



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Catalizadores de hierro y ligantes nitrogenados para la transformación de derivados del dióxido de carbono

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Químico Israel Tonatiuh Pulido Díaz

Dra. Itzel Guerrero Ríos
Facultad de Química, UNAM

Ciudad de México, Febrero, 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Catalizadores de hierro y ligantes nitrogenados para la transformación de derivados del dióxido de carbono

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. Israel Tonatiuh Pulido Díaz

Dra. Itzel Guerrero Ríos
Facultad de Química, UNAM



Ciudad de México, Febrero

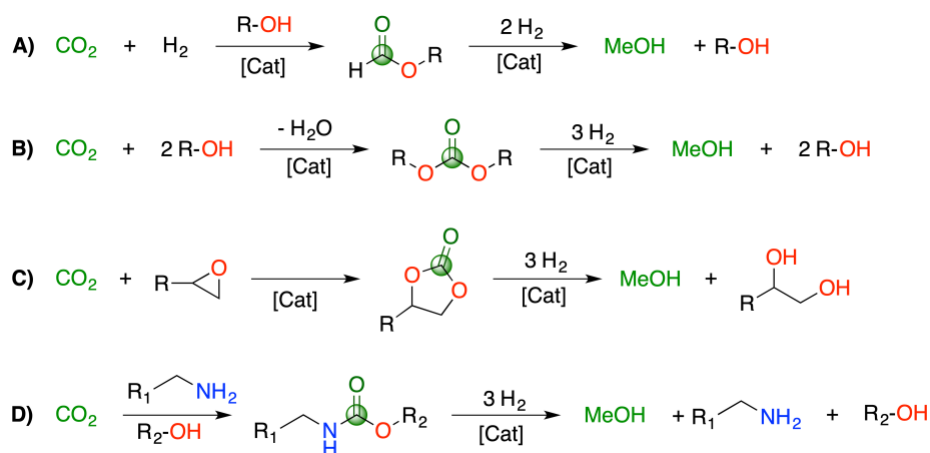
2021

Parte de los resultados de este trabajo fueron presentados en la modalidad de cartel profesional en el 54^o Congreso Mexicano de Química en el área de Catálisis de la Sociedad Química de México, celebrado del 30 de Septiembre al 3 de Octubre de 2019 en el Complejo Cultural Universitario de la BUAP en la ciudad de Puebla, Pue., México.

Introducción

El desarrollo de nuevos procesos catalíticos que nos permitan obtener combustibles y productos químicos finos a partir de fuentes alternativas es una de las directrices de la investigación en la química hoy día. Dentro de este contexto, la hidrogenación catalítica de enlaces polares ($C=X$, $X=O$ ó $N-R$), en particular del grupo carbonilo, ofrece una ruta selectiva, atómicamente eficiente y ambientalmente sostenible para la obtención de intermediarios sintéticos importantes como lo son los alcoholes y aminas, ^[1-4] en contraste con los métodos tradicionales de reducción, en donde se emplean hidruros de elementos de grupo principal ($LiAlH_4$, $NaBH_4$ o $DIBAL$), que conlleva a la generación de cantidades importantes de desechos y pueden ser procesos poco selectivos. ^[5]

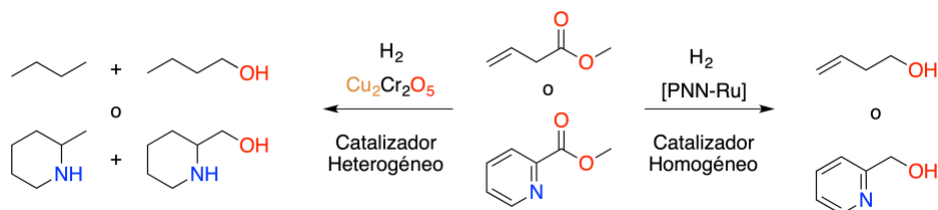
La tendencia común en la reactividad de un grupo carbonilo hacia reacciones de hidrogenación, depende del carácter electrofílico del carbono del carbonilo y varía de la siguiente manera: aldehído > cetona > anhídrido > imida > éster > ácido > amida > carbonato > carbamato > urea. ^[6] Como resultado de los efectos de resonancia que involucran los grupos alcoxi o amido, las hidrogenaciones de ésteres, amidas y derivados del ácido carbónico (carbamatos, carbonatos y derivados de urea) son transformaciones desafiantes, sin embargo, su reducción a alcoholes y aminas es un proceso altamente atractivo debido a que estos sustratos pueden ser fácilmente sintetizados a partir de CO_2 ,^[7] y la hidrogenación directa de estos sustratos a metanol puede ofrecer una ruta práctica y económicamente viable de convertir un gas de efecto invernadero a un combustible.^[8] (Esquema 1)



Esquema 1 Rutas alternativas de obtención de MeOH. A) Síntesis a partir de formiatos orgánicos. B) Síntesis a partir de carbonatos orgánicos. C) Síntesis a partir de productos de acoplamiento CO_2 -epóxidos. D) Síntesis a partir de carbamatos orgánicos.

Dentro de este paradigma, la hidrogenación de ésteres carboxílicos es de gran interés, no solo por ser una reacción de importancia industrial, ^[9] además se pueden encontrar estos sustratos como componentes de la biomasa, en forma de grasas y aceites vegetales ricos en ésteres metílicos. ^[10] Teniendo en cuenta el agotamiento de los combustibles fósiles, la hidrogenación de ésteres puede desempeñar un papel fundamental en la transición hacia una industria química bio-inspirada y sostenible.

Industrialmente, la hidrogenación de ésteres se consigue empleando catalizadores heterogéneos, ^[11] sin embargo, estas metodologías operan en condiciones de reacción severas de presión y temperatura ($> 200^\circ C$, > 200 bar) y suelen ser poco selectivas. La hidrogenación catalítica heterogénea de ésteres no es quimioselectiva, dejando fuera a ésteres funcionalizados con grupos nitro, nitrilo, alqueno, haluro, heterociclos, iminas, bencil-éteres (-OBn) y aminas protegidas con grupos -Bn o -Cbz.^[12] Por otro lado, el desarrollo de catalizadores homogéneos para la hidrogenación de ésteres ha permitido llevar a cabo la transformación en condiciones más suaves en comparación con las requeridas por reducciones heterogéneas y exhiben una mayor selectividad hacia los ésteres en presencia de otros grupos funcionales, incluidos alquenos y heterociclos aromáticos.^[13] (Esquema 2)

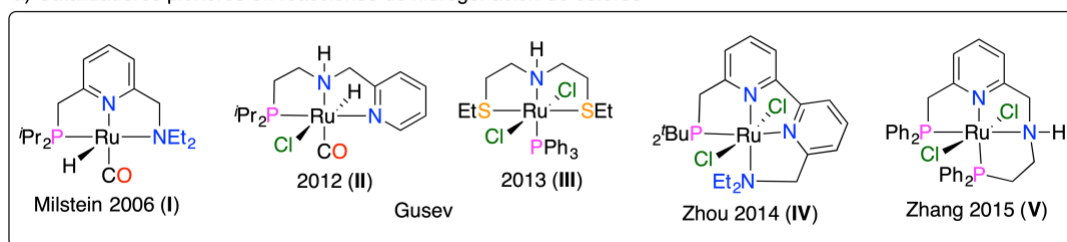


Esquema 2 Diferencia de selectividad entre catalizadores homogéneos y heterogéneos en hidrogenación de ésteres.

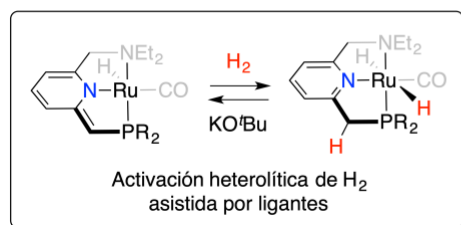
Los catalizadores homogéneos de metales de transición que se han utilizado en hidrogenaciones de ésteres se conocen desde hace más de 30 años, pero en la última década se han visto avances sustanciales en la actividad catalítica en condiciones suaves, en donde se emplea principalmente derivados de ligantes bifuncionales basados en fosfinas. ^[14] Estos avances fueron impulsados por el informe de Milstein *et al.* de 2006, que reporta reacciones de hidrogenación de ésteres usando catalizadores homogéneos basados en sistemas PNN-Ru (Esquema 3, **I**). ^[15] Usando el catalizador **I** (1 mol %, 115 ° C, 5.3 bar H₂, 16 h) fue posible reducir ésteres aromáticos y alifáticos a los alcoholes correspondientes. El ciclo catalítico propuesto involucra una inusual secuencia de aromatización/desaromatización de la piridina del ligante PNN para la escisión heterolítica del H₂, el cual es propuesto como la especie responsable de la alta actividad estos sistemas. (Esquema 3, b-c)

Dichos ligantes, debido a su reactividad metal-ligante bifuncional mostrado en reacciones catalíticas, se ha explotado ampliamente en la hidrogenación de enlaces polares. ^[16] Desde entonces, una amplia gamma de catalizadores homogéneos basados en ligantes bifuncionales han sido informados para la hidrogenación de ésteres. ^[17] Por mencionar algunos ejemplos representativos, Gusev *et al.* han reportado catalizadores del tipo PN(H)N-Ru (Esquema 3, **II**), ^[18] el cual exhibe una actividad considerable con números de recambio (TON *turnover number* por sus siglas en inglés) de hasta 10 000 para la hidrogenación de metil benzoato (0.01 mol%, 100 ° C, 50 bar H₂, 14 h). Mas tarde, el mismo grupo de investigación reportó el uso de catalizadores libres de fosfinas del tipo SNS-Ru, ^[19] (Esquema 3, **III**) el cual es activo para la hidrogenación de benzoato de etilo con TON de hasta 20 000 (0.005 mol %, 40 ° C, 50 bar H₂, 16 h). Otros grupos de investigación como los de Zhou y Zhang han hecho variaciones de estos compuestos usando ligantes tetradentados del tipo PNNN-Ru ^[20] (TON= 91 000, 0.001 mol %, 25 ° C, 101 bar H₂, 48 h) para la hidrogenación de γ -valerolactona (Esquema 3, **IV**) y PNN(H)P-Ru ^[21] (TON= 50 000, 0.002 mol %, 80 ° C, 50 bar H₂, 5 h) para la hidrogenación de benzoato de metilo. (Esquema 3, **V**) Desde entonces, la hidrogenación catalítica de ésteres y lactonas ha progresado rápidamente y se han desarrollado varios catalizadores bifuncionales basados en iridio, ^[22] osmio ^[18] y renio. ^[23]

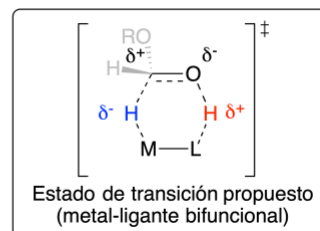
a) Catalizadores pioneros en reacciones de hidrogenación de ésteres



b) Modelo de aromatización/desaromatización



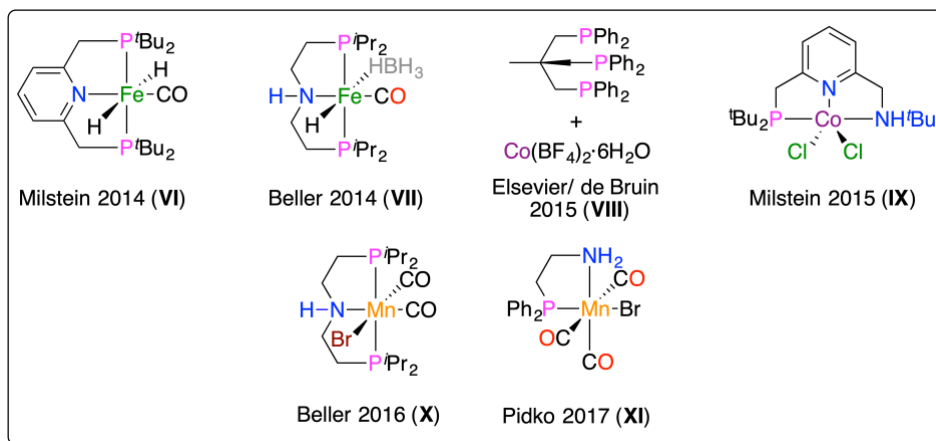
c) Propuesta mecanística



Esquema 3 Catalizadores seleccionados para la hidrogenación de ésteres. a) Catalizadores pioneros basados en ligantes pinza-Ru. b) Modelo propuesto por Milstein *et al.* para activación de H₂. c) Propuesta mecanística metal-ligante bifuncional para la hidrogenación de enlaces polares.

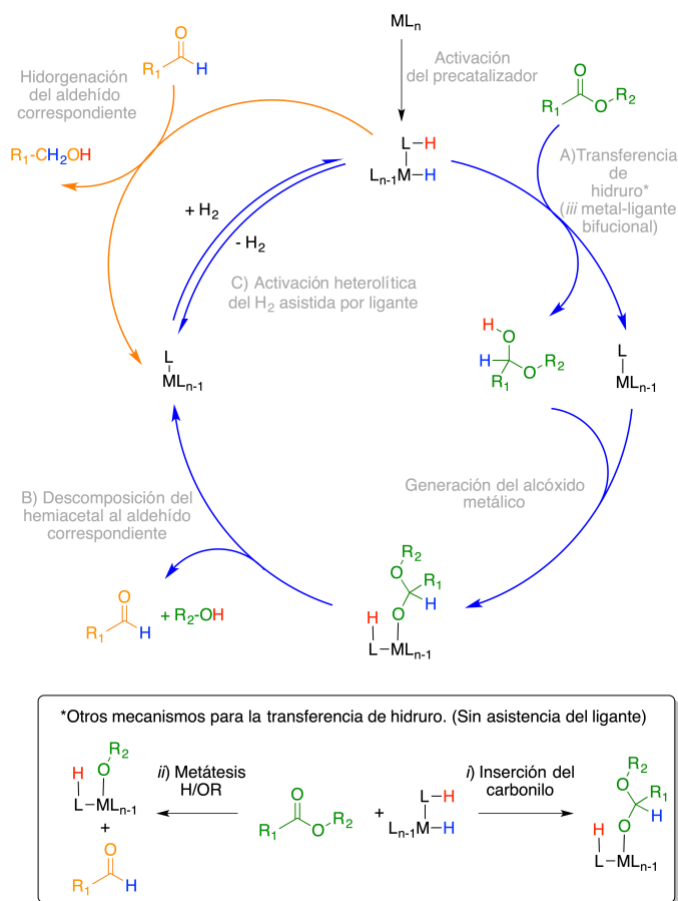
Aunque el desarrollo de catalizadores basados en metales preciosos ha sentado las bases para el entendimiento de estas transformaciones, actualmente, se están realizando esfuerzos en el desarrollo de catalizadores basados en metales de la primera serie de transición por ser rentables, abundantes y amigables con el medio ambiente. ^[24]

Sin embargo, la reactividad intrínseca de los metales de primera serie de transición tiende a reaccionar por mecanismos de un electrón, en contraste con los mecanismos de dos electrones que están bien establecidos para metales de segunda y tercera serie de transición, pudiendo así dificultar el entendimiento y el control de la reactividad catalítica. ^[25,26] No obstante, se han realizado notables progresos en el estudio y aplicación de metales abundantes en reacciones de hidrogenación de ésteres. De nuevo el grupo de Milstein *et al.* es pionero en este ámbito, reportando el primer catalizador basado en hierro para la hidrogenación de ésteres activados empleando el modelo de metal-ligante bifuncional usando el sistema PNP-Fe ^[27] (TON= 200, 0.5 mol %, 40 ° C, 10 bar H₂, 16 h, Esquema 4, **VI**), desde entonces se han descrito varios catalizadores metálicos basados en Fe, ^[9,28,37,38,29-36] Co, ^[39-44] y Mn ^[45-52] para reacciones de hidrogenación de ésteres. (Esquema 4)



Esquema 4 Catalizadores seleccionados activos en la hidrogenación de ésteres basados en metales abundantes y ligantes bifuncionales.

Dentro de las consideraciones mecanísticas se han reportado varios estudios experimentales en conjunto con cálculos de DFT, [13,35,53,54] de los cuales se propone tres pasos esenciales en la transformación (Esquema 5): A) La transferencia del hidruro metálico al carbono del carbonilo del éster para generar una especie hemiacetal; B) La descomposición del hemiacetal generando el aldehído y el alcohol correspondiente (mediante la generación de alcóxidos metálicos); C) La activación del H₂ para regenerar la especie catalíticamente activa y la hidrogenación del aldehído generado. Con base en los cálculos de DFT se propone que el paso determinante de la velocidad de reacción es la transferencia del hidruro metálico al grupo carbonilo (Esquema 5 A) y se consideran tres posibles mecanismos para este paso: *i*) Inserción migratoria del carbonilo al enlace M-H [55] (*via* un estado de transición de anillo de 4 miembros M-O-C-H); *ii*) Metátesis H/OR [56] y *iii*) Transferencia de hidruro asistida por el ligante, [57] siendo este último el mecanismo más aceptado. Sin embargo, hay que tomar en cuenta que las consideraciones no son enteramente concluyentes. [58]



Esquema 5 Mecanismo propuesto más aceptado para la hidrogenación de ésteres con ligantes bifuncionales.

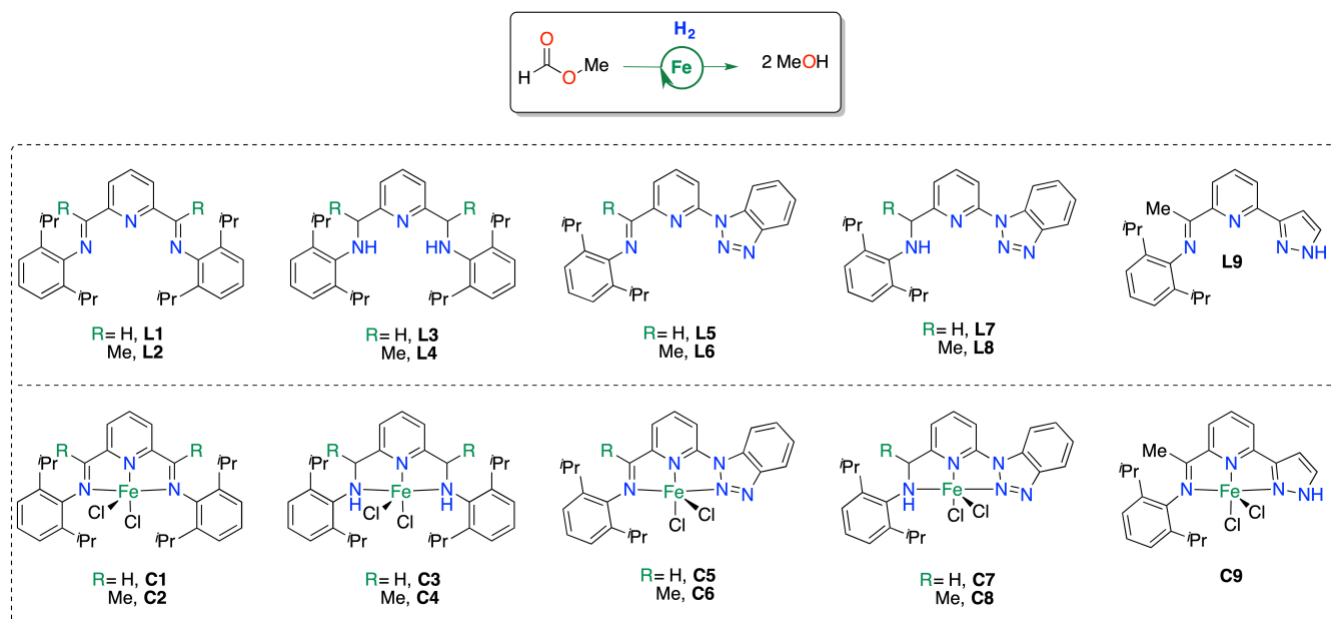
Tomando en cuenta estas observaciones y con el fin de facilitar la transferencia de hidruro que es el paso más lento de reacción, se han empleado ligantes que favorecen centros metálicos ricos en electrones para mejorar el carácter nucleofílico del hidruro metálico (otro autores hablan de “hidricidad”^[59]) hacia el sustrato. Lo anterior se ha ejemplificado con el uso de fosfinas con sustituyentes alquílicos *i*Pr, *t*Bu ó Et, ^[16] o reemplazando una de las fosfinas por carbenos N-heterocíclicos (NHCs). ^[60] A pesar de ello, el uso de fosfinas alquílicas sensibles al aire y humedad, y de síntesis arduas, o la coordinación de ligantes NHCs *via* transmetalación de Ag, limita en gran medida su aplicación. Por lo tanto, es deseable el desarrollo de catalizadores de hidrogenación de ésteres libre de fosfina, que se puedan preparar fácilmente, que sean estables a condiciones ambientales normales y que sus propiedades electrónicas y estéricas se pueden ajustar fácilmente.

El uso de ligantes nitrogenados tridentados NNN es ideal ya que cumplen con las características antes mencionadas. Uno de los modelos típicos de los ligantes NNN son los basados en piridinas 2,6-disustituídas simétricas como los ligantes BIP (bisiminopiridina), ^[61] PyBOX, ^[62] Terpy, ^[63] entre otros. No obstante, existen pocos reportes de ligantes NNN y metales abundantes con aplicación en catálisis. Como referente, el grupo de Chirik *et al.* en 2004 reportó catalizadores basados en ligantes BIP y Fe para hidrogenación de olefinas internas (TON= 1000, 0.3 mol %, 25 °C, 1 atm H₂, 1 h), superando en actividad a catalizadores conocidos de rodio e iridio. ^[64] Desde entonces los catalizadores basados en sistemas NNN-Fe han demostrado la capacidad de reducir aldehídos y cetonas mediante reacciones de hidrosililación, ^[65,66] hidroboración, ^[65] o transferencia de hidrógeno. ^[67] Por otro lado, Munro *et al.* ^[67] ha explorado otros precursores catalíticos de hierro reemplazando en el ligante las funcionalidades imina por heterociclos poli nitrogenados, encontrando sistemas activos para la reducción de cetonas alquílicas y arílicas. Se propone que estos heterociclos pueden mimetizar las propiedades electrónicas y estéricas de las fosfinas alquílicas con la ventaja de ser estables al aire y humedad. Más aún, se puede expandir el entendimiento de estas transformaciones, estudiando la relación entre la estructura del ligante y la reactividad catalítica ya que este tipo de análisis ha sido poco explorado. ^[49,68,69]

En particular, los sistemas NNN-Fe no han sido explorados en la reducción de ésteres, y se encuentra solo un ejemplo de su actividad catalítica en la transformación de propiolactona, y CO₂ para formar di-carboxilatos y carboxilatos de cadena aumentada en presencia de etileno por el grupo de Chirik *et al.* ^[70]

Por lo tanto, ante la necesidad de catalizadores económicamente competitivos y amigables con el medio ambiente para la hidrogenación de ésteres, se propuso explorar el uso de catalizadores basados en hierro y ligantes NNN simétricos y asimétricos sustituidos con heterociclos nitrogenados, no solo por ser accesibles y estables a condiciones ambientales, sino porque se puede incrementar la actividad de los catalizadores con sustituyentes heterocíclicos.

En este trabajo se reporta la síntesis de ligantes NNN (Esquema 6) con sustituyentes heterociclo polinitrogenado y sus compuestos de coordinación con FeCl₂, de los cuales se evaluó y comparó su capacidad como catalizadores para la hidrogenación de formiato de metilo en donde se encontró que la estructura del ligante influye fuertemente en la selectividad a MeOH. Este trabajo provee una noción de los efectos electrónicos y estéricos de los ligantes sobre la actividad catalítica, lo cual asienta las bases para obtener catalizadores mejorados para la hidrogenación de ésteres.

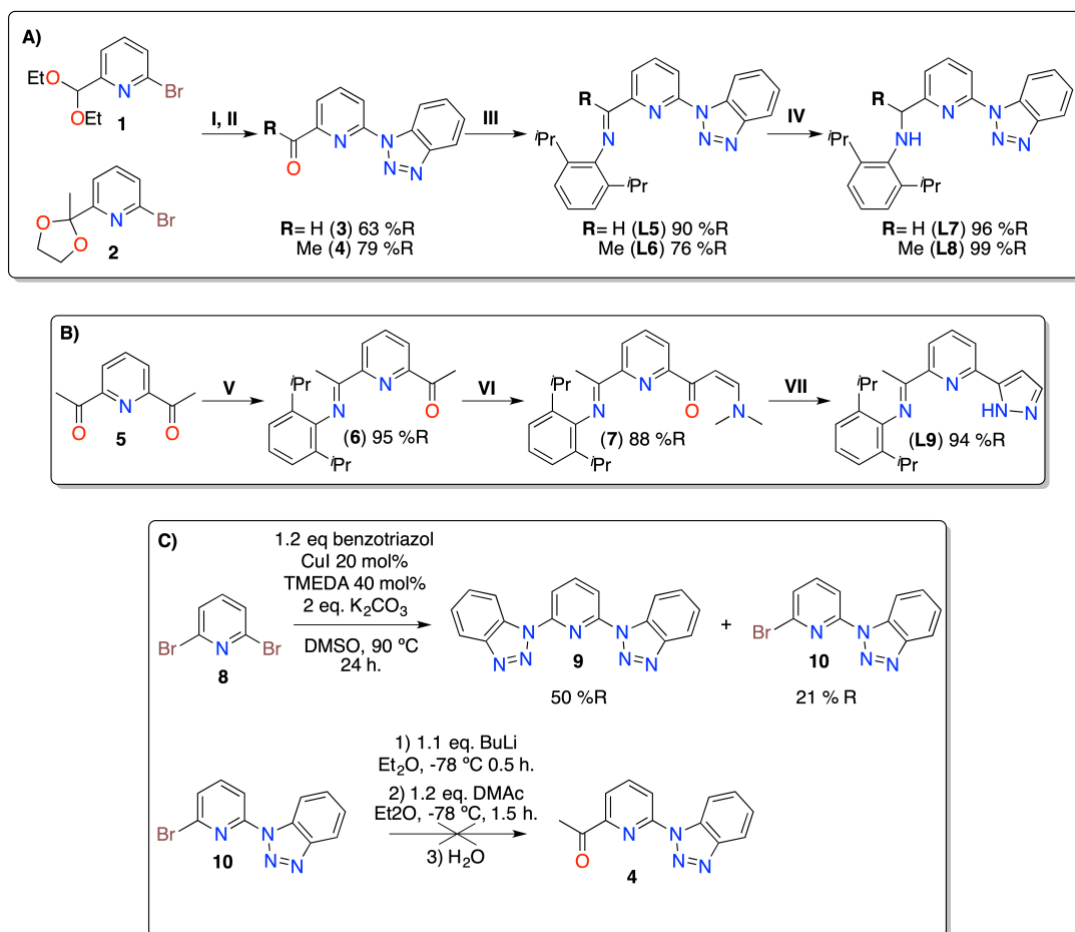


Esquema 6 Ligantes NNN y compuestos de coordinación de FeCl₂ sintetizados y empleados en la hidrogenación de formiato de metilo.

Resultados y discusión

Síntesis y caracterización de sistemas NNN-Fe

Se sintetizó y caracterizó[†] una familia de ligandos nitrogenados para su evaluación en reacciones de hidrogenación de ésteres. Los ligandos **L1-L4** y sus correspondientes compuestos de coordinación con FeCl₂ **C1-C4** han sido sintetizados y caracterizados de acuerdo con los métodos reportados previamente.^[71-73] Los ligandos **L5** y **L7** se sintetizaron satisfactoriamente a partir del precursor **1**;^[74] los ligandos **L6** y **L8** a partir del precursor **2**^[75] los cuales fueron transformados al respectivo derivado benzotriazol (**3** y **4**) mediante la reacción de acoplamiento C-N catalizado por cobre^[76] y la posterior desprotección del grupo carbonilo correspondiente, (Esquema 7, A I, II) con rendimientos moderados del 63-79 %, esta ruta resultó ser la más eficiente, ya que al explorar el empleo del sustrato (**10**) como precursor (Esquema 7, C) no fue posible obtener el intermediario **4**.



Esquema 7 Ruta de síntesis de ligandos empleados. Condiciones de reacción **I)** 1.2 eq. Benzotriazol, Cul 20 mol%, TMEDA 40 mol%, 2 eq. K₂CO₃, DMSO, 120 °C, 48 h. **II)** HCl 2 M, 80 °C, 2h. **III)** 2 eq. diisopropilnilina, benceno, ácido paratoluensulfónico (cat.), trampa Dean-Stark, 80 °C, 24 h. **IV)** 3.2 eq. NaBH₃CN, 3.2 eq. CH₃COOH, THF: MeOH (7:5), 25 °C, 16 h. **V)** 1 eq. diisopropilnilina, ácido fórmico (5 gotas), MeOH, 25 °C, 12 h. **VI)** 7 eq. N,N-dimetilformamida-dimetilacetil (DMF-DMA). DMF, 90 °C, 12h. **VII)** 5.2 eq. NH₂NH₂·H₂O, EtOH, malla molecular 4 Å, 25 °C, 16 h.

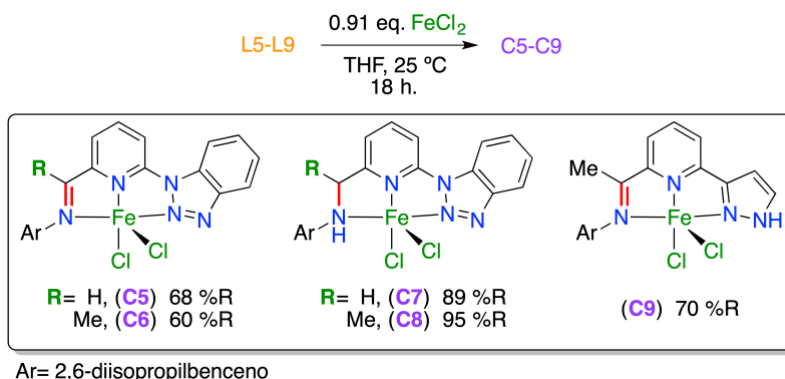
Posteriormente, los intermediarios **3** y **4** se hicieron reaccionar con un exceso de diisopropilnilina en benceno usando la trampa Dean-Stark para favorecer la formación de la imina correspondiente, (Esquema 7, A III) obteniendo así los ligandos **L5** y **L6** en rendimientos altos. Estos últimos, se transformaron en la amina correspondiente mediante una reducción de Borsch (Esquema 6, A IV) obteniendo de forma cuantitativa los ligandos **L7** y **L8**.

[†] La caracterización de algunos precursores y ligandos quedó pendiente debido a la contingencia por la pandemia de COVID-19, no obstante la pureza de los precursores sintetizados fue verificada por medio de cromatografía de capa fina. En la sección experimental se indican los precursores con caracterización pendiente.

El ligante **L9** fue sintetizado a partir del precursor **5**^[77] que fue transformado a la monoimina respectiva **6** (Esquema 7, B V) con rendimientos altos, después el intermediario **6** en presencia de DMF-DMA/DMF se transformó en rendimientos altos a la enaminona correspondiente **7** (Esquema 7, B VI), que al final en presencia de hidracina generó el ligante **L9** con el sustituyente 3-piridinil-pirazol.(Esquema 7, B VII)

La síntesis de estos ligantes es escalable a la cantidad de gramos, de fácil separación y con rendimientos de moderados a excelentes, lo cual demuestra que son ligantes accesibles, mas aún, son estables al aire sin descomposición aparente. La pureza y caracterización correspondiente de los ligantes fue hecha principalmente a través de RMN ¹H, ¹³C y experimentos 2D HMBC y HSQC. Al igual, se usó espectroscopía IR-ATR para identificar las vibraciones de grupos funcionales y espectroscopía de masas-APCI de alta resolución para la confirmación de la masa esperada.

Posteriormente los ligantes sintetizados **L5-L9** se hicieron reaccionar con FeCl₂ en THF para obtener los compuestos de coordinación respectivos **C5-C9** con rendimientos moderados. (Esquema 8) Todos los compuestos de coordinación obtenidos son estables al aire y humedad en su forma sólida aislada, sin embargo, se tienen que manejar en condiciones libres de oxígeno al ser manipulados en disolución para prevenir su oxidación.



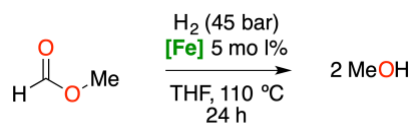
Esquema 8 Síntesis de compuestos de coordinación de ligantes (imino/amino)piridil-heterociclo con FeCl₂

Los compuestos de coordinación obtenidos se caracterizaron principalmente por espectroscopía de IR-ATR en donde se observa el desplazamiento de la señal del enlace C=N o C-N a menor número de onda cual indica la coordinación al centro metálico. De igual manera se determinaron las propiedades magnéticas de los compuestos mediante susceptibilidad magnética, presentando valores de 4.9-5.5 M.B. los cuales corresponden a un centro d⁶ Fe(II) en estado de alto espín.^[78] Por último se usó la espectrometría de masas-APCI para verificar la masa de los compuestos sintetizados concordando con la relación esperada 1:1 [Fe:L]. A manera de conclusión, se demostró que la síntesis de los sistemas NNN-Fe es accesible y provee de precursores catalíticos robustos, ideal para su uso en catálisis, a continuación se muestra su actividad catalítica.

Actividad catalítica de precursores NNN-Fe en la hidrogenación de formiato de metilo

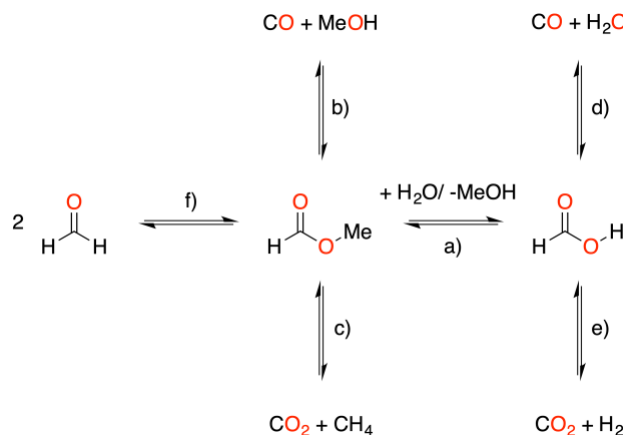
Como primera aproximación se evaluó la actividad catalítica de los compuestos de coordinación sintetizados con FeCl₂ **C1-C9**, en la reacción de hidrogenación de formiato de metilo (5 mol %, 110 ° C, 45 bar H₂) usando como disolvente THF, en donde los resultados obtenidos se condensan en la Tabla 1 (Entradas 1-9). Los compuestos de coordinación (C1-C9) fueron activos en la hidrogenación de formiato de metilo y alcanzaron conversiones (16-70%) y selectividades (7-40%) de bajas a moderadas, lo cual es remarcable, ya que no existen reportes de la actividad catalítica de los compuestos de coordinación de FeCl₂ en la reducción de enlaces C=C ó C=O.^[73,79] Los compuestos han mostrado actividad en las reacciones mencionadas solo en presencia de un activador externo que reduzca estos compuestos a especies de Fe (0) o genere los hidruros metálicos (Fe^(II)-H) correspondientes.^[80]

Dado que el formiato de metilo tiene varias rutas de descomposición, se llevaron a cabo reacciones en ausencia de catalizador y con FeCl₂ en las condiciones de reacción para determinar la reactividad de los precursores catalíticos (Tabla 1, entrada 10,11)^[81] (Esquema 9). No se observó descomposición del formiato de metilo por acción térmica (Tabla 1, entrada 11), en cambio en presencia de FeCl₂ la conversión observada se puede atribuir a alguna de las rutas de descomposición del formiato de metilo a componentes gaseosos (H₂, CO₂ o CO) promovida por la presencia del metal^[82] con poca selectividad a MeOH. Por lo tanto, se propone que la hidrogenación está en competencia con alguna de las vías de descomposición del formiato de metilo, ya que al analizar los crudos de reacción de las reacciones hechas con los compuestos C1-C9 por GC-FID con estándar interno, no se observan otros productos más que el sustrato y MeOH, y al hacer el balance de masa, se puede inferir que parte del formiato de metilo se transforma en alguno de los productos gaseosos (CO, CO₂ y H₂), los cuales no se pueden observar por GC-FID, esto podría explicar las bajas selectividades a MeOH.

Tabla 1. Hidrogenación catalítica de formiato de metilo por sistemas NNN-FeCl₂.

Entrada	Precursor catalítico NNN-Fe	Conversión ^a %	Selectividad MeOH ^a %	Posibles productos volátiles%
1	C1	53	7	93
2	C3	56	9	91
3	C2	16	20	80
4	C4	29	17	83
5	C5	56	8	92
6	C7	40	23	77
7	C6	45	6	94
8	C8	29	40	60
9	C9	70	5	95
10	----	1	n.d.	n.d.
11	FeCl ₂	16	9	91

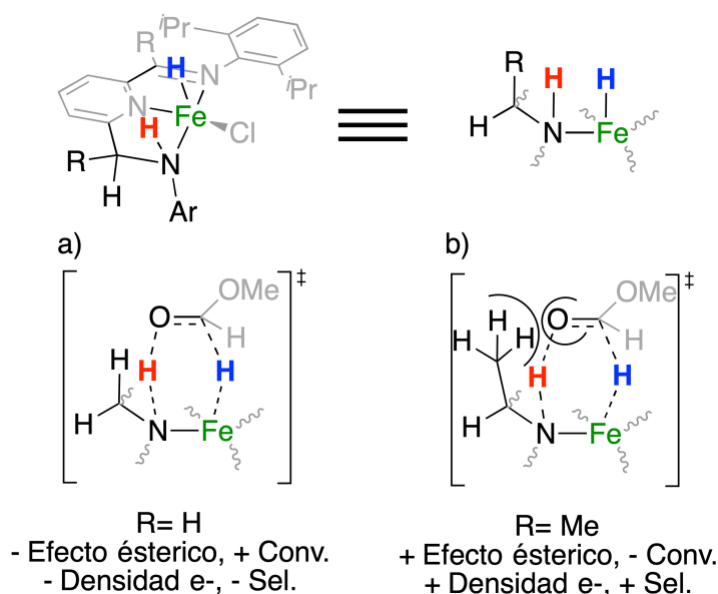
Condiciones de reacción: 1 mmol de formiato de metilo, NNN-FeCl₂ (5 mol %), THF (2 mL), 110 °C, 24 h. ^a Determinado por GC usando heptano como estándar interno de dos reacciones independientes (± 5 % en conv. y sel.).



Esquema 9 Vías de descomposición del formiato de metilo. a) Equilibrio entre formiato de metilo y ácido formico en presencia de agua; b,d) decarbonilación; c,e) decarboxilación; f) disproporción a formaldehído

A pesar de esta moderada actividad, se puede resaltar la relación en la naturaleza de la estructura del ligante y la actividad catalítica. Por un lado, se observó que en los sistemas simétricos bis imino piridina (C1, C2) y bis amino piridina (C3, C4), no hay un efecto importante en cuanto a la presencia del enlace imino o amino, no obstante, no se pudo descartar la posibilidad de que la funcionalidad imino se reduzca en el seno de reacción ^[83] obteniendo una especie amino y que esta sea la especie responsable de la actividad catalítica. Por otro lado, el sustituyente en el brazo conector entre la piridina y el grupo imino del ligante influye fuertemente en la conversión y selectividad, ya que se observaron conversiones moderadas (53-56%) y bajas selectividades a MeOH (7-9%) en presencia del sustituyente R=H (Tabla 1, entrada 1,2), en contraste, en presencia del sustituyente R=Me (Tabla 1, entrada 3,4) la conversión es menor (16-29%) pero la selectividad a MeOH aumenta (17-20%). Se propone que para estos sistemas la conversión está regida por los efectos estéricos, relacionado con una menor conversión al tener un grupo metilo en contraste con la presencia de un grupo hidrógeno. Se ha reportado que el mecanismo de esta reacción involucra intermediarios que llevan a cabo la reducción del grupo C=O por interacción en la segunda esfera de coordinación del intermediario H-Fe-N-H, ^[83] por lo cual un grupo relativamente voluminoso puede socavar la interacción del catalizador con el sustrato (Esquema 10). Otra posibilidad es que el sustituyente metilo modifique el ángulo de mordida ^[84] del ligante NNN y al variar la distancia N-Fe pudiendo hacer más difícil la transferencia hidruroprotón en la escisión heterolítica del H₂. Para apoyar estas observaciones se sugiere hacer cálculos DFT que respalden la posibilidad de estas suposiciones. Asimismo, se propone que la selectividad es dependiente de los efectos electrónicos, y en

la especie con el sustituyente R=Me con un grupo que presente efecto inductivo favorece una mejor donación electrónica al centro metálico a través del enlace C-N, y como consecuencia se observa un efecto positivo en la selectividad a MeOH, en concordancia con lo observado en otros reportes en donde la hidrogenación es favorecida por ligantes que favorecen centros metálicos ricos en electrones.^[60]



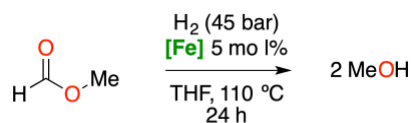
Esquema 10 Interacción propuesta para la hidrogenación de ésteres usando los precursores C1-C4.

Con respecto al comportamiento catalítico de hierro en combinación con los ligantes NNN asimétricos con grupos heterocíclicos (Tabla 1, entradas 5-9), se puede decir que la naturaleza del brazo de la piridina (imino o amino) influye considerablemente en la selectividad hacia metanol, ya que cuando se tiene el grupo imino se observó baja selectividad a MeOH (5-8%, Tabla 1, entradas 5, 7, 9), en contraste cuando se tiene el grupo amino, se observó mayor selectividad a MeOH (20-40%, Tabla 1, entradas 6, 8). Por otra parte, se encontró que de igual manera que con los sistemas simétricos, al usar el sustituyente R= Me se observó mayor selectividad a MeOH con menor conversión comparándolo con su análogo con sustituyente R=H. (Tabla 1, entradas 6, 8)

La influencia del heterociclo en los sistemas con ligantes NNN asimétricos (Tabla 1, entradas 7, 9) podría estar relacionada con la conversión, ya que se observó una mayor conversión usando el sustituyente pirazol (70 %) comparándolo con el sustituyente benzotriazol (45 %). Sin embargo, los factores que pueden estar relacionados con la reactividad observada no son del todo claros, ya que por un lado están las formas canónicas resonantes dentro de estos heterociclos nitrogenados que pueden afectar la densidad electrónica donada al centro metálico o por el otro, es incierto el efecto estérico que podrían mostrar en la reducción de formiato de metilo. Por lo cual, se sugiere sintetizar el derivado amino-pirazol para hacer una comparación mas significativa en la selectividad a MeOH, de igual modo se propone hacer cálculos DFT para poder dar una mejor explicación a estas observaciones.

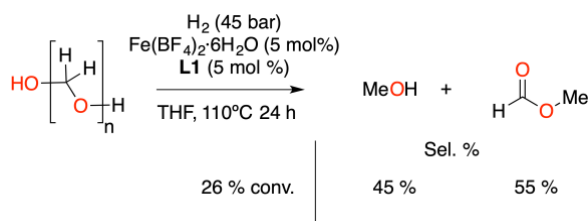
Con el fin de explorar más a fondo la relación entre la estructura del ligante y la reactividad en la hidrogenación de formiato de metilo se propuso el empleo de precursores de hierro con aniones no coordinantes como el $Fe(BF_4)_2 \cdot 6 H_2O$, los cuales se evaluaron al formarse de manera *in situ* antes de adicionar el sustrato y la presión de hidrógeno, y los resultados obtenidos se condensan en la Tabla 2.

La sal de hierro $Fe(BF_4)_2 \cdot 6H_2O$ en combinación con los ligantes NNN simétricos (L1-L4) no presentan una clara relación entre la estructura del ligante y la actividad catalítica, ya que los sistemas catalíticos convierten formiato de metilo de manera comparable (48-55 %) con baja selectividad a MeOH (Tabla 2, entradas 1, 3, 4). Al aumentar el tiempo de reacción (48 h.) empleando el ligante L1 (Tabla 2, entrada 2) no se observa una mejora de la actividad catalítica y la selectividad a MeOH desciende ligeramente. Se observa que la sal $Fe(BF_4)_2 \cdot 6H_2O$ (Tabla 2, entrada 12) puede convertir el formiato de metilo a posibles componentes gaseosos^[85] con pobre selectividad a MeOH al igual que el $FeCl_2$. De manera complementaria, se estudió la reacción de hidrogenación de paraformaldehído en presencia de L1 y $Fe(BF_4)_2 \cdot 6H_2O$ (Esquema 11) en donde se observan como principales productos metanol y formiato de metilo en una proporción casi 1:1, esto podría indicar que en presencia del catalizador ocurre una reacción de dehidrogenación del MeOH en competencia,^[28] consistente con los resultados de la tabla 2, entrada 2, en donde a un mayor tiempo de reacción la concentración de MeOH disminuye.

Tabla 2. Hidrogenación catalítica de formiato de metilo por sistemas NNN-Fe(BF₄)₂ *in situ*.

Entrada	Precursor catalítico NNN-Fe	Aditivos (mol %)	Conversión ^a %	Sel. a MeOH ^a %	Posibles productos volátiles %
1	L1	----	49	28	72
2 ^b	L1	----	48	21	79
3	L3	----	55	3	97
4	L2	----	55	14	86
5	L5	----	25	53	47
6	L7	----	48	15	85
7	L6	----	18	80	20
8	L8	----	10	86	14
9	L9	----	40	26	74
10	L8	LiHMDS (15)	37	33	67
11	L8	LiHMDS (6)	34	54	46
12	Fe(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	----	28	7	93
13	Fe(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	LiHMDS (15)	89	13	87

Condiciones de reacción: 1 mmol de formiato de metilo, NNN-Fe(BF₄)₂·6H₂O (5 mol %), THF (2 mL), 110 °C, 24 h. ^a Determinado por GC usando heptano como estándar interno de dos reacciones independientes (± 5 % en conv. y sel.). ^b 48 h.

**Esquema 11** Reacciones de hidrogenación de paraformaldehído por L1 y Fe(BF₄)₂ *in situ*.

Otro punto por resaltar es que, contrario al comportamiento observado por el compuesto C3 (Tabla 1, entrada 2), el ligante con grupos amino L3 en combinación con Fe(BF₄)₂·6H₂O tiene la menor selectividad a MeOH (3 %). Lo anterior sugiere que el experimento no es concluyente, en tanto que no es posible asegurar que L3 se encuentra coordinado al catión de hierro (II), por lo que se tiene que estudiar una manera de obtener el compuesto de coordinación con aniones no coordinantes para poder estudiar su actividad catalítica de manera fehaciente.

En el caso de los sistemas NNN asimétricos (L5-L8) y Fe(BF₄)₂·6H₂O se observaron conversiones de bajas a moderadas (10-40 %), en donde se puede resaltar que la mayor diferencia se observa en la selectividad a MeOH, la cual aumenta al cambiar los sustituyentes R=H (15-53 %) a metilo R=Me (80-86%) (Tabla 2, entradas 5-8). Los resultados concuerdan con la tendencia observada con los compuestos C5-C8 (Tabla 1, entradas 5-8). Por otro lado, al comparar el sustituyente heterocíclico vemos que al igual que con el compuesto C9 con el sustituyente pirazol (Tabla 1, entrada 9 y tabla 2, entrada 9) se observa una mayor conversión (40 %) que con el sustituyente benzotriazol (18 %) (Tabla 2, entrada 6).

Con los experimentos anteriores se identificó que el ligante L8 es el más prometedor ya que tiene la mayor selectividad a MeOH (86%) sin embargo con pobre conversión, por ello para promover la actividad se utilizó una base LiHMDS (bis-trimetilsililamido de litio), que es una base no nucleofílica para la sustracción del protón ácido del ligante (N-H) y así promover la activación heterolítica del H₂ acelerando la reacción. En reportes anteriores se utiliza una proporción L:Base (1:3) [27,86,87] por lo cual se hizo una reacción de control con Fe(BF₄)₂·6H₂O y LiHMDS (Tabla 2, entrada 13) en donde se observa una conversión casi completa (89 %) pero con selectividad pobre a metanol (13 %), esto concuerda con reportes

anteriores ^[82,85] en donde el formiato de metilo es transformado principalmente a CO y MeOH (decarbonilación) por acción de una base fuerte que es capaz de abstraer el protón del carbonilo del formiato de metilo.

En contraste en presencia de ligante L8 y LiHMDS (Tabla 2, entrada 10) se observa una conversión del 37 % y una selectividad a MeOH del 33 % por lo que se puede inferir que la acción del ligante favorece la hidrogenación del metil formiato, sin embargo, compite con la decarbonilación por acción de la base por lo cual la selectividad a MeOH baja. Disminuyendo la concentración de base a 1.2 eq. con respecto al metal (Tabla 2, entrada 11) se observa una conversión comparable y una mayor selectividad a metanol (54 %) que al trabajar con un exceso de base. El efecto de la base en relación equimolar con L8 y Fe, puede favorecer la formación de un intermediario amido-Fe que genera una especie rica electrónicamente y ésta a su vez aumenta la conversión de metil formiato. Estudios con este tipo de compuestos se proyectan para una segunda etapa del proyecto.

Conclusiones

Este trabajo sentó las bases para aplicar los sistemas NNN-Fe en la hidrogenación de formiato de metilo, en donde se desarrollaron rutas de síntesis accesibles para la obtención de ligantes tridentados nitrogenados, que demostraron ser estables al aire, en contraste con los ligantes bifuncionales con fosfinas ^[16] empleados generalmente para estas transformaciones.

Así mismo, se observó que la estructura del ligante influye fuertemente en la selectividad a MeOH para la reacción de hidrogenación catalítica de formiato de metilo, siendo el sustituyente R=Me en el brazo conector de la piridina el que muestra el efecto más importante en la actividad y selectividad catalítica. Por otro lado, la presencia de un protón ácido en el ligante (grupo amino) favorece la reacción de hidrogenación de formiato de metilo, lo que concuerda con un mecanismo de segunda esfera de coordinación propuesto en la literatura. ^[35] Del mismo modo el uso de heterociclos nitrogenados derivó en sistemas más selectivos a MeOH, siendo los ligantes con sustituyente benzotriazol (L6, L8) los más prometedores ya que tienen la mayor selectividad a MeOH (80-86%) no obstante, es necesario optimizar las condiciones de reacción para incrementar la conversión.

El uso de una base poco nucleofílica como el LiHMDS en conjunto con el ligante L8 y $\text{Fe}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, promueve la conversión de formiato de metilo, sin embargo, un exceso de la base puede promover la decarbonilación del formiato de metilo, ^[82] por lo que sintetizar y estudiar los compuestos amido-Fe derivados de L8 se propone para futuros proyectos de actividad catalítica.

De manera alternativa, se propone el uso de los compuestos NNN- FeCl_2 , que se sintetizaron en este trabajo y activarlos con LiHBEt_3 (2 eq.) para generar las especies di-hidruro correspondientes, ya que se sabe que este tipo de compuestos dihidruro metálicos son muy activos en reacciones de hidrogenación. ^[64] Estas acciones permitirían disminuir la concentración de catalizador, lo cual se traduciría en sistemas catalíticos económicamente competitivos. Por último, una vez optimizadas las condiciones de reacción se propone explorar la evaluación catalítica de estos sistemas en la hidrogenación de otros sustratos de interés como los carbonatos, carbamatos y derivados de urea.

Agradecimientos

Esta investigación fue financiada por el programa DGAPA PAPIIT 205418 y por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) a través de la subvención 283024, de igual manera agradezco al CONACyT por la beca para estudios de posgrado otorgada.

A la Dra. Itzel Guerrero Ríos por el tiempo y esfuerzo dedicado para la realización de este proyecto, de igual modo agradezco a la Dra. Karla Patricia Salas Martín por su apoyo y asesoría técnica en este proyecto, al igual que a Héctor García Meyerstein por la síntesis y caracterización del ligante L9 y C9.

Sección Experimental

Consideraciones generales

A menos que se indique lo contrario, las manipulaciones y procedimientos fueron realizados bajo atmósfera de nitrógeno (99.998%) usando técnicas estándar de Schlenk. El secado de disolventes (THF, éter etílico, tolueno, CH_2Cl_2), se llevó a cabo mediante el sistema de purificación por columna SPBT-1 marca *LC Technology Solutions Inc.* ó destilándolos del desecante apropiado (DMSO, CHCl_3 , EtOH, MeOH, AcOEt, 1,4-dioxano, TMEDA, DMF) bajo nitrógeno. ^[88] Todos los disolventes se almacenaron sobre malla molecular activada de 3 Å bajo atmósfera de nitrógeno y fueron degasificados con burbujeo de $\text{N}_2(\text{g})$ por al menos 15 min. Antes de su uso se realizó una titulación coulométrica Karl-Fischer para asegurar que los disolventes contengan < 20 ppm de H_2O .

El material de vidrio empleado fue lavado en una solución de KOH 2M en EtOH y posteriormente en un baño de $\text{HCl}_{(\text{ac})}$ 1M, se enjuagó con agua destilada y se secó en horno a 130 °C por 18 horas antes de su uso. Los vasos de vidrio junto con

las barras de agitación de teflón para las reacciones catalíticas se mantuvieron en un baño de agua regia por al menos 3 horas, se enjuagaron con agua destilada y se secaron en un horno a 130 °C por 18 horas antes de su uso.

A menos que se indique lo contrario los reactivos empleados fueron adquiridos de fuentes comerciales (Sigma-Aldrich) y se utilizaron sin ninguna purificación adicional. Los compuestos 2,6-diacetilpiridina (**5**),^[77] 2,6-diformilpiridina,^[77] 2-acetil-6-bromopiridina,^[74] 6-bromo-2-piridincarboxaldehído,^[75] 2-bromo-6-(dietoximetil)-piridina (**1**),^[74] 2-bromo-6-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-piridina (**2**)^[75], FeCl₂(THF)_{3/2}^[89] fueron sintetizados de acuerdo con los métodos publicados en la literatura y su caracterización coincide con lo reportado, los ligantes L1, L2^[90] junto con sus compuestos de coordinación con FeCl₂ C1 y C2^[71] fueron sintetizados de acuerdo con los métodos modificados publicados en la literatura y su caracterización coincide con lo reportado. Los ligantes L3,^[72] L4^[73] y los correspondientes compuesto de coordinación con FeCl₂ C3^[72] y C4^[73] han sido reportados anteriormente.

