



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO  
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

Estudio de la actividad catalítica del Fe y Ni en hidrogenación de biomasa para la obtención de combustibles y compuestos de alto valor agregado

**TESIS**

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**DOCTORA EN CIENCIAS**

PRESENTA

M. en C. CARLA TAMARA JURADO VÁZQUEZ

DR. JUVENTINO JOSÉ GARCÍA ALEJANDRE  
FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO, 2022



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**Estudio de la actividad catalítica del Fe y Ni en hidrogenación de biomasa para la obtención de combustibles y compuestos de alto valor agregado**

**TESIS  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
DOCTORA EN CIENCIAS**

**PRESENTA**

**M. en C. CARLA TAMARA JURADO VÁZQUEZ**

**DR. JUVENTINO JOSÉ GARCÍA ALEJANDRE  
FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM**



Ciudad de México,

2022

## **Agradecimientos.**

A la Universidad Nacional Autónoma de México y a su Facultad de Química por la formación académica brindada.

Al Dr. Juventino García, por su invaluable asesoramiento, consejos y la amistad brindada durante todos estos años

Al programa de Maestría y Doctorado en Ciencias químicas y al CONACyT por el otorgamiento de la beca nacional para estudios de doctorado, con el No. De CVU 696382.

Al financiamiento económico DGAPA-PAPIIT con número de proyecto IN-20011, CONACyT con el proyecto A1-5-7657 y al programa de Apoyo a la investigación y el Posgrado (PAIP) de la Facultad de Química

A los miembros de la Coordinación del Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas, por accesibilidad cuando necesité el apoyo de la coordinación.

Al Dr. Iván Castillo y a la Dra. Susana Porcel, miembros de mi comité tutor, por las aportaciones hechas al presente trabajo de tesis, que sin duda sirvieron en su enriquecimiento.

A los miembros del Jurado: Dra. Verónica García Montalvo, Dr. José Alfredo Vázquez Martínez, Dr. Diego Solís Ibarra, Dr. Valentín Miranda Soto y Dr. Ivan Castillo Pérez, por sus contribuciones a la mejora de este trabajo.

A mis padres, Ma. Rosalía Vázquez y Carlos Jurado, por su apoyo incondicional, y a mis hermanos Ledya y Carlos.

A la Dra. Alma Arévalo, por todo su asesoramiento, sus consejos y su amistad.

A los amigos maravillosos que hice en el laboratorio 304, M. en C. Ilnett García, M. en C. Diego Roa, Q. Antonio Torres.

Al Dr. Jorge Garduño, por su invaluable amistad, consejos, incondicional apoyo, lealtad y complicidad que sin duda aligeraron los momentos más difíciles.

A la Dra. Carmen Ortiz, por siempre tener un buen consejo.

A mis amigos quienes siempre estuvieron presentes, Q. Laura Flores, M. en C. Alonso García, M. en C. Nora Pérez, Dra. Nahury Castellanos Lic. Alejandra Reynoso, Lic. Judith Acevedo y M. en C. Oscar Guzmán.

## **Jurado asignado.**

<b>Presidente</b>	Dra. Verónica García Montalvo	Instituto de Química, UNAM
<b>Vocal</b>	Dr. José Alfredo Vázquez Martínez	Facultad de Química, UNAM
<b>Vocal</b>	Dr. Diego Solís Ibarra	Instituto de Inv. De Materiales, UNAM
<b>Vocal</b>	Dr. Valentín Miranda Soto	Instituto Tecnológico de Tijuana Tecnológico Nacional de México
<b>Secretario</b>	Dr. Ivan Castillo Pérez	Instituto de Química, UNAM

El presente trabajo se llevó a cabo bajo la asesoría del Dr. Juventino José García Alejandre en el Laboratorio 304 del Departamento de Química Inorgánica y Nuclear en la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, México, Cd. Mx., 04510, México.

## Publicaciones derivadas del trabajo de tesis.

### *Artículos publicados en revistas arbitradas.*

1. Jurado-Vázquez, T.; Arevalo, A.; García, J. J. Transfer Hydrogenation of Levulinic Acid to  $\gamma$ -Valerolactone and Pyrrolidones Using a Homogeneous Nickel Catalyst, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2021**, 5, 445-450.
2. Jurado-Vázquez, T.; Arevalo, A.; García, J. J. Furfural and 5-(hydroxymethyl)furfural valorization using homogeneous Ni(0) and Ni(II) catalysts by transfer hydrogenation, *J. Organomet. Chem.* **2022**, 957, 122162-122169.

### *Presentaciones en congresos.*

1. Jurado-Vázquez, T.; Arevalo, A.; García, J. J. (Noviembre 2021)  
*Transformation of biomass chemical platforms into high-value chemicals with a homogeneous Ni catalysts.* XII Simposio Internacional de Investigación Química en la Frontera
2. Jurado-Vázquez, T.; García, J. J. (Diciembre 2021)  
*Transfer hydrogenation of levulinic acid with homogeneous nickel catalyst.* Pacifichem 2021: A Creative Vision for the Future, Hawaii, EE.UU.

# Índice

<b>ABREVIATURAS.</b>	1
<b>RESUMEN.</b>	3
<b>SUMMARY.</b>	4
<b>1. Introducción.</b>	5
<b>2. Marco teórico y antecedentes.</b>	8
2.1. Hidrogenación de ácido Levulínico ( <b>LVA</b> ).	8
2.2. Hidrogenación de 5-hidroximetil-2-furfural ( <b>HMF</b> ) y furfural ( <b>FF</b> ).	13
2.3. Hidrogenación del grupo carbonilo.	16
2.3.1. Coordinación de cetonas y aldehídos a centros metálicos.	16
2.3.2. Hidrogenación de cetonas.	18
2.3.3. Hidrogenación de aldehídos.	21
2.4. Hidrogenación de iminas.	23
2.5. Hidrogenación directa e hidrogenación por transferencia.	25
<b>3. Justificación del trabajo.</b>	27
<b>4. Hipótesis.</b>	28
<b>5. Objetivos.</b>	29
5.1. Objetivo general del proyecto.	29
5.2. Objetivos particulares.	29
<b>6. Resultados y discusión.</b>	30
6.1. Reducción de ácido levulínico con catalizadores de Ni.	30
6.1.1. Optimización de las condiciones de reacción.	30



6.1.2. Estudios mecanísticos de hidrogenación de <b>LVA</b> con [Ni(0)].	34
6.2. Aminación reductiva de <b>LVA</b> con [Ni(0)].	29
6.3. Reducción de furfural y 5-hidroximetil-2-furfural con catalizadores de Ni.	44
6.3.1. Estudios mecanísticos de hidrogenación de <b>FF</b> con [Ni(0)].	52
6.4. Aminación reductiva de <b>FF</b> con catalizadores de [Ni].	55
6.4.1. Estudios mecanísticos sobre la aminación reductiva de FF con [Ni(II)].	64
6.5. Reducción de LVA con catalizadores de [Fe].	69
6.5.1. Síntesis y caracterización de [dippeFe(CO) <sub>2</sub> BrH].	69
6.5.2. Reducción del ácido levulínico con [dippeFe(CO) <sub>2</sub> HBr].	73
<b>7. Conclusiones.</b>	<b>77</b>
<b>8. Sección experimental.</b>	<b>80</b>
8.1. Consideraciones generales.	80
8.2. Optimización de la hidrogenación de <b>LVA</b> con [Ni].	82
8.3. Reacción de reducción de <b>LVA</b> con H <sub>2</sub> .	82
8.4. Optimización de las condiciones de reacción para la obtención de 1-bencil-5-metil-2-pirrolidona.	83
8.5. Aminación reductiva del <b>LVA</b> con diferentes aminas primarias.	83
8.6. Preparación de [dippeNiCOD].	84
8.7. Seguimiento por RMN de [dippeNiCOD] y <b>LVA</b> .	84
8.8. Estudio de la conversión del ácido fórmico a H <sub>2</sub> y CO <sub>2</sub> .	85
8.9. Optimización de las condiciones de reacción para la obtención de <b>BHMF</b> .	86

8.10. Optimización de las condiciones de reacción para la obtención de <b>FOL</b> .	86
8.11. Prueba de hidrogenación de <b>FF</b> con H <sub>2</sub> .	87
8.12. Optimización de las condiciones de reacción para la obtención de furfurilaminas.	87
8.13. Aminación reductiva del FF con diferentes anilinas	88
8.14. Seguimiento por RMN de [dippeNiCOD] y <b>FF</b> .	88
8.15. Seguidimientos por RMN de la obtención de furfurilaminas.	89
8.16. Síntesis y caracterización de [dippeFe(CO) <sub>2</sub> Br <sub>2</sub> ], complejo <b>A</b> .	90
8.17. Síntesis y caracterización de [dippeFe(CO) <sub>2</sub> HBr], complejo <b>B</b> .	91
8.18. Optimización de la hidrogenación de <b>LVA</b> con <b>B</b> .	92
8.19. Pruebas de homogeneidad (gota de Hg(0)).	92
<b>9. Referencias</b>	<b>93</b>

## **ANEXOS**

# Abreviaturas

<b>BHMF</b>	2,5-Bis(hidroximetil)furano
<b>°C</b>	Grados Celsius
<b>CG-EM</b>	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
<b>COD</b>	1,5-ciclooctadieno
<b>CD<sub>3</sub>OD-<i>d</i><sub>4</sub></b>	Metanol deuterado- <i>d</i> <sub>4</sub>
<b>DH<sub>2</sub></b>	Donador de hidrógeno
<b>dippe</b>	1,2-bis(diisopropil fosfino)etano
<b>Eq.</b>	Equivalente
<b>EtOH</b>	Etanol
<b>FA</b>	Ácido fórmico
<b>FF</b>	Furfural
<b>FOL</b>	Alcohol furfurílico
<b>FTIR (ATR)</b>	Espectroscopía de infrarrojo de transformada de Fourier por reflectancia atenuada total
<b>GVL</b>	$\gamma$ -valerolactona
<b>H</b>	horas
<b>HMF</b>	5-hidroximetilfurfural
<b>Hz</b>	Hertz, s <sup>-1</sup>
<b>iPr</b>	Isopropilo
<b><sup>n</sup>J<sub>A-B</sub></b>	Constante de acoplamiento escalar a <i>n</i> enlaces de distancia entre los núcleos A y B.
<b>LVA</b>	Ácido levulínico
<b>MeOH</b>	Metanol
<b>MHz</b>	Megahertz
<b>min</b>	minutos
<b>mL</b>	mililitro

<b>mmol</b>	Milimol
<b>t</b>	Tiempo
<b>T</b>	Temperatura
<b>THF</b>	Tetrahidrofurano
<b>THF-<i>d</i><sub>8</sub></b>	Tetrahidrofurano- <i>d</i> <sub>8</sub>
<b>TOF</b>	Del inglés, <i>turnover frequency</i>
<b>TON</b>	Del inglés, <i>turnover number</i>
<b>η</b>	Hapticidad por carbono
<b>κ</b>	Hapticidad por heteroátomos
<b>δ</b>	Desplazamiento químico en ppm
<b>ν</b>	Número de onda en cm <sup>-1</sup>

## Resumen.

La presente tesis de doctorado informa el uso de catalizadores homogéneos de Ni y Fe en la valorización de plataformas químicas iniciales provenientes de la biomasa como son ácido levulínico (LVA), furfural (FF) y 5-hidroximetilfurfural (HMF). Utilizando el precursor catalítico [dippeNiCOD] (dippe =1,2-bis(diisopropil fosfino)etano) se llevó acabo la hidrogenación de LVA, HMF y FF utilizando ácido fórmico (FA) como agente de transferencia de hidrógeno, obteniéndose rendimientos  $\geq 99\%$  hacia productos de reducción ( $\gamma$ -valerolactona, 2,5-bis(hidroxilmetil)furano y alcohol furfurílico, respectivamente). Con este mismo precursor catalítico de Ni(0) y FA, se llevó acabo la aminación reductiva de LVA obteniendo conversiones de buenas a muy buenas (de 68 a 92%) hacia 2-pirrolidonas. Adicionalmente, utilizando el precursor catalítico de Ni(II) estable al aire [dippeNiCl<sub>2</sub>] y FA como fuente de hidrógeno se obtuvieron muy buenos rendimientos (de 89 a >99%) hacia productos de aminación reductiva de FF. Mediante estudios de RMN fue posible identificar algunos intermediarios para realizar propuestas mecanísticas sobre estos procesos.

También se presenta la síntesis y caracterización del precursor catalítico [dippeFe(CO)<sub>2</sub>HBr], así como su actividad en la hidrogenación de LVA, obteniendo una conversión excelente hacia  $\gamma$ -valerolactona (>99%).

## Summary.

It is presented herein, a well-defined homogeneous nickel-based and iron-based catalysts applied to the valorization of biomass derived platforms, such as levulinic acid (LVA), furfural (FF) and 5-(hydroxymethyl)furfural (HMF). The complex [dippeNi(COD)] (dippe = 1,2-bis(diisopropyl phosphino)ethane) as a catalytic precursor and formic acid (FA) as hydrogen source, were assessed in LVA, FF and HMF hydrogenation, affording excellent yields and selectivities ( $\geq 99$ ) to  $\gamma$ -valerolactone, furfuryl alcohol and 2,5-Bis(hydroxymethyl)furan respectively. This homogeneous Ni(0) catalytic precursor and FA as hydrogen transfer agent were also used in LVA reductive amination, to provide 2-pyrrolydones with an excellent yield ( $>99\%$ ) and fair to good selectivity (68 to 92%). On the other hand, the air-stable Ni(II)-catalyst precursor, [dippeNiCl<sub>2</sub>], was assessed in FF reductive amination, with a variety of anilines, using FA as hydrogen source, to produce furfuryl amines with an excellent yield and selectivity (89 to  $>99\%$ ). Additionally, NMR studies were carried out to identify reaction intermediates allowing to make mechanistic proposals.

The synthesis and characterization of the catalytic precursor [dippeFe(CO)<sub>2</sub>HBr] and its activity in the hydrogenation of LVA is also presented, obtaining excellent conversion to  $\gamma$ -valerolactone ( $>99\%$ ).

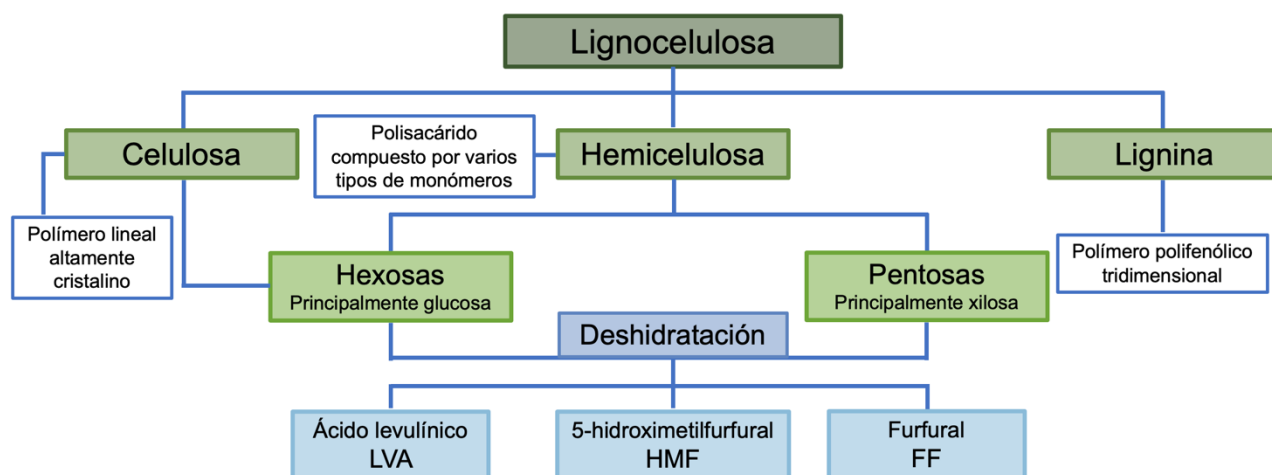
# 1. Introducción.

El ritmo de vida actual conlleva la creciente demanda de productos químicos derivados del petróleo y combustibles, la cual se estima que para el año 2035 será el doble de la consumida en el 2000,<sup>1</sup> por lo que dentro de los principales intereses científicos y económicos se encuentra la búsqueda de materias primas alternativas para la fabricación de fertilizantes, polímeros, fármacos, aditivos alimenticios y agroquímicos, así como la obtención de combustibles.<sup>2, 3</sup>

Entre las fuentes de energía y químicos a base de carbono renovables que están tomando mayor interés, se encuentra la parte no comestible de la lignocelulosa, la cual es una materia prima prometedora para la obtención de combustibles y plataformas químicas de interés industrial.<sup>4</sup> La parte no comestible de la lignocelulosa es la fuente de carbono renovable más abundante y barata después del CO<sub>2</sub>,<sup>5</sup> y representa una alternativa para la obtención de una gran variedad de productos industriales y no interfiere con la alimentación humana.<sup>4</sup> La conversión catalítica de distintos derivados de la biomasa a productos químicos de interés y combustibles líquidos es una alternativa para reducir la dependencia global de fuentes fósiles de carbono.<sup>1</sup>

La lignocelulosa se encuentra constituida principalmente por celulosa, hemicelulosa y lignina (**Figura 1**).<sup>6</sup> Entre los productos de la catálisis ácida de la lignocelulosa,

se encuentran el ácido levulínico (LVA), 5-hidroximetilfurfural (HMF) y furfural (FF). Estas plataformas químicas iniciales son las de principal interés en el presente proyecto, y han sido señaladas por el Departamento de Energía de EE.UU. (USDOE), por sus siglas en inglés, dentro de las 12 plataformas moleculares clave para enfocar los futuros esfuerzos de la investigación.<sup>7</sup>



**Figura 1.** Rutas de obtención de productos de plataformas químicas a partir de lignocelulosa.

Debido al alto contenido de oxígeno en las plataformas químicas iniciales, un proceso importante para la valorización de estas son los procesos de hidrogenación, por lo que es necesario el desarrollo de catalizadores eficientes y de bajo costo para estos procesos.<sup>4</sup> Principalmente, se busca que estos catalizadores cumplan con los principios de la química verde, como son: la disminución de la contaminación, disminución del uso y producción de compuestos químicos peligrosos, reducción de materiales de desecho por la implementación de tecnologías de conversión más eficientes (economía atómica).<sup>8</sup> En este ámbito, el uso de catalizadores



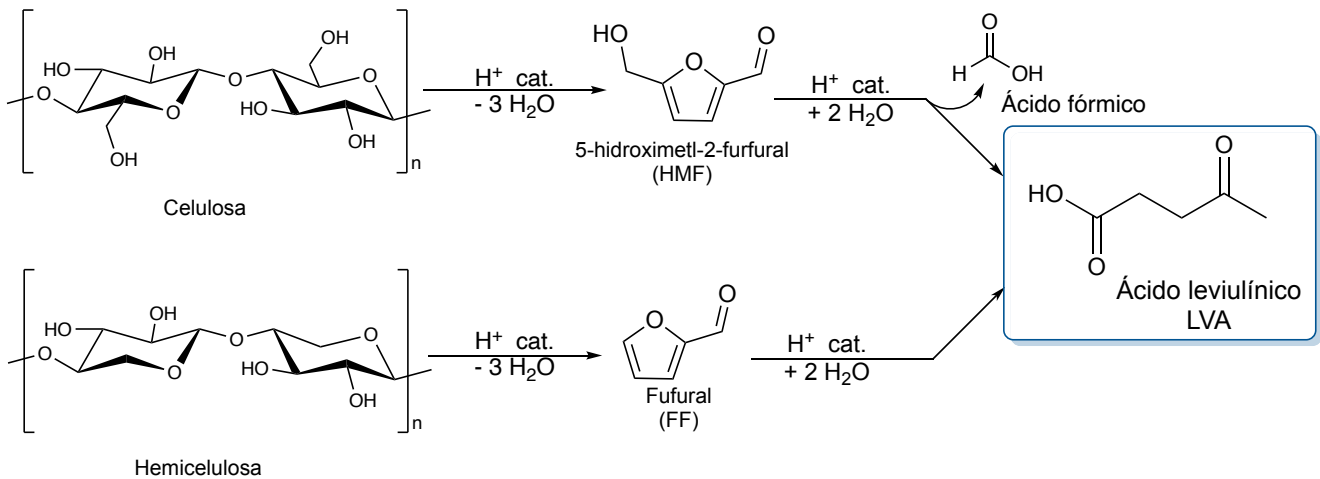
homogéneos con metales de la primera serie de transición, como Fe y Ni, se ha posicionado como un área competitiva con respecto a los catalizadores “tradicionales” con metales nobles,<sup>9,10</sup> debido a su baja toxicidad y a su mayor abundancia en la corteza terrestre.<sup>5,10</sup>

En el presente trabajo doctoral, se evaluó el uso de catalizadores homogéneos de Níquel en la hidrogenación y aminación reductiva de LVA, HMF y FF, utilizando ácido fórmico (FA) como agente sustentable de transferencia de hidrógeno. Así como la síntesis, caracterización y uso del catalizador homogéneo de hierro [dippeFe(CO)<sub>2</sub>BrH] (dippe =1,2-bis(diisopropil fosfino)ethano) en la hidrogenación de LVA.

## 2. Marco teórico y antecedentes.

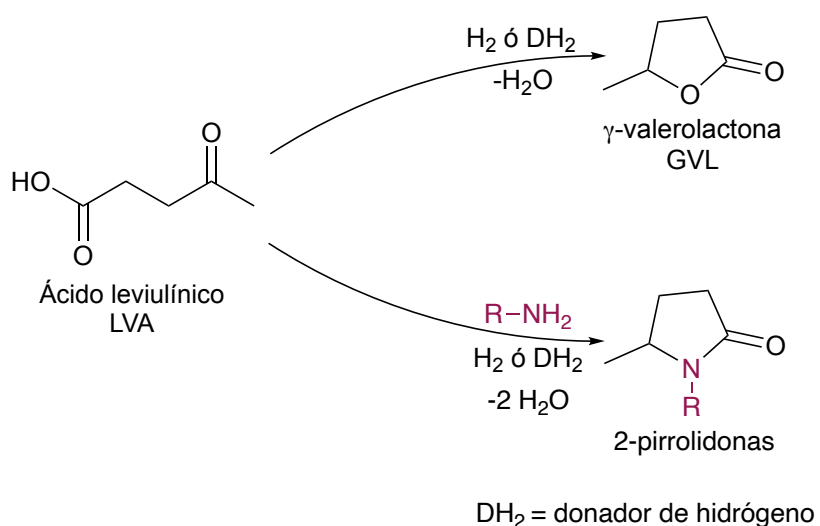
### 2.1. Hidrogenación de ácido Levulínico (LVA).

El ácido levulínico es un derivado de biomasa, el cual proviene de la hidrólisis mediante catálisis ácida de la lignocelulosa, específicamente, de la celulosa y hemicelulosa (**Esquema 1**).<sup>11</sup> Este compuesto es una plataforma química altamente prometedora ya que se puede hidrogenar selectivamente para la obtención de  $\gamma$ -valerolactona (GVL) el cual es un producto de alto valor agregado (**Esquema 2**), con gran utilidad en la síntesis de polímeros, como disolvente orgánico (no contaminante), y como biocombustible, el cual se puede mezclar con la gasolina teniendo rendimientos comparables con el gasohol (mezcla etanol/gasolina).<sup>12</sup>



**Esquema 1.** Rutas de obtención de ácido levulínico a partir de biomasa.

Además de la obtención de GVL, a partir del ácido levulínico, también se pueden obtener 2-pirrolidonas, las cuales se obtienen mediante la condensación de este con aminas primarias, lo cual genera iminas, que a su vez se condensan para la obtención de pirrilinas y finalmente una hidrogenación del doble enlace (**Esquema 2**), las 2-pirrolidonas tienen gran importancia nivel industrial como precursores de polímeros y fármacos.<sup>13,14</sup>



**Esquema 2.** Productos de valor agregado del ácido levulínico.

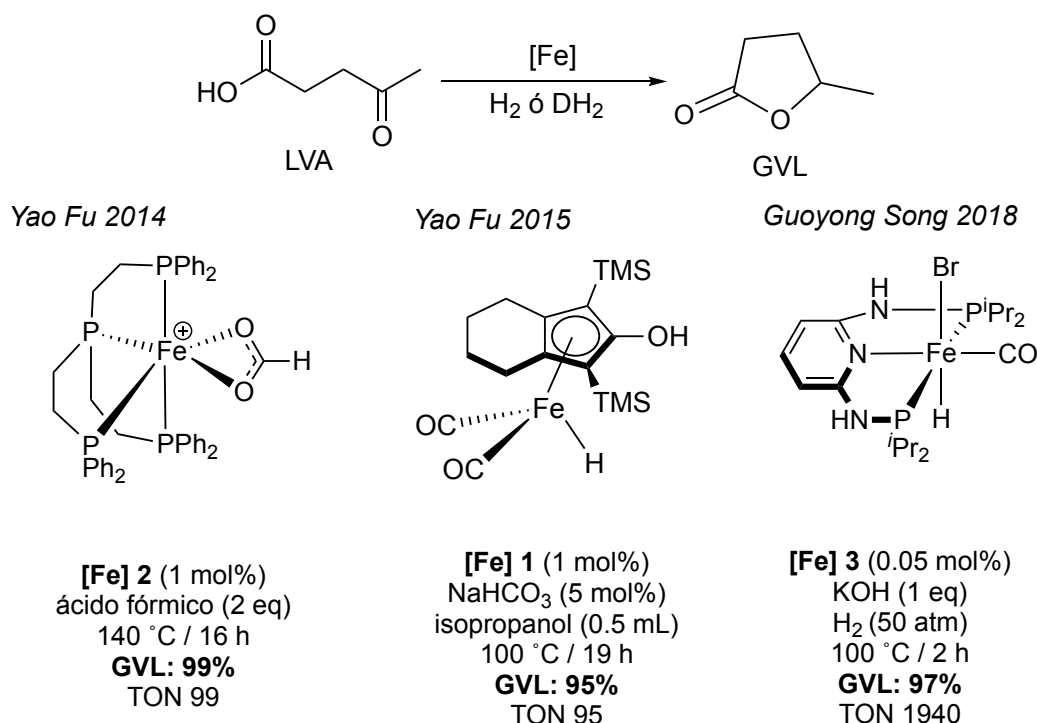
Pese a la importancia de los procesos de valorización del LVA, existen pocos reportes empleando catalizadores heterogéneos de Ni o Fe, en su mayoría soportados en  $\text{Al}_2\text{O}_3$  o  $\text{SiO}_2$ , para la hidrogenación de ácido levulínico. En el caso de catalizadores monometálicos de Ni, únicamente se han estudiado catalizadores heterogéneos, los cuales llevan a acabo el proceso de hidrogenación a altas

temperaturas y presiones de H<sub>2</sub> para la obtención selectiva de  $\gamma$ -valerolactona; existen únicamente 3 reportes utilizando agentes de transferencia de hidrógeno (ácido fórmico y 2-propanol).<sup>15,16</sup> Es importante mencionar que durante el desarrollo del presente proyecto, Yao Fu y colaboradores reportaron el uso de un precursor catalítico homogéneo de Ni ([Ni(OAc)<sub>2</sub>] ) con triphos como ligante), para llevar a cabo la hidrogenación de LVA hacia GVL, utilizando H<sub>2</sub> (15 atm), 20h de reacción y 150°C. En este estudio, se presenta una propuesta mecanística calculada con DFT, no obstante, no se presenta ninguna evidencia experimental que sustente dicha propuesta. Adicionalmente, no se comprobó que la hidrogenación procediera vía homogénea.<sup>17</sup>

El uso de catalizadores de Fe para la hidrogenación de LVA ha sido más explorado; sin embargo, únicamente existen tres informes del uso de catalizadores homogéneos, de los cuales solo en dos se utiliza un agente de transferencia de hidrógeno para la obtención de  $\gamma$ -valerolactona (**Esquema 3**).<sup>18</sup> El reporte más destacado, por sus valores de TON, es de 2018 del grupo de Song, en el cual se utiliza un precursor catalítico de Fe(II), y un ligante tipo pinza. En este proceso, es necesario el uso de una cantidad estequiométrica de base (KOH), y una presión muy alta de hidrógeno gas (50 atm).<sup>18a</sup>

En el caso de la hidrogenación de LVA, el agente de transferencia de hidrógeno ideal es el ácido fórmico (FA), ya que este se obtiene de la biomasa en cantidades equivalentes al ácido levulínico, cuando este proviene de la celulosa (**Esquema 1**).

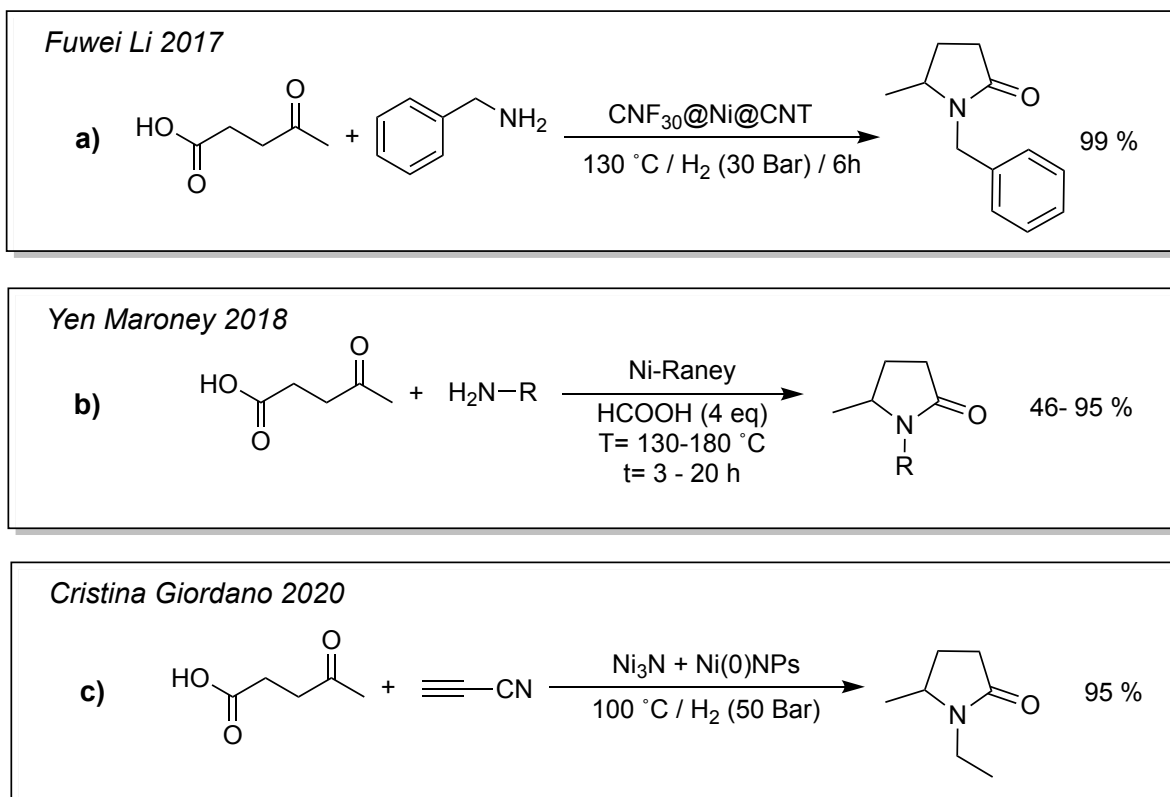
Por otro lado, en términos de economía atómica y para evitar la generación de residuos, el uso de H<sub>2</sub>(g) como reductor es muy atractivo; sin embargo, se debe procurar no utilizarlo a altas presiones, para evitar los riesgos de operación que esto implica.



**Esquema 3.** Ejemplos más relevantes de hidrogenación de LVA.<sup>18</sup>

Por su parte, la aminación reductiva de LVA ha sido muy poco explorada utilizando catalizadores de Ni. En este contexto, únicamente existen tres reportes utilizando catalizadores heterogéneos de Ni.<sup>19</sup> Como su muestra en la **Esquema 4**, únicamente en uno de estos reportes se utiliza un agente de transferencia de

hidrógeno (**Esquema 4b**), utilizando Ni-Raney como catalizador y ácido fórmico como fuