



DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FÍSICA Y ANALÍTICA

**SÍNTESIS DE ANILINAS METILADAS POR AMINACIÓN REDUCTORA
CON PARAFORMALDEHÍDO CATALIZADA POR CLÚSTERES SULFURO
DE MOLIBDENO**

José Manuel Carretero Basco
Trabajo de Final de Máster

Supervisado por:

Dra. Elena Pedrajas Gual

Prof. Rosa Llusar Barelles

Castellón de la Plana, Julio 2021

Índice

1. Introducción	3
1.1. Aspectos Generales.....	3
1.2. Catálisis en tándem.....	6
1.3. Importancia de las aminas.....	7
2. Objetivos.....	3
3. Procedimiento experimental.....	17
3.1 Consideraciones generales.....	19
3.2 Materiales de partida	19
3.3 Ensayos catalíticos.....	21
4. Resultados y discusión.....	23
4.1. La aminación reductora como método para la síntesis de aminas N-sustituidas.....	25
4.2. Síntesis y caracterización del clúster $[\text{Mo}_3\text{S}_4\text{Cl}_3(\text{dmen})_3]^+$	29
4.3. Estudio de la actividad catalítica en la reacción de N-metilación de 4-nitrotolueno.	34
5. Conclusiones.....	37
6. Bibliografía.....	37

Índice de figuras

Figura 1. Clasificación de los clústeres de los metales de transición en función de su carácter electrónico.....	3
Figura 3. Clúster con unidad M_3S_7 (a) y Mo_3S_4 (b).....	4
Figura 4. Esquema de diferentes clases de procesos catalíticos tándem donde (a) emplea una especie catalítica y (b) dos especies.....	7
Figura 5. Campos de aplicación de las aminas funcionalizadas.	8
Figura 6. Hidroaminación catalítica de alquenos, alquinos, alenos y dienos. ¹⁵	9
Figura 8. Esquema general de de una reacción de acoplamiento C-N. ¹⁷	10
Figura 9. Esquema de acoplamiento cruzado carbono-nitrógeno catalizado por un complejo de níquel. ¹⁷	11
Figura 10. Imagen del portamuestras del reactor con viales (a) y del reactor autoclave ensamblado (b)	22
Figura 11. Reacción de aminación reductora.	25
Figura 12. Mecanismo de aminación reductora.....	26
Figura 13. N-metilación directa de nitroarenos empleando ácido fórmico.....	27
Figura 14. Estructura del clúster $[Mo_3Pt(PPh_3)_4Cl_3(dmen)_3](BF_4)$	27
Figura 15. Hidrogenación de nitroarenos con aldehídos	28
Figura 16. Reacción de N-metilación selectiva catalizada por Pd/TiO ₂ en presencia de paraformaldehído/H ₂	28
Figura 17. Estructura del complejo catiónico $[Mo_3S_4Cl_3(dmen)_3]^+$	29
Figura 18. Esquema de síntesis del clúster $[Mo_3S_7Cl_6]^{2-}$	30
Figura 19. Esquema de síntesis del clúster $[Mo_3S_4Cl_4(PPh_3)_3(H_2O)_2]$	30
Figura 20. Esquema de síntesis del clúster $[Mo_3S_4Cl_3(dmen)_3]Cl$	31
Figura 21. Espectro de ESI-MS del clúster $[Mo_3S_4Cl_3(dmen)_3]^+$ calculado y experimental	32
Figura 22. Espectro ¹ H-RMN del clúster $[Mo_3S_4Cl_3(dmen)_3]^+$	33
Figura 23. Espectro ¹³ C-RMN para el compuesto $[Mo_3S_4Cl_3(dmen)_3]^+$	33

Índice de tablas

Tabla 1. Ventajas e inconvenientes de la catálisis homo- y heterogénea.....	5
Tabla 2. Resultados del proceso de N-metilación de <i>p</i> -toluidina ^[a]	35
Tabla 3. Reacción tándem de N-metilación de <i>p</i> -nitrotolueno ^[a]	36

Abreviaturas

HCl	Ácido clorhídrico
Dmen	N,N'-dimetiletilendiamina
CH ₃ CN	Acetonitrilo
Bu ₄ NCl	Cloruro de tetrabutilamonio
PPh ₃	Trifenilfosfina
MeOH	Metanol
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
H ₂	Hidrógeno molecular
THF	Tetrahidrofurano
DMSO	Dimetilsulfóxido
H ₂ O	Agua
ppm	Partes por millón
ESI-MS	Espectrometría de masas utilizando el <i>electrospray</i> como fuente de ionización
CG	Cromatografía de gases
RMN	Resonancia magnética nuclear
m/z	Relación carga-masa
ml	Mililitro
μl	Microlitro
δ	Desplazamiento químico

1

Introducción

1.1. Aspectos Generales

El término clúster se emplea para designar un número finito de átomos metálicos unidos a través de enlaces metal-metal.¹ Los clústeres metálicos polinucleares constituyen una amplia familia de compuestos de coordinación con gran diversidad de aplicaciones en catálisis.²

Los clústeres pueden clasificarse en función del tipo de metal que posean en clústeres de metales de los elementos principales y clústeres de metales de transición, objetivo del presente trabajo. Éstos, a su vez se clasifican en función de la naturaleza electrónica del metal en electrónicamente ricos o pobres, estando formados por metales de transición situados a la derecha o a la izquierda de la tabla periódica respectivamente (ver Figura1).

1	2	13	14	15	16	17	18											
1	H						He											
2	Li	Be																
3	Na	Mg																
4	K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr
5	Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe
6	Cs	Ba	*	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn
7	Fr	Ra	**	Rf	Db	Sg	Bh	Hs	Mt	Ds	Rg	Cn	Nh	Fl	Mc	Lv	Ts	Og
			*	La	Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu
			**	Ac	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr

Figura 1. Clasificación de los clústeres de los metales de transición en función de su carácter electrónico. Elaboración propia.

Aquellos que son electrónicamente ricos tienen estados de oxidación bajos y se coordinan a ligandos π -aceptores como las fosfinas (PR_3) o los carbonilos (CO).³ En la Figura 2 se muestra un ejemplo típico de este tipo de compuestos.

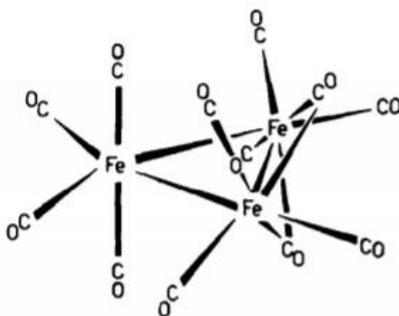


Figura 2. Estructura del complejo $\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}$.⁴

En cambio, los clústeres metálicos electrónicamente pobres tienen estados de oxidación altos (+2, +3 y +4) y se unen a ligandos dadores de electrones como azufre (S^{2-}), oxígeno (O^{2-}) o halógenos (Cl^- , Br^- , I^-).⁴ El sulfuro destaca por ser un ligando que ha guiado a la obtención de un gran número de compuestos polinucleares de molibdeno con interés en estado sólido y con propiedades biológicas importantes.⁵ Con frecuencia estos compuestos adoptan geometría triangular u octaédrica.

Para el desarrollo de este Trabajo de Fin de Máster nos centramos en los clústeres sulfuro con metales de transición del grupo seis, que se caracterizan por ser clústeres electrónicamente pobres y muy estables debido a los ligandos sulfuro puente. Empleamos clústeres trinucleares de sulfuro de molibdeno, que en función de la naturaleza de los ligandos se diferencian las unidades Mo_3S_7 (Figura 3 (a)) y Mo_3S_4 (Figura 3 (b)), donde la primera contiene puentes disulfuro y la segunda puentes sulfuro.⁶

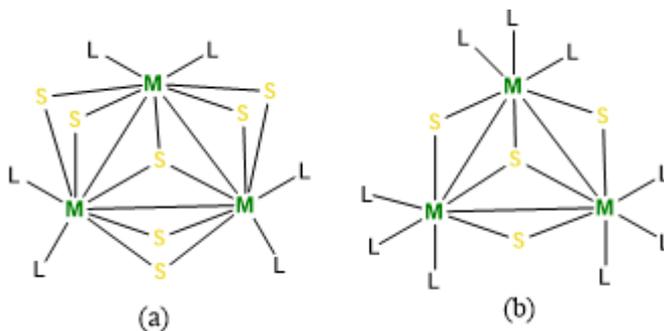


Figura 3. Clúster con unidad M_3S_7 (a) y M_3S_4 (b).

Existen dos tipos fundamentales de procesos catalíticos ampliamente utilizados en el campo de la química:

1. Catálisis heterogénea: el catalizador se encuentra en una fase y los reactivos en otra diferente. Aunque caben muchas combinaciones, la más usual consiste en emplear un catalizador sólido y reactivos líquidos o gaseosos.⁷ Los catalizadores utilizados son muy estables y resistentes a temperaturas y presiones elevadas, además de no necesitar etapas adicionales para regenerar el catalizador. Por todo esto, es la catálisis preferida por la industria.⁸
2. Catálisis homogénea: tanto el catalizador como los reactivos se encuentran en una misma fase, que suele ser líquida, aunque también puede ser gaseosa.⁷ Es más selectiva que la anterior.⁸

En la tabla 1 se muestran las principales características de ambos tipos de catálisis. La catálisis homogénea destaca por presentar tanto alta selectividad como actividad mientras que en catálisis heterogénea dichos parámetros suelen ser variables. Además, el mecanismo de la catálisis homogénea, que puede suceder empleando como catalizador activo la especie Mo_3S_4 , no es tan complejo como en el caso de la catálisis heterogénea y esta última presenta un mayor coste que la homogénea.

Tabla 1. Ventajas e inconvenientes de la catálisis homo- y heterogénea.⁸

	Catálisis homogénea	Catálisis heterogénea
Selectividad	Alta	Variable
Actividad	Alta	Variable
Condiciones de reacciones	Moderadas	Severas
Tiempo de uso del catalizador	Variable	Prolongado
Variabilidad en las propiedades estéricas y electrónicas	Son posibles	No posibles
Mecanismo	Posiblemente bajo determinadas condiciones	Muy complejo
Impacto económico	Menor	Mayor

En catálisis homogénea se suelen emplear metales o iones de transición con propiedades catalíticas específicas que se modifican mediante variaciones en los ligandos unidos a los metales o iones. Se habla de clúster catalítico cuando éste conserva intacta la estructura de la unidad clúster durante el proceso de catálisis. Se diferencia del clúster precatalizador en que este último genera la especie activa por fragmentación.² Cualquier variación producida en los ligandos que conforman los clústeres puede modificar propiedades como la quiralidad o la solubilidad de los mismos además de su actividad catalítica.⁹

1.2. Catálisis en tándem

Las reacciones de catálisis en “tándem” engloban estrategias sintéticas que implican el uso secuencial de reacciones catalíticas sin que se produzcan grandes cambios en las condiciones de reacción y el trabajo requerido para que se lleven a cabo sea mínimo.³

Por ello, son procesos muy empleados para especies moleculares inestables térmicamente que se convierten en productos útiles a través de su transformación en un ciclo catalítico. La catálisis en tándem es una buena alternativa en la búsqueda de reacciones económicas y sostenibles que permitan la obtención de productos valiosos a partir de otros más abundantes y baratos.^{3,10}

Estas reacciones presentan un gran impacto en la fabricación de intermedios y productos químicos pues, aunque pueden requerir reactivos no empleados previamente o variaciones en las condiciones de reacción que aumentan la complejidad molecular, presentan las siguientes ventajas¹¹:

- Los intermedios de reacción no han de ser estables pues se transforman rápidamente en especies de menor energía.
- La purificación de los productos entre diferentes etapas no es necesaria.
- Las pérdidas de materiales debido a las interacciones producidas en la reacción son menores.
- El manejo de material es menor que en las reacciones multietapa.

- El tiempo requerido para llevar a cabo la reacción es menor.
- La seguridad y protección del medio ambiente es mayor.

Cabe mencionar la existencia de distintas clases de procesos tándem dependiendo de ciertos parámetros como el número de ciclos que se realizan, el número de especies catalíticas presentes o la distribución de reactivos y productos en los ciclos como se muestra en la Figura 4. Mientras que en el esquema de la izquierda (a) se emplea una única especie catalítica (a) en la contigua (b) se presentan dos especies catalíticas.

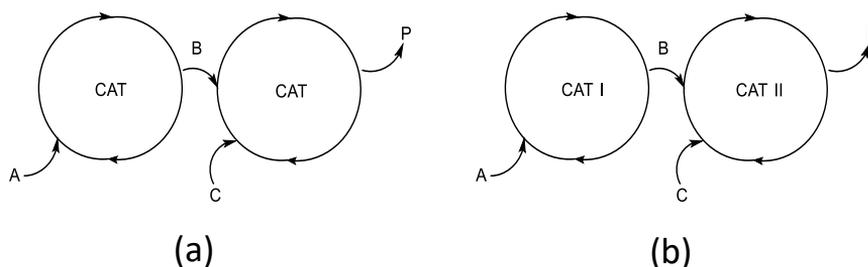


Figura 4. Esquema de diferentes clases de procesos catalíticos tándem donde (a) emplea una especie catalítica y (b) dos especies.

En el presente trabajo se pretende realizar un proceso tándem en el que partiendo de 4-nitrotolueno sea posible obtener la correspondiente anilina funcionalizada con el mayor rendimiento posible. En las reacciones “tándem” usualmente se emplean varios catalizadores, pero en nuestro proceso únicamente emplearemos uno, lo que en caso de obtener un rendimiento considerablemente alto, sería un beneficio.

1.3. Importancia de las aminas.

En el ámbito de la síntesis orgánica destaca la química de compuestos que contienen nitrógeno como las aminas o amidas, debido a que constituyen una base importante para la vida, formando parte de los aminoácidos y los nucleótidos. Esta relación estrecha entre estos compuestos con los organismos vivos ha impulsado a las industrias agroquímica y farmacéutica al desarrollo de moléculas con átomos de nitrógeno utilizadas, incluso, en el ámbito de la quimioterapia.

Además de los campos de empleo de las aminas ya comentados, éstas, y en concreto las aminas N-metiladas y N,-N'-dimetiladas, también son productos fundamentales en la industria química porque se utilizan en la fabricación de tintes, detergentes, pesticidas, perfumes, herbicidas, preservativos, surfactantes, emulsiones, estabilizadores de pigmentos, endurecedores epoxi o aditivos en la industria del petróleo.¹²

La Figura 5 resume los ámbitos de aplicación de las aminas funcionalizadas. A la vista de todos los usos que tienen estos compuestos se puede afirmar que son compuestos que se emplean para generar objetos con un alto valor añadido para el beneficio y la mejora de la calidad de la vida de la sociedad por lo que su producción ha aumentado en gran medida en los últimos años.¹³



Figura 5. Campos de aplicación de las aminas funcionalizadas. Elaboración propia.

Pese a que las aminas se pueden sintetizar mediante una gran variedad de procesos, actualmente la realización de síntesis eficiente y selectiva de aminas funcionalizadas es un desafío pues su producción se ve limitada debido a la gran cantidad de reactivos que han de emplearse, la necesidad de realizar varias etapas y la producción de una cantidad estequiométrica de desecho.¹⁴ Por ello, se están investigando métodos alternativos para la síntesis de aminas N-sustituidas que eviten estos inconvenientes como los que se muestran a continuación:

- Aminación reductora, investigada en este trabajo y que detallaré en la sección de Resultados y Discusión.
- Hidroaminación: Es una reacción que consiste en la adición directa de un átomo de nitrógeno con carácter nucleofílico a un enlace carbono-carbono insaturado generándose un enlace carbono-nitrógeno. En la Figura 6 se muestra una gran variedad de reacciones de hidroaminación de aminas primarias o secundarias con alquenos, alquinos, dienos o alenos. Cabe mencionar que constituye una alternativa favorable en cuanto a la economía sobre los átomos se refiere.¹⁵

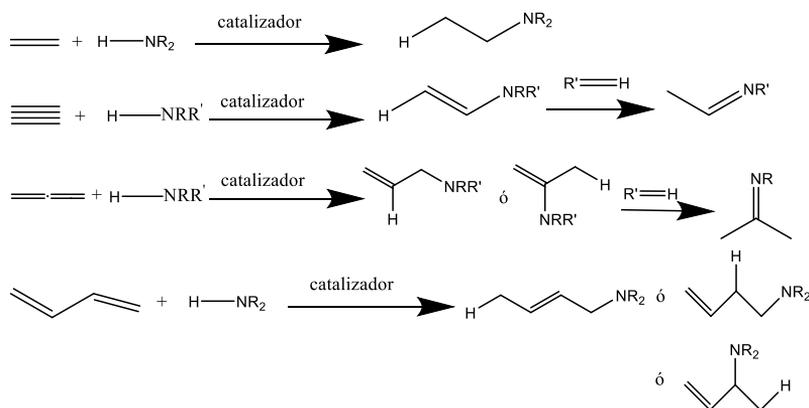


Figura 6. Hidroaminación catalítica de alquenos, alquinos, alenos y dienos.¹⁵

- Autotransferencia de hidrógeno: Es una reacción considerada como una extensión de las reacciones de transferencia de hidrógeno. Mediante este proceso un reactivo típicamente nucleofílico como un alcohol o una amina se transforma en la correspondiente especie oxidada electrofílica, un aldehído o una imina

dándose una sustracción de hidrógeno. Como se observa en la Figura 7 el compuesto formado tras el primer paso se hace reaccionar con una amina de carácter nucleófilo generando una imina alquilada que se reducirá dando la amina alquilada deseada y agua como subproducto. Este último paso conlleva la adición de hidrógeno. El proceso se realiza en presencia de un catalizador que deshidrogena el sustrato y transfiere los átomos de hidrógeno a un intermedio insaturado. Cabe mencionar que la formación de agua como único subproducto conduce a que la eficiencia atómica de la reacción sea muy alta.¹⁶

