



---

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**REDUCCIÓN DE NITROARENOS MEDIANTE TRANSFERENCIA  
DE HIDRÓGENO EMPLEANDO COMPLEJOS DE RUTENIO (II)**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**QUÍMICO**

**PRESENTA**

**VÍCTOR IVÁN FIGUEROA GARCÍA**

**CDMX**

**2022**





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: Prof. DEL RIO PORTILLA JOSE FEDERICO**

**VOCAL: Prof: MORGADO MORENO JORGE**

**SECRETARIO: Prof: ORTEGA ALFARO MARIA DEL CARMEN VIRGINIA**

**1er. SUPLENTE: Prof: MENDOZA PEREZ JACINTO EDUARDO**

**2° SUPLENTE: Prof: MENDIETA MARTINEZ ALAN ULISES**

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

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

**ASESOR DEL TEMA:**

**MARIA DEL CARMEN V. ORTEGA ALFARO**

**SUSTENTANTE:**

**FIGUEROA GARCÍA VÍCTOR IVÁN**

## Abreviaciones utilizadas

bmin: 1-butil-3-metilimidazolio

DIPEA: *N,N*-diisopropiletilamina

DMF: dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfóxido

PMHS: polimetilhidrosilano

acac: acetilacetato

TMDS: 1,1,3,3-tetrametildisiloxano

THF: tetrahidrofurano

ADN: ácido desoxirribonucleico

KOtBu: *tert*-butoxido de potasio

EDTA: ácido etilendiaminotetraacético

TFA: ácido trifluoroacético

TH: transferencia de hidrógeno

FT-IR: Espectroscopía infrarroja de transformada de Fourier

ATR: Reflectancia total atenuada

RMN <sup>1</sup>H: Resonancia magnética nuclear de protón

RMN <sup>13</sup>C: Resonancia magnética nuclear de carbono

UV-Vis: Espectroscopía Ultravioleta

HPLC: Cromatografía de líquidos de alta eficiencia

CG-M: Cromatografía de gases acoplada a masas

MS: Espectrometría de masas

CC: Cromatografía en Columna

## Índice

Introducción.....	4
Hipótesis.....	7
Objetivos.....	8
Marco teórico.....	9
Reducción por disolución de metales.....	10
Reducción libre de metales.....	13
Reducción por transferencia de hidruro.....	17
Hidrogenación.....	20
Sistemas catalíticos heterogéneos.....	21
Sistemas catalíticos homogéneos.....	23
Reacción de desplazamiento agua/gas.....	25
Hidrogenación catalítica por transferencia.....	27
Procedimiento experimental.....	32
Resultados y discusión.....	41
Conclusiones.....	60

## Introducción

Las reacciones de hidrogenación siguen siendo uno de los pasos vitales utilizados rutinariamente en la síntesis orgánica. Actualmente, las reacciones de transferencia de hidrógeno utilizando un alcohol como fuente de hidrógeno son una alternativa eficaz y útil en la industria, así como una técnica en el laboratorio que se realiza en condiciones suaves de reacción en comparación con la hidrogenación directa.<sup>1</sup> Las ventajas que presenta son que no requiere gas hidrógeno presurizado peligroso ni configuraciones experimentales complicadas. Los donadores de hidrógeno son ampliamente disponibles, económicos y fáciles de manejar, además, los catalizadores involucrados suelen ser fácilmente accesibles y no sensibles a las condiciones de reacción.<sup>2</sup> Los sustratos habituales en las reacciones de transferencia de hidrógeno son grupos carbonilo (cetonas, aldehídos e iminas), alquinos y alquenos, aunque actualmente se encuentran también reportadas condiciones para nitrocompuestos, nitrilos, anillos aromáticos y ésteres.<sup>3</sup>

Los nitrocompuestos tienen una amplia importancia a nivel industrial, además de ser precursores bien conocidos de otros productos orgánicos valiosos. La formación de aminas mediante la reducción de grupos nitro representa una transformación fundamental en la química orgánica que se utiliza con frecuencia en la síntesis de productos farmacéuticos, agroquímicos y pigmentos.<sup>4</sup> En la formación de aminas a

---

<sup>1</sup> Sathishkumar, P. N.; Raveendran, N.; Bhuvanesh, N. S. P.; Karvembu, R. Chemoselective Transfer of Nitroarenes, Ketones and Aldehydes Using Acylthiourea Based Ru(II)(p-Cymene) Complexes as Precatalysts. *J. Organomet. Chem.* **2018**, *876*, 57–65.

<sup>2</sup> Wang, D.; Astruc, D. The Golden Age of Transfer Hydrogenation. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 6621–6686.

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

<sup>4</sup> Orlandi, M.; Brenna, D.; Harms, R.; Jost, S.; Benaglia, M. Recent Developments in the Reduction of Aromatic and Aliphatic Nitro Compounds to Amines. *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22*, 430–445.

partir de nitrocompuestos, una de las condiciones más utilizadas es empleando algún metal de transición, por ejemplo, zinc en medio ácido. El problema de dichas condiciones es que no son selectivas y pueden producir la hidroxilamina, el producto azoxi, azo o nitroso correspondiente, afectando en gran medida el rendimiento final. Además, esta metodología puede afectar a distintos grupos funcionales adicionales en la molécula.<sup>5</sup>

Recientemente, se ha logrado la hidrogenación de grupos nitro a amino mediante estrategias de transferencia de hidrógeno utilizando un catalizador de rutenio con ligantes tridentados o bidentados coordinados por átomos de nitrógeno al metal. Por ejemplo, en el 2016, Kundo<sup>6</sup> estudió la reducción de una serie de nitroarenos estudiando la composición porcentual de los productos amino, azoxi y azo correspondientes, utilizando un catalizador de Ru (II) con el ligante **1** en medio básico con isopropanol, obteniendo rendimientos mayores a 54% y solamente el producto amino. Posteriormente, en el 2018, Singh<sup>7</sup> estudió la deshidrogenación de hidracina mediante un complejo de Ru (II) (**2**). Con este mismo catalizador se estudió la reducción de nitroarenos y estirenos utilizando hidracina como donador de hidrógeno, obteniendo rendimientos mayores a 50 % en nitroarenos (Figura 1).

---

<sup>5</sup> Ung, S.; Falguières, A.; Guy, A.; Ferroud, C. Ultrasonically Activated Reduction of Substituted Nitrobenzenes to Corresponding N-Arylhydroxylamines. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5913–5917..

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

<sup>7</sup> Awasthi, M. K.; Tyagi, D.; Patra, S.; Rai, R. K.; Mobin, S. M.; Singh, S. K. Ruthenium Complexes for Catalytic Dehydrogenation of Hydrazine and Transfer Hydrogenation Reactions. *Chem. - An Asian J.* **2018**, *13*, 1424–1431.

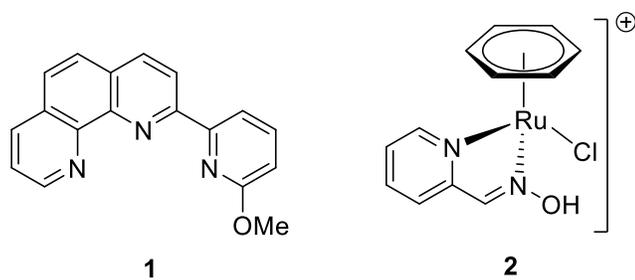


Figura 1. Ligante y catalizador utilizado para la hidrogenación de nitroarenos.

## **Hipótesis**

-Si los complejos de coordinación de rutenio (II) promueven reacciones de reducción de nitroderivados mediante una estrategia de transferencia de hidrógeno, entonces, dicha capacidad puede modularse al modificar la naturaleza de los ligantes coordinados al metal, por lo que, dicha reducción podría ser regioselectiva para una familia de nitroderivados que incluyen en su estructura otros grupos funcionales.

## Objetivo General

-Estudiar la reducción de nitrocompuestos mediante una estrategia de transferencia de hidrógeno utilizando una serie de complejos de rutenio obtenidos a partir de la coordinación de tres ligantes ferrocénicos bidentados (N,N) como precursores catalíticos.

## Objetivos particulares

- Sintetizar una familia de ligantes ferrocénicos bidentados (N,N) y estudiar su reacción de coordinación frente al dímero de dicloro(*p*-cimeno) rutenio (II).

- Estandarizar las condiciones de reacción para la reducción de nitrocompuestos mediante una estrategia de transferencia de hidrógeno utilizando los complejos de rutenio obtenidos como precursores catalíticos y analizar las diferencias al utilizar distintos grupos R en el anillo aromático del ligante.

- Estudiar la regioselectividad de los complejos de rutenio frente a una familia de nitroderivados con distintos grupos funcionales.

## Marco Teórico

Los nitrocompuestos tienen un valor importante en la síntesis orgánica debido a que sirven como precursores de grupos amino en una molécula. La incorporación de un grupo amino a un anillo aromático por un procedimiento de nitración y posterior reducción es bastante común en la síntesis industrial de algunos colorantes o de fármacos. Una forma de reducir dichos nitroarenos es con la hidrogenación catalítica sobre paladio, esta reacción produce buenos rendimientos, pero con frecuencia es incompatible con la presencia de otros grupos funcionales insaturados, que se ven reducidos de igual manera. Otra manera efectiva de reducir nitroarenos es con metales de transición como hierro, zinc o con cloruro de estaño (II) en medio ácido, particularmente este último se utiliza cuando en el anillo aromático están presentes otros grupos funcionales que se puedan reducir.<sup>8</sup>

Las aminas obtenidas de dichas reducciones de grupos nitro tienen un valor agregado ya que es un grupo funcional versátil como sustrato en muchas reacciones, incluso, para la formación de nuevos enlaces. Por ejemplo, una reacción conocida es la síntesis de sales de diazonio a partir de aminas aromáticas, estas sales pueden formar, de manera estequiométrica o catalítica, nuevos enlaces carbono-halógeno, carbono-oxígeno, carbono-azufre, carbono-carbono y carbono-boro.<sup>9</sup>

---

<sup>8</sup> McMurry, J. *Química Orgánica*; Cengage learning: México, 2008.

<sup>9</sup> Mo, F.; Dong, G.; Zhang, Y.; Wang, J. Recent Applications of Arene Diazonium Salts in Organic Synthesis. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1582–1593.

Actualmente, la reducción de nitrocompuestos ha presentado varios avances respecto a los métodos anteriormente mencionados, estos se pueden catalogar en 5 métodos generales: reducción por disolución de metales, reducción libre de metales, reducción por transferencia de hidruro, hidrogenación (empleando gas hidrógeno) e hidrogenación catalítica por transferencia.

### Reducción por disolución de metales

Como ya se ha mencionado, el uso de metales en bajo estado de oxidación en combinación de una fuente de protones (agua, ácido acético, ácido clorhídrico, cloruro de amonio, etc.) son utilizados para la reducción de nitroderivados, el problema de estos métodos es que en algunos casos las condiciones de reacción afectan otros grupos funcionales de la molécula a reducir.

A pesar de estas complicaciones, el uso de estas metodologías se utiliza principalmente para la síntesis de anilinas como bloques iniciales en la síntesis de compuestos biológicamente activos. Por ejemplo, en la síntesis de 9,11-dihidroindolizino[1,2-*b*]quinolinas se parte de la reducción de nitroarenos sustituidos para formar las anilinas que servirán de materia prima (Figura 2).<sup>10</sup>

---

<sup>10</sup> Perzyna, A.; Marty, C.; Facompré, M.; Goossens, J. F.; Pommery, N.; Colson, P.; Houssier, C.; Houssin, R.; Hénichart, J. P.; Bailly, C. Formaldehyde-Induced DNA Cross-Link of Indolizino[1,2-*b*]Quinolines Derived from the A-D Rings of Camptothecin. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 5809–5812.

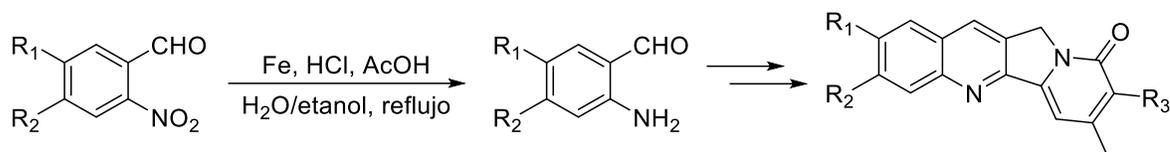


Figura 2. Aplicación sintética del método de reducción por metales disueltos.

Actualmente, se han desarrollado diferentes condiciones de reacción que permiten una mayor tolerancia a grupos funcionales. En 2014, Lipshutz<sup>11</sup> desarrolló una metodología para la reducción de una serie de nitroarenos utilizando un surfactante TPGS-750-M que forma micelas, las cuales permiten la reducción de nitroderivados en agua utilizando Zinc en polvo y cloruro de amonio a temperatura ambiente. Una ventaja de esta metodología además de que las condiciones son amigables con el medio ambiente, es que presenta compatibilidad con grupos alqueno, alquino, ciano, carbonilo e incluso con halógenos (estos últimos a veces presentan procesos de deshalogenación en protocolos de reducción por disolución de metales) con buenos rendimientos de entre 92 a 99 %, con tolerancia a grupos halogenuro y carbonilo (Figura 3). El surfactante puede ser reciclado en la fase acuosa ya que el producto de reacción se puede extraer con acetato de etilo de manera sencilla.

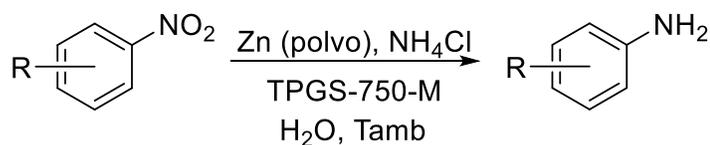


Figura 3. Reducción de nitroarenos utilizando un surfactante y zinc en polvo.

<sup>11</sup> Kelly, S. M.; Lipshutz, B. H. Chemoselective Reductions of Nitroaromatics in Water at Room Temperature. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 98–101.

Una forma de optimizar el tiempo de reacción es aplicando ultrasonido al medio, en el 2000, Banik<sup>12</sup> empleo cloruro de amonio en conjunto con samario metálico en metanol para la transformación de una serie de nitroarenos con rendimientos entre 74 y 90 %, en tan solo 10 min. Este método solo mostró tolerancia a los grupos funcionales éster, bromuro, nitrilo y alqueno.

Una alternativa para la interacción del metal con los sustratos es el uso de líquidos iónicos. De este modo en el año 2003, Khan<sup>13</sup> realizó la reducción de una serie de nitroarenos empleando zinc con cloruro de amonio en una mezcla 10:1 de [bmim][PF<sub>6</sub>] con agua (Figura 4), el uso de este líquido iónico favorece la solubilidad de los nitroderivados, aumentando el alcance sintético del método, obteniendo rendimientos entre 73 y 93 %, en un tiempo promedio de 8 h y mostrando tolerancia con grupos carbonilo y halogenuro. Otra ventaja de este método es que el líquido iónico se puede filtrar, evaporar y secar para ser reutilizado hasta tres veces.

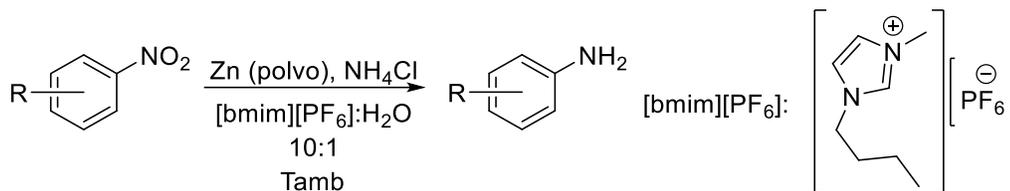


Figura 4. Reducción de nitroarenos empleando un líquido iónico.

<sup>12</sup> Basu, M. K.; Becker, F. F.; Banik, B. K. Ultrasound-Promoted Highly Efficient Reduction of Aromatic Nitro Compounds to the Aromatic Amines by Samarium / Ammonium Chloride. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5603–5606.

<sup>13</sup> Khan, F. A.; Dash, J.; Sudheer, C.; Gupta, R. K. Chemoselective Reduction of Aromatic Nitro and Azo Compounds in Ionic Liquids Using Zinc and Ammonium Salts. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7783–7787.

## Reducción libre de metales

La reducción de nitroarenos con metodologías que no requieran el uso de metales son muy atractivas ya que evitan la contaminación de metales en los productos y facilita los procedimientos de purificación. Además, evitan el uso de equipos especializados que utilizan hidrógeno gas, así como el uso de catalizadores metálicos, disminuyendo los riesgos y costos en la reacción.

Este tipo de metodologías se ha empleado en la síntesis de fármacos, por ejemplo, para la síntesis de Aliskiren, un inhibidor directo de la renina por **vía** oral, aprobado en el 2007 para su uso en el tratamiento de la hipertensión. Uno de los pasos finales es la reducción de una nitrolactona enantiopura utilizando triclorosilano y una amina terciaria (DIPEA) en diclorometano, se obtiene un 99 % de rendimiento además de que ningún estereocentro se ve afectado, incluyendo el que está unido directamente al grupo nitro (Figura 5).<sup>14</sup>

---

<sup>14</sup> Rossi, S.; Benaglia, M.; Porta, R.; Cotarca, L.; Maragni, P.; Verzini, M. A Stereoselective Catalytic Nitroaldol Reaction as the Key Step in a Strategy for the Synthesis of the Renin Inhibitor Aliskiren. *Eur. J. Org. Chem* **2015**, *2015*, 2531–2538.

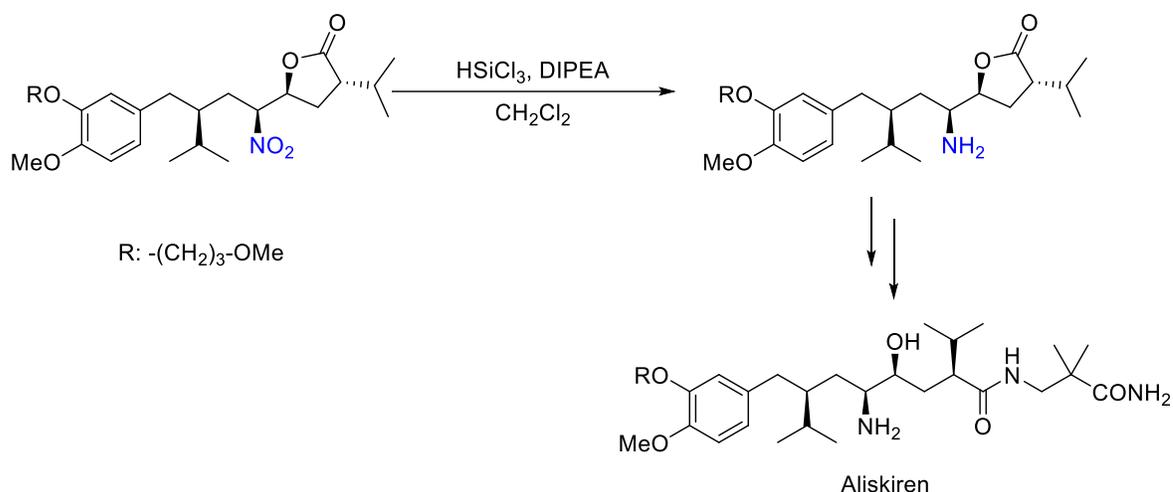


Figura 5. Síntesis de Aliskiren.

Otra metodología desarrollada por Benaglia<sup>15</sup> en el 2015, informa de la reducción de una serie de nitroarenos y nitroalcanos empleando triclorosilano en combinación de DIPEA en acetonitrilo por 18 h, obteniendo rendimientos de 57 a 98 % con tolerancia a una amplia variedad de grupos funcionales como carbonilos, halogenuros, nitrilos, alquenos e incluso grupos protectores de átomos de oxígeno y nitrógeno. Esta metodología fue posteriormente patentada, siendo DexLeChem GmbH, los dueños actuales.

Una de las primeras aproximaciones a este tipo de metodologías empleó ácido yodhídrico. Posteriormente en 2001, Toyokuni<sup>16</sup> optimizó la reducción de nitroarenos utilizando dicho ácido al 57 %, a una temperatura de 90 °C con tiempos entre 2 y 4 h, con rendimientos entre 55 y 95 % y tolerancia a grupos carbonilo,

<sup>15</sup> Orlandi, M.; Tosi, F.; Bonsignore, M.; Benaglia, M. Metal-Free Reduction of Aromatic and Aliphatic Nitro Compounds to Amines: A HSiCl<sub>3</sub> - Mediated Reaction of Wide General Applicability. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3941–3943.

<sup>16</sup> Kumar, J. S. D.; Ho, M. M.; Toyokuni, T. Simple and Chemoselective Reduction of Aromatic Nitro Compounds to Aromatic Amines: Reduction with Hydriodic Acid Revisited. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5601–5603.

nitrilo y halogenuro. A pesar de dicha tolerancia a grupos funcionales, las condiciones de reacción son muy abrasivas para el uso de esta metodología en moléculas con mayor funcionalización.

En el 2006, McLaughlin<sup>17</sup> desarrolló la reducción de nitroarenos empleando azufre elemental (S<sub>8</sub>) con bicarbonato de sodio en DMF a 130 °C, obteniendo rendimientos entre 64 y 96 %, dicha metodología mostró tolerancia a grupos nitrilo. Cuando los sustituyentes en el anillo aromático eran electrodonadores, el tiempo de reacción fue de 18 h, en cambio, si son electroattractores, el tiempo de reacción disminuye a 1 o 2 h.

El uso de reactivos fáciles de conseguir o abundantes en la naturaleza siempre es un atractivo en la síntesis orgánica, teniendo esto en mente, Kumar<sup>18</sup> desarrolló una metodología para la reducción de nitroarenos utilizando D-glucosa como fuente de hidrógeno, ya que es sabido que dicho carbohidrato se degrada calentándolo en medio básico produciendo hidrógeno molecular, además de otros subproductos. Se empleó como base hidróxido de potasio con la D-glucosa en una mezcla 1:1 de agua con DMSO a 110 °C por 24 h para la reducción de una serie de nitroarenos, obteniendo rendimientos entre 47 a 99 %, con una gran tolerancia a grupos insaturados como carbonilos, alquenos, nitrilos y halogenuros. Tomando esto como antecedente, en el 2020, Opatz<sup>19</sup> informó la síntesis de 2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-onas a partir de 2-nitrobenzonitrilo. Primero, se

---

<sup>17</sup> McLaughlin, M. A.; Barnes, D. M. A Practical and Selective Reduction of Nitroarenes Using Elemental Sulfur and Mild Base. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9095–9097.

<sup>18</sup> Kumar, M.; Sharma, U.; Sharma, S.; Kumar, V.; Singh, B.; Kumar, N. RSC Advances Using Glucose as a Hydrogen Source 3. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 4894–4898.

<sup>19</sup> Santos, T.; Grundke, C.; Lucas, T.; Großmann, L.; Clososki, G. C.; Opatz, T. Glucose as an Eco-Friendly Reductant in a One-Pot Synthesis of 2,3-Dihydroquinazolin-4(1H)-Ones. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 6429–6432.

comprobó la reacción entre 2-nitrobenzonitrilo con D-glucosa en medio básico, lo que resultó en la reducción del grupo nitro a amino, como ya se había mencionado, y en la hidratación del grupo nitrilo, por lo que se obtuvo 2-aminobenzamida (Figura 6a), una vez comprobado esto, se añadió una serie de compuesto carbonílicos al medio de reacción, para la obtención de una serie de 2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-onas, con rendimientos entre 18 y 90 % (Figura 6b).

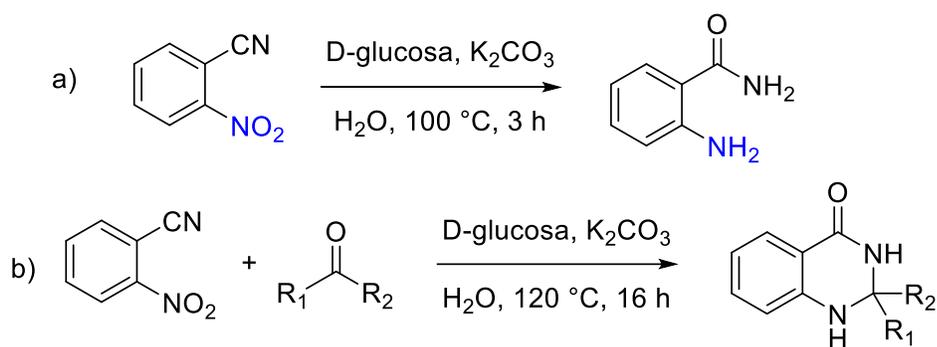


Figura 6. Síntesis de 2,3-dihidroquinazolin-4(1*H*)-onas, empleando D-glucosa como reductor del grupo nitro en el sustrato.

Posteriormente, Kumar desarrolló la reducción de nitroarenos utilizando vasicina, un alcaloide que se puede obtener de las hojas de *Adhatoda vasica*, en agua a 120 °C obteniendo rendimientos muy variados entre 5 y 96 % (Figura 7). Cuando hay presencia de grupos electroattractores se obtuvieron rendimientos altos de 60 a 96 %, en cambio cuando hubo presencia de grupos electrodonadores predominaba la formación de los productos azo y azoxi. Además, el producto de oxidación de la vasicina obliga a realizar una purificación cromatográfica del producto. Otra desventaja que presenta el uso de la vasicina es que de manera comercial es extremadamente costosa, a pesar de esto, dicha metodología presenta la ventaja

de ser amigable con el medio ambiente, con buena tolerancia a grupos carbonilo, nitrilo, halogenuro y alquenos.<sup>20</sup>

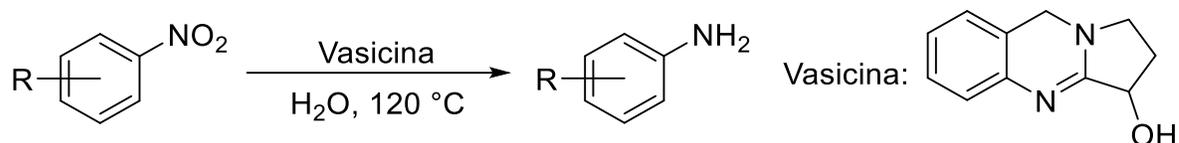


Figura 7. Reducción de nitroarenos empleando un alcaloide natural.

### Reducción por transferencia de hidruro

Para este tipo de reducción, se requiere una transferencia de hidruro de algún donador al sustrato mediante una transferencia directa vía catálisis o por algún aditivo. El hidruro de litio aluminio es bien conocido para la reducción directa de grupos nitro a amino, pero carece de selectividad además de que complica los procesos de purificación a gran escala.<sup>21</sup> Un reactivo clásico en la síntesis orgánica para la reducción de grupos funcionales son los hidruros de boro<sup>22</sup>, pero en el caso de la reducción de nitrocompuestos no son efectivos debido a que el enlace B-H esta menos polarizado, lo que requiere de algún agente que active dicho enlace. Por ejemplo, en el 2001, Couturier<sup>23</sup> logró la reducción de una serie de nitroarenos sustituidos en posición *para*, utilizando hidróxido de paladio (II) soportado sobre

<sup>20</sup> Sharma, S.; Kumar, M.; Kumar, V.; Kumar, N. Metal-Free Transfer Hydrogenation of Nitroarenes in Water with Vasicine: Revelation of Organocatalytic Facet of an Abundant Alkaloid. *J. Org. Chem* **2014**, *79*, 9433–9438.

<sup>21</sup> Nystrom, R. F.; Brown, W. G. Reduction of Organic Compounds by Lithium Aluminum Hydride. III. Halides, Quinones, Miscellaneous Nitrogen Compounds1. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3738–3740.

<sup>22</sup> Burkhardt, E. R.; Matos, K. Boron Reagents in Process Chemistry: Excellent Tools for Selective Reductions. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2617–2650.

<sup>23</sup> Couturier, M.; Tucker, J. L.; Andresen, B. M.; Dubé, P.; Brenek, S. J.; Negri, J. T. Palladium Catalyzed Activation of Borane–Amine Adducts: Rate Enhancement of Amine–Borane Methanolysis in the Reduction of Nitrobenzenes to Anilines. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2285–2288.

carbono para activar el aducto de trimetilamina-borano, obteniendo rendimientos mayores a 90 % (Figura 8a). Este procedimiento fue utilizado posteriormente en los pasos tempranos de la síntesis de la bencilamida del ácido 6-etoxi-4-oxo-1,4-dihidro- [1,5] naftiridin-3-carboxílico, un fármaco que ha sido objeto de evaluación clínica como agente para el tratamiento de trastornos cognitivos como la enfermedad de Alzheimer (Figura 8b).<sup>24</sup>

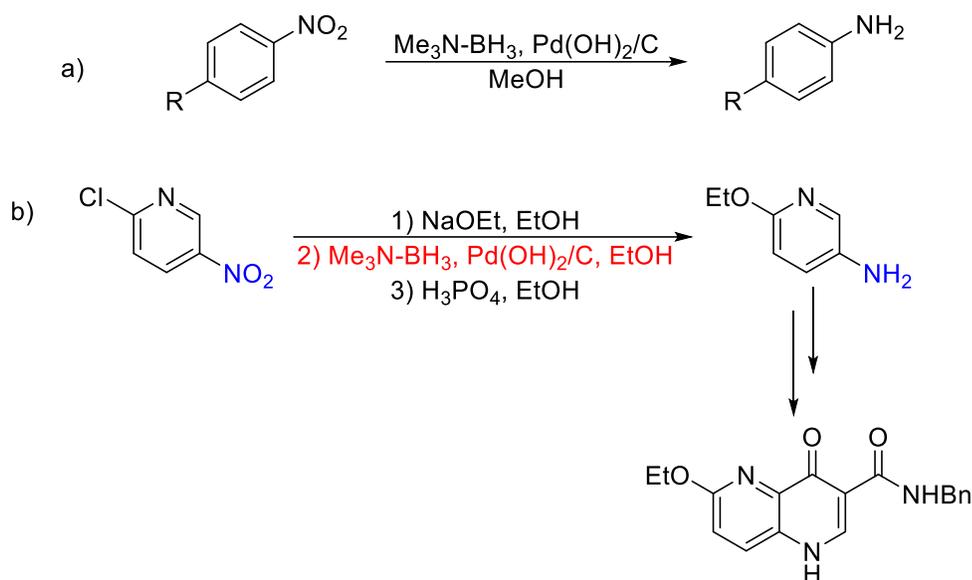


Figura 8. Reducción de nitroarenos empleando trimetilamina-borano y su aplicación en la síntesis de la bencilamida del ácido 6-etoxi-4-oxo-1,4-dihidro- [1,5] naftiridin-3-carboxílico.

El paladio también puede ser utilizado para la activación de silanos, empleando  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  en combinación con PMHS o trietilsilano como donadores de hidrógeno. En estas condiciones se logró la reducción de una serie de nitroarenos con muy

<sup>24</sup> Beaudin, J.; Bourassa, D. E.; Bowles, P.; Castaldi, M. J.; Clay, R.; Couturier, M. A.; Karrick, G.; Makowski, T. W.; McDermott, R. E.; Meltz, C. N.; Meltz, M.; Phillips, J. E.; Ragan, J. A.; Ripin, D. H. B.; Singer, R. A.; Tucker, J. L.; Wei, L. Synthesis and Purification of 6-Ethoxy-4-Oxo-1,4-Dihydro-[1,5]Naphthyridine-3-Carboxylic Acid Benzylamide. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, 7, 873–878.

buena tolerancia a grupos ciano y carbonilo (Figura 9). Los rendimientos son altos a excepción de cuando los sustratos incluyen tioéteres, ya que esto envenenan el catalizador y disminuyen su actividad, además, cuando hay grupos cloruro en el sustrato este se eliminó por un proceso de hidrogenólisis.<sup>25</sup>

Actualmente, el desarrollo de catalizadores a partir de metales más baratos y accesibles ha tenido particular atención. Por ejemplo, en el 2010, Lemaire<sup>26</sup> empleó Fe(acac)<sub>3</sub> para la reducción de varios nitroarenos utilizando PMHS y TMDS (Figura 9) en tolueno a 90 °C o THF a 60 °C. En el caso del TMDS se obtuvieron rendimientos entre 66 y 99 % con buena tolerancia a grupos nitrilo, carbonilo (excepto aldehído) y halogenuros.

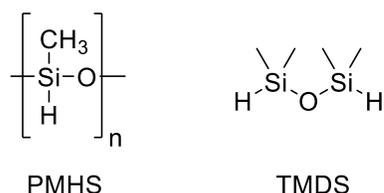


Figura 9. Silanos empleados para la reducción de nitroarenos

El desarrollo de estas metodologías ha crecido mucho en los últimos años, un ejemplo de esto se puede ver en el trabajo de Simmons<sup>27</sup>, quien desarrolló un sistema de ácido hipodibórico con hidróxido de sodio en etanol a temperatura ambiente para la reducción de nitroarenos con conjugados químicos de ADN. Esta

<sup>25</sup> Rahaim, R. J.; Maleczka, R. E. Pd-Catalyzed Silicon Hydride Reductions of Aromatic and Aliphatic Nitro Groups. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5087–5090.

<sup>26</sup> Pehlivan, L.; Méta y, E.; Laval, S.; Dayoub, W.; Demonchaux, P.; Mignani, G.; Lemaire, M. Iron-Catalyzed Selective Reduction of Nitro Compounds to Amines. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1939–1941.

<sup>27</sup> Du, H.-C.; Simmons, N.; Faver, J. C.; Yu, Z.; Palaniappan, M.; Riehle, K.; Matzuk, M. M. A Mild, DNA-Compatible Nitro Reduction Using B<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub>. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2194–2199.

transformación proporcionó rendimientos de buenos a excelentes con una buena tolerancia a grupos nitrilos, carbonilo y halogenuro sin afectar la cadena de ADN.

De igual manera, otra metodología sostenible sin metales fue desarrollada en el 2021 por Yao<sup>28</sup>, utilizando pinacolborano en combinación con KO<sup>t</sup>Bu/BEt<sub>3</sub> para la reducción de una serie de nitroarenos en THF a 100 °C por 24 h, obteniendo rendimientos entre 55 y 99 % con buena tolerancia a grupos nitrilo, halogenuro e incluso tioéteres (Figura 10).

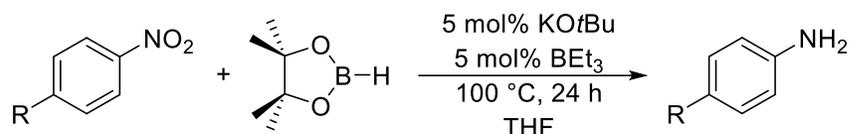


Figura 10. Reducción de nitroarenos con pinacolborano sin metal como catalizador

## Hidrogenación

Cuando se trata de la obtención de anilinas halogenadas o de anilinas sin grupos funcionales capaces de hidrogenarse para la síntesis de fármacos o de compuestos de interés a nivel industrial, la reducción de nitroarenos sustituidos mediante hidrogenación directa con gas hidrógeno catalizada por algún metal sigue siendo la opción de preferencia. Al mismo tiempo, el principal problema de esta metodología es que algunos sistemas catalíticos no son selectivos y afectan otros grupos funcionales reducibles presentes en la molécula, por lo que en años recientes la búsqueda de sistemas catalíticos selectivos al grupo nitro se ha vuelto de mucho

<sup>28</sup> Yao, W.; Wang, J.; Lou, Y.; Wu, H.; Qi, X.; Yang, J.; Zhong, A. Chemoselective Hydroborative Reduction of Nitro Motifs Using a Transition-Metal-Free Catalyst. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 4554–4559.

interés.<sup>29</sup> Generalmente este tipo de hidrogenaciones se realizan en condiciones heterogéneas, pero también se encuentran reportadas condiciones homogéneas, así como un método diferente de hidrogenación llamado “reacción de desplazamiento agua/gas”.

## Sistemas catalíticos heterogéneos

De manera general, el uso de nanopartículas es amplio en sistemas heterogéneos, con esto, los parámetros de tamaño, forma y el tipo de soporte que ayudan en la recuperación, reciclaje y eficiencia del material catalítico, son de vital importancia en su actividad catalítica. Estos materiales presentan un área superficial extremadamente elevada, lo que mejora su selectividad.

Una de las ventajas que presenta la hidrogenación con sistemas heterogéneos, es la capacidad de dichos sistemas para no perder su actividad catalítica y selectividad al momento de aumentar la cantidad de materia prima. Por ejemplo, Gallagher<sup>30</sup> observó que para la reducción de un nitrocompuesto con distintos grupos funcionales (Figura 11), los métodos de reducción convencionales (Zn/NH<sub>4</sub>Cl, FeSO<sub>4</sub>/NH<sub>4</sub>OH, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, etc.) presentaron problemas al escalar la reacción, debido a que la presencia de subproductos aumentó, siendo el mayoritario la hidroxilamina correspondiente. Ante esto, uno de los métodos que al escalar la reacción no presentó problemas de selectividad fue el uso de una esponja de níquel (A-5001),

---

<sup>29</sup> Pietrowski, M. Recent Developments in Heterogeneous Selective Hydrogenation of Halogenated Nitroaromatic Compounds to Halogenated Anilines. *Curr. Org. Synth.* **2012**, *9*, 470–487.

<sup>30</sup> Gallagher, W. P.; Marlatt, M.; Livingston, R.; Kiau, S.; Muslehiddinoglu, J. The Development of a Scalable, Chemoselective Nitro Reduction. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1665–1668.

obteniendo un 99 % de la anilina correspondiente y solo un 1 % de la hidroxilamina, con un rendimiento de 88 % cuando se utilizaron 22 kg de sustrato.

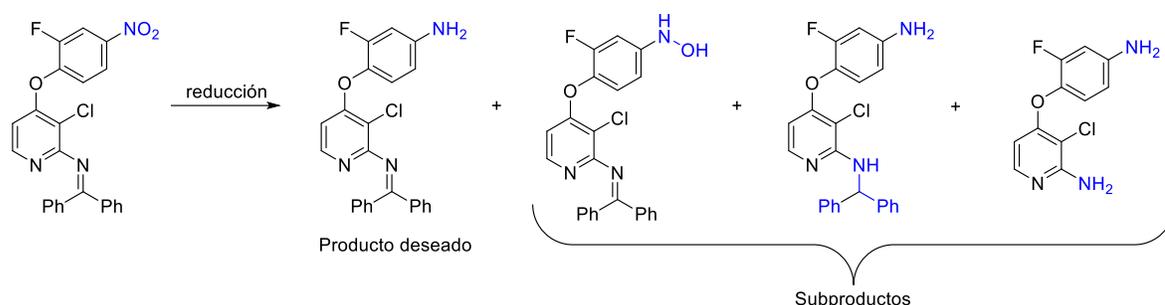


Figura 11. Reducción de un nitrocompuesto y los subproductos obtenidos.

Una de las primeras publicaciones sobre el uso de nanopartículas para la reducción de nitroarenos fue la informada en 2006 por Corma y Serna<sup>31</sup>, quienes desarrollaron nanopartículas de oro soportadas sobre TiO<sub>2</sub> para la reducción de una serie de nitroarenos con una gran tolerancia a grupos carbonilo, nitrilo y alqueno. Un año después, se indagó sobre el mecanismo de reacción de este método, se concluyó que existe una coordinación del grupo nitro al soporte de las nanopartículas, lo que asegura su selectividad ya que el grupo nitro permanece muy cerca del metal activo.<sup>32</sup>

En 2008 Kantam<sup>33</sup>, desarrolló un catalizador basado en óxido de magnesio nanocristalino estabilizado con paladio (0), preparado a partir de NAP-Mg-PdCl<sub>4</sub> de manera rápida y efectiva. Este catalizador se aplicó con éxito en la reducción de

<sup>31</sup> Corma, A.; Serna, P. Chemoselective Hydrogenation of Nitro Compounds with Supported Gold Catalysts. *Science* **2006**, *313*, 332–334.

<sup>32</sup> Boronat, M.; Concepción, P.; Corma, A.; González, S.; Illas, F.; Serna, P. A Molecular Mechanism for the Chemoselective Hydrogenation of Substituted Nitroaromatics with Nanoparticles of Gold on TiO<sub>2</sub> Catalysts: A Cooperative Effect between Gold and the Support. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 16230–16237.

<sup>33</sup> Kantam, M. L.; Chakravarti, R.; Pal, U.; Sreedhar, B.; Bhargava, S. Nanocrystalline Magnesium Oxide-Stabilized Palladium(0): An Efficient and Reusable Catalyst for Selective Reduction of Nitro Compounds. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 822–827.

nitroarenos y de nitroderivados alifáticos en THF a temperatura ambiente con rendimientos mayores al 90 %. El catalizador se recuperó cuantitativamente por filtración simple, lo que permitió reutilizarlo durante varios ciclos sin ninguna pérdida de actividad catalítica. Los grupos funcionales que se toleraron fueron halógenos y carbonilo en posición *para* al grupo nitro.

Mas adelante, Beller<sup>34</sup> en el 2013 sintetizó un catalizador de hierro basado en Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> que se obtuvo mediante la pirólisis controlada de complejos de hierro-fenantrolina sobre carbono. Debido a este procedimiento se forman centros tipo FeN<sub>x</sub> en el soporte de carbono a los cuales se le atribuye la actividad catalítica. El alcance de dicho método es amplio; se obtuvieron rendimientos entre 86 y 99 % en la reducción de nitroarenos con una muy buena tolerancia a grupos carbonilo, halogenuros y alqueno. Además, la reacción se efectuó a una escala de un gramo sin perder eficiencia y selectividad.

### Sistemas catalíticos homogéneos

El uso de gas hidrógeno para la reducción de nitroarenos de manera homogénea se ha centrado últimamente en el desarrollo de metodologías en sistemas bifásicos. Es así como Chaudhari<sup>35</sup> realizó la reducción de nitrocompuestos mediante un complejo de FeSO<sub>4</sub> + Na<sub>2</sub>EDTA, el cual es soluble en agua, la reducción se llevó a cabo en un sistema agua-tolueno, donde la materia prima se disuelve en el tolueno,

---

<sup>34</sup> V., J. R.; Annette-Enrica, S.; Henrik, J.; Marga-Martina, P.; Jörg, R.; Jabor, R.; Heming, H.; Volker, S.; Angelika, B.; Matthias, B. Nanoscale Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Based Catalysts for Selective Hydrogenation of Nitroarenes to Anilines. *Science* **2013**, *342*, 1073–1076.

<sup>35</sup> Deshpande, R. M.; Mahajan, A. N.; Diwakar, M. M.; Ozarde, P. S.; Chaudhari, R. V. Chemoselective Hydrogenation of Substituted Nitroaromatics Using Novel Water-Soluble Iron Complex Catalysts. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4835–4838.

la ventaja de este sistema es que la fase acuosa se pudo reutilizar 5 veces sin perder actividad catalítica o selectividad. Los rendimientos fueron mayores de 84 % con muy buena tolerancia a grupos carbonilo y ciano.

En el 2010, Meijboom<sup>36</sup> desarrolló un proceso ecológico mediante el uso de  $\text{RuCl}_3$  y fenantrolina, el cual se preparó de manera fácil en una solución etanólica. La reducción de nitrocompuestos se optimizó estudiando los parámetros de temperatura, presión y distintos disolventes, resultando que el mejor disolvente es agua en la reducción del nitrobenzeno a 160 °C y 27.5 bar.

Posteriormente, Beller<sup>37</sup> desarrolló la síntesis de un ligante termoestable tipo fosfina que se empleó, tras la formación del catalizador con  $\text{Fe}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (*in situ*), en la reducción de nitroarenos a 20 bar y 120 °C (Figura 12). El método mostró tolerancia a halógenos, alquenos y carbonilos con rendimiento mayores al 91 %. También se investigó la reducción del grupo nitro en sustratos heterocíclicos; en este caso se necesitó un equivalente de TFA para evitar la coordinación del átomo de nitrógeno del heterociclo con el catalizador.

---

<sup>36</sup> Deshmukh, A. A.; Prashar, A. K.; Kinage, A. K.; Kumar, R.; Meijboom, R. Ru(II) Phenanthroline Complex as Catalyst for Chemoselective Hydrogenation of Nitro-Aryls in a Green Process. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2010**, *49*, 12180–12184.

<sup>37</sup> Wienhöfer, G.; Baseda-Krüger, M.; Ziebart, C.; Westerhaus, F. A.; Baumann, W.; Jackstell, R.; Junge, K.; Beller, M. Hydrogenation of Nitroarenes Using Defined Iron–Phosphine Catalysts. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 9089–9091.

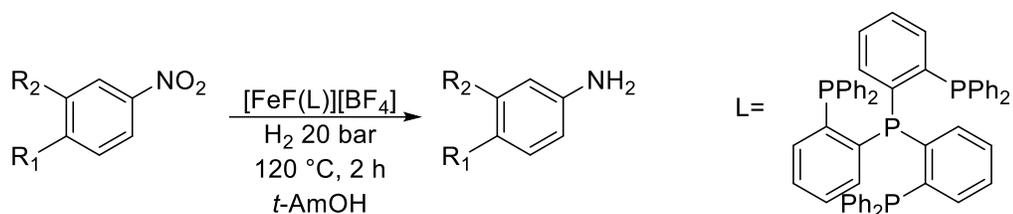


Figura 12. Reducción de nitroarenos con un complejo de hierro y un ligante tipo fosfina.

### Reacción de desplazamiento agua/gas

En esta sección se mencionarán trabajos donde se realizó la reducción de nitroarenos utilizando una mezcla de monóxido de carbono y agua para obtener la amina correspondiente y dióxido de carbono (Figura 13), el mecanismo de esta reacción aún no se ha podido dilucidar.

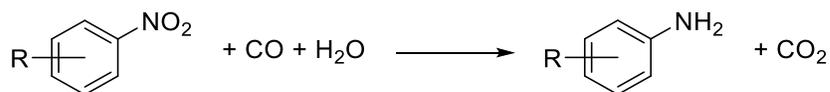


Figura 13. Esquema general de la reducción de nitroarenos mediante el desplazamiento agua/gas

Uno de los primeros trabajos donde se exploró esta metodología fue en 1995 por Nomura<sup>38</sup> que informó el uso de  $(\text{Ru}_3(\text{CO})_{12})$  en presencia de aminas básicas, como la trietilamina o DIPEA, en la reducción de nitroarenos con rendimientos mayores al 99 % en tan solo 2 h a 150 °C con una presión de CO de 20 atm en una mezcla de

<sup>38</sup> Nomura, K. Efficient Selective Reduction of Aromatic Nitro Compounds by Ruthenium Catalysis under CO/H<sub>2</sub>O Conditions. *J. Mol. Catal. A Chem.* **1995**, *95*, 203–210. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/1381-1169\(94\)00133-2](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/1381-1169(94)00133-2).

agua/diglicol metil éter con una muy buena tolerancia a halogenuros, grupo ciano y cetona. Se probó que no hay generación de gas hidrógeno en cantidades considerables lo que indica que no se reduce el grupo nitro por hidrogenación directa, si no que ocurre una interacción entre el carbonilo metálico con el grupo nitro para formar un enlace  $M=NR$ , que posteriormente por interacción con agua forma la amina correspondiente.

Deng<sup>39</sup> empleó el uso de un catalizador heterogéneo de óxido de hierro e hidróxido de hierro soportados en oro mediante un método de coprecipitación para la reducción de nitroarenos a 100 °C durante 1.5 h (6 h para 4-bromonitrobenceno) con buenos rendimientos y con tolerancia a grupos halogenuro y carbonilo. Para estudiar el mecanismo de reacción se llevó a cabo una reacción en agua y CO (sin compuesto nitro) y no se detectó gas hidrógeno ni CO<sub>2</sub>, lo que sugiere que no se genera hidrógeno molecular y que la fuente de hidrógeno podría ser el agua.

Más recientemente, en el 2015 Beller<sup>40</sup> sintetizó y empleó nanopartículas de óxido de cobalto, encapsuladas en carbono y dopadas con nitrógeno para la reducción de nitroarenos. El catalizador pudo ser reutilizado después de centrifugarlo, lavarlo y secarlo después de cada ensayo. Se logró la reducción en escala de gramo en una mezcla de THF/agua 10:1 con una amplia tolerancia a grupos funcionales como halogenuros y carbonilo con rendimientos altos.

---

<sup>39</sup> Liu, L.; Qiao, B.; Chen, Z.; Zhang, J.; Deng, Y. Novel Chemoselective Hydrogenation of Aromatic Nitro Compounds over Ferric Hydroxide Supported Nanocluster Gold in the Presence of CO, and H<sub>2</sub>O. *Chem. Commun.* **2009**, 653–655.

<sup>40</sup> Westerhaus, F.; Sorribes, I.; Wienhöfer, G.; Junge, K.; Beller, M. Reduction of Nitroarenes Using CO and H<sub>2</sub>O in the Presence of a Nanostructured Cobalt Oxide/Nitrogen-Doped Graphene (NGr) Catalyst. *Synlett.* **2015**, 46.

## Hidrogenación catalítica por transferencia.

Las reacciones de transferencia de hidrógeno (TH) utilizando un alcohol o una fuente orgánica como fuente de hidrógeno son una alternativa eficaz, útil en la industria y como técnica en el laboratorio que se realiza en condiciones suaves de reacción en comparación con la hidrogenación directa con gas hidrógeno.<sup>2</sup> Las reacciones de transferencia de hidrógeno son aquellas donde un hidrógeno es transferido a una molécula aceptora desde otra molécula (diferente a hidrógeno molecular) que actúa como donadora. Consiste en el movimiento de un ion hidruro y un protón (o dos protones y dos electrones) donde el mecanismo por el cual se transfieren depende del tipo de catálisis, el sustrato y las condiciones de reacción.<sup>3</sup> Los sustratos habituales en TH son cetonas e iminas, mientras que otros tipos de compuestos insaturados aún no se han estudiado a profundidad, aunque actualmente se encuentran reportadas las reacciones de transferencia de hidrógeno para nitrocompuestos, aldehídos, ésteres, alquinos, alquenos e incluso anillos aromáticos.<sup>1,41</sup>

El uso de catalizadores metálicos en este tipo de reacciones es vital para una reducción eficiente, en cambio, si no se utilizan, la reducción no se lleva cabo totalmente y los tiempos de reacción son muy largos. Por ejemplo, en el 2015, el

---

<sup>2</sup> Wang, D.; Astruc, D. The Golden Age of Transfer Hydrogenation. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 6621–6686.

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

<sup>1</sup> Sathishkumar, P. N.; Raveendran, N.; Bhuvanesh, N. S. P.; Karvembu, R. Chemoselective Transfer Hydrogenation of Nitroarenes, Ketones and Aldehydes Using Acylthiourea Based Ru(II)(p-Cymene) Complexes as Precatalysts. *J. Organomet. Chem.* **2018**, *876*, 57–65.

<sup>41</sup> Alshakova, I. D.; Gabidullin, B.; Nikonov, G. I. Ru-Catalyzed Transfer Hydrogenation of Nitriles, Aromatics, Olefins, Alkynes and Esters. *ChemCatChem* **2018**, *10*, 4860–4869.

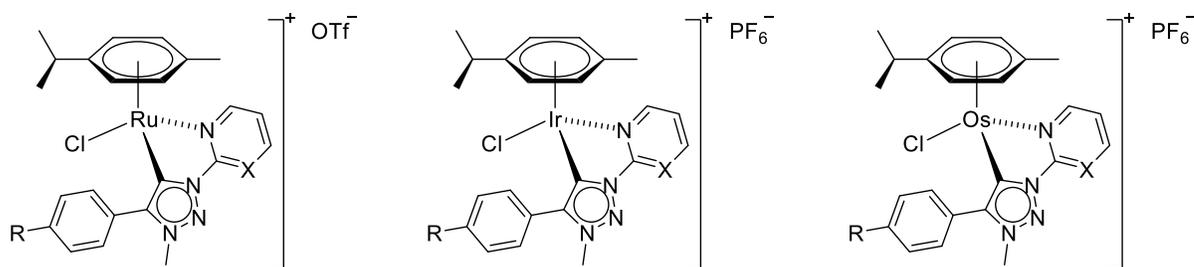
grupo de investigación de Astruc<sup>42</sup>, desarrolló la hidrogenación por transferencia de nitroarenos y cetonas utilizando etanol o isopropanol como donadores de hidrógeno, catalizada únicamente por hidróxido de sodio. En el caso de nitroarenos, a pesar de que se logra una conversión total de la materia prima, no se obtiene únicamente la anilina correspondiente, sino también el derivado azoxi y azo, todo esto en tiempos de reacción entre 40 y 60 h cuando se utiliza isopropanol como fuente de hidrógeno.

En el 2016, se exploró el uso de metales de transición como rutenio, osmio e iridio en la hidrogenación por transferencia de una serie de sustratos como aldehídos, cetonas, alquenos, iminas y nitroderivados empleando una serie de ligantes de carbenos *N*-heterocíclicos (Figura 14). En el caso de nitroderivados, al comparar la efectividad de cada metal se encontró que los 4 derivados de rutenio mostraron una conversión total de la materia prima a la anilina correspondiente sin rastro de los demás los subproductos de reducción. Los complejos de iridio de igual manera presentaron un buen porcentaje de conversión, pero con una mayor cantidad traza del azoderivado, mientras que los complejos de osmio mostraron porcentajes de conversión menores.<sup>43</sup>

---

<sup>42</sup> Wang, D.; Deraedt, C.; Ruiz, J.; Astruc, D. Sodium Hydroxide-Catalyzed Transfer Hydrogenation of Carbonyl Compounds and Nitroarenes Using Ethanol or Isopropanol as Both Solvent and Hydrogen Donor. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2015**, *400*, 14–21.

<sup>43</sup> Bolje, A.; Hohloch, S.; Košmrlj, J.; Sarkar, B. Ru<sup>II</sup>, Ir<sup>III</sup> and Os<sup>II</sup> Mesoionic Carbene Complexes: Efficient Catalysts for Transfer Hydrogenation of Selected Functionalities. *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 15983–15993.



1: R=H X=CH, 2: R=OMe X=CH, 3: R=CF<sub>3</sub> X=CH, 4: R=H X=N

Figura 14. Complejos empleados para la transferencia de hidrógeno de distintos sustratos.

De manera general, el uso de complejos de rutenio para la reducción de nitroderivados se ha probado con una gran serie de ligantes, desde ligantes tipo (S)<sup>1</sup>, (P), (NNN), (NNNN)<sup>6</sup>, (NN), (CC)<sup>44</sup>, (NNC)<sup>45</sup> y (NO)<sup>46</sup>, generalmente utilizando isopropanol como donador de hidrógeno.

El isopropanol presenta muchas ventajas respecto a otros donadores de hidrógeno debido a que este se oxida a acetona, la cual se puede eliminar fácilmente del medio de reacción mediante destilación debido a su bajo punto de fusión y así favorecer el equilibrio hacia productos. Actualmente, se han probado distintos donadores de

<sup>1</sup> Sathishkumar, P. N.; Raveendran, N.; Bhuvanesh, N. S. P.; Karvembu, R. Chemoselective Transfer Hydrogenation of Nitroarenes, Ketones and Aldehydes Using Acylthiourea Based Ru(II)(p-Cymene) Complexes as Precatalysts. *J. Organomet. Chem.* **2018**, *876*, 57–65.

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

<sup>44</sup> S.; Suntrup, L.; Sarkar, B. Arene-Ruthenium(II) and -Iridium(III) Complexes with “Click”- Based Pyridyl-Triazoles, Bis-Triazoles, and Chelating Abnormal Carbenes: Applications in Catalytic Transfer Hydrogenation of Nitrobenzene. *Organometallics* **2013**, *32*, 7376–7385.

<sup>45</sup> Shee, S.; Paul, B.; Kundu, S. Counter Anion Controlled Reactivity Switch in Transfer Hydrogenation: A Case Study between Ketones and Nitroarenes. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 1705–1710.

<sup>46</sup> Nandhini, R.; Krishnamoorthy, B. S.; Venkatachalam, G. Binuclear Half-Sandwich Ruthenium(II) Schiff Base Complexes: Synthesis, Characterization, DFT Study and Catalytic Activity for the Reduction of Nitroarenes. *J. Organomet. Chem.* **2019**, *903*, 120984.

hidrógeno. Como se mencionó anteriormente, en el 2018, Singh<sup>47</sup> probó el uso de hidracina como donador de hidrógeno utilizando un complejo de rutenio (Figura 15). En una propuesta de mecanismo, se propone la formación de un hidruro metálico con la liberación de nitrógeno gas y un protón, este hidruro metálico es el que realiza la reducción del nitroderivado. Se probaron una serie de nitrocompuestos obteniendo rendimientos entre 55 y 90 % con buena tolerancia a grupos halogenuro y ciano.

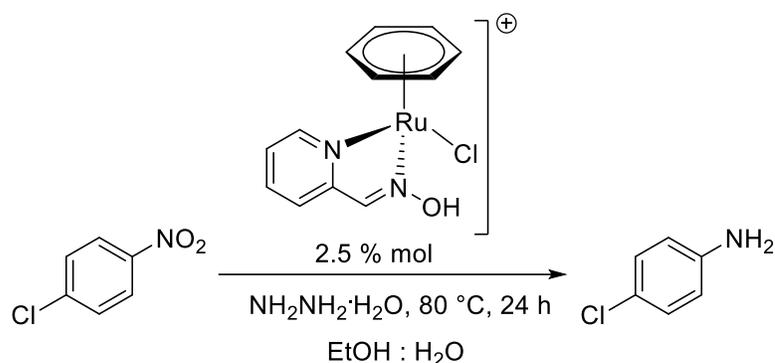


Figura 15. Reducción de 4-cloronitrobenzono empleando hidracina como donador de hidrógeno.

Tomando esto como inspiración, se decidió explorar las propiedades catalíticas de una serie de ligantes bidentados ferrocénicos de tipo (NN) que han probado ser eficientes en la detección de metales traza como  $\text{Cu}^{2+}$  y  $\text{Hg}^{2+}$  en acetonitrilo<sup>48</sup>.

En este trabajo se propone sintetizar una familia de ligantes ferrocénicos bidentados (NN), que incluyan como motivo estructural una pirazolina *N*-sustituida por un

<sup>47</sup> Hohloch, S.; Suntrup, L.; Sarkar, B. Arene-Ruthenium(II) and -Iridium(III) Complexes with “Click”-Based Pyridyl-Triazoles, Bis-Triazoles, and Chelating Abnormal Carbenes: Applications in Catalytic Transfer Hydrogenation of Nitrobenzene. *Organometallics* **2013**, *32*, 7376–7385.

<sup>48</sup> Kiran Kumar, C.; Trivedi, R.; Giribabu, L.; Niveditha, S.; Bhanuprakash, K.; Sridhar, B. Ferrocenyl Pyrazoline Based Multichannel Receptors for a Simple and Highly Selective Recognition of  $\text{Hg}^{2+}$  and  $\text{Cu}^{2+}$  Ions. *J. Organomet. Chem.* **2015**, *780*, 20–29.

fragmento de piridina. Estos fragmentos aportarán los átomos de nitrógeno quelatantes que se utilizarán para obtener el complejo de rutenio (II) correspondiente (Figura 16). Se estudió el desempeño de los complejos obtenidos en la reducción de 4-cloronitrobenzato como sustrato modelo, utilizando diferentes condiciones de calentamiento, variando el tiempo de reacción, temperatura y carga catalítica para encontrar las mejores condiciones de reacción para esta aplicación catalítica.

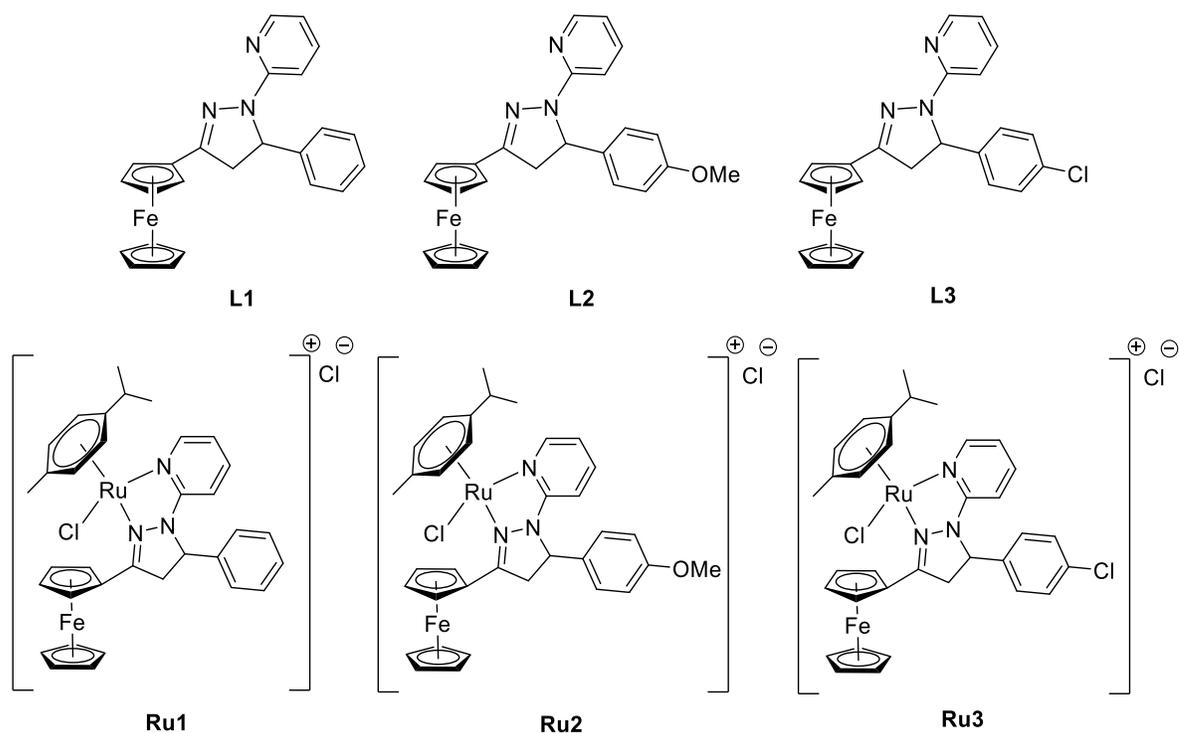


Figura 16. Propuesta de ligantes a sintetizar (**L1**, **L2**, **L3**) así como la estructura general de los complejos de Ru (II) a emplear (**Ru1**, **Ru2**, **Ru3**).

## Procedimiento experimental

### Materiales y equipos

Todos los reactivos químicos se obtuvieron de fuentes comerciales (Sigma-Aldrich) y se utilizaron tal como se recibieron. Todas las reacciones fueron monitoreadas por cromatografía en capa fina utilizando cromatofolios de aluminio Alugram Sil G/UV254 de 0.25 mm como fase estacionaria y sistemas de hexano-acetato de etilo como fase móvil, en distintas proporciones, según la naturaleza del compuesto de interés. Se emplearon como reveladores una lámpara de luz ultravioleta a una longitud de onda de 254 nm y vapores de I<sub>2</sub>.

La purificación de los productos se hizo mediante cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria gel de sílice (malla 70-230) o Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (activada, neutra, Brockmann I), empleando como fase móvil diferentes gradientes de hexano-acetato de etilo o hexano-diclorometano, según la polaridad de los compuestos. Los disolventes se purificaron y secaron por los procedimientos estándar. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Stuart Melting Point SMP10 y no están corregidos. Los espectros FT-IR se registraron un equipo Perkin-Elmer Spectrum 100 FT-IR equipado con un accesorio de polarización ATR, donde las muestras fueron analizadas en estado sólido. Las frecuencias de las bandas se reportan en cm<sup>-1</sup> y los espectros se registraron en el intervalo de 4000-550 cm<sup>-1</sup>.

Los espectros de masas se obtuvieron en dos equipos: JEOL SX 102A mediante las técnicas de impacto electrónico (IE<sup>+</sup>) y bombardeo rápido de átomos (FAB<sup>+</sup>) a un potencial de ionización de 70 eV, y AccuTOF JMS-T100LC para el análisis

directo en tiempo real (DART). Los valores de las señales están expresados en unidades de masa/carga ( $m/z$ ).

Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  fueron adquiridos en un equipo Bruker Avance 300 operando a 300 MHz para  $^1\text{H}$  y 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ ; se utilizó como disolvente  $\text{CDCl}_3$ . Los desplazamientos químicos se reportan en partes por millón (ppm) respecto al tetrametilsilano (TMS) utilizado como referencia interna.

Los espectros de absorción UV-Vis fueron obtenidos a 298 K en un espectrofotómetro Thermo Fisher Scientific Evolution 220 UV-Vis, utilizando disolventes grado HPLC o espectrofotométrico, adquiridos en Sigma-Aldrich Co. sin tratamiento previo y una celda de cuarzo de 1 cm.

Los análisis por CG-M se realizaron en un equipo CG Agilent Tech. 7890B acoplado a MS Agilent 5977A y a un HP 5ms (30 m x 0.25 mm x 0.25  $\mu\text{m}$  film). Los compuestos analizados fueron identificados por comparación usando una librería NIST 14 que se encuentra en él equipo.

## **Metodología**

- Síntesis de cetonas  $\alpha,\beta$  insaturada

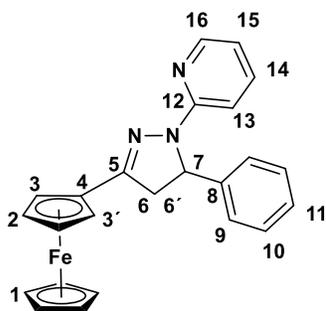
En un matraz redondo de 100 mL se disolvieron 500 mg de acetilferroceno (1eq.) en 50 mL de EtOH. Posteriormente, se añadió 1.2 eq del aldehído correspondiente y 3 eq. de NaOH. La reacción se dejó en agitación constante durante 24 horas a temperatura ambiente. Se monitoreó por cromatografía en capa fina hasta la consumación de la materia prima. Se evaporó el EtOH a presión reducida. Se

realizaron 3 lavados con 20 mL de agua destilada cada uno. Se filtró el sólido en un embudo Buchner y se secó por completo.

#### -Síntesis de ligantes

En un tubo de reacción se colocó 300 mg de la cetona  $\alpha,\beta$  insaturada y se añadió 1.1 equivalentes de 2-hidrazinopiridina, 10 mL de etanol y 2 equivalentes de hidróxido de potasio previamente molido. Se colocó el tubo en un reactor de tubo sellado y se insertó en un recipiente metálico previamente calentado a 120 °C por 30 min. Al finalizar el tiempo de reacción, se evaporó el etanol, se vertió etanol frío y se filtró. El sólido se disolvió en diclorometano y se realizaron lavados con agua, eliminando la fase acuosa; se evaporó el diclorometano y se pesó el producto final.

#### 2-(5-fenil-3-ferrocenil-4,5-dihidropirazol-1-in)piridina. L1



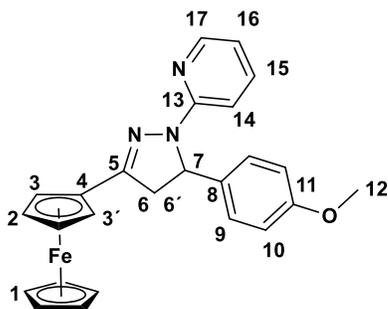
Sólido café (64 %), p.f. 184-185 °C **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):  $\delta$  8.01 (d,  $J = 6$  Hz, 1H, H16), 7.48 (t,  $J = 9$  Hz, 1H, H14), 7.29 (m, 5H, H9,10,11), 7.22 (d,  $J = 6$  Hz, 1H, H13) 6.57 (t,  $J = 6$  Hz, 1H, H15) 5.72 (dd,  $J = 12$  Hz y  $J = 3$  Hz, 1H, H7) 4.71 (s, 1H, H3') 4.54 (s, 1H, H3) 4.35

(s, 2H, H2) 4.07 (s, 5H, H1) 3.71 (dd,  $J = 18$  Hz y  $J = 12$  Hz, 1H, H6) 3.01 (dd,  $J = 18$  Hz y  $J = 3$  Hz, 1H, H6')

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):  $\delta$  155.52 (C12) 150.84 (C5) 147.85 (C16) 143.55 (C7) 136.36 (C14) 128.71 (C10) 127.10 (C11) 125.65 (C9) 113.74 (C13) 108.65 (C15) 69.89 (C4) 69.24 (C1) 67.17 (C3) 66.70 (C2) 61.09 (C7) 44.11 (C6). **MS** (IE):  $m/z = 407$ . C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>FeN<sub>3</sub>·EtOH. Teórico = C: 68.88%, H: 6.00%,

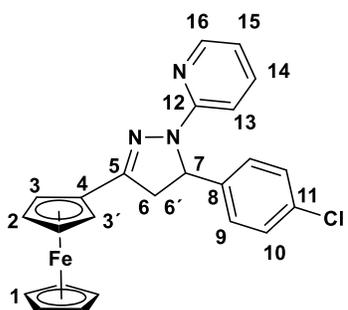
N: 9.27%. Experimental= C: 64.65%, H: 5.01%, N: 8.76%. **UV**  $\lambda_{\max}$  = 329 nm  $\varepsilon$  = 1,764.5 m<sup>2</sup>/mol.

2-(5-(4-metoxifenil)-3-ferrocenil-4,5-dihidropirazol-1-in)piridina. L2



Sólido cristalino rojo vino (46 %) p.f. 158-159 °C **IR:** (cm<sup>-1</sup>) 1242 y 1035 (v (Ar-O-R)) **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):  $\delta$  8.03 (d,  $J$  = 6 Hz, 1H, H17), 7.47 (t,  $J$  = 9 Hz, 1H, H15), 7.31 (d, 1H, H14), 7.21 (d,  $J$  = 6 Hz, 2H, H9) 6.84 (d,  $J$  = 9 Hz, 2H, H10) 6.57 (t,  $J$  = 6 Hz, 1H, H16) 5.67 (dd,  $J$  = 12 Hz y  $J$  = 3 Hz, 1H, H7) 4.71 (s, 1H, H3) 4.54 (s, 1H, H3') 4.35 (s, 2H, H2) 4.09 (s, 5H, H1) 3.75 (s, 3H, H12) 3.69 (dd,  $J$  = 15 Hz y  $J$  = 12 Hz, 1H, H6) 2.98 (dd,  $J$  = 15 Hz y  $J$  = 3 Hz, 1H, H6') **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):  $\delta$  158.62 (C11) 155.53 (C13) 150.83 (C5) 147.87 (C17) 136.92 (C15) 135.49 (C8) 126.82 (C9) 114.06 (C10) 113.68 (C14) 108.65 (C16) 69.86 (C23) 69.24 (C1) 67.16 (C3) 66.72 (C2) 60.56 (C7) 55.23 (C12) 44.15 (C6). **MS** (DART+) [M+1] = 438. C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>FeN<sub>3</sub>O. Teórico = C: 68.66%, H: 5.30%, N: 9.61%. Experimental= C: 68.24%, H: 5.22%, N: 9.49%. **UV**  $\lambda_{\max}$  = 330 nm  $\varepsilon$  = 2,258.5 m<sup>2</sup>/mol.

2-(5-(4-clorofenil)-3-ferrocenil-4,5-dihidropirazol-1-in)piridina. L3



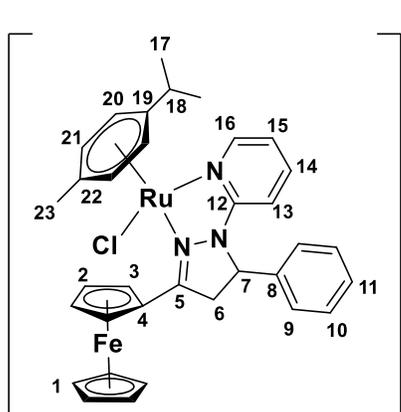
Sólido cristalino rojo vino (57 %) p.f. 201 °C descomposición **IR** (cm<sup>-1</sup>) 759 (v (R-Cl)) 1680 (v (R<sub>2</sub>C=N-R')) **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):  $\delta$  8.00 (d,  $J$  = 6 Hz, 1H, H16), 7.49 (t,  $J$  = 9 Hz, 1H, H14), 7.35 (d,  $J$  = 6 Hz, 1H, H13), 7.27 (d,  $J$  = 9 Hz, 2H, H9) 7.22 (d,  $J$  = 6 Hz, 2H,

H10) 6.60 (t,  $J = 6$  Hz, 1H, H15) 5.68 (dd,  $J = 12$  Hz y  $J = 3$  Hz, 1H, H7) 4.68 (s, 1H, H3) 4.55 (s, 1H, H3') 4.36 (s, 2H, H2) 4.09 (s, 5H, H1) 3.71 (dd,  $J = 18$  Hz y  $J = 12$  Hz, 1H, H6) 2.97 (dd,  $J = 18$  Hz y  $J = 3$  Hz, 1H, H6') **RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  155.42 (C12) 150.82 (C5) 147.75 (C16) 142.04 (C8) 137.04 (C14) 132.72 (C11) 128.87 (C9) 127.18 (C10) 114.00 (C13) 108.80 (C15) 69.96 (C4) 69.27 (C1) 67.13 (C3) 66.78 (C2) 60.55 (C7) 43.92 (C6). **MS** (IE):  $m/z = 441$ .  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClFeN}_3$ . Teórico = C: 65.26%, H: 4.56%, N: 9.51%. Experimental= C: 65.09%, H: 4.62%, N: 9.24%. **UV**  $\lambda_{\text{max}} = 327$  nm  $\epsilon = 1755.5$   $\text{m}^2/\text{mol}$ .

#### - Síntesis de complejos de rutenio

En un vial de vidrio de 20 mL se mezclaron 70 mg del ligante correspondiente, 0.5 equivalentes de  $[\text{Ru}(p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$  y 2 mL de etanol. La mezcla de reacción se dejó en agitación por cinco días a temperatura ambiente. Se verificó el consumo del ligante en la reacción de coordinación mediante cromatografía en capa fina. Se evaporó el etanol y se pesó el producto.

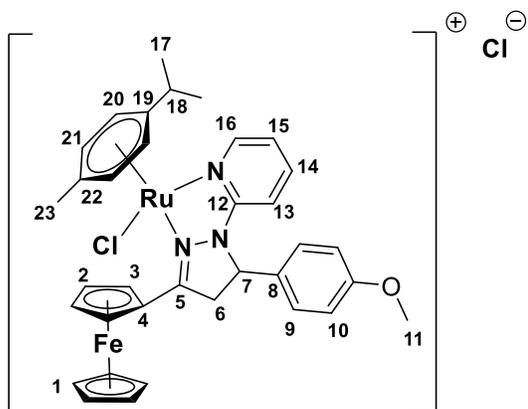
Cloruro de [(*p*-cimeno)cloro(2-(5-fenil-3-ferrocenil-4,5-dihidropirazol-1-in)piridin)rutenio(II)]. **Ru1**



$\oplus \text{Cl}^-$  Sólido rojo vino (98 %) p. desc. 200 °C. **RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  8.95 (s, 1H, H16), 7.54–7.44 (m, H9,10,11), 6.33 (m, H20,21), 4.25 (s, 5H, H1), 1.78 (s, H23)  $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{FeN}_3\text{Ru}\cdot\text{EtOH}$ . Teórico = C: 57.24%, H: 4.94%, N: 5.89%. Experimental= C: 52.83%,

H: 5.05%, N: 5.16%. **UV**  $\lambda_{\max} = 333 \text{ nm}$   $\epsilon = 1,005.7 \text{ m}^2/\text{mol}$ ;  $\lambda_{\max} = 272 \text{ nm}$   $\epsilon = 1,175.7 \text{ m}^2/\text{mol}$ .

Cloruro de [(*p*-cimeno)cloro(2-(5-(4-metoxifenil)-3-ferrocenil-4,5-dihidropirazol-1-in)piridin)rutenio(II)]. **Ru2**

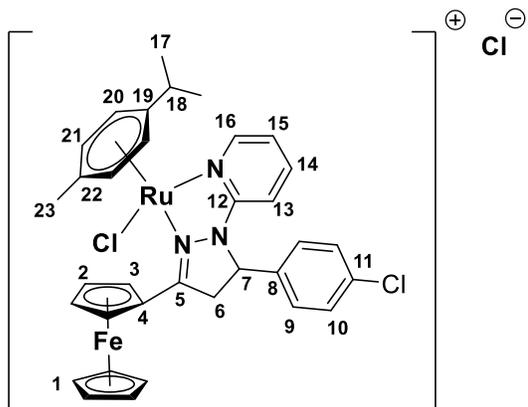


Sólido café oscuro (98 %) p. desc. 200 °C.

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):  $\delta$  8.92 (s, 1H, H16), 7.54 (m, H9,10,11), 6.39 (m, H20,21), 4.25 (s, 5H, H1), 3.85 (s, H11), 1.89 (s, H23) C<sub>35</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>FeN<sub>3</sub>ORu. Teórico = C: 56.54%, H: 5.02%, N: 5.65%.

Experimental= C: 52.76%, H: 4.91%, N: 5.18%. **UV**  $\lambda_{\max} = 334 \text{ nm}$   $\epsilon = 1,182.6 \text{ m}^2/\text{mol}$ ;  $\lambda_{\max} = 274 \text{ nm}$   $\epsilon = 1,368.7 \text{ m}^2/\text{mol}$ .

Cloruro de [(*p*-cimeno)cloro(2-(5-(4-clorofenil)-3-ferrocenil-4,5-dihidropirazol-1-in)piridin)rutenio(II)]. **Ru3**



Sólido café oscuro (98 %) p. desc. 200 °C.

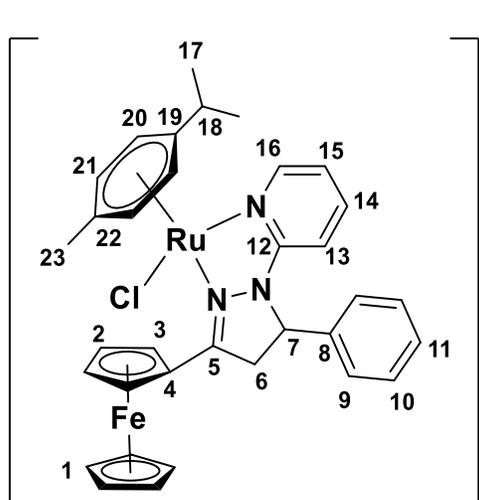
**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm):  $\delta$  8.86 (s, 1H, H16), 7.49 (m, H9,10,11), 6.37 (m, H20,21), 4.26 (s, 5H, H1), 1.83 (s, H23) C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>3</sub>FeN<sub>3</sub>Ru. Teórico = C: 54.60%, H: 4.58%, N: 5.62%. Experimental= C: 51.40%,

H: 4.65%, N: 5.14%. **UV**  $\lambda_{\max} = 334 \text{ nm}$   $\epsilon = 1,215.4 \text{ m}^2/\text{mol}$ ;  $\lambda_{\max} = 272 \text{ nm}$   $\epsilon = 1,316.6 \text{ m}^2/\text{mol}$ .

- Intercambio de anión

En un vial de vidrio de 20 mL se mezclaron 70 mg del ligante correspondiente, 0.5 equivalentes de  $[\text{Ru}(p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$  y 10 mL de metanol. La mezcla de reacción se dejó en agitación por 1 h a temperatura ambiente. Se verificó el consumo del ligante en la reacción de coordinación mediante cromatografía en capa fina. Posteriormente, se añadieron 2 equivalentes de  $\text{NH}_4\text{PF}_6$  y la reacción se dejó en agitación por 2 h. Se colocó el vial en un baño de hielo-agua y se filtró; se realizaron lavados con metanol frío y éter dietílico. Posteriormente el sólido obtenido se filtró con sulfato de sodio anhidro y celita utilizando acetona. Se evaporó la acetona y se pesó el producto.

Hexafluorofosfato de [(*p*-cimeno)cloro(2-(5-fenil-3-ferrocenil-4,5-dihidropirazol-1-in)piridin)rutenio(II)]. Ru4



$\text{PF}_6^-$  Sólido anaranjado (98 %) p. desc. 230 °C. **RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz, Acetona- $\text{D}_6$ , ppm):  $\delta$  8.88 (s, 1H, H16), 7.82 (t,  $J = 3$  Hz, 3H, H14), 7.67 (d,  $J = 6$  Hz, 2H, H9), 7.55 (t,  $J = 3$  Hz, 2H, H10), 7.49 (d,  $J = 3$  Hz, 1H, H10) 7.11 (t,  $J = 3$  Hz, 1H, H15), 6.56 (d,  $J = 6$  Hz, 1H, H13), 6.02

(d,  $J = 6$  Hz, 1H, H3), 5.94 (m, 2H, H21), 5.765 (d,  $J = 3$  Hz, 1H, H20) 5.71 (d,  $J = 3$  Hz, 1H, H20'), 5.62 (t,  $J = 6$  Hz, 1H, H7), 4.95 (s, 1H, H3'), 4.82 (s, 1H, H2), 4.78 (s, 1H, H2') 4.62 (dd,  $J = 15$  Hz y  $J = 6$  Hz, 1H, H6), 4.33 (s, 5H, H1), 4.01 (dd,  $J = 15$  Hz y  $J = 6$  Hz, 1H, H6'), 2.90 (m, 1H, H18), 2.38 (s, 3H, H23) 1.29 (d,  $J = 6$  Hz, 3H,

H17), 1.23 (d,  $J = 6$  Hz, 3H, H17') **RMN**  $^{31}\text{P}$  (121 MHz, Acetona- $\text{D}_6$ , ppm):  $\delta$  -144.23 (septuplete)  $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{ClF}_6\text{FeN}_3\text{PRu}$  **MS** (ESI)  $[\text{M-PF}_6] = 677.7$ .

- Pruebas catalíticas

Se añadió en un tubo de reacción 1 mmol de 4-cloronitrobenceno, 0.01 o 0.005 equivalentes de complejo de rutenio, 1 mL de una disolución 5 M de hidracina en agua, 4 mL de agua destilada y 5 mL de etanol; se insertó el tubo de reacción en un recipiente metálico precalentado; se variaron condiciones de temperatura y tiempo, así como de % en mol de catalizador. Una vez finalizado el tiempo de reacción, se evaporó el etanol y se realizaron 3 extracciones con 10 mL de diclorometano, se recuperó la fase orgánica y se secó con sulfato de sodio anhidro. Posteriormente, se filtró con sulfato de sodio anhidro y celita. Por último, se evaporó el diclorometano a presión reducida y se pesó el sólido obtenido.

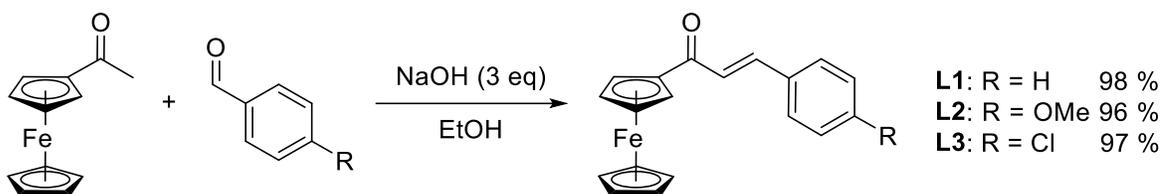
- Reducción de diferentes nitroarenos.

Se añadió en un tubo de reacción de vidrio, 1 mmol de sustrato, 0.005 equivalentes de **Ru1**, 2 mL de una disolución 5 M de hidracina en agua, 0.5 mL de agua destilada y 2.5 mL de etanol. Se insertó el tubo de reacción en el interior de un tubo de acero inoxidable que fue posteriormente sellado y se colocó en un baño seco metálico precalentado a 120 °C por 3 h. Una vez finalizado el tiempo de reacción, se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente; se abrió el tubo sellado y se recuperó el crudo de reacción. Se evaporó el etanol y se realizaron 3 extracciones con 10 mL de acetato de etilo; se recuperó la fase orgánica y se secó con sulfato de sodio anhidro, el cual se eliminó posteriormente por filtración en una columna de vidrio previamente empacada con sulfato de sodio anhidro y celita. Por último, se evaporó el acetato

de etilo y se pesó el sólido o líquido obtenido. El crudo de reacción fue analizado por RMN  $^1\text{H}$  y posteriormente por cromatografía de gases acoplada a un detector de masas.

## Resultados y discusión

Para iniciar con la síntesis de los ligantes, se comenzó con una reacción de condensación aldólica de Claisen-Schmidt entre acetilferroceno y tres aldehídos aromáticos sustituidos para la formación de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas (Esquema 1). Se escogieron como grupos funcionales un grupo electro-atractor (Cl), un grupo electro-donador (OMe) y como referencia un grupo aromático sin sustituyente, para evaluar la influencia del grupo funcional en el ligante final.



Esquema 1. Síntesis de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas sustituidas con diferentes grupos funcionales.

Se obtuvieron con rendimientos altos mayores a 96 %. La síntesis de estas cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas ya había sido informada previamente por nuestro grupo de investigación, siguiendo el mismo procedimiento.<sup>49</sup>

Una vez obtenidas las cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas; se procedió a sintetizar una serie de ligantes (NN) que contiene un fragmento ferrocénico, un fragmento piridina, un fragmento pirazolina y un anillo bencénico sustituido en posición *para*, los rendimientos van desde 58 a 64 %,

<sup>49</sup> Hamud González, I. Hidrogenación de cetonas por transferencia de hidrógeno promovida por el sistema catalítico[Ru-(N,N)/KOH/2-PrOH]. Tesis de licenciatura, Universidad Nacional Autónoma de México, México, 2018.

En los espectros de resonancia magnética de protón se observó la existencia de un carbono asimétrico (**C7**), lo que provoca una distinción en los hidrógenos del carbono en la posición 4 de la pirazolina (**C6**), formando un sistema ABX en 3.01, 3.71 y 5.71 ppm asignado a los protones 6, 6' y 7 (Figura 17) con valores de constante de acoplamiento de 12 Hz para el sistema AB, 3 Hz para el sistema AX y 18 Hz para el sistema BX. Este patrón de señales se observa de igual manera en los ligantes **L2** y **L3** (Figura 18 y 19).

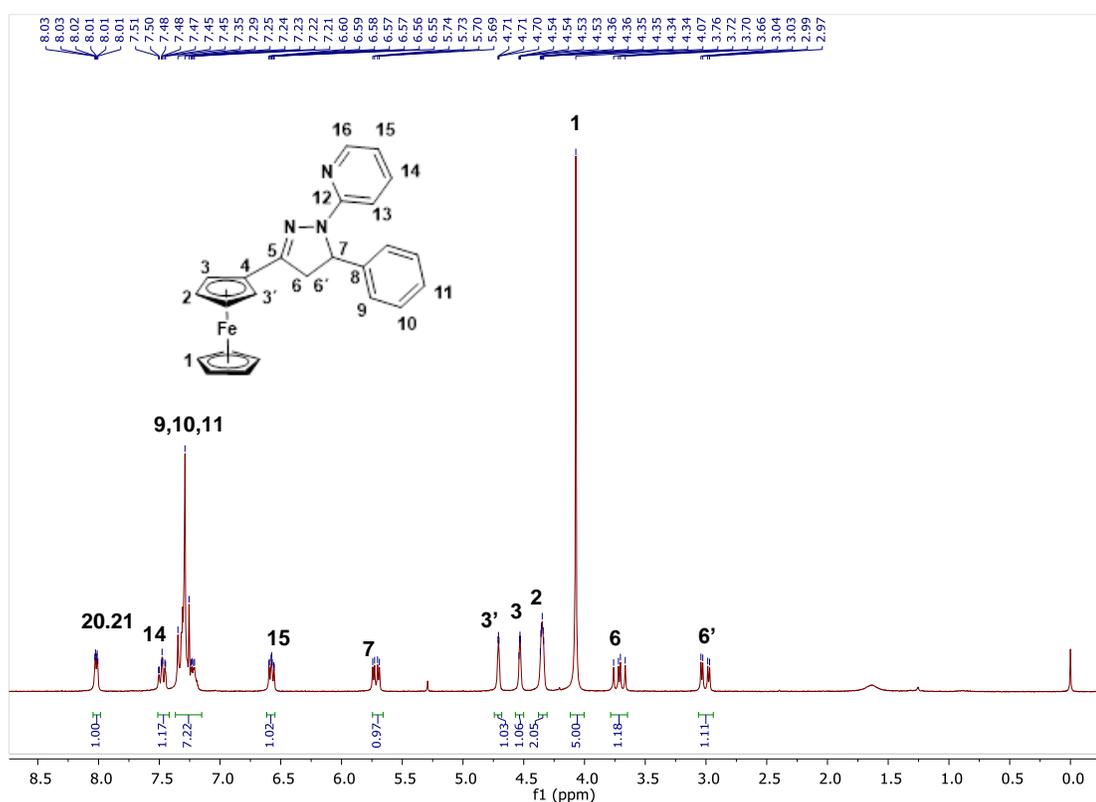


Figura 17. Espectro de protón a 300 MHz en CDCl<sub>3</sub> del ligante **L1**.

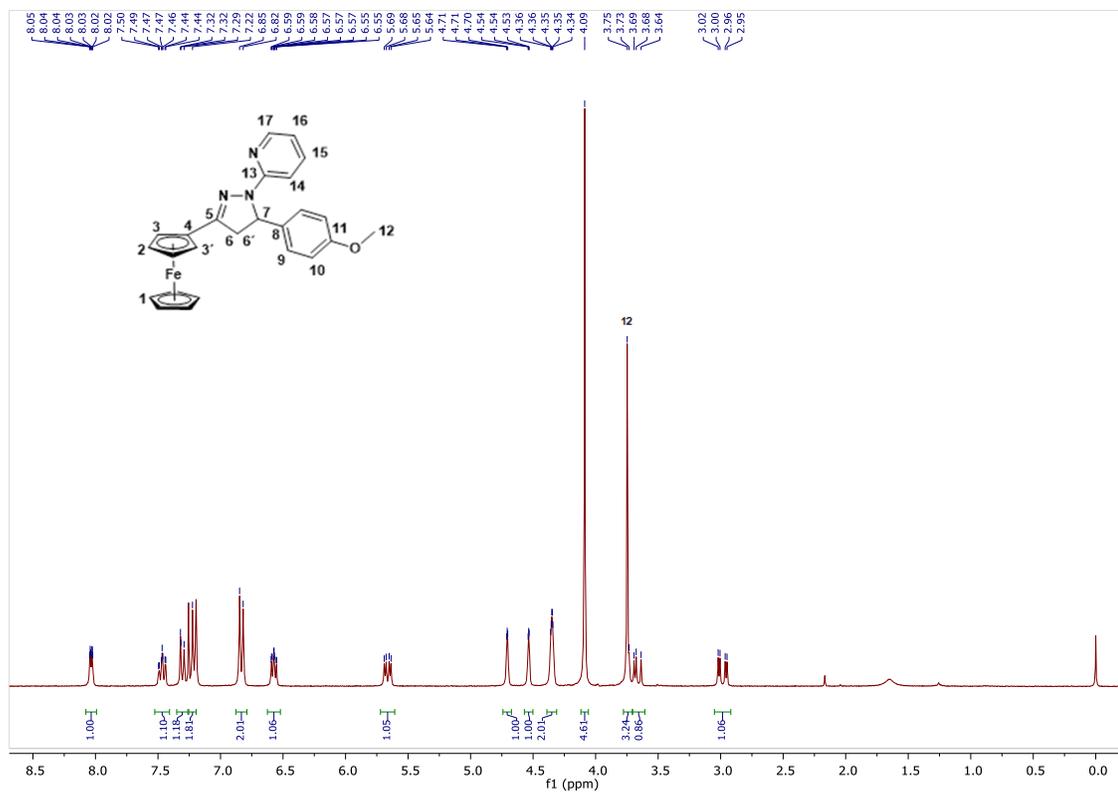


Figura 18. Espectro de protón a 300 MHz en CDCl<sub>3</sub> del ligante L2.

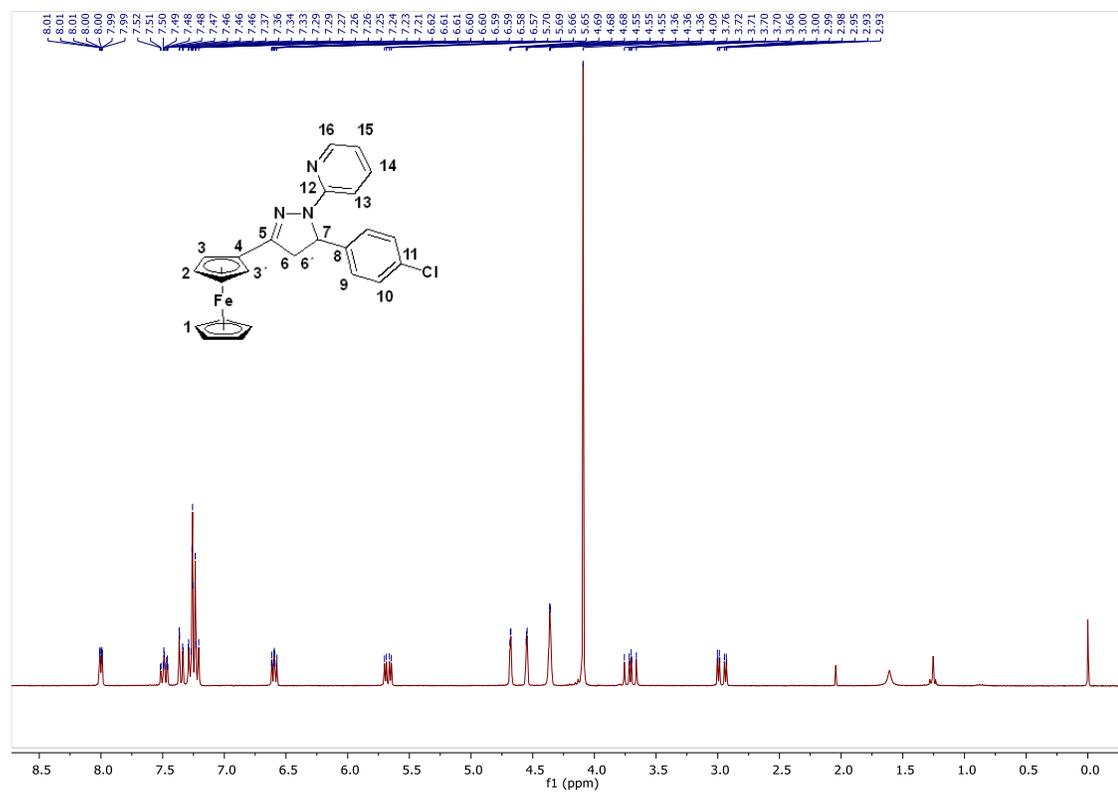
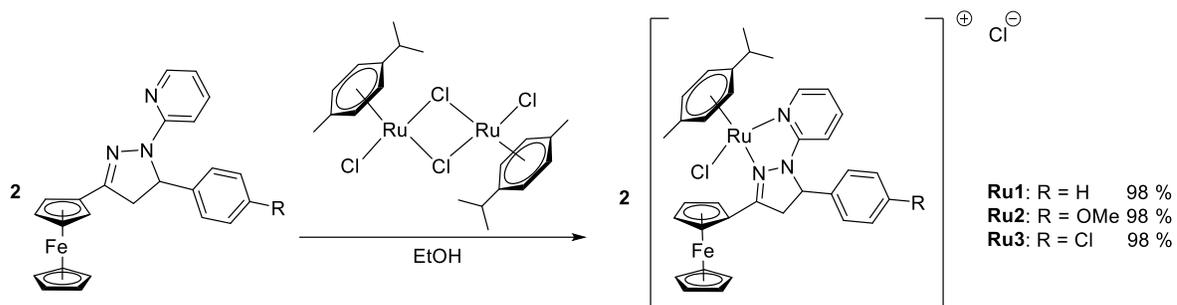


Figura 19. Espectro de protón a 300 MHz en CDCl<sub>3</sub> del ligante L3.

Posteriormente, se realizaron las reacciones de coordinación para formar los complejos de rutenio mezclando los ligantes sintetizados con  $[\text{Ru}(p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$ . En todos los casos la reacción de coordinación es cuantitativa observando que se consume completamente el ligante ferrocénico correspondiente. Para los tres complejos de rutenio sintetizados se obtienen rendimientos mayores al 98 % (Esquema 2).



Esquema 2. Síntesis de complejos de rutenio utilizando los ligantes **L1**, **L2** y **L3**

Los análisis elementales se presentan en la tabla 1, donde se observa que los % teóricos y experimentales no difieren en más del 5 %.

Tabla 1. Análisis elemental de los complejo **Ru1**, **Ru2** y **Ru3**.

Complejo	% C		% H		% N	
	Teórico	Exp.	Teórico	Exp.	Teórico	Exp.
<b>Ru1</b>	57.24	52.83	4.94	5.05	5.89	5.16
<b>Ru2</b>	56.54	52.76	5.02	4.91	5.65	5.18
<b>Ru3</b>	54.60	51.40	4.58	4.65	5.62	5.14

Respecto al estudio por RMN  $^1\text{H}$ , debido a problemas con la solubilidad de los complejos en el disolvente, la asignación no se pudo realizar correctamente, sin embargo, se identificaron las señales clave que confirman la coordinación del ligante

al centro metálico, así como la permanencia del grupo *p*-cimeno unido al rutenio; estas señales se muestran en la Tabla 2 en el caso del complejo **Ru1**. La señal en 8.95 ppm corresponde al H16, que inicialmente se encuentra en 8.01 ppm en el ligante libre, lo que indica coordinación del nitrógeno de la piridina al centro metálico. Así mismo, las señales correspondientes al anillo aromático del *p*-cimeno en 6.33 ppm indican la coordinación de este fragmento al átomo de rutenio. De igual manera, debido a que algunas señales aparecen dobles, se propone un equilibrio entre dos especies (Figura 20) donde el *p*-cimeno cambia su orientación, lo que provoca una diferencia en el ambiente químico de ambas especies.

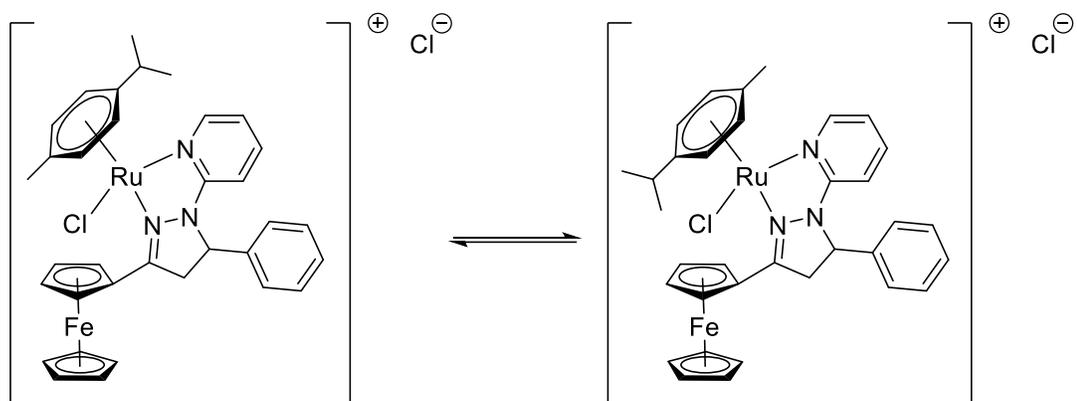


Figura 20. Equilibrio propuesto para el complejo **Ru1**.

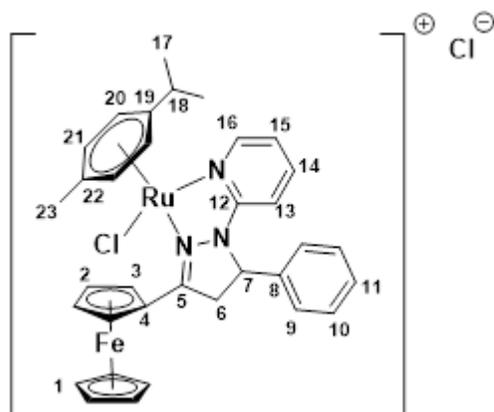


Figura 21. Estructura del complejo **Ru1**.

Tabla 2. Resumen de señales para el complejo **Ru1**.

Átomo	Desplazamiento químico (ppm)
H1	4.25, 3.86
H9,10,11	7.54 - 7.44
H16	8.95, 8.59
H20,21	6.33
H23	1.78

Con el propósito de confirmar la espectroscopía del complejo **Ru1** obtenido, se repitió la síntesis del complejo, pero añadiendo  $\text{NH}_4\text{PF}_6$  para realizar un intercambio de contraión, de cloruro a hexafluorofosfato, lo que aumento su solubilidad en acetona. El intercambio de contraión se confirmó por RMN  $^{31}\text{P}$  donde se observó una señal en -144.23 ppm que confirma la presencia del ion hexafluorofosfato. En la figura 22 se muestra el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del complejo **Ru4**. La señal en 8.88 ppm indica coordinación del nitrógeno de la piridina al centro metálico debido a que dicha señal en el ligante libre aparece en 8.01 ppm; las señales correspondientes al anillo aromático del *p*-cimeno de 5.95 a 5.70 ppm indican la coordinación de este fragmento al átomo de rutenio.