Equipos

El análisis de los compuestos sintetizados fue realizado en la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación y a la Industria (USAI). Los espectros de RMN de ¹H,¹³C{¹H}, 2D {¹H} *COSY* (*Correlation Spectroscopy*), {¹H-¹³C} *HSQC* (*Heteronuclear Single-Quantum Correlation spectroscopy*), {¹H-¹³C} *HMBC* (*Heteronuclear Multiple Bond Correlation spectroscopy*) fueron adquiridos en un espectrómetro *Varian VNMRs* a 9.4 T (400.13 MHz para ¹H) a temperatura ambiente, los desplazamientos químicos (δ, ppm) son referenciados a la señal residual del disolvente empleado. Para compuestos sensibles al aire se emplearon tubos de 5mm de RMN con válvula *J. Young* bajo atmósfera de nitrógeno. Los espectros de infrarrojo se obtuvieron en un espectrómetro *ATR-FTIR spectrum 400 Perkin-Elmer* en un intervalo de 4000 a 400 cm⁻¹. El análisis elemental fue adquirido en un Analizador Elemental *Perkin-Elmer 2400* para CHNS usando cisteína como compuesto de calibración. Los espectros de masas de alta resolución fueron adquiridos con un espectrómetro de masas modelo *AxION 2 TOF Perkin-Elmer* con ionización química a presión atmosférica (APCI). El análisis de cromatografía de líquidos de alta eficiencia- masas (HPLC-masas) fue adquirido con el cromatógrafo de Líquidos de Alta Resolución Modelo 1200 acoplado a un Espectrómetro de Masas Triple Cuadrupolo Modelo 6410 ambos Marca *Agilent Technologies* equipado con ionización por electrospray (ESI). Para las determinaciones de susceptibilidad magnética de los compuestos de coordinación se usó el método de Gouy empleando una balanza magnética *Sherwood Scientific Cambrige UK* con una constante de balanza C= 1.00426 y fueron corregidas por constantes diamagnéticas.^[78]

Las reacciones de hidrogenación catalítica se realizaron en un sistema de multi-reactores de acero inoxidable marca *Parr®* modelo *5000*, equipados con vasos de vidrio de 25 mL acoplados a una estación de trabajo de suministro de gases que permite trabajar desde 1 a 100 bar de presión usando hidrógeno grado cromatográfico 99.998%.

El seguimiento de reacciones catalíticas se realizó empleando un cromatógrafo de gases *Varían* modelo 3800 acoplado a un detector FID equipado con una columna capilar DB-WAX (30 m x 0.32 mm x 0.25 mm) con polietilenglicol (PEG) como fase estacionaria. El programa de temperatura usado para la cuantificación y el tiempo de retención de sustratos y productos catalíticos se condensan en la Tabla 3.

Tabla 3. Tiempo de retención de sustratos y productos catalíticos

Compuesto	Tiempo de retención (min)
Heptano	2.49
Formiato de metilo	2.79
THF	3.65
MeOH	4.28

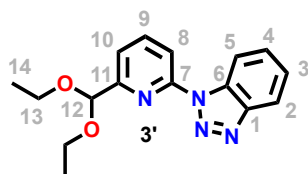
Método cromatográfico: He (99.999%) como fase móvil, Split:20, Presión: 12.6 psi, T. de inyector: 220 °C, T. detector: 220 °C.

Programa de temperatura: De 40 °C (6 min) a 90 °C (10 °C/min), retención de 3 min, 18 °C/min a 180 °C (20 min).

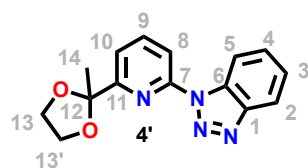
Síntesis de Ligantes

Procedimiento general para la síntesis de compuestos 2,6-disustituidos asimétricos con puente piridina.^[76]

En un matraz schlenk de 100 mL equipado con agitación magnética y un condensador, se agregó **1** (1.60 g, 6.16mmol) ó **2** (1.50 g, 6.16 mmol), benzotriazol (890.6 mg, 7.4 mmol, 1.2 eq.), CuI (239.6 mg, 1.23 mmol, 20% mol), K₂CO₃ (1.72 g, 12.38 mmol, 2 eq.) y se purgó el sistema con 3 ciclos vacío/N_{2(g)}, después bajo nitrógeno se agregó 25 mL de DMSO seco y desoxigenado posteriormente a esta mezcla se añadió TMEDA (374 µL, 2.47 mmol, 40% mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 min y después se calentó a 130 °C por 48 h. Pasado el tiempo de reacción la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en un matraz con 30 mL de agua destilada helada (4 °C) obteniendo una suspensión azulada-verdosa. A la fase acuosa se le realizó extracciones con CH₂Cl₂ (3 x 70 mL), se juntaron las fases orgánicas y se evaporó los volátiles a presión reducida obteniendo un sólido café. El producto fue aislado mediante cromatografía en sílice (15 cm) obteniendo un sólido blanco cristalino.



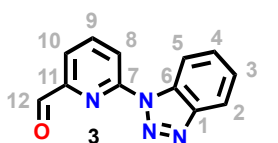
3' Hex:AcOEt (9:1) R_f = 0.44, (1.29 g, 70 %R). ^1H RMN(400.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.70 (dd, $^3,^4J_{\text{HH}} = 8.0, 2.7$ Hz, 1H, $Bz\text{-}H_5$), 8.22 (dd, $^3,^4J_{\text{HH}} = 8.2, 3.1$ Hz, 1H, $Py\text{-}H_8$), 8.08 (dd, $^3,^4J_{\text{HH}} = 7.9, 2.9$ Hz, 1H, $Bz\text{-}H_2$), 7.94 (td, $^3,^4J_{\text{HH}} = 8.0, 3.2$ Hz, 1H, $Py\text{-}H_9$), 7.71 – 7.50 (m, 2H, $Py\text{-}H_{10} + Bz\text{-}H_4$), 7.42 (td, $^3,^4J_{\text{HH}} = 7.7, 3.4$ Hz, 1H, $Bz\text{-}H_3$), 5.60 (s, 1H, -CH(OEt)_2), 3.85 – 3.58 (m, 4H, $O\text{-CH}_2$), 1.28 (td, $^3,^4J_{\text{HH}} = 7.0, 2.2$ Hz, 6H, $\text{-CH}_2\text{-CH}_3$). ^{13}C RMN (100.61 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 157.37 (C_{11}), 151.00 (C_7), 146.83 (C_1), 139.62 (C_9), 131.66 (C_6), 128.88 (C_4), 124.99 (C_3), 119.82 (C_2), 119.65 (C_{10}), 115.22 (C_5), 113.83 (C_8), 101.84 (C_{12}), 62.15 (C_{13}), 15.36 (C_{14}). La asignación fue corroborada con experimentos de RMN 2D.



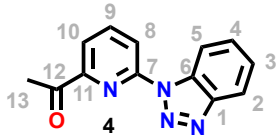
4' Hex:AcOEt (2:1) R_f = 0.51, (1.46 g, 84 %R). ^1H RMN(400.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.74 (dt, $^3,^4J_{\text{HH}} = 8.4, 1.0$ Hz, 1H, $Bz\text{-}H_5$), 8.24 (dd, $^3,^4J_{\text{HH}} = 8.2, 0.9$ Hz, 1H, $Py\text{-}H_8$), 8.11 (dt, $^3,^4J_{\text{HH}} = 8.3, 1.0$ Hz, 1H, $Bz\text{-}H_2$), 7.93 (dd, $^3,^4J_{\text{HH}} = 8.2, 7.6$ Hz, 1H $Py\text{-}H_9$), 7.62 (ddd, $^3,^3,^4J = 8.3, 7.0, 1.1$ Hz, 1H, $Bz\text{-}H_4$), 7.56 (dd, $^3,^4J_{\text{HH}} = 7.6, 0.9$ Hz, 1H, $Py\text{-}H_{10}$), 7.44 (ddd, $^3,^3,^4J_{\text{HH}} = 8.2, 7.0, 1.1$ Hz, 1H, $Bz\text{-}H_3$), 4.19 – 4.11 (m, 2H, $O\text{-CH}_2$), 4.02 – 3.92 (m, 2H, $\text{-CH}_2\text{-O-}$), 1.86 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-}$). ^{13}C RMN (100.61 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 160.24 (C_{11}), 151.41 (C_7), 146.86 (C_1), 139.61 (C_9), 131.73 (C_6), 129.08 (C_4), 125.02 (C_3), 119.83 (C_2), 117.86 (C_{10}), 115.19 (C_5), 113.60 (C_8), 108.54 (C_{12}), 65.31 ($C_{13} + C_{13}'$), 25.33 (C_{14}). La asignación fue corroborada con experimentos de RMN 2D.

Procedimiento general para la desprotección del grupo carbonilo en compuestos 2,6-disustituidos asimétricos con puente piridina.

Al aire en un matraz de 50 mL equipado con agitación magnética, se colocó **3'** (895 mg, 3.0 mmol) ó **4'** (847 mg, 3.0 mmol) y se suspendió en 15 mL de HCl 2 M, la mezcla de reacción se calentó a 80-85 °C por 2 h. Pasado el tiempo de reacción la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 15 mL de agua y se agregó en sólido NaHCO_3 en porciones pequeñas hasta que la efervescencia cesó. A la fase acuosa se le realizaron extracciones con AcOEt (3 x 60 mL), las fases orgánicas se juntaron y se secaron sobre Na_2SO_4 . Después de remover todos los volátiles a presión reducida se obtiene un sólido blanco que se secó bajo vacío (0.005 mmHg) durante una noche.



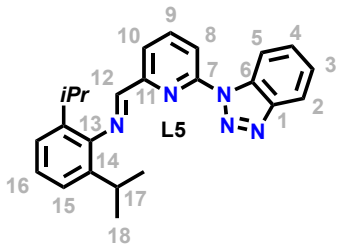
3 (0.605 g, 90 %R). ^1H RMN(400.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.20 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 0.8$ Hz, 1H, -CHO), 8.77 (dt, $^3,^4J_{\text{H-H}} = 8.4, 0.8$ Hz, 1H, $Bz\text{-}H_5$), 8.58 (dd, $^3,^4J_{\text{H-H}} = 8.2, 0.9$ Hz, 1H, $Py\text{-}H_8$), 8.22 – 8.09 (m, 2H, $Py\text{-}H_9 + Bz\text{-}H_2$), 7.98 (dd, $^3,^4J_{\text{H-H}} = 7.5, 0.9$ Hz, 1H, $Py\text{-}H_{10}$), 7.67 (ddd, $^3,^3,^4J_{\text{H-H}} = 8.3, 7.0, 1.1$ Hz, 1H, $Bz\text{-}H_4$), 7.50 (ddd, $^3,^3,^4J_{\text{H-H}} = 8.2, 7.0, 1.0$ Hz, 1H, $Bz\text{-}H_3$). ^{13}C RMN (100.61 MHz, CDCl_3) δ (ppm): SE NECECITA MANDAR RMN 13C, masas e IR, HRMS (APCI): m/z cald. para $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_4\text{O}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 225.0698, encontrado 225.00. Estos datos son consistentes con lo anteriormente reportado usando una ruta de síntesis diferente.^[91]



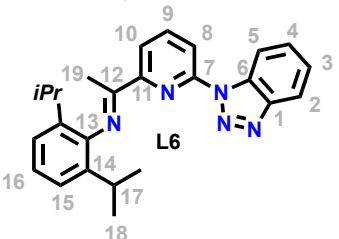
4 (0.672 g, 94 %R). ^1H RMN(400.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.64 (dt, $^3,^4J_{\text{H-H}} = 8.4, 1.0$ Hz, 1H, $Bz\text{-}H_5$), 8.53 (dd, $^3,^4J_{\text{H-H}} = 7.7, 1.5$ Hz, 1H, $Py\text{-}H_8$), 8.16 (dt, $^3,^4J_{\text{H-H}} = 8.4, 1.0$ Hz, 1H, $Bz\text{-}H_2$), 8.13 – 8.03 (m, 2H, $Py\text{-}H_9 + Py\text{-}H_{10}$), 7.66 (ddd, $^3,^3,^4J_{\text{H-H}} = 8.2, 7.0, 1.1$ Hz, 1H, $Bz\text{-}H_4$), 7.50 (ddd, $^3,^3,^4J = 8.2, 7.0, 1.0$ Hz, 1H, $Bz\text{-}H_3$), 2.87 (s, 3H, -COCH_3). ^{13}C RMN (100.61 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 198.59 (C_{12}), 152.11 (C_{11}), 150.91 (C_7), 147.02 (C_1), 140.14 (C_9), 131.40 (C_6), 129.34 (C_4), 125.32 (C_3), 120.34 (C_2), 120.27 (C_{10}), 118.18 (C_8), 114.30 (C_5), 26.52 (C_{13}). IR-FT(ATR) ν (cm^{-1}): 1695 (C=O), 1583 (C=N_{py}), 1490 (N=N_{Bzt}). HRMS (APCI): m/z cald. para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 239.0927, encontrado 239.0955

Procedimiento general para la síntesis de ligantes iminobenzotriazolpiridina

Al aire en un matraz de 100 mL equipado con agitación magnética se pesó **5** (350 mg, 1.6 mmol) ó **6** (381 mg, 1.6 mmol) y se disolvió en 30 mL de benceno, después se agregó 2,6-diisopropilanilina (0.5 mL, 2.1 mmol, 1.3 eq.) y unos cristales de PTSA. Se colocó una trampa Dean-Stark y la mezcla de reacción se calentó en baño de aceite a temperatura de reflujo (80 °C) por 24 h. Pasado el tiempo de reacción se evaporó todos los volátiles con vacío (0.005 mmHg) y trampa de $\text{N}_2(l)$, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en alúmina neutra (15 cm) obteniendo un sólido cristalino amarillo que se secó bajo vacío (0.005 mmHg) durante una noche.



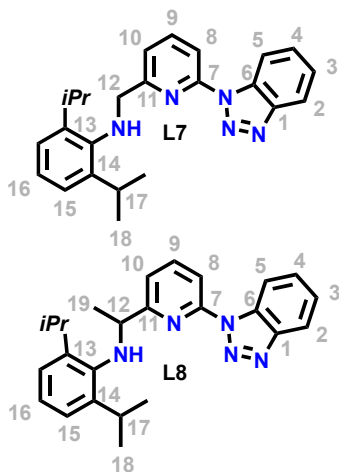
L5 Hex:AcOEt (96:4) R_f = 0.28 (0.552 g, 90%R).



