

# Transferencia de hidrogeno de cetonas usando como fuentes alternas de hidrógeno: Isopropanol y etanol catalizada por complejos de Rutenio (II)

González Sebastián Lucero, Rincón Guevara Mónica, Gutiérrez Carrillo Atilano, Lomas Romero Leticia\*

Universidad Autónoma Metropolitana, Departamento de Química. Av. San Rafael Atlixco 186, Leyes de Reforma 1ra Sección, Iztapalapa, Ciudad de México, C.P. 09340. México.

\*Autor para correspondencia: llr@xanum.uam.mx

ORCID : 0000-0002-0056-2105

**Recibido:**  
30/junio/2022

**Aceptado:**  
28/septiembre/2022

**Palabras clave:**  
Rutenio,  
transferencia de  
hidrógeno,  
catálisis

**Keywords:**  
Ruthenium,  
transfer hydrogenation,  
catalysis

## RESUMEN

En este trabajo se presenta la síntesis y caracterización de dos complejos de rutenio(II) estables al aire conteniendo un ligante derivado de triazol. Ambos compuestos han mostrado ser catalizadores efectivos en la hidrogenación por transferencia de la acetofenona utilizando como fuentes de hidrógeno tanto isopropanol como etanol en condiciones aeróbicas. En un proceso de química sustentable, la sustitución del dihidrógeno molecular como agente reductor por un agente de sacrificio donador de hidrógeno, así como el uso de disolventes seguros, permiten que el proceso sea más viable, verde y fácil de manejar. Y en relación con los disolventes donadores de hidrógeno que cumplen con los principios de la química verde, el etanol es un candidato prometedor debido a su nula toxicidad, su bajo costo, su bioabundancia, además de sus buenas propiedades de solvatación. Por lo tanto, el uso del presente protocolo catalítico es significativo para la hidrogenación por transferencia de carbonilos con alcoholes desafiantes en el contexto de la sostenibilidad.

## ABSTRACT

Herein, we address the use of two air-stable ruthenium (II) complexes with readily available triazole-based ligand as effective catalysts for the transfer hydrogenation of acetophenone using both isopropanol and ethanol under aerobic conditions. The green aspect is the replacement of molecular dihydrogen as a reducing agent by a sacrificial hydrogen donor as well as a solvent such as ethanol is safer and easier to handle. Relating to hydrogen-donor solvents that meet green chemistry principles, ethanol is a promising candidate due to its nontoxicity, low cost, bioabundance, and good solvation properties. Therefore, the use of this present catalytic protocol is significant for the transfer hydrogenation of carbonyls with challenging primary alcohols in the context of sustainability.

## Introducción

La hidrogenación catalítica de los compuestos insaturados a través del uso de hidrógeno molecular es una de las transformaciones más fundamentales en la química sintética, tanto en las reacciones a pequeña escala de laboratorio como en los procesos industriales. De forma particular, la hidrogenación catalítica por transferencia es considerada como una importante alternativa, ya que se evita el uso de reactores de alta presión y fuertes condiciones de reacción usadas, generalmente, en las hidrogenaciones clásicas (Robertson et al., 2011; Wang y Astruc 2015; Romero, 2020). La hidrogenación por transferencia implica la transferencia de un protón y un hidruro desde la molécula donante al sustrato insaturado. Los donadores de hidrógeno o moléculas de sacrificio, como el ácido fórmico, (Yang et al., 2014; Zieliński et al., 2015; Nie et al., 2017; Jiang et al., 2017; Wang et al., 2017) están fácilmente disponibles, son baratos y son mucho más seguros de manejar que el hidrógeno molecular. Otra fuente de hidrógeno es el isopropanol, el cual genera como producto secundario a la acetona.