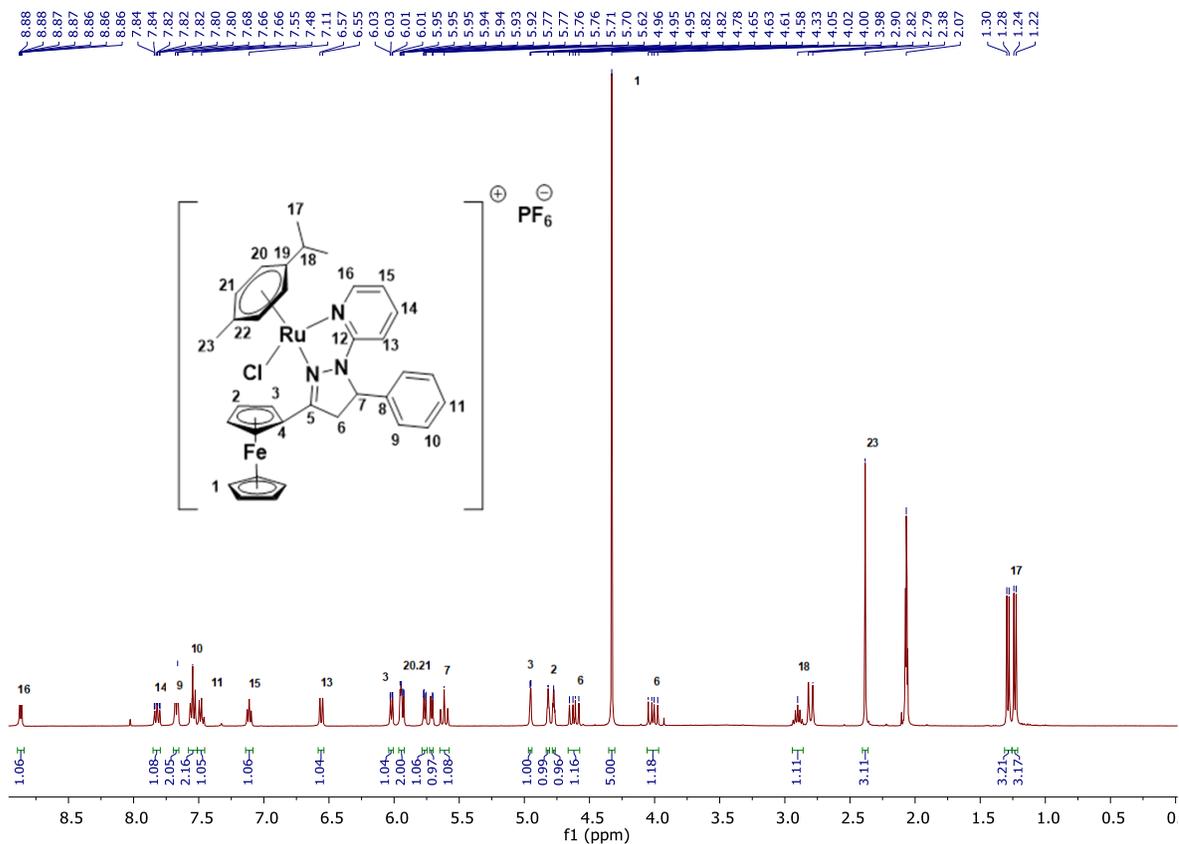


Figura 22. Espectro de protón a 300 MHz en Acetona-d<sub>6</sub> del complejo **Ru4**.

Con el propósito de corroborar el tipo de coordinación mediante el cual se enlaza el ligante al centro metálico, se llevó a cabo la determinación de los perfiles de absorción de los ligantes y sus complejos de rutenio correspondiente. Este estudio se realizó mediante espectrofotometría de Uv-Vis. En las figuras 23, 24 y 25 se muestra una comparación de perfiles de absorción de complejo Ru, el ligante L y el precursor de rutenio empleado en la reacción de coordinación empleando etanol como disolvente.

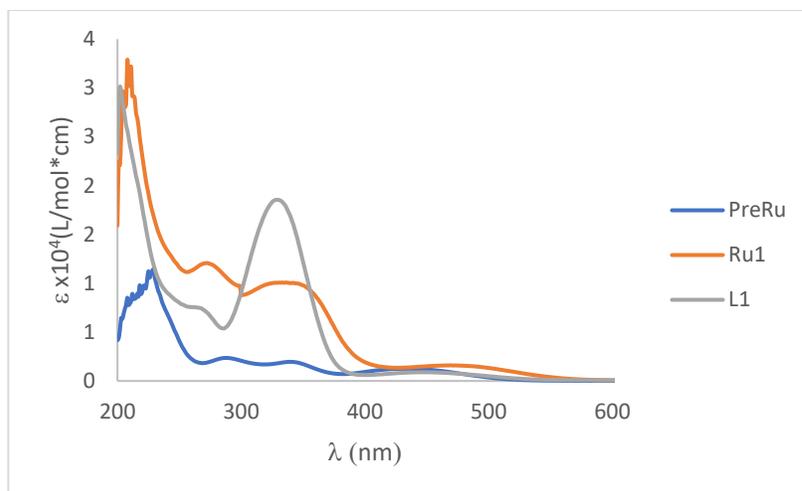


Figura 23. Espectro de absorción Uv-Vis del complejo **Ru1**, comparado con **L1** y el precursor de rutenio.

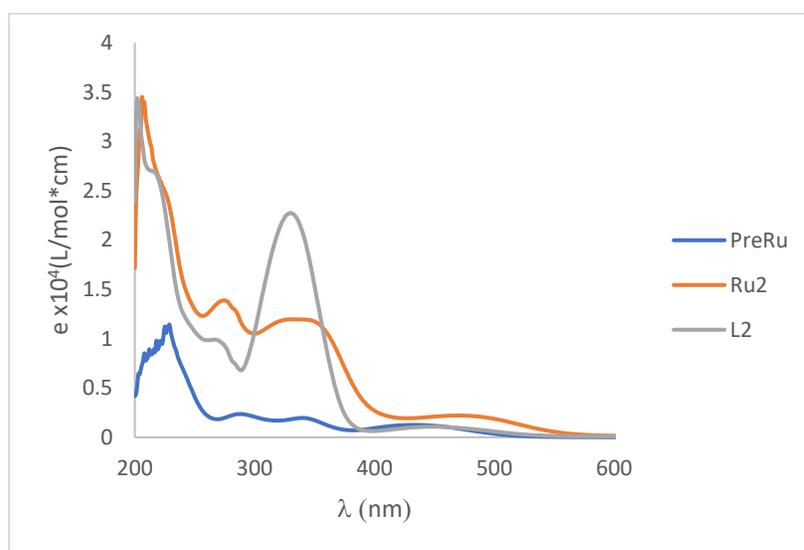


Figura 24. Espectro de absorción Uv-Vis del complejo **Ru2**, comparado con **L2** y el precursor de rutenio.

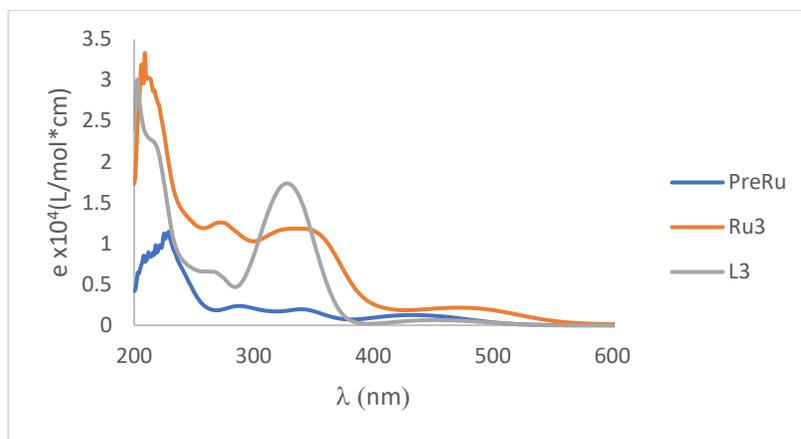


Figura 25. Espectro de absorción Uv-Vis del complejo **Ru3**, comparado con **L3** y el precursor de rutenio.

En la tabla 3 se muestran las longitudes de onda donde se presenta máximos de absorción, así como el coeficiente de extinción molar de cada uno. En el caso de los ligantes, los tres presentan una banda de absorción entre 327 – 330 nm de alta energía que se puede atribuir a una transición electrónica  $\pi-\pi^*$  en el sistema conjugado del ligante, además de una banda de absorción de baja energía alrededor de 450 nm que corresponde a una transición por transferencia de carga de metal a ligante, debido a la presencia de ferroceno en la molécula.<sup>50</sup> Respecto a los complejos, presentan 3 bandas de absorción, la banda de baja energía en 469 nm correspondiente a la transición por transferencia de carga del metal al ligante, esta banda aumenta de intensidad respecto al ligante debido a que se suma la contribución del átomo de rutenio a este tipo de transición, la banda entre 333 – 334 nm debido a una transición  $\pi-\pi^*$  que disminuye de intensidad debido a la

<sup>50</sup> Gong, Z.-L.; Xie, Y.-S.; Zhao, B.-X.; Lv, H.-S.; Liu, W.-Y.; Zheng, L.-W.; Lian, S. The Synthesis, X-Ray Crystal Structure and Optical Properties of Novel 5-Aryl-3-Ferrocenyl-1-Pyridazinyl-Pyrazoline Derivatives. *J. Fluoresc.* **2011**, *21*, 355–364.

coordinación del ligante al átomo de rutenio, y una banda entre 272 – 274 nm debido a una transición  $n-\pi^*$  en el ligante. La asignación coincide con la reportada para distintos areno complejos de rutenio con ligantes (NN).<sup>51,52,53</sup>

Tabla 3. Datos espectroscópicos UV-vis de los ligantes y complejos formados

Molécula	$\lambda_{\max}$	$\epsilon \times 10^4$	$\lambda_{\max}$	$\epsilon \times 10^4$	$\lambda_{\max}$	$\epsilon \times 10^4$
	(nm)	(L/mol*cm)	(nm)	(L/mol*cm)	(nm)	(L/mol*cm)
<b>L1</b>	-	-	329	1.76	-	-
<b>Ru1</b>	272	1.18	333	1.01	469	0.15
<b>L2</b>	-	-	330	2.26	-	-
<b>Ru2</b>	274	1.37	334	1.18	469	0.22
<b>L3</b>	-	-	327	1.76	-	-
<b>Ru3</b>	272	1.32	334	1.22	469	0.22
PreRu	288	0.24	340	0.20	432	0.13

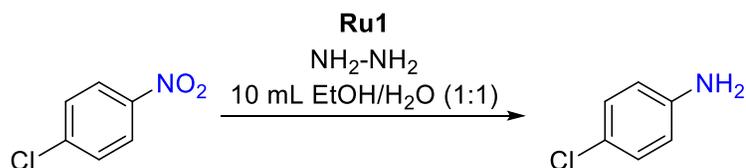
Una vez determinada la estructura de los complejos de rutenio sintetizados, se realizaron una serie de pruebas catalíticas para explorar el potencial de los complejos de rutenio en la hidrogenación por transferencia de nitroderivados. Se escogió 4-cloronitrobenceno como sustrato modelo y se implementaron las siguientes condiciones de reacción: 5 equivalentes de hidracina como donador de hidrógeno, una mezcla de etanol/agua en una relación 1:1 como disolvente y el complejo **Ru1** (Esquema 3). Para calcular la conversión obtenida, se emplearon los

<sup>51</sup> Gichumbi, J. M.; Friedrich, H. B.; Omondi, B. Application of Arene Ruthenium(II) Complexes with Pyridine-2-Carboxaldimine Ligands in the Transfer Hydrogenation of Ketones. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2016**, *416*, 29–38.

<sup>52</sup> Gichumbi, J. M.; Friedrich, H. B.; Omondi, B. Synthesis and Characterization of Piano-Stool Ruthenium Complexes with N,N'-Pyridine Imine Bidentate Ligands and Their Application in Styrene Oxidation. *J. Organomet. Chem.* **2016**, *808*, 87–96.

<sup>53</sup> Gichumbi, J. M.; Friedrich, H. B.; Omondi, B.; Singh, M.; Naicker, K.; Chenia, H. Y. Synthesis, Characterization, and Cytotoxic and Antimicrobial Activities of Ruthenium(II) Arene Complexes with N,N'-Bidentate Ligands. *J. Coord. Chem.* **2016**, *69*, 3531–3544.

espectros de RMN  $^1\text{H}$  del sustrato y producto que se tenían como muestras puras y las distintas mezclas de reacción, calculando la integración de los sistemas AB del 4-cloronitrobenzeno y del 4-cloroanilina, respectivamente (Figura 26).



Esquema 3. Reacción de hidrogenación por transferencia del 4-cloronitrobenzeno utilizando el complejo **Ru1**.

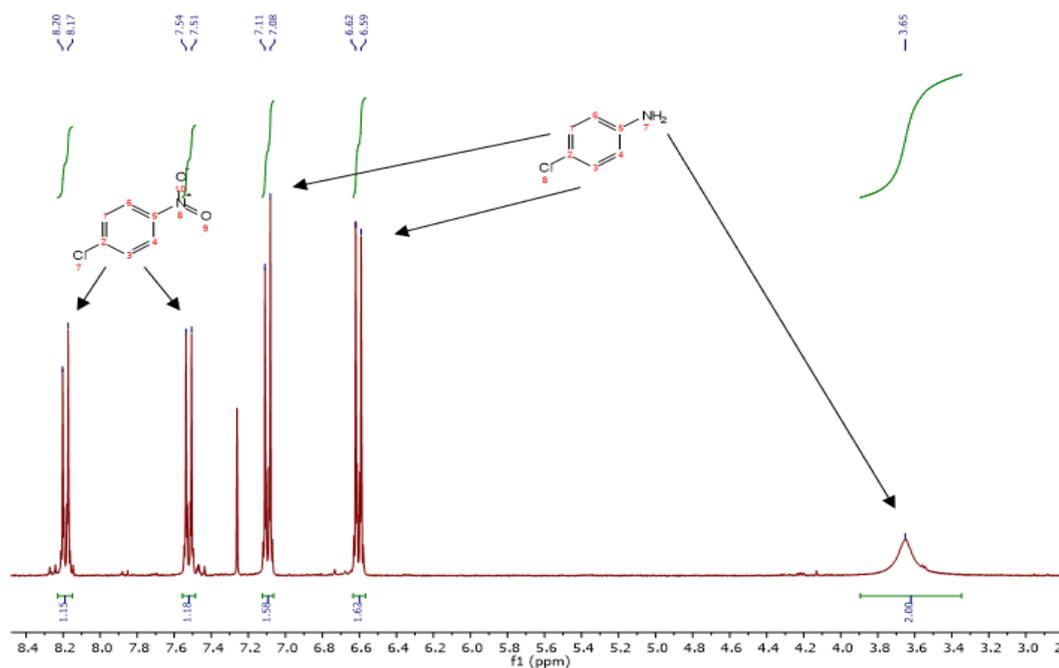


Figura 26. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de una mezcla de reacción de 4-cloronitrobenzeno y 4-cloroanilina a 300 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .

Primeramente, se realizó la reacción llevando a reflujo el disolvente por 24 h con una carga catalítica de 1 % en mol, obteniendo una conversión de 97% y un rendimiento de producto aislado de 49 % de la amina correspondiente. Para

comparar dicho método (Tabla 4), se realizó en un tubo sellado la misma reacción a una temperatura de 100 °C (entrada 1) y se encontró que a las 6 h ya no había evidencia del sustrato y la conversión se mantenía, aumentando el rendimiento obtenido a 54 %. Por esta razón se decidió que los ensayos posteriores se realizaran mediante la metodología de tubo sellado. Luego, se disminuyó el tiempo de 6 h a 3 h (entrada 2) obteniendo un rendimiento de 51 %. Este resultado nos indicó que no era necesario un tiempo de reacción mayor a 3h. Posteriormente, se redujo la carga catalítica de 1 % a 0.5 % en mol (entrada 3), esto para aumentar el valor de TON del método, al realizar la reacción por 3 h y a una temperatura de 100 °C se obtuvo una conversión de 58 % calculada por RMN <sup>1</sup>H, y un rendimiento de 44%. A pesar de que disminuye el rendimiento obtenido, se optó por mantener la carga catalítica de 0.5 % en mol y continuar ajustando los otros parámetros de reacción.

Tabla 4. Ensayos catalíticos a 100 °C en tubo sellado con **Ru1**.

Entrada	Tiempo (h)	% en mol	Conversión (%)	Rendimiento (%)	TON
		<b>Ru1</b>			
1	6	1.0 %	97	54	54
2	3	1.0 %	92	51	51
3	3	0.5 %	58	44	88

Para determinar la cinética de conversión de la reacción de hidrogenación, se realizaron una serie de experimentos a distintos tiempos de reacción. En la Figura 27 se muestran los porcentajes de conversión obtenidos. Como puede verse entre 3 y 5 h hay un aumento casi exponencial en la conversión pasando de 58 a 77 %,

mientras que de 5 a 8 h solo hay un pequeño aumento lineal asintótico de 77 % a 89 %, esto permitió establecer que el tiempo de reacción óptimo para hidrogenar el sustrato es de 5 h a 100 °C.

