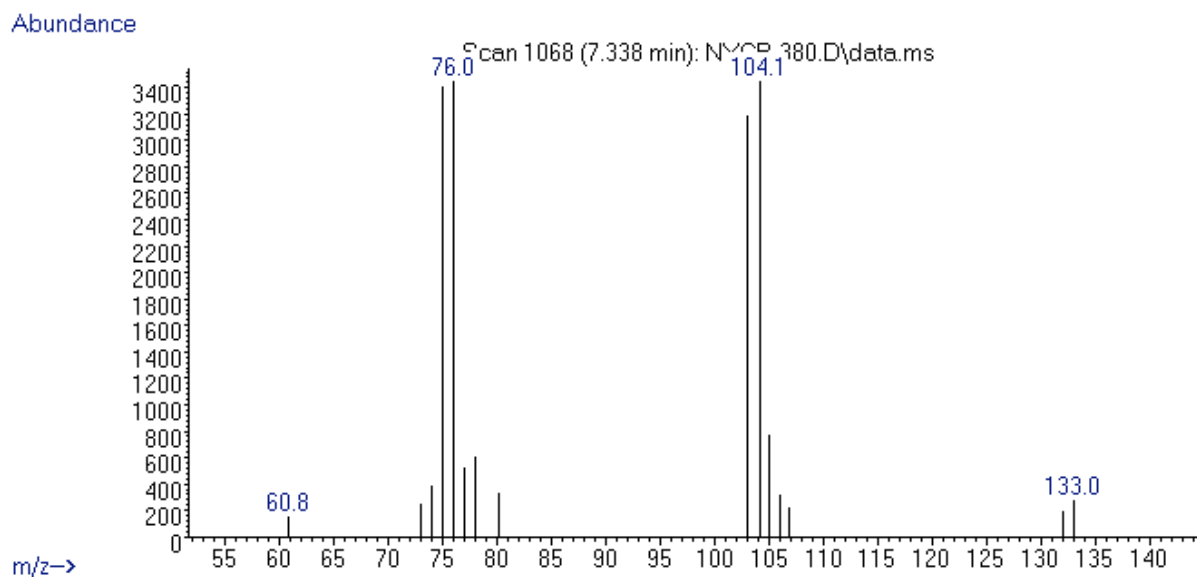


Figura A52. Espectro de masas del producto **Et₃SiOD** empleando (a) D₂O-Et₃SiH

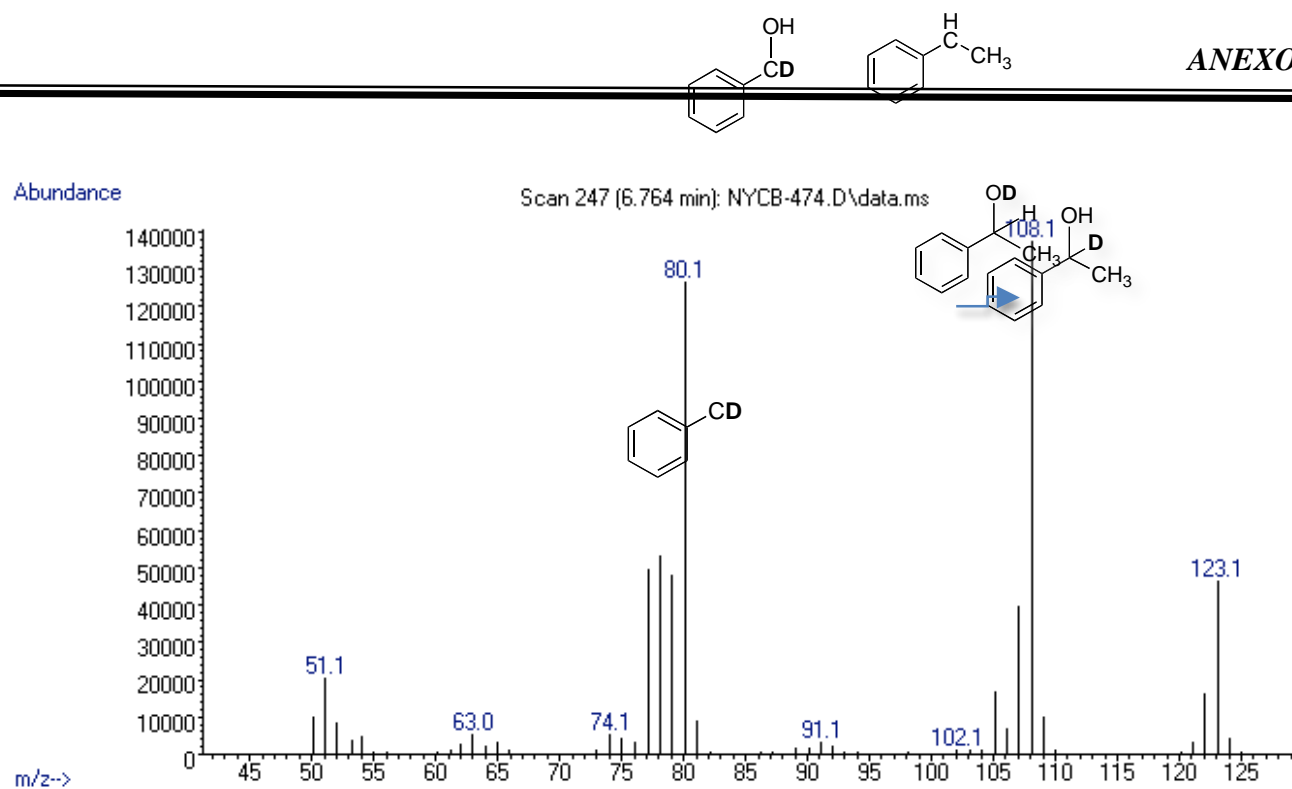


Figura A53. Espectros de masas del producto **1-feniletanol** empleando: **(b) D₂O- Et₃SiH**

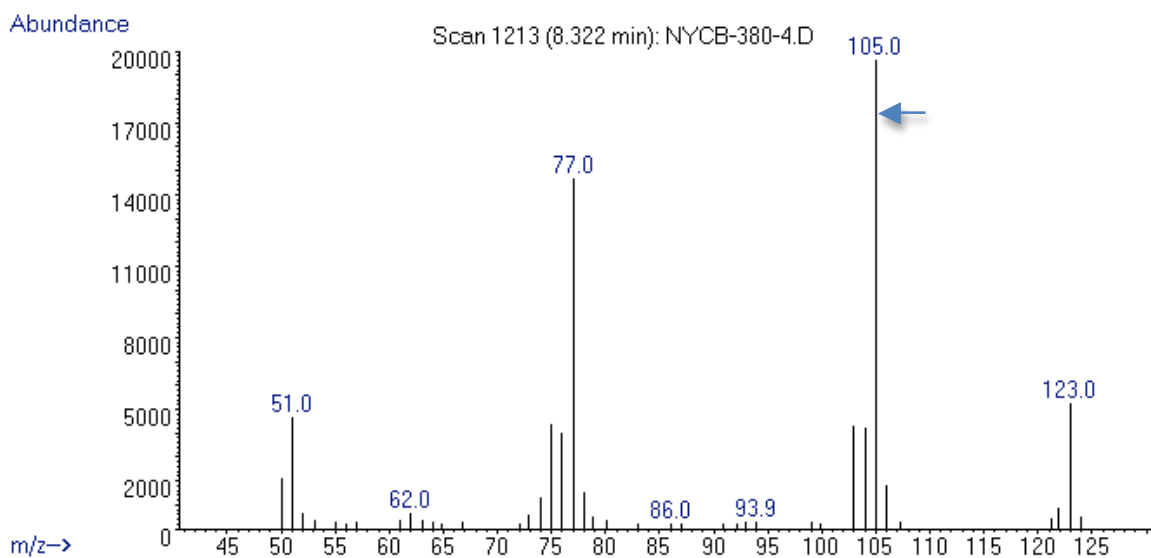


Figura A54. Espectro de masas del producto **1-feniletanol** empleando **(c) H₂O-Et₃Si-D**

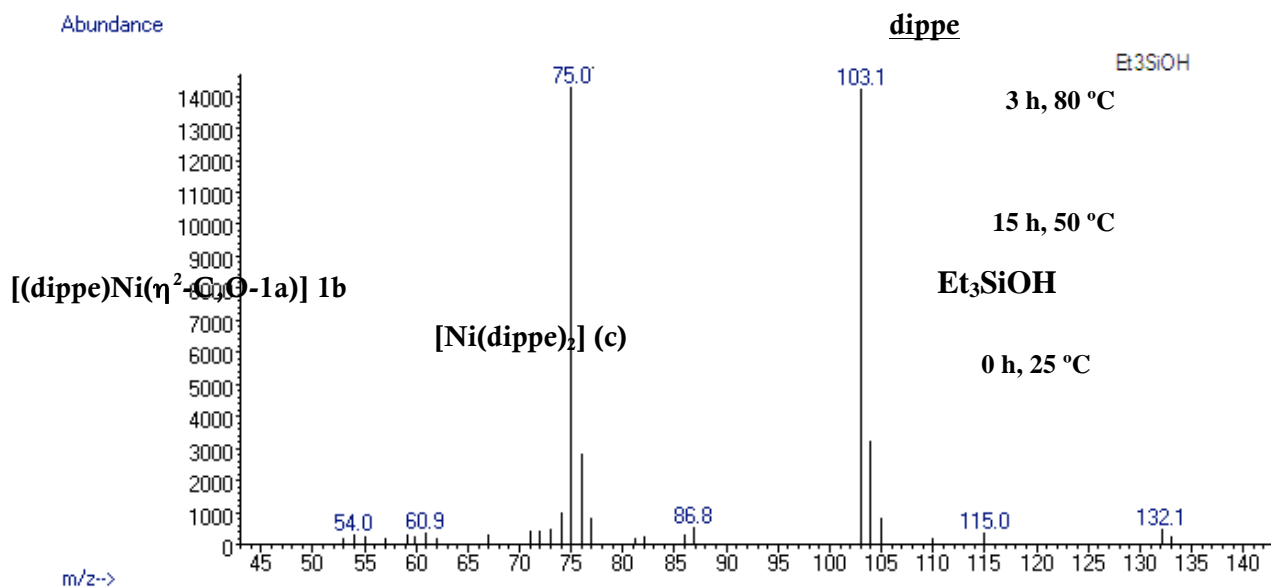


Figura A55. Espectro de masas del producto Et_3SiOH

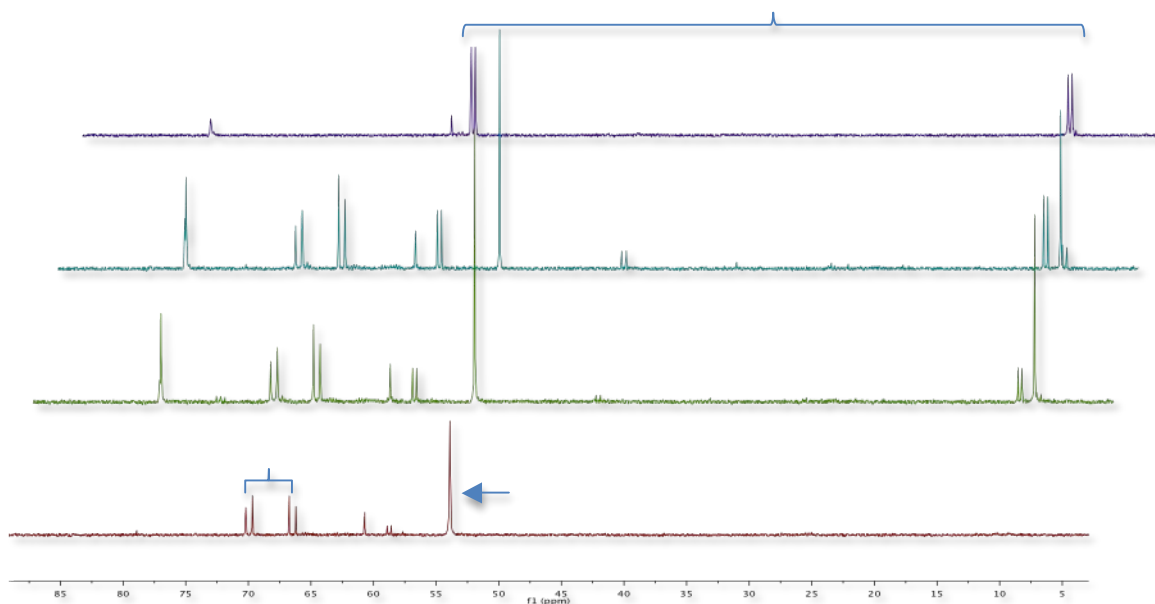


Figura A56. Espectro de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ para la reacción entre **1b** y $\text{D}_2\text{O-Et}_3\text{SiH}$ (THF-d_8 , 121.32 MHz)

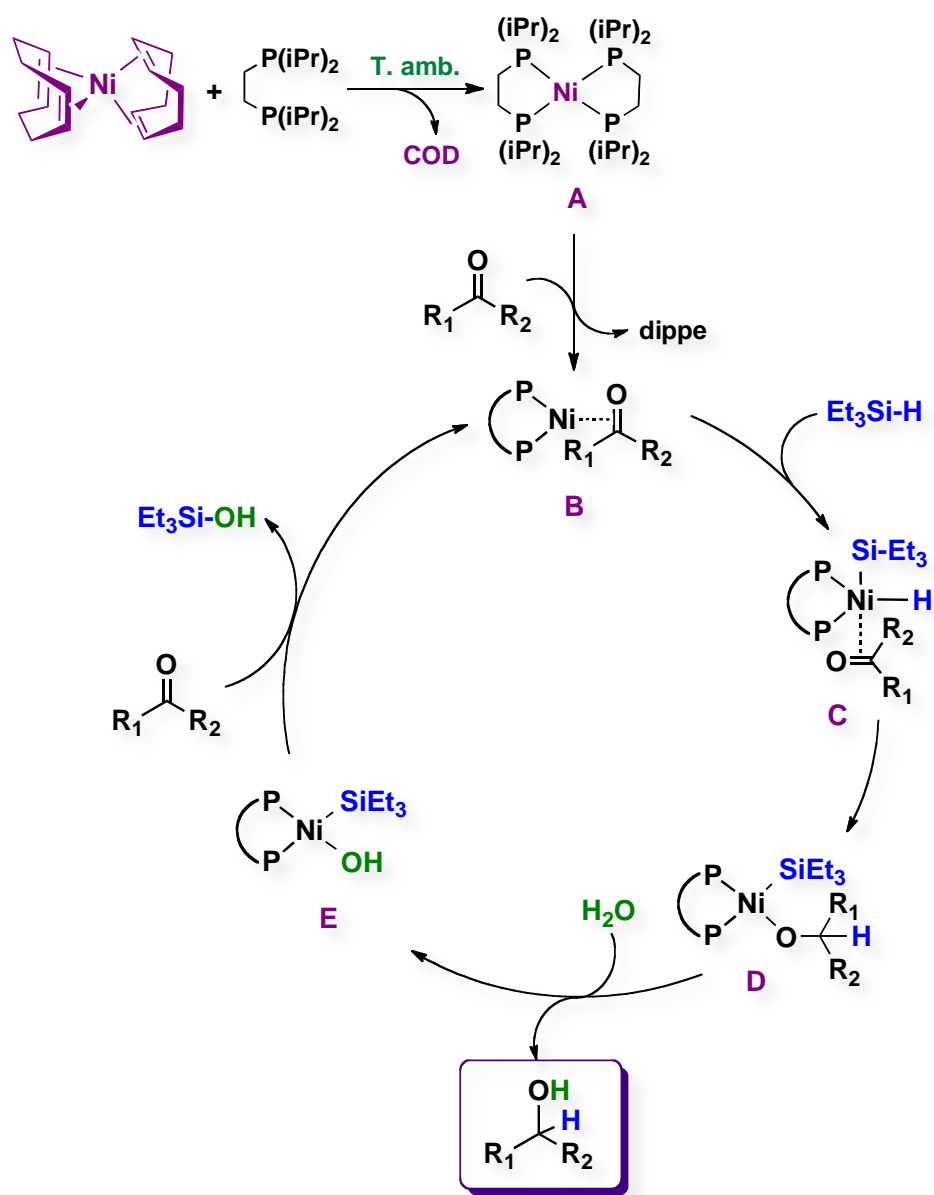


Figura A57. Propuesta mecánica alternativa para la HT de monocetonas con el sistema $\text{Et}_3\text{SiH-H}_2\text{O}$.

