



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**HIDROGENACIÓN CATALÍTICA DEL ÁCIDO
LEVULÍNICO EMPLEANDO LA ESPECIE
[Cu(NO₃)(PPh₃)₂] COMO PRECURSOR CATALÍTICO**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO**

**PRESENTA
EFRÉN DE JESÚS ROSALDO GODÍNEZ**

CDMX

AÑO 2021





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: DR. JOSÉ FEDERICO DEL RÍO PORTILLA
VOCAL: DR. JORGE MORGADO MORENO
SECRETARIO: DR. JUVENTINO JOSÉ GARCÍA ALEJANDRE
1° SUPLENTE: DRA. MARTHA VERÓNICA ESCÁRCEGA BOBADILLA
2° SUPLENTE: DR. MORALES MORALES DAVID

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

**LABORATORIO 304, EDIFICIO B, DEPARTAMENTO DE QUÍMICA INORGÁNICA Y NUCLEAR,
FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.**

ASESOR DEL TEMA:

DR. JUVENTINO JOSÉ GARCÍA ALEJANDRE

SUSTENTANTE:

EFRÉN DE JESÚS ROSALDO GODÍNEZ

Abreviaturas

¹H-RMN: Resonancia magnética nuclear de hidrógeno

³¹P{¹H}-RMN: Resonancia magnética nuclear de fósforo desacoplado de hidrógeno.

5-HMF: 5-(hidroximetil)-furfural

atm: atmósfera

C_n: molécula con n carbonos en su estructura

CG-EM: Cromatografía de gases acoplado a masas

DBPP: 3,5-bis(difenilfosfino)-pentano

dippe: 1,2-bis(diisopropilfosfino)etano

FDA: Food and Drug Administration

h: hora

ⁱ-Pr: grupo isopropilo

LA's: lactonas de angélica α y β .

M: metal

Me₂PhP: dimetilfenilfosfina

MeOH: metanol

min: minuto

MPa: megapascales

MTHF: 2-metiltetrahidrofurano

NP's: nanoparticulas

Ph: grupo fenilo

ppm: partes por millón

psi: (Pounds-force per square inch) libra fuerza por pulgada cuadrada

S/C: moles de sustrato entre moles de catalizador

T.A: temperatura ambiente

THF: tetrahidrofurano

TOF: (Turn Over Frequency) Frecuencia de recambio

TON: (Turn Over Number) Número de recambio

η : hapticidad

μ : ligante Puente

Índice

| | |
|---|----|
| 1. Introducción | 1 |
| 2. Antecedentes..... | 7 |
| 2.1. Ácido levulínico, importancia como un derivado de la biomasa | 7 |
| 2.2. Hidrogenación del ácido levulínico..... | 10 |
| 2.3. Hidrogenación catalítica para la obtención de γ -valerolactona..... | 12 |
| 2.3.1. Catalizadores heterogéneos | 12 |
| 2.3.2. Catalizadores homogéneos..... | 13 |
| 2.4. Hidrogenación con catalizadores homogéneos de cobre..... | 16 |
| 2.4.1. Catalizador de Stryker, $[(\text{Ph}_3\text{P})\text{CuH}]_6$ | 16 |
| 2.4.2. Hidrogenación asimétrica 1,2 de cetonas y aldehídos..... | 19 |
| 3. Objetivos..... | 22 |
| 4. Hipótesis | 24 |
| 5. Resultados y discusión. | 26 |
| 5.1. Síntesis y caracterización del precursor $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$ | 26 |
| 5.2. Hidrogenación catalítica del ácido levulínico..... | 30 |
| 5.2.1. Reactividad del ácido levulínico en atmósfera de hidrógeno en presencia de $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_3\text{NO}_3]$ y dippe..... | 30 |
| 5.2.2. Disminución de carga catalítica. | 34 |
| 5.2.3. Pruebas de caracterización de la reacción | 35 |
| 5.3. Propuesta de mecanismo de reacción..... | 42 |
| 6. Conclusiones | 47 |
| 7. Sección Experimental | 49 |
| 7.1. Consideraciones generales | 49 |
| 7.2. Equipos..... | 49 |

| | |
|---|----|
| 7.3. Síntesis y caracterización del precursor $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$ | 50 |
| 7.4. Procedimientos generales de la hidrogenación de ácido levulínico empleando $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$ y dippe. | 50 |
| 7.4.1. Reacción en THF o tolueno como disolvente | 51 |
| 7.4.2. Reacción en hexano como disolvente | 51 |
| 7.5. Reacciones de caracterización | 52 |
| 7.5.1. Prueba con gota de mercurio | 52 |
| 7.5.2. Prueba sin la especie $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$ o sin dippe | 52 |
| 7.5.3. Seguimiento de la reacción por $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN. | 52 |
| 7.5.4. Síntesis de la especie $[\text{Cu}(\text{dippe})\text{NO}_3]$ y su uso en la hidrogenación del ácido levulínico. | 53 |
| 7.5.5. Síntesis de la especie $[\text{Cu}(\text{LVA})(\text{PPh}_3)_2]$ y su uso en la hidrogenación del ácido levulínico. | 54 |
| 8. Anexos..... | 56 |
| 9. Referencias..... | 68 |

1. Introducción

1. Introducción

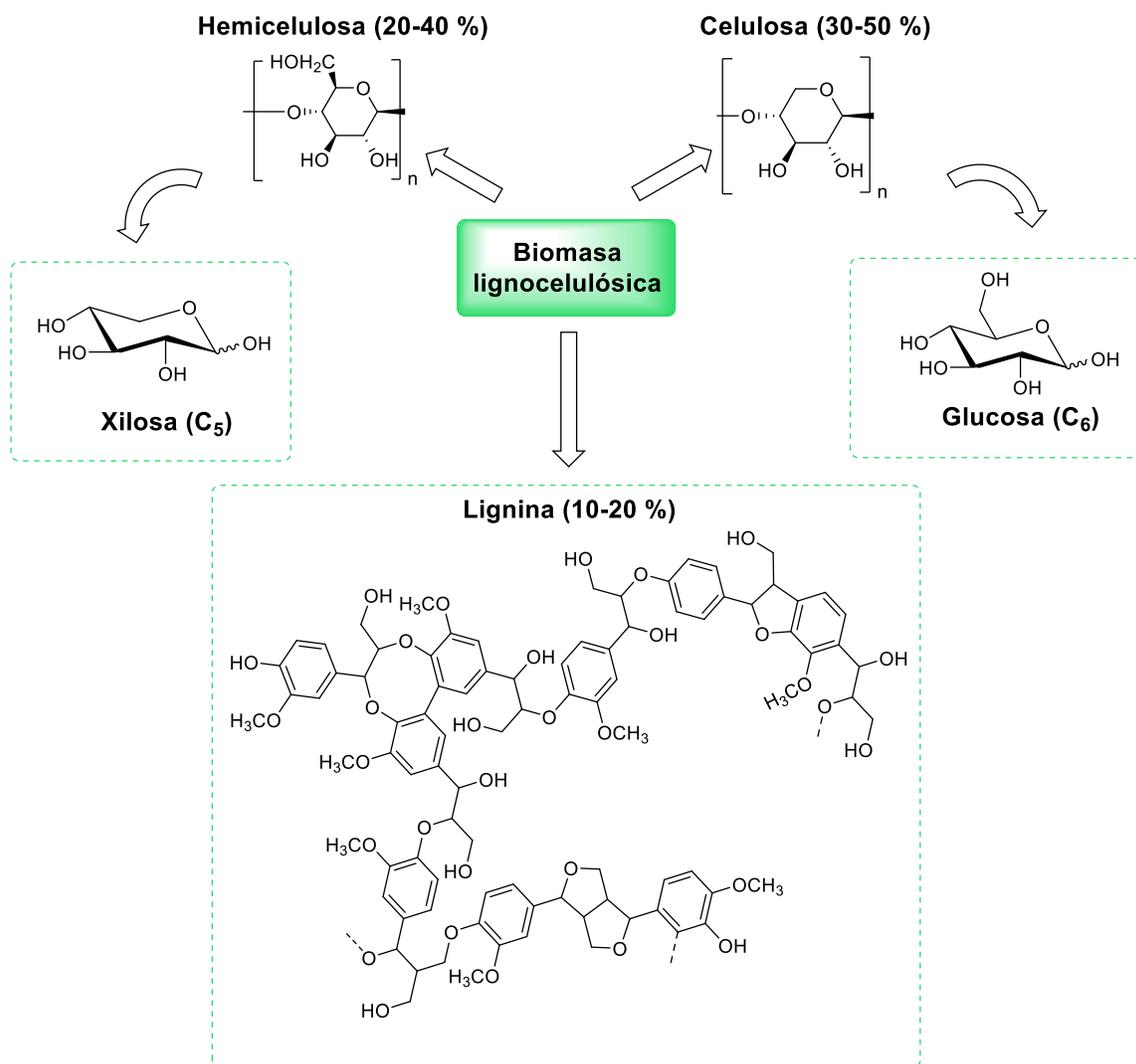
La sociedad moderna demanda una alta cantidad de energía y productos de consumo de la industria química, por ejemplo, combustibles de transporte, sustratos farmacéuticos, polímeros, aditivos de alimentos, agroquímicos, etc.

Desde mediados del siglo XVIII, las fuentes fósiles de carbono como el carbón mineral, petróleo (crudo) y gas natural se convirtieron en la fuente primaria de energía, así como de la obtención de productos químicos a base de carbono, el uso excesivo de estas fuentes fósiles para la obtención de energía y recursos trae consigo el aumento preocupante en las emisiones de CO₂ a la atmósfera, las cuales fueron de 34.17 gigatoneladas en 2019 globalmente y dónde México aportó el 1.3 % de éstas. ^[1,2]

La *biomasa* como un recurso globalmente accesible ha sido propuesta como una fuente de energía renovable y también para la obtención de compuestos hidrocarbonados de interés para la industria química, para lograr esto es necesario establecer procesos eficientes y robustos para la conversión de la biomasa en moléculas que sirvan como materias primas para la obtención de biocombustibles y productos químicos de valor agregado, sustituyendo así los obtenidos mediante fuentes fósiles.

La *biomasa* de origen vegetal proviene principalmente de subproductos agrícolas, forestales o agroindustriales como lo son residuos de cosecha (rastrajo de maíz, trigo, sorgo y cebada) o residuos de madera obtenida de los bosques; en lo que compete a México, en 2018 la Secretaría de Energía junto con la Comisión Federal de Electricidad elaboraron el Atlas Nacional de Biomasa (ANBIO) con el fin de poder ubicar geográficamente las principales fuentes generadoras de biomasa que pueden ser utilizadas con fines energéticos, reportando una capacidad de 278 millones de toneladas de biomasa. ^[3]

La biomasa vegetal está constituida principalmente de *biomasa lignocelulósica* que esta a su vez se compone de: (i) celulosa, que principalmente son monómeros de glucosa, (ii) hemicelulosa, un heteropolímero constituido mayoritariamente por xilosa y (iii) lignina, un polímero polifenólico presente en baja proporción (Esquema 1).; el porcentaje varía dependiendo de la fuente de la biomasa. [4,1]

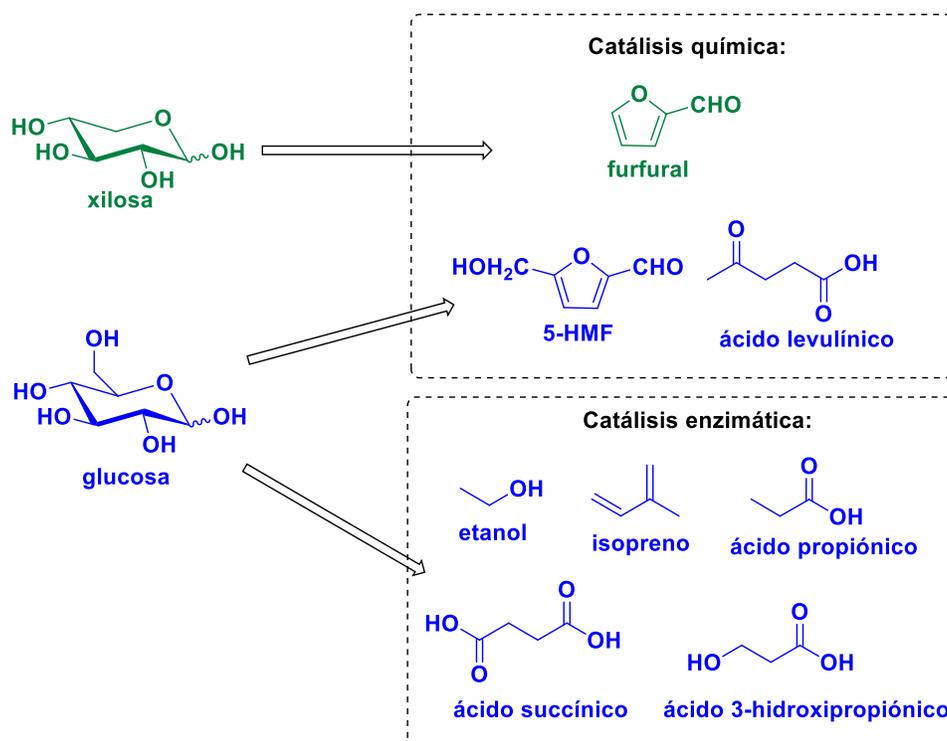


Esquema 1. Composición de la biomasa lignocelulósica

El concepto de *Biorrefinería*, que se refiere a la tecnología para la obtención de compuestos químicos de interés a partir de la biomasa, juega un papel importante para establecer procesos eficientes y escalables industrialmente que sirvan para obtener compuestos de utilidad a partir de esta fuente renovable.

El principal interés en la biomasa se centra en la celulosa y hemicelulosa, que pueden ser degradadas a sus correspondientes monómeros y posteriormente su transformación a moléculas de 6 carbonos o menos denominadas “*Plataformas Químicas Iniciales*” (IPC's) que han sido considerados como bloques de construcción para la obtención de productos químicos orgánicos y así sustituir a los obtenidos actualmente por fuentes fósiles (Esquema 2).

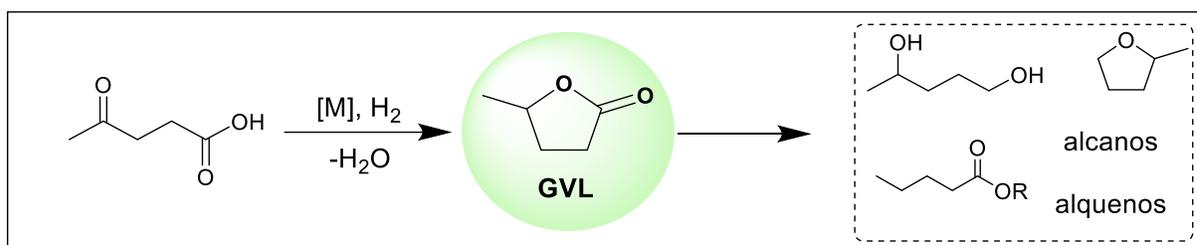
Para lograr esto es necesario el uso de catalizadores químicos (homogéneos y heterogéneos) o catálisis enzimática que permitan procesos eficientes para la obtención de estos bloques de construcción.



Esquema 2. Transformación de biomasa lignocelulósica a IPC's.

Entre las IPC's que pueden ser derivadas de la biomasa, el *ácido levulínico* es una plataforma química versátil, su funcionalidad de cetona tanto como de ácido carboxílico, le confiere alta reactividad como intermediario para la obtención de una amplia variedad de productos de valor agregado.

La hidrogenación catalítica del ácido levulínico produce la gamma-valerolactona (GVL), Esquema 3; la cual gracias a su estabilidad y baja toxicidad puede ser usada como disolvente, componente en combustibles o aditivo de alimentos (actualmente aprobado por la FDA), además es un precursor para la obtención de productos de valor agregado como lo son el 2-Metiltetrahidrofurano (MTHF), el 1,4-pentanodiol (1,4-PDO), los ésteres valéricos y cadenas de hidrocarburos saturados e insaturados. [5,6]



Esquema 3. Hidrogenación del ácido levulínico a GVL y su conversión.

Actualmente la producción de LVA a partir de biomasa ha sido escalado industrialmente, por lo cual el estudio de sistemas catalíticos eficientes para su transformación a productos de valor agregado es de gran importancia para cumplir el objetivo de disminuir el uso de las fuentes fósiles. [6,7]

La hidrogenación del LVA a GVL ha sido explorada principalmente con catalizadores de metales nobles como Ru, Ir, Pd y Pt; sin embargo, los metales de la primera serie de transición como *Cu*, *Fe* y *Ni* son preferidos sobre los metales nobles debido a su abundancia y sustentabilidad económica, además de ser más tolerables biológicamente, apegándose a las directrices de la química verde. [5,1]

En este trabajo de tesis se presenta el estudio de un sistema catalítico para la hidrogenación del ácido levulínico a GVL empleando el compuesto [Cu(NO₃)(PPh₃)₂] como precursor catalítico junto con la difosfina dippe(1,2-bis(diisopropilfosfino)etano) como ligante auxiliar.

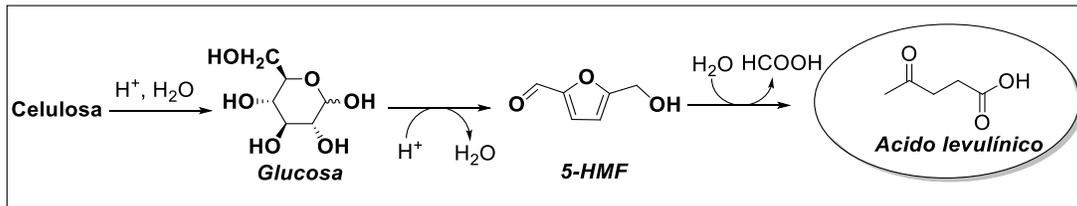
2. Antecedentes.

2. Antecedentes

2.1. Ácido levulínico, importancia como un derivado de la biomasa

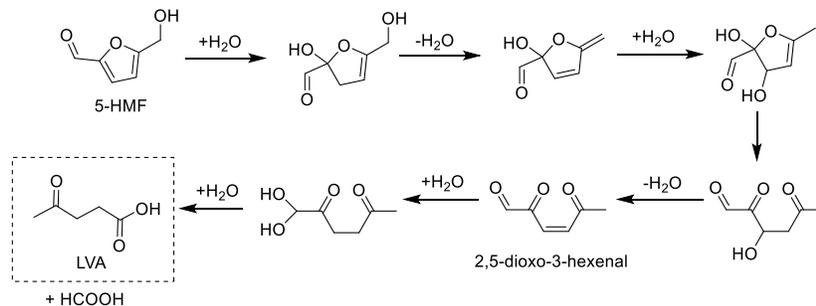
El ácido 4-oxopentanoico o comúnmente llamado *ácido levulínico* fue observado por primera vez en 1940 como un producto de la degradación de sacarosa en presencia de ácidos minerales y desde 1950 fue señalada como una molécula de 5 carbonos potencial para la producción de compuestos orgánicos de valor agregado.

A partir de la biomasa, el ácido levulínico es obtenido principalmente por la ruta de degradación de la celulosa a unidades de glucosa mediante catálisis ácida para obtener 5-hidroximetilfurfural (5-HMF), y posteriormente bajo condiciones adecuadas una reacción de rehidratación del 5-HMF para obtener ácido levulínico y ácido fórmico (Esquema 4).



Esquema 4. Obtención del ácido levulínico a partir de la degradación de celulosa.

El mecanismo de formación del ácido levulínico a partir de 5-HMF fue propuesto por Šunjić y colaboradores [8], teniendo como intermediario una especie tricarbónica:



Esquema 5. Mecanismo de formación de LVA a partir de 5-HMF.

En 2004, Werpy y Petersen del departamento de energía de Estados Unidos incluyeron al ácido levulínico entre las 12 plataformas químicas más importantes

que pueden ser obtenidas a partir de la biomasa y que poseen alta reactividad para ser transformadas a moléculas de interés, mismas que actualmente son obtenidas mediante fuentes fósiles.^[9]

Utilizando fuentes fósiles, el ácido levulínico se sintetiza partiendo de ácido maleico, obtenido en la refinación del petróleo, su escala de producción mediante esta vía limita su uso como aditivo alimentario o en perfumería; sin embargo, el obtenerlo por la biomasa permite su uso como materia prima en diferentes aplicaciones.

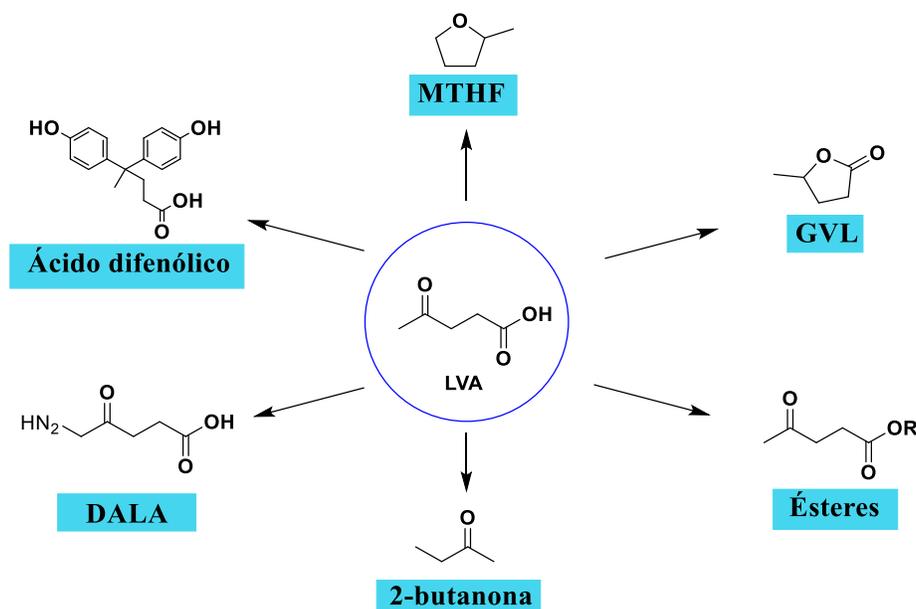
En la Tabla 1 se describen algunos de los procesos que han sido reportados para la producción de ácido levulínico, utilizando tanto catalizadores homogéneos como heterogéneos, partiendo de diferentes precursores de biomasa ^[10]:

| Precursor de biomasa | Catalizador | T (°C) | Rendimiento (%) |
|-----------------------------|---|---------|-----------------|
| Fructosa | 3.6-7.2% HCl | 95 | 81 |
| | Zeolita LZY | 140 | 43.2 |
| | Amberlite IR-120 | 25 | 23.5 |
| Glucosa | 5 % H ₂ SO ₄ | 170 | 81 |
| | [óxido de grafeno sulfonado (GO-SO ₃ H) | 200 | 50 |
| Almidón | 6 % H ₂ SO ₄ | 200 | 66.4 |
| Residuos de celulosa | 1-5% H ₂ SO ₄ | 210-230 | 70-80 |

Tabla 1. Producción de LVA usando catálisis homogénea y heterogénea

Desde 2015, la empresa *GF Biochemicals* inició la producción de LVA a partir de biomasa con capacidad de 10,000 toneladas por año empleando un proceso de hidrólisis ácida a altas presiones y temperaturas para obtener azúcares C₆, y posteriormente la obtención del ácido levulínico a través de un proceso de catálisis homogénea; además en 2020 formó una asociación con la empresa *Towell Engineering* para la producción de derivados del ácido levulínico con aplicación como disolventes biodegradables y plastificantes, esto la hace la primera IPC de la biomasa escalada industrialmente mediante el uso de catálisis química.^[11,12,13]

Algunos ejemplos de productos que pueden ser obtenidos a partir del ácido levulínico se muestran en el siguiente esquema:



Esquema 6. Productos más importantes derivados del ácido levulínico.