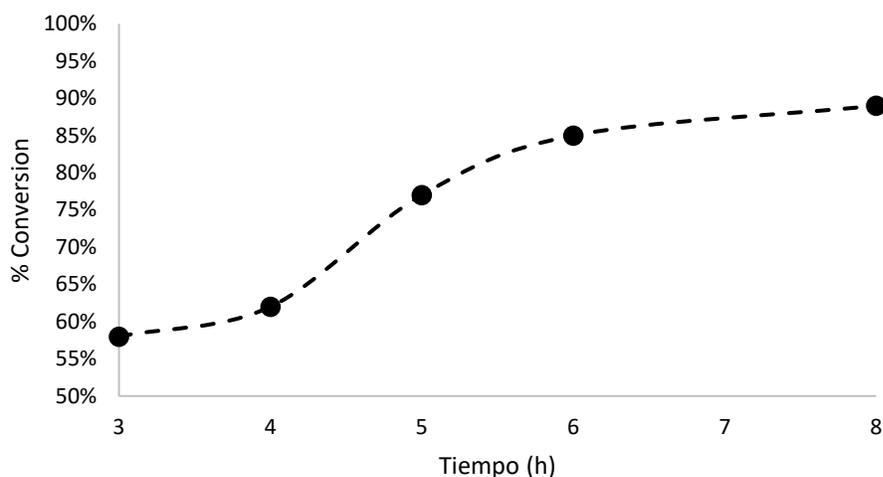


Figura 27. Porcentaje de conversión respecto al tiempo de reacción a una temperatura de 100 °C con el complejo **Ru1**.

Mas adelante, se decidió modificar la temperatura de 100 a 120 y 140 °C y observar su efecto en un posible aumento de la conversión y del rendimiento (Tabla 5). Al aumentar la temperatura a 120 °C (entrada 2), se observó un aumento en la conversión de 77 a 100 % con un ligero incremento en el rendimiento de 66 a 69 %; mientras que a 140 °C (entrada 3) se obtiene la misma conversión de 100 % y un aumento del rendimiento a 72 %. Se decidió mantener la temperatura de 120 °C y no de 140 °C ya que no hay un aumento significativo en el rendimiento que justifique un aumento de 20 °C en la temperatura de reacción.

Tabla 5. Ensayos catalíticos a una carga catalítica de 0.5 % en mol y a un tiempo de 5 h en tubo sellado con el complejo **Ru1**.

Entrada	Temperatura (°C)	Conversión (%)	Rendimiento (%)	TON
1	100	77	66	132
2	120	100	69	137
3	140	100	72	144
4 <sup>a</sup>	120	100	94	188

<sup>a</sup> 3 h de reacción

Al haberse obtenido una conversión del 100 % a las condiciones de 0.5 % en mol de catalizador, se pensó que se estaba sobrepasando el tiempo de reacción adecuado, por lo que se decidió ajustar nuevamente el tiempo de reacción a 3 h (entrada 4). En estas condiciones de reacción se obtienen los mejores de resultados de conversión y rendimiento, por lo que se decidió que estas serían las condiciones adecuadas: una carga catalítica de 0.5 % en mol del complejo de rutenio, temperatura de 120 °C y 3 h de reacción. Estas mismas condiciones se probaron con el complejo **Ru4** y se obtienen resultados similares para la reducción de 4-nitroclorobenceno a 4-cloroanilina.

Una vez establecidas las condiciones de reacción, se comparó el desempeño catalítico de los tres complejos (**Ru1**, **Ru2**, **Ru3**) en la reducción del sustrato (Tabla 6). La diferencia en las conversiones obtenidas no es mayor al 3 % y la diferencia en el rendimiento obtenido no es mayor a 6 %, por lo que se puede concluir que los 3 complejos tienen la misma capacidad para reducir al sustrato. Esto se debe a que los sustituyentes incluidos en el anillo bencénico no ejercen efectos estéricos ni electrónicos sobre los átomos de nitrógeno coordinantes al metal. Esto se puede

explicar al analizar la estructura del ligante, pues el grupo arilo se encuentra unido directamente a un átomo de carbono  $sp^3$ , lo que impide que se pueda modificar la capacidad coordinante de alguno de los átomos de nitrógeno por efectos resonancia.

Tabla 6. Ensayos catalíticos con los complejos (**Ru1**,**Ru2**,**Ru3**) a una carga catalítica de 0.5%, 120 °C y 3 h de reacción.

Entrada	Complejo	Conversión (%)	Rendimiento (%)	TON
1	<b>Ru1</b> (-H)	100	94	188
2	<b>Ru2</b> (-Cl)	97	90	178
3	<b>Ru3</b> (-OMe)	98	88	175

Una vez determinadas las condiciones de reacción adecuadas, se redujo una serie de nitroarenos con diferentes sustituyentes para probar el alcance sintético del complejo (Figura 28). Los porcentajes de conversión se determinaron por cromatografía de gases acoplada a masas, considerando el área del producto y del sustrato (Figura 29).

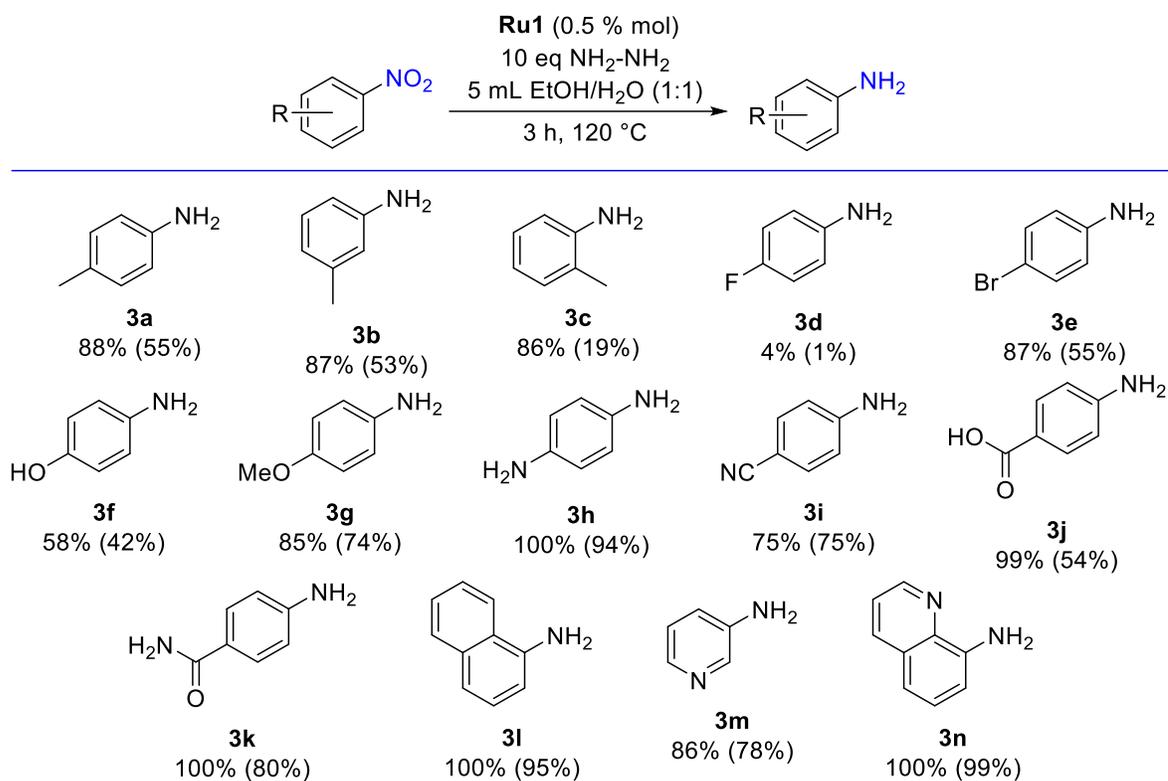


Figura 28. Alcance sintético en la reducción de nitroarenos. Porcentajes de conversión obtenidos por CG-MS, el rendimiento obtenido se reporta entre paréntesis.

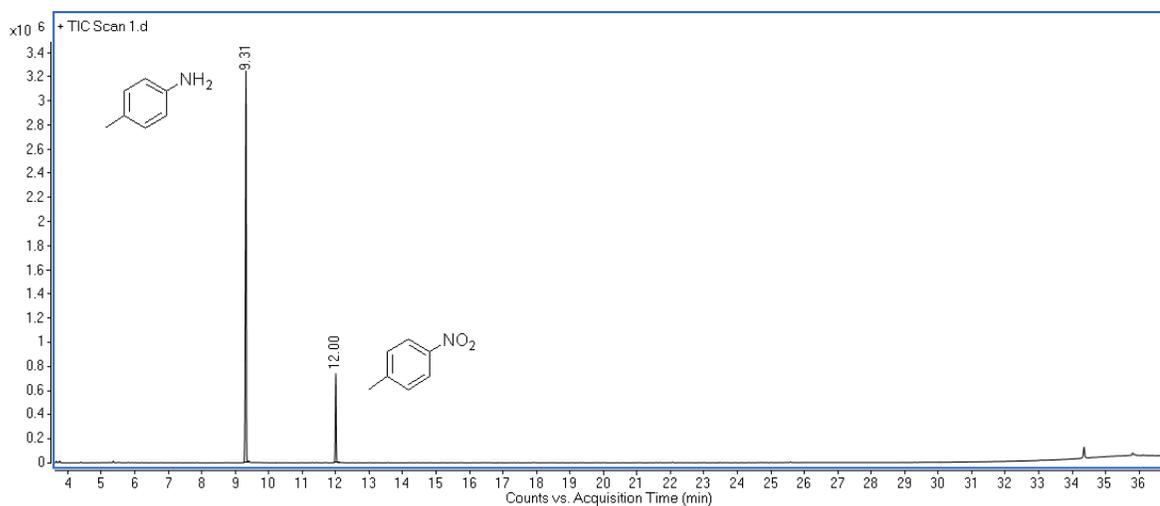


Figura 29. Ejemplo del cromatograma obtenido del crudo de reacción de la reducción del 4-nitrotolueno a 4-toluidina.

De manera general, se obtuvieron porcentajes de conversión de moderados a altos, a excepción en el caso de **3d**, esto debido a que ocurre un proceso de deshalogenación en el anillo aromático<sup>27</sup> que pudo ser promovido por el complejo de rutenio, obteniéndose primordialmente anilina como producto de reducción. Este comportamiento no se observa en el caso del 4-bromonitroenceno. En la serie de toluidinas (**3a**, **3b**, **3c**) se obtuvo prácticamente la misma conversión, lo que indica que no afecta la posición del sustituyente respecto al grupo nitro a reducir. En el caso de grupos electrodonadores (**3f**, **3g**, **3h**) se obtienen porcentajes de conversión moderados a altos, dependiendo del grupo electrodonador, mientras que en el caso de grupos electroattractores (**3i**, **3j**, **3k**) se obtienen porcentajes de conversión altos. En el caso de los heterociclos (**3m**, **3n**) se obtienen de igual manera porcentajes de conversión altos. Se probó de igual manera la reducción de 4-nitroacetofenona y de 4-nitrobenzaldehído; pero, se obtienen las hidrazonas correspondientes, debido a las condiciones de alta concentración de hidracina<sup>54</sup>. Dichas condiciones también afectaron la reducción de metil-4-nitrobenzoato, ya que en lugar de obtenerse el metil-4-aminobenzoato se obtiene la 4-aminobenzamida (73% de conversión).

Uno de los aspectos más importantes en catálisis es poder reutilizar y reciclar el sistema catalítico. Con esto en mente, se decidió probar la reciclabilidad del complejo **Ru1**, reutilizando la fase acuosa que contiene al precursor catalítico. Para realizar estos experimentos se utilizó nuevamente como sustrato modelo 4-cloronitroenceno y en cada experimento se añadió una carga adicional de

---

<sup>27</sup> Du, H.-C.; Simmons, N.; Faver, J. C.; Yu, Z.; Palaniappan, M.; Riehle, K.; Matzuk, M. M. A Mild, DNA-Compatible Nitro Reduction Using B<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub>. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2194–2199.

<sup>54</sup> Orlandi, M.; Brenna, D.; Harms, R.; Jost, S.; Benaglia, M. Recent Developments in the Reduction of Aromatic and Aliphatic Nitro Compounds to Amines. *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22*, 430–445.

hidracina para garantizar una concentración adecuado del donador de hidrógeno (Figura 30).

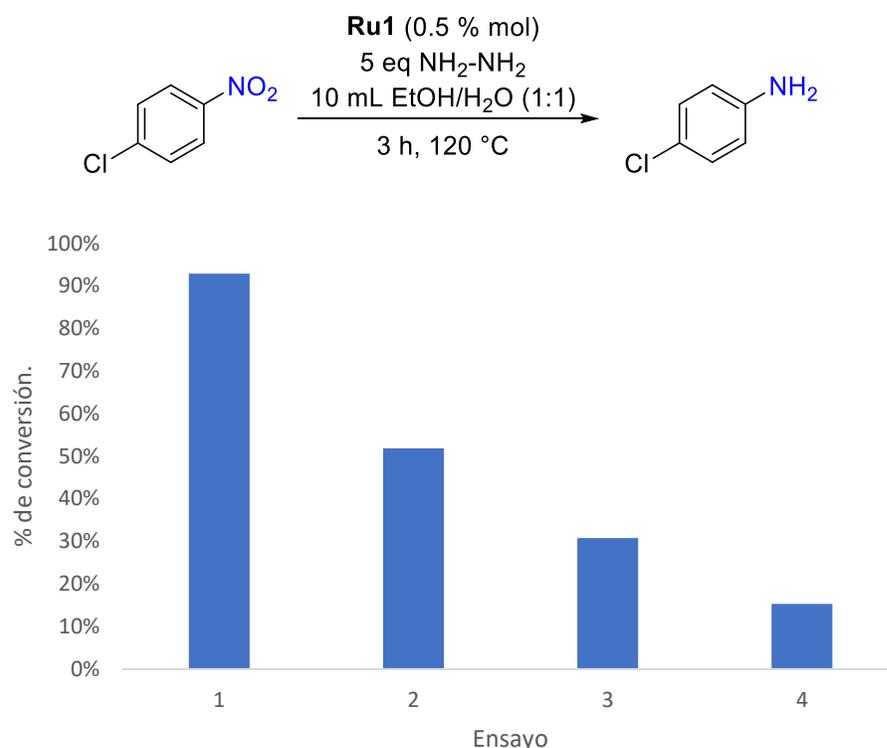


Figura 30. Estudio de la reciclabilidad del complejo **Ru1** para la reducción de 4-cloronitrobenceno (% de conversión determinado por CG-Ms).

Se puede observar que el porcentaje de conversión disminuye aproximadamente a la mitad en cada ensayo consecutivo; esto se puede deber a que no se recupera en su totalidad el complejo en la fase acuosa, disminuyendo la carga catalítica de [Ru] en cada ensayo. El otro escenario es que ocurra una desactivación del complejo.

Por último, se probó escalar la reacción de hidrogenación por transferencia del 4-cloronitrobenceno con el propósito de observar si se mantiene el porcentaje de conversión al aumentar la cantidad de sustrato (Figura 31). Se mantuvo el mismo

volumen de disolvente (10 mL) y se aumentó 3 veces la cantidad de sustrato. Al término del experimento se obtuvo un porcentaje de conversión del 71 % que, comparado al 100 % de conversión obtenido en la Tabla 4, entrada 1, demuestra que la capacidad del complejo para reducir una mayor cantidad del sustrato se afecta al aumentar la concentración de los reactivos.

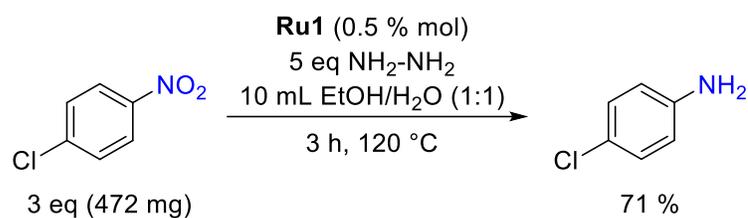


Figura 31. Estudio de escalamiento en la reducción de 4-cloronitrobenceno (% de conversión determinado por CG-Ms)

## Conclusiones

- Se sintetizaron una serie de 3 ligantes ferrocénicos bidentados (NN) con rendimientos buenos.
- Se obtuvieron una serie de 3 complejos de rutenio (II) con excelentes rendimientos, corroborándose la coordinación de los ligantes (NN) al centro metálico de rutenio (II), mediante técnicas espectroscópicas como UV-visible y RMN  $^1\text{H}$ .
- Se estandarizaron las condiciones de reacción para realizar la reducción de una serie de nitrocompuestos utilizando el complejo **Ru1** mediante una estrategia de transferencia de hidrógeno con rendimientos de moderados a altos, empleando hidracina como fuente de hidruro.
- Se observó que la actividad catalítica de los complejos **Ru1**, **Ru2** y **Ru3**, se afecta de forma muy discreta en la reducción de 4-nitroclorobenceno a 4-cloroanilina, obteniéndose resultados similares. Este comportamiento se atribuye a que los efectos electrónicos de los sustituyentes incluidos en los ligantes no se transfieren de forma eficiente al átomo de rutenio, responsable de la actividad catalítica.
- Se demostró que el complejo **Ru1** puede reciclarse, aunque se pierde parcialmente la actividad catalítica.
- Se observó que el complejo **Ru1** puede emplearse en condiciones de mayor concentración, no obstante, se abate su eficiencia catalítica al escalar la reacción de reducción de 4-nitroclorobenceno a 4-cloroanilina.