L6 Hex:AcOEt (96:4) R_f = 0.54 (0.394 g, 62%R) ^1H RMN(400.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.68 (dt, $^3,^4J_{\text{H-H}} = 8.4, 1.0$ Hz, 1H, $Bz\text{-}H_5$), 8.49 – 8.40 (m, 2H, $Py\text{-}H_8 + Py\text{-}H_{10}$), 8.17 (dt, $^3,^4J_{\text{H-H}} = 8.3, 1.0$ Hz, 1H, $Bz\text{-}H_2$), 8.08 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 8.0$ Hz, 1H, $Py\text{-}H_9$), 7.64 (ddd, $^3,^3,^4J_{\text{H-H}} = 8.0, 6.9, 1.1$ Hz, 1H, $Bz\text{-}H_4$), 7.48 (ddd, $^3,^3,^4J_{\text{H-H}} = 8.1, 7.0, 1.0$ Hz, 1H, $Bz\text{-}H_3$), 7.23 – 7.12 (m, 3H, $Ar\text{-}H_{15} + Ar\text{-}H_{16}$), 2.79 (hept, $^3J_{\text{H-H}} = 6.8$ Hz, 2H, $Ar\text{-}CH\text{-}(CH_3)_2$), 2.38 (s, 3H, -N=C-CH_3), 1.20 (dd, $^3,^4J_{\text{H-H}} = 6.9, 2.4$ Hz, 12H, $Ar\text{-}CH\text{-}(CH_3)_2$). ^{13}C RMN (100.61 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 165.80 (C_{12}), 155.29 (C_{11}), 150.88 (C_7), 146.98 (C_1), 146.25 (C_{13}), 139.60 (C_9), 135.82 (C_{14}), 131.51 (C_6), 129.05 (C_4), 125.07 (C_3), 124.00 (C_{16}), 123.22 (C_{15}), 120.19 (C_2), 119.86 (C_8), 115.64 (C_{10}), 114.48 (C_5), 28.52 (C_{17}), 23.33 (C_{18}), 23.02 (C_{18}'), 17.84 (C_{19}). IR-FT(ATR) ν (cm^{-1}): 1647 ($\text{C=N}_{\text{imina}}$), 1593 (C=N_{py}), 1485 (N=N_{Bzt}). HRMS (APCI): m/z cald. para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_5$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 398.2339, encontrado falta hacer masas

Procedimiento general para la síntesis de ligantes aminobenzotriazolpiridina.

En un matraz schlenk de 50 mL equipado con agitación magnética se pesó L5 (422 mg, 1.1 mmol) ó L6 (437 mg, 1.1 mmol) y se purgó el sistema con 3 ciclos vacío/N_{2(g)}, después bajo nitrógeno se agregó 20 mL de una mezcla 7:5 (THF:MeOH), a esta disolución se agregó en sólido y en una porción a contraflujo de nitrógeno NaBH₃CN (230 mg, 3.52 mmol, 3.2 eq.) posteriormente se agregó ácido acético glacial (0.22 mL, 3.52 mmol, 3.2 eq.) provocando efervescencia, la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente por 18 h. Terminado el tiempo de reacción se evaporó todos los volátiles con vacío (0.005 mmHg) y trampa de N_{2(l)}, el sólido resultante se trituró y se suspendió en 50 mL de H₂O destilada a continuación se agregó en porciones pequeñas NaHCO₃ hasta que paró la efervescencia y se llegó a pH 9. A la fase acuosa se le realizó extracciones con CH₂Cl₂ (3 x 50 mL), se juntaron las fases orgánicas y se secaron sobre sulfato de sodio. Después de evaporar el disolvente a presión reducida el producto se secó bajo vacío (0.005 mmHg) durante una noche obteniendo un sólido blanco analíticamente puro.

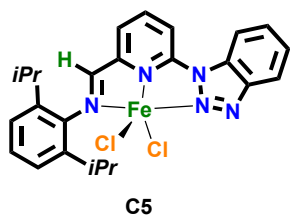


L7 (0.407 g, 96 % R)

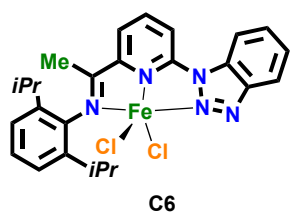
L8 (0.435 g, 99% R) ¹H RMN(400.13 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.58 (dt, ^{3,4}J_{H-H} = 8.4, 1.0 Hz, 1H, Bzt-H₅), 8.25 – 8.12 (m, 2H, Bzt-H₂+Py-H₈), 7.82 (dd, ^{3,3}J = 8.3, 7.5 Hz, 1H, Py-H₉), 7.61 (ddd, ^{3,3,4}J_{H-H} = 8.3, 7.0, 1.1 Hz, 1H, Bzt-H₄), 7.48 (ddd, ^{3,3,4}J_{H-H} = 8.2, 7.0, 1.1 Hz, 1H, Bzt-H₃), 7.11 (dd, ^{3,4}J_{H-H} = 7.5, 0.9 Hz, 1H, Py-H₁₀), 7.08 – 6.96 (m, 3H, Ar-H₁₅ + Ar-H₁₆), 4.34 (q, ³J_{H-H} = 6.7 Hz, 1H, Py-C(H)-CH₃), 3.90 (s, 1H, NH-), 3.23 (hept, ³J_{H-H} = 6.8 Hz, 2H, Ar-CH-(CH₃)₂), 1.68 (d, ³J_{H-H} = 6.7 Hz, 3H, -Py-CH-CH₃), 1.21 (d, ³J_{H-H} = 6.9 Hz, 6H, Ar-CH-(CH₃)₂), 1.01 (d, ³J_{H-H} = 6.8 Hz, 6H, Ar-CH-(CH₃)₂). ¹³C RMN (100.61 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 162.67 (C11), 151.63 (C7), 146.92 (C1), 142.23 (C14), 141.15 (C13), 139.50 (C9), 131.61 (C6), 128.89 (C4), 125.04 (C3), 123.69 (C16), 123.67 (C15), 120.08 (C2), 120.05 (C10), 114.65 (C5), 113.06 (C8), 60.97 (C12), 27.87 (C17), 24.28 (C18), 24.19 (C18'), 21.73 (C19). IR-FT(ATR) ν (cm⁻¹): 3380 (-NH-), 1574 (C=N_{py}), 1487 (N=N_{Bzt}), HRMS (APCI): m/z calcd. para C₂₅H₃₀N₅ [M+H]⁺ 400.2496, encontrado 400.2532

Síntesis general de complejos de ligantes NNN-asimétricos con FeCl₂.

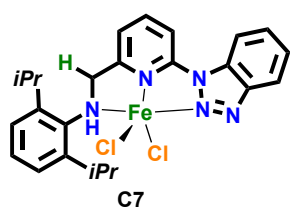
En un matraz schlenk de 50 mL equipado con agitación magnética, se agregó en sólido el ligante apropiado L5 – L9 (1.13 mmol, 1.1eq) y FeCl₂ (1 eq), posteriormente se purgó el sistema con 3 ciclos vacío/N_{2(g)}, después bajo nitrógeno se agregó 25 mL de THF anhidro, la mezcla de reacción inmediatamente se torna colorida (morado, azul o verde) dependiendo del ligante. La reacción se deja en agitación por 18 h a temperatura ambiente. Pasado el tiempo de reacción se evaporó aproximadamente ¾ del disolvente con vacío (0.005 mmHg) y trampa de N_{2(l)}, para después agregar 10 mL de Et₂O anhidro, obteniendo suspensión. El sólido fue aislado por medio de filtración en cánula con presión de N_{2(g)} y fue lavado 3 veces con 2 mL de Et₂O. El sólido resultante se secó bajo vacío (0.005 mmHg) durante una noche. Los complejos de hierro son estables al aire, sin embargo, se guardaron bajo vacío.



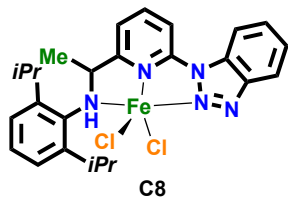
C5 (68 % R)



C6 (sólido morado, 322 mg, 60%R) m_{eff} (22 °C): --- M.B. IR-FT(ATR): ν (cm⁻¹): 1596 (C=N_{imina}), 1472 (N=N_{Bzt}). Análisis Elemental calculado para C₂₅H₂₇Cl₂FeN₅: C, 57.27; H, 5.19; N, 13.36. Encontrado: C, 56.90; H, 5.15, N, 13.19. HRMS (APCI): m/z calcd. para C₂₅H₂₇Cl₂FeN₅ [M]⁺ 523.0993; [M+H]⁺ 524.1066. Encontrado ---, ----



C7 (79 % R)



C8 (sólido naranja, 146 mg, 95% R) m_{eff} (22 °C): -- M.B. IR-FT(ATR) ν (cm⁻¹):--- (N-H), --- (N=N bzt). Análisis Elemental calculado para C₂₅H₂₉Cl₂FeN₅: C, 57.06; H, 5.55; N, 13.31. Encontrado: C, ---; H, ---; N, ---. HRMS (APCI): m/z calcd. para C₂₅H₂₉Cl₂FeN₅ [M]⁺ 525.1149; [M+H]⁺ 526.1222. Encontrado 525.1080, 526.1103.

Protocolos generales para la hidrogenación de formiato de metilo.

Para asegurar la reproducibilidad de las reacciones catalíticas, las disoluciones de formiato de metilo debido a su alta volatilidad deben ser preparadas en baño de hielo y mantenerse a esa temperatura mientras son manipuladas. Todos los reactivos líquidos y disolventes empleados fueron burbujeados con N₂ por al menos 15 min antes de su uso.

Solución stock de formiato de metilo 0.5 M: En un tubo schlenk de 25 mL equipado con agitación magnética, purgado previamente y sumergido en un baño de hielo (0 °C), se agregó bajo nitrógeno con micro-jeringa de 1 mL (gastight) 310 mL (5 mmol) de formiato de metilo anhidro, 184 mL (1.25mmol) de heptano anhidro y 10 mL de THF anhidro. Esta disolución se agitó durante 5 min y se mantuvo bajo nitrógeno en baño de hielo para su posterior uso.

Protocolo general de la hidrogenación de formiato de metilo por complejos de FeCl₂.

Por duplicado, en un reactor Parr® equipado con un vaso de vidrio de 25 mL y agitación magnética se agregó el complejo de hierro pertinente C1-C8 (0.05 mmol, 5% mol [Fe] con respecto al sustrato) posteriormente se selló el reactor y se conectó mediante la salida de gases a la línea schlenk, después se purgó el sistema lentamente con 3 ciclos vacío (0.005 mmHg) /N_{2(g)}. A continuación, con una micro-jeringa de 5 mL (gastight) se inyectó mediante la entrada de gases 2 mL (1 mmol) de la disolución stock 0.5 M de formiato de metilo al reactor a contra flujo de nitrógeno. Finalmente, el reactor se cerró y se desconectó de la línea schlenk para transferirlo a la estación de suministro de gases donde se cargó con 45 bar de H₂. La reacción catalítica se calentó a 110 °C y se dejó en agitación por 24 h. Pasado el tiempo de reacción se enfrió el sistema en un baño de hielo (0 °C) y cuidadosamente se liberó la presión de H₂. Se abrió el reactor al aire y se transfirió toda la mezcla de reacción a un vial de 5 mL (previamente enfriado en un baño de hielo) para su análisis por GC.

Protocolo general de la hidrogenación de formiato de metilo por complejos generados *in situ* con [Fe(H₂O)₆](BF₄)₂

Por duplicado, en un reactor Parr® equipado con un vaso de vidrio de 25 mL y agitación magnética se agregó el ligante pertinente L1-L8 (0.05 mmol, 5% mol L) y [Fe(H₂O)₆](BF₄)₂ (38.26 mg, 0.05 mmol, 5% mol [Fe]) posteriormente se selló el reactor y se conectó mediante la salida de gases a la línea schlenk, después se purgó el sistema lentamente con 3 ciclos vacío (0.005 mmHg) /N_{2(g)}. A continuación, con una micro-jeringa de 5 mL (gastight) se inyectó mediante la entrada de gases 2 mL (1 mmol) de la disolución stock 0.5 M de formiato de metilo al reactor a contra flujo de nitrógeno. Finalmente, el reactor se cerró y se desconectó de la línea schlenk para transferirlo a la estación de suministro de gases donde se agitó por 15 min, después se cargó con 45 bar de H₂. La reacción catalítica se calentó a 110 °C y se dejó en agitación por 24 h. Pasado el tiempo de reacción se enfrió el sistema en un baño de hielo (0 °C) y cuidadosamente se liberó la presión de H₂. Se abrió el reactor al aire y se transfirió toda la mezcla de reacción a un vial de 5 mL (previamente enfriado en un baño de hielo) para su análisis por GC.

Determinación de concentración de selectividad de las reacciones de hidrogenación de formiato de metilo.

Construcción de curvas de calibración

Disoluciones stock de formiato de metilo y MeOH. En un matraz volumétrico de 10 mL previamente pesado, se agregó con micropipeta heptano (1.2 mmol), MeOH (10, 8, 6, 2 ó 0 mmol) y formiato de metilo (0, 1, 2, 3, 4 ó 5 mmol) registrando el peso del matraz ganado entre cada adición de analito, por último, se agregó THF hasta llegar al aforo y se registro el peso del matraz total. Mediante los pesos registrados se determino las concentraciones obtenidas. (Debido a la alta volatilidad del formiato de metilo una vez preparada la disolución se debe guardar en refrigeración). Las disoluciones resultantes se inyectaron al GC con el método mencionado anteriormente, los datos obtenidos para la construcción de la curva de calibración se condensan en la tabla 4.

Tabla 4. Datos obtenidos para la construcción de la curva de calibración de formiato de metilo y MeOH

Área de Formiato de metilo/Área heptano ^a	mmol Formiato de metilo/mmol heptano	Área de MeOH/Área heptano ^a	mmol MeOH/mmol heptano
1.122	4.999	0.000	0.000
0.803	3.688	0.123	1.188
0.649	2.965	0.301	3.227
0.49	2.364	0.451	4.931
0.235	1.291	0.631	6.526
0.000	0.000	0.707	7.671

^a El área del analito fue determinada por el promedio de tres inyecciones de la disolución correspondiente.

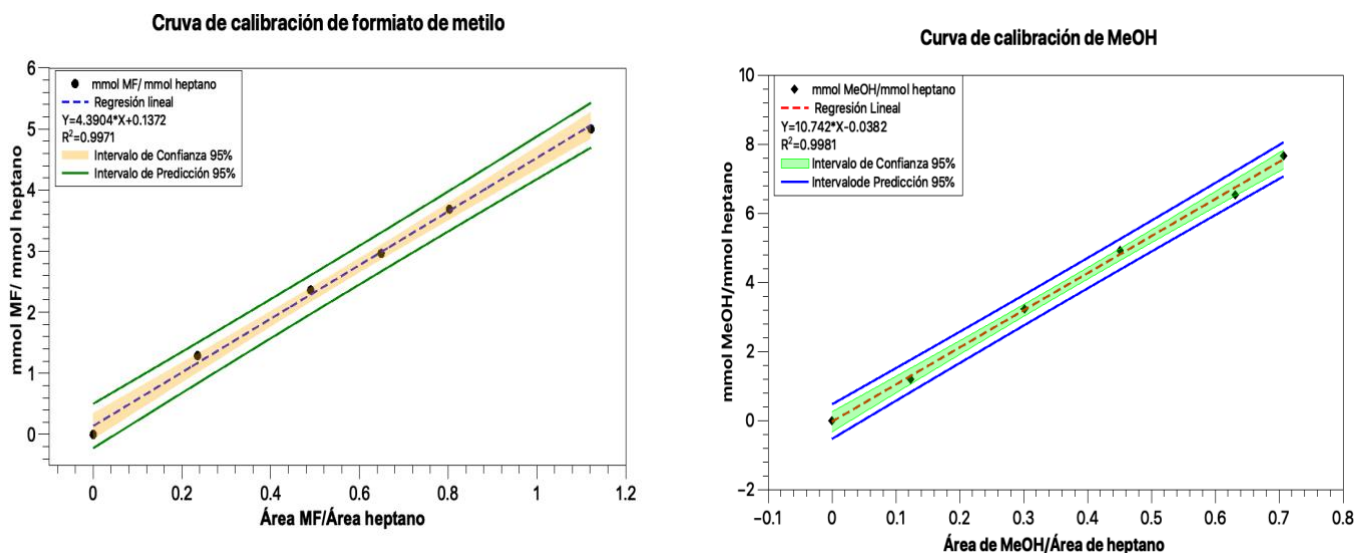


Figura 1. Curvas de calibración para la determinación de formiato de metilo y MeOH usando heptano como estándar interno con los cinturones de predicción y confianza ($\alpha=95\%$) correspondientes.

Procedimiento para el cálculo de la conversión y selectividad de reacciones de hidrogenación de formiato de metilo. Se determina por medio de la curva de calibración la concentración inicial de formiato de metilo de la disolución stock hecha para las reacciones catalíticas (el promedio de dos inyecciones). Al término de la reacción catalítica, se determina las concentraciones de MF y MeOH presentes al final de la reacción mediante la curva de calibración (el promedio de dos inyecciones).

Se calcula la conversión y selectividad con las siguientes formulas:

$$\% \text{ Conv.} = \frac{\text{mmol FM } i - \text{mmol FM } f}{\text{mmol FM } i} \times 100$$

Ecuación 1. Cálculo de la conversión

$$\% \text{ Sel. MeOH} = \frac{\text{mmol MeOH}}{2(\text{mmol FM } i - \text{mmol FM } f)} \times 100$$

Ecuación 2. Cálculo de la selectividad

Donde:

mmol FM i = mmol iniciales de formiato de metilo

mmol FM f = mmol de formiato de metilo al final de la reacción catalítica

mmol MeOH = mmol de metanol producidos al final de la reacción catalítica

Referencias

- Murugesan, K.; Senthamarai, T.; Chandrashekar, 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.
- Seo, C. S. G.; Morris, R. H. Catalytic Homogeneous Asymmetric Hydrogenation: Successes and Opportunities. *Organometallics* **2019**, *38* (1), 47–65.
- Busacca, C. A.; Fandrick, D. R.; Song, J. J.; Senanayake, C. H. The Growing Impact of Catalysis in the Pharmaceutical Industry. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353* (11–12), 1825–1864.
- Saudan, L. A. Hydrogenation Processes in the Synthesis of Perfumery Ingredients. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40* (12), 1309–1319.
- Hoye, R. C. Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis, 2nd Edition (Seyden-Penne, Jacqueline). *J. Chem. Educ.* **1999**, *76* (1), 33.
- Balaraman, E.; Ben-David, Y.; Milstein, D. Unprecedented Catalytic Hydrogenation of Urea Derivatives to Amines and Methanol. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2011**, *50* (49), 11702–11705.
- Balaraman, E.; Gunanathan, C.; Zhang, J.; Shimon, L. J. W.; Milstein, D. Efficient Hydrogenation of Organic Carbonates, Carbamates and Formates Indicates Alternative Routes to Methanol Based on CO₂ and CO. *Nat. Chem.* **2011**, *3* (8), 609–614.
- Jiang, Z.; Xiao, T.; Kuznetsov, V. L.; Edwards, P. P. Turning Carbon Dioxide into Fuel. *Philos. Trans. R. Soc. A Math. Phys. Eng. Sci.* **2010**, *368* (1923), 3343–3364.
- Fairweather, N. T.; Gibson, M. S.; Guan, H. Homogeneous Hydrogenation of Fatty Acid Methyl Esters and Natural Oils under Neat Conditions. *Organometallics* **2015**, *34* (1), 335–339.
- Rieke, R. D.; Thakur, D. S.; Roberts, B. D.; White, G. T. To Fatty Alcohol Part I: Correlation Between Catalyst Properties and Activity / Selectivity. *Alcohol* **1997**, *74* (4), 333–339.
- Adkins, H.; Connor, R. The Catalytic Hydrogenation of Organic Compounds over Copper Chromite. *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53* (3), 1091–1095.

- (12) Clarke, M. L. Recent Developments in the Homogeneous Hydrogenation of Carboxylic Acid Esters. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2* (12), 2418–2423.
- (13) Shaalan, Y.; Boulton, L.; Jamieson, C. Ruthenium-Catalyzed Ester Reductions Applied to Pharmaceutical Intermediates. *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24* (11), 2745–2751.
- (14) Werkmeister, S.; Junge, K.; Beller, M. Catalytic Hydrogenation of Carboxylic Acid Esters, Amides, and Nitriles with Homogeneous Catalysts. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18* (2), 289–302.
- (15) Zhang, J.; Leitus, G.; Ben-David, Y.; Milstein, D. Efficient Homogeneous Catalytic Hydrogenation of Esters to Alcohols. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45* (7), 1113–1115.
- (16) Wei, Z.; Jiao, H. *Bifunctional Aliphatic PNP Pincer Catalysts for Hydrogenation: Mechanisms and Scope*, 1st ed.; Elsevier Inc., 2019; Vol. 73.
- (17) Dub, P. A.; Batrice, R. J.; Gordon, J. C.; Scott, B. L.; Minko, Y.; Schmidt, J. G.; Williams, R. F. Engineering Catalysts for Selective Ester Hydrogenation. *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24* (3), 415–442.
- (18) Spasyuk, D.; Smith, S.; Gusev, D. G. From Esters to Alcohols and Back with Ruthenium and Osmium Catalysts. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2012**, *51* (11), 2772–2775.
- (19) Spasyuk, D.; Smith, S.; Gusev, D. G. Replacing Phosphorus with Sulfur for the Efficient Hydrogenation of Esters. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2013**, *52* (9), 2538–2542.
- (20) Li, W.; Xie, J. H.; Yuan, M. L.; Zhou, Q. L. Ruthenium Complexes of Tetradentate Bipyridine Ligands: Highly Efficient Catalysts for the Hydrogenation of Carboxylic Esters and Lactones. *Green Chem.* **2014**, *16* (9), 4081–4085.
- (21) Tan, X.; Wang, Y.; Liu, Y.; Wang, F.; Shi, L.; Lee, K. H.; Lin, Z.; Lv, H.; Zhang, X. Highly Efficient Tetradentate Ruthenium Catalyst for Ester Reduction: Especially for Hydrogenation of Fatty Acid Esters. *Org. Lett.* **2015**, *17* (3), 454–457.
- (22) Yan, X.; Yang, X. Mechanistic Insights into the Iridium Catalysed Hydrogenation of Ethyl Acetate to Ethanol: A DFT Study. *Dalt. Trans.* **2018**, *47* (30), 10172–10178.
- (23) Naruto, M.; Agrawal, S.; Toda, K.; Saito, S. Catalytic Transformation of Functionalized Carboxylic Acids Using Multifunctional Rhenium Complexes. *Sci. Rep.* **2017**, *7* (1), 1–12.
- (24) *Non-Noble Metal Catalysis Molecular Approaches and Reactions*, 1st ed.; Gebbink, R. J. M., Moret, M.-E., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Boschstr. 12, 69469 Weinheim, Germany, 2019.
- (25) Arevalo, R.; Chirik, P. J. Enabling Two-Electron Pathways with Iron and Cobalt: From Ligand Design to Catalytic Applications. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (23), 9106–9123.
- (26) Morris, R. H. Physical Insights into Mechanistic Processes in Organometallic Chemistry: An Introduction. *Faraday Discuss.* **2019**, *220*, 10–27.
- (27) Zell, T.; Ben-David, Y.; Milstein, D. Unprecedented Iron-Catalyzed Ester Hydrogenation. Mild, Selective, and Efficient Hydrogenation of Trifluoroacetic Esters to Alcohols Catalyzed by an Iron Pincer Complex. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2014**, *53* (18), 4685–4689.
- (28) Zell, T.; Milstein, D. Hydrogenation and Dehydrogenation Iron Pincer Catalysts Capable of Metal–Ligand Cooperation by Aromatization/De aromatization. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48* (7), 1979–1994.
- (29) Morello, G. R.; Hopmann, K. H. A Dihydride Mechanism Can Explain the Intriguing Substrate Selectivity of Iron-PNP-Mediated Hydrogenation. *ACS Catal.* **2017**, *7* (9), 5847–5855.
- (30) Elangovan, S.; Wendt, B.; Topf, C.; Bachmann, S.; Scalone, M.; Spannenberg, A.; Jiao, H.; Baumann, W.; Junge, K.; Beller, M. Improved Second Generation Iron Pincer Complexes for Effective Ester Hydrogenation. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358* (5), 820–825.
- (31) Werkmeister, S.; Junge, K.; Wendt, B.; Alberico, E.; Jiao, H.; Baumann, W.; Junge, H.; Gallou, F.; Beller, M. Hydrogenation of Esters to Alcohols with a Well-Defined Iron Complex. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2014**, *53* (33), 8722–8726.
- (32) Dupau, P.; Tran Do, M. L.; Gaillard, S.; Renaud, J. L. Iron-Catalyzed Hydrogenation of Esters to Alcohols. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2014**, *53* (48), 13004–13006.
- (33) Farrar-Tobar, R. A.; Wozniak, B.; Savini, A.; Hinze, S.; Tin, S.; de Vries, J. G. Base-Free Iron Catalyzed Transfer Hydrogenation of Esters Using EtOH as Hydrogen Source. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2019**, *58* (4), 1129–1133.
- (34) Gajewski, P.; Gonzalez-de-Castro, A.; Renom-Carrasco, M.; Piarulli, U.; Gennari, C.; de Vries, J. G.; Lefort, L.; Pignataro, L. Expanding the Catalytic Scope of (Cyclopentadienone)Iron Complexes to the Hydrogenation of Activated Esters to Alcohols. *ChemCatChem* **2016**, *8* (22), 3431–3435.
- (35) Qu, S.; Dai, H.; Dang, Y.; Song, C.; Wang, Z. X.; Guan, H. Computational Mechanistic Study of Fe-Catalyzed Hydrogenation of Esters to Alcohols: Improving Catalysis by Accelerating Precatalyst Activation with a Lewis Base. *ACS Catal.* **2014**, *4* (12), 4377–4388.
- (36) Chakraborty, S.; Lagaditis, P. O.; Förster, M.; Bielinski, E. A.; Hazari, N.; Holthausen, M. C.; Jones, W. D.; Schneider, S. Well-Defined Iron Catalysts for the Acceptorless Reversible Dehydrogenation-Hydrogenation of Alcohols and Ketones. *ACS Catal.* **2014**, *4* (11), 3994–4003.
- (37) van Slagmaat, C. A. M. R.; De Wildeman, S. M. A. A Comparative Study of Structurally Related Homogeneous Ruthenium and Iron Catalysts for the Hydrogenation of Levulinic Acid to γ -Valerolactone. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2018**, *2018* (6), 694–702.
- (38) Chakraborty, S.; Dai, H.; Bhattacharya, P.; T. Fairweather, N.; S. Gibson, M.; A. Krause, J.; Guan, H. Iron-Based Catalysts for the Hydrogenation of Esters to Alcohols. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (22), 7869–7872.
- (39) Korstanje, T. J.; van der Vlugt, J.; Elsevier, C. J.; de Bruin, B. Hydrogenation of Carboxylic Acids with a Homogeneous Cobalt Catalyst. *Science (80-.)* **2015**, *350* (6258), 298–302.
- (40) Friedfeld, M. R.; Zhong, H.; Ruck, R. T.; Shevlin, M.; Chirik, P. J. Cobalt-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Enamides Enabled by Single-Electron Reduction. *Science (80-.)* **2018**, *360* (6391), 888–893.
- (41) Ferretti, F.; Scharnagl, F. K.; Dall’Anese, A.; Jackstell, R.; Dastgir, S.; Beller, M. Additive-Free Cobalt-Catalysed Hydrogenation of Carbonates to Methanol and Alcohols. *Catal. Sci. Technol.* **2019**, *9* (13), 3548–3553.
- (42) Schieweck, B. G.; Klankermayer, J. Tailor-Made Molecular Cobalt Catalyst System for the Selective Transformation of Carbon Dioxide to Dialkoxymethane Ethers. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2017**, *56* (36), 10854–10857.

- (43) Srimani, D.; Mukherjee, A.; Goldberg, A. F. G.; Leitus, G.; Diskin-Posner, Y.; Shimon, L. J. W.; Ben David, Y.; Milstein, D. Cobalt-Catalyzed Hydrogenation of Esters to Alcohols: Unexpected Reactivity Trend Indicates Ester Enolate Intermediacy. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2015**, *54* (42), 12357–12360.
- (44) Junge, K.; Wendt, B.; Cingolani, A.; Spannenberg, A.; Wei, Z.; Jiao, H.; Beller, M. Cobalt Pincer Complexes for Catalytic Reduction of Carboxylic Acid Esters. *Chem. - A Eur. J.* **2018**, *24* (5), 1046–1052.
- (45) Das, U. K.; Kumar, A.; Ben-David, Y.; Iron, M. A.; Milstein, D. Manganese Catalyzed Hydrogenation of Carbamates and Urea Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (33), 12962–12966.
- (46) Widegren, M. B.; Harkness, G. J.; Slawin, A. M. Z.; Cordes, D. B.; Clarke, M. L. A Highly Active Manganese Catalyst for Enantioselective Ketone and Ester Hydrogenation. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2017**, *56* (21), 5825–5828.
- (47) Kallmeier, F.; Kempe, R. Manganese Complexes for (De)Hydrogenation Catalysis: A Comparison to Cobalt and Iron Catalysts. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2018**, *57* (1), 46–60.
- (48) Chakraborty, S.; Daw, P.; Ben David, Y.; Milstein, D. Manganese-Catalyzed α -Alkylation of Ketones, Esters, and Amides Using Alcohols. *ACS Catal.* **2018**, *8* (11), 10300–10305.
- (49) Wang, Y.; Zhu, L.; Shao, Z.; Li, G.; Lan, Y.; Liu, Q. Unmasking the Ligand Effect in Manganese-Catalyzed Hydrogenation: Mechanistic Insight and Catalytic Application. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (43), 17337–17349.
- (50) Krieger, A. M.; Kuliaev, P.; Armstrong Hall, F. Q.; Sun, D.; Pidko, E. A. Composition- A Nd Condition-Dependent Kinetics of Homogeneous Ester Hydrogenation by a Mn-Based Catalyst. *J. Phys. Chem. C* **2020**.
- (51) Widegren, M. B.; Clarke, M. L. Towards Practical Earth Abundant Reduction Catalysis: Design of Improved Catalysts for Manganese Catalysed Hydrogenation. *Catal. Sci. Technol.* **2019**, *9* (21), 6047–6058.
- (52) Liu, C.; van Putten, R.; Kulyaev, P. O.; Filonenko, G. A.; Pidko, E. A. Computational Insights into the Catalytic Role of the Base Promoters in Ester Hydrogenation with Homogeneous Non-Pincer-Based Mn-P,N Catalyst. *J. Catal.* **2018**, *363*, 136–143.
- (53) Pritchard, J.; Filonenko, G. A.; Van Putten, R.; Hensen, E. J. M.; Pidko, E. A. Heterogeneous and Homogeneous Catalysis for the Hydrogenation of Carboxylic Acid Derivatives: History, Advances and Future Directions. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44* (11), 3808–3833.
- (54) Sluijter, S. N.; Korstanje, T. J.; van der Vlugt, J. I.; Elsevier, C. J. Mechanistic Insights into Catalytic Carboxylic Ester Hydrogenation with Cooperative Ru(II)-Bis{1,2,3-Triazolylidene}pyridine Pincer Complexes. *J. Organomet. Chem.* **2017**, *845*, 30–37.
- (55) Yang, X. Metal Hydride and Ligand Proton Transfer Mechanism for the Hydrogenation of Dimethyl Carbonate to Methanol Catalyzed by a Pincer Ruthenium Complex. *ACS Catal.* **2012**, *2* (6), 964–970.
- (56) Hasanayn, F.; Baroudi, A. Direct H/OR and OR/OR' Metathesis Pathways in Ester Hydrogenation and Transesterification by Milstein's Catalyst. *Organometallics* **2013**, *32* (9), 2493–2496.
- (57) Chen, T.; Li, H.; Qu, S.; Zheng, B.; He, L.; Lai, Z.; Wang, Z. X.; Huang, K. W. Hydrogenation of Esters Catalyzed by Ruthenium PN₃-Pincer Complexes Containing an Aminophosphine Arm. *Organometallics* **2014**, *33* (15), 4152–4155.
- (58) Hou, C.; Li, Y.; Ke, Z. Transition Metal Center Effect on the Mechanism of Homogenous Hydrogenation and Dehydrogenation. *Inorganica Chim. Acta* **2020**, *511* (May), 119808.
- (59) Fong, H.; Peters, J. C. Hydricity of an Fe-H Species and Catalytic CO₂ Hydrogenation. *Inorg. Chem.* **2015**, *54* (11), 5124–5135.
- (60) Pandey, M. K.; Choudhury, J. Ester Hydrogenation with Bifunctional Metal-NHC Catalysts: Recent Advances. *ACS Omega* **2020**, *5* (48), 30775–30786.
- (61) Raspolli Galletti, A. M.; Pampaloni, G. Niobium Complexes as Catalytic Precursors for the Polymerization of Olefins. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254* (5–6), 525–536.
- (62) Fraile, J. M.; García, J. I.; Mayoral, J. A. Recent Advances in the Immobilization of Chiral Catalysts Containing Bis(Oxazolines) and Related Ligands. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252* (5–7), 624–646.
- (63) Cummings, S. D. Platinum Complexes of Terpyridine: Synthesis, Structure and Reactivity. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253* (3–4), 449–478.
- (64) Bart, S. C.; Lobkovsky, E.; Chirik, P. J. Preparation and Molecular and Electronic Structures of Iron(0) Dinitrogen and Silane Complexes and Their Application to Catalytic Hydrogenation and Hydrosilylation. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (42), 13794–13807.
- (65) Bleith, T.; Wadepohl, H.; Gade, L. H. Iron Achieves Noble Metal Reactivity and Selectivity: Highly Reactive and Enantioselective Iron Complexes as Catalysts in the Hydrosilylation of Ketones. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (7), 2456–2459.
- (66) Zuo, Z.; Zhang, L.; Leng, X.; Huang, Z. Iron-Catalyzed Asymmetric Hydrosilylation of Ketones. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 5073–5076.
- (67) Magubane, M. N.; Nyamoto, G. S.; Ojwach, S. O.; Munro, O. Q. Structural, Kinetic, and DFT Studies of the Transfer Hydrogenation of Ketones Mediated by (Pyrazole)Pyridine Iron(II) and Nickel(II) Complexes. *RSC Adv.* **2016**, *6* (69), 65205–65221.
- (68) Elangovan, S.; Garbe, M.; Jiao, H.; Spannenberg, A.; Junge, K.; Beller, M. Hydrogenation of Esters to Alcohols Catalyzed by Defined Manganese Pincer Complexes. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2016**, *55* (49), 15364–15368.
- (69) Le, L.; Liu, J.; He, T.; Kim, D.; Lindley, E. J.; Cervarich, T. N.; Malek, J. C.; Pham, J.; Buck, M. R.; Chianese, A. R. Structure-Function Relationship in Ester Hydrogenation Catalyzed by Ruthenium CNN-Pincer Complexes. *Organometallics* **2018**, *37* (19), 3286–3297.
- (70) Rummelt, S. M.; Zhong, H.; Korobkov, I.; Chirik, P. J. Iron-Mediated Coupling of Carbon Dioxide and Ethylene: Macrocyclic Metallalactones Enable Access to Various Carboxylates. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (37), 11589–11593.
- (71) Britovsek, G. J. P.; Bruce, M.; Gibson, V. C.; Kimberley, B. S.; Maddox, P. J.; Mastroianni, S.; McTavish, S. J.; Redshaw, C.; Solan, G. A.; Strömberg, S.; et al. Iron and Cobalt Ethylene Polymerization Catalysts Bearing 2,6-Bis(Imino)Pyridyl Ligands: Synthesis, Structures, and Polymerization Studies. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (38), 8728–8740.
- (72) Britovsek, G. J. P.; Gibson, V. C.; Mastroianni, S.; Oakes, D. C. H.; Redshaw, C.; Solan, G. A.; White, A. J. P.; Williams, D. J. Imine versus Amine Donors in Iron-Based Ethylene Polymerisation Catalysts. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, No. 2, 431–437.
- (73) Pulido-Díaz, I. T. Aplicación de precursores catalíticos de hierro y ligantes nitrogenados en la reducción del grupo carbonilo,

Universidad Nacional Autónoma de México, 2018. Tesis de Licenciatura.

- (74) Simler, T.; Danopoulos, A. A.; Braunstein, P. Non-Symmetrical, Potentially Redox Non-Innocent Imino NHC Pyridine “Pincers”: Via a Zinc Ion Template-Assisted Synthesis. *Dalt. Trans.* **2017**, 46 (18), 5955–5964.
- (75) Bianchini, C.; Giambastiani, G.; Rios, I. G.; Meli, A.; Oberhauser, W.; Sorace, L.; Toti, A. Synthesis of a New Polydentate Ligand Obtained by Coupling 2,6-Bis(Imino)Pyridine and (Imino)Pyridine Moieties and Its Use in Ethylene Oligomerization in Conjunction with Iron(II) and Cobalt(II) Bis-Halides. *Organometallics* **2007**, 26 (20), 5066–5078.
- (76) Wang, L.; Liu, N.; Dai, B.; Hu, H. Selective C-N Bond-Forming Reaction of 2,6-Dibromopyridine with Amines. *European J. Org. Chem.* **2014**, 2014 (29), 6493–6500.
- (77) Ivchenko, P. V.; Nifant'Ev, I. E.; Buslov, I. V. A Convenient Approach for the Synthesis of 2,6-Diformyl- and 2,6-Diacetylpyridines. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54 (3), 217–219.
- (78) Bain, G. A.; Berry, J. F. Diamagnetic Corrections and Pascal's Constants. *J. Chem. Educ.* **2008**, 85 (4), 532–536.
- (79) Toda, T.; Kuwata, S.; Ikariya, T. Synthesis and Structures of Ruthenium and Iron Complexes Bearing an Unsymmetrical Pincer-Type Ligand with Protic Pyrazole and Tertiary Aminoalkyl Arms. *Zeitschrift für Anorg. und Allg. Chemie* **2015**, 641 (12–13), 2135–2139.
- (80) Docherty, J. H.; Peng, J.; Dominey, A. P.; Thomas, S. P. Activation and Discovery of Earth-Abundant Metal Catalysts Using Sodium Tert-Butoxide. *Nat. Chem.* **2017**, 9 (6), 595–600.
- (81) Bouxin, F. P.; Strub, H.; Dutta, T.; Aguilhon, J.; Morgan, T. J.; Mingardon, F.; Konda, M.; Singh, S.; Simmons, B.; George, A. Elucidating Transfer Hydrogenation Mechanisms in Non-Catalytic Lignin Depolymerization. *Green Chem.* **2018**, 20 (15), 3566–3580.
- (82) Yalfani, M. S.; Lolli, G.; Wolf, A.; Mleczo, L.; Müller, T. E.; Leitner, W. Methyl Formate as a Carbonylating Agent for the Catalytic Conversion of Phenol to Methyl Phenyl Carbonate. *Green Chem.* **2013**, 15 (5), 1146–1149.
- (83) Sues, P. E.; Demmans, K. Z.; Morris, R. H. Rational Development of Iron Catalysts for Asymmetric Transfer Hydrogenation. *Dalt. Trans.* **2014**, 43 (21), 7650–7667.
- (84) Peris, E.; Crabtree, R. H. Key Factors in Pincer Ligand Design. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47 (6), 1959–1968.
- (85) Gorbunov, D. N.; Semernina, V. A.; Terenina, M. V.; Kardasheva, Y. S.; Maksimov, A. L.; Karakhanov, E. A. Catalytic Decomposition of Methyl Formate in the Presence of Transition Metal Complexes, Phosphine Ligands and Water. *Pet. Chem.* **2019**, 59 (4), 412–419.
- (86) Espinosa-Jalapa, N. A.; Nerush, A.; Shimon, L. J. W.; Leitus, G.; Avram, L.; Ben-David, Y.; Milstein, D. Manganese-Catalyzed Hydrogenation of Esters to Alcohols. *Chem. - A Eur. J.* **2017**, 23 (25), 5934–5938.
- (87) Jayarathne, U.; Zhang, Y.; Hazari, N.; Bernskoetter, W. H. Selective Iron-Catalyzed Deaminative Hydrogenation of Amides. *Organometallics* **2017**, 36 (2), 409–416.
- (88) Leonard, J.; Lygo, B.; Procter, G. *Advanced Practical Organic Chemistry*; 2013.
- (89) Kern, R. J. Tetrahydrofuran Complexes of Transition Metal Chlorides. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1962**, 24 (9), 1105–1109.
- (90) Britovsek, G. J. P.; Bruce, M.; Gibson, V. C.; Kimberley, B. S.; Maddox, P. J.; Mastroianni, S.; McTavish, S. J.; Redshaw, C.; Solan, G. A.; Strömberg, S.; et al. Iron and Cobalt Ethylene Polymerization Catalysts Bearing 2,6- Bis(Imino)Pyridyl Ligands: Synthesis, Structures, and Polymerization Studies. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121 (38), 8728–8740.
- (91) Du, W.; Wu, P.; Wang, Q.; Yu, Z. Ruthenium(II) Complex Catalysts Bearing a Pyridyl-Based Benzimidazolyl–Benzotriazolyl Ligand for Transfer Hydrogenation of Ketones. *Organometallics* **2013**, 32 (10), 3083–3090.