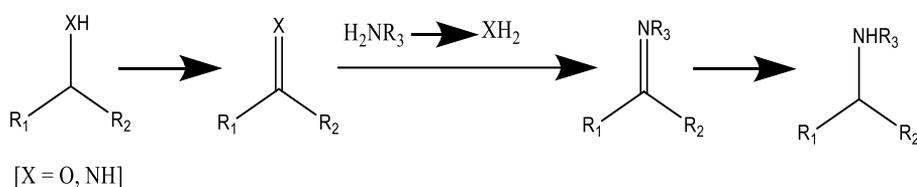


Figura 7. Esquema general del proceso de autotransferencia de hidrógeno.¹⁶

- Acoplamiento cruzado carbono-nitrógeno: Son reacciones en las que se unen dos fragmentos mediante la formación de un nuevo enlace entre un átomo de carbono y otro de nitrógeno aunque el acoplamiento también se puede producir con átomos de carbono, oxígeno o azufre. El término acoplamiento cruzado hace referencia a que ambos fragmentos son diferentes. Cuando se da la unión de un átomo de carbono y un átomo de nitrógeno la reacción tiene lugar entre un electrófilo orgánico R_1-X y un nucleófilo, que es una amina primaria o secundaria, en presencia de una base fuerte y de un catalizador que suele ser paladio como se muestra en la Figura 8.¹⁷

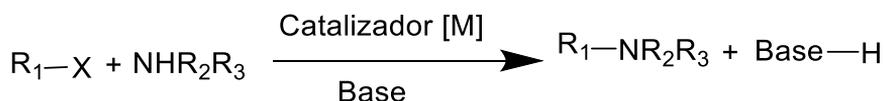


Figura 8. Esquema general de de una reacción de acoplamiento C-N.¹⁷

Las reacciones de acoplamiento cruzado carbono-nitrógeno catalizadas por metales de transición han revolucionado el campo de las aminas para preparar derivados de anilina, elemento estructural común en productos naturales bioactivos, agentes activos farmacéuticos y materiales funcionales avanzados. Un ejemplo ilustrativo de reacciones de acoplamiento cruzado carbono-nitrógeno se muestra en la Figura 9.

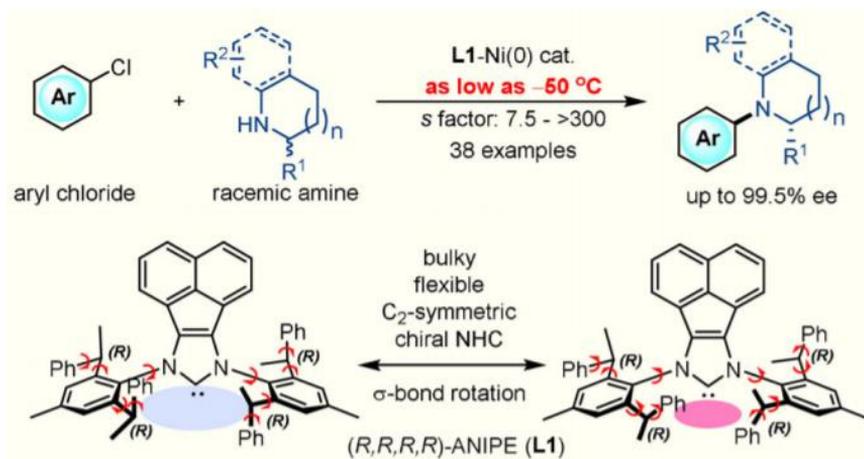


Figura 9. Esquema de acoplamiento cruzado carbono-nitrógeno catalizado por un complejo de níquel.¹⁷

Cabe mencionar el empleo prioritario de las reacciones de hidroaminación y del proceso de autotransferencia de hidrógeno respecto al resto de métodos por parte de las industrias.



Objetivos

El desarrollo de sistemas catalíticos basados en metales abundantes en la naturaleza que permitan la transformación de sustratos orgánicos en productos de mayor valor añadido constituye un reto de gran actualidad. El objetivo general de este trabajo consiste en investigar la actividad catalítica de sulfuros clúster de molibdeno en la reacción de N-metilación de nitroarenos para producir derivados de anilina utilizando paraformaldehído, un reactivo de bajo coste, como agente metilante.

Este objetivo general puede desglosarse en los siguientes objetivos específicos:

- Síntesis y caracterización del clúster $[\text{Mo}_3\text{S}_4\text{Cl}_3(\text{dmen})_3]\text{Cl}$ donde dmen se define como N, N'-dimetiletilendiamina.
- Estudio de la actividad catalítica del clúster anterior en la metilación de 4-nitrotolueno para la obtención de la correspondiente anilina funcionalizada.

3

Procedimiento experimental

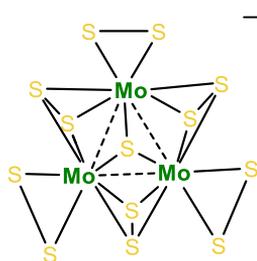
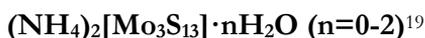
3.1 Consideraciones generales.

La reacción de obtención del clúster $[\text{Mo}_3\text{S}_4\text{Cl}_3(\text{dmen})_3]\text{Cl}$ se ha realizado en atmósfera inerte utilizando técnicas estándar de Schlenck. El acetonitrilo usado se ha purificado y desgasificado mediante un sistema de purificación de disolventes (SPS).

Las medidas de resonancia magnética nuclear de protón (RMN- ^1H) se han llevado a cabo en un espectrómetro Bruker 300 MHz Avance III HD empleando acetonitrilo deuterado como disolvente. Los espectros de masas (ESI-MS) se han registrado en un equipo Quattro LC (cuadrupolo-hexapolo-cuadrupolo) utilizando el *electrospray* como fuente de ionización. (Micromass, Manchester, UK). La composición de cada pico se ha asignado comparando la distribución isotópica experimental con la calculada teóricamente mediante el software MassLynx 4.0.¹⁸ El cromatógrafo de gases presente en el laboratorio es un equipo Agilent 7820A que consta de un detector de ionización de llama (FID) y de una columna capilar HP-5 con dimensiones $30\text{ m} \times 0.320\text{ mm} \times 0.25\text{ }\mu\text{m}$.

3.2 Materiales de partida

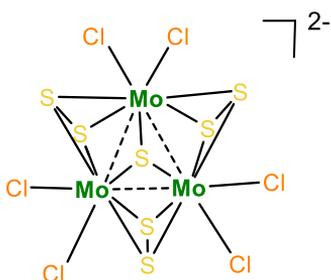
La síntesis y caracterización de los clústeres metálicos empleados como precursores del catalizador de interés se ha llevado a cabo siguiendo los procedimientos experimentales publicados en la literatura que se describen a continuación. Los materiales disponibles comercialmente se han obtenido de diferentes fuentes y se han utilizado sin manipularlos previamente.



S_8^{2-} Se disuelve azufre elemental (27 g, 0.84 mmol) en 120 ml de $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ al 20% de pureza adquiriendo la disolución un color rojizo. Por otro lado, se prepara una disolución de $(\text{NH}_4)_6[\text{Mo}_7\text{O}_{24}] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (4 g, 3.24 mmol) en 20 ml de agua en un Erlenmeyer de 250 ml y se calienta. A continuación, se vierte la disolución polisulfurada sobre la de molibdato

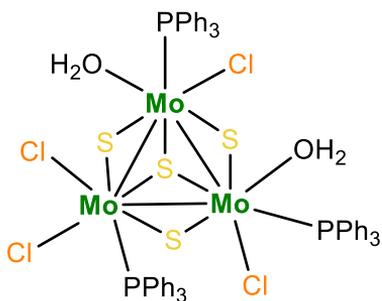
generándose una disolución oscura. Se tapa el matraz con un vidrio de reloj y se deja reaccionar durante 5 días a una temperatura en el intervalo de 82-85°C sin agitación. Una vez transcurrido ese tiempo se deja enfriar la mezcla, se filtra y se lava el sólido formado con agua, etanol, disulfuro de carbono y éter dietílico. Se obtienen 5.05 g (88%) del producto deseado.

ESI(-)-(MS)(CH₃CN, 20 V): m/z = 352 [M]²⁻

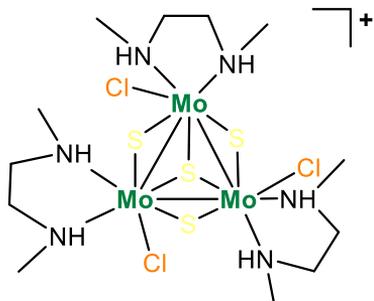
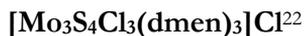


Una suspensión de (NH₄)₂[Mo₃S₁₃]·H₂O (5 g, 6.59 mmol) en 250 ml de HCl (37% de pureza) se calienta a 80 °C con reflujo durante toda la noche obteniéndose una disolución naranja oscuro. Tras dejar enfriar, se filtra para eliminar el exceso de azufre y al filtrado se le añade Bu₄NCl hasta observar la precipitación de un sólido naranja. Finalmente, se filtra y se lava el sólido obtenido con agua, metanol y éter dietílico. Se obtienen 7.90 g del producto deseado que se corresponden con un rendimiento de 99%.