PUBLICACIONES



Cite this: *Dalton Trans.*, 2015, **44**, 15653

Tandem hydrogenation and condensation of fluorinated α,β -unsaturated ketones with primary amines, catalyzed by nickel†

Nahury Castellanos-Blanco, Marcos Flores-Alamo and Juventino J. García*

A simple homogeneous catalytic system based on nickel phosphine complexes has been developed for the transfer hydrogenation and condensation of α,β -unsaturated ketones to yield saturated ones and saturated imines using primary amines as hydrogen donors. Thus, a wide range of fluorinated 1,5-diaryl-1,4-pentadiene-3-ones were allowed to react with substituted benzylamines in the presence of [(dippe)Ni(μ -H)]₂ (dippe = 1,2-bis-(diisopropylphosphino)-ethane) using ethanol as a solvent at 180 °C to give the corresponding saturated carbonyl compounds; here hydrogenation of the C=C bond was preferred over the C=O bond. Under the same reaction conditions but using an excess of benzylamine, a tandem process is then favoured, starting also with the reduction of the C=C bond followed by a nucleophilic addition of the primary amine to yield valuable saturated imines with good to excellent yields (62%–91%).

Received 22nd June 2015,

Accepted 22nd July 2015

DOI: 10.1039/c5dt02366a

www.rsc.org/dalton

1. Introduction

Transfer hydrogenation of α,β -enones is an important chemical transformation since these enones can be prepared by simple procedures¹ and the corresponding products from hydrogenation, such as saturated ketones, are of importance in the manufacture of value added chemicals for pharmaceuticals and fragrance industry.² The selective reduction of a carbonyl group in α,β -unsaturated compounds has been reported.³ However, the transfer hydrogenation of the C=C bond in enones is relatively scarce.⁴ α,β -Unsaturated ketones are widely used as substrates for a number of reactions, such as hydrogenation,⁵ conjugate addition,⁶ alkylation,⁷ boration,⁸ and epoxidation.⁹ Specifically, 1,5-diaryl-1,4-pentadiene-3-ones and their analogs can be applied in biochemistry since these compounds have a conjugate system that is expected to be easily oxidized. Their general synthesis essentially involves an aldol condensation of the appropriate aromatic aldehyde with acetone in an alkaline medium at room temperature.^{1a} Accordingly, 1,5-diaryl-1,4-pentadiene-3-ones are easily available either by isolation from natural products or by methods of classical organic synthesis.^{1a–e} Transfer hydrogenation of α,β -unsaturated ketones has been widely studied with a variety

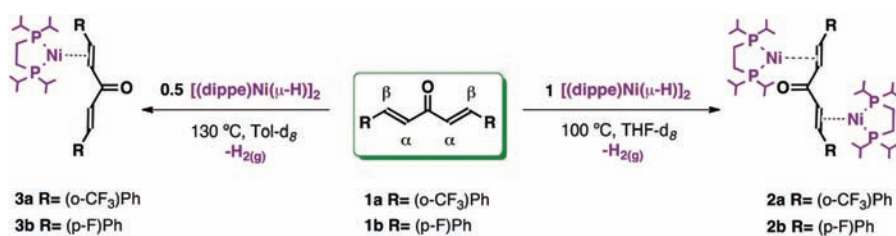
of different reducing agents. For example, the use of silanes,¹⁰ alcohols,¹¹ water,¹² NaBH₄,¹³ and Hantzsch esters¹⁴ can promote the reduction of α,β -unsaturated carbonyl compounds. However, although amines are one of the most versatile and inexpensive reagents in organic synthesis, relatively little attention has been paid to these compounds as hydrogen transfer reagents, and very few examples using amines in this type of reaction have been reported.^{15,16} In 2011, Nakajima and co-workers demonstrated that the combination of bulky tertiary amines and trichlorosilyl triflate reduced α,β -unsaturated ketones to yield the corresponding saturated ketones in good yields.^{15a} However, the conversion of 1,5-diaryl-1,4-pentadiene-3-one substrates only provided partially reduced products in good yields. Some other hydrogen transfer reagents containing N–H groups such as lithium amide, imidazoline, and thiazoline have been investigated in similar reduction reactions.^{17–19} On the other hand, the conjugate reduction of α,β -unsaturated ketones using tosylhydrazine as a hydrogen source has also been investigated.²⁰ More recently, Chen *et al.* developed a reduction of chalcones to dihydrochalcones using tosylhydrazine as a hydrogen source.²⁰ This method does not require the use of a transition metal; however, stoichiometric amounts of a base (K₂CO₃) were used. Normally, the reaction between amines with α,β -unsaturated ketones resulted in α,β -unsaturated imines (1,2-addition of an amine to the corresponding carbonyl compound) or the competitive 1,4-addition product (Michael addition).²¹ Despite numerous studies on that chemistry, the reduction reaction of such enones using amines as a hydrogen source has been scarcely studied. We envisaged the transfer hydrogenation from amines to

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

† Electronic supplementary information (ESI) available: Complete experimental procedures, ORTEP drawings, NMR spectra, GC-MS determination of all products. CCDC 1407778–1407780. For ESI and crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI: 10.1039/c5dt02366a

complex and a singlet assigned to $[(\text{dippe})_2\text{Ni}]$, δ 51.9, and light formation of metallic nickel (Scheme 2). Compound **2a** was also characterized in the solid state using single-crystal X-ray crystallography. The ORTEP representation of complex **2a** (Fig. 1) confirmed the double nickel coordination to the enone moiety in an $\eta^2\text{-C}_\alpha\text{C}_\beta$ way. The C–C bond length of the olefin in the unsaturated ketone is enlarged by 0.115 Å upon coordination in compound **2a** (1.445 Å) relative to the free ligand (1.330 Å). The C(15)–C(16) and C(18)–C(19) bond distances and the C(15)–Ni–C(16) and C(18)–Ni–C(19) bond angles of the 1,5-bis(2-(trifluoromethyl)phenyl)penta-1,4-dien-3-one ligand are similar to those observed previously in the $[(\text{dippe})_2\text{Ni}(\eta^2\text{-C}_\alpha$

$\text{C}_\beta\text{-DBA})]$ complex.^{7a} The two metal moieties $[(\text{dippe})\text{Ni}(0)]$ are arranged in a mutually *trans* position with respect to the plane of the ligand; each nickel center has a slightly distorted trigonal-planar geometry. An ORTEP representation of compound **2b** is included in the ESI (see Fig. S19[†]). The planarity of the $\eta^2\text{-C}_\alpha\text{C}_\beta$ -1,5-bis(2-(trifluoromethyl)phenyl)penta-1,4-dien-3-one ligand is significantly affected by the coordination to nickel(0) atoms. In the supramolecular network, the intermolecular contacts of the van der Waals type $\text{F}\cdots\text{H}-\text{C}$ with the $\text{R}_2^2(6)$ motif for C13–F(3)⋯H(46B)–C46–H(46A)⋯F(2), the $\text{D}_1^1(7)$ motif for C3–H3⋯F(1) and the $\text{D}_1^1(10)$ motif for H(25B)⋯F(5)–C14 mainly lead to infinite chains aligned with the *a* axis.



Scheme 2 Formation of mono- and binuclear $[(\text{dippe})\text{Ni}(\eta^2\text{-C}_\alpha\text{C}_\beta\text{-1,4-pentadiene-3-one})]$ complexes.

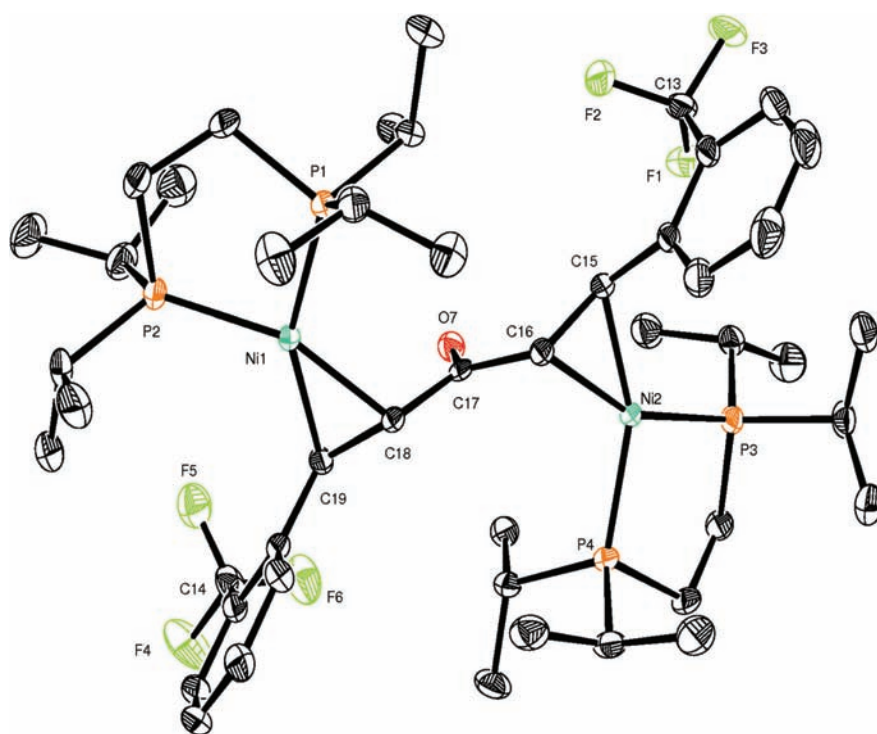


Fig. 1 ORTEP drawing of **2a**, $[(\text{dippe})\text{Ni}]_2(\eta^2\text{-C}_\alpha\text{C}_\beta\text{-C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{O})$, showing 50% probability ellipsoids. Selected bond distances (Å): C(19)–C(18) 1.445(3), C(18)–C(17) 1.475(3), C(17)–C(16) 1.477(3), C(16)–C(15) 1.437(3), C(15)–Ni(2) 1.9860(19), Ni(2)–P(3) 2.1554(6), Ni(1)–C(19) 1.9933(19), Ni(1)–P(2) 2.1644(6). Selected bond angles (°): C(16)–Ni(2)–P(4) 112.08(6), C(16)–Ni(2)–C(15) 42.54(8), P(4)–Ni(2)–P(3) 91.96(2), C(15)–Ni(2)–P(3) 112.91(6), C(19)–Ni(1)–P(2) 117.02(6), C(19)–Ni(1)–C(18) 42.75(8), C(18)–Ni(1)–P(1) 108.93(6), P(2)–Ni(1)–P(1) 91.44(2).

On the other hand, the reaction of complex **2** with fluorinated enones **1a–1b** in a 0.5 : 1 dimer-to-enone ratio at room temperature (RT) resulted in the formation of mononuclear complexes **3a–3b**. However, the dinuclear complexes **2a–2b** were still observed at RT. The use of Tol-*d*₈ instead of THF-*d*₈ allowed reaching a higher temperature to yield the mononuclear complexes **3a–3b** by heating at 130 °C for 15 hours (Scheme 2).

The ¹H NMR spectra for the monometallic complexes **3a–3b** displayed signals that shifted to the high field assigned to the two protons in the η²-C_α=C_β coordination and displayed two doublets in the region of 6.3 ppm and 5.5 ppm with ²J_{H-P} of 15 Hz. The ³¹P{¹H} NMR spectra displayed two doublets located between δ = 75–68 with P–P coupling constants of 39 Hz, which is consistent with two non-equivalent phosphorus coordinated to a Ni(0). Single crystals for **3a** were obtained by cooling toluene-*d*₈ solution to –26 °C. The corresponding ORTEP diagram of the mononuclear complex **3a** is shown in Fig. 2.

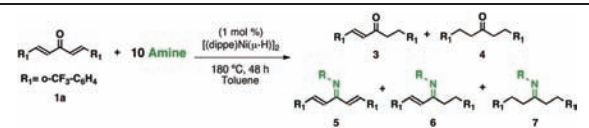
As expected, the structure confirms the lengthening of the η²-coordinated C_α=C_β bond (1.421(5) Å) due to coordination to nickel compared with the free ligand C_α=C_β bond (1.330(6) Å) and turns out to be an intermediate between a typical C=C double bond (1.32 Å) and a single bond (1.54 Å).³³





2.2. Catalytic transfer hydrogenation of symmetrical enones using amines as hydrogen donors

Considering the potential formation of dinuclear **2a** and mononuclear **3a** compounds in the reaction of **1a** with **2**, the

transfer hydrogenation process was initially investigated using a variety of aliphatic amines. Thus, the treatment of **1a** with a catalytic amount of **2** with an excess of amine in toluene at 180 °C for 48 h yielded the reduction products **3** and **4**. This and other selected results are summarized in Table 1. Compound **3** was obtained in low yield (14%, entry 2) with the use

Table 1 Reduction of **1a** by [(dippe)Ni(μ-H)]₂ using amines^a



Entry	Amine	Conv. 1a (%)	Yield ^b (%)				
			3	4	5	6	7
1		61	21	—	—	8	32
2		74	42	14	18	—	—
3		100	—	22	10	35	33
4		100	—	32	—	15	53

^a Reaction conditions: **1a** (0.15 mmol), amine (1.5 mmol), **2** (1 mg, 1.55 × 10^{−3} mmol), toluene (3 mL), 180 °C, 48 h. ^b All yields were measured by GC-MS.

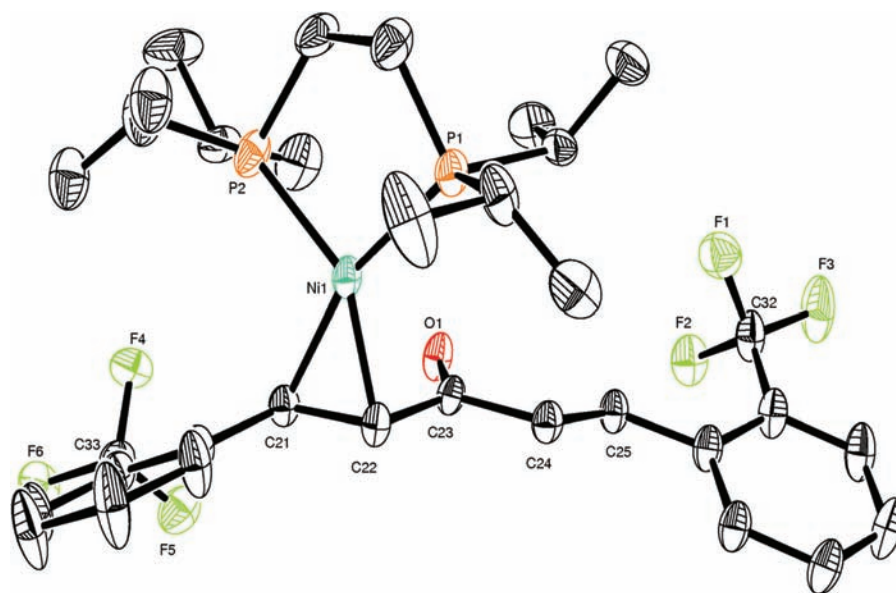


Fig. 2 ORTEP drawing of **3a**, [(dippe)Ni(η²-C_α=C_β-C₁₉H₁₂F₆O)], showing 50% probability ellipsoids. Selected bond distances (Å): C(25)–C(24) 1.330(6), C(22)–C(21) 1.421(5), C(22)–Ni(1) 1.984(4), Ni(1)–P(1) 2.1743(14), C(21)–Ni(1) 2.027(4), Ni(1)–P(2) 2.1548(13). Selected bond angles (°): C(22)–Ni(1)–P(1) 119.39(12), C(22)–Ni(1)–C(21) 41.48(16), C(21)–Ni(1)–P(2) 107.52(12), P(1)–Ni(1)–P(2) 91.72(5).

of *n*-butylamine. This yield was improved by using benzylamine (32%, entry 4). Additionally, with the use of benzylamine, a product derived from a dehydrogenation–transamination process was also produced (ESI, Fig. S23†).^{16b,34} The condensation products 5–7 were also produced (entries 1–4). Generally, α,β -unsaturated imines are prepared by 1,2-addition of an amine to the analogous α,β -unsaturated carbonyl compound. It is noteworthy that high amounts of saturated imine 7 were obtained (53%, entry 4). The formation of saturated imine 7 produced by this method has been relatively unexplored.^{21,24}

A complete conversion of the starting material with the use of cyclohexylamine and benzylamine was achieved (entries 3 and 4) but only with moderate selectivity. Therefore, we decided to investigate the effect of solvents and other reaction conditions in this tandem process and to extend the scope to other α,β -unsaturated ketones.

The effect of the solvent and amount of benzylamine were assessed; the main results for these experiments are summarized in Table 2. As shown, initial studies were carried out at 180 °C, 48 h, using 1 mol% of the catalytic precursor 2. All reactions produced the saturated imine 7 in low to high yields (5%–80%, entries 1–8) along with low yields of saturated ketone 4 (9%–32%, entries 1–8). Toluene was again a useful solvent for the hydrogenation and condensation of enone 1a; however, we found that decreasing the amount of benzylamine to 100 equivalents in toluene produced a low yield of saturated products (entry 1). When the amount of benzylamine was increased to 500 equivalents (entry 2), a better yield of saturated imine 7 was produced (68%, entry 2). Note that the catalytic conversion and yield of saturated products are enhanced with a more polar solvent such as ethanol (entry 5) to produce 7 in a good yield (80%, entry 5). Nevertheless, the yield of saturated product 7 decreases dramatically when increasing the amount of amine (22%, entry 6) probably due to coordination

of this amine to nickel.³⁵ Additionally, the use of alcohols as a hydrogen source for the reduction of α,β -unsaturated enones is well known¹¹ where they are oxidized to the corresponding aldehydes.^{7a} In these experiments, the crude was analyzed by ¹H NMR and GC-MS, acetaldehyde was not detected.