Así, en las últimas décadas, la hidrogenación por transferencia de enlaces múltiples entre el carbono y los heteroátomos como el oxígeno (carbonilos) y el nitrógeno (iminas) es un campo de investigación muy activo y se han desarrollado una gran variedad de catalizadores homogéneos con metales de transición como: hierro (Bigler, 2015), rutenio (Chang et al., 2015), osmio (Park et al., 2016), cobalto (Zhang et al., 2016) rodio (Koto et al., 2016), iridio (Chen et al., 2015) níquel (Xu et al., 2015) paladio (Cummings et al., 2016) y oro (Bhattacharjee et al., 2016). Aunque, la mayoría de los protocolos eficientes para la hidrogenación por transferencia utilizan catalizadores basados en rutenio, rodio o iridio. En estos procesos, se utiliza principalmente el ácido fórmico y el isopropanol como fuentes de hidrógeno y como disolventes.

En general, el uso de alcoholes primarios como fuentes de hidrógeno es poco frecuente en contraste con el uso de alcoholes secundarios, debido a su potencial redox desfavorable. Además, los alcoholes primarios se oxidan para dar aldehídos como productos secundarios, los cuales son mucho más reactivos que la acetona obtenida a partir de un alcohol secundario como lo es el isopropanol y pueden sufrir reacciones secundarias como la  $\alpha$ -alquilación en condiciones básicas (Kuwahara et al., 2012).

Los alcoholes primarios como el metanol y el etanol son muy atractivos en el contexto de la química sostenible.

El metanol es un excelente portador de hidrógeno (aprox. 12,5 % en peso de hidrógeno) y es accesible a partir del gas natural, dióxido de carbono y biomasa renovable. Sin embargo, el metanol produce formaldehído como producto secundario, el cual, en condiciones de reacción fuertes, puede formar monóxido de carbono y envenenar al catalizador o producir ácido fórmico que puede neutralizar la base, que a menudo se utiliza en las hidrogenaciones por transferencia.

Por otro lado, el etanol también se obtiene de fuentes naturales y es un atractivo portador de hidrógeno. Cabe mencionar, que tanto el etanol como el metanol han sido muy poco utilizados en las hidrogenaciones por transferencia. Así, en este trabajo se aborda el uso de dos complejos de rutenio (II) estables al aire con un ligando basado en triazol y su uso como catalizadores en la hidrogenación por transferencia de cetonas aromáticas utilizando tanto etanol como isopropanol en condiciones aeróbicas. En particular, dentro de los disolventes donadores de hidrógeno que cumplen los principios de la química verde, se encuentra el etanol, el cuál es un candidato prometedor debido a su bajo costo, bioabundancia, no toxicidad y buenas propiedades de solvatación.

## Metodología

### Síntesis del ligante triazol

En un matraz bola se colocaron 20 mmol de 2-aminofenol, 50 mL de H<sub>2</sub>O y 5 mL de HCl concentrado, la suspensión se enfrió a 0°C. Por otro lado, se preparó una disolución de NaNO<sub>2</sub> (22 mmol) en 5 mL de agua. Esta disolución se agregó gota a gota a la suspensión del 2-aminofenol cuidando que la temperatura no subiera los 5°C. La mezcla de reacción se agitó por 20 min. Posteriormente, se agregó NaN<sub>3</sub> (26 mmol) a la mezcla de reacción y esta se dejó en agitación por 1 h a temperatura ambiente, obteniendo así el 2-azidofenol.

El 2-azidofenol fue utilizado sin previa purificación en el siguiente paso, el cual se hizo reaccionar con 2 mL de acetileno en una mezcla de disolventes 1:1 terbutanol/H<sub>2</sub>O con CuSO<sub>4</sub> y ascorbato de sodio a 80 °C por 6 h. El ligante triazol fue purificado por columna cromatográfica.

### Síntesis del Compuesto-1

Bajo nitrógeno, en un matraz Schlenk se colocaron 100 mg de [Ru(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>COH<sub>2</sub>], 1 eq del ligante triazol, 2 eq de Et<sub>3</sub>N y 10 mL de THF. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 48 h. El Compuesto-1 se purificó por columna cromatográfica.

## Síntesis del Compuesto-2

Bajo nitrógeno, en un matraz Schlenk se colocaron 50 mg de  $[\text{Ru}(p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$ , 0.5 eq del ligante triazol, 3 eq de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y 10 mL de MeCN. La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 48 h. El Compuesto-2 se purificó por columna cromatográfica.

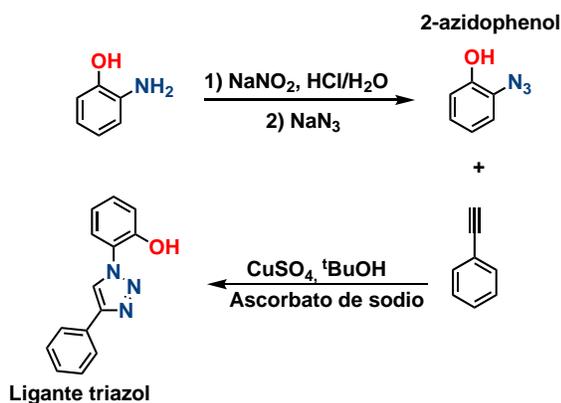
## Reacciones de transferencia de hidrógeno (TH) de cetonas

A un tubo de 10 mL acondicionado con agitador magnético se le adicionaron 0.5 mmol del derivado de la acetofenona, el catalizador  $[\text{Ru}]$  (0.01 mol %, base Ru), 1 mmol de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3 mL) y 3 mL de isopropanol (IPA) o 3 mL de etanol. La reacción se calentó a diferentes temperaturas por 24 h. Después del tiempo de reacción, se agregó agua y se realizaron extracciones con acetato de etilo, se evaporó el disolvente y las conversiones se analizaron por RMN de  $^1\text{H}$ .

## Resultados y discusión

### Síntesis del ligante triazol

El ligante triazol fue sintetizado siguiendo la ruta que se muestra en el esquema 1. Este compuesto fue obtenido como un sólido color rosa pálido con un rendimiento del 71%, después de su purificación por columna cromatográfica.



Esquema 1. Síntesis del ligante triazol.

El ligante triazol fue completamente caracterizado por RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , identificándose plenamente todos los protones y carbonos de la molécula propuesta. Cabe destacar que en el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  el protón del alcohol aparece como una señal ancha en 10.6 ppm y el protón del anillo triazol se observa como un singulete en 8.91 ppm, figura 1.

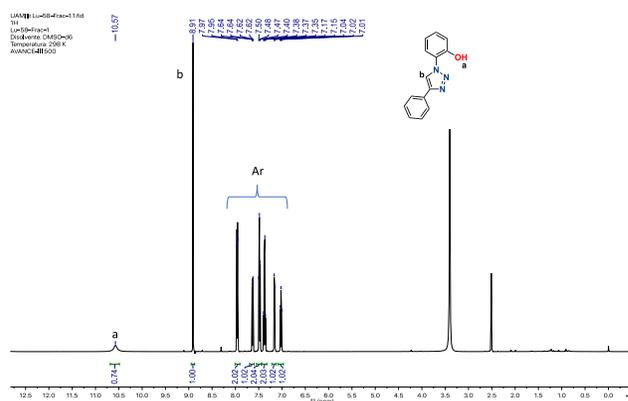
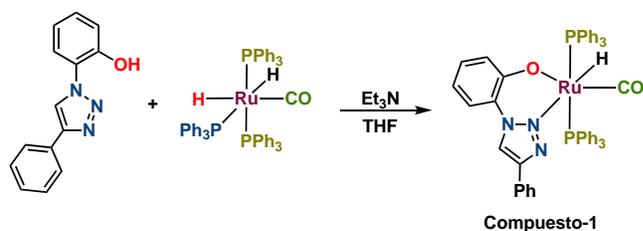


Figura 1. Espectro RMN de  $^1\text{H}$  del ligante triazol en  $\text{DMSO-d}_6$ .

## Síntesis de los compuestos de Rutenio

El Compuesto-1 se obtuvo como un sólido gris claro, en un 56 % de rendimiento, es insoluble en alcoholes como etanol y metanol. Este compuesto fue completamente caracterizado por RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$  y masas. Todos estos análisis sustentan la composición y estructura del Compuesto-1 mostrada en el esquema 2.



Esquema 2. Síntesis del compuesto-1.

En la figura 2 se muestra el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para el Compuesto-1, en el cual se observa la señal característica del hidruro metálico en -11.48 ppm con una constante de  $^2J_{\text{H-P}} = 19.85 \text{ Hz}$ .

La constante de acoplamiento  $^2J_{\text{H-P}}$  presenta un valor típico para un hidruro de Rutenio.

La señal triplete del hidruro se debe al acoplamiento con los dos fósforos de las fosfinas que se encuentran completamente *trans* entre ellas y ambas en posición *cis* al hidruro. Adicionalmente, en el espectro se observan señales en la región de los protones aromáticos, las cuales integran para 40 hidrógenos, confirmando la estructura propuesta para el Compuesto-1.

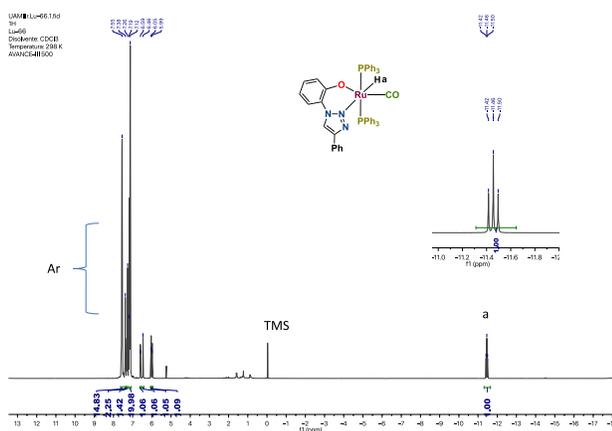


Figura 2. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del Compuesto-1 en  $\text{CDCl}_3$ .

El Compuesto-1 también se caracterizó por RMN de  $^{31}\text{P}$  observándose una singulete en 40.9 ppm y confirmando nuevamente la equivalencia de las dos fosfinas y por lo tanto, sustentando que estas se encuentran en posición *trans*, figura 3.

En el espectro de  $^{13}\text{C}$  se puede observar un triplete en 205 ppm, el cual es asignado al carbono del CO, el cual se está acoplando a los dos fósforos de las fosfinas, además de las señales en la región de los carbonos aromáticos, figura 4.

El espectro de masas también confirmó la formación del Compuesto-1. En el espectro de masas el ion molecular  $m/z$  de alta resolución ESI-TOF: se observó en 892.1745  $[(\text{M}+\text{H})]^+$  (100%), calc. para  $\text{C}_{51}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_2\text{P}_2\text{Ru}$ : 891.1742, figura 5.

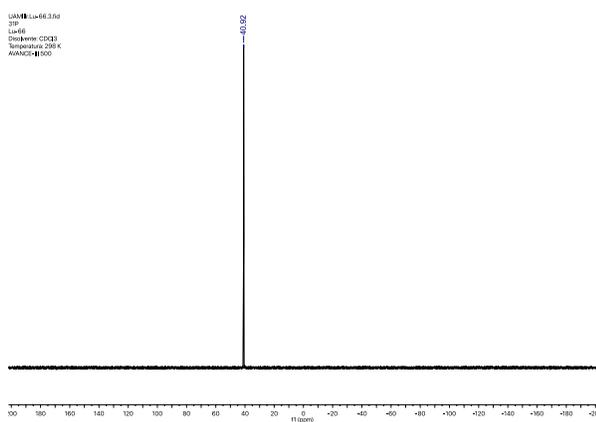


Figura 3. Espectro de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  del Compuesto-1 en  $\text{CDCl}_3$ .

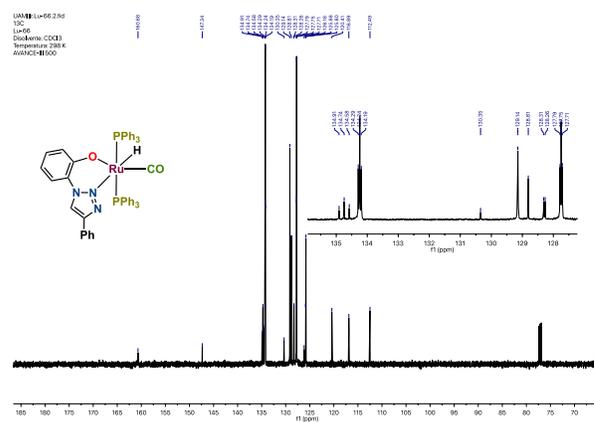


Figura 4. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del Compuesto-1 en  $\text{CDCl}_3$ .

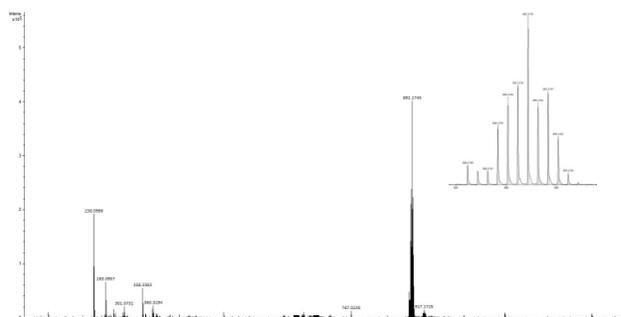
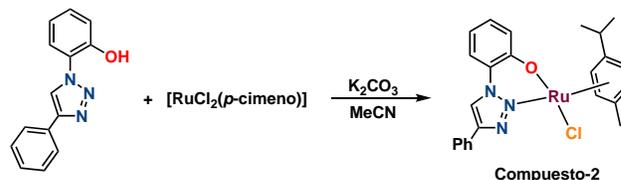


Figura 5. Espectro de masas del Compuesto-1.

La reacción del ligante triazol con  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimeno})]_2$  seguida de una deshidrocloración suave en presencia de una base dio lugar a la formación del Complejo-2 como un sólido naranja estable al aire con un rendimiento del 56 %, Esquema 3.



Esquema 3. Síntesis del compuesto-2.

El compuesto-2 se caracterizó mediante espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  y espectrometría de masas. Como se esperaba, los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del compuesto-2 son consistentes con una simetría  $\text{C}_1$ . El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  muestra cuatro dobletes en el rango: 5.35, 5.40, 5.62 y 5.65 ppm; para la fracción de *p*-cimeno. Los protones bencílicos  $\text{CH}_2$  aparecen como dos dobletes (1.34 ppm). El protón del anillo de triazol se observa como un singulete en 8.7 ppm. El ion molecular  $m/z$  de alta resolución ESI-TOF se observó en 473.1042  $[(\text{M}-\text{Cl})]^+$  (100%), calc. Para  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClN}_3\text{ORu}$  473.1011.

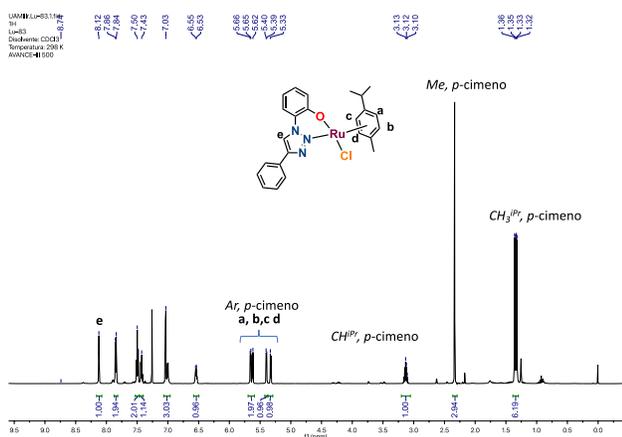


Figura 6. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del Compuesto-2 en  $\text{CDCl}_3$ .

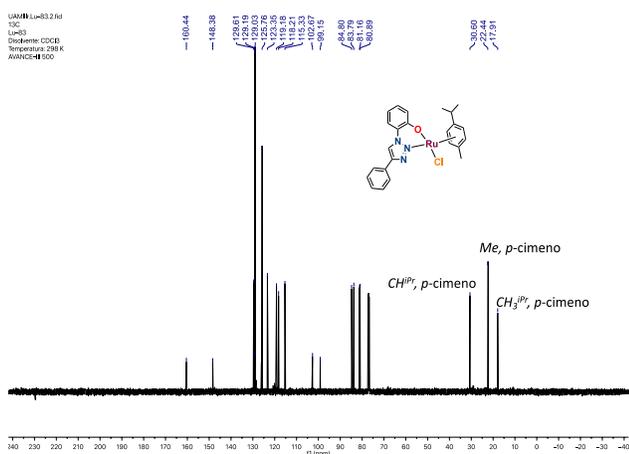
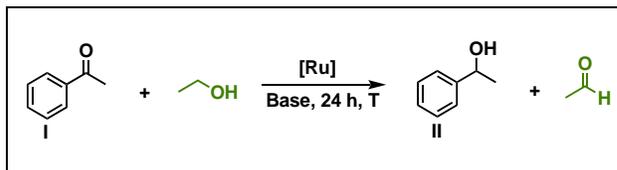


Figura 7. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del Compuesto-2 en  $\text{CDCl}_3$ .

### Reacciones de transferencia de hidrógeno de cetonas

La actividad catalítica de ambos compuestos fue explorada en la reacción de transferencia de hidrógeno (TH) de acetofenona **I**, como sustrato modelo, utilizando etanol e isopropanol como fuentes de hidrógeno, Tablas 1 y 2. Al calentar la solución de la acetofenona en etanol en presencia de KOH y el Complejo-2, se observó aproximadamente un 70% de conversión al alcohol correspondiente **II** en 24 h (entrada 5). Al utilizar el Complejo-1 como catalizador, se obtuvo una conversión muy pobre (menos del 25%) en condiciones de reacción idénticas (entrada 1). Si se sustituye el KOH por  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , el complejo-1 mostró una actividad ligeramente mejor, con un 28% de conversión (entrada 2). Por otro lado, el complejo-2 dio una conversión casi completa con un 98% de rendimiento aislado de **II** en condiciones idénticas (entrada 6). En cuanto a la temperatura de reacción se puede observar que, en todos los casos, los mejores rendimientos se obtienen a 100 °C y con el complejo-2.

Tabla 1. Reacciones de transferencia de hidrógeno de cetonas con etanol.

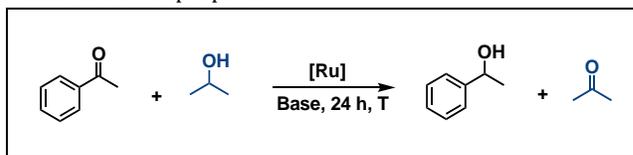


Entrada	Cat.	Base	T (°)C	Rend.(%)
1	Comp-1	KOH	100	22
2	Comp-1	$\text{K}_2\text{CO}_3$	100	28
3	Comp-1	KOH	80	35
4	Comp-1	$\text{K}_2\text{CO}_3$	80	85
5	Comp-2	KOH	100	68
6	Comp-2	$\text{K}_2\text{CO}_3$	100	98
7	Comp-2	KOH	80	72
8	Comp-2	$\text{K}_2\text{CO}_3$	80	--

<sup>a</sup>Las reacciones se llevaron a cabo en un tubo cerrado (15 mL) con 0,50 mmol de acetofenona, 4 mL de etanol, 10 mol % de la base y 1 mol % del complejo de rutenio. Los rendimientos del alcohol derivado de la acetofenona se determinaron por RMN de  $^1\text{H}$ .

Por otro lado, el isopropanol también fue usado como fuente de hidrógeno (Tabla 2), en las mismas condiciones de reacción que el etanol. Como se puede observar, en general, las conversiones usando isopropanol como fuente de hidrógeno son mayores que las generadas con etanol. Nuevamente, las mejores conversiones fueron obtenidas con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  a 100 °C catalizadas por el compuesto-2.

Tabla 2. Reacciones de transferencia de hidrógeno de cetonas con isopropanol.



Entrada	Cat.	Base	T (°)C	Rend.(%)
1	Comp-1	KOH	100	56
2	Comp-1	$\text{K}_2\text{CO}_3$	100	89
3	Comp-1	KOH	80	45
4	Comp-1	$\text{K}_2\text{CO}_3$	80	51
5	Comp-2	KOH	100	88
6	Comp-2	$\text{K}_2\text{CO}_3$	100	100
7	Comp-2	KOH	80	62
8	Comp-2	$\text{K}_2\text{CO}_3$	80	49

<sup>a</sup>Las reacciones se llevaron a cabo en un tubo cerrado (15 mL) con 0,50 mmol de acetofenona, 4 mL de etanol, 10 mol % de la base y 1 mol % del complejo de rutenio. Los rendimientos del alcohol derivado de la acetofenona se determinaron por RMN de  $^1\text{H}$ .

## Conclusiones

En resumen, se ha reportado la síntesis y caracterización de dos compuestos de rutenio con un ligante triazol, los cuales son estables al aire.

Su aplicación catalítica en reacciones de transferencia de hidrógeno de la acetofenona para producir el alcohol correspondiente (**II**), utilizando como fuente de hidrógeno un biodisolvente como el etanol y un alcohol secundario como el isopropanol, en condiciones de reacción moderadas.

Las mejores conversiones fueron obtenidas con el catalizador-2 en presencia de  $K_2CO_3$  a  $100^\circ C$ . Estos protocolos catalíticos se ampliarán utilizando diferentes cetonas y aldehídos aromáticos.

Cabe mencionar que el etanol como fuente de hidrógeno es mucho más atractivo, ecológicamente benigno y sostenible en comparación con el isopropanol. Por lo tanto, se puede concluir que el método en el cual se emplea etanol como fuente de hidrógeno es el protocolo catalítico más favorecido.

En particular, este protocolo catalítico podría ser realista para una posible aplicación futura, sobre todo porque no se requiere una atmósfera inerte y porque se utiliza un alcohol primario sostenible (etanol) como fuente de hidrógeno.

## Agradecimientos

Los autores queremos agradecer al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, CONACyT (proyecto 255819) por el financiamiento otorgado para la realización de este trabajo.

También agradecemos a los Laboratorios Divisionales de RMN por su asistencia técnica en los estudios de Resonancia Magnética Nuclear y de Espectrometría de Masas por los análisis de masas en UAM-I.

## Referencias

Bigler, R., Huber, R., Mezzetti, A. (2015) Highly Enantioselective Transfer Hydrogenation of Ketones with Chiral  $(NH)_2P_2$  Macrocyclic Iron(II) Complexes. *Angew. Chem., Int. Ed.* 54: 5171–5174.

Bhattacharjee, R., Datta, A. (2016) Supported Sub-Nanometer Gold Cluster Catalyzed Transfer Hydrogenation of Aldehydes to Alcohols. *J. Phys. Chem. C120*: 24449–24456.

Chang, Y.-H., Leu, W.-J., Datta, A., Hsiao, H.-C., Lin, C.-H., Guh, J.-H.; Huang, J.-H. (2015) Catalytic transfer hydrogenation and anticancer activity of arene-ruthenium compounds incorporating bi-dentate precursors. *Dalton Trans.* 44: 16107–16118.