ESI(-)-(MS)(CH₃CN, 20 V): m/z = 362.7 [M]²⁻-689 [M-Cl]⁻



A una suspensión de (n-Bu₄N)₂[Mo₃S₇Cl₆] (0.2 g, 0.165mmol) en 5 ml de metanol se añade un exceso de trifenilfosfina (PPh₃) (0.321g, 1.224 mmol) y se deja agitando durante 25 minutos. La mezcla cambia de color naranja a verde y aparece un sólido que se filtra y lava con una mezcla fría de hexano/tolueno (1:1, v/v) y hexano a ebullición para eliminar los subproductos de la reacción. Se obtiene un total de 0.205 g cuyo rendimiento es 90 %.



Se disuelve el clúster $[\text{Mo}_3\text{S}_4\text{Cl}_4(\text{PPh}_3)_3(\text{H}_2\text{O})_2]$ (100 mg, 0.072 mmol) se disuelve en 15 ml de acetonitrilo (CH_3CN) y se añaden 3.3 equivalentes del ligando dmen ($\text{N,N}'$ -dimetiletilendiamina) (26 μl , 0.24 mmol) obteniéndose una disolución con color marrón oscuro que se deja reaccionar durante 2 horas a temperatura

ambiente. Posteriormente, se adiciona una disolución preparada de ácido clorhídrico (HCl) 0.5 M en CH_3CN (0.58 ml, 0.289 mmol) produciéndose un cambio de color de marrón a verde. Tras 30 minutos, la mezcla se filtra y el filtrado se concentra a $\frac{1}{4}$ del volumen para precipitar el producto deseado con éter dietílico. El sólido verde obtenido se filtra y se lava con una mezcla fría de hexano/tolueno (1:1, v:v), hexano a ebullición y éter dietílico. Se obtienen 46.1 mg (Rdto. 90 %) del producto deseado.

ESI(+) MS (CH_3CN , 20V): $m/z=787$ $[\text{M}]^+$. ^1H RMN (300 MHz, CD_3CN): $\delta=2.43$ (br, 3H, NH), 2.77 (d, 9H, CH_3), 3.00 (m, 6H, CH_2), 3.61 (m, 3H, CH_2), 3.78 (d, 12H, CH_3), 6.65 ppm (br, 3H, NH). ^{13}C { ^1H } NMR: $\delta=44.79$ (s, CH_3), 51.22 (s, CH_3), 53.1 (s, CH_2), 58.40 ppm (s, CH_2)

3.3 Ensayos catalíticos.

Para las reacciones catalíticas llevadas a cabo se utilizan viales de 4 ml en los que se introduce paratoluidina como sustrato (0.1 mmol), *n*-hexadecano (15 μl) que actúa como patrón interno para el análisis posterior de los productos por cromatografía de gases, paraformaldehído como agente metilante (1 mmol), el clúster $[\text{Mo}_3\text{S}_4\text{Cl}_3(\text{dmen})_3]\text{Cl}$ que actúa como catalizador de la reacción (0.006 mmol), 2 ml de disolvente y un imán agitador.

A continuación, los viales de reacción se tapan con un séptum perforado con una aguja de jeringa y se introducen en el portamuestras del autoclave de 300 ml que se muestra en la figura 8, que se sella herméticamente. Ya cerrado, se purga tres veces

consecutivas el reactor con 30 bares de presión de hidrógeno. Al finalizar dicha operación, se carga el reactor con 20 bares del mismo gas y se introduce en un bloque de aluminio a la temperatura deseada. Tras el transcurso de la reacción, se saca el reactor de dicho bloque y tras enfriarse hasta temperatura ambiente se despresuriza. Se añaden 2 ml de acetato de etilo a cada muestra y se extrae una alícuota de cada una de ellas para analizarla mediante cromatografía de gases. En la Figura 10 se muestra una imagen tanto del portamuestras del reactor como del reactor ensamblado.

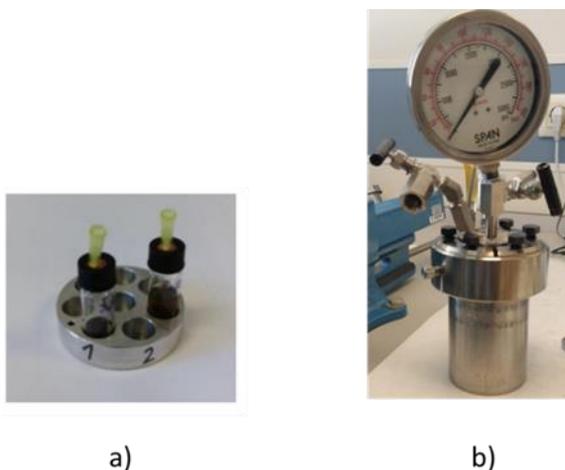


Figura 10. Imagen del portamuestras del reactor con viales (a) y del reactor autoclave ensamblado (b). Elaboración propia.

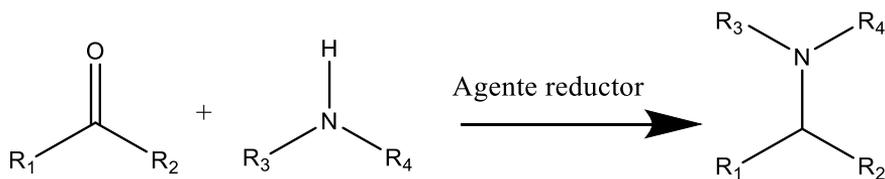
Con el fin de calcular rendimientos, se ha realizado el calibrado de los productos de interés obtenidos en nuestro trabajo empleando un patrón interno. Para ello, se toman los volúmenes de 5, 10, 15 y 20 μl de producto en distintos viales que se pesan en una balanza analítica previamente tarada. A continuación, se adicionan 20 μl de patrón interno, *n*-hexadecano, en cada uno de ellos. Se llevan los cuatro viales al cromatógrafo de gases para extraer tanto las áreas del producto como del patrón interno del cromatograma y, mediante análisis matemático se obtiene la recta del calibrado. Se repite el proceso hasta alcanzar un valor de R^2 igual a 0.999, la aceptada en catálisis.

4

Resultados y discusión

4.1. La aminación reductora como método para la síntesis de aminas N-sustituidas.

La aminación reductora o alquilación reductora, ilustrada en la Figura 11, destaca por ser un recurso de gran importancia para la formación de enlaces carbono-nitrógeno en el ámbito de la síntesis orgánica y organometálica. Consiste en la condensación de un grupo carbonilo débilmente electrofílico, generalmente un aldehído o una cetona alifática o aromática con una amina nucleofílica pobre, como el amoníaco o aminas aromáticas, en presencia de un agente reductor. La presencia de aditivos, entre los que destacan los ácidos de Lewis, ayuda a la formación de la imina, intermedio de reacción, como se verá posteriormente.²³



$\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4 = \text{H}, \text{alquilo}, \text{arilo}$

Figura 11. Reacción de aminación reductora.

El mecanismo y la estereoselectividad de la aminación reductora dependen tanto del agente reductor como de los aditivos utilizados, pero el mecanismo más usual transcurre a través de la condensación del compuesto carbonílico que junto a la amina, para generar un compuesto con estructura de carbinolamina. Este compuesto formado, por deshidratación produce un ión iminio que se reduce dando la amina correspondiente, donde el paso para la formación del iminio es reversible pero su reducción a amina no lo es como se muestra en la Figura 12.²³

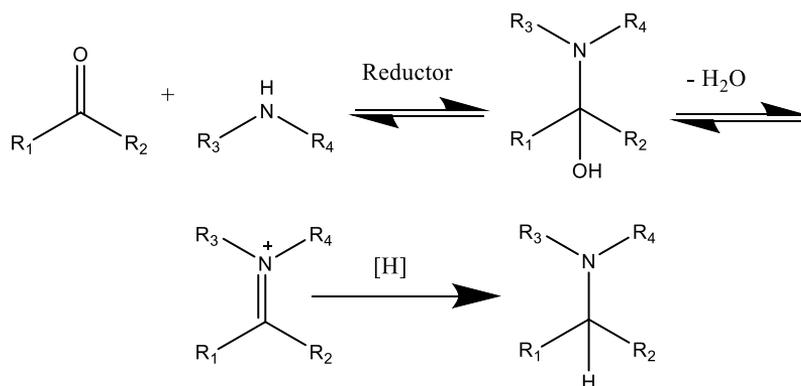


Figura 12. Mecanismo de aminación reductora.

El agente reductor en este tipo de procesos puede ser de naturaleza muy diversa. Por un lado, destacan los agentes reductores estequiométricos como pueden ser los borohidruros metálicos, ácido fórmico, formiato de amonio y silanos, que generan una cantidad significativa de residuos y algunos de ellos son peligrosos e incluso difíciles de manejar. Debido a estos inconvenientes, se están tratando de sustituir por otros agentes reductores como puede ser el hidrógeno molecular, que tiene las ventajas de ser abundante, barato, atómicamente económico y el único residuo que produce es agua, no perjudicial.²⁴ Dependiendo del agente reductor y las condiciones de reacción necesarias se pueden incorporar una gran variedad de grupos funcionales (R_1 - R_4) como pueden ser los ácidos carboxílicos, ésteres, amidas, hidroxilos, nitrilos, azidas, nitro o halógenos.²³

En este trabajo nos hemos centrado en la obtención de aminas N-metiladas a partir de nitroarenos y derivados de anilina utilizando hidrógeno molecular como agente reductor y paraformaldehído como agente metilante.²³ Previamente el grupo de Materiales Moleculares, donde se ha realizado este estudio, había desarrollado un procedimiento catalítico para la N-metilación de nitrocompuestos utilizando ácido fórmico como agente metilante y silanos según el siguiente esquema de reacción, que se ha aplicado a un gran número de nitroderivados.²⁵



Figura 13. N-metilación directa de nitroarenos empleando ácido fórmico. Elaboración propia.

El catalizador empleado en el proceso representado en la Figura 13 es una combinación del clúster empleado en este trabajo, $[\text{Mo}_3\text{S}_4\text{Cl}_3(\text{dmen})_3]\text{Cl}$, y el clúster $[\text{Mo}_3\text{Pt}(\text{PPh}_3)\text{S}_4\text{Cl}_3(\text{dmen})_3](\text{BF}_4)$, que se ilustran en las Figuras 17 y 14 respectivamente.²⁵

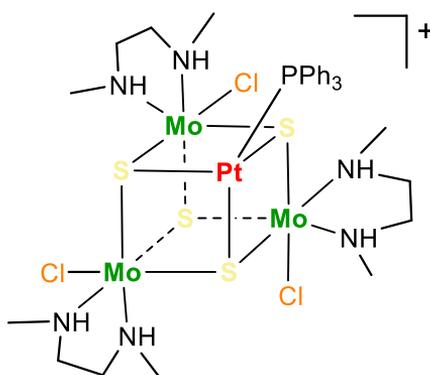


Figura 14. Estructura del clúster $[\text{Mo}_3\text{Pt}(\text{PPh}_3)\text{S}_4\text{Cl}_3(\text{dmen})_3](\text{BF}_4)$

Por otra parte, Llusar y colaboradores han demostrado que el clúster $[\text{Mo}_3\text{S}_4\text{Cl}_3(\text{dmen})_3]\text{Cl}$ es muy eficiente y selectivo para la aminación reductora de aldehídos a partir de nitroderivados. En concreto, estos autores consiguieron preparar cuantitativamente un elevado número de anilinas secundarias empleando hidrógeno molecular como agente reductor siguiendo el esquema de reacción de la Figura 15. Además, este protocolo se extendió también para la obtención de aminas secundarias no aromáticas.²⁶

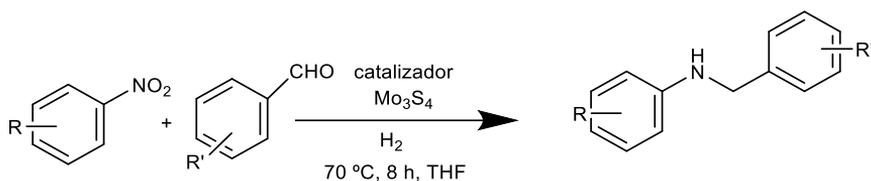


Figura 15. Hidrogenación de nitroarenos con aldehídos. Elaboración propia.

Cabe señalar que el uso de hidrógeno molecular reduce la contaminación pues como se ha comentado previamente el único residuo que genera es agua, por lo cual es más benigno con el medio ambiente. Por ello, en este estudio decidimos ampliar este trabajo, pero empleando paraformaldehído como agente metilante debido a su bajo coste y fácil manipulación pues es un sólido estable.

En 2018, Shi y sus colaboradores emplearon paraformaldehído como agente metilante para el proceso tándem de N-metilación de nitroarenos empleando un catalizador heterogéneo Pd/TiO₂ según la reacción representada en la Figura 16. El proceso resultó ser altamente selectivo hacia la amina monometilada y aplicable para la obtención de un gran número de aminas a partir de nitroarenos que contienen grupos reducibles.²⁷

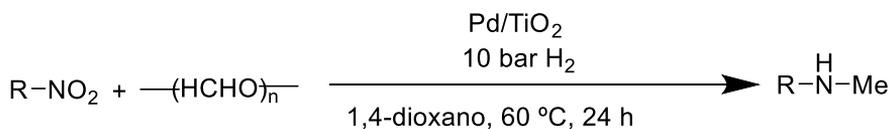


Figura 16. Reacción de N-metilación selectiva catalizada por Pd/TiO₂ en presencia de paraformaldehído/H₂. Elaboración propia.

También se empleó el catalizador de Raney-Ni para el proceso de N-metilación de aminas empleando paraformaldehído en presencia de hidrógeno molecular. Los rendimientos obtenidos fueron excelentes.²⁸

En el siguiente apartado describiré la ruta empleada para la síntesis del clúster [Mo₃S₄Cl₃(dmen)₃]Cl utilizado como catalizador en este estudio. En la Figura 17 se muestra la estructura del catión [Mo₃S₄Cl₃(dmen)₃]⁺.

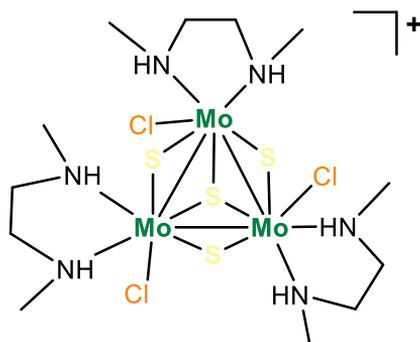


Figura 17. Estructura del complejo catiónico $[\text{Mo}_3\text{S}_4\text{Cl}_3(\text{dmen})_3]^+$

4.2. Síntesis y caracterización del clúster $[\text{Mo}_3\text{S}_4\text{Cl}_3(\text{dmen})_3]^+$.

Los clústeres con unidades Mo_3S_4 son catalizadores eficientes a la hora de sintetizar aminas primarias a partir de nitroderivados o azocompuestos. Como se ha descrito en el apartado anterior, estos compuestos también se han utilizado como catalizadores para la síntesis de aminas secundarias y terciarias a partir de nitroderivados. A continuación, describiremos la síntesis llevada a cabo para obtener el clúster $[\text{Mo}_3\text{S}_4\text{Cl}_3(\text{dmen})_3]\text{Cl}$.

La síntesis de dicho catalizador comienza con la preparación del compuesto $(\text{NH}_4)_2[\text{Mo}_3\text{S}_{13}]\cdot n\text{H}_2\text{O}$ mediante una reacción de autoorganización y su posterior transformación en el complejo $[\text{Mo}_3\text{S}_7\text{Cl}_6]^{2-}$. Para ello, se parte de una disolución de molibdato amónico $(\text{NH}_4)_6[\text{Mo}_7\text{O}_{24}]\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ y se hace reaccionar con una disolución polisulfurada obteniéndose el compuesto precursor $(\text{NH}_4)_2[\text{Mo}_3\text{S}_{13}]\cdot n\text{H}_2\text{O}$. El tratamiento de este compuesto con ácido clorhídrico a una temperatura de $80\text{ }^\circ\text{C}$ produce el clúster $(\text{Et}_4\text{N})_2[\text{Mo}_3\text{S}_7\text{Cl}_6]$, tal como se representa en la reacción de la Figura 18.

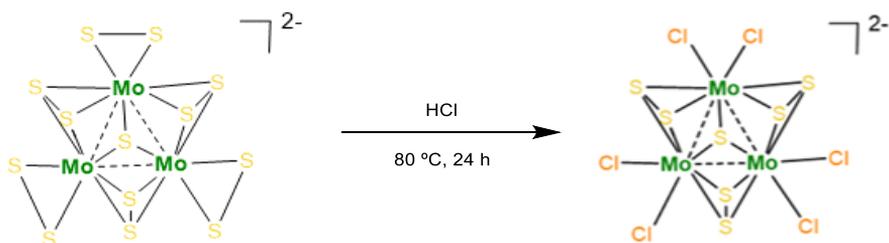


Figura 18. Esquema de síntesis del clúster $[\text{Mo}_3\text{S}_7\text{Cl}_6]^{2-}$. Elaboración propia.