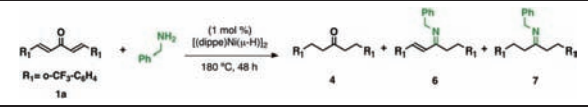
Thus, ethanol was chosen as the optimal solvent since the reaction in this solvent led to complete conversion in 48 h and exhibited an improved selectivity of 7 (80%, entry 5). Other solvents (e.g., THF, water, or neat benzylamine) proved to be less efficient in this reaction (entries 3, 4 and 8); under these conditions, products 4–7 were obtained in low yields.

We further investigated the formation of saturated products to understand the relative rates and selectivity of saturated ketone 4 vs. saturated imine 7 (Table 3). A simple reaction time monitoring proved to be useful for this purpose (Table 3, entries 1–3). Formation of the saturated ketone reached a maximum within 36 h (45%, entry 2); at this time, the saturated imine formation is low (17%, entry 2). At 48 h, the conversion of 1a was complete, but the yield of 4 was significantly reduced (14%, entry 3), while the yield of saturated imine 7 was increased to 80% (entry 3). Therefore, we propose that 1a was reduced first to produce 4 by benzylamine acting as a hydrogen source, and subsequently the condensation of 4 was carried out to yield the saturated imine 7.

With the optimized conditions in hand, we then assessed the use of other substituted α,β -enones having a variety of different substituents. α,β -Enones were prepared by the reported procedures^{1a–c} and selected NMR and GC-MS for each substrate are available in the ESI.†

The reactivity shown by these substrates in the transfer hydrogenation is summarized in Table 4. All of them achieve total conversion but with different selectivities. For instance, *o*-substituted derivatives exhibit a better yield in the transfer hydrogenation and condensation tandem processes to yield the saturated imine 7 with moderate to good yields (62%–91%) (entries 1, 3, 5–8, Table 4). The products resulting only from a

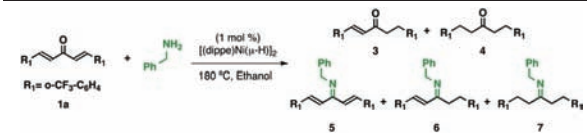
Table 2 Optimization of reaction conditions in reduction and condensation of enone 1a with benzylamine^a



Entry	Solvent	Equivalent amine	Conv. 1a ^d (%)	Yield ^b (%)		
				4	6	7
1	Toluene	100	14	9	—	5
2	Toluene	500	100	11	21	68
3	THF	500	100	—	—	33
4	Water	500	94	25	—	16
5	Ethanol	500	100	14	6	80
6	Ethanol	1000	100	13	10	22
7	Toluene	1000	100	32	15	53
8 ^c	Neat	10 000	100	—	8	29

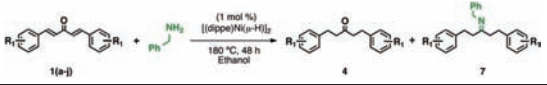
^a Reaction conditions: 1a (0.15 mmol), 2 (1 mg, 1.55×10^{-3} mmol), solvent (3 mL), 180 °C, 48 h. ^b All yields were measured by GC-MS. ^c Benzylamine (2 mL). ^d Complete conversion of 1a is calculated by summing up 4, 6, 7 and additional product 5 (α,β -unsaturated imine).

Table 3 Monitoring saturated product formation: effect of the time reaction^a



Entry	Time (h)	Conv. 1a (%)	Yield ^b (%)				
			3	4	5	6	7
1	24	97	15	37	19	5	21
2	36	100	—	45	26	12	17
3 ^c	48	100	—	14	—	6	80

^a Reaction conditions: 1a (0.15 mmol), benzylamine (0.77 mmol), 2 (1 mg, 1.55×10^{-3} mmol), ethanol (3 mL), 180 °C. ^b All yields were measured by GC-MS. ^c Mercury-drop test using the same reaction conditions resulted in no inhibition.

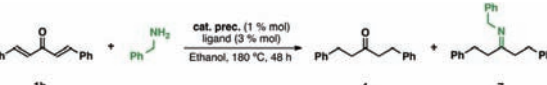
Table 4 Substrate scope for the transfer hydrogenation and condensation of enones^a


Entry	Substrate	R ₁	Conv. 1 ^c (%)	Yield ^b (%)	
				4	7
1	1a	<i>o</i> -CF ₃	100	14	80
2	1b	<i>p</i> -F	100	36	40
3	1c	<i>o</i> -F	100	32	68
4	1d	<i>p</i> -CF ₃	100	25	36
5	1e	<i>o</i> -CH ₃	100	38	62
6	1f	<i>o</i> -OCH ₃	100	36	64
7	1g	<i>o</i> -Br	100	21	78
8	1h	H	100	8	91
9	1i	<i>p</i> -CH ₃	100	51	48
10	1j	<i>p</i> -OCH ₃	100	90	10

^a Reaction conditions: **1a** (0.15 mmol), benzylamine (0.77 mmol), **2** (1 mg, 1.55×10^{-3} mmol), ethanol (3 mL), 180 °C, 48 h. ^b All yields were measured by GC-MS. ^c Complete conversion of **1(a-j)** is calculated by summing up **4**, **7** and additional product **5** (α,β -unsaturated imine).

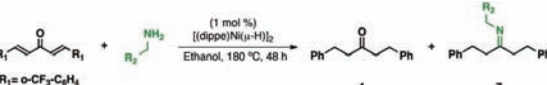
transfer hydrogenation process to yield the saturated ketones were particularly favored with enones bearing the electron-donating group (**1i** and **1j**) CH₃ and OCH₃ at the *para* position (entries 9 and 10). Note that the reaction of DBA (**1h**) with benzylamine and catalytic amounts of [(dippe)Ni(μ -H)]₂ yield the corresponding saturated imine **7** in high yield, 91%.

The effect of the ancillary ligand in the activity and selectivity of this tandem process was assessed (see Table 5). In general, the use of bidentate σ -donor ligands allowed one to selectively produce **7** (entries 1–4); however, the steric hindrance of the *tert*-butyl and cyclohexyl groups does not compete in terms of selectivity with isopropyl groups. Interest-

Table 5 Ancillary ligand screening^a


Entry	Catalytic precursor	Ligand (P–P)	Conv. 1h ^c (%)	Yield ^b (%)	
				4	7
1	[(dippe)Ni(μ -H)] ₂	None	100	9	91
2	[(dcype)Ni(μ -H)] ₂	None	100	45	55
3	[(dtbpe)Ni(μ -H)] ₂	None	100	27	63
4	[(dippe)NiCl ₂]	None	100	35	65
5	Ni(COD) ₂	dppe	100	34	51
6	Ni(COD) ₂	dippe	100	19	11
7	None	None	51	—	20

^a Reaction conditions: **1a** (0.15 mmol), benzylamine (0.77 mmol), Cat. Prec. (1 mol%), ligand (3 mol%), ethanol (3 mL), 180 °C, 48 h. ^b All yields were measured by GC-MS. ^c Complete conversion of **1h** is calculated by summing up **4**, **7** and additional product **5** (α,β -unsaturated imine).

Table 6 Scope of amines in transfer hydrogenation and condensation of **1a**^a


Entry	R ₂	Conv. 1a ^c (%)	Yield ^b (%)	
			4	7
1	C ₆ H ₅	100	14	80
2	<i>o</i> -OCH ₃ -C ₆ H ₄	100	24	76
3	<i>o</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄	100	45	54
4	<i>o</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄	100	13	86
5	<i>o</i> -F-C ₆ H ₄	100	43	57
6	<i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄	100	13	14
7	<i>p</i> -F-C ₆ H ₄	100	55	19
8	<i>p</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄	100	10	7

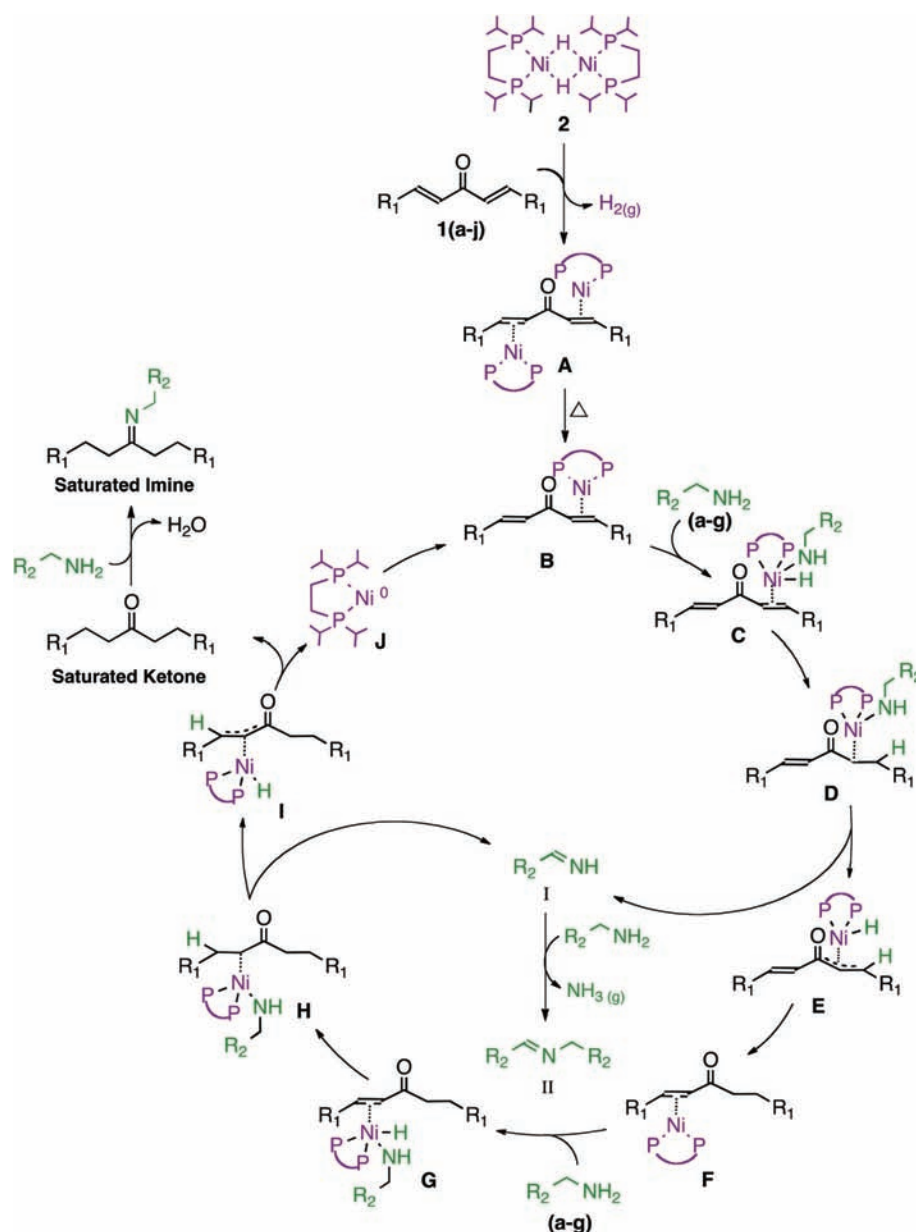
^a Reaction conditions: **1a** (0.15 mmol), benzylamine (0.77 mmol), **2** (1 mg, 1.55×10^{-3} mmol), ethanol (3 mL), 180 °C, 48 h. ^b All yields were measured by GC-MS. ^c Complete conversion of **1a** is calculated by summing up **4**, **7** and additional product **5** (the corresponding α,β -unsaturated imine).

ingly, when the reaction was carried out without a catalytic precursor, product **7** was produced in very poor yield and with low conversion of the starting material (entry 7). Thus, a tandem hydrogenation and condensation of α,β -enone **1h** with benzylamine was successfully achieved with [(dippe)Ni(μ -H)]₂.

Since benzylamines turned out to be the useful reagents in the transfer hydrogenation (Table 1), we decided to use a variety of mono-substituted benzylamines including electron-donating and electron-withdrawing groups using the optimized reaction conditions (500 equiv. of amine, 100 equiv. of **1a**, and 1 mol% of **2** in ethanol at 180 °C). The main results are summarized in Table 6. As expected, benzylamine produced **7** in good yield (80%, entry 1). Using *ortho*-substituted benzylamines (entries 2–5), the reaction afforded the desired products **4** and **7** with high yields (54%–86%). Unfortunately, the use of *para*-substituted benzylamines (entries 6–8) gave poor product selectivity. A mechanistic proposal for this process is presented in the ESI.†

2.3. Catalytic proposal

A mechanistic proposal for this tandem process is illustrated in Scheme 3, to explain the initial transfer hydrogenation of α,β -enones to the corresponding saturated ketones and subsequent condensation with primary benzylamines, we propose an initial step reacting the corresponding dienones **1(a-j)** with **2** to yield the complex **A**. The dinuclear complex **A** can be converted to the active catalyst **B** by heating *via* the sequence shown in Scheme 2, followed by the oxidative addition of benzylamines (**a-j**) and hydride transfer to the nickel complex **B** to give an intermediate **C**. Then a hydride addition to the β -position produces species **D**. The nickel complex **D** undergoes β -hydride elimination to produce imine formation (**I**) and enolization to yield **E**. It is known that, an amine, once



Scheme 3 Proposed catalytic cycle.

oxidized to the imine by hydrogen transfer, reacts with another equivalent of the substrate amine obtaining a transamination product with the liberation of ammonia.³⁴ The resulting Ni-enolate E underwent hydride addition to the α -position in α,β -unsaturated ketones and followed by a reductive elimination to give the corresponding nickel-enone complex F. The secondary transfer hydrogenation occurs in the same way as the initial steps C to E followed by a reductive elimination to give a saturated ketone. The 1,2-addition of

benzylamines to saturated ketones gave the corresponding saturated imines.

3. Conclusion

We have demonstrated that $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})_2]$ (2) is an effective catalytic precursor for the transfer hydrogenation of α,β -unsaturated ketones using benzylamines as hydrogen donors to

afford saturated ketones in low to moderate yields. Furthermore, the 1,2-addition of benzylamines to the produced saturated ketones allowed the formation of saturated imines in good to excellent yields in a tandem process. These features, along with the tolerance to a variety of *ortho* and *para* substituents in aromatic enones and benzylamines, extends the scope of the current method to the synthesis of saturated imines.

4. Experimental section

Unless otherwise mentioned, all manipulations were performed using the standard Schlenk techniques in an inert-gas/vacuum double manifold or under an argon atmosphere (Praxair 99.998) in an MBraun glovebox (<1 ppm H₂O and O₂). All liquid reagents were purchased as reagent grade and were degassed before use. The α,β -unsaturated ketones **1h–1j** were purchased from Aldrich and were stored in a glovebox for their further use. Compounds **1a–1g** were prepared by an aldol condensation, following the method of Masuda *et al.*^{1a} The nickel(II) complexes, [(P–P)Ni(μ -H)]₂ (P–P = chelating phosphine ligand), were prepared from an *n*-hexane slurry of [(P–P)NiCl₂]^{36a} using super-hydride (LiHBET₃), according to the reported procedure.^{36b} The solvents were dried using standard techniques and stored in the glovebox before use. Deuterated solvents were purchased from Cambridge Isotope Laboratories and were stored under 4 Å molecular sieves for 24 h before use. NMR spectra were recorded at room temperature on a 300 MHz Varian Unity spectrometer unless otherwise mentioned. ¹H NMR spectra (δ parts per million) are reported relative to the residual protio-solvent. ¹³C{¹H} spectra give the characteristic carbon signal of each solvent. ³¹P{¹H} NMR chemical shifts (δ parts per million) are reported relative to external 85% H₃PO₄. ¹⁹F NMR chemical shifts (δ parts per million) are reported relative to external trifluoroacetic acid. Coupling constants (*J* values) are given in Hz. GC-MS determinations were performed using an Agilent Technologies G3171A equipped with a column: 5% phenylmethylsilicone, 30 m \times 25 mm \times 25 μ m. ¹H and ¹³C{¹H} NMR spectra of the reduction products were obtained in CDCl₃. An Oxford Diffraction Gemini “A” diffractometer with a CCD area detector ($\lambda_{\text{Mo K}\alpha}$ = 0.71073 Å) was used for X-ray structure determination. Catalytic experiments were carried out in a 100 mL stainless steel Parr, T315SS reactor. Elemental analyses (EAs) were also performed by USAI-UNAM using a PerkinElmer microanalyzer 2400. EAs of pure compounds showed variable inconsistencies due to their high oxygen sensitivity and were not reported; however, all of them display satisfactory MS-EI⁺. Mass spectrometry determinations (MS-EI⁺) of pure compounds were performed with USAI-UNAM using a Thermo-Electron DFS.

4.1. Preparation of [(dippe)Ni]₂(η^2 -C _{α} C _{β} -C₁₉H₁₂F₆O) (2a)

The reaction of C₁₉H₁₂F₆O = 1,5-bis(2-(trifluoromethyl)phenyl)penta-1,4-dien-3-one **1a** (0.081 mmol, 0.030 g) with [(dippe)Ni(μ -H)]₂ **2** (0.081 mmol, 0.0521 g) in THF-*d*₈ (1 mL) yielded the dinuclear Ni(0) complex [(dippe)Ni]₂(η^2 -C _{α} C _{β} -C₁₉H₁₂F₆O)

(**2a**). Immediate effervescence due to the reductive elimination of H₂ was observed during mixing. The resulting solution was analyzed by NMR spectroscopy: ¹H NMR (300 MHz, THF-*d*₈, r.t.): δ = 7.36 (d, *J*_{H–H} = 9 Hz, H(**f**), H(**f'**), aromatic), 7.22 (d, *J*_{H–H} = 9 Hz, H(**e**), H(**e'**), aromatic), 7.12 (t, *J*_{H–H} = 9 Hz, H(**d**), H(**d'**), aromatic), 6.87 (t, *J*_{H–H} = 9 Hz, H(**e**), H(**e'**), aromatic), 4.44 (m, *J*_{H–P} = 6 Hz, H(**b**), H(**b'**), CH-olefinic), 4.31 (m, *J*_{H–P} = 6 Hz, H(**a**), H(**a'**), CH-olefinic), 2.5–0.5 (m, iPr CH, CH₂, CH₃). ³¹P{¹H} NMR (121.32 MHz, THF-*d*₈, r.t.): δ = 74.0 (dd, *J*_{P–P} = 51 Hz, *J*_{C–P} = 7.27 Hz), 69.0 (dd, *J*_{P–P} = 51 Hz, *J*_{C–P} = 7.27 Hz). ¹³C{¹H} NMR (75.36 MHz, THF-*d*₈, r.t.): δ = 193.4 (s, C(**a**), C=O), 150.4 (s, C(**d**), C(**d'**), C-aromatic), 132.5 (s, C(**f**), C(**f'**), CH-aromatic), 132.2 (s, C(**g**), C(**g'**), CH-aromatic), 131.3 (s, C(**e**), C(**e'**), CH-aromatic), 120.8 (t, *J*_{C–F} = 30.89 Hz, C(**i**), C(**i'**), C-aromatic), 150.4 (quadruplet, *J*_{C–F} = 5.27 Hz, C(**h**), C(**h'**), CH-aromatic), 115.76 (t, *J*_{C–F} = 274.3 Hz, C(**j**), C(**j'**), CF₃-aromatic), 62.4 (d, *J*_{C–P} = 15 Hz, C(**c**), C(**c'**), CH-olefinic), 44.6 (d, *J*_{C–P} = 15 Hz, C(**b**), C(**b'**), CH-olefinic), 30.0–17.0 (m, iPr, CH, CH₂, CH₃). ¹⁹F NMR (282 MHz, THF-*d*₈, r.t.): δ = –60.2 (s, F(**a**), CF₃-aromatic) [MS-EI⁺, *m/z* (%) 1011 (15%)]. Suitable crystals for single-crystal X-ray studies for compound **2a** were grown from a concentrated solution in THF-*d*₈ at –30 °C.

4.2. Preparation of [(dippe)Ni]₂(η^2 -C _{α} C _{β} -C₁₇H₁₂F₂O) (2b)

Similar to the preparation of compound **2a** (*vide supra*), the reaction between C₁₇H₁₂F₂O = 1,5-bis(4-fluorophenyl)penta-1,4-dien-3-one **1b** (0.199 mmol, 0.054 g) and [(dippe)Ni(μ -H)]₂ **2** (0.199 mmol, 0.0128 g) in THF-*d*₈ (1 mL) yielded the dinuclear Ni(0) complex [(dippe)Ni]₂(η^2 -C _{α} C _{β} -C₁₇H₁₂F₂O) (**2b**). Immediate effervescence due to the reductive elimination of H₂ was observed during mixing. The resulting solution was analyzed by NMR spectroscopy: (300 MHz, THF-*d*₈, r.t.): δ = 7.10 (t, *J*_{H–H} = 6 Hz, H(**c**), H(**c'**), aromatic), 6.75 (t, *J*_{H–H} = 9 Hz, H(**d**), H(**d'**), aromatic), 4.41 (d, *J*_{H–P} = 12 Hz, H(**b**), H(**b'**), CH-olefinic), 4.30 (d, *J*_{H–P} = 15 Hz, H(**a**), H(**a'**), CH-olefinic), 2.4–0.1 (m, iPr CH, CH₂, CH₃). ³¹P{¹H} NMR (121.32 MHz, THF-*d*₈, r.t.): δ = 72.6 (dd, *J*_{P–P} = 57 Hz, *J*_{C–P} = 8.49 Hz), 71.2 (dd, *J*_{P–P} = 57 Hz, *J*_{C–P} = 8.49 Hz). ¹³C{¹H} NMR (75.36 MHz, THF-*d*₈, r.t.): δ = 190.56 (s, C(**a**), ¹³C=O), 146.46 (s, C(**g**), C-aromatic), 130.88 (s, C(**d**), C(**d'**), CH-aromatic), 126.22 (s, C(**e**), C(**e'**), CH-aromatic), 115.53 (s, C(**f**), C(**f'**), CH-aromatic), 60.66 (d, *J*_{C–P} = 12.8 Hz, C(**c**), C(**c'**), CH-olefinic), 49.18 (d, *J*_{C–P} = 20.34 Hz, C(**b**), C(**b'**), CH-olefinic), 30.0–15.0 (m, iPr, CH, CH₂, CH₃). ¹⁹F NMR (282 MHz, THF-*d*₈, r.t.): δ = –124.28 (s, F(**a**), F-aromatic) [MS-EI⁺, *m/z* (%) 911 (10%)]. Slow evaporation of THF-*d*₈ at –26 °C in a drybox allowed the crystallization of the pure product.

4.3. Preparation [(dippe)Ni(η^2 -C _{α} C _{β} -C₁₉H₁₂F₆O) (3a)

The reaction of C₁₉H₁₂F₆O = 1,5-bis(2-(trifluoromethyl)phenyl)penta-1,4-dien-3-one **1a** (0.081 mmol, 0.030 g) with [(dippe)Ni(μ -H)]₂ **2** (0.0405 mmol, 0.0261 g) in THF-*d*₈ (1 mL) yielded the mononuclear Ni(0) complex [(dippe)Ni](η^2 -C _{α} C _{β} -C₁₉H₁₂F₆O) (**2b**). Immediate effervescence due to the reductive elimination of H₂ was observed during mixing. The resulting solution was analyzed by NMR spectroscopy: (300 MHz, THF-*d*₈, r.t.): δ = 7.65 (d, *J*_{H–H} = 6 Hz, H(**f**), H(**f'**), aromatic), 7.57 (d, *J*_{H–H} =

6 Hz, H(c), H(c'), aromatic), 7.42 (t, $J_{H-H} = 9$ Hz, H(d), H(d'), aromatic), 7.26 (t, $J_{H-H} = 9$ Hz, H(e), H(e'), aromatic), 6.13 (d, $J_{H-P} = 15$ Hz, H(b), H(b'), CH-olefinic), 5.71 (d, $J_{H-P} = 12$ Hz, H(a), H(a'), CH-olefinic), 2.5–0.1 (m, iPr CH, CH₂, CH₃). ³¹P{¹H} NMR (121.32 MHz, Tol-*d*₈, r.t.): $\delta = 75.0$ (d, $J_{P-P} = 39$ Hz), 73.5 (d, $J_{P-P} = 39$ Hz). [MS-EI⁺, *m/z* (%) 690 (10%)]. Crystals of **3a** were obtained from Tol-*d*₈ at –26 °C in a drybox and allowed the crystallization of the pure product.

4.4. Preparation [(dippe)Ni(η^2 -C_ωC_β-C₁₇H₁₂F₂O)] (**3b**)

Similar to the preparation of compound **2b** (*vide supra*), the reaction between C₁₇H₁₂F₂O = 1,5-bis(4-fluorophenyl)penta-1,4-dien-3-one **1b** (0.199 mmol, 0.054 g) and [(dippe)Ni(μ -H)]₂ **2** (0.199 mmol, 0.0128 g) in THF-*d*₈ (1 mL) yielded the mononuclear Ni(0) complex [(dippe)Ni(η^2 -C_ωC_β-C₁₇H₁₂F₂O)] (**3b**). Immediate effervescence due to the reductive elimination of H₂ was observed during mixing. The resulting solution was analyzed by NMR spectroscopy: (300 MHz, THF-*d*₈, r.t.): $\delta = 7.41$ (t, $J_{H-H} = 6$ Hz, H(c), H(c'), aromatic), 6.96 (t, $J_{H-H} = 9$ Hz, H(d), H(d'), aromatic), 5.91 (d, $J_{H-P} = 12$ Hz, H(b), H(b'), CH-olefinic), 5.70 (d, $J_{H-P} = 15$ Hz, H(a), H(a'), CH-olefinic), 2.3–0.1 (m, iPr CH, CH₂, CH₃). ³¹P{¹H} NMR (121.32 MHz, THF-*d*₈, r.t.): $\delta = 76.2$ (d, $J_{P-P} = 41$ Hz), 73.5 (d, $J_{P-P} = 41$ Hz). [MS-EI⁺, *m/z* (%) 591 (40%)].

4.5. Preparation of 1,5-bis(2-(trifluoromethyl)phenyl)penta-1,4-dien-3-one

The reaction of C₁₉H₁₂F₆O = 1,5-bis(2-(trifluoromethyl)phenyl)penta-1,4-dien-3-one **1a** (0.15 mmol, 0.057 g), C₇H₉N = benzylamine (0.77 mmol, 0.082 g) and [(dippe)Ni(μ -H)]₂ (0.0015 mmol, 0.001 g) in ethanol (0.3 mL) was prepared in a drybox. The resulting mixture (yellow solution) was stirred at 180 °C for 2 days (entry 5, Table 2). The product (yellow oil) was purified in silica gel TLC (10% hexane in THF) to give 1,5-bis(2-(trifluoromethyl)phenyl)penta-1,4-dien-3-one **4**. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.51$ (d, $J_{H-H} = 9$ Hz, H(f), H(f'), aromatics), 7.36 (t, $J_{H-H} = 9$ Hz, H(d), H(d'), aromatic), 7.20–7.14 (m, $J_{H-H} = 9$ Hz, H(c), H(c'), H(e), H(e'), aromatic), 2.99 (t, $J_{H-H} = 9$ Hz, H(b), H(b'), CH-olefinic), 2.62 (t, $J_{H-H} = 9$ Hz, H(a), H(a'), CH-olefinic). ¹³C{¹H} NMR (75.36 MHz, THF-*d*₈, r.t.): $\delta = 208.1$ (s, C(a), ¹³C=O), 139.98 (s, C(d), C-aromatic), 132.19 (s, C(f), C(f'), CH-aromatic), 131.42 (s, C(e), C(e'), CH-aromatic), 128.54 (t, $J_{C-F} = 29.4$ Hz C(i), C(i'), CH-aromatic), 126.60 (s, C(g), C(g'), CH-aromatic), 126.40 (quadruplet, $J_{C-F} = 5.27$ Hz C(h), C(h'), CH-aromatic), 122.98 (t, $J_{C-F} = 273.5$ Hz C(j), C(j'), CF₃-aromatic), 44.66 (s, C(b), C(b'), CH-penta-3-one), 26.91 (s, C(a), C(a'), CH-penta-3-one). ¹⁹F NMR (282 MHz, THF-*d*₈, r.t.): $\delta = -59.7$ (s, F(a), CF₃-aromatic).

4.6. Catalytic transfer hydrogenation

All reactions were performed in a 150 mL Schlenk flask fitted with a Rotaflo valve, typically charged with [(dippe)Ni(μ -H)]₂ (1 mg, 1.55×10^{-3} mmol), and the corresponding α,β -unsaturated ketone: C₁₉H₁₂F₆O = 1,5-bis(2-(trifluoromethyl)phenyl)penta-1,4-dien-3-one **1a** (57.35 mg, 0.155 mmol), benzylamine (a) (82.5 mg, 0.77 mmol), dissolved in ethanol (3 mL). The resulting mixtures were heated with vigorous stirring at 180 °C

for durations indicated in Table 3. After that duration, the Schlenk flask was opened in a well-vented hood prior to the workup. Orange or yellow colored solutions were formed. These were filtered over Celite and then analyzed by CG-MS.

4.7. Mercury drop test

Following the procedure described in section 2.2, Table 3, entry 3, the same reaction was carried out, and one drop of elemental Hg was added to the reaction mixture. At the end of each run, the corresponding solution was filtered over Celite and analyzed by CG-MS.

4.8. X-ray structure determination

The crystals for compounds **2a–2b** and **3a** were first cryoprotected using Paratone-N and mounted on glass fibers; then, the crystals were immediately cooled at 130 K using a Cryojet cryostream (Oxford Cryosystems device). Diffraction data were collected on an Oxford Diffraction Gemini diffractometer with a CCD-Atlas area detector using a radiation source graphite monochromator, $\lambda_{Mo K\alpha} = 0.71073$ Å. CrysAlisPro and CrysAlis RED software packages^{37a} were used for data collection and data integration. The double pass method of scanning was used to exclude any noise. The collected frames were integrated by using an orientation matrix determined by using analytical numeric absorption correction^{37b} using a multifaceted crystal model based on expressions upon the Laue symmetry using equivalent reflections.

Structure solution and refinement were carried out with the program(s) SHELXS-2013 and SHELXL-2013;^{37c} for molecular graphics, the program ORTEP-3 for Windows^{37d} was used, and to prepare the material for publication, the software WinGX was used.^{37e} Full-matrix least-squares refinement was carried out by minimizing $(F_o^2 - F_c^2)^2$. All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. H positions were refined as riding on their parent atoms with C–H = 0.95–1.00 Å and $U_{iso}(H) = 1.2U_{eq}(C)$ for aromatic, methylene and methyne groups, and $1.5U_{eq}(C)$ for the methyl group. Crystal data and experimental details of the structural determination are listed in the ESI (see Tables S1–S9†).

The crystallographic data for the structures reported in this paper have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre as supplementary publication no. CCDC 1407778–1407780.

Acknowledgements

We thank CONACyT (0178265) and PAPIIT-DGAPA-UNAM (IN-201010) for their financial support to this work. N.C.-B. thanks CONACyT for a graduate studies grant. Also, we thank Dr Alma Arévalo for her technical support.

References

- (a) T. Masuda, A. Jitoe, J. Isobe, N. Nakatani and S. Yonemori, *Phytochemistry*, 1993, **32**, 1557; (b) Ch. Zhao,

- Y. Cai, X. He, J. Li, L. Zhang, J. Wu, Y. Zhao, S. Yang, X. Li, W. Li and G. Liang, *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, **45**, 5773; (c) I. Paterová, E. Vyskočilová and L. Červený, *Top. Catal.*, 2012, **55**, 873; (d) N. Naik, H. V. Kumar and S. Swetha, *Bulg. Chem. Commun.*, 2011, **43**, 460; (e) S. S. Sardjiman, M. S. Reksোধadiprodjo, L. Hakim, H. van der Goot and H. Timmerman, *Eur. J. Med. Chem.*, 1997, **32**, 625.
- 2 (a) C. Balzarek and S. Sturm, *Ger. Pat.*, DE 102005026793 B3, 2007; (b) A. V. Cheprakov and M. A. Filatov, *Russ. Pat.*, RU 2293720 C1, 2007; (c) N. B. Narasimhulu, M. E. Sorenson and D. Dawn, *US Pat.*, US 20050288533 A1, 2005; (d) C. Fuganti and G. Zucchi, *J. Mol. Catal. B: Enzym.*, 1998, **4**, 289; (e) E.-B. Goh, E. E. Baidoo, J. D. Keasling and H. R. Beller, *Appl. Environ. Microbiol.*, 2012, **78**(1), 70.
- 3 For typical hydrogenations of α,β -unsaturated carbonyl compounds to allylic alcohols: (a) T. Mizugaki, Y. Kanayama, K. Ebitani and K. Kaneda, *J. Org. Chem.*, 1998, **63**, 2378; (b) T. Nakano, S. Umamo, Y. Kino, Y. Ishii and M. Ogawa, *J. Org. Chem.*, 1998, **53**(16), 3752; (c) A. A. Dos Santos, P. Castelani, B. K. Bassora, J. C. Fogo Junior, C. E. Costa and J. V. Comasseto, *Tetrahedron*, 2005, **61**, 9173; (d) C. Bianchini, E. Farnetti, M. Graziani, G. Nardin, A. Vacca and F. Zanibini, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 9190; (e) V. Coulter, *Advanced Organic Chemistry*, Global Media, USA, 1st edn, 2009, p. 248.
- 4 (a) P. G. Andersson and I. J. Munslow, *Modern Reduction Methods*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., 2008; (b) B. W. Trost, *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon Press, Oxford, 1991, p. 551.
- 5 (a) D. Monguchi, C. Beemelmans, D. Hashizume, Y. Hamashima and M. Sodeoka, *J. Organomet. Chem.*, 2008, **693**, 867; (b) M. S. Ide, B. Hao, M. Neurock and R. J. Davis, *ACS Catal.*, 2012, **2**, 671; (c) M. Mohamadi, D. Setamdideh and B. Khezri, *Org. Chem. Int.*, 2013, **1275585**, 1; (d) H. Rojas, G. Díaz, J. J. Martínez, C. Castañeda, A. Gómez-Cortés and J. Arenas-Alatorre, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 2012, **363–364**, 122; (e) A. T. Russo, K. L. Amezcua, V. A. Huynh, Z. M. Rousslang and D. B. Cordes, *Tetrahedron Lett.*, 2011, **52**, 6823–6826.
- 6 Recent examples: (a) M. Sugiura, R. Kinoshita and M. Nakajima, *Org. Lett.*, 2014, **16**, 5172; (b) J. Ito, K. Fujii and H. Nishiyama, *Chem. – Eur. J.*, 2013, **19**, 601; (c) S. Kobayashi, P. Xu, T. Endo, M. Ueno and T. Kitanosono, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2012, **51**, 12763; (d) R. Tato, R. Riveiros, J. Pérez and L. A. Sarandeses, *Tetrahedron*, 2012, **68**, 1606; (e) K. Kwon, D. Lee and Ch. Yi, *Organometallics*, 2012, **31**, 495.
- 7 (a) N. Castellanos-Blanco, M. Flores-Alamo and J. J. García, *Organometallics*, 2012, **31**, 680; (b) Z. Fang, Y. Ning, P. Mi and X. Bi, *Org. Lett.*, 2014, **16**, 1522; (c) X. Shen, Ch. Ni and J. Hu, *Helv. Chim. Acta*, 2012, **95**, 2043.
- 8 (a) A. Bonet, H. Gulyás, I. O. Koshevoy, F. Estevan, M. Sanaú, M. A. Ubeda and E. Fernández, *Chem. – Eur. J.*, 2010, **16**, 6382; (b) G. A. Molander and S. A. McKee, *Org. Lett.*, 2011, **13**(17), 4684; (c) K. Toribatake, L. Zhou, A. Tsuruta and H. Nishiyama, *Tetrahedron*, 2013, **69**, 3551; (d) L. Zhao, Y. Ma, W. Duan, F. He, J. Chen and Ch. Song, *Org. Lett.*, 2012, **14**(22), 5780; (e) L. Mantilli and C. Mazet, *ChemCatChem*, 2010, **2**, 501; (f) H. Chea, H.-S. Sim and J. Yun, *Bull. Korean Chem. Soc.*, 2010, **31**, 551.
- 9 (a) O. Lifchits, M. Mahlau, C. M. Reisinger, A. Lee, C. Farès, I. Polyak, G. Gopakumar, W. Thiel and B. List, *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, **135**, 6677; (b) Y. Chu, X. Liu, W. Li, X. Hu, L. Lin and X. Feng, *Chem. Sci.*, 2012, **3**, 1996; (c) E. A. Prasetyanto, N. H. Khan, H.-U. Seo and S.-E. Park, *Top. Catal.*, 2010, **53**, 1381; (d) H. Matsui, S. Ando and T. Kurata, *J. Jpn. Pet. Inst.*, 2010, **53**, 246.
- 10 (a) S. R. Roy, S. Ch. Sau and S. K. Mandal, *J. Org. Chem.*, 2014, **79**, 9150; (b) M. Sugiura, N. Sato, S. Kotani and M. Nakajima, *Chem. Commun.*, 2008, 4309.
- 11 (a) A. Azua and E. Peris, *Organometallics*, 2011, **30**, 5532; (b) S.-j. Chen, G.-p. Lu and C. Cai, *RSC Adv.*, 2015, **5**, 13208; (c) S. Sakaguchi, T. Yamaga and Y. Ishii, *J. Org. Chem.*, 2001, **66**, 4710; (d) B. Ding, Z. Zhang, Y. Liu, M. Sugiya, T. Imamoto and W. Zhang, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 3690.
- 12 (a) W. Li and X.-F. Wu, *Eur. J. Org. Chem.*, 2015, 331; (b) H. Otsuka, E. Shirakawa and T. Hayashi, *Chem. Commun.*, 2007, 1819.
- 13 A. Heydari, A. Arefi and M. Esfandyari, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 2007, **274**, 169.
- 14 (a) N. J. A. Martin and B. List, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 13368; (b) Q. Liu, J. Li, X. Shen, R.-G. Xing, J. Yang, Z. Liu and B. Zhou, *Tetrahedron Lett.*, 2009, **50**, 1026; (c) J. W. Yang, M. T. Hechavarría-Fonseca and B. List, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2004, **43**, 6660; (d) S. G. Ouellet, A. M. Walji and D. W. C. Macmillan, *Acc. Chem. Res.*, 2007, **40**, 1327.
- 15 Reduction of ketones with amines: (a) S. Kotani, K. Osaka, M. Sugiura and M. Nakajima, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 3968; (b) W. N. O. Wylie, A. J. Lough and R. H. Morris, *Organometallics*, 2012, **31**, 2152.
- 16 Amines as hydrogen donors: (a) T. Nishiguchi, K. Tachi and K. Fukuzumi, *J. Org. Chem.*, 1975, **40**, 237; (b) A. Reyes-Sánchez, F. Cañavera-Buelvas, R. Barrios-Francisco, O. L. Cifuentes-Vaca, M. Flores-Alamo and J. J. García, *Organometallics*, 2011, **30**, 3340; (c) A. Clerici, N. Pastori and O. Porta, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 1825.
- 17 (a) K. Takeda, Y. Ohnishi and T. Koizumi, *Org. Lett.*, 1999, **1**, 237; (b) M. Majewski and D. M. Gleave, *J. Org. Chem.*, 1994, **470**, 1.
- 18 H. Chikashita and K. Itoh, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1986, **59**, 1747.
- 19 C. Zhu and T. Akiyama, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 4180.
- 20 X. Zhou, X. Li, W. Zhang and J. Chen, *Tetrahedron Lett.*, 2014, **55**, 5137.
- 21 (a) A. D. Calow, A. S. Batsanov, E. Fernández, C. Solé and A. Whiting, *Chem. Commun.*, 2012, **48**, 11401; (b) Q. Kang and Y. Zhang, *Org. Biomol. Chem.*, 2011, **9**, 6715; (c) A. Kolarovic, D. Berkes, P. Baran and F. Povazanec, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 2579; (d) C. W. Ong, C. M. Chen, L. H. Wang and J. J. Jan, *J. Org. Chem.*, 1998, **63**, 9131;

- (e) K. Banert, K. Fink, M. Hagerdorn and F. Richter, *ARKIVOC*, 2012, 379; (f) S. Patai, *The Chemistry of the Carbon-nitrogen Double Bond*, Interscience Publishers, a division of John Wiley & Sons, New York, 1970, p. 63.
- 22 For typical condensation of amines with saturated carbonyl compounds to obtain imines: (a) H. Cheng, X. Hu, K. D. Jerome, M. Obukowicz, L. Olson, P. Rucker and R. K. Webber, *US Pat*, 20100286214, 2010; (b) A. Essawy, M. M. Habashy and M. M. Hamad, *Egypt. J. Chem.*, 1981, **23**, 347; (c) R. Gleiter, K. Gerhard and L. Michael, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1986, **98**, 1019; (d) C. Chia-Chung and Y. Shou-Jen, *The Friedländer Synthesis of Quinolines. Organic Reactions.*, John Wiley & Sons, New York, 2005, p. 37.
- 23 (a) C. C. Silveira, A. S. Vieira, A. L. Braga and D. Russowsky, *Tetrahedron*, 2006, **61**, 9312; (b) M. P. Doyle, W. H. Hu and D. J. Timmons, *Org. Lett.*, 2001, **3**, 3741.
- 24 J. Ishiyama, S. Maeda, K. Takahashi, Y. Senda and S. Imaizumi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1987, **60**, 1721.
- 25 (a) J.-X. Chen, J. F. Daeuble, D. M. Brestensky and J. M. Stryker, *Tetrahedron*, 2000, **56**, 2153; (b) N. Ravasio, M. Anteroni, M. Gargano and P. Mastrorilli, *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 3529.
- 26 S.-M. Lu and C. Bolm, *Chem. – Eur. J.*, 2008, **14**, 7513.
- 27 (a) M. Nasrollahzadeh, *New J. Chem.*, 2014, **38**, 5544; (b) S. Tuokko and P. M. Pihko, *Org. Process Res. Dev.*, 2014, **18**, 1740; (c) A. Changotra, R. Gupta and S. Paul, *Pharma Chem.*, 2014, **6**, 385.
- 28 (a) T. Ohshima, H. Tadaoka and K. Hori, *Chem. – Eur. J.*, 2008, **14**, 2060; (b) C. J. Taylor and C. Jaekel, *Adv. Synth. Catal.*, 2008, **350**, 2708; (c) J. H. Tonder, C. Marais, D. J. Cole-Hamilton and B. Bezuidenhoudt, *Synthesis*, 2010, 421.
- 29 (a) S. Naskar and M. Bhattacharjee, *Tetrahedron Lett.*, 2007, **48**, 465; (b) X. Chen, H. Zhou, K. Zhang, J. Li and H. Huang, *Org. Lett.*, 2014, **16**, 3912; (c) K. Huang, Z.-H. Guan and X. Zhang, *Tetrahedron Lett.*, 2014, **55**, 1686; (d) V. Bizet, X. Pannecoucke, J.-L. Renaud and D. Cahard, *Adv. Synth. Catal.*, 2013, **355**, 1394; (e) K.-H. Kwon, D. W. Lee and C. S. Yi, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2011, **50**, 1692.
- 30 (a) M. Bandarenko and V. Z. Kovalenko, *Z. Naturforsch.*, 2014, **69**, 885; (b) P. Sharma and J. M. Khurana, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 2004, **3**, 550; (c) F. Alonso, P. Riente, J. A. Sirvent and M. Yus, *Appl. Catal., A*, 2010, **378**, 42; (d) R. Rodiansono, T. Hara, N. Ichikuni and S. Shimazu, *Chem. Lett.*, 2012, **41**, 746; (e) M. D. Le Page and B. R. James, *Chem. Commun.*, 2000, 1647.
- 31 (a) O. V. Larionov and E. J. Corey, *Org. Lett.*, 2009, **12**, 300; (b) V. Pace, L. Castoldi, P. hoyos, J. V. Sinisterra, M. Pregolato and J. M. Sánchez-Montero, *Tetrahedron*, 2011, **67**, 2670; (c) A. Streitwieser and E. Kosower, *Introduction to Organic Chemistry*, MacMillan Publishing Company, New York, 1992.
- 32 (a) W. A. Herrmann, W. R. Thiel, C. Brossmer, K. Ofele, T. Priermeier and W. Scherer, *J. Organomet. Chem.*, 1993, **461**, 51.
- 33 M. B. Smith and J. March, *March's Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms, and Structure*, Wiley, New York, 6rd edn, 2007.
- 34 G. E. Dobreiner and R. Crabtree, *Chem. Rev.*, 2010, **110**, 681.
- 35 J. Campora, I. Matas, P. Palma, E. Álvarez, C. Graiff and A. Tiripicchio, *Organometallics*, 2007, **26**, 3840.
- 36 (a) C. Scott, C. krüger and P. Betz, *Organomet. Chem.*, 1990, **387**, 113; (b) D. A. Vivic and W. D. Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, **119**, 10855.
- 37 (a) *Oxford Diffraction CrysAlis CCD and CrysAlis RED*, Oxford Diffraction Ltd, Abingdon, England, 2010; (b) C. Clark and J. S. Ried, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, 1995, **51**, 887; (c) G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, 2008, **64**, 112–122; (d) L. J. J. Farrugia, *Appl. Crystallogr.*, 1997, **30**, 565; (e) L. J. J. Farrugia, *Appl. Crystallogr.*, 1999, **32**, 837.



Cite this: *Dalton Trans.*, 2016, **45**, 13604

Nickel-catalyzed transfer hydrogenation of ketones using ethanol as a solvent and a hydrogen donor†

Nahury Castellanos-Blanco, Alma Arévalo and Juventino J. García*

We report a nickel(0)-catalyzed direct transfer hydrogenation (TH) of a variety of alkyl-aryl, diaryl, and aliphatic ketones with ethanol. This protocol implies a reaction in which a primary alcohol serves as a hydrogen atom source and solvent in a one-pot reaction without any added base. The catalytic activity of the nickel complex [(dcype)Ni(COD)] (**e**) (dcype: 1,2-bis(dicyclohexyl-phosphine)ethane, COD: 1,5-cyclooctadiene), towards transfer hydrogenation (TH) of carbonyl compounds using ethanol as the hydrogen donor was assessed using a broad scope of ketones, giving excellent results (up to 99% yield) compared to other homogeneous phosphine–nickel catalysts. Control experiments and a mercury poisoning experiment support a homogeneous catalytic system; the yield of the secondary alcohols formed in the TH reaction was monitored by gas chromatography (GC) and NMR spectroscopy.

Received 10th July 2016,
Accepted 1st August 2016
DOI: 10.1039/c6dt02725c

www.rsc.org/dalton

1. Introduction

The catalytic transfer hydrogenation (TH) of ketones is currently recognized as one of the most valuable synthetic methods for obtaining a number of value-added products including alcohols, due to its operational simplicity, easy access to hydrogen sources, lower cost, and safety.¹ Regularly, the catalysts used for the transfer hydrogenation of ketones are based on Ru,² Rh,³ Ir,⁴ Fe,⁵ and Co,⁶ exhibiting very good activity and selectivity under low to higher temperatures (generally 20–150 °C).

Ruthenium and rhodium compounds with N-heterocyclic carbenes (NHCs) have been widely used as catalysts in the transfer hydrogenation process of carbonyl compounds.^{2b,3d,6d} Albrecht *et al.* reported the first rhodium(III) complexes bound to C4-coordinating N-heterocyclic dicarbenes.^{2d} The exceptionally strong donor ability of carbenes in such a C4-coordination mode increases the catalytic activity of the rhodium center and allows for efficient TH of benzophenone in 2 h using iPrOH/KOH and 1 mol% catalyst loading. Recently, Ding *et al.* found that the phosphine bis-benzothienyl iridium(III) complex can be used in the hydrogenation of acetophenone.^{3a} A secondary alcohol was obtained by using 2 mol% of the catalyst, *t*BuOK, at 110 °C, and 2-propanol as a hydrogen source, and the

product was obtained with 65% conversion. However, the limited availability, high cost, and toxicity of these precious metals demand their replacement with earth-abundant, inexpensive, and nontoxic metals. For this reason, reactions catalyzed by first-row metals such as nickel have attracted increasing attention.^{1d,8}

Some complexes of nickel have also been used in the transfer hydrogenation of carbonyl compounds although in a lesser extent;⁸ furthermore, several reports emerged describing the application of supported nickel nanoparticles (NiNPs),^{8c,d,f} and a few homogeneous nickel-based catalysts have been reported for the transfer hydrogenation of ketones; for example, Sattar *et al.* reported the use 10 mol% of [Ni(P(OPh)₃)₄] to catalyze the TH of alkyl and aryl ketones using HCOONH₄.^{8a} This is the first example of a homogeneous Ni(0) catalyst being active in the reduction of ketones in high yields (68–97%) at 110 °C with a reaction time of 5 to 24 h and acetic acid as the solvent. Varghese *et al.* investigated the use of [NiCl₂(PPh₃)₂] as a catalyst for the reduction of ketones and aldehydes.^{8g} As a result, phenylmethyl alcohol was produced in high yield (82%) using a load of 15 mol% of the nickel complex, NaOH, and refluxed for 30 h. This reaction did not proceed in the absence of NaOH.

The reduction of ketones furnishes secondary alcohols as the principal products;⁹ they are key structural units present in various biologically and pharmaceutically active compounds.^{1c,d} Direct hydrogenation of ketones with H₂ is a widely used method employed for secondary alcohols.^{1e,6a,20} In previous work, our group reported one of the few examples using nickel in homogeneous hydrogenation of ketones using dihydrogen

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

† Electronic supplementary information (ESI) available: Complete experimental procedures, selected IR, NMR spectra, and GC-MS determinations of all products. See DOI: 10.1039/c6dt02725c

to give the corresponding secondary alcohols or alkanes successfully.²⁰ However, the use of hazardous pressurized H₂ and its limited availability demand their replacement with other hydrogen donors. Hence, developing more efficient and green transfer hydrogenation methodologies utilizing non-hazardous and easily available starting materials would be most desirable for sustainable processes.¹⁰ Recently, less toxic and more readily available molecules such as alcohols,^{7,11} formic acid–triethylamine mixtures,¹² and HCOONa in water¹³ were used as the hydrogenation agents of carbonyl compounds for the synthesis of secondary alcohols as an alternative to H₂.

In most of the cases, 2-propanol is the conventional hydrogen donor/solvent of choice and is also readily available and inexpensive. Also, the presence of bases such as KO^tBu or KOH are usually necessary for most TH processes in 2-propanol,¹¹ the presence of a strong base can adversely affect selectivity, and it cannot be used for base-sensitive ketones. Primary alcohols (*i.e.*, ethanol or methanol) are generally not employed as hydrogen donors because of the unfavorable redox potential of the primary *vs.* secondary alcohols.^{11c} However, in the last few years, ethanol has been used efficiently as a reducing agent in TH with the formation of acetaldehyde or ethyl acetate,^{4b} but its use as a hydrogen source and solvent has been relatively less explored.¹¹

Thus, we focused our study on developing a simple catalytic system that works under relatively mild conditions as well as with challenging substrates. We have been interested in the design of phosphine–nickel(0) complexes and their application in transfer hydrogenation of molecules such as alkynes^{14,15} and α,β -unsaturated ketones^{16,17} using ammonia-borane,




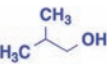
sodium borohydride, water, triethylsilane, methanol, and amines as hydrogen sources.^{14–17} For these reactions, we found that the best catalysts were nickel(0) complexes using chelating bisphosphines with electron-donor ligands. Herein, we disclose the use of homogeneous nickel catalysts, in which [(dcype)Ni(COD)] (dcype: 1,2-ethylene-bis(dicyclohexylphosphine)ethane, COD: 1,5-cyclooctadiene) was used as a catalytic precursor showing high catalytic activity for easily oxidizable alcohols and their use in TH of a variety of ketones under moderate reaction conditions and high conversions.

2. Results and discussion

We previously reported²⁰ the synthesis of nickel complexes [(dippe)Ni(η^2 -O,C-ketone)] by the reaction of [(dippe)Ni(μ -H)]₂ with a variety of ketones or 1,2-diketone at room temperature. Thus, considering the exceptional activity of bisphosphine–nickel(0) complexes in homogeneous hydrogenation of ketones using H₂, we are interested in developing active nickel catalysts for efficient and green transfer hydrogenation of ketones using alcohols as hydrogen sources.

We initially focussed on using primary and secondary alcohols as hydrogen donors for the reduction of ketones. The results showed that 2 mol% of [Ni(COD)₂] and 3 mol% of chelating bisphosphine (dippe: 1,2-bis(di-isopropylphosphino)ethane) performed better using alcohols as reagents and solvents for the reduction of acetophenone (Table 1). As seen in Table 1, the use of methanol resulted in poor conversion of the substrate **1a**, and the yield of α -methylbenzyl-alcohol is low

Table 1 Metal-mediated TH results with acetophenone using alcohols as the hydrogen source^a

Entry	Alcohol ^b	Conversion (%)	2a (%)
1	 Methanol	13	13
2	 Ethanol	95	95
3	 Isopropanol	4	4
4	 Isobutanol	53	53

^a **1a** (1.1 mmol, 130.8 mg), **alcohol** (7 mL), [Ni(COD)₂] (0.022 mmol, 6 mg), (**dippe**) (0.033 mmol, 8.7 mg); all reactions were completed in 130 °C and 48 h; yields were determined by GC-MS. ^b The alcohol was used as the reactant and solvent.

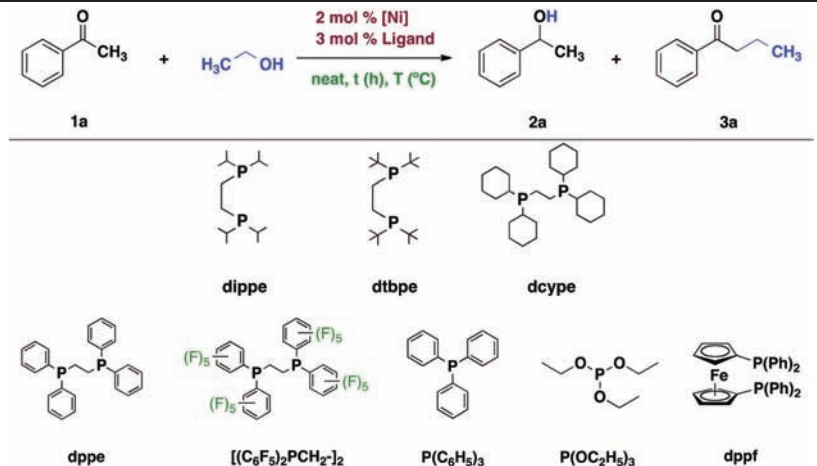
(13%) (entry 1). The reaction using ethanol as the hydride donor gave the best conversion and the highest selectivity (entry 2), and the α -methylbenzyl-alcohol (**2a**) was produced with a 95% yield. Upon using secondary alcohols such as isopropanol and isobutanol under the same reaction conditions, the yield of product **2a** in both cases decreases, showing that isobutanol is more reactive compared with isopropyl alcohol (53%) (entry 4). Furthermore, upon monitoring the reaction by GC-MS, the corresponding aldehydes were observed by dehydrogenation of the used alcohols. Dehydrogenative oxidations of the primary alcohols can proceed in the absence of a base, and generally, secondary alcohols require sub-stoichiometric amounts of base.^{11c,18} Thus, ethanol was converted to acetaldehyde and acetic acid ethyl ester (ethyl acetate) according to GC-MS analysis (ESI, Fig. S39 and S40†).

Therefore, we focused on performing the transfer hydrogenation under neat conditions with ethanol and then assessed

the different amounts of catalysts, time, and temperature for this nickel-catalyzed methodology (Table 2).

In order to further improve the catalytic system, we investigated a variety of reaction conditions for the reaction of acetophenone **1a** and ethanol, with catalytic amounts of $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$ and the ligand dippe. On decreasing the temperature to 100 °C, the reaction gave a low yield of **2a** (2%), Table 2, entry 1. In this case, ~97% acetophenone remained unchanged. As mentioned previously, a high yield of **2a** was observed when the temperature was increased to 130 °C for 48 h (entry 2). Increasing the temperature to 150 °C both conversion and yield of **2a** were quantitative. A screening of different alkyl phosphines (dcype and dtbpe) at 130 °C showed that dcype performed better, achieving a quantitative yield of **2a** (entry 6). These reactions occurred homogeneously, as confirmed by a mercury drop test (entries 4 and 7) without significant loss of activity.

Table 2 Optimization of the catalyst and conditions for transfer hydrogenation of acetophenone using ethanol^a



Entry	[Ni]	Ligand	T (°C)	t (h)	Conv. (%)	2a (%)	3a (%)
1	$\text{Ni}(\text{COD})_2$	dippe	100	24	2	2	—
2	$\text{Ni}(\text{COD})_2$	dippe	130	48	95	95	—
3	$\text{Ni}(\text{COD})_2$	dippe	150	48	100	100	—
4 ^b	$\text{Ni}(\text{COD})_2$	dippe	150	48	94	94	—
5	$\text{Ni}(\text{COD})_2$	dtbpe	130	48	90	90	—
6	$\text{Ni}(\text{COD})_2$	dcype	130	48	100	100	—
7 ^b	$\text{Ni}(\text{COD})_2$	dcype	130	48	96	96	—
8	$\text{Ni}(\text{COD})_2$	dppe	130	48	3	—	3
9	$\text{Ni}(\text{COD})_2$	$[(\text{C}_6\text{F}_5)_2\text{PCH}_2]_2$	130	48	15	—	15
10	$\text{Ni}(\text{COD})_2$	$\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$	130	48	0	—	—
11	$\text{Ni}(\text{COD})_2$	$\text{P}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$	130	48	13	—	13
12	$\text{Ni}(\text{COD})_2$	dppf	130	48	0	—	—
13 ^c	$\text{Ni}(\text{COD})_2$	—	130	48	0	—	—
14 ^d	—	dippe	130	48	0	—	—
15	—	—	130	48	0	—	—
16	$[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})_2]$	150	48	96	96	—	—
17	$[(\text{dcype})\text{Ni}(\mu\text{-H})_2]$	150	48	98	98	—	—
18	$[(\text{dtbpe})\text{Ni}(\mu\text{-H})_2]$	150	48	89	89	—	—

^a **1a** (1.1 mmol, 130.8 mg), ethanol (119.88 mmol, 7 mL), $[\text{Ni}]$ (0.022 mmol), ligand (0.033 mmol); conversion and yields were determined by GC-MS. ^b Hg drop test (0.30 mmol). ^c $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$ (0.022 mmol). ^d dippe (8.7 mg, 0.033 mmol).

The use of aryl phosphines [dppf, dppe, $P(C_6H_5)_3$] or phosphites [$P(OC_2H_5)_3$] gave, in general, low conversion of **2a** (entries 9–12) with selectivity to the formation of the α -alkylation product (**3a**). The catalytic α -alkylation of **1a** with ethanol consists of catalytic oxidation of the primary alcohol into the corresponding aldehyde (acetaldehyde), which undergoes aldol condensation with the ketone substrate **1a**. Subsequent dehydration and catalytic reduction of the α,β -unsaturated enone furnishes the saturated ketone product **3a**.^{11c} Thus, the transfer hydrogenation of **2a** was favored by using σ donor ligands, and the α -alkylation of ketone was favored by using σ donor/ π acceptor ligand under the used reaction conditions.

Screening of different phosphine nickel precursors such as $[(P-P)Ni(\mu-H)]_2$ using alkyl di-phosphines (dippe, dcype, and dtbpe), gave a high yield of **2a**. However, the TH with these catalytic precursors requires a high reaction temperature (150 °C) to achieve a quantitative yield of **2a** (entries 16–18). Consequently, we selected the system $[Ni(COD)_2]$ /alkyl-phosphines (dippe or dcype) for further investigation and the study of substrate scope, since this system is relatively inexpensive and readily commercially available. Control experiments showed no product formation in the absence of any ligand, $[Ni(COD)_2]$ or both (entries 13–15).

In order to identify some of the catalytically active species in the TH of acetophenone, we carried out the stoichiometric reaction between $[Ni(COD)_2]$ and dippe. As depicted in Scheme 1, complexes $[(dippe)Ni(COD)]$ (**c**) and $[(dippe)_2Ni]$ (**d**) were observed as the main products when using 2 equivalents of $[Ni(COD)_2]$ (**a**) and 3 equivalents of 1,2-bis(di-isopropylphosphino)ethane (dippe) (**b**) in THF- d_8 at room temperature. The $\{^1H\}^{31P}$ spectrum of this mixture showed a singlet at 53.92 ppm, which is characteristic of the complex $[(dippe)_2Ni]$ ^{19,20} (Fig. 1). The $\{^1H\}^{31P}$ singlet at 70.15 ppm was assigned to the complex $[(dippe)Ni(COD)]$ (**c**). Thus, we synthesized complexes (**c**) and (**b**) independently, and their reactivity with acetophenone was investigated in order to identify the possible active species in the TH of ketone **1a** (Fig. 2 and 3).

Freund *et al.*²¹ reported the use of 1 equiv. of (dcype) and 1 equiv. of $[Ni(COD)_2]$ in THF at room temperature to produce $[(dcype)Ni(COD)]$ in high yields. Thus, we followed a similar procedure to prepare $[(dippe)Ni(COD)]$ (**c**) with an isolated yield of 89% (see the Experimental section and ESI, Fig. S2 and S3†). Then, the reaction of (**c**) with acetophenone **1a** in THF- d_8 was monitored by $\{^1H\}^{31P}$ NMR spectroscopy (Fig. 2). The mixture of acetophenone **1a** and complex (**c**) was gently

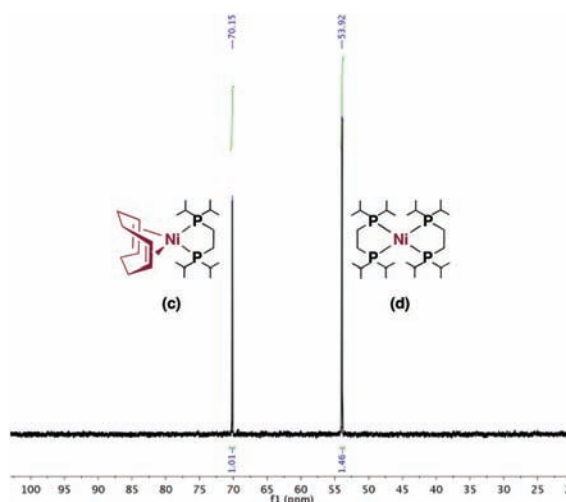
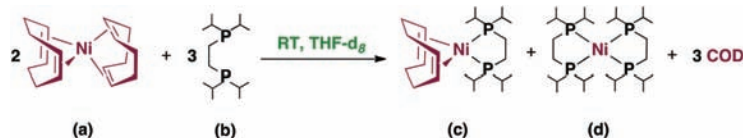


Fig. 1 $\{^1H\}^{31P}$ -NMR spectrum of the reaction between 2 equiv. of (a) and 3 equiv. of (b) at RT in THF- d_8 .

heated by increasing the temperature from 25 to 130 °C. The $\{^1H\}^{31P}$ NMR spectrum at room temperature shows the signal assigned to $[(dippe)Ni(COD)]$, at 70.15 ppm. The spectrum at 50 °C shows two doublets between 71 and 65 ppm with $^2J_{P-P} = 70.36$ Hz, characteristic of similar nickel(0) complexes with diphosphine ligands,^{19,20} in agreement with $\eta^2-C=O$ coordination of ketones proposed for complex $[(dippe)Ni(\eta^2-C, O-C_8H_8O)]$ **3**. When the temperature was increased to 130 °C, the original small doublets increased due to the formation of complex $[(dippe)Ni(\eta^2-C, O-C_8H_8O)]$ **3** (Fig. 2).

The complex $[(dippe)_2Ni]$ (**d**) was obtained in good yield (92%) using 1 equiv. of $[Ni(COD)_2]$ and 2 equiv. of (dippe) at room temperature (see the Experimental section and ESI, Fig. S4 and S5†). As seen in Fig. 3, the reaction of complex **d** with acetophenone **1a** does not proceed at low temperatures, formation of **3** was detected at high temperatures (90 °C) and longer reaction times compared to the reaction time with complex **c**, and the $\{^1H\}^{31P}$ NMR spectrum shows the appearance of two doublets between 71 and 65 ppm with $^2J_{P-P} = 70.36$ Hz assigned to complex $[(dippe)Ni(\eta^2-C, O-C_8H_8O)]$ **3**.

The coordination of other ketones such as 4-fluoroacetophenone and 2-furyl-methyl-ketone to **c** was also assessed in THF- d_8 at 100 °C for 24 h, allowing the complete formation of η^2-C, O complexes with the formula $[(dippe)Ni(\eta^2-C, O-ketone)]$ (**3-5**), Scheme 2.



Scheme 1 Coordination of the dippe ligand to $[Ni(COD)_2]$.

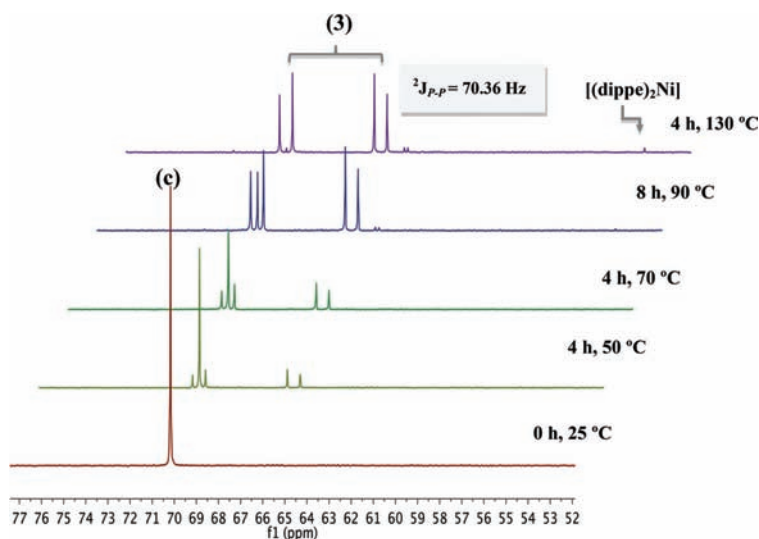


Fig. 2 $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra of the reaction between complex (c) and acetophenone **1a** (THF- d_8 , 121.32 MHz).

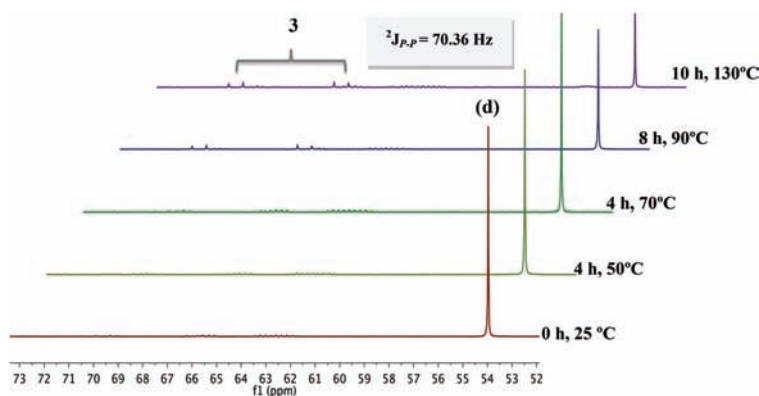
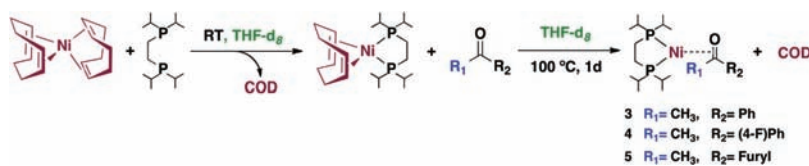


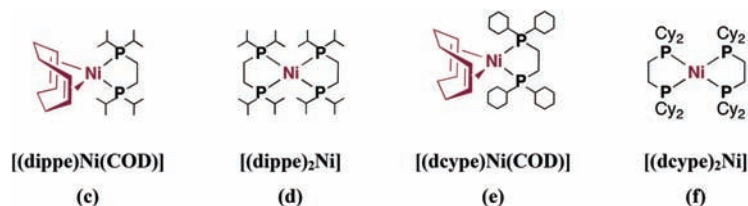
Fig. 3 $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra of the reaction between **d** and **1a** (THF- d_8 , 121.32 MHz).



Scheme 2 Formation of $[(\text{dippe})\text{Ni}(\eta^2\text{-C,O-ketone})]$ complexes **3–5**.

Complexes **3–5** typically display two doublets in the range of 60–75 ppm with $^2J_{\text{P-P}}$ around 68–71 Hz. These doublets are characteristic of two non-equivalent phosphorus atoms coordinated to a metal center and the magnitude of the $^2J_{\text{P-P}}$ characteristic of coordination to a Ni(0) center (see the Experimental section and ESI, Fig. S6–S14†).²⁰

With these results, we decided to explore the possibility that the phosphine–nickel(0) derivatives could activate ethanol and possibly generate hydride species that would be active in the base-free transfer hydrogenation process. Additionally, to optimize the hydrogenation reaction conditions and explore the catalytic activity of our Ni catalyst, several nickel phosphine



Scheme 3 Phosphine nickel complexes evaluated in transfer hydrogenation catalysis.

complexes (c)–(f) were prepared following the method of Freund *et al.*²¹ The complexes were isolated as brown or yellow solids in good yields (79%–92%) and characterized by ¹H and ³¹P{¹H} NMR spectroscopy. The corresponding signals are consistent with experimental values reported from the literature²¹ (see the ESI†). Scheme 3 shows the complexes used in the TH of acetophenone.

When using 2 mol% of the Ni catalyst for 12 h and 130 °C, no conversion of acetophenone was observed in all cases (Fig. 4). The complex [(dippe)Ni(COD)] (c) displayed similar activity to complex [(dcype)Ni(COD)] (e) to yield 2a in 78% and 95% for 24 h, respectively, as seen in Fig. 4. On the other hand, complexes [(dippe)₂Ni] (d) and [(dcype)₂Ni] (f) were also tested, but they were found to be less effective at 24 h. Only when increasing the reaction time to 36 h were some acceptable yields observed (Fig. 4). It is important to note that 99% yield of 2a was observed after 36 h using the pre-catalyst (e) and a lower conversion was achieved with (c) (90%). Due to the relatively high temperature of the reaction and the induction period until 24 h, the selected experiments were performed at 36 h using the mercury drop test to confirm the homogeneity of the system (see the ESI, Table S1†) and no significant differences in yields of 2a were observed. These results suggest that the nickel catalysis was performed by molecular nickel complexes and not by nickel nanoparticles.

A decrease in the catalyst load to 1 mol% resulted in a significant decrement to produce 2a in moderate yields (52% to 72%) at 48 h and 130 °C (Fig. 5). A catalytic load of 1 mol%

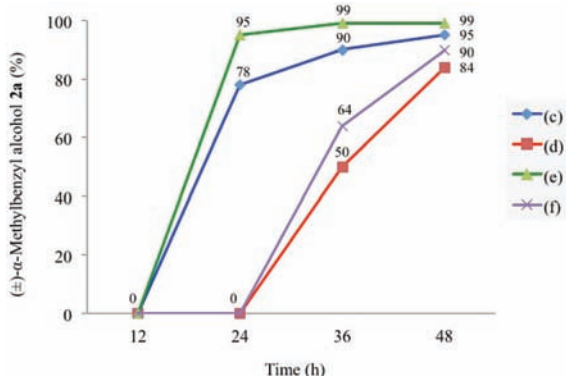


Fig. 4 Activity of different nickel pre-catalysts at 130 °C.

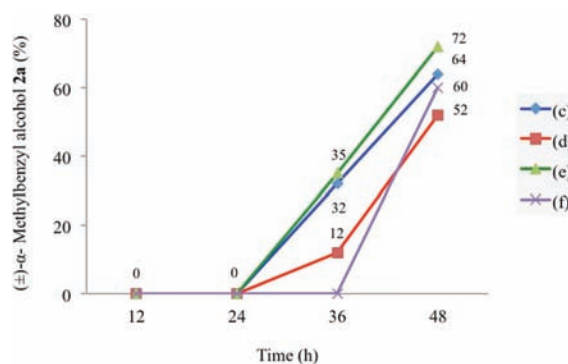


Fig. 5 Activity of different nickel pre-catalysts using a lower catalyst load at 130 °C.

turned out to be ineffective at 36 h; consequently, the most efficient conditions for hydrogenation of acetophenone are 2 mol% of [(dcype)Ni(COD)] (e), 130 °C, and 36 h using ethanol as the hydrogen source and solvent.

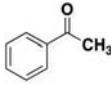
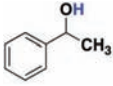
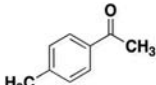
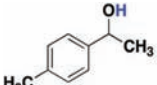
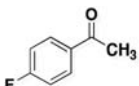
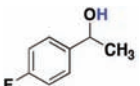
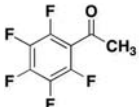

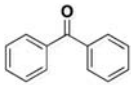
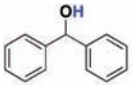
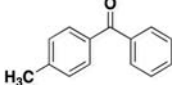
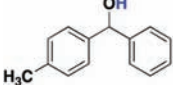
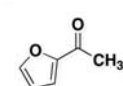
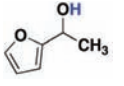
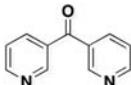
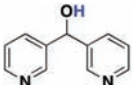



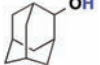
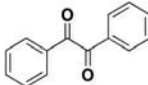
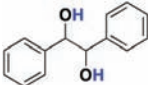
Considering these optimized conditions, we turned our attention to the TH of challenging aliphatic, alkyl-aryl and diaryl ketones, which are difficult to reduce by other nickel catalysts^{8b,g,k} to obtain the corresponding secondary alcohols (Table 3).

The key results for the substrate screening are shown in Table 3. Complex (e) catalyzed the hydrogenation of acetophenone to 1-phenylethanol with 99% conversion at 130 °C and 36 h (entry 1). The yields were also high with the use of acetophenones with electron-donor and electron-withdrawing substituents (entries 2–4). The details of percent yields, TONs and TOFs are given in Table 3.

Likewise, good to excellent yields were achieved for the transfer hydrogenation of diaryl ketones (entries 6 and 7). In the case of heteroaromatic ketones such as 2-furyl-methylketone and di-(2-pyridyl)ketone, yields of 99% and 95% were obtained for the secondary alcohol products 1-(furan-2-yl) ethanol and di(pyridine-3-yl)methanol, respectively (entries 7 and 8).

Similarly, the use of aliphatic ketones such as 2-adamantanone and cyclohexanone gave the corresponding secondary alcohols in excellent yields of 98% (entries 9 and 10). Interestingly, under the same reaction conditions, benzyl shows 100% conversion but 65% selectivity to 1,2-diphenylethane-1,2-diol

Table 3 Scope of substrates^a

Entry	Ketone (1)	Alcohol (2)	Yield (%)	TON	TOF (h ⁻¹)
1			99	50	1.5
2			98	49	1.4
3			96	48	1.3
4 ^b			99	50	1.5
5			99	50	1.5
6			98	49	1.4
7			99	50	1.5
8			95	48	1.3
9			98	49	1.4
10			99	50	1.5
11			65	33	1

^a Carbonyl compound (1.1 mmol), ethanol (119.88 mmol, 7 mL), [(dctpe)Ni(COD)] (0.022 mmol); conversion and yields were determined by GC-MS. ^b Reaction carried out at 150 °C.

(entry 11), 29% of 1,2-diphenyl ethane, and 6% of 1,2-diphenyl ethanol (see the ESI, Fig. S35–S38†). To the best of our knowledge, a Ni-catalyzed TH of ketones using ethanol as the hydrogen donor and solvent has not been reported so far.⁸

At the beginning of the reaction ethanol was consumed to produce acetaldehyde during the induction period (12–24 h), and then ethyl-acetate was produced to yield a final (1:1) ratio. Thus, we believe that the induction period is associated with the production of hydrides involved in catalysis, and then acetaldehyde reacts with ethanol to yield ethyl-acetate with hydrogen release (see the ESI, Scheme 1†).^{4h,3f}

A comprehensive mechanistic proposal that illustrates the TH reaction of ketones using low-valent nickel is included in the ESI section,† it considers the results obtained herein and closely reports on similar transfer hydrogenation processes^{11c,17,18} (see the ESI, Scheme 1†).

3. Conclusions

In summary, we report an easily accessible, inexpensive, and highly active Ni catalysts for the homogeneous hydrogenation of C=O bonds to selectively produce alcohols. The used chelating phosphines with electron-donor ligands allowed a fine-tuning of the catalyst's performance. The best catalytic precursor [(dcype)Ni(COD)] operated under relatively mild conditions and addressed a broad substrate scope, covering alkyl-, aryl-, and aryl, alkyl-ketones. The transfer hydrogenation of C=O bonds using ethanol as the hydrogen donor and solvent proceeded with high conversion and selectivity. Current investigations are underway on further mechanistic details and the development of the enantioselective version of this transfer hydrogenation.

4. Experimental section

Unless otherwise noted, all manipulations were performed using standard Schlenk techniques in an inert-gas/vacuum double manifold or under an argon atmosphere (Praxair 99.998) in an MBraun UniLab glovebox (<1 ppm H₂O and O₂). All liquid reagents were purchased as reagent grade and were degassed before use. All ketones and [Ni(COD)₂] were purchased from Aldrich and stored in a glovebox for their use. The nickel(i) complexes [(P-P)Ni(μ-H)]₂ (P-P = chelating phosphine ligand) were prepared from an *n*-hexane slurry of [(P-P)NiCl₂] using super-hydride (LiHBET₃), according to the reported procedure.¹⁹ The solvents were dried using standard techniques and stored in the glovebox before use. Deuterated solvents were purchased from Cambridge Isotope Laboratories and were stored under 4 Å molecular sieves for 24 h before use. NMR spectra were recorded at room temperature on a 300 MHz Varian Unity spectrometer unless otherwise noted. ¹H NMR spectra (δ parts per million) are reported relative to the residual protio-solvent. ¹³C{¹H} spectra give the characteristic carbon signal of each solvent. ³¹P{¹H} NMR chemical

shifts (δ parts per million) are reported relative to external 85% H₃PO₄. Coupling constants (*J* values) are given in Hz. The following abbreviations are used for the NMR data: s = singlet; d = doublet; t = triplet; m = multiplet and br = broad. GC-MS determinations were performed using an Agilent Technologies G3171A equipped with a column: 5% phenylmethyl silicone, 30 m × 0.25 mm × 0.25 μm. ¹H and ¹³C{¹H} NMR spectra of the reduction products were obtained in CDCl₃. Catalytic experiments were carried out in a 100 mL stainless steel Parr, T315SS reactor. Elemental analyses (EAs) were also performed by USAI-UNAM using a PerkinElmer microanalyzer 2400.

4.1. Preparation of [(dippe)Ni(COD)] (c)

A yellow solution of [Ni(COD)₂] (0.109 mmol, 30 mg) in dried THF (3 mL) was added to dippe [1,2-bis(diisopropylphosphino)ethane] (0.109 mmol, 28 mg). After the dippe was dissolved, the solution was stirred for 30 minutes at room temperature. The solvent was evaporated and further dried for six hours under vacuum to yield a brown solid. Yield: 37.4 mg (89%). ¹H NMR (300 MHz, THF-*d*₈, r.t.): δ = 4.12 (s, H(b), H(b')), CH-COD), 2.11 (m, H(a), H(a')), CH₂-COD), δ = 1.97 (m, H(e, e') P-CH₂), 2.01–0.5 (m, H(c, c'), H(d, d')), iPr: CH, CH₃). ³¹P{¹H} NMR (121.32 MHz, THF-*d*₈, r.t.) δ = 70.18 (s).

4.2. Preparation of [(dippe)₂Ni] (d)

Similarly to the preparation for compound c (*vide supra*), the reaction between [Ni(COD)₂] (0.109 mmol, 30 mg) in dried THF (3 mL) was added to the liquid dippe: [1,2-bis(diisopropylphosphino)ethane] (0.218 mmol, 57.22 mg). After the dippe had dissolved, the solution was stirred for 30 minutes at room temperature. The solvent was then evaporated and dried for six hours under vacuum to obtain a brown solid. Yield: 58.54 mg (92%). ¹H NMR (300 MHz, THF-*d*₈, r.t.): δ = 1.97 (m, H(a, a') P-CH₂), 2.01–0.87 (m, H(b, b'), H(c, c')), iPr: CH, CH₃). ³¹P{¹H} NMR (121.32 MHz, THF-*d*₈, r.t.) δ = 53.96 (s).

4.3. Preparation [(dcype)Ni(COD)] (e)

The nickel(0) complex [(dcype)Ni(COD)] was prepared following the method of Freund *et al.*²¹ Solid dcype (101 mg, 0.24 mmol) was added in one portion to a yellow solution of [Ni(COD)₂] (66 mg, 0.24 mmol) that was stirred in THF (3 mL) at room temperature. After dissolution of the dcype, the yellow reaction mixture was stored for two days at –28 °C. Then, the formed yellow crystals were isolated by decantation, washed with hexanes (6 mL), and dried for six hours under vacuum. Yield: 115 mg (82%). The resulting solid was analyzed by NMR spectroscopy: ¹H NMR (300 MHz, THF-*d*₈, r.t.): δ = 4.3 (s, H(b), H(b')), CH-COD), 2.53 (m, H(a), H(a')), CH₂-COD), 2.01–1.83 (m, H(c, c'), H(d, d')), Cy: CH, CH₂), 1.62 (m, H(e, e') P-CH₂). ³¹P{¹H} NMR (121.32 MHz, THF-*d*₈, r.t.) δ = 60.

4.4. Preparation of [(dcype)₂Ni] (f)

Similar to the preparation of compound (d), the reaction between [Ni(COD)₂] (0.109 mmol, 30 mg) in THF (3 mL) was added to a solid dcype [1,2-bis(dicyclohexylphosphino)ethane]

(0.218 mmol, 92.18 mg). After the dcype was dissolved, the solution was stirred for 30 minutes at room temperature. The solvent was then evaporated and dried for six hours under vacuum to produce a brown solid. Yield: 77.88 mg (79%). ^1H NMR (300 MHz, THF- d_8 , r.t.): δ = 2.41–1.05 (m, H(a, a'), H(b, b') CH₂, CH-Cy), 1.62 (m, H(c, c') P-CH₂). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (121.32 MHz, THF- d_8 , r.t.) δ = 43.8.

4.5. Preparation of [(dippe)Ni(η^2 -C,O-acetophenone)] (3)

A brown solution of [(dippe)Ni(COD)] (0.145 mmol, 62.23 mg) in THF (5 mL) was added to acetophenone (C₈H₈O) (0.145 mmol, 17.40 mg). The resulting dark brown reaction mixture was heated to 100 °C and stirred for 1 d. The solvent was then evaporated and dried for six hours to give a brown solid. Yield: 46.04 mg (72%). NMR spectroscopy: ^1H NMR (300 MHz, THF- d_8 , r.t.): δ = 7.97 (d, H(b), H(b') CH-Ph), 7.54 (t, H(d), CH-Ph), 7.44 (t, H(c, c'), CH-Ph), 2.53 (s, H(a) CH₃), 2.2–0.5 (m, H(e, e'), H(f, f'), H(g, g') dippe: CH, CH₂, CH₃). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (121.32 MHz, THF- d_8 , r.t.) δ = 70.20 (d, $^2J_{P-P}$ = 70.36 Hz), δ = 66.50 (d, $^2J_{P-P}$ = 70.36 Hz), selected IR: ν (C=O) 1658.39 cm⁻¹.

4.6. Preparation of [(dippe)Ni(η^2 -C,O-4-fluoroacetophenone)] (4)

Similar to the preparation of compound (3) (*vide supra*), a brown solution of [(dippe)Ni(COD)] (0.108 mmol, 46.56 mg) in THF (5 mL) was added to a liquid 4-fluoroacetophenone (C₈H₇FO) (0.108 mmol, 15 mg). The resulting dark brown reaction mixture was heated to 100 °C and stirred for 1 d. The solvent was then evaporated and dried for six hours under vacuum to produce a brown solid. Yield: 39.42 mg (72%). Anal. calcd for (4), C₂₂H₃₉NiOP₂F: C, 57.5; H, 8.5; O, 3.5. Exp: C, 57.3; H, 8.6; O, 3.5. NMR spectroscopy: ^1H NMR (300 MHz, THF- d_8 , r.t.): δ = 7.19 (t, H(b), H(b'), CH-Ph), 6.76 (t, H(c), H(c'), CH-Ph), 2.52 (s, H(a), CH₃), 1.48–0.43 (m, H(d, d'), H(e, e'), H(f, f') dippe: CH, CH₂, CH₃). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (121.32 MHz, THF- d_8 , r.t.) δ = 70.20 (d, $^2J_{P-P}$ = 70.36 Hz), δ = 66.40 (d, $^2J_{P-P}$ = 70.36 Hz), selected IR: ν (C=O) 1683.82 cm⁻¹.

4.7. Preparation of [(dippe)Ni(η^2 -C,O-2-furyl-methyl-ketone)] (5)

Similar to the preparation of compound (3) (*vide supra*), a brown solution of [(dippe)Ni(COD)] (0.109 mmol, 46.71 mg) in THF (5 mL) was added to a liquid 2-furyl-methyl-ketone (C₆H₆O) (0.109 mmol, 12 mg). The resulting dark brown reaction mixture was heated to 100 °C and stirred for 1 d. Then, the solvent was evaporated and dried for six hours under vacuum to produce a brown solid. Yield: 35.26 mg (75%). Anal. calcd for (5), C₂₀H₃₈NiO₂P₂: C, 55.7; H, 6.9; O, 7.4. Exp: C, 56.0; H, 6.8; O, 7.2. ^1H NMR (300 MHz, THF- d_8 , r.t.): δ = 7.25 (br, H(d), CH-furyl), 7.17 (d, H(b), CH-furyl), 6.56 (br, H(c), CH-furyl), 2.38 (s, H(a), CH₃), 2.2–0.6 (m, H(e, e'), H(f, f'), H(g, g') dippe: CH, CH₂, CH₃). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (121.32 MHz, THF- d_8 , r.t.) δ = 69.8 (d, $^2J_{P-P}$ = 69.15 Hz), δ = 68.9 (d, $^2J_{P-P}$ = 69.15 Hz), selected IR: ν (C=O) 1675.82 cm⁻¹.

4.8. Preparation of α -methylbenzyl alcohol (2a)

The reaction was performed in a 100 mL Parr reactor typically charged with an amount of [(dcype)Ni(COD)] (0.022 mmol,

12.94 mg), C₈H₈O = acetophenone **1a** (1.1 mmol, 130.8 mg) and ethanol (119.88 mmol, 7 mL). The solution was heated with vigorous stirring at 130 °C for 36 h (entry 1, Table 3). After this time, the reactor was opened in a well-vented hood prior to workup. Orange or yellow colored solutions were formed. During the reaction monitoring, yields and conversions were determined by GC-MS chromatography. Afterwards, the solvent was evaporated under vacuum, and the product was characterized by ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR. ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.32 (H(d, d')), (H(e, e')), (H(f), CH-phenyl), 4.85 (m, J_{H-H} = 6 Hz, H(b), CH), 3.63 (br, H(a), OH), 1.44 (H(c), CH₃). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75.36 MHz, THF- d_8 , r.t.): δ = 146.11 (s, C(c), C-phenyl), 128.42 (s, C(f), CH-aromatic), 127.30 (s, C(e), CH-aromatic), 125.48 (s, C(d), CH-aromatic), 70.13 (s, C(a), CH-OH), 25.25 (s, C(b), CH₃).

4.9. Catalytic studies

All reactions were carried out in a 100 mL Parr reactor typically charged with [(dcype)Ni(COD)] (0.022 mmol) and the corresponding ketone (1.1 mmol), [(dcype)Ni(COD)] (0.022 mmol) and ethanol (119.88 mmol, 7 mL). The solution was heated with vigorous stirring at 130 °C for the corresponding reaction time. After this, the reactor was opened in a well-vented hood prior to workup. Orange or yellow colored solutions were formed. During the reaction monitoring, yields and conversions were determined by GC-MS chromatography. Products and intermediates were characterized by ^1H NMR and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR after column chromatography purification using *n*-hexanes/THF mixtures using a silica gel.

4.10. Mercury drop test

Following the procedure described in Table 2 (entries 4 and 7), these reactions were prepared, and one drop of elemental Hg was added to the reaction mixture. At the end of each run, the corresponding solution was filtered over Celite and analyzed by CG-MS.

Acknowledgements

We thank CONACYT (0178265), PAPIIT-DGAPA-UNAM (IN-202516) and PAIP-FQ for their financial support to this work. N. C.-B. thanks CONACYT for a graduate studies grant.

Notes and references

- Reviews: (a) D. Wang and D. Astruc, *Chem. Rev.*, 2015, **115**, 6621–6686; (b) J.-E. Bäckvall, *J. Organomet. Chem.*, 2002, **652**, 105–111; (c) Y. Wei, X. Wu, C. Wang and J. Xiao, *Catal. Today*, 2015, **247**, 104–116; (d) Y.-Y. Li, S.-L. Yu, W.-Y. Shen and J.-X. Gao, *Acc. Chem. Res.*, 2015, **48**, 2587–2598; (e) S. E. Clapham, A. Hadzovic and R. H. Morris, *Coord. Chem. Rev.*, 2004, **248**, 2201–2237.
- Ru catalysts: (a) F. E. Fernández, M. C. Puerta and P. Valerga, *Organometallics*, 2011, **30**, 5793–5802;

- (b) S. Burling, M. K. Whittlesey and J. M. J. Williams, *Adv. Synth. Catal.*, 2005, **347**, 591–594; (c) Y. Xu, T. Cheng, J. Long, K. Liu, Q. Quian, F. Gao, G. Liu and H. Li, *Adv. Synth. Catal.*, 2012, **354**, 3250–3258; (d) O. Prakash, P. Singh, G. Mukherjee and A. K. Singh, *Organometallics*, 2012, **31**, 3379–3388; (e) N. A. Cortez, G. Aguirre, M. Parra-Hake, R. Somanathan, A. J. Arita, A. L. Cooksy, C. Anaya and G. Huelgas, *Synth. Commun.*, 2011, **41**, 73–84; (f) G. Kang, S. Lin, A. Shiwakoti and B. Ni, *Catal. Commun.*, 2014, **57**, 111–114; (g) A. M. Kalsin, T. A. Peganova, V. V. Novikov, A. I. Zhamoytina, L. Gonsalvi and M. Peruzzini, *Chem. – Eur. J.*, 2014, **20**, 846–854; (h) L. Xu, Z. H. Huang, C. A. Sandoval, L. Q. Gu and Z. S. Huang, *Org. Process Res. Dev.*, 2014, **18**, 1137–1141; (i) P. Braunstein, F. Naud and S. T. Rettig, *New J. Chem.*, 2001, **25**, 32–39; (j) L. T. Ghoochany, C. Kerner, S. Farsadpour, F. Menges, Y. Sun, G. Niedner-Schatterburg and W. R. Thiel, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2013, **24**, 4305–4317; (k) S. Dayan, N. O. Kalaycioglu, J.-C. Daran, A. Labande and R. Poli, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2013, **18**, 3224–3232; (l) O. R. Allen, L. D. Fiel, A. M. Magill, K. Q. Vuong and M. M. Bhadbhade, *Organometallics*, 2011, **30**, 6433–6440; (m) X. Guo, Y. Tang, X. Zhang and M. Lei, *J. Phys. Chem. A*, 2011, **115**, 12321–12330; (n) A. Del Zotto, C. Greco, W. Baratta, K. Siega and P. Rigo, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2007, **18**, 2909–2916; (o) J. M. Joerger, J. M. Paris and M. Vaultier, *ARKIVOC*, 2006, **4**, 152–160; (p) G. A. Carriedo, P. Crochet, F. J. Garcia Alonso, J. Gimeno and A. Presa-Soto, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2004, **18**, 3668–3674; (q) L. Wang, H. Ma, L. Song, L. Li, Y. Wang and H. Wang, *RSC Adv.*, 2014, **4**, 1567–1569; (r) M. Aydemir, A. Baysal, S. Özkar and L. T. Yildirim, *Inorg. Chim. Acta*, 2011, **367**, 166–172; (s) S. Dayan, F. Arslan, N. Kayaci and N. O. Kayaycioglu, *Spectrochim. Acta, Part A*, 2014, **120**, 167–175.
- 3 Rh catalysts: (a) D. Wang, K. Zhao, S. Yang and Y. Ding, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, 2015, **641**, 400–404; (b) S. Ruiz-Botella and E. Peris, *Chem. – Eur. J.*, 2015, **21**, 15263–15271; (c) K. Rafikova, N. Kystaubayeva, M. Aydemir, C. Kayan, Y. S. Ocak, H. Temel, A. Zazybin, N. Gürbüz and I. Özdemir, *J. Organomet. Chem.*, 2014, **758**, 1–8; (d) L. Yang, A. Krüger, A. Neels and M. Albrecht, *Organometallics*, 2008, **27**, 3161–3171; (e) K. Farrell, H. Müller-Bunz and M. Albrecht, *Organometallics*, 2015, **34**, 5723–5733; (f) C. Tejel, M. A. Ciriano and V. Pasarelli, *Chem. – Eur. J.*, 2011, **17**, 91–95.
- 4 Ir catalysts: (a) A. Ruff, C. Kirby, B. C. Chan and A. R. O'Connor, *Organometallics*, 2016, **35**, 327–335; (b) X. Wu, X. Li, A. Zanotti-Gerosa, A. Pettman, J. Liu, A. J. Mills and J. Xiao, *Chem. – Eur. J.*, 2008, **14**, 2209–2222; (c) K. Rafikova, N. Kystaubayeva, M. Aydemir, C. Kayan, Y. S. Ocak, H. Temel, A. Zazybin, N. Gürbüz and I. Özdemir, *J. Organomet. Chem.*, 2014, **758**, 1–8; (d) M. Albrecht, J. R. Miecznikowski, A. Samuel, J. W. Fallor and R. H. Crabtree, *Organometallics*, 2002, **21**, 3596–3604; (e) N. García, E. A. Jaseer, J. Munarriz, P. J. San Miguel, V. Polo, M. Iglesias and L. A. Oro, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2015, **26**, 4388–4395; (f) A. Choualeb, A. L. Lough and D. G. Gusev, *Organometallics*, 2007, **26**, 5224–5229; (g) Z. E. Clarke, P. T. Maragh, T. P. Dasgupta, D. G. Gusev, A. J. Lough and K. Abdur-Rashid, *Organometallics*, 2006, **25**, 4113–4117; (h) W. P. Liu, M. L. Yuan, X. H. Yang, K. Li, J. H. Xie and Q. Zhou, *Chem. Commun.*, 2015, **51**, 6123–6125.
- 5 Fe catalysts: (a) S. Enthaler, G. Erre, M. K. Tse, K. Junge and M. Beller, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 8095–8099; (b) D. E. Prokopchuk, J. F. Sonnenberg, N. Meyer, Z. M. De Iuliis, A. L. Lough and R. H. Morris, *Organometallics*, 2012, **31**, 3056–3064; (c) A. Buchard, H. Heuclin, A. Auffrant, X. F. L. Goff and P. L. Floch, *Dalton Trans.*, 2009, **9**, 1659–1667; (d) V. K. M. Kandepi, J. M. S. Cardoso, E. Peris and B. Royo, *Organometallics*, 2010, **29**, 2777–2782.
- 6 Co catalysts: (a) S. Rösler, J. Obenauf and R. Kempe, *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, **137**, 7998–8001; (b) G. Zhang and S. K. Hanson, *Chem. Commun.*, 2013, **49**, 10151–10153; (c) R. Bigler and A. Mezzetti, *Org. Lett.*, 2014, **16**, 6460–6463; (d) N. Ding and T. S. Hor, *Dalton Trans.*, 2010, **39**, 10179–10185; (e) J. M. Gichumbi, H. B. Friedrich and B. Omondi, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 2016, **416**, 29–38.
- 7 Pd catalysts: (a) Y. Sun, Y. Guo, Q. Lu, X. Meng, W. Xiaohua, Y. Guo, Y. Wang, X. Liu and Z. Zhang, *Catal. Lett.*, 2005, **100**, 3–4; (b) J. Muzart, *Eur. J. Org. Chem.*, 2015, 5693–5707; (c) P. Braunstein, F. Naud and S. J. Rettig, *New J. Chem.*, 2001, **25**, 32–39.
- 8 Nickel catalysts: (a) S. Iyer and A. Sattar, *Synth. Commun.*, 1998, **28**, 1721–1725; (b) G. P. Boldrini, D. Savoia, E. Tagliavini, C. Trombini and A. Umami-Ronchi, *J. Org. Chem.*, 1985, **50**, 3082–3086; (c) F. Alonso, P. Riente, J. A. Sirvent and M. Yus, *Appl. Catal., A*, 2010, **378**, 42–51; (d) V. Polshettiwar, B. Baruwati and R. S. Varma, *Green Chem.*, 2009, **11**, 127–131; (e) M. D. Le Page and B. R. James, *Chem. Commun.*, 2000, 1647–1648; (f) F. Alonso, P. Riente and M. Yus, *Tetrahedron*, 2008, **64**, 1867–1852; (g) S. Iyer and J. P. Varghese, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1995, **4**, 465–466; (h) W. N. O. Wylei, A. J. Lough and R. H. Morris, *Organometallics*, 2009, **28**, 6755–6761; (i) B. Saes, D. G. A. Verhoeven, M. Lutz, R. J. M. Gebbink and M.-E. Moret, *Organometallics*, 2015, **34**, 2710–2713; (j) K. Shimura and K. I. Shimizu, *Green Chem.*, 2012, **14**, 2983–2985; (k) P. Phukan and A. Sudalai, *Synth. Commun.*, 2015, **30**, 2401–2405.
- 9 C.-H. Cheng, J. Karthikeyan and P.-C. Huang, Method for synthesis of secondary alcohols, *U.S. Patent*, 8410320B2, 2013.
- 10 R. A. Sheldon, I. Arends and U. Hanefeld, in *Green Chemistry and Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2007, pp. 27, 335–339.
- 11 Alcohols as hydrogen donors: (a) A. Azua, J. A. Mata and E. Peris, *Organometallics*, 2011, **30**, 5532–5536; (b) O. Prakash, H. Joshi, K. Nayan, P. L. Gupta and A. K. Singh, *Organometallics*, 2014, **33**, 3804–3812; (c) H. Lundberg and H. Adolfsson, *Synthesis*, 2016, 644–652; (d) R. M. Adkins, R. M. Eloffson, A. G. Rossow and C. C. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1949, **71**, 3622; (e) D. Wang, C. Deraedt, J. Ruiz and D. Astruc, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 2015, **400**, 14–21.

Paper

Dalton Transactions

- 12 A. Fujii, S. Hashiguchi, N. Uematsu, T. Ikarita and R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 2521–2522.
- 13 S. Ogo, T. Abura and Y. Watanabe, *Organometallics*, 2002, **21**, 2964–2969.
- 14 R. Barrios-Francisco and J. J. García, *Inorg. Chem.*, 2009, **48**, 386–393.
- 15 A. Reyes-Sánchez, F. Cañavera-Buelvas, R. Barrios-Francisco, O. L. Cifuentes-Vaca, M. Flores-Alamo and J. J. García, *Organometallics*, 2011, **30**, 3340–3345.
- 16 N. Castellanos-Blanco, M. Flores-Alamo and J. J. García, *Organometallics*, 2012, **31**, 680–686.
- 17 N. Castellanos-Blanco, M. Flores-Alamo and J. J. García, *Dalton Trans.*, 2015, **44**, 15653–15663.
- 18 H. Lundberg and H. Adolfsson, *Tetrahedron Lett.*, 2011, **52**, 2754–2758.
- 19 B. L. Edelbach, R. J. Lachicotte and W. D. Jones, *Organometallics*, 1999, **18**, 4040.
- 20 A. Flores-Gaspar, P. Pinedo, M. Crestani, M. Muñoz, D. Morales, B. Warsop, W. D. Jones and J. J. García, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 2009, **309**, 1.
- 21 R. R. A. Freund, H. Görls and J. Langer, *Dalton Trans.*, 2014, **43**, 13988–14000.