Chen, S.-j., Lu, G.-p., Cai, C. A (2015) base-controlled chemoselective transfer hydrogenation of  $\alpha$ ,  $\beta$  -unsaturated ketones catalyzed by  $[IrCp^*Cl_2]_2$  with 2-propanol. *RSC Adv.* 5: 13208–13211.

Cummings, S.P., Le, T.-N., Fernandez, G.E., Quiambao, L. G., Stokes, B. J. (2016) Tetrahydroxydiboron-Mediated Palladium-Catalyzed Transfer Hydrogenation and Deuteration of Alkenes and Alkynes Using Water as the Stoichiometric H or D Atom Donor. *J. Am. Chem. Soc.* 138: 6107–6110.

Jiang, L., Zhou, P., Zhang, Z., Jin, S., Chi, Q. (2017) Synthesis of Secondary Amines from One-Pot Reductive Amination with Formic Acid as the Hydrogen Donor over an Acid-Resistant Cobalt, Catalyst. *Ind. Eng. Chem. Res.* 56: 12556–12565.

Koto, Y., Shibahara, F., Murai, T. (2016) 1-Substituted-imidazo[1,5a]pyridin-3-ylidenes as Highly Efficient Ligands for Rh- and Ir-catalyzed Transfer Hydrogenation of Carbonyl Compounds. *Chem. Lett.* 45: 1327–1329.

Kuwahara, T., Fukuyama, T., Ryu, I. (2012)  $RuHCl(CO)(PPh_3)_3$  Catalyzed  $\alpha$ -Alkylation of Ketones with Primary Alcohols. *Org. Lett.* 14: 4703–4705.

Nie, R., Peng, X., Zhang, H., Yu, X., Lu, X., Zhou, D., Xia, Q. (2017) Transfer hydrogenation of bio-fuel with formic acid over biomass-derived N-doped carbon supported acid-resistant Pd catalyst. *Catal. Sci. Technol.* 7: 627–634.

Park, B. Y., Luong, T., Sato, H., Krische, M. J. (2016) Osmium (0)Catalyzed C–C Coupling of Ethylene and  $\alpha$ -Olefins with Diols, Ketols, or Hydroxy Esters via Transfer Hydrogenation. *J. Org. Chem.* 81: 8585–8594.

Robertson, A., Matsumoto, T., Ogo, S. (2011) The development of aqueous transfer hydrogenation catalysts. *Dalton Trans.* 40: 10304–10310.

Romero, A. H. (2020) Reduction of Nitroarenes via Catalytic Transfer Hydrogenation Using Formic Acid as Hydrogen Source: A Comprehensive Review. *ChemistrySelect* 5: 13054–13075.

Wang, S., Huang, H., Dorcet, V., Roisnel, T., Bruneau, C., Fischmeister, C. (2017) Efficient Iridium Catalysts for Base-Free Hydrogenation of Levulinic Acid. *Organometallics* 36: 3152–3162.



Wang, D., Astruc, D. (2015) The Gold-en Age of Transfer Hydrogenation. *Chem. Rev.* 115: 6621–6686.

Xu, H., Yang, P., Chuanpravit, P., Hirao, H., Zhou, J. (2015) NickelCatalyzed Asymmetric Transfer Hydrogenation of Hydrazones and Other Ketimines. *Angew. Chem., Int. Ed.* 127: 5201–5205.

Yang, P., Xu, H., Zhou, J. (2014) Nickel-Catalyzed Asymmetric Transfer Hydrogenation of Olefins for the Synthesis of  $\alpha$ - and  $\beta$ -Amino Acids. *Angew. Chem., Int. Ed.* 53: 12210–12213.

Zhang, G., Yin, Z., Tan, J. (2016) Cobalt (II)-catalysed transfer hydrogenation of olefins. *RSC Adv.* 6: 22419–22423.

Zieliński, G. K., Samojłowicz, C., Wdowik, T., Grela, K. (2015) In tandem or alone: a remarkably selective transfer hydrogenation of alkenes catalyzed by ruthenium olefin metathesis catalysts. *Org. Biomol. Chem.* 13: 2684–2688.