La gamma-valerolactona (GVL) y el metiltetrahydrofurano (MTHF) son productos de hidrogenación del LVA que tienen aplicación como disolventes y como componentes en combustibles, mientras que los ésteres del levulinato son empleados en fragancias, saborizantes y como plastificantes.

La descarboxilación del LVA produce la 2-butanona que es un disolvente industrial ampliamente utilizado, el ácido δ -aminolevulínico (DALA) es un herbicida sustentable, altamente selectivo y amigable con el medio ambiente, además estudios recientes han demostrado su actividad como insecticida y como un componente activo en la terapia fotodinámica en el tratamiento contra el cáncer.

[10]

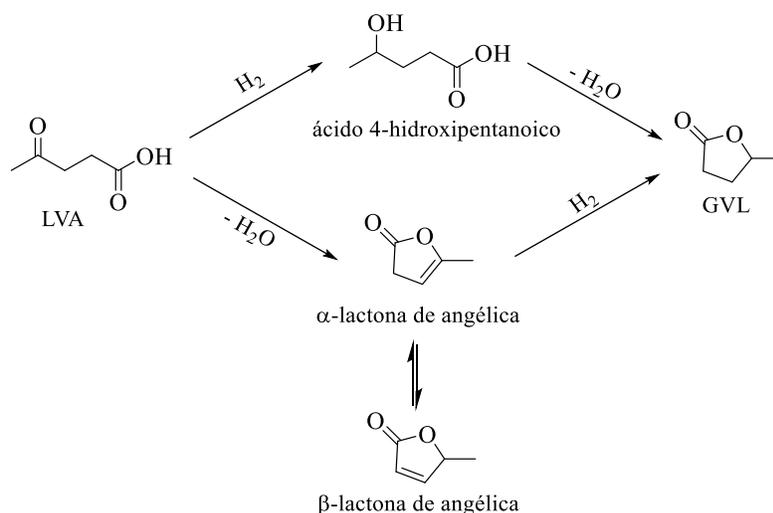
El ácido difenólico (DPA) es el producto de la condensación del ácido levulínico con el fenol, el cual tiene una estructura similar a la del bisfenol A (BPA) y, por lo tanto, es empleado como un sustituto en la producción de policarbonatos, resinas

epóxicas, entre otro tipo de polímeros de importancia en adhesivos, pinturas y lubricantes. [10,11]

2.2. Hidrogenación del ácido levulínico

La hidrogenación del LVA produce la γ -valerolactona (GVL) mediante dos rutas principales (Esquema 7), la primera por la hidrogenación del grupo carbonilo para la obtención del ácido 4-hidroxipentanoico (4-HPA) como intermediario y su posterior esterificación intramolecular para obtener la GVL, se ha reportado que esta ruta es la más favorecida a temperaturas menores a 150 °C por lo cual es la ruta principal en catálisis homogénea. [10,14]

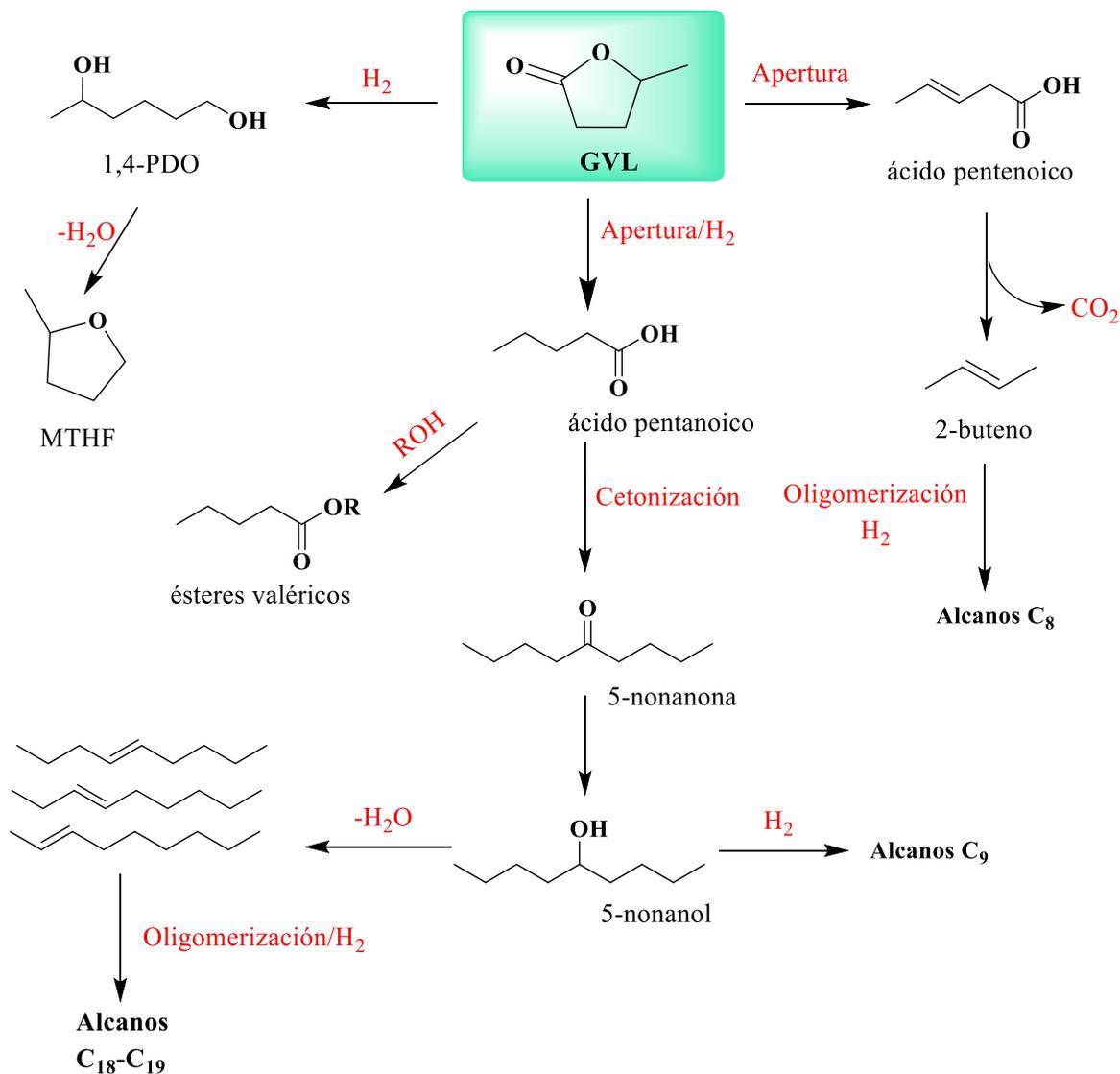
La segunda ruta para la obtención de GVL involucra como primer paso la pérdida de una molécula de H₂O por la esterificación intramolecular para dar como intermediarios las lactonas de angélica, siendo la α -lactona de angélica la más favorecida y en la cual ocurre posteriormente la hidrogenación del doble enlace C=C para producir la GVL, la ruta por este intermediario generalmente se obtiene a temperaturas elevadas (> 150 °C) y medio ácido. [14]



Esquema 7. Rutas de obtención de GVL a partir de LVA.

Adicionalmente a las aplicaciones antes mencionadas, la GVL también es un intermediario de alto valor agregado que puede ser transformado a diversos productos como se ilustra en el Esquema 8, la GVL tiene la ventaja de que puede

ser almacenada y transportada de forma segura gracias a su alto punto de ebullición, baja volatilidad y que no forma peróxidos explosivos en la presencia de aire. [15,10]



Esquema 8. Transformación de GVL a productos de alto valor agregado

Considerando las rutas de transformación presentadas en el Esquema 8, la GVL puede hidrogenarse para obtener 1,4-pentanodiol y 2-Metiltetrahidrofurano los cuales son utilizados como aditivos de combustibles.

La apertura del ciclo de la GVL lleva al ácido pentenoico, la posterior descarboxilación de éste produce el 2-buteno que es un precursor para la obtención de alcanos C₈.

Por otra parte, la apertura de la GVL junto con la hidrogenación produce el ácido pentanoico (o ácido valérico) que puede ser llevado ya sea, a sus ésteres valéricos o por medio de una reacción de cetonización obtener la 2-nonanona. A su vez, la 2-nonanona, puede ser hidrogenada a 2-nonanol, el cual puede ser sucesivamente hidrogenado para obtener alcanos C₉, o en su defecto una reacción de deshidratación para obtener alquenos C₉; la posterior oligomerización e hidrogenación de los alquenos C₉ permite la producción de alcanos de cadena más larga (C₁₈-C₁₉).

Tanto los ésteres valéricos como las cadenas de alcanos y alquenos que pueden ser obtenidos a partir de la GVL, encuentran su mayor aplicación en la producción de biocombustibles. ^[10]

2.3. Hidrogenación catalítica para la obtención de g-valerolactona.

Debido a la importancia de la GVL, diversos sistemas catalíticos tanto homogéneos como heterogéneos han sido desarrollados para la obtención de GVL a partir de la hidrogenación del ácido levulínico.

2.3.1. Catalizadores heterogéneos

Catalizadores heterogéneos, principalmente a base de Ru, han sido estudiados para la hidrogenación del LVA a GVL empleando H₂ o en algunos casos empleando hidrogenación por transferencia; por ejemplo con ácido fórmico como fuente de hidrógeno. Ejemplos selectos de sistemas heterogéneos reportados se describen en la Tabla 2.

Tabla 2. Catalizadores heterogéneos en la hidrogenación del LVA a GVL.

| Entrada | Catalizador | Condiciones | conversión | Ref |
|------------------|---|--|------------------------------------|------------|
| 1 | Ru/H- β (1 % m/m) | 200 °C, 580 psi, 10 h | 40.5 (dioxano) | [16] |
| 2 ^[a] | Ru-NP's (0.005 % m/m) | 130 °C en agua, metanol o THF | 99 (agua) 98 (THF) 41 (MeOH) | [17] |
| 3 | Ru/SiO ₂ (5 % m/m) | Bajo CO ₂ supercrítico, 1450-3000 psi 115 °C | 99 | [18] |
| 4 | Pd/SiO ₂ (7% m/m) | 6 h, 160 °C, 725 psi | 74.2 | [19] |
| 5 | Cu-ZrO ₂ (5 % m/m) | 5 h, 200 °C, 500 psi | 90 | [20] |
| 6 | Cu-Al ₂ O ₃ (5 % m/m) | 5 h, 200 °C, 500 psi | 86 | [20] |
| 7 | Ni/HZSM-5-50 (5 % m/m) | 210 °C, 2 h, 435 psi | 99 | [21] |
| 8 ^[b] | MgO/ZrO ₂ | 16 h, 150 °C, 300 psi (He) | 54 | [22] |

[a] Hidrogenación por transferencia usando ácido fórmico como fuente de hidrógeno,

[b] hidrogenación por transferencia usando 2-butanol como fuente de hidrógeno, H-b, HZSM-5-50: catalizadores a base de zeolitas, Ru-NP's: nanopartículas.

En comparación con los catalizadores basados en metales nobles, son relativamente pocos los sistemas que han sido reportados usando metales más abundantes y baratos. En la Tabla 2 se muestran los catalizadores bimetálicos Cu-ZrO₂ o Cu-Al₂O₃ (entradas 6 y 7) o el catalizador de MgO soportado en circonita (entrada 8).

Como se puede observar en la Tabla 2, la catálisis heterogénea requiere generalmente altas temperaturas y presiones. Sin embargo, la facilidad para recuperar el producto de interés y reciclar el catalizador, hacen generalmente a los sistemas de hidrogenación heterogéneos escalables industrialmente y económicos.

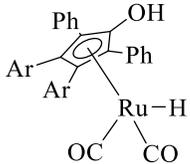
2.3.2. Catalizadores homogéneos

En catálisis homogénea, la separación del catalizador del producto es habitualmente más difícil que en la catálisis heterogénea, no obstante, altos rendimientos y selectividades son obtenidos por catalizadores homogéneos con menor cantidad de catalizador.

Además, las propiedades de los catalizadores homogéneos pueden ser modificadas con base en la estructura de los ligantes unidos al metal para tener una mayor reactividad o se pueden utilizar ligantes quirales para obtener un enantiómero en específico.

En la Tabla 3 se muestran algunos sistemas homogéneos que han sido empleados en la hidrogenación del LVA.

Tabla 3. Catalizadores homogéneos en la hidrogenación del LVA a GVL.

| Entrada | Catalizador/Aditivos | condiciones | S/C | TON | GVL [%] | Ref |
|-------------------|---|------------------------|-------|------|---------|------|
| 1 | [Ru(acac) ₃]PBU ₃ /NH ₄ PF ₆ | 135 °C, 1450 psi, 8 h | 1660 | 1660 | >99 | [23] |
| 2 | [Ru(acac) ₃]P ⁿ Oct ₃ /NH ₄ PF ₆ | 160 °C, 1450 psi, 18 h | 1000 | 1000 | 99 | [24] |
| 3 | [Ru(acac) ₃ /triphos | 160,1450 psi, 18 h | 1000 | 580 | 58 | [24] |
| 4 | [RuH ₂ (CO)(N-triphos)/p-TsOH | 150 °C, 943 psi, 25 h | 200 | 190 | 95 | [25] |
| 5 | [IrH ₃ (PNP ^t Bu)/base | 100 °C, 725 psi, 24 h | 10000 | 9800 | 98 | [26] |
| 6 | [Ir-Bipy-OMe] | 120 °C, 145 psi, 4 h | 1000 | 980 | 98 | [27] |
| 7 ^[a] | Catalizador de Shvo:  | 100 °C, 8h | 2400 | 2400 | >99 | [28] |
| 8 | RuCl ₃ /TPPTS | 90 °C, 45 bar, 1.33 h | 1000 | 1000 | >99 | [29] |
| 9 ^[a] | Fe(OTf) ₂ /Tetraphos | 140 °C, 24 h | 24 | 23.5 | 98 | [30] |
| 10 ^[a] | [Ni(COD)(dippe)] | 120 °C, 4 h | 25 | 25 | >99 | [31] |
| 11 | Ni(OAc) ₂ /Triphos | 150 °C, 440 psi, 20 h | 10000 | 9400 | 94 | [32] |
| 12 ^[a] | [Fe ₃ (CO) ₁₂]/ ImN | 180 °C, 15h | 25 | 23 | 92 | [33] |

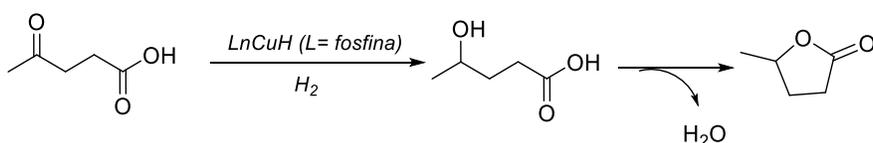
[a] Hidrogenación por transferencia usando ácido fórmico como fuente de hidrógeno, ImN: imidazol; Bipy: bipyridina; OTf: trifluorometanosulfonato; COD: 1,5-ciclooctadieno.

Como se observa en los sistemas reportados, la mayoría de los catalizadores homogéneos para la hidrogenación del ácido levulínico, están basados en metales de transición modificados con ligantes difosfinas, con altos rendimientos.

Los catalizadores de metales nobles, predominantemente Ru e Ir, han sido ampliamente estudiados, mientras que pocos son los sistemas homogéneos a base de metales de transición abundantes probablemente por su menor actividad y, por lo tanto, más baja actividad. Como se muestra en la Tabla 3, entrada 11 Deng, Fu, Zada et al en 2020 reportaron la hidrogenación de LVA empleando $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ y el ligante tridentado Triphos (Bis(difenilfosfinitil)-fenilfosfina) obteniendo un TON de 9400, siendo incluso más elevado que algunos sistemas reportados con Ru e Ir.

Tanto la mayoría de los metales nobles como el níquel son conocidos por su alta toxicidad, por lo cual su uso en la industria farmacéutica, agrícola, cosmética y de alimentos está estrictamente regulada y deben ser removidos por completo de los productos finales.^[35]

Debido a lo anterior, el uso de metales baja toxicidad como lo son el cobre y el hierro se prefieren en las reacciones de hidrogenación, hasta la fecha no ha sido informado ningún catalizador homogéneo de cobre para la hidrogenación del LVA y por lo cual resulta de interés para este trabajo el estudio de la hidrogenación del LVA con catalizadores de cobre. Considerando que se han reportado catalizadores de Cu con ligantes difosfina e H_2 como agente reductor para la hidrogenación de aldehídos y cetonas, se podría desarrollar un sistema de hidrogenación mediado por hidruros de cobre para la obtención de GVL a partir de LVA.

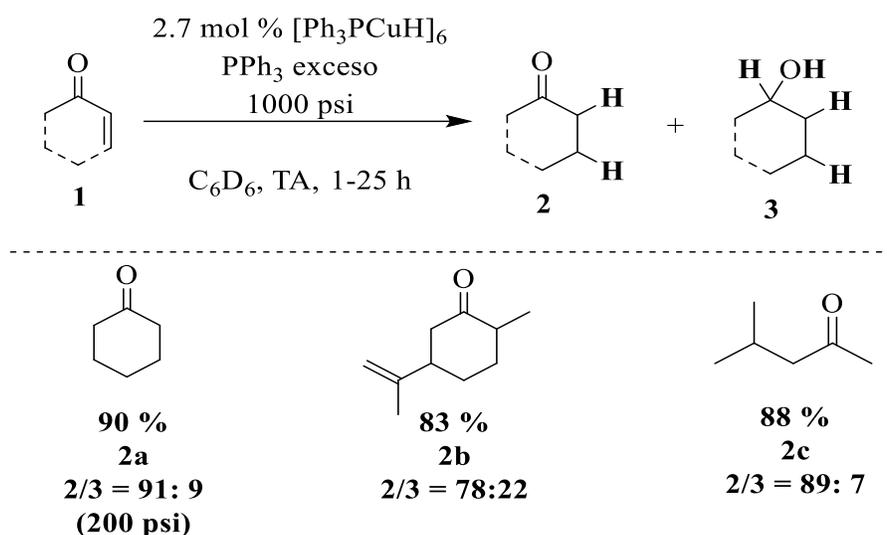


Esquema 9. Hidrogenación del LVA mediada por hidruros de cobre.

2.4. Hidrogenación con catalizadores homogéneos de cobre.

2.4.1. Catalizador de Stryker, $[(\text{Ph}_3\text{P})\text{CuH}]_6$

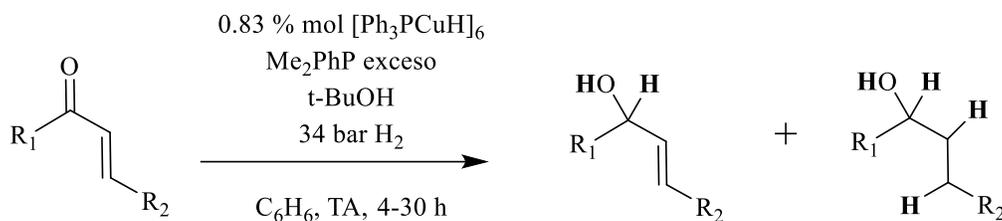
En 1989 Stryker et al informaron el primer catalizador homogéneo de cobre para la hidrogenación de cetonas α,β -insaturadas empleando el complejo $[(\text{Ph}_3\text{P})\text{CuH}]_6$ e hidrógeno molecular, obteniendo el producto de reducción conjugada (reducción 1,4) o la reducción hasta el alcohol saturado (reducción 1,4 y 1,2) dependiendo de las condiciones de reacción, dobles enlaces aislados no son hidrogenados incluso en condiciones elevadas de presión, Esquema 10.



Esquema 10. Hidrogenación de cetonas α,β -insaturadas catalizada con $[(\text{Ph}_3\text{P})\text{CuH}]_6$

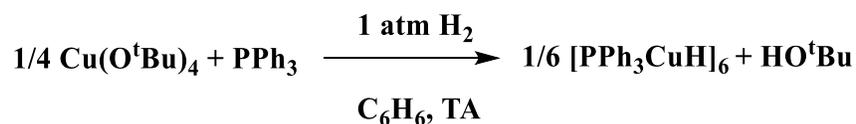
Para el caso de la ciclohexona se requiere una presión de H_2 de 200 psi para obtener un rendimiento de 90 % mayoritariamente selectivo a la reducción conjugada 1,4; sin embargo, para los otros sustratos es necesario una presión de 1000 psi para obtener rendimientos de 83 y 88 %, respectivamente. En todas estas pruebas se utiliza una carga de 2.7 % mol y se requiere un exceso de PPh_3 para que el sistema sea homogéneo.^[36]

Posteriormente en el año 2000, Stryker y colaboradores probaron la misma especie catalítica $[(\text{Ph}_3\text{P})\text{CuH}]_6$ pero utilizando Me_2PhP como ligante auxiliar y *tert*-butanol como aditivo en la hidrogenación de cetonas y aldehídos α,β -insaturados mostrando mayor selectividad a la reducción 1,2 del grupo carbonilo para obtener los correspondientes alcoholes alílicos a presiones más bajas.

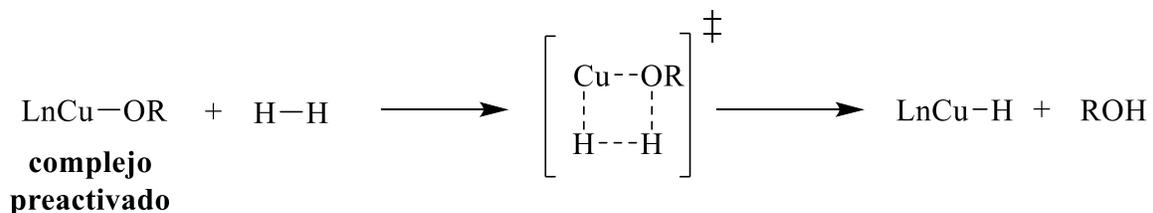


Esquema 11. Hidrogenación de cetonas y aldehídos α,β -insaturados catalizada con Me_2PhP .

El complejo $[(\text{Ph}_3\text{P})\text{CuH}]_6$ puede ser sintetizado a partir de $(\text{CuO}^t\text{Bu})_4$ y un exceso de PPh_3 bajo 1 atm de H_2 para lo cual se propone la activación del H_2 por medio de una ruptura heterolítica para generar el hidruro hexamérico y *tert*-butanol.



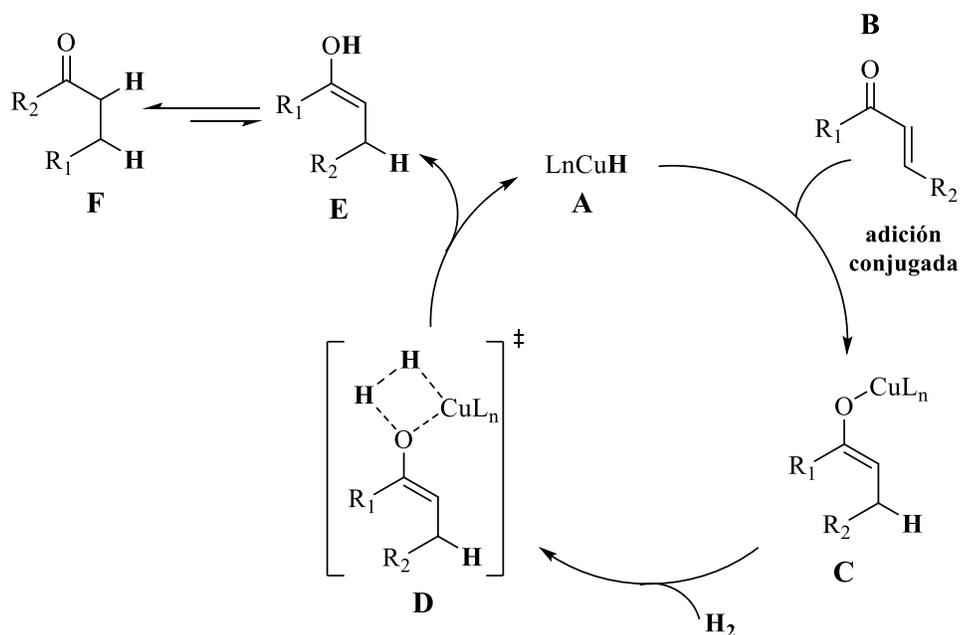
El mecanismo general propuesto para la formación de hidruros de cobre menciona que complejos de cobre que preferentemente contengan enlaces Cu-O, permiten la ruptura heterolítica del H_2 para generar el hidruro mediante un mecanismo denominado “metátesis de enlace σ ”, Esquema 12.



Esquema 12. Mecanismo de la formación de hidruros de cobre

El complejo preactivado debe ser capaz de superar la energía de enlace H-H de (104 kJ/mol) para obtener el hidruro de cobre (I).

Una vez que se obtiene el hidruro, el mecanismo propuesto para la hidrogenación de los compuestos carbonílicos α,β -insaturados con H_2 se presenta en el siguiente esquema:



Esquema 13. Mecanismo de hidrogenación de compuestos carbonílicos α,β -insaturados.

La adición 1,4 del hidruro de cobre **A** y el compuesto α,β -insaturado **B** da como intermediario la especie $Cu-O$ -enolato **C**, el cual promueve la activación del H_2 generando el estado de transición **D** y posteriormente, la ruptura heterolítica del H_2 , también denominada "metátesis de enlace σ " regenerando el hidruro de cobre catalíticamente activo y protonando el enolato que se tautomeriza para obtener **F**, la especie carbonílica no conjugada, ya sea el aldehído o la cetona.

Para el caso de los resultados obtenidos por Stryker et al la reacción con $[(Ph_3P)CuH]_6$ y Me_2PhP , donde está favorecida la hidrogenación 1,2 del grupo carbonilo, puede seguir un mecanismo similar proponiendo la inserción 1,2 del hidruro para general el intermediario $Cu-O-R$ con el doble enlace no conjugado.^[37]

La estructura del complejo $[(\text{Ph}_3\text{P})\text{CuH}]_6$ se muestra en la Figura 1, en la cual se puede observar que los átomos de cobre se encuentran enlazados formando un cúmulo octaédrico cada uno con un ligante PPh_3 , mientras que los hidruros se encuentran enlazados cada uno a 3 átomos de cobre (modo de coordinación $\mu_3\text{-H}$).^[38] Stryker y colaboradores postularon que dicho compuesto podría ser estable para ser la especie catalíticamente activa en la hidrogenación, por lo cual, propusieron que el hidruro activo fuese una especie $[(\text{Ph}_3\text{P})\text{CuH}]_n$ donde n podía ser ≤ 5 .

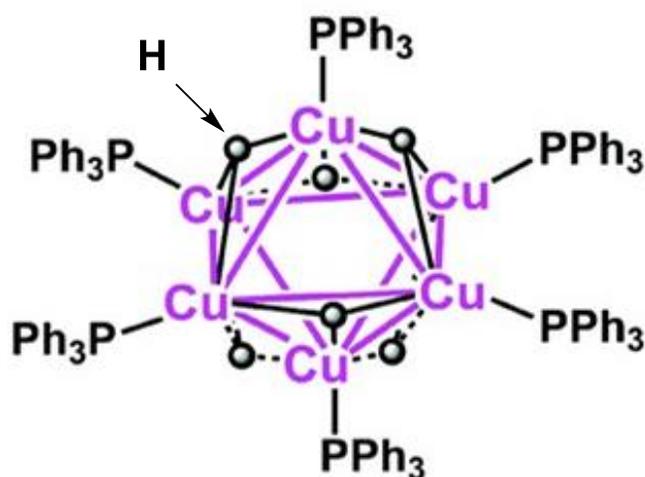
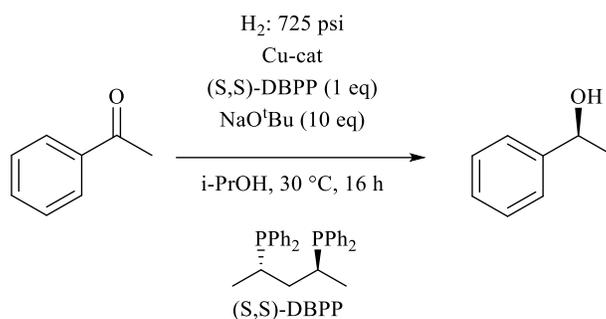


Figura 1. Estructura del catalizador de Stryker (Complejo de Osborn)

2.4.2. Hidrogenación asimétrica 1,2 de cetonas y aldehídos

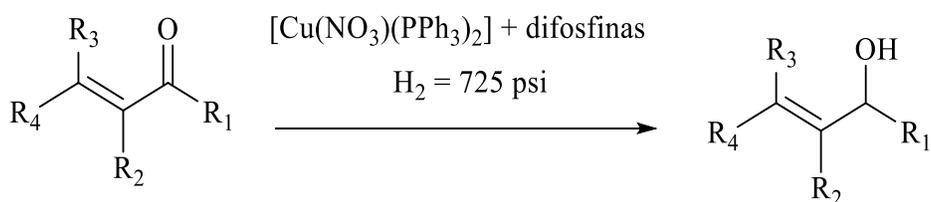
En 2007 Shimizu y colaboradores informaron la hidrogenación selectiva de arilcetonas, utilizando los precursor catalíticos $[\text{Cu}(\text{NO}_3)(\text{PPh}_3)_2]$ y $[\text{Cu}(\text{NO}_3)(\text{P}((3,5\text{-dimetilbencil})_3)_2)]$ junto con el ligante (S,S)-DBPP. Para el caso de la acetofenona se obtuvieron conversiones $>99\%$ y enantioselectividades moderadas (47 y 56 % respectivamente), la mayor eficiencia catalítica se obtuvo con 0.1 % mol de $[\text{Cu}(\text{NO}_3)(\text{PPh}_3)_2]$ (TON = 1000).



Esquema 13. Hidrogenación de acetofenona con catalizadores de Cu.

Debido a la eficiencia de hidrogenación 1,2 de arilcetonas, en 2009 el complejo $[\text{Cu}(\text{NO}_3)(\text{PPh}_3)_2]$, con diferentes ligantes difosfina, se usó en la hidrogenación de aldehídos y cetonas α,β -insaturados.

A diferencia de la especie $[(\text{Ph}_3\text{P})\text{CuH}]_6$ que favorecía la hidrogenación mediante la adición conjugada, el complejo $[\text{Cu}(\text{NO}_3)(\text{PPh}_3)_2]$ junto con diferentes ligantes difosfina favorece la hidrogenación 1,2 del grupo carbonilo para generar los correspondientes alcoholes alílicos.^[38]



Esquema 14. Hidrogenación 1,2 de aldehídos y cetonas α,β -insaturadas.

3. Objetivos

3. Objetivos

Objetivo general:

- Desarrollar un sistema catalítico homogéneo para la hidrogenación catalítica del ácido levulínico empleando la especie de $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$ como precursor catalítico y ligantes difosfina.

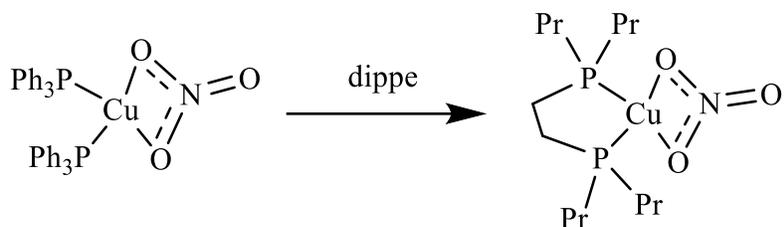
Objetivos específicos:

- Sintetizar y caracterizar el complejo $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$.
- Probar la eficiencia de la especie $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$ con el ligante $i\text{Pr}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{P}i\text{Pr}_2$ (dippe) en la hidrogenación del ácido levulínico empleando hidrógeno molecular como agente reductor.
- Elucidación de la estructura del hidruro de cobre catalíticamente activo, así como un mecanismo de reacción plausible.

4. Hipótesis

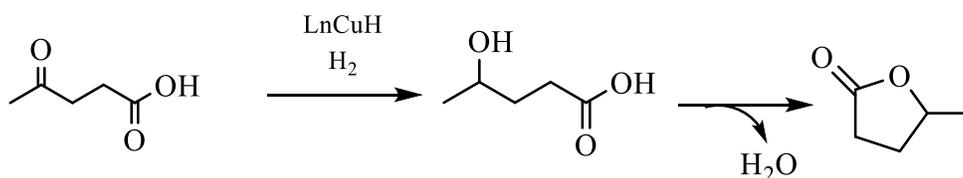
4. Hipótesis

Mediante el uso de $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$ como precursor catalítico con el ligante $i\text{Pr}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{PPr}_2$ (1,2-bis(diisopropilfosfino)etano), se favorecerá la formación del complejo $[\text{Cu}(\text{dippe})\text{NO}_3]$ ya que la dippe es una fosfina quelato y más donadora σ que la PPh_3 .



Esquema 15. Propuesta para la formación de la especie $[\text{Cu}(\text{dippe})\text{NO}_3]$

Una vez formada la especie $[\text{Cu}(\text{dippe})\text{NO}_3]$ con presión de H_2 se formará “*in situ*” un hidruro de cobre catalíticamente activo; el cual, permitirá la hidrogenación 1,2 del grupo carbonilo del ácido levulínico (LVA) y su posterior deshidratación para obtener la gamma-valerolactona (GVL).



Esquema 16. Propuesta para la formación de la especie $[\text{Cu}(\text{dippe})\text{NO}_3]$

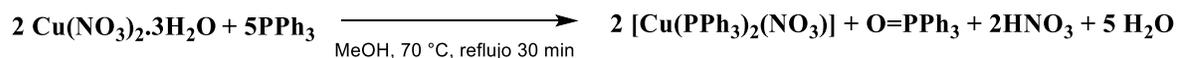
5. Resultados y Discusión.

5. Resultados y discusión.

5.1. Síntesis y caracterización del precursor [Cu(PPh₃)₂NO₃]

La síntesis del bis(trifenilfosfin)nitrate de cobre (I) se llevó a cabo de acuerdo con la síntesis propuesta por Glysling *et al* [39] Partiendo de la sal de cobre (II) Cu(NO₃)₂·3H₂O y PPh₃ empleando metanol como disolvente a 70°C, el procedimiento se encuentra descrito en detalle en la sección experimental 7.3.

La reacción para la obtención de la especie [Cu(PPh₃)₂NO₃] que conlleva la reducción del cobre de Cu(II) a Cu(I) señalada por Glysling y colaboradores se presenta en el Esquema 17, donde se indica que la trifenilfosfina PPh₃ además de ligante funciona como el agente reductor del cobre formando el óxido de la trifenilfosfina como subproducto.



Esquema 17. Reacción de la síntesis del precursor catalítico propuesta por Glysling *et al*.

Considerando que el MeOH se encuentra como disolvente también se podría proponer como el agente reductor del cobre para formar el formaldehído como subproducto:



Esquema 18. Propuesta de formación del precursor catalítico con el metanol como agente reductor.

Una vez realizada la síntesis de la especie [Cu(PPh₃)₂NO₃] como se indica en el procedimiento experimental 7.3., se obtuvo un sólido blanco grisáceo (denominado en lo sucesivo como compuesto **a**) con un punto de fusión de 236-238 °C contra

un punto de fusión reportado de 237 °C en la literatura^[40], obteniendo un rendimiento máximo del 85 %.

El estudio cristalográfico de rayos X del compuesto $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$ reportado ^[40 b] indica que es un compuesto tetraédrico donde el nitrato está bidentado por los átomos de oxígeno al átomo de cobre.

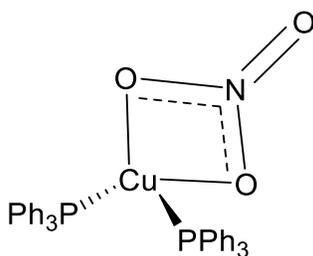
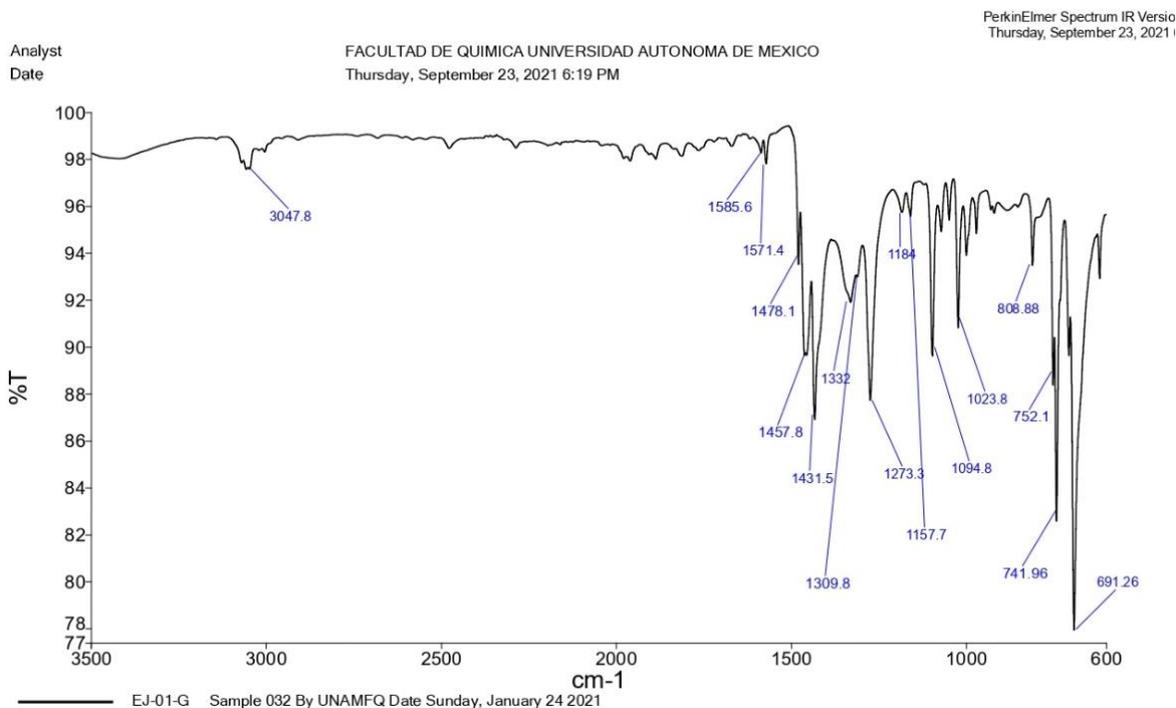


Figura 1. Estructura del compuesto $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$

El espectro infrarrojo (IR) reportado ^[40 b] del compuesto $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$ indica que la coordinación del nitrato con el cobre muestra dos bandas en 1470 y 1280 cm^{-1} asignadas a la vibración simétrica y antisimétrica de los enlaces en el grupo NO_3^- con una separación entre ellas cercana a 200 cm^{-1} , esta separación confirma la coordinación del nitrato de forma bidentada.

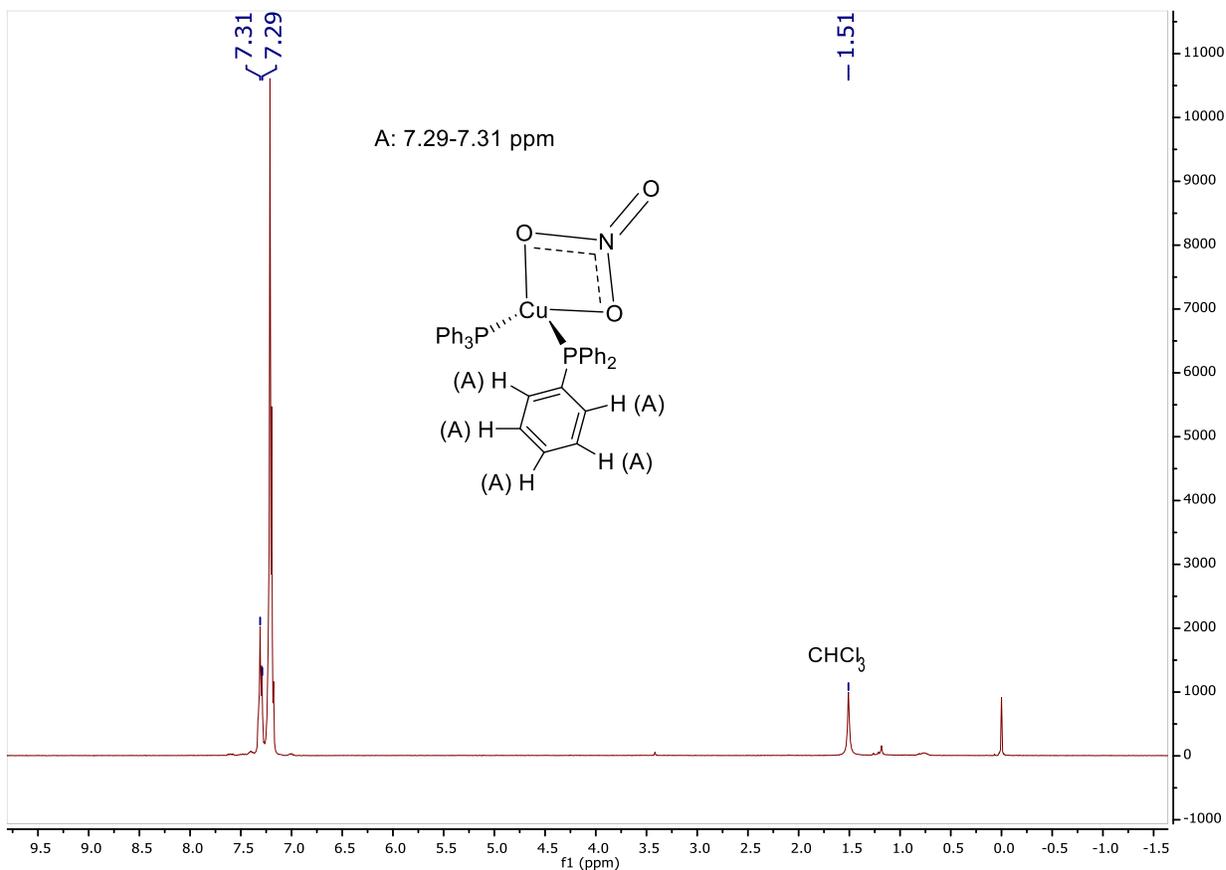
Además, el ángulo P-Cu-P reportado para la especie $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$ es de 132 ° y evita la coordinación de otro ligante PPh_3 a menos que el NO_3^- sea monodentado, por lo tanto en el complejo con tres ligandos PPh_3 , $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_3\text{NO}_3]$ el nitrato es monodentado y se puede confirmar con dos señales en 1420 y 1300 cm^{-1} con separación de 120 cm^{-1} en su espectro IR. ^[40 b]

Se determinó el espectro IR del compuesto **a** sintetizado (ver Espectro 1) en el cual se observan dos señales en 1478 y 1273 cm^{-1} con separación de 204 cm^{-1} coincidiendo con lo reportado para la especie $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$, por lo cual se puede confirmar la coordinación bidentada por parte del nitrato en la especie obtenida.



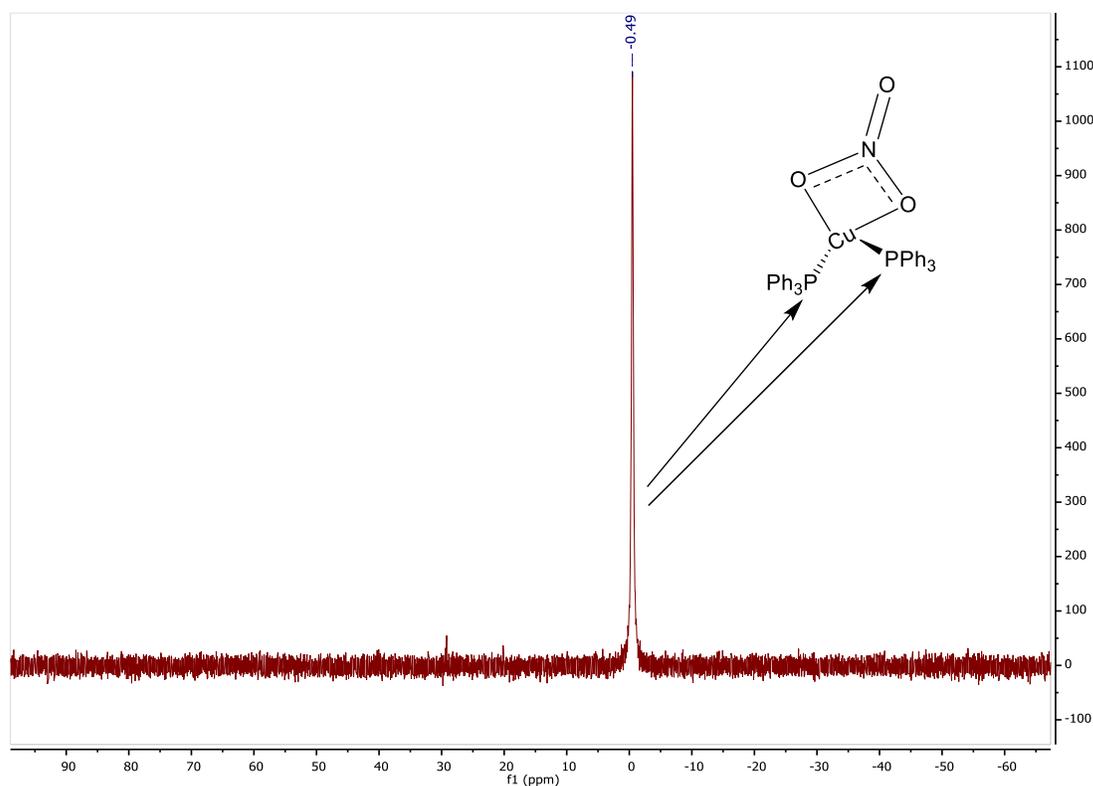
Espectro 1. Espectro de IR obtenido para el compuesto a.

Adicionalmente, el compuesto obtenido se caracterizó por ¹H-RMN (CDCl₃, a TA) y ³¹P{¹H}-RMN (CDCl₃, TA). En el espectro de ¹H-RMN (Espectro 2) no se observa un desplazamiento significativo que indique la coordinación de la PPh₃ con el Cu, ya que las señales características de la PPh₃ libre reportadas ^[41] se encuentran en 7.08-7.88 ppm, mientras que en el espectro obtenido las señales se observan en desplazamientos 7.29-7.31 ppm. Se debe considerar que la coordinación se lleva a cabo por el átomo de P y, por consiguiente, en este caso el espectro de ³¹P{¹H}-RMN da más información acerca de la coordinación del átomo de P de la PPh₃ con el metal.



Espectro 2. Espectro ¹H-RMN obtenido para el compuesto [Cu(PPh₃)₂NO₃].

En el espectro obtenido de ³¹P{¹H}-RMN (Espectro 3), se observa una señal en -0.49 ppm, la cual es diferente a la señal del ligante libre PPh₃ (δ=-5.0 ppm) [42], por lo tanto, se puede comprobar la coordinación del fósforo de la trifenilfosfina al cobre, en el cual los fósforos presentes en las dos fosfinas coordinadas se pueden considerar equivalentes. El desplazamiento, relativamente corto, de aproximadamente 4.5 ppm al coordinarse la PPh₃ se puede atribuir al efecto donador del nitrato coordinado.



Espectro 3. Espectro de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN obtenido para el compuesto $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$.

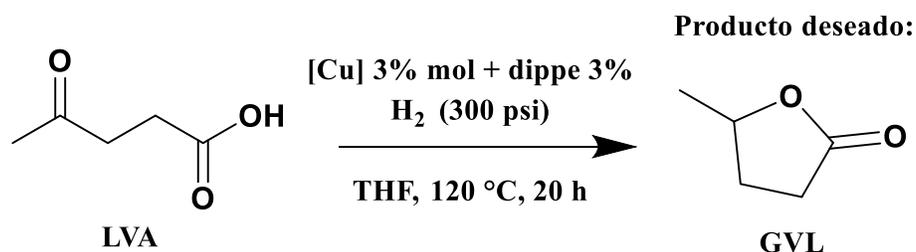
5.2. Hidrogenación catalítica del ácido levulínico.

5.2.1. Reactividad del ácido levulínico en atmósfera de hidrógeno en presencia de $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$ y dippe.

Con el objetivo de evaluar la reactividad del complejo **a** sintetizado y caracterizado previamente en la reacción de hidrogenación del ácido levulínico para la obtención de la GVL, se partió utilizando una carga catalítica de 3% mol de $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$ y 3% de dippe, presurizando a 300 psi de H_2 con la finalidad de que la reacción se lleve a cabo en condiciones más suaves que los sistemas de hidrogenación con catalizadores de Cu reportados a la fecha, los cuales se efectúan a presiones mayores a 500 psi.

Las condiciones de reacción inicialmente planteadas se muestran en el Esquema 19, se decidió emplear THF como disolvente ya que permite solubilizar al ácido

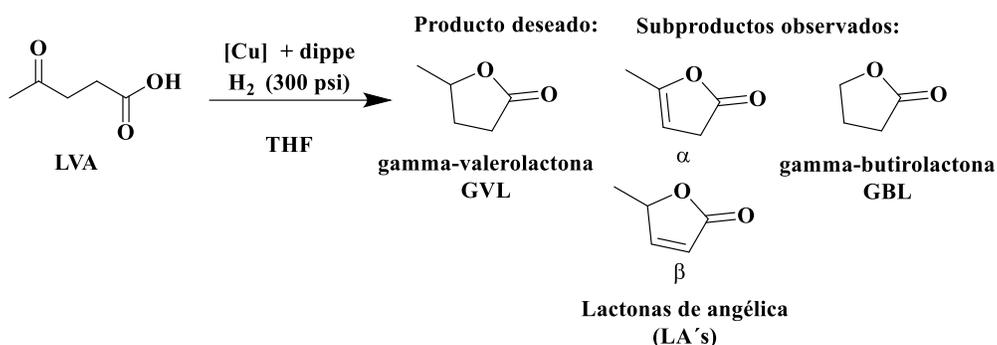
levulínico y es un disolvente que no interfiere en el proceso de hidrogenación, las reacciones se realizaron en un reactor de acero inoxidable debido al uso de hidrógeno presurizado, como se indica en la sección experimental.



Esquema 19. Condiciones iniciales de la reacción de hidrogenación del LVA.

En la Tabla 4, se muestran los resultados obtenidos al utilizar THF como disolvente, en la entrada 1 con las condiciones iniciales planteadas y en las entradas próximas a diferentes condiciones con el objetivo de optimizar el rendimiento a GVL.

Tabla 4. Hidrogenación del LVA en diferentes condiciones de reacción.



| Entrada | [Cu] (%mol) | dippe (% mol) | condiciones | GVL (%) | LA's (%) | GBL (%) | Conversión total (%) |
|---------|----------------|------------------|--------------|------------|-------------|------------|----------------------------|
| 1 | 3 | 3 | 120 °C, 20 h | 1 | 4 | 2 | 7 |
| 2 | 5 | 5 | 120 °C, 20 h | 3 | 5 | 4 | 12.0 |
| 3 | 5 | 5 | 140 °C, 20 h | 12 | 28 | nd | 40 |
| 4 | 5 | 5 | 140 °C, 48 h | 14 | 24 | nd | 38 |
| 5 | 5 | 5 | 160 °C, 20 h | 7 | 81 | 11 | 99 |

H₂=300 psi (2 MPa); [Cu]: [Cu(PPh₃)₂NO₃]; dippe: *i*Pr₂P(CH₂)₂P*i*Pr₂, nd: no detectado, rendimientos determinados por CG-EM.

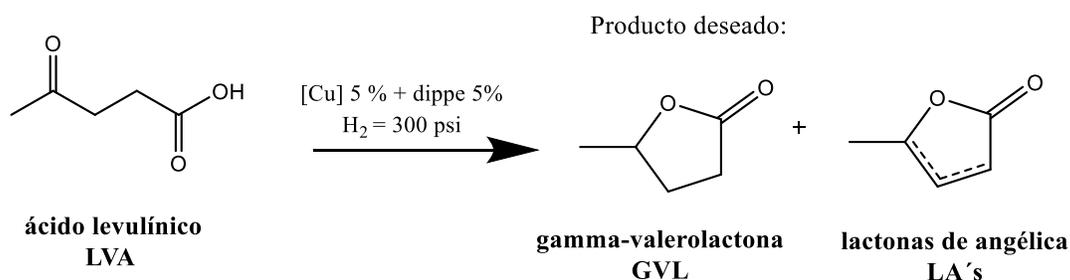
Como se observa en la entrada 1 (Tabla 4), las condiciones iniciales planteadas no fueron adecuadas para la obtención de la GVL, solo se obtuvo 1% de conversión a GVL, mientras que también se observan las lactonas de angélica como subproductos de la deshidratación del LVA. Además, se observa una conversión de 2% a gamma-butirolactona (GBL), la cual se considera como un producto de la oxidación del disolvente empleado (THF).

Se decidió mejorar las condiciones de reacción aumentando la carga catalítica, el tiempo de reacción o la temperatura para evitar emplear presiones de hidrógeno más elevadas. Sin embargo, los rendimientos a GVL permanecieron bajos. En la entrada 3 (Tabla 4) se obtuvo una conversión del 12 % a GVL, empleando una temperatura de 140 °C durante 24 h y como se observa en la entrada 4 al aumentar el tiempo a 48 horas, solo se obtuvo un rendimiento ligeramente mayor de GVL (14%), siendo este el rendimiento más alto obtenido al emplear THF como disolvente.

Al aumentar la temperatura de la reacción a 160 °C, entrada 5 (Tabla 4), se favorece la formación de las lactonas de angélica (81 %) que son los productos de esterificación intramolecular del LVA, este resultado coincide con lo reportado en la bibliografía donde se indica que estos intermediarios se favorecen a temperaturas mayores a 150 °C, mientras que solamente un 7% de conversión pertenece a GVL que es el producto de hidrogenación deseado.

Debido a los rendimientos obtenidos, aún con condiciones optimizadas, empleando THF como disolvente, se planteó que el THF podría estar inhibiendo la reactividad del precursor catalítico debido a que es un disolvente coordinante y se decidió probar en disolventes menos coordinantes que el THF, como lo son el tolueno y hexano, los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Hidrogenación del LVA en disolventes no coordinantes.



| Entrada | condiciones | GVL (%) | LA's (%) | Conversión total (%) |
|---------|-----------------------|---------|----------|----------------------|
| 1 | 140 °C, 20 h, tolueno | 13 | nd | 13 |
| 2 | 140 °C, 20 h, hexano | 88 | 12 | >99 |
| 3 | 120 °C, 20 h, hexano | 90 | 10 | >99 |
| 4 | 100 °C, 20 h, hexano | 7 | 19% | 26 |
| 5 | 120 °C, 24 h, hexano | 95 | 5 | >99 |

H₂=300 psi (2 MPa); [Cu]: [Cu(PPh₃)₂NO₃]; dippe: ⁱPr₂P(CH₂)₂PⁱPr₂, nd: no detectado, rendimientos determinados por CG-EM.

En las entradas **1** y **2** (Tabla 5) se observa que se parte de un tiempo de reacción de 20 horas tanto en tolueno como en hexano, usando condiciones similares a las de THF, no ocurrió una mejora significativa en el caso de tolueno como disolvente (entrada **1**), obteniéndose un rendimiento del 13% a GVL; mientras que en hexano (entrada **2**) se obtuvo un rendimiento del 88 % a GVL. Considerando los resultados obtenidos en hexano, se decidió continuar optimizando la reacción en este disolvente.

Al disminuir la temperatura de reacción a 120 °C en hexano se obtuvo un rendimiento similar al obtenido a 140 °C (entrada **3**), mientras que al disminuir la temperatura a 100 °C el rendimiento cae abruptamente (entrada **4**).

Posteriormente se aumentó el tiempo de reacción a 24 horas a 120 °C como se observa en los resultados de la entrada **5**, obteniendo un aumento de la conversión a GVL al 95 % y un 5 % de las lactonas de angélica.

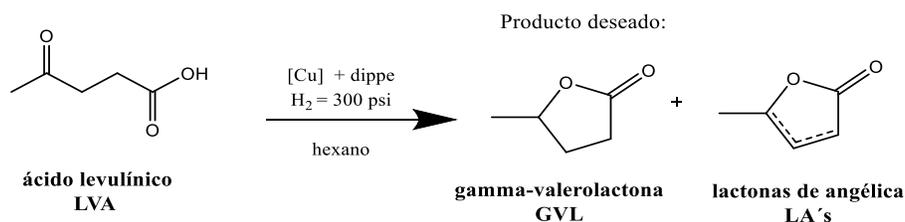
Como indicadores de la eficiencia del sistema catalítico, se calcularon el TON (Turn Over Number) y el TOF (Turn Over Frecuency) mediante las ecuaciones 1 y 2 mostradas a continuación, para la entrada 5 de la Tabla 5 que son las condiciones donde se logró el mejor rendimiento, obteniendo un TON=19 y un TOF: 0.8 h⁻¹

| | |
|---|---|
| $\text{TON} = n_{\text{sust}} / n_{\text{cat}}$ <p>donde:</p> <p>n_{sust}: cantidad de sustancia de sustrato</p> <p>n_{cat}: cantidad de sustancia del catalizador</p> <p style="text-align: center;">Ecuación 1. Determinación de TON</p> | $\text{TOF} = \text{TON} / \text{tiempo}$ <p>donde:</p> <p>t = tiempo, generalmente en horas.</p> <p style="text-align: center;">Ecuación 2. Determinación de TOF</p> |
|---|---|

5.2.2. Disminución de carga catalítica.

Una vez obtenidas las condiciones óptimas de presión, temperatura y tiempo de reacción empleando hexano como disolvente se decidió disminuir la carga catalítica para determinar si la eficiencia catalítica del sistema podría ser mayor a la obtenida anteriormente (TON=19, TOF: 0.8 h⁻¹). Los resultados obtenidos a menores cargas catalíticas se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6. Hidrogenación del LVA en hexano a diferentes cargas catalíticas.



| Entrada | [Cu] (% mol) | dippe (% mol) | Condiciones | GVL (%) | LA's (%) | Conversión (%) | TON | TOF (h ⁻¹) |
|---------|-----------------|------------------|--------------|------------|-------------|-------------------|------|---------------------------|
| 1 | 3 | 3 | 120 °C, 24 h | 98 | 2 | >99 | 32.7 | 1.4 |
| 2 | 1 | 1 | 120 °C, 24 h | >99 | Nd | >99 | 100 | 4.2 |
| 3 | 0.5 | 0.5 | 120 °C, 24 h | >99 | Nd | >99 | 200 | 8.3 |
| 4 | 0.25 | 0.25 | 120 °C, 24 h | >99 | Nd | >99 | 400 | 16.7 |
| 5 | 0.1 | 0.1 | 120 °C, 24 h | >99 | Nd | >99 | 1000 | 41.7 |
| 6 | 0.05 | 0.05 | 120 °C, 24 h | 13 | 5 | 18 | 260 | 10.8 |
| 7 | 0.05 | 0.05 | 140 °C, 24 h | >99 | nd | >99 | 2000 | 83.3 |
| 8 | 0.025 | 0.025 | 140 °C, 24 h | >99 | nd | >99 | 4000 | 167 |
| 9 | 0.01 | 0.01 | 140 °C, 24 h | 3 | 7 | 10 | 300 | 12.5 |

H₂=300 psi (2 MPa); [Cu]: [Cu(PPh₃)₂NO₃]; dippe: ⁱPr₂P(CH₂)₂PⁱPr₂, nd: no detectado, rendimientos determinados por CG-EM.

En la entrada **1** (Tabla 6) se muestra que al disminuir la carga catalítica al 3% mol ocurrió un ligero aumento en el rendimiento de la GVL (98%) y disminuye la obtención de las lactonas de angélica, conforme se sigue disminuyendo la carga catalítica en las entradas posteriores (**2-5**) se observa que ya no se detectan las lactonas de angélica y se obtiene un rendimiento >99% de gamma-valerolactona.

A 120 °C, la mayor eficiencia en la catálisis obtenida fue a una carga catalítica de 0.1% mol (entrada **5**) ya que al emplear una carga de 0.05% mol el rendimiento a GVL disminuyó a un 13 % y se obtuvo un 5 % de las lactonas de angélica (entrada **6**); sin embargo, al aumentar la temperatura a 140 °C como se muestra en la entrada **7** y **8** fue posible obtener un rendimiento >99% de GVL nuevamente empleando cargas catalíticas de 0.05% mol y de 0.025% mol.

En la entrada **8** donde se muestra el experimento con una carga catalítica de 0.025% a 140 °C, es evidencia mayor eficiencia catalítica, ya que al probar con una carga catalítica menor el rendimiento disminuye considerablemente, por lo tanto, el TON y TOF máximos obtenidos fueron 4000 y 167 h⁻¹ respectivamente, siendo un sistema mucho más eficiente, en comparación con sistemas catalíticos de metales de transición abundantes de Fe y Ni reportados en la hidrogenación del LVA, donde se obtienen eficiencias bajas (TON~25), estando sólo por debajo del sistema catalítico reportado de Ni(OAc)₂/Triphos con TON=9000, logrado a condiciones de presión y temperatura más elevadas (440 psi y 150 °C).

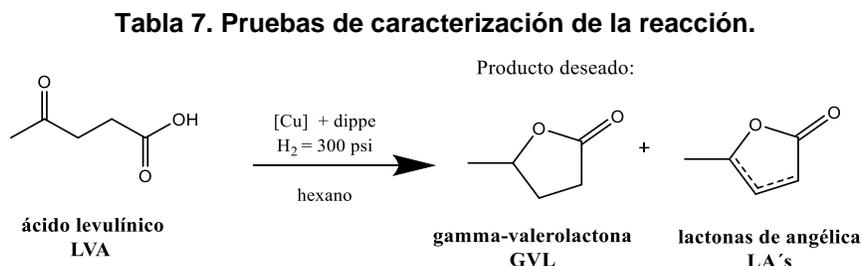
5.2.3. Pruebas de caracterización de la reacción

Después de que se obtuvieron las condiciones óptimas para un sistema catalítico eficiente, se realizó una prueba para evaluar la homogeneidad del sistema y adicionalmente se realizaron pruebas con el precursor [Cu(PPh₃)₂NO₃] en ausencia de dippe para evaluar la necesidad de esta y una prueba de blanco sin catalizador sólo en presencia de dippe.

La prueba de gota de mercurio consiste en adicionar Hg(0) al inicio de la reacción, con la finalidad de inhibir la catálisis si esta se llevara a cabo vía nanopartículas, es decir de forma heterogénea.

En la Tabla 7, entrada **1** se muestra el resultado obtenido para la prueba de gota de mercurio realizada, en la cual no se aprecia una disminución significativa del rendimiento, por lo que se concluye que la catálisis se efectúa vía homogénea.

El resultado obtenido en la entrada **2** expone la necesidad del ligante dippe para obtener la eficiencia catalítica máxima obtenida (TON=4000), mientras que al realizar la prueba con el ligante dippe en la ausencia del precursor $[Cu(PPh_3)_2NO_3]$ como se muestra en la entrada **3**, no se obtiene ninguna conversión a GVL.

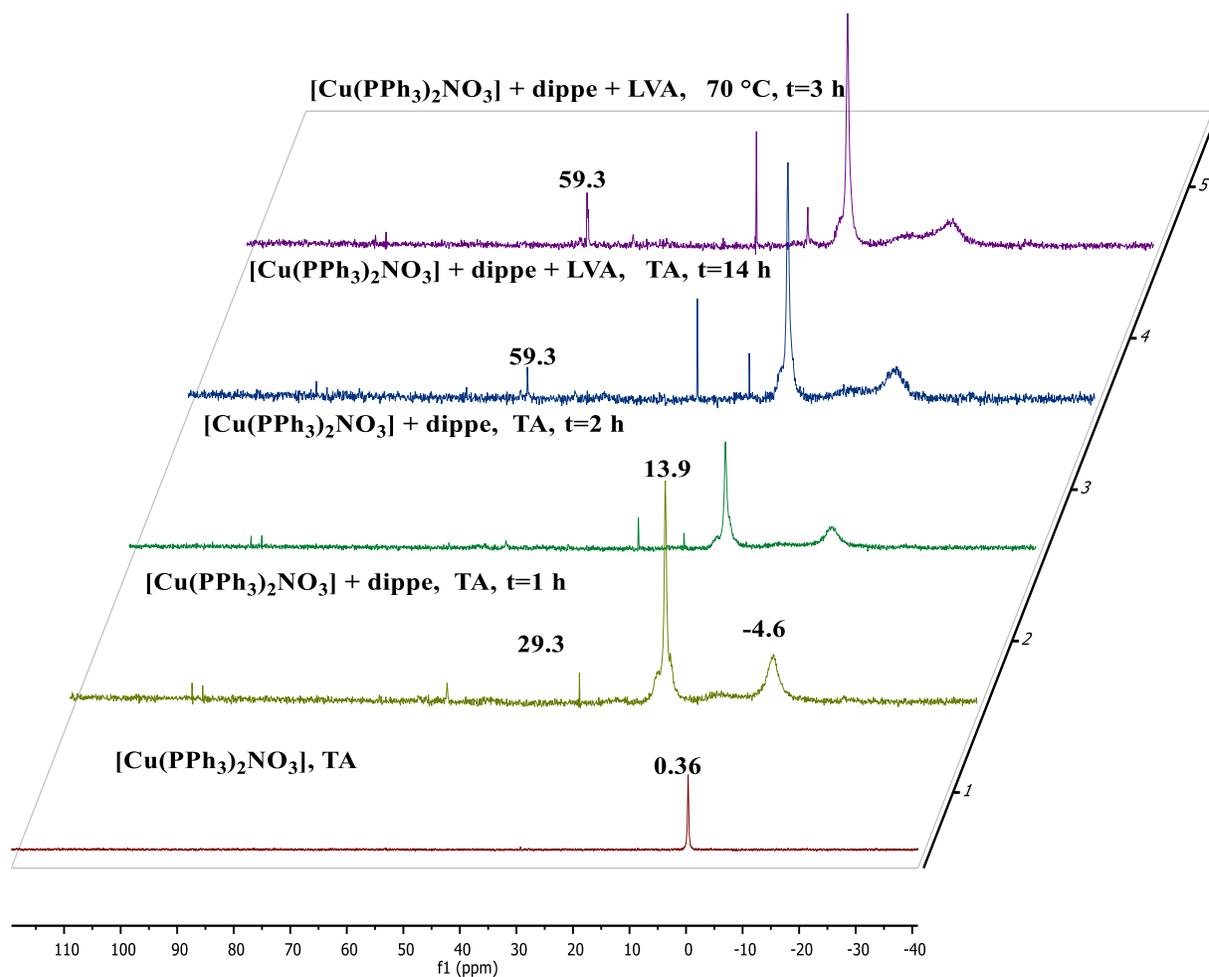


| Entrada | [Cu] (% mol) | dippe (% mol) | condiciones | GVL (%) | LA's (%) | Conversión (%) |
|------------------|--------------|---------------|--------------|---------|----------|----------------|
| 1 ^[a] | 0.025 | 0.025 | 140 °C, 24 h | 96 | 4 | >99 |
| 2 | 0.025 | - | 140 °C, 24 h | 38 | 2 | 40 |
| 3 | - | 0.025 | 120 °C, 24 h | nd | 25 | 25 |

[a] gota de mercurio, $H_2=300 \text{ psi}$ (2 MPa); [Cu]: $[Cu(PPh_3)_2NO_3]$; dippe: $^iPr_2P(CH_2)_2P^iPr_2$, nd: no detectado, rendimientos determinados por CG-EM.

En los resultados anteriores se demuestra la necesidad del ligante dippe para la obtención de la eficiencia catalítica máxima obtenida, por lo cual se puede seguir planteando la hipótesis de la formación de la especie $[Cu(dippe)NO_3]$ *in situ* que favorecerá posteriormente la formación del hidruro de cobre catalíticamente activo. Para confirmar esta hipótesis, se llevó a cabo un seguimiento de la reacción por resonancia magnética nuclear de $^{31}P\{^1H\}$, ya que nos permite obtener información sobre la coordinación del átomo de P al metal.

En el esquema 21 se muestra el seguimiento de reacción realizado para el estudio de la coordinación de la dippe y el LVA al precursor catalítico (mayores detalles en sección experimental).



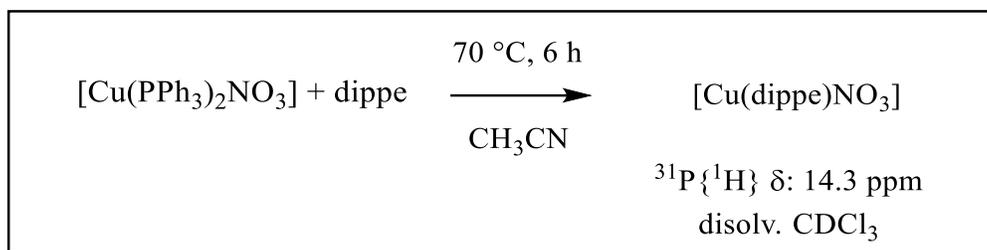
Esquema 21. Espectros conjuntos de seguimiento por $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ llevados a cabo en CDCl_3

Inicialmente, como se muestra en el esquema 21, se determinó el espectro del precursor $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$ que muestra una señal en $\delta=0.36$ ppm (Esquema 21, espectro 1). Posteriormente, se agregó dippe en proporción (1:1) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h (Esquema 21, espectro 2) y luego por 2 h (Esquema 21, espectro 3), la señal en 0.36 ppm ya no se observa y aparece una señal con $\delta=-4.6$ ppm correspondiente a la PPh_3 libre, la señal predominante se

encuentra en 13.9 ppm que confirma la coordinación de la dippe al cobre, ya que en la dippe libre, la señal correspondiente al átomo de P es en 11.0 ppm. La señal que aparece en 29.3 ppm se asigna al fósforo en el óxido de PPh_3 ^[42] y las otras señales de baja intensidad se pueden asignar a los óxidos de la dippe.

Al agregar el ácido levulínico (Esquema 21, espectros 4 y 5) estequiométricamente, aparece una nueva señal en 59.3 ppm que se podría asignar a un nuevo compuesto al coordinarse el ácido levulínico; sin embargo, aún en baja cantidad.

Considerando los resultados observados en los espectros de resonancia magnética nuclear de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, los cuales indican que la especie de Cu (I) con el ligante dippe solo permite la coordinación del ácido levulínico en baja proporción, se decidió aislar la especie $[\text{Cu}(\text{dippe})\text{NO}_3]$ y utilizarla como precursor catalítico en la reacción de hidrogenación.

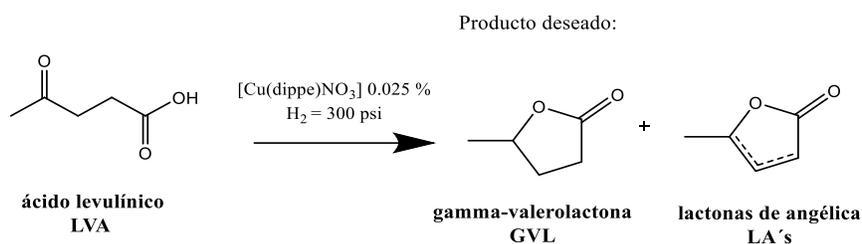


Esquema 22. Síntesis y caracterización de la especie $[\text{Cu}(\text{dippe})\text{NO}_3]$

Como se muestra en el Esquema 22, se aisló la especie $[\text{Cu}(\text{dippe})\text{NO}_3]$ al hacer reaccionar el precursor $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$ y dippe en acetronilo a 70 °C durante 6 horas (ver detalles en sección experimental 7.5.4), el sólido blanco obtenido presenta una señal en 14.3 ppm en $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN, coincidiendo con el obtenido en el seguimiento por RMN al agregar el ligante dippe al compuesto $[\text{Cu}(\text{dippe})\text{NO}_3]$.

El sólido obtenido se probó en la hidrogenación LVA bajo las condiciones óptimas antes presentadas en la sección **5.2.1**.

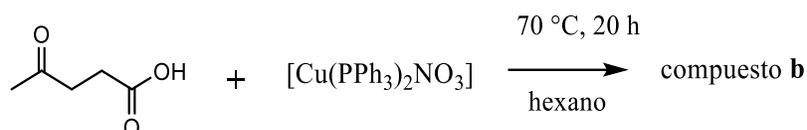
Tabla 8. Hidrogenación de LVA empleando [Cu(dippe)NO₃]



| Entrada | [Cu(dippe)NO ₃] (% mol) | condiciones | GVL (%) | LA (%) | Conversión (%) |
|---------|--|----------------------|------------|-----------|-------------------|
| 1 | 0.025 % | 140 °C, 24 h, hexano | nd | nd | - |

H₂=300 psi, dippe: ⁱPr₂P(CH₂)₂PⁱPr₂, nd: no detectado, rendimientos determinados por CG-EM.

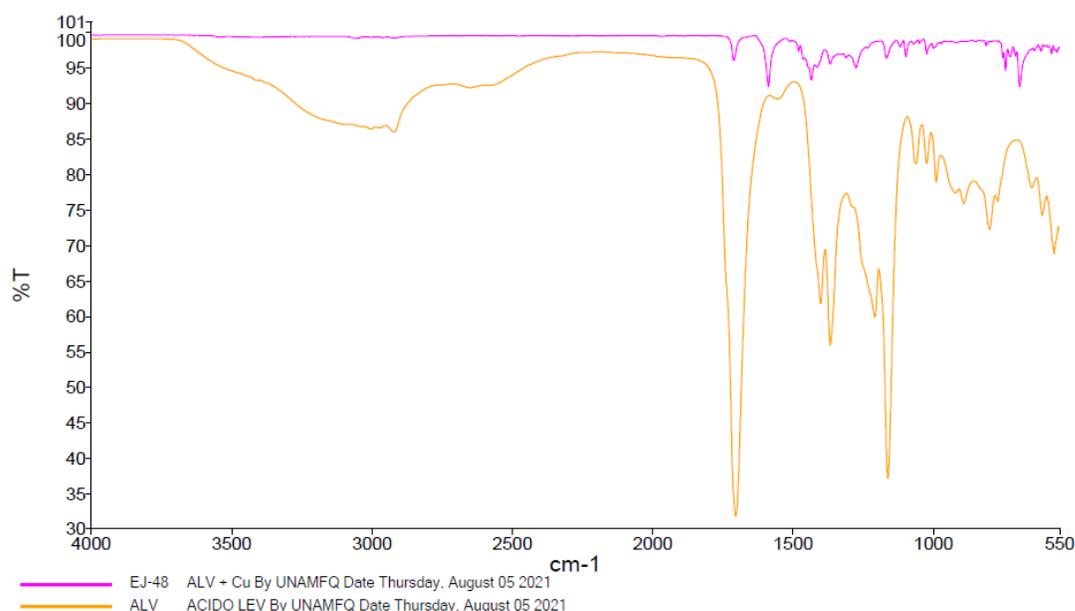
Sorpresivamente, como se presenta en la Tabla 8, el uso de la especie aislada [Cu(dippe)NO₃] no mostró ninguna conversión al producto de hidrogenación del ácido levulínico, lo cual difiere de lo planteado en la hipótesis de este trabajo. Se podría especular que esta especie es altamente estable por la formación de dímeros a través de nitratos tipo puente o cúmulos de cobre que dificulta la coordinación posterior del ácido levulínico y la hacen una especie catalíticamente inactiva. Por lo que se planteó que probablemente la coordinación del ácido levulínico en el complejo [Cu(PPh₃)₂NO₃] era necesaria como primer paso y posteriormente ocurría la coordinación del ligante dippe. Por lo que se realizó la siguiente reacción estequiométrica, la cual se estudió por medio de espectroscopía IR (detalles en sección experimental 7.5.5.):



Esquema 23. Reacción estequiométrica entre LVA y el precursor catalítico.

Inicialmente, se obtuvo el espectro infrarrojo del ácido levulínico, el cual presentó una señal ancha entre 2900-3200 cm⁻¹, característica de la vibración del enlace O-H del ácido carboxílico y una señal ancha de intensidad alta en 1704 cm⁻¹ correspondiente a la vibración de alargamiento del grupo carbonilo ν(C=O) del LVA, mientras que en el espectro del compuesto **b** obtenido ya no se presenta la señal ancha correspondiente al enlace O-H del ácido carboxílico, por lo cual se puede confirmar la desprotonación del LVA. En el espectro 4 se presenta una comparación

entre ambos espectros, el LVA en naranja y el compuesto **b** obtenido en morado, los espectros por separado se presentan en los anexos.



Espectro 4. Comparación de espectros, LVA y compuesto b.

El compuesto **b**, además de seguir presentando la señal correspondiente la vibración de alargamiento del grupo carbonilo $\nu(\text{C}=\text{O})$, se observan nuevas señales en 1585 cm^{-1} y 1411 cm^{-1} (separación de 174 cm^{-1}).

En la bibliografía se informa que cuando un ácido carboxílico se desprotona ocurre un cambio de una estructura donde el doble enlace $\text{C}=\text{O}$ se encuentra localizado (forma 1, Figura 2) a un estado iónico donde ambos oxígenos son equivalentes (forma 2, Figura 2), observándose en infrarrojo dos señales que corresponden a las frecuencias vibracionales de alargamiento asimétrica y simétrica (ν_a y ν_s) del enlace $\text{C}-\text{O}$ en números de onda más bajos.^[43]

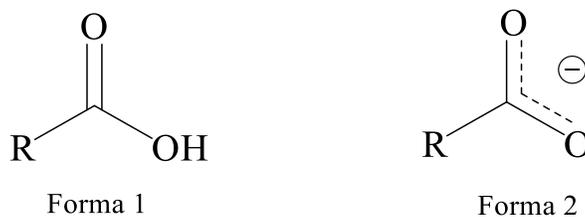


Figura 2. Estructuras de los ácidos carboxílicos.

Adicionalmente, se han reportado las distintas posibles posibilidades en las que se pueden coordinar los ácidos carboxílicos a centros metálicos, las cuales se presentan en la Figura 3.^[44]

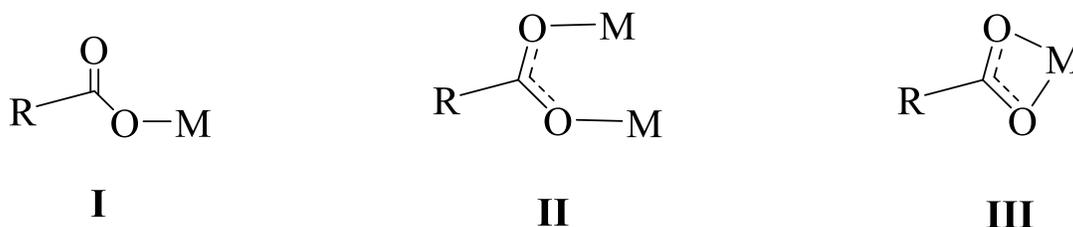


Figura 3. Coordinación de ácidos carboxílicos a centros metálicos.

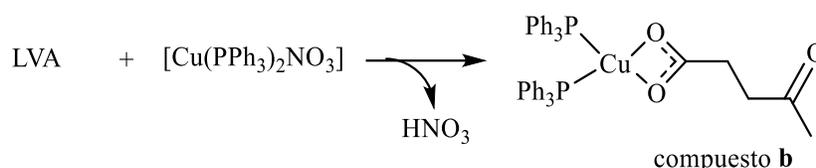
Si se considera la diferencia de ν_a y ν_s ($\Delta\nu$) se puede determinar el modo de coordinación del ácido carboxílico a los centros metálicos donde:^[44]

$\Delta\nu > 245 \text{ cm}^{-1}$: *monodentato (forma I).*

$175 > \Delta\nu > 245 \text{ cm}^{-1}$: *punte (forma II).*

$\Delta\nu < 175 \text{ cm}^{-1}$: *bidentado (quelato) (forma III).*

De acuerdo con los resultados obtenidos en el espectro IR del compuesto **b**, donde se observan las dos señales con separación de 174 cm^{-1} , las cuales se asignan a las vibraciones ν_a y ν_s , por lo que se propone que el ácido levulínico se coordina al centro metálico de cobre de forma bidentada.

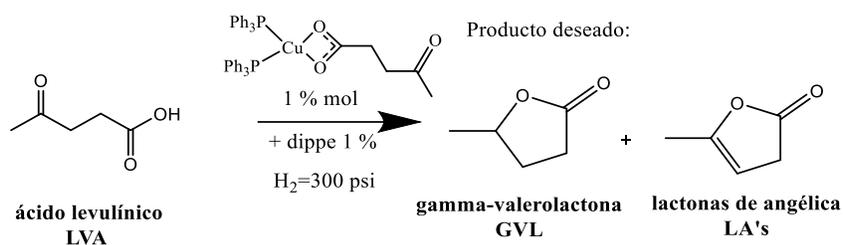


Esquema 24. Coordinación del ácido levulínico al precursor catalítico

El compuesto **b** obtenido fue probado en la reacción de hidrogenación del ácido levulínico junto con el ligante dippe.

El experimento realizado bajo las condiciones que se especifican en la tabla 9, permite obtener un rendimiento mayor al 99% de GVL, debido a estos resultados se demuestra que la formación del intermediario $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2 (\text{LVA})]$ es necesaria para llevar a cabo la catálisis.

Tabla 9. Hidrogenación de LVA empleando la especie [Cu(LVA)(PPh₃)₂].

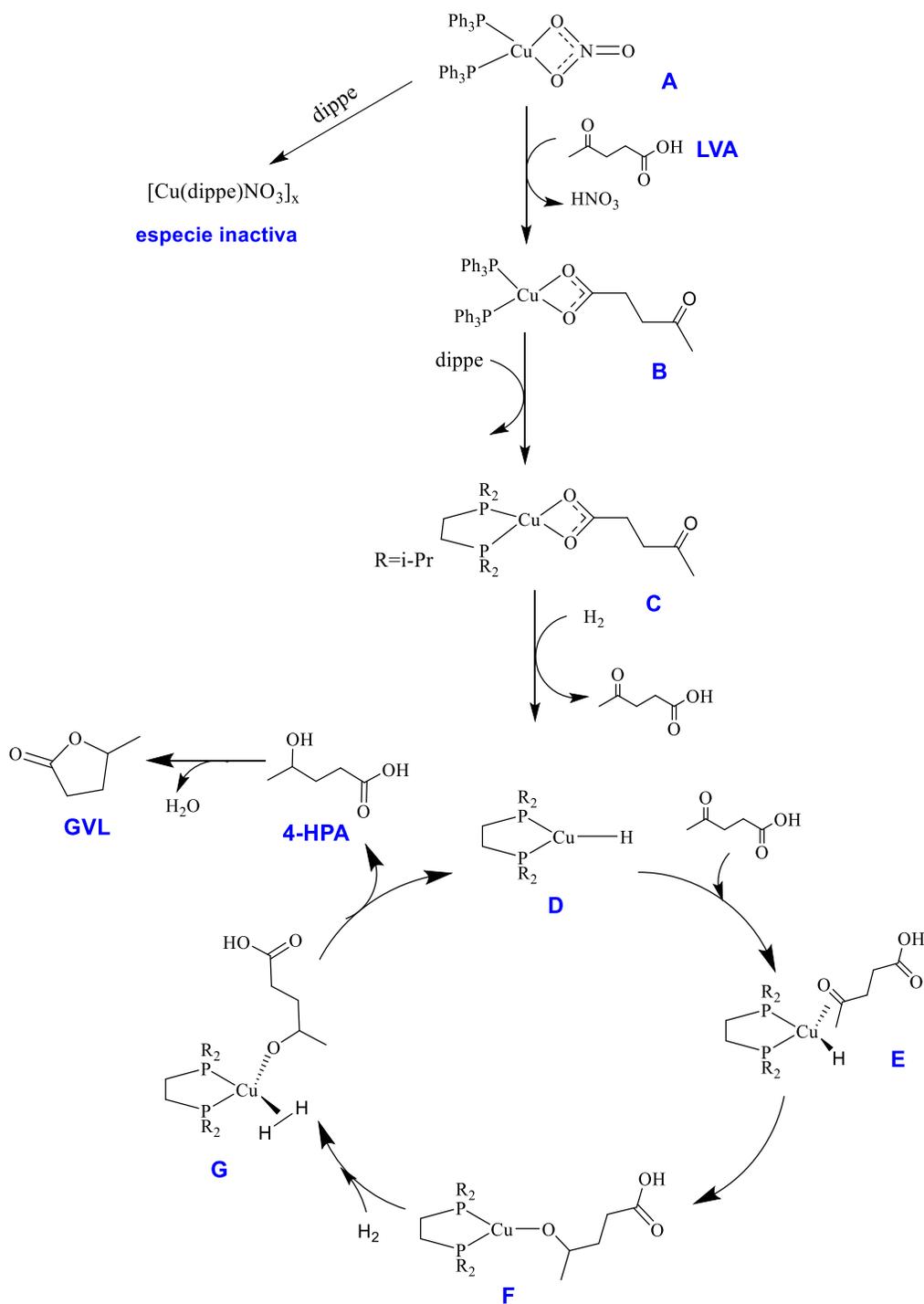


| Entrada | [Cu(LVA)(PPh ₃) ₂] (% mol) | condiciones | GVL (%) | LA (%) | Conversión (%) |
|---------|---|----------------------|------------|-----------|-------------------|
| 1 | 1 % | 120 °C, 24 h, hexano | >99 | nd | >99 |

H₂=300 psi (2 MPa), dippe: ⁱPr₂P(CH₂)₂PⁱPr₂ nd: no detectado, rendimientos determinados por CG-EM.

5.3. Propuesta de mecanismo de reacción

Considerando los estudios realizados anteriormente, se propone un mecanismo plausible para la hidrogenación catalítica del LVA, empleando el complejo [Cu(PPh₃)₂NO₃] como precursor catalítico y el ligante dippe la propuesta mecanística se muestra en el Esquema 25.



Esquema 25. Propuesta mecanística I para la hidrogenación de LVA a GVL.

Partiendo del precursor catalítico $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$ (**A**) quién coordina el LVA de manera bidentada vía carboxilato para formar la especie **B** con la formación de HNO_3 como subproducto, dicha especie **B** se determinó que su formación fue necesaria para llevar a cabo la hidrogenación catalítica.

Adicionalmente, se puede decir que el levulinato es una base más fuerte que el HNO_3 , por lo que su coordinación está favorecida.

Una vez formada la especie **B**, la capacidad donadora σ del ligante auxiliar dippe propicia su coordinación al metal de Cu y el desplazamiento de 2 equivalentes de trifenilfosfina PPh_3 formando la especie **C**. La coordinación de la dippe posterior a la coordinación del ácido levulínico puede ser porque la cantidad de moléculas de LVA disponibles es considerablemente mayor al número de moléculas de dippe que es agregada en cantidades catalíticas.

Enseguida, la especie **C** que contiene dos enlaces polarizados Cu-O favorece la ruptura heterolítica del H_2 mediante una metátesis de enlace sigma para generar el hidruro de cobre catalíticamente activo ^[37] (especie **D**) con la descoordinación del ácido levulínico.

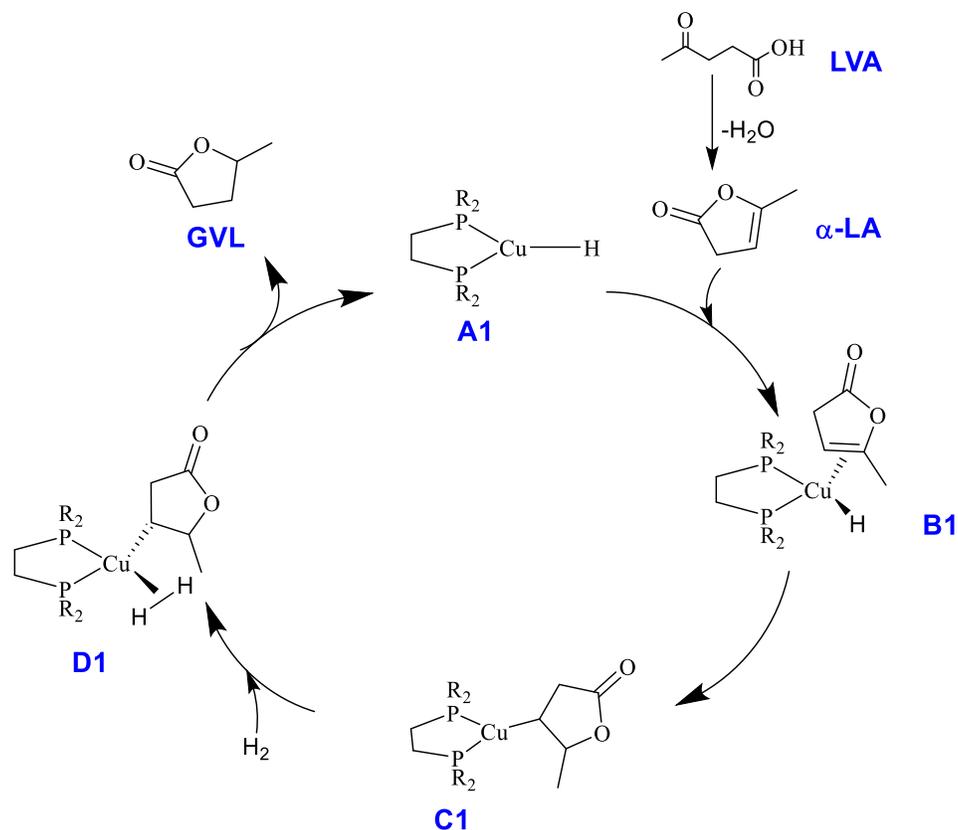
La posterior coordinación del ácido levulínico a la especie **D** por medio del grupo cetona en un modo $\eta^2\text{-C,O}$, también denominado “side-on”, genera el intermediario **E** que favorece la inserción 1,2 del hidruro para formar el intermediario **F**.

Sucesivamente, se propone que el hidrógeno se coordina al intermediario **F** formando el hidruro no clásico **G**, la ulterior ruptura heterolítica del H_2 favorecida por la polaridad del enlace Cu-O, permite regenerar el hidruro catalíticamente activo y producir el ácido 4-hidroxipentanoico (4-HPA).

Finalmente, la deshidratación del 4-HPA genera la gamma-velerolactona (GVL) como producto final (GVL).

Esta propuesta se fundamenta en el hecho de que a temperaturas menores a 150 °C se favorece la formación del ácido 4-hidroxipentanoico (4-HPA) como intermediario; mientras que, la ruta por la cual se forman las lactonas de angélica requiere temperaturas más elevadas y un medio ácido ^[14]; por lo tanto, es una ruta minoritaria en nuestro sistema catalítico.

En el esquema 26 se presenta una propuesta mecanística alterna partiendo de la formación de la lactona de angélica alfa, que mostró ser más favorecida que la lactona beta en algunos de los resultados.



Esquema 26. Propuesta mecanística II para la hidrogenación de LVA a GVL.

Inicialmente, se propone la coordinación del doble enlace de la lactona de angélica al hidruro de cobre para formar la especie **B1** y posteriormente, una inserción para generar el intermediario **C1**.

La coordinación del hidrógeno en el intermediario **C1** genera el hidruro no clásico **D1** que posteriormente sufre una ruptura heterolítica para regenerar el hidruro de cobre catalíticamente activo y producir la gamma-valerolactona.

Para soportar esta propuesta mecanística, se podría comprobar la actividad del sistema catalítico ante dobles enlaces, realizando una prueba de hidrogenación partiendo de la α-LA para obtener la GVL.

6. Conclusiones

6. Conclusiones

En este trabajo se sintetizó el complejo $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$ y se caracterizó.

Se demostró que la especie $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$ junto con el ligante dippe (*bis(diisopropilphosphino)etano*) es sumamente activo como precursor catalítico en la reacción de hidrogenación del ácido levulínico empleando hidrógeno gas como fuente reductora y el uso de hexano como disolvente.

Las condiciones óptimas determinadas para la hidrogenación catalítica fueron 300 psi de H_2 , 140 °C, 24 h, 0.025 %mol de $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$ y 0.025% mol de dippe, utilizando hexano como disolvente obteniendo un TON de 4000 y un TOF de 167 h^{-1} , en comparación con otros sistemas catalíticos homogéneos de Fe y Ni reportados en la hidrogenación del LVA, donde se obtienen eficiencias bajas (TON~25).

Se realizó la prueba de gota de mercurio ^[45] en la reacción optimizada encontrándose que se trata de un sistema catalítico homogéneo; siendo este el primer sistema catalítico homogéneo a base de cobre para la hidrogenación del ácido levulínico.

Se logró sintetizar y caracterizar el compuesto $[\text{Cu}(\text{LVA})(\text{PPh}_3)_2]$ conteniendo el levulinato coordinado de forma bidentada, presentando la misma actividad catalítica que el precursor $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$ para la hidrogenación del ácido levulínico a GVL.

7. Sección Experimental

7. Sección Experimental

7.1. Consideraciones generales

A menos que se indique lo contrario, todos los procedimientos fueron llevados a cabo en una caja de guantes MBraun Unilab, bajo atmósfera de argón (Praxair 99.998 %) con condiciones de oxígeno y humedad controladas (menores a 1 ppm) o usando técnicas Schlenk en línea doble de vacío/argón. El THF y hexanos (J. T. Baker) se secaron y desgasificaron utilizando un sistema MB-SPS-800. El metanol (J.T. Baker) se secó con magnesio/iodo antes de almacenarse en la caja de guantes. El $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ fue adquirido de Reactivos Meyer y se secó en línea de vacío por 4 horas antes de almacenarse en la caja de guantes, el ácido levulínico (pureza de 98%) fue adquirido de Sigma-Aldrich, la trifenilfosfina por Stream Chemicals, el ligante dippe ($^i\text{Pr}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{P}^i\text{Pr}_2$) se sintetizó a partir de $\text{Cl}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{PCl}_2$ (Aldrich) y una disolución 2.0 M en THF de $^i\text{PrMgCl}$ (Aldrich). El cloroformo deuterado CDCl_3 para los estudios de RMN se adquirió de Sigma-Aldrich y fue manipulado fuera de la caja de guantes bajo campana extractora. Todas las sustancias almacenadas en la caja de guantes permanecieron bajo atmósfera inerte al menos 24 h antes de ser utilizadas.

7.2. Equipos

La determinación de rendimientos se realizó por cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas (CG-EM) se llevó a cabo utilizando un sistema Agilent 5975C con una columna capilar de 30 m DB-5MS (0.25 mm de diámetro interno) empleando un método el cuál inicia a 70 °C por 2 min, seguido de un incremento a una velocidad de calentamiento de 15.7 °C durante 14.65 min hasta llegar a 300 °C donde se mantiene por 11 minutos para completar el tiempo total del método (27.65 min). Los rendimientos fueron determinados por el método de normalización de áreas de los picos cromatográficos.

Los experimentos de resonancia magnética nuclear (^1H , $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$) realizados en este trabajo se llevaron a cabo a temperatura ambiente en los espectrómetros Varian VNMRS 400 MHz y JEOL 600 MHz, utilizando tubos para muestras sensibles Wilmad® (0.38mm) equipados con válvula J. Young, mientras que para el procesamiento de señales se utilizó el software Mnova (Mestre Lab Research).

Los espectros infrarrojos se obtuvieron en el instrumento PerkinElmer FT-IR Spectrometer Frontier con el módulo ATR por transformada de Fourier empleando el software Spectrum IR, versión de la aplicación: 10.6.2.1159.

7.3. Síntesis y caracterización del precursor $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$

En la caja de guantes, se pesaron en viales independientes $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (74.32 mg, 0.3 mmol) y PPh_3 (201.73 mg, 0.77 mmol) y se agregaron como sólidos en un matraz Schlenk con 10 ml de metanol, fuera de la caja de guantes se llevó a reflujo durante 30 minutos con agitación constante, se obtuvo un precipitado en la mezcla de reacción, el cual se filtró, se lavó con etanol y dietiléter y se recrystalizó de etanol para obtener un sólido que era un polvo fino color azul grisáceo (170.5 mg, 85 % de rendimiento) el cual se reporta ser estable al aire.

El compuesto se secó en línea de vacío durante 4 horas y se almacenó en la caja de guantes. Punto de fusión obtenido: 236-238 °C. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm) 7.29-7.31. $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN (121 MHz, CDCl_3 , δ/ppm) 0.49. FTIR (ATR, cm^{-1}): 3047, 1585, 1571, 1478, 1457, 1431, 1094, 1023, 742, 691.

7.4. Procedimientos generales de la hidrogenación de ácido levulínico empleando $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$ y dippe.

Todas las pruebas de hidrogenación se llevaron a cabo en un reactor de acero inoxidable usando el manómetro del reactor para medir la presión de hidrógeno requerida. El reactor se calienta en un baño de aceite a la temperatura requerida durante el tiempo de la reacción.

Debido a la diferencia de solubilidad al cambiar de disolvente, manejos diferentes fueron necesarios al cambiar el disolvente, por lo cual se presentan las especificidades en las subsecciones debajo.

7.4.1. Reacción en THF o tolueno como disolvente

En caja de guantes, se pesaron en viales independientes 80 mg (0.7 mmol) de LVA y las cantidades necesarias del precursor catalítico $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$ y del ligante dippe de acuerdo con la carga catalítica utilizada, los reactivos se suspendieron o disolvieron en pequeñas porciones de disolvente y se agregaron al reactor con la ayuda de una pipeta Pasteur y se agregó disolvente cuando baste para 5 ml, adicional se agregó un agitador magnético. El reactor se selló dentro de la caja de guantes y una vez fuera de esta, se presurizó a 300 psi con hidrógeno y se llevó a la temperatura requerida por el tiempo de reacción.

Una vez terminado el tiempo de reacción, el reactor se enfrió a temperatura ambiente y se despresurizó, la mezcla de reacción homogénea incolora obtenida se filtró sobre una columna de celita. El rendimiento se determinó por CG-EM tomando una alícuota de $1\mu\text{L}$ de la mezcla de reacción.

7.4.2. Reacción en hexano como disolvente

En caja de guantes, se pesaron en viales independientes 80 mg (0.7 mmol) de LVA y las cantidades necesarias del precursor catalítico $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$ y del ligante dippe de acuerdo con la carga catalítica utilizada, debido a la baja solubilidad del LVA como del precursor de cobre en hexano, estos se transfirieron como sólidos al reactor y sucesivamente se agregó la dippe disuelta en hexano con la ayuda de una pipeta Pasteur, se agrega hexano cuanto baste para 5 ml y un agitador magnético. Para el caso del uso de cargas catalíticas iguales o menores a 0.25% fue necesario preparar suspensiones del precursor de cobre y disoluciones de dippe en hexano y la cantidad de ácido levulínico fue de 160 mg. El reactor se selló dentro de la caja de guantes y una vez fuera de esta, se

presurizó a 300 psi con hidrógeno y se llevó a la temperatura requerida por el tiempo de la reacción. Una vez terminado el tiempo de reacción, el reactor se enfrió a temperatura ambiente y se despresurizó. Cuando se utilizaron cargas catalíticas de 5% mol y 3% mol la mezcla de reacción presentaba una fase incolora y una ligera fase café oleosa, la cual fue posible disolver en THF. Debido a la baja solubilidad del ácido levulínico y con el objetivo de evitar rendimientos erróneos, se agregó aproximadamente 5 ml de THF y posteriormente se filtró sobre una columna de celita. El rendimiento se determinó por CG-EM tomando una alícuota de 1 μ L de la mezcla de reacción asegurando que esta fuera homogénea.

7.5. Reacciones de caracterización

7.5.1. Prueba con gota de mercurio

La prueba se realizó siguiendo el mismo procedimiento de la sección **7.4.2.** pero agregando una gota de mercurio antes de sellar el reactor.

7.5.2. Prueba sin el complejo [Cu(PPh₃)₂NO₃] o sin él ligante dippe

La prueba se realizó siguiendo el mismo procedimiento de la sección **7.4.2.** pero sin agregar la especie [Cu(PPh₃)₂NO₃] o en el otro caso sin el ligante dippe.

7.5.3. Seguimiento de la reacción por ³¹P{¹H}-RMN.

El seguimiento se realizó determinando el espectro de RMN en los equipos mencionados pesando en caja de guantes las cantidades estequiométricas de las especies [Cu(PPh₃)₂NO₃] (15 mg), dippe (6 mg) y ácido levulínico LVA (2.7 mg) en de cada una de las siguientes reacciones sucesivas empleando cloroformo deuterado (CDCl₃) como disolvente, el disolvente se manejó fuera de la caja de guantes desgasificando en línea de argón:

1. [Cu(PPh₃)₂NO₃]/TA .

2. $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$ + dippe / 1 h, T.A.
3. $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$ + dippe / 2 h, T.A .
4. $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$ + dippe + LVA / 14 h, T.A .
5. $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$ + dippe + LVA / 3 h, 70 °C.

7.5.4. Síntesis del complejo $[\text{Cu}(\text{dippe})\text{NO}_3]$ y su uso en la hidrogenación del ácido levulínico.

En la caja de guantes, se pesaron en viales independiente 30 mg de $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$ (0.05 mmol) y 12.11 mg de dippe (0.05mmol), se disolvieron en porciones pequeñas de acetonitrilo y se agregaron a un matraz Schlenk con agitador para llevar a un volumen final de acetonitrilo de 5 ml, el matraz se selló y fuera de la caja de guantes, se llevó a 70°C durante 6 horas. Al terminar la reacción, se evaporó el disolvente en línea de vacío y se apreciaba un sólido blanco viscoso el cual se lavó con hexano para retirar la PPh_3 formada como subproducto. El sólido obtenido estaba adherido al matraz de la reacción por lo cual no fue posible determinar un rendimiento de reacción aceptable. El sólido se caracterizó por $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN (121 MHz, CDCl_3 , δ/ppm) 14.3.

El sólido obtenido se probó en la reacción de hidrogenación a una carga catalítica de 0.025% mol empleando 160 mg de LVA y 0.14 mg de la especie obtenida $[\text{Cu}(\text{dippe})\text{NO}_3]$, debido a la resolución de la balanza fue necesario preparar una disolución de la especie de Cu 2.8mg/10 ml de hexano y se tomó una alícuota de 0.5 ml, la reacción se realizó como se indica en la sección **7.4.2.** para la reacción de hidrogenación empleando hexano como disolvente, presurizando a 300 psi, y llevando la reacción a una temperatura de 140 °C durante 24 horas. Una vez terminado el tiempo de reacción, el reactor se enfrió a temperatura ambiente y se despresurizó. Debido a la baja solubilidad del ácido levulínico y con el objetivo de evitar rendimientos erróneos, se agregó aproximadamente 5 ml de THF y posteriormente se filtró sobre una columna de celita. El rendimiento se determinó por CG-EM tomando una alícuota de 1 μL de la mezcla de reacción asegurando que esta fuera homogénea.

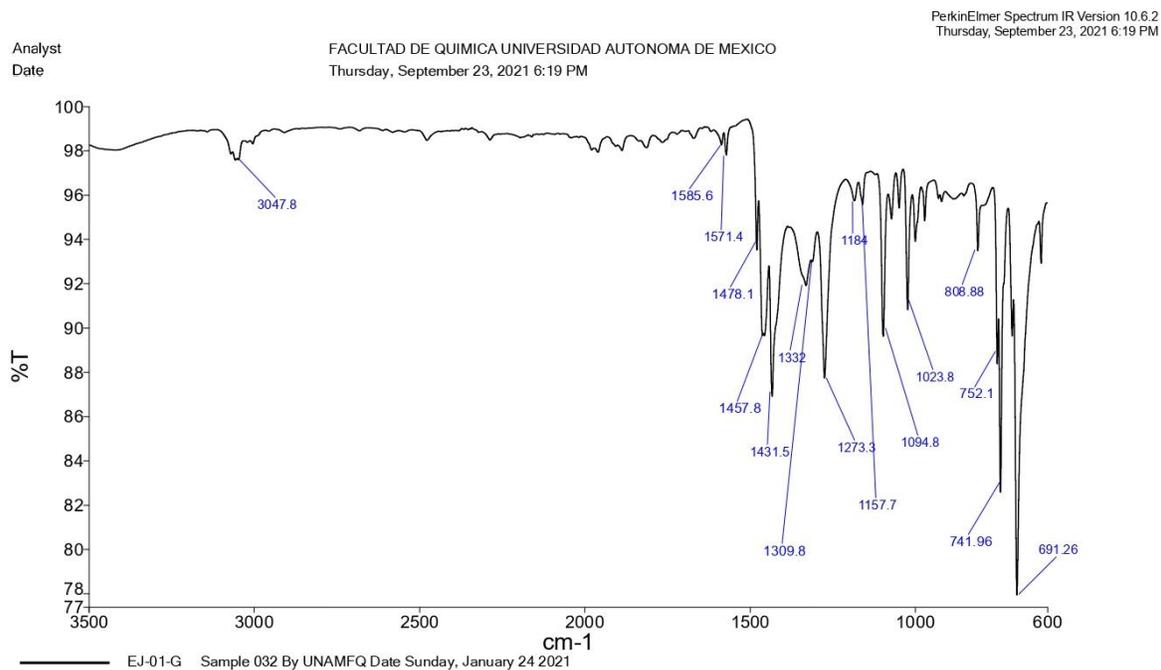
7.5.5. Síntesis del complejo [Cu(LVA)(PPh₃)₂] y su uso en la hidrogenación del ácido levulínico.

En la caja de guantes, se pesaron en viales independiente 50 mg de [Cu(PPh₃)₂NO₃] (0.08 mmol) y 8.92 mg de ácido levulínico (0.08mmol) y se agregaron como sólidos a un matraz Schlenk con agitador de 5 ml, y posteriormente se agregaron 5 ml de hexano. El matraz se selló y fuera de la caja de guantes, se llevó a 70°C durante 20 horas. Después de evaporar el disolvente, se obtiene un precipitado de color azul cielo el cual se secó durante 4 horas en la línea de vacío. Se determinó su espectro IR, FTIR (ATR, cm⁻¹): 3057, 2924, 1708, 1585, 1433, 1411, 1365, 1271, 1165, 1095, 740.6, 690. (Anexo 22). La coordinación del ácido levulínico se confirma de forma bidentada por los oxígenos del carboxilato por las señales en 1585 y 1411 cm⁻¹ que corresponden a las vibraciones antisimétricas y simétricas del enlace C-O.

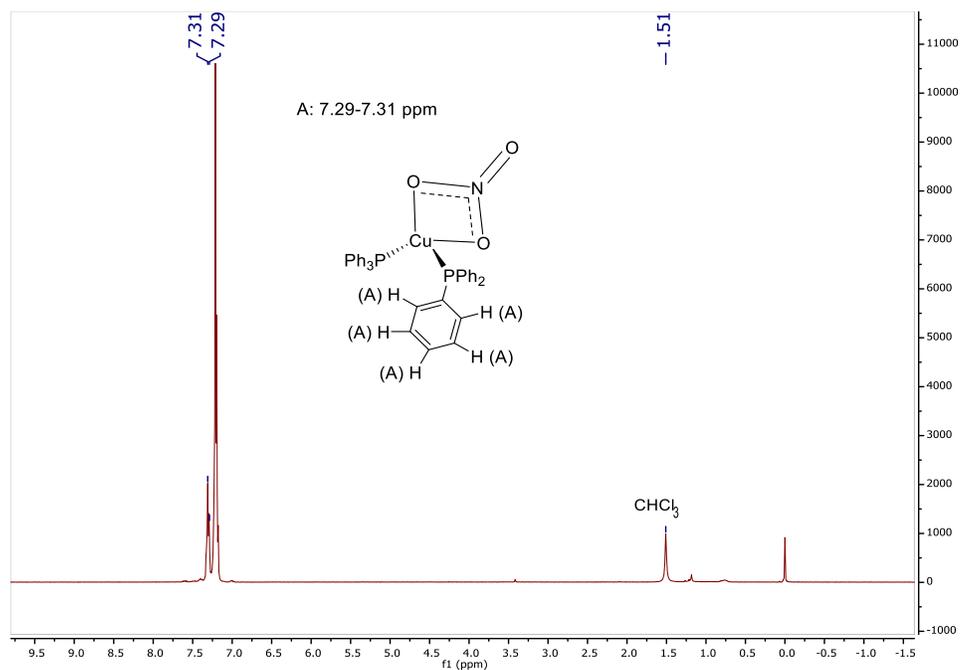
El sólido obtenido se probó en la reacción de hidrogenación del ácido levulínico empleando 100 mg de ácido levulínico y la especie [Cu(LVA)(PPh₃)₂] y dippe con carga catalítica de 1% mol para evitar el uso de una disolución de la especie de cobre que es altamente insoluble en hexano y no utilizar otro tipo de disolvente en la reacción. El procedimiento es igual al llevado a cabo en la Sección 7.4.2. para la reacción de hidrogenación empleando hexano como disolvente, presurizando a 300 psi, empleando una temperatura de 140°C durante 24 horas. El rendimiento se determinó por CG-EM tomando una alícuota de 1µL de la mezcla de reacción asegurando que esta fuera homogénea.

8. Anexos

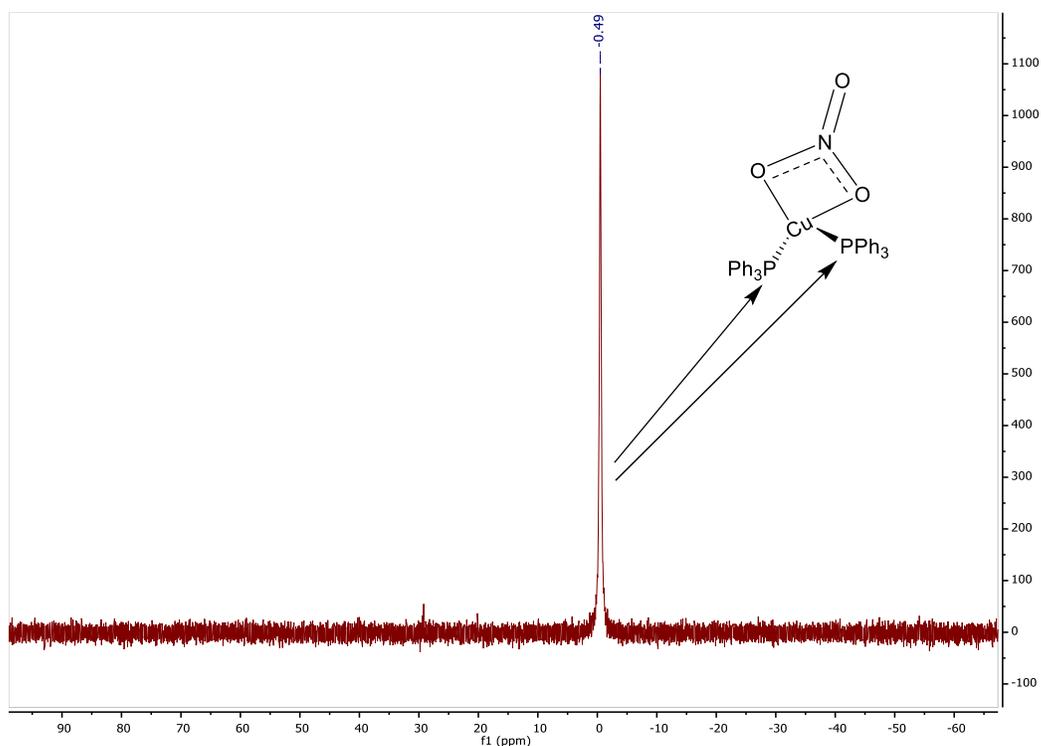
8. Anexos



Anexo 1. Espectro de IR del complejo $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$.

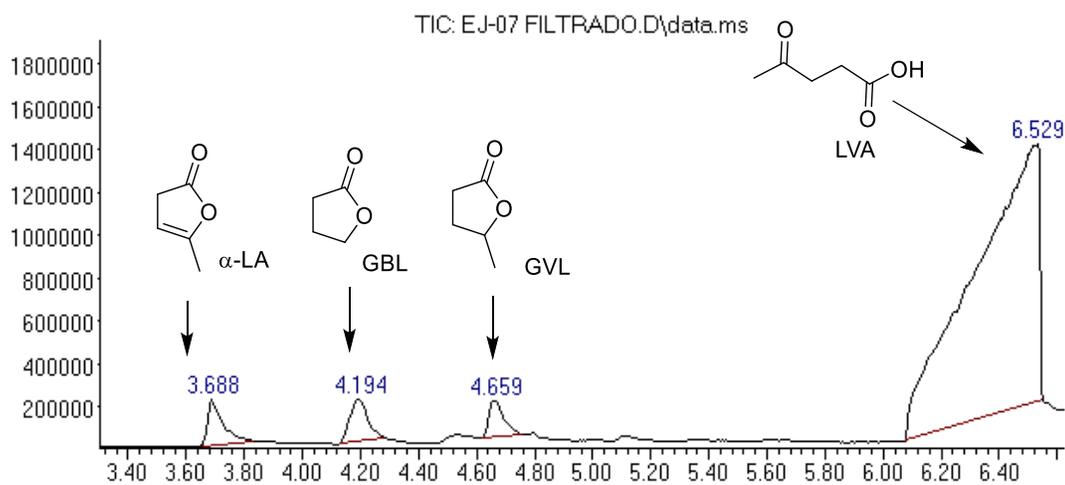


Anexo 2. Espectro de ^1H -RMN del complejo $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{NO}_3]$.

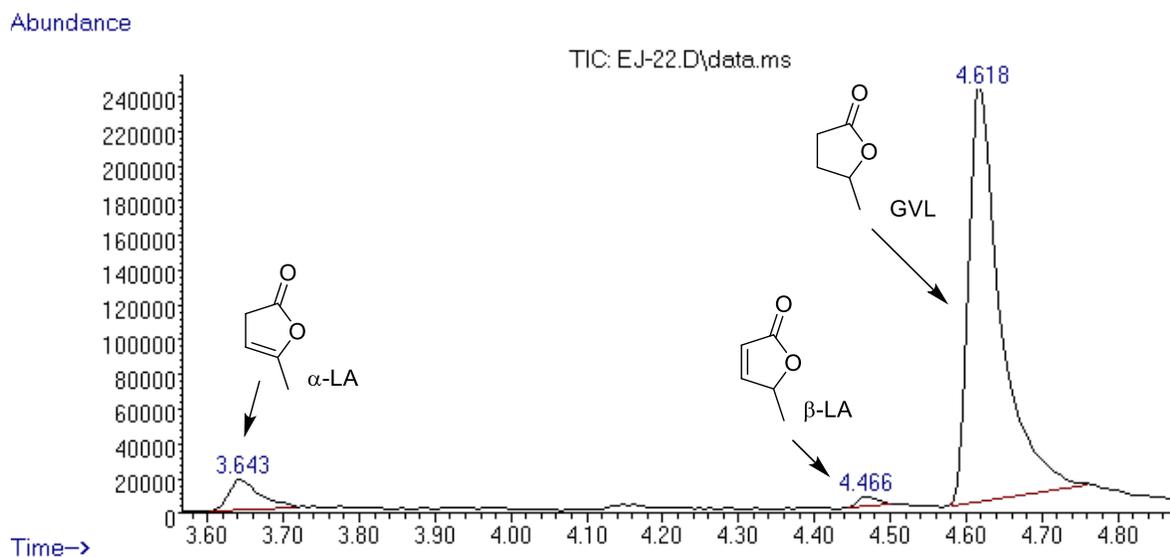


Anexo 3. Espectro de ³¹P{¹H}-RMN del complejo [Cu(PPh₃)₂NO₃].

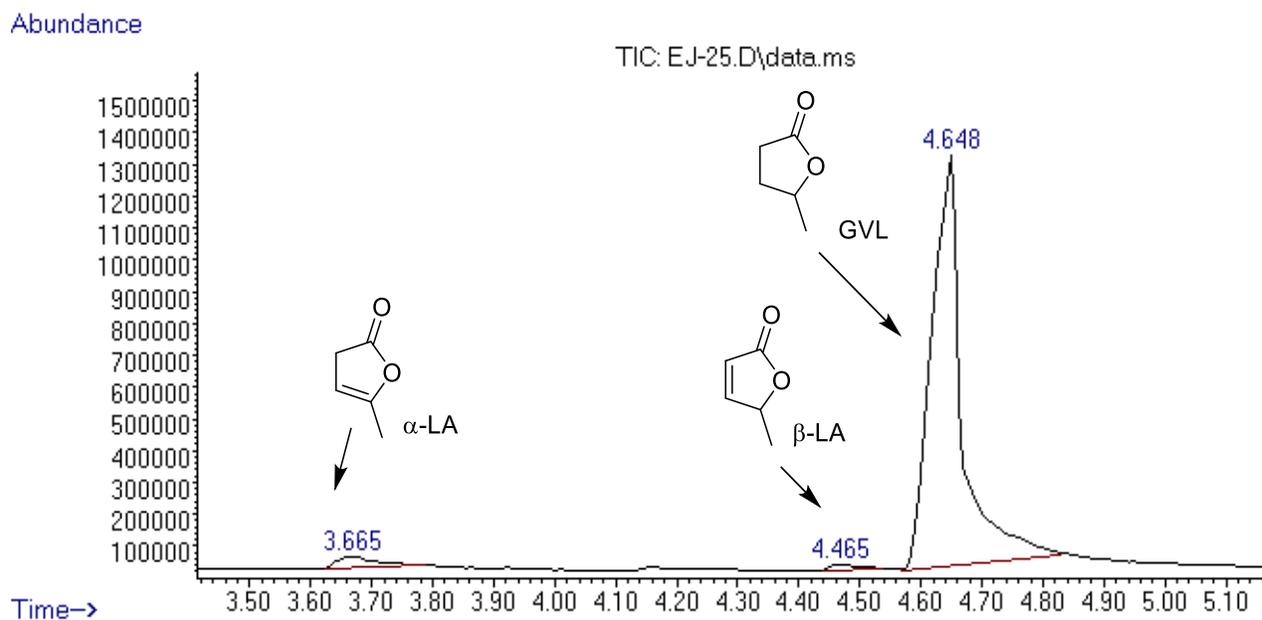
Abundance



Anexo 4. Ejemplo de cromatograma de la reacción de hidrogenación del LVA en THF, bajo las condiciones presentadas en la tabla 4, entrada 2 (120 °C, 20 h, 5 %mol carga catalítica).

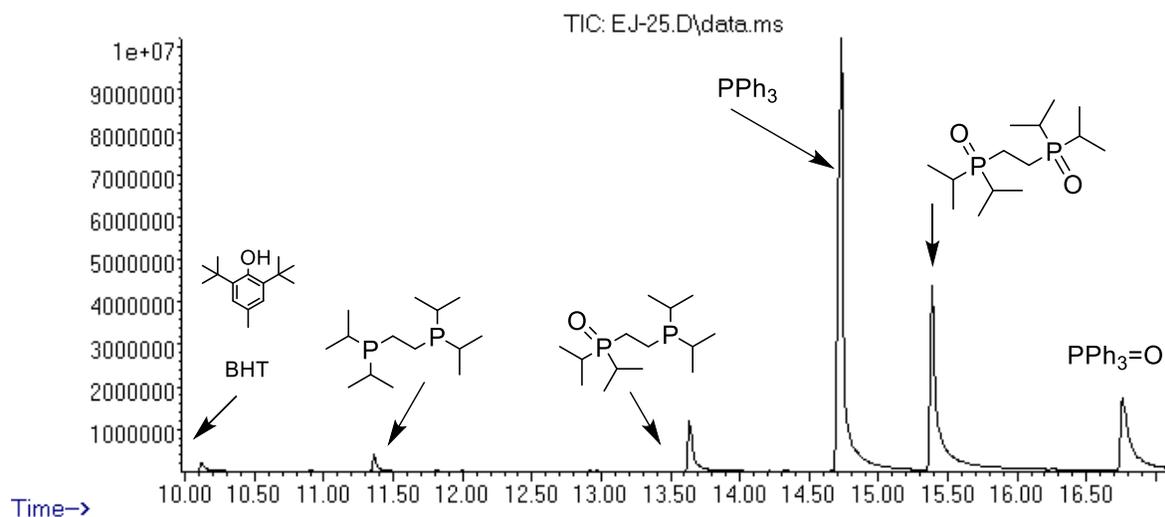


Anexo 5. Ejemplo de cromatograma de la reacción de hidrogenación del LVA en hexano, bajo las condiciones presentadas en la tabla 5, entrada 3 (120 °C, 20 h, 5 % mol de carga catalítica).



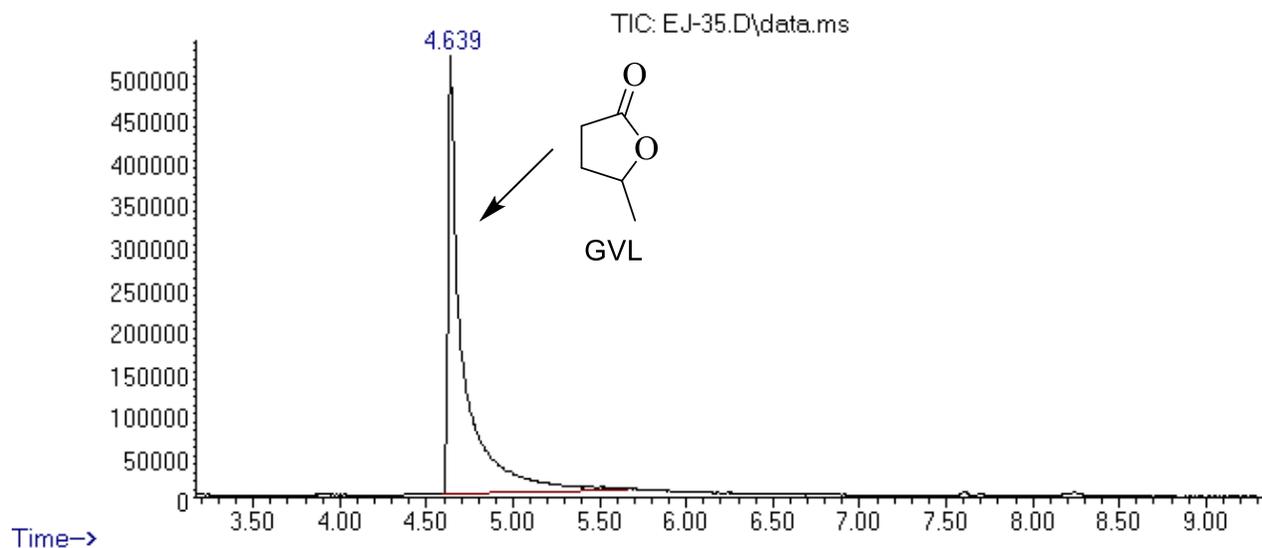
Anexo 6. Ejemplo de cromatograma de la reacción de hidrogenación del LVA en hexano, bajo las condiciones presentadas en la tabla 5, entrada 5 (120 °C, 24 h, 5 % mol de carga catalítica).

Abundance

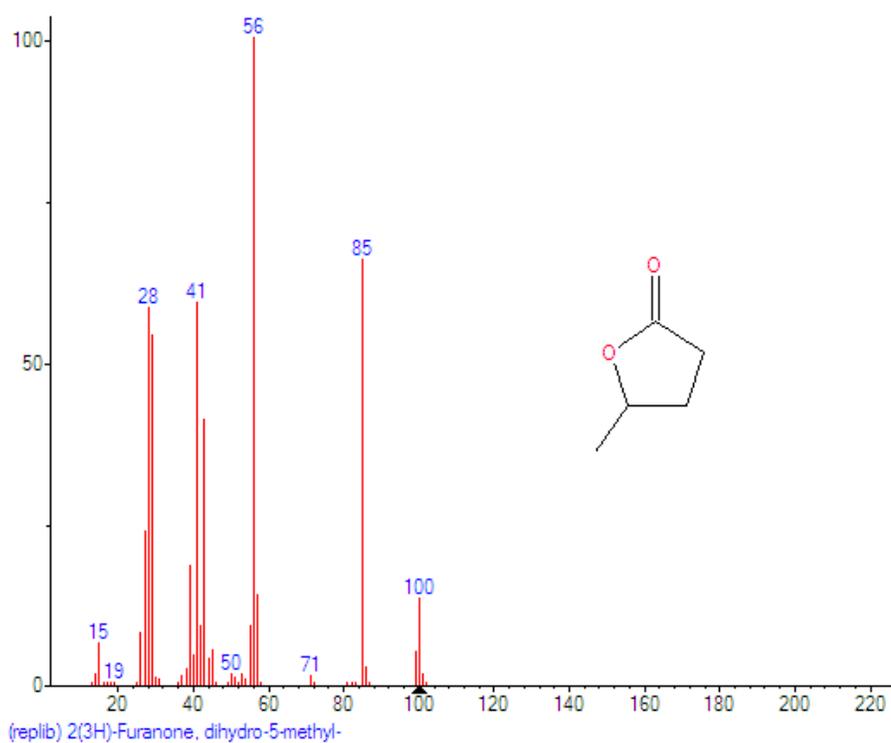


Anexo 7. Ejemplo de cromatograma de la reacción de hidrogenación del LVA en hexano, bajo las condiciones presentadas en la tabla 5, entrada 5 (120 °C, 24 h, 5 % mol de carga catalítica) a tiempos mayores.

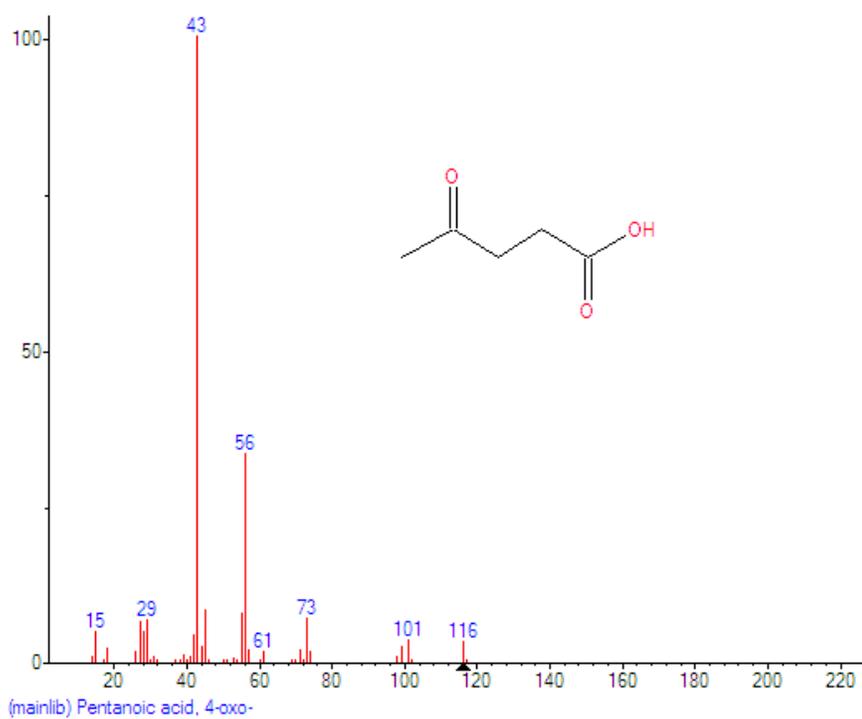
Abundance



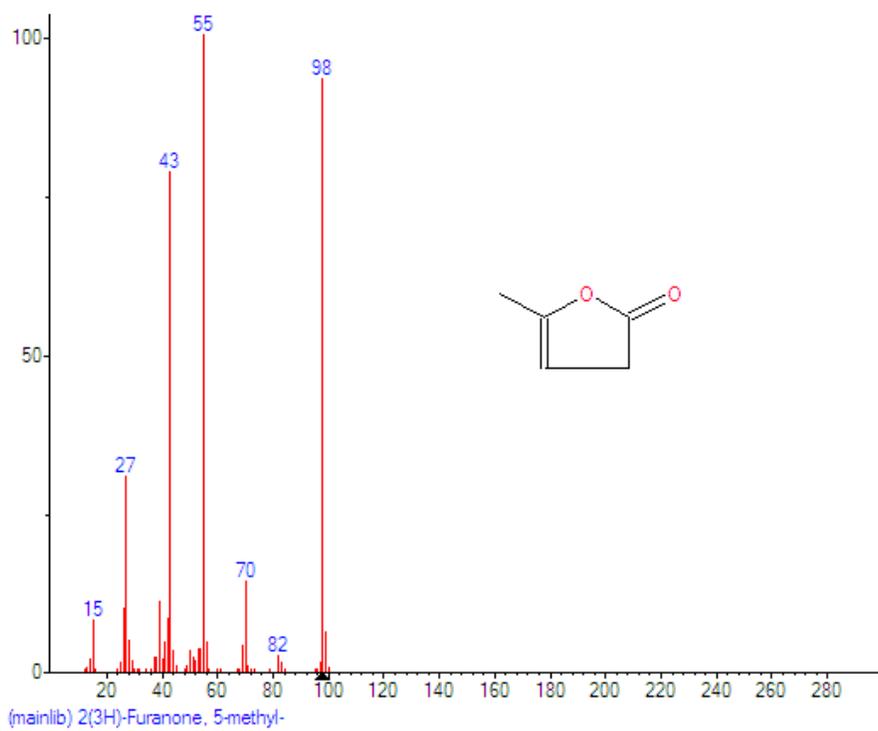
Anexo 8. Cromatograma de la reacción de hidrogenación del LVA en hexano con mayor eficiencia catalítica tabla 6, entrada 8 (140 °C, 24 h, 0.025 % mol de carga catalítica) a tiempos mayores.



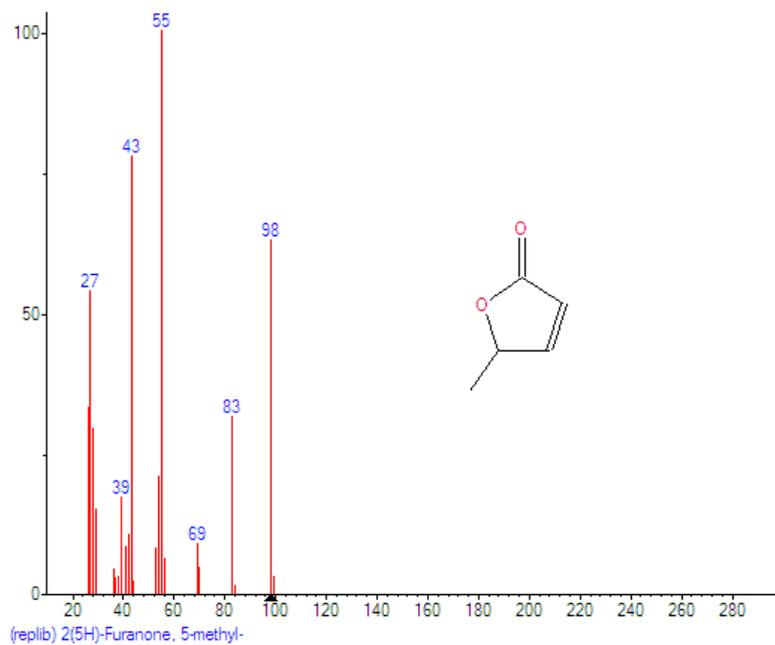
Anexo 9. Espectro de masas de la gamma-valerolactona



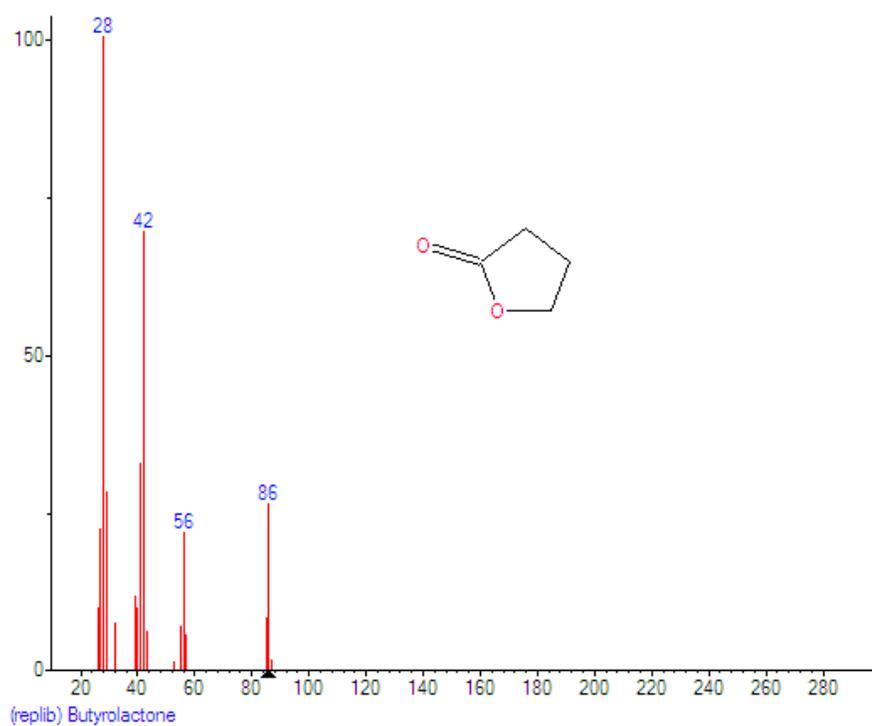
Anexo 10. Espectro de masas del ácido levulínico



Anexo 11. Espectro de masas de la lactona de angélica alfa.

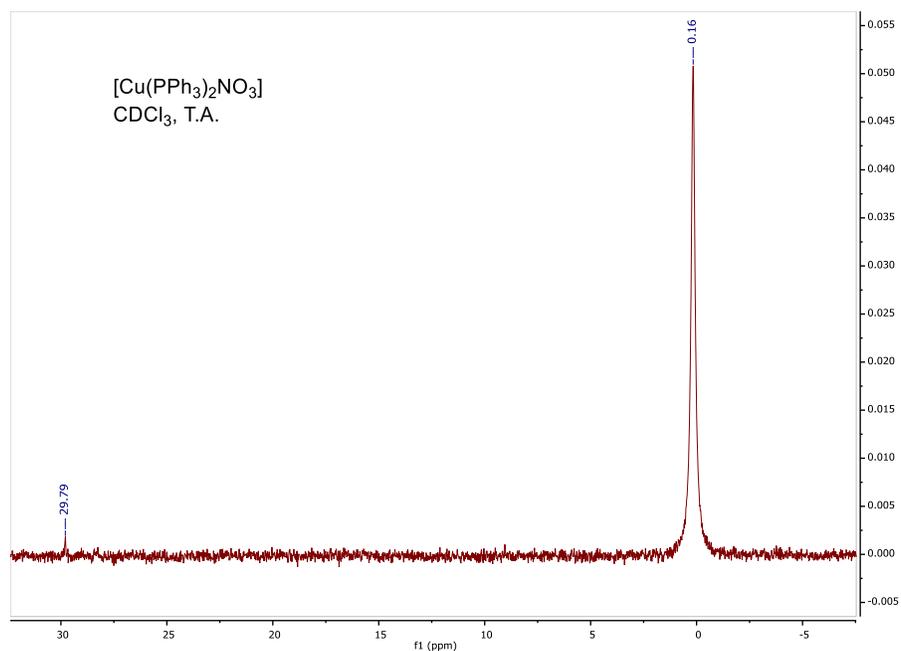


Anexo 12. Espectro de masas de la lactona de angélica beta.

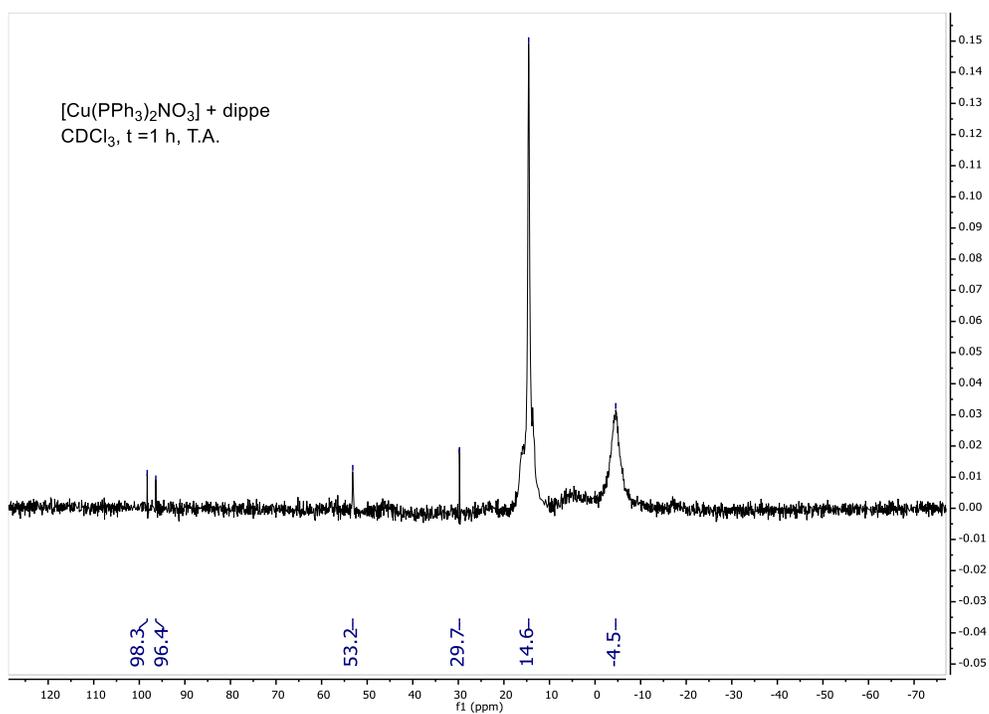


Anexo 13. Espectro de masas de la butirolactona.

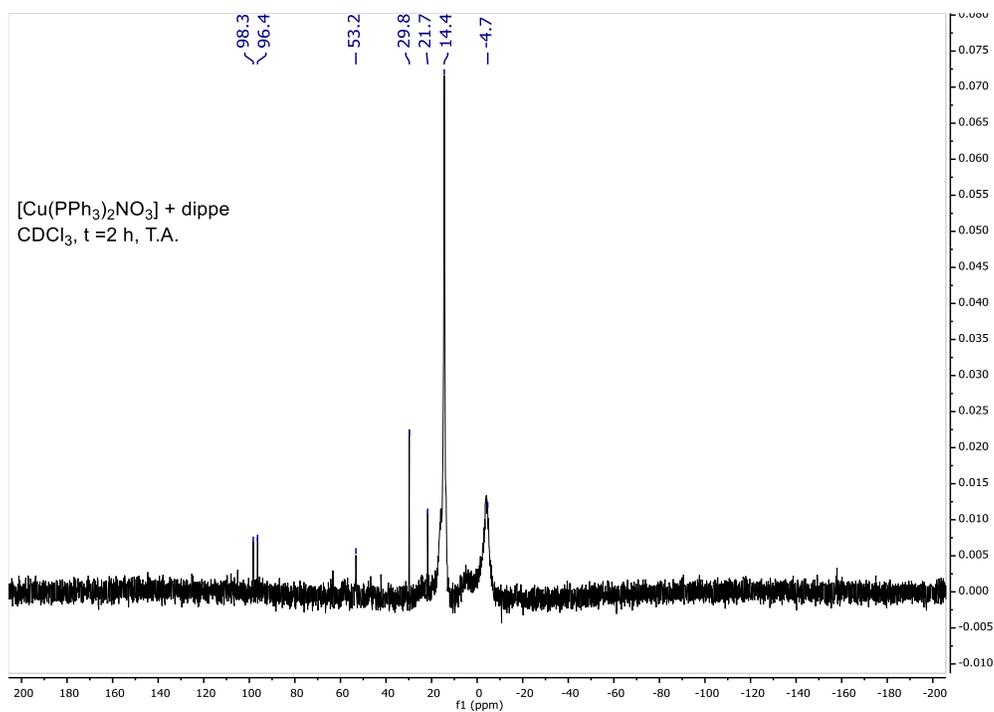
Espectros $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN de reacciones realizadas para el seguimiento de la reacción de hidrogenación del ácido levulínico:



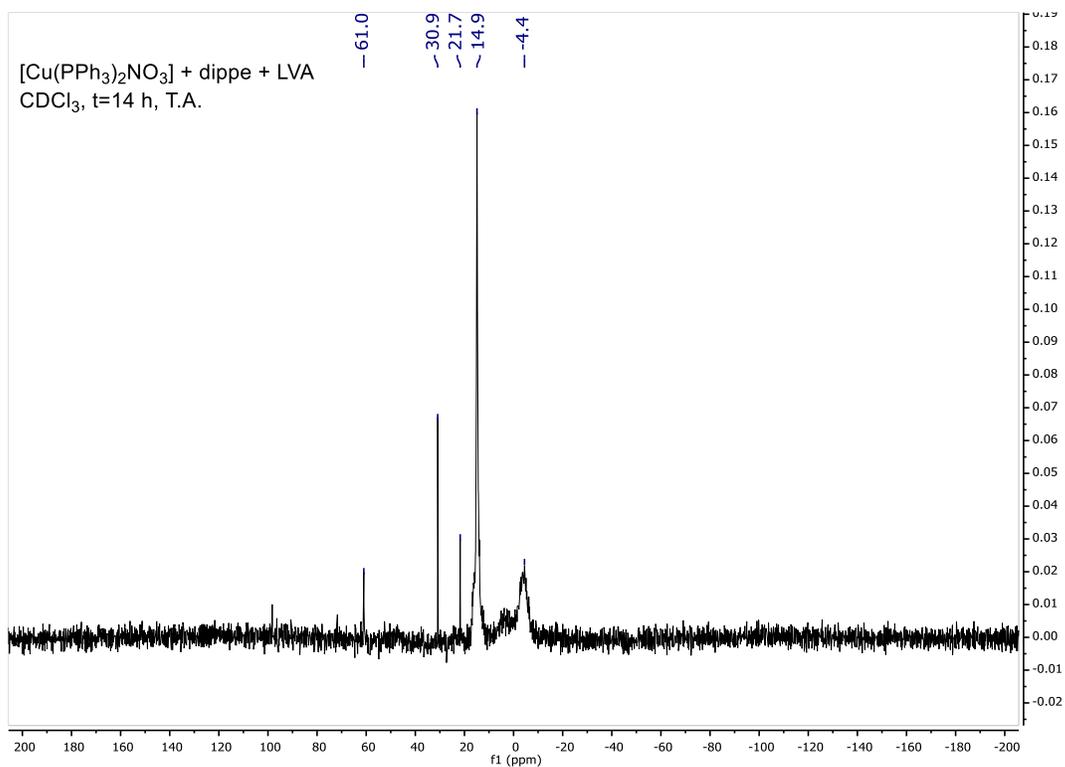
Anexo 14. Espectro I de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN del seguimiento de la reacción de hidrogenación del LVA.



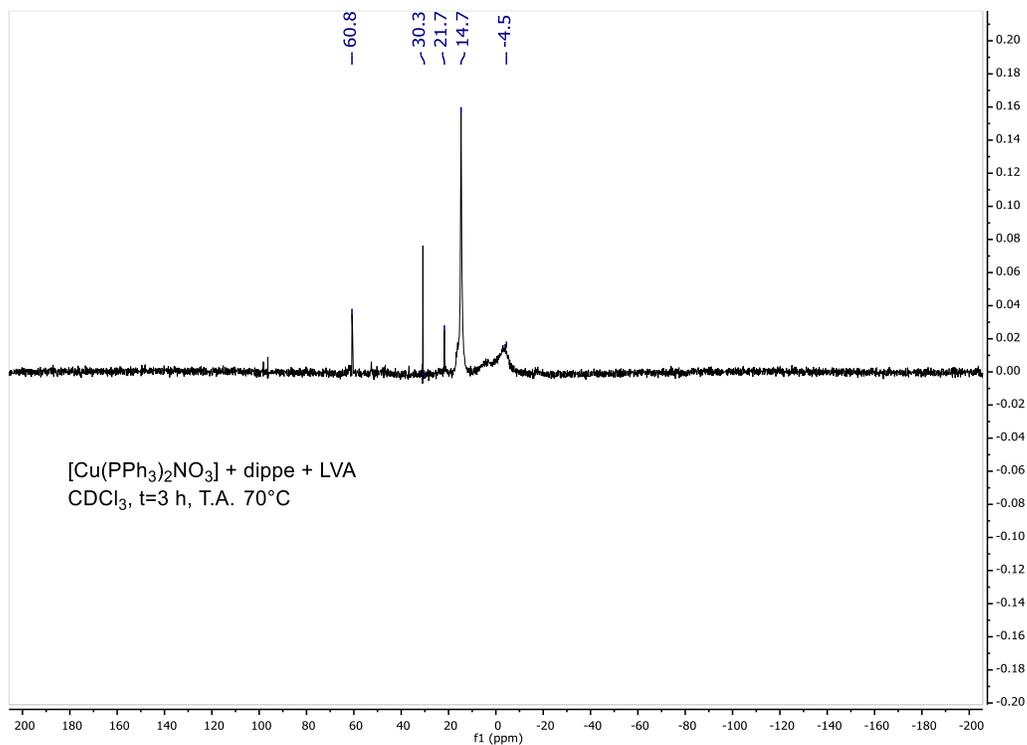
Anexo 15. Espectro II de ³¹P{¹H}-RMN del seguimiento de la reacción de hidrogenación del LVA.



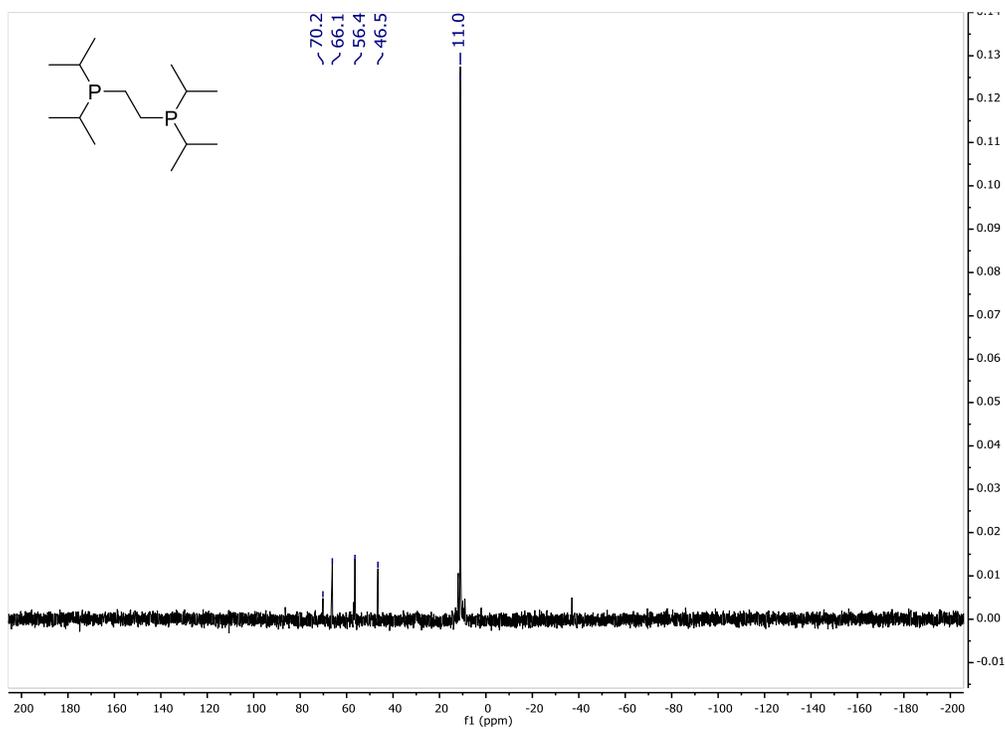
Anexo 16. Espectro III de ³¹P{¹H}-RMN del seguimiento de la reacción de hidrogenación del LVA



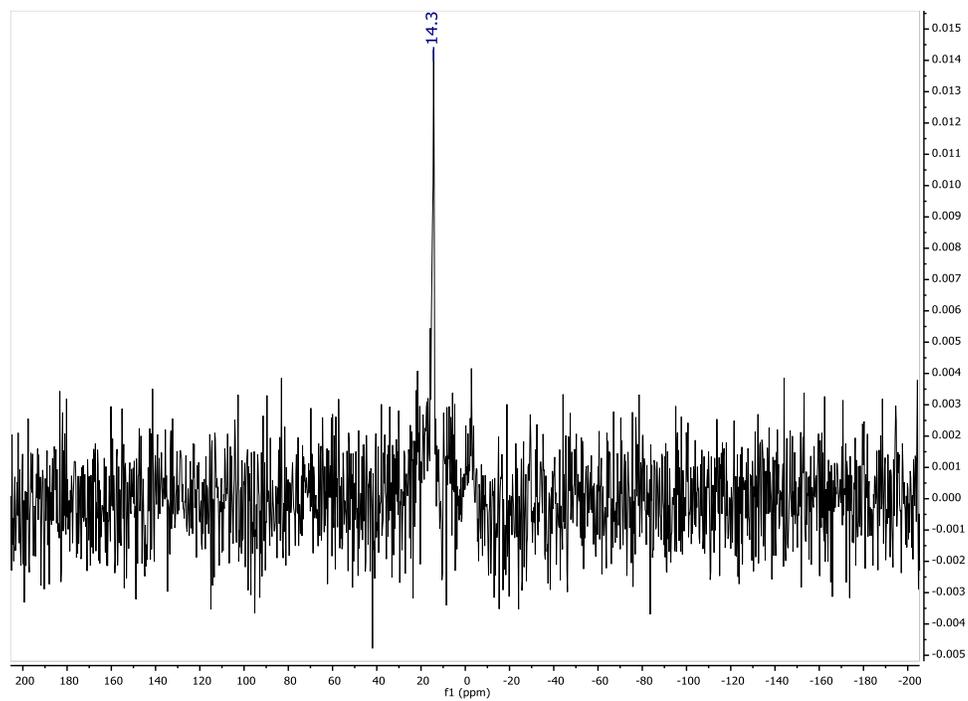
Anexo 17. Espectro IV de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN del seguimiento de la reacción de hidrogenación del LVA.



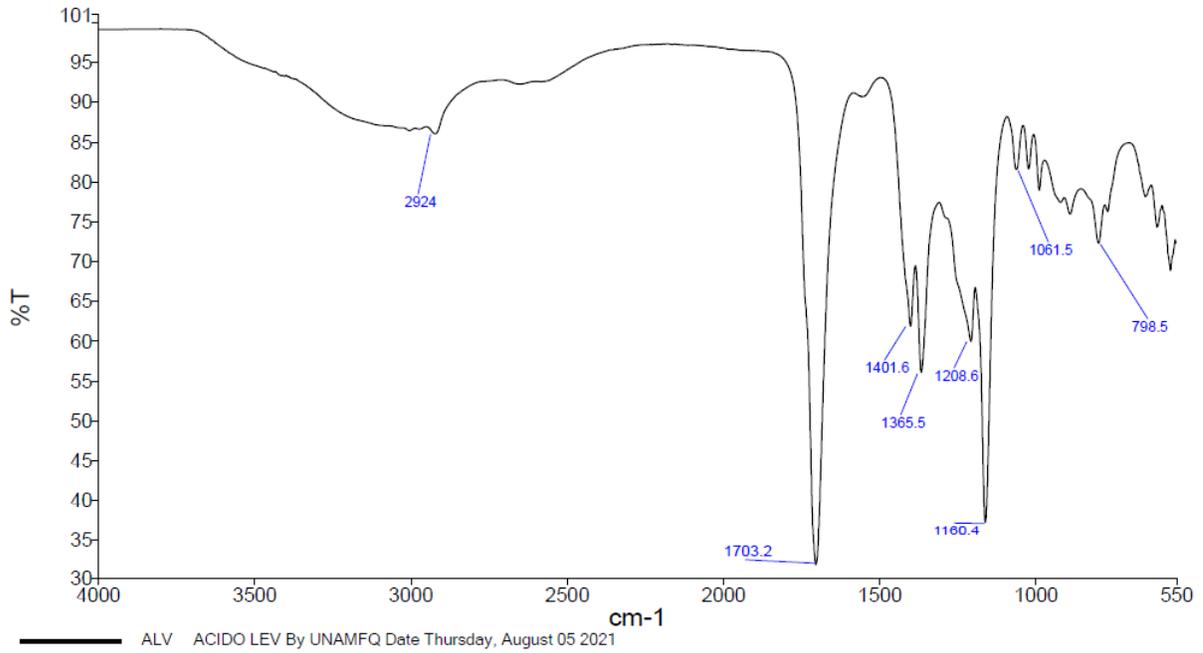
Anexo 18. Espectro V de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN del seguimiento de la reacción de hidrogenación del LVA.



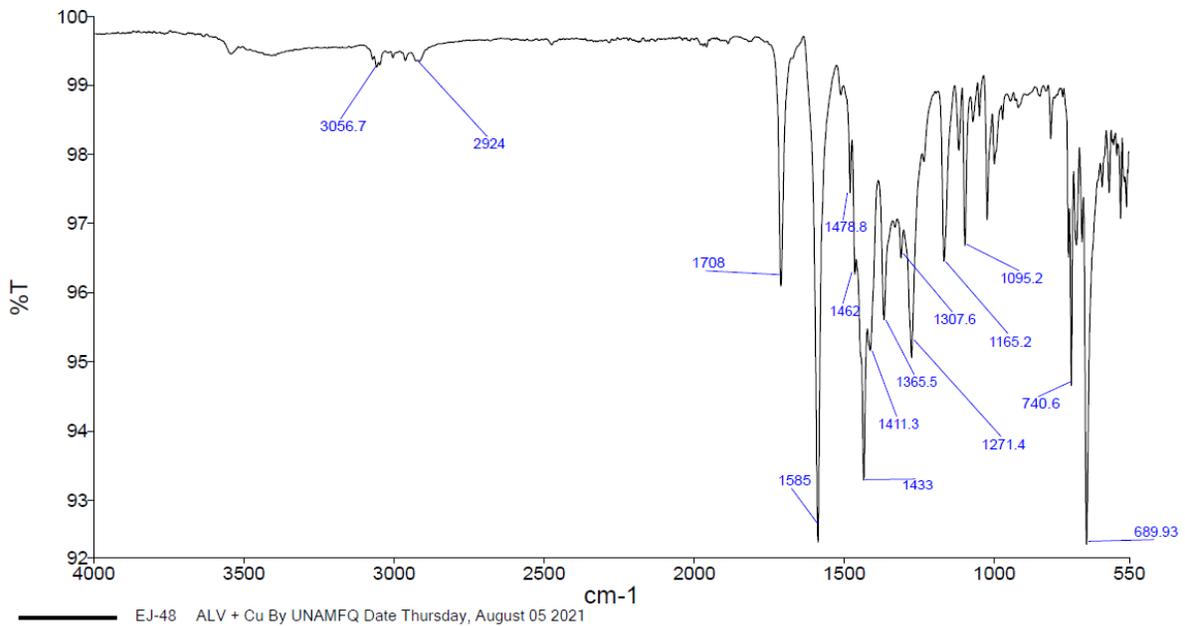
Anexo 19. Espectro $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN del compuesto dippe en CDCl_3 .



Anexo 20. Espectro $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN del compuesto la especie $[\text{Cu}(\text{dippe})\text{NO}_3]$ sintetizada en CDCl_3 .



Anexo 21. Espectro de IR del ácido levulínico (LVA).



Anexo 22. Espectro de IR de la especie [Cu(LVA)(PPh₃)₂] (compuesto b).

9. Referencias

9. Referencias

- [1] László T. Mika, Edit Cséfalvay y Áron Németh. *Chem. Rev.* **2018**, 118, 505-613.
- [2] BP Statistical Review of World Energy 2020: . consultado el 12-02-2021.
- [3] Biomasa, creación ecológica de energía:
<https://www.gob.mx/agricultura/articulos/biomasa-creacion-ecologica-de-energia>
consultado el 22-07-2021.
- [4] G. Gómez Millán, S. Hellsten, J. Llorca, R. Luque, H. Sixta, A. M. Balu, *ChemCatChem* **2019**, 11, 2022.
- [5] Corma, A.; Iborra, S.; *Velty, A. Chem. Rev.* **2007**, 107, 2411-2502.
- [6] Alonso, David Martin and Wettstein, Stephanie G. and Dumesic, James A. *Green Chem.* **2013** Chemistry, 15(3), 584.
- [7] Adams T.B., Greer D.B., Doull J., Munro I.C., Newberne P.M., Portoghese P.S., Smith R.L., Wagner B.M., Weil C.S., Woods L.A. and Ford R.A. 1998. The FEMA GRAS assessment of lactones used as flavor ingredients. *Food and Chemical Toxicology.* 36, 249.
- [8] Horvat, J.; Klaic, B.; Metelko, B.; Sunjic, V. *Croat. Chem. Acta* **1986**, 59, 429–438.
- [9] Werpy, T, & Petersen, G. *Top Value Added Chemicals from Biomass: Volume I Results of Screening for Potential Candidates from Sugars and Synthesis Gas.* United States.
- [10] Titirici Maria-Magdalena y Pileidis Filoklis D. *ChemSusChem* **2016**, 9, 562-582.

- [11] Chemical & Engineering News, Interest in Biobased Levulinic Acid Grows: <https://cen.acs.org/articles/93/web/2015/03/Interest-Biobased-Levulinic-Acid-Grows.html> consultado el 17-05-2021.
- [12] Chemical & Engineering News, GF Biochemicals forms venture for levulinic acid-based products: <https://cen.acs.org/business/biobased-chemicals/GF-Biochemicals-forms-venture-levulinic/98/i7> consultado el 17-05-2021.
- [13] Chemical & Engineering News, One Company's Big Plans for Levulinic Acid: <https://cen.acs.org/articles/94/i2/One-Companys-Big-Plans-Levulinic.html> consultado el 17-05-2021.
- [14] Qingqing Yuan, Henk H. van de Bovenkamp, Zhenlei Zhang, Anna S. Piskun, Selim Sami, Remco W.A. Havenith, Hero J. Heeres, and Peter J. Deuss *ACS Catalysis* **2021** 11 (16), 10467-10477.
- [15] Kerkel, F., Markiewicz, M., Stolte, S., Müller, E., & Kunz, W. (2021). The green platform molecule gamma-valerolactone – ecotoxicity, biodegradability, solvent properties, and potential applications. *Green Chemistry*, 23(8), 2962–2976.
- [16] W. Luo, U. Deka, A. M. Beale, E. R. H. van Eck, P. C. A. Bruijninx, B. M. Weckhuysen, *J. Catal.* 2013, 301, 175–186.
- [17] Ortiz-Cervantes, C., García, J. J. *Inorganica Chimica Acta* **2013**, 397, 124–128.
- [18] R. A. Bourne, J. G. Stevens, J. Ke, M. Poliakoff, *Chem. Commun.* 2007, 4632–4634.
- [19] K. Yan, T. Lafleur, G. Wu, J. Liao, C. Ceng, X. Xie, *Appl. Catal. A* 2013, 468, 52–58.
- [20] A. M. Hengne, C. V. Rode, *Green Chem.* 2012, 14, 1064–1072.
- [21] Zhang, D., Zhao, YP., Fan, X. *et al. Catal Surv Asia* **2018** 22, 129–135.

- [22] M. Chia, J. A. Dumesic, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 12233–12235.
- [23] H. Mehdi, V. Fabos, T. Robert, A. Bodor, L. T. Mika, I. T. Horvath, *Top. Catal.* **2008**, 48, 49–54.
- [24] F. M. A. Geilen, B. Engendahl, A. Harwardt, W. Marquardt, J. Klankermayer, W. Leitner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 5510–5514; *Angew. Chem.* **2010**, 122, 5642–5646.
- [25] A. Phanopoulos, A. J. P. White, N. J. Long, P. W. Miller, *ACS Catal.* **2015**, 5, 2500–2512.
- [26] W. Li, J.-H. Xie, H. Lin, Q.-L. Zhou, *Green Chem.* **2012**, 14, 2388–2390.
- [27] J. Deng, Y. Wang, T. Pan, Q. Xu, Q. Guo, *ChemSusChem* Y. Fu, **2013**, 6, 1163–1167.
- [28] V. Fubos, L. T. Mika, I. T. Horvath, *Organometallics* **2014**, 33, 181–187.
- [29] M. Chalid, A. A. Broekhuis, H. J. Heeres, *J. Mol. Catal. A* **2011**, 341, 14–21.
- [30] M. C. Fu, R. Shang, Z. Huang, Y. Fu, *Synlett* **2014**, 25, 2748–2752.
- [31] T. Jurado-Vázquez, A. Arévalo, J. J. García, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2021**, 2021, 445.
- [32] B. Zada, R. Zhu, B. Wang, J. Liu, J. Deng, Y. Fu, *Green Chem.*, **2020**, 22, 3427–3432.
- [33] G. Metzker, A. C. B. Burtoloso, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 14199–14202.
- [34] U. Omoruyi, S. Page, J. Hallett, P. W. Miller, *ChemSusChem* **2016**, 9, 2037.

- [35] Wu Li, Xinjiang Cui, Kathrin Junge, Annette-Enrica Surkus, Carsten Kreyenschulte, Stephan Bartling y Matthias Beller *ACS Catalysis* **2019** 9 (5), 4302-4307.
- [36] M. Stryker y S. Mahoney *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 24, 8818-8823.
- [37] Thiel, N. O., Pape, F., & Teichert, J. F. (2019). *Homogeneous Hydrogenation with Copper Catalysts. Homogeneous Hydrogenation with Non-Precious Catalysts*, 87–109.
- [38] Elliot L. Bennett, Patrick J. Murphy, Silvia Imberti, and Stewart F. Parker *Inorganic Chemistry* **2014** 53 (6), 2963-2967.
- [39] Gysling, H.J. and Kubas, G.J. (1979). Coordination Complexes of Copper(I) Nitrate, en *Inorganic Syntheses Volumen 2019*.
- [40] F.H. Jardine, A.G. Vohra, F.J. Young, Copper(I) nitrate and nitrate complexes, *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*, Volume 33, Issue 9, 1971, 2941-2945.
(b) G.G. Messmer y Gus J. Palenik, *Canadian Journal of Chemistry* **1969** 47, 1440.
- [41] Integrated Spectral Database System of Organic Compounds. (Data were obtained from the National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (Japan))
- [42] Advanced Chemistry Development, Inc.
- [43] Kazuo Nakamoto, "Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds: Part B: Applications in Coordination, Organometallic, and Bioinorganic Chemistry", sexta edición, 2008.
- [44] Catterick, Janet (1977). *Advances in Inorganic Chemistry and Radiochemistry Volume 20, Structures and Physical Properties of Polynuclear Carboxylates*, (b) García Alejandre, Juventino J., Compuestos de coordinación con Cinoxacina,

Síntesis y Caracterización/ Tesis que, para obtener el título de químico, UNAM, Facultad de Química, 1985.

[45] Victor M. Chernyshev, Alexander V. Astakhov, Ilya E. Chikunov, Roman V. Tyurin, Dmitry B. Eremin, Gleb S. Ranny, Victor N. Khrustalev, and Valentine P. Ananikov *ACS Catalysis* **2019** 9 (4), 2984-2995.

[46] Ortiz Cervantes, Maria del Carmen, Reactividad del ácido levulínico con complejos y nanopartículas de Ru y Pd / tesis que, para obtener el grado de Doctorado en Ciencias Químicas, UNAM, Facultad de Química, 2015.