Una vez obtenida la unidad Mo_3S_7 se reducen los ligandos que se encuentran como puentes disulfuro a ligandos sulfuro empleando un exceso de trifenilfosfina que se añade sobre una disolución del complejo en metanol. En la Figura 19 se representa la desulfuración y la coordinación de PPh_3 para obtener el complejo con fórmula molecular $[\text{Mo}_3\text{S}_4\text{Cl}_4(\text{PPh}_3)_3(\text{solv})_2]$. Este clúster presenta gran importancia como precursor de clústeres con ligandos diamina o diimina.

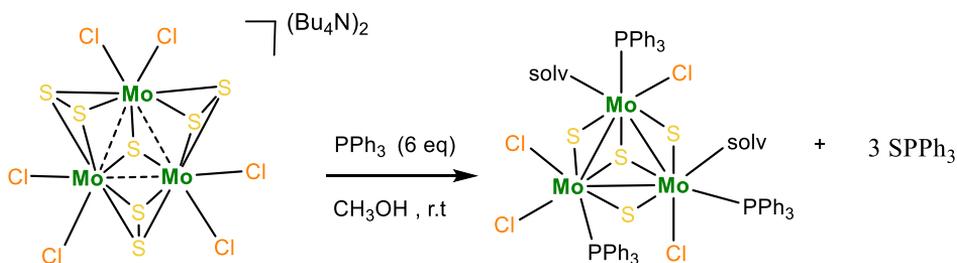


Figura 19. Esquema de síntesis del clúster $[\text{Mo}_3\text{S}_4\text{Cl}_4(\text{PPh}_3)_3(\text{H}_2\text{O})_2]$. Elaboración propia.

La sustitución de los ligandos externos del complejo $[\text{Mo}_3\text{S}_4\text{Cl}_4(\text{PPh}_3)_3(\text{solv})_2]$ por tratamiento con $\text{N,N}'$ -dimetiletilendiamina y una disolución de HCl 0.5 M en CH_3CN , proceso ilustrado en la Figura 20, produce el complejo deseado, utilizado como catalizador en este Trabajo de Fin de Máster.

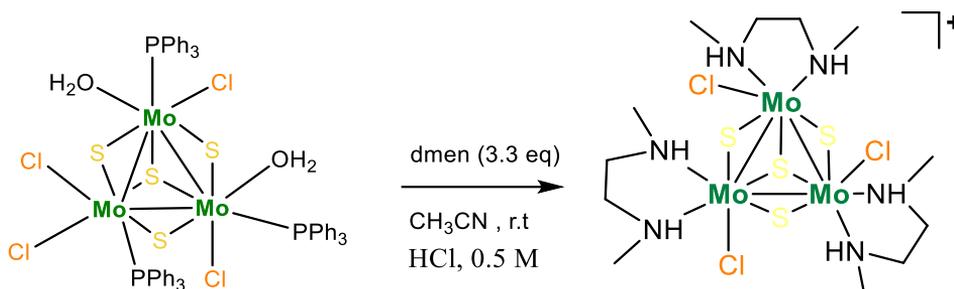


Figura 20. Esquema de síntesis del clúster $[\text{Mo}_3\text{S}_4\text{Cl}_3(\text{dmen})_3]\text{Cl}$. Elaboración propia.

El producto deseado se ha aislado como un sólido verde con un rendimiento del 90 %. Para ello se ha precipitado con éter dietílico y se ha lavado con una mezcla fría de hexano/tolueno (1:1, v/v), hexano a ebullición y éter dietílico. Este clúster se ha caracterizado mediante espectrometría de masas utilizando el *electrospray* como fuente de ionización (ESI-MS), Resonancia Magnética Nuclear de Protón (^1H -RMN) y Resonancia Magnética Nuclear de Carbono (^{13}C -RMN). El espectro de masas, representado en la Figura 21, muestra un único pico centrado en $m/z = 787$, correspondiente al catión pseudomolecular $[\text{Mo}_3\text{S}_4\text{Cl}_3(\text{dmen})_3]^+$. En dicha figura se puede apreciar la excelente concordancia entre el espectro experimental y el calculado en base a la distribución isotópica de los elementos.

Cabe destacar que cada átomo de molibdeno presenta un entorno de coordinación pseudo-octaédrico con tres ligandos sulfuros, un cloruro y dos átomos de nitrógeno, distribución específica que conduce a una simetría C_3 para el clúster en cuestión.

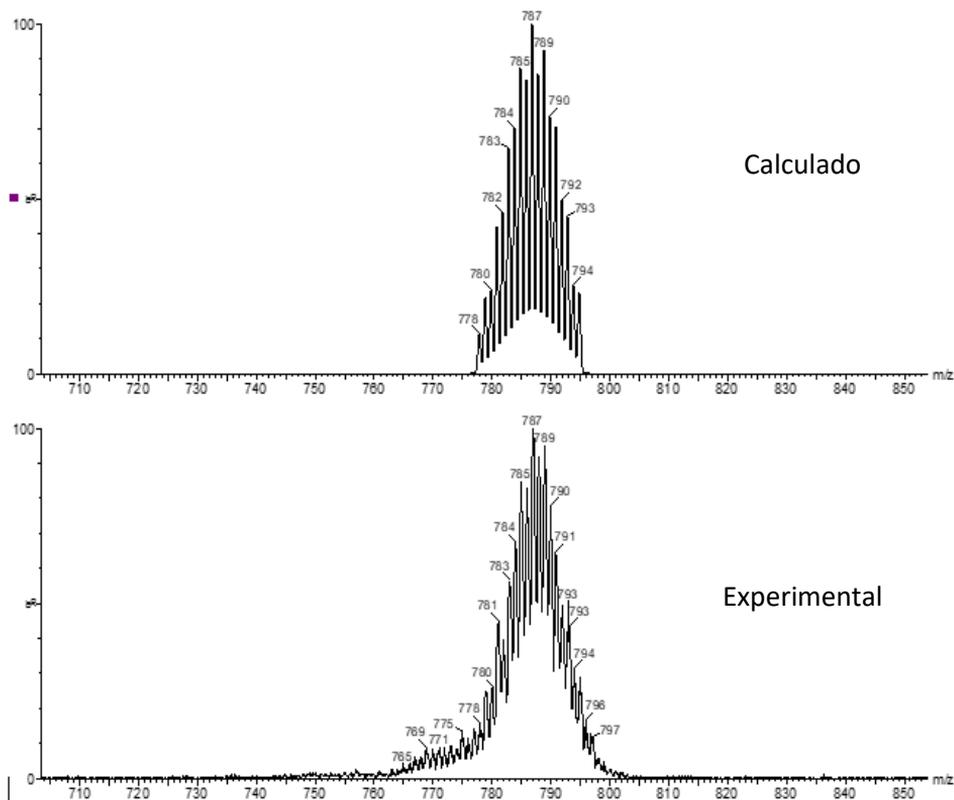


Figura 21. Espectro de ESI-MS del clúster $[\text{Mo}_3\text{S}_4\text{Cl}_3(\text{dmen})_3]^+$ calculado y experimental. Elaboración propia.

El espectro ^1H -RMN del clúster $[\text{Mo}_3\text{S}_4\text{Cl}_3(\text{dmen})_3]\text{Cl}$ se muestra en la Figura 22 junto con la asignación de las señales. De acuerdo con la simetría C_3 del clúster, el espectro muestra dos señales dobletes (A) a valores de 2.85 y 3.9 ppm que se corresponden con los dos grupos metilo del ligando dmen y dos multipletes (B) a valores de 3.12 y 3.78 ppm respectivamente. Uno de los multipletes se encuentra solapado con la señal de un grupo metilo. Finalmente, aparecen dos picos anchos (C) a 2.47 y 6.71 ppm que se corresponden con los protones presentes en el grupo amino. En la Figura 22 se muestra dicho espectro.

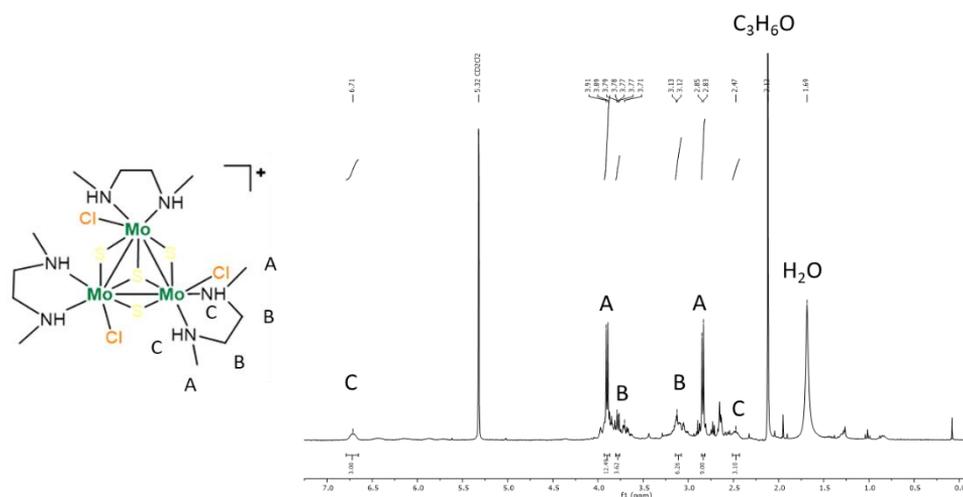


Figura 22. Espectro ^1H -RMN del clúster $[\text{Mo}_3\text{S}_4\text{Cl}_3(\text{dmen})_3]^+$. Elaboración propia.

Este compuesto también se ha caracterizado mediante resonancia magnética nuclear de carbono ^{13}C -RMN del clúster $[\text{Mo}_3\text{S}_4\text{Cl}_3(\text{dmen})_3]^+$. En este espectro, que se muestra en la Figura 23, hay un total de tres singletes, dos de ellos asociados a los átomos de carbono de los grupos metilo (A) a desplazamientos de 44.79 ppm y 51.22 ppm y un tercero a los átomos de carbono correspondientes al grupo puente etileno (B) a un desplazamiento de 58.40 ppm.

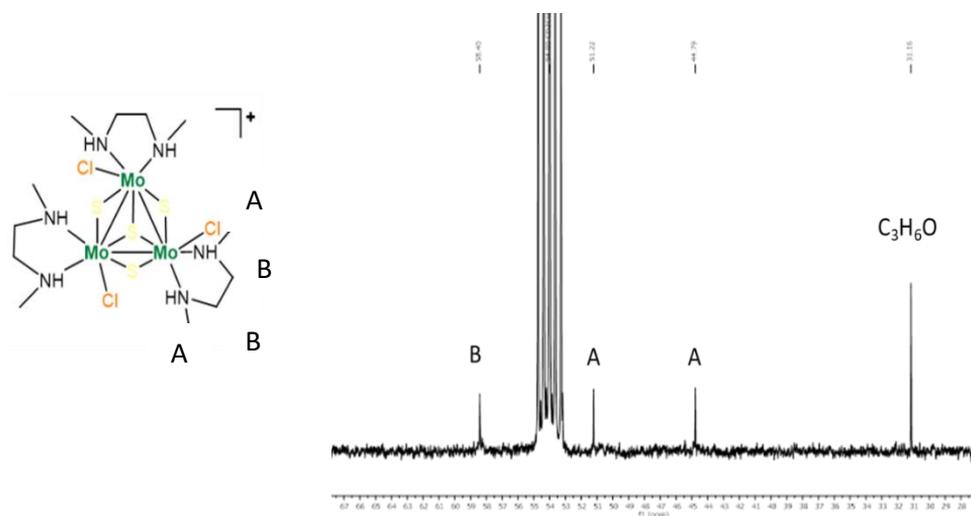


Figura 23. Espectro ^{13}C -RMN para el compuesto $[\text{Mo}_3\text{S}_4\text{Cl}_3(\text{dmen})_3]^+$. Elaboración propia.

4.3. Estudio de la actividad catalítica en la reacción de N-metilación de 4-nitrotolueno.

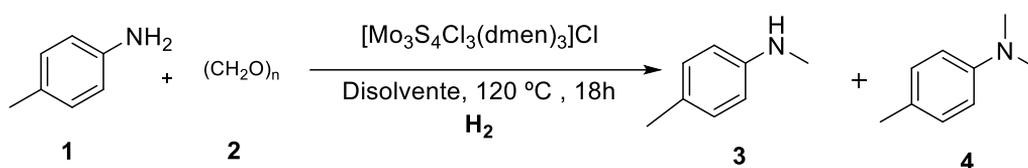
La producción actual anual de aminas N-metiladas y N,N'-dimetiladas alcanza el millón de toneladas. Además existe una demanda creciente de las mismas, con un aumento en su producción anual en un rango situado entre el 4 y el 5%. El proceso de aminación reductora de aminas con formaldehído e hidrógeno o agentes reductores estequiométricos y la N-metilación de aminas con metano son los métodos más empleados para la síntesis de aminas N-metiladas y aminas N,N'-dimetiladas.¹³

Los resultados previos obtenidos en el grupo de Materiales Moleculares en relación a la actividad catalítica del clúster $[\text{Mo}_3\text{S}_4\text{Cl}_3(\text{dmen})_3]\text{Cl}$ en procesos de reducción de nitroarenos para obtener derivados de anilina y el éxito de la aminación reductora catalizada por este clúster con hidrógeno como agente reductor y empleando aldehídos de muy diversa naturaleza para dar las correspondientes aminas N-alkiladas, nos sirven de motivación para enfocar nuestro estudio hacia la obtención de aminas N-metiladas o N,N'-dimetiladas. En este trabajo hemos utilizado hidrógeno molecular (H_2) como agente reductor y paraformaldehído como agente metilante. Este último como se ha comentado previamente ha sido elegido por dos motivos fundamentales: su bajo coste y su fácil manipulación gracias a que es un sólido estable.

Comenzamos nuestro proyecto eligiendo como sustrato de partida la *p*-toluidina pues se comprobó que si se partía de la anilina su tiempo de retención coincidía con el tiempo de retención de su derivado dimetilado y por lo tanto no se podrían determinar su conversión y rendimiento mediante cromatografía de gases. Se han variado las condiciones de reacción, en concreto el disolvente y la presión de H_2 tal como se indica en la Tabla 3. Todas las reacciones expuestas en dicha tabla se han llevado a cabo a una temperatura de 120 °C durante 18 horas. Cabe mencionar que la reacción se ha probado a menor temperatura, pero no se han obtenido resultados destacables por lo que no están incluidos esos ensayos en la Tabla 3.

Como se puede comprobar en la Tabla 3, las conversiones son completas para el reactivo de partida en todas las entradas, pero el rendimiento de la *p*-toluidina N-metilada (**3**) es despreciable en todos los casos. En cambio, la *p*-toluidina N,N' dimetilada (**4**) se obtiene en rendimientos cercanos al 20% cuando la reacción se lleva a cabo en THF o en mezclas DMSO:H₂O (1:1) (entradas 2 y 3). Por otra parte, el aumento de presión de 20 a 40 bares de H₂ (entrada 4) no mejora los resultados, llegando incluso a disminuir el rendimiento del producto deseado.

Tabla 2. Resultados del proceso de N-metilación de *p*-toluidina^[a].



Entrada	Disolvente	Presión [bar]	Conversión [%] ^[b]	Rdto 3 [%] ^[b]	Rdto 4 [%] ^[b]
1	THF:H ₂ O (2:1)	20	100	5	12
2	THF	20	100	1	22
3	DMSO:H ₂ O (1:1)	20	100	1	15-21
4	DMSO:H ₂ O (1:1)	40	100	1	11-19

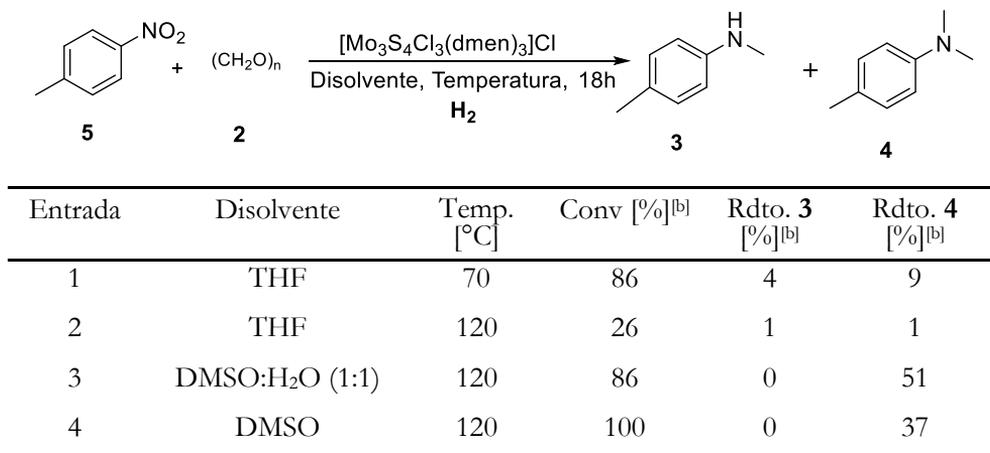
[a] Condiciones de reacción: *p*-toluidina (0.1 mmol), carga de catalizador (6 mol %), 18 h, 120 °C. [b] Conversión y rendimientos determinados por análisis de CG utilizando n-hexadecano como patrón interno.

Cabe mencionar que se han realizado experimentos con catalizadores procedentes de otras síntesis distintas produciendo resultados invariables. Por otra parte, la sustitución de paraformaldehído por formaldehído como agente metilante lejos de generar mejores rendimientos, los disminuye.

Posteriormente decidimos investigar el proceso tándem partiendo de *p*-nitrotolueno. En este procedimiento, se obtendría la *p*-toluidina en un primer paso que posteriormente se transformará en los derivados N-metilados. La reacción

modelo investigada y los resultados obtenidos al optimizar las condiciones de reacción se presentan en la Tabla 4.

Tabla 3. Reacción tándem de N-metilación de *p*-nitrotolueno^[a].



[a] Condiciones de reacción: *p*-toluidina (0.1 mmol), carga de catalizador (6 mol %), 18 h, 20 bar H₂. [b] Conversión y rendimientos determinados por análisis de CG utilizando n-hexadecano como patrón interno.

En la Tabla 4 se muestran los resultados obtenidos en el proceso tándem de N-metilación de *p*-nitrotolueno. A diferencia de los resultados obtenidos partiendo de *p*-toluidina, la conversión es menor de 100% (entradas 1-4) excepto cuando se utiliza como disolvente DMSO. En cuanto al rendimiento, al igual que en la Tabla 3 se observa que la *p*-toluidina monometilada (3) brinda un rendimiento despreciable en todos los casos. Por su parte, el rendimiento de la N,N' dimetil *p*-toluidina (4) utilizando THF como disolvente a distintas temperaturas (entradas 1 y 2) continúa siendo despreciable. En cambio, si el disolvente es DMSO o la mezcla equimolecular DMSO:H₂O en proporciones 1:1, los rendimientos son mayores que partiendo de la *p*-toluidina (entradas 3 y 4). El mejor resultado en este Trabajo de Fin de Máster se ha obtenido utilizando dicha mezcla equimolecular de disolventes que conduce a rendimientos cercanos al 50% (entrada 3).

El resultado obtenido constituye un buen punto de partida con vistas a obtener N,N' dimetil *p*-toluidina de manera selectiva. Es previsible que cambios en la carga del catalizador, temperatura o presión de hidrógeno contribuyan a mejorar el rendimiento.



Conclusiones

Los ensayos realizados en el proyecto de fin de Máster ante el que nos encontramos nos ha permitido extraer las siguientes conclusiones:

- La aminación reductora a partir de *p*-nitrotolueno utilizando paraformaldehído como agente metilante en mezclas equimoleculares DMSO:H₂O como disolvente y el complejo [Mo₃S₄Cl₃(dmen)₃]Cl como catalizador a una temperatura de 120 °C durante 18 horas y 20 bares de presión de H₂ conduce a la formación de N,N'-dimetil *p*-toluidina en rendimientos cercanos al 50%.
- La aminación reductora a partir de *p*-toluidina utilizando paraformaldehído como agente metilante en condiciones análogas a las utilizadas partiendo de *p*-nitrotolueno disminuye en rendimiento de la N,N'-dimetil *p*-toluidina en un 30 % obteniéndose valores cercanos al 20%. Similares resultados se han obtenido empleando THF como disolvente.



Bibliografía

- (1) Cotton, F. A. Metal atom clusters in oxide systems. *Inorg. Chem.* **1964**, 3 (9), 1217–1220.
- (2) Nielsen, M. T.; Padilla, R.; Nielsen, M. *Homogeneous Catalysis by Organometallic Polynuclear Clusters*; Springer US, 2020; Vol. 31.
- (3) Pedrajas, E.; Llusar, R. M.; Sorribes, I. Sulfuros clúster de molibdeno como catalizadores selectivos en procesos de reducción para la síntesis de aminas, Tesis doctoral, Universidad Jaume I, Septiembre, **2017**.
- (4) Chini, P. The closed metal carbonyl clusters. *Inorganica Chim. Acta Rev.* **1968**, 2 (C), 31–51.
- (5) Ribas Gispert, J. In *Coordination Chemistry*; Wiley-VCH, Ed.; 2008; pp 576–578.
- (6) Gushchin, A. L.; Laricheva, Y. A.; Sokolov, M. N.; Llusar, R. Tri- and tetranuclear Molybdenum and Tungsten chalcogenide clusters: on the way to new materials and catalysts. *Russ. Chem. Rev.* **2018**, 87 (7), 670–706.
- (7) Alonso, F. T.; Ruiz Jimeno, J. *Catálisis Heterogénea*; Editum: Murcia, 1996.
- (8) Brown, A. Consideraciones sobre el estudio de catálisis homogénea y heterogénea. *ICIDCA Sobre los Deriv. la Caña Azúcar* **2005**, 39 (1), 10–14.
- (9) Gallucci, J. C.; Doecke, C. W.; Paquette, L. A. X-Ray structure analysis of the pentagonal dodecahedrane hydrocarbon (CH)₂₀. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108 (6), 1343–1344.
- (10) Wasilke, J. C.; Obrey, S. J.; Baker, R. T.; Bazan, G. C. Concurrent tandem catalysis. *Chem. Rev.* **2005**, 105 (3), 1001–1020.
- (11) Lohr, T. L.; Marks, T. J. Orthogonal tandem catalysis. *Nat. Chem.* **2015**, 7 (6), 477–482.
- (12) Van der Waals, D.; Heim, L. E.; Gedig, C.; Herbrink, F.; Vallazza, S.;

- Precht, M. H. G. Ruthenium-catalyzed methylation of amines with paraformaldehyde in water under mild conditions. *ChemSusChem* **2016**, *9* (17), 2343–2347.
- (13) Ke, Z.; Cui, X.; Shi, F. Water as co-hydrogen donor in reductive aminations. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2016**, *4* (7), 3921–3926.
- (14) Natte, K.; Dumrath, A.; Neumann, H.; Beller, M. Palladium-catalyzed carbonylations of aryl bromides using paraformaldehyde: synthesis of aldehydes and esters. *Angew. Chemie* **2014**, *126* (38), 10254–10258.
- (15) Camacho, R. Reacciones catalíticas de hidroaminación con complejos ansa-monociclopentadienilo de metales del grupo 4, Tesis doctoral, Universidad de Alcalá, Mayo, **2018**.
- (16) Asencio, A. M. Alquilación de compuestos nitrogenados por autotransferencia de hidrógeno catalizada por acetato de cobre o de paladio, Tesis doctoral, Universidad de Alicante, Diciembre, **2013**.
- (17) Lamas, Á. M. Organometálicos de Indio (III) en reacciones de acoplamiento cruzado: síntesis de pirimidinas 2,5-disustituidas, 1,1'-binaftilos y 1,2-ditieniletanos, Tesis doctoral, Universidad de A Coruña, Junio, **2012**.
- (18) *MassLynx*, 4.1.; Waters corporation: Milford, 2005.
- (19) Ginsberg, A. P. *Inorganic Chemistry*; John Wiley & Sons., 1990.
- (20) Fedin, V. P.; Sokolov, M. N.; Mironov, Y. V.; Kolesov, B. A.; Tkachev, S. V.; Fedorov, V. Y. Triangular thiocomplexes of Molybdenum: reactions with halogens, hydrohalogen acids and phosphines. *Inorganica Chim. Acta* **1990**, *167* (1), 39–45.
- (21) Sasaki, M.; Sakane, G.; Ouchi, T.; Shibahara, T. Synthesis, structure, and

- 31P NMR of sulfur/oxygen-bridged incomplete cubane-type Molybdenum and Tungsten clusters with triphenylphosphine ligands. *J. Clust. Sci.* **1998**, *9* (1), 25–43.
- (22) Pedrajas, E.; Sorribes, I.; Junge, K.; Beller, M.; Llusar, R. A mild and chemoselective reduction of nitro and azo compounds catalyzed by a well-defined Mo₃S₄ cluster bearing diamine ligands. *ChemCatChem* **2015**, *7* (17), 2675–2681.
- (23) Baxter, E. W.; Reitz, A. B. Reductive aminations of carbonyl compounds with borohydride and borane reducing agents. In *Organic Reactions*; Al., L. E. O. et, Ed.; John Wiley & Sons., 2002; Vol. 59, pp 1–714.
- (24) Murugesan, K.; Senthamarai, T.; Chandrashekhar, V. G.; Natta, K.; Kamer, P. C. J.; Beller, M.; Jagadeesh, R. V. Catalytic reductive aminations using molecular hydrogen for synthesis of different kinds of amines. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49* (17), 6273–6328.
- (25) Pedrajas, E.; Sorribes, I.; Guillamón, E.; Junge, K.; Beller, M.; Llusar, R. Efficient and selective N-methylation of nitroarenes under mild reaction conditions. *Chem. - A Eur. J.* **2017**, *23* (53), 13205–13212.
- (26) Pedrajas, E.; Sorribes, I.; Junge, K.; Beller, M.; Llusar, R. Selective reductive amination of aldehydes from nitro compounds catalyzed by Molybdenum Sulfide clusters. *Green Chem.* **2017**, *19* (16), 3764–3768.
- (27) Wang, H.; Yuan, H.; Yang, B.; Dai, X.; Xu, S.; Shi, F. Highly selective N-monomethylanilines synthesis from nitroarene and formaldehyde via kinetically excluding of the thermodynamically favorable N,N-dimethylation reaction. *ACS Catal.* **2018**, *8* (5), 3943–3949.
- (28) Ge, X.; Luo, C.; Qian, C.; Yu, Z.; Chen, X. RANEY® Nickel-catalyzed reductive N-methylation of amines with paraformaldehyde: theoretical

and xperimental study. *RSC Adv.* **2014**, *4* (81), 43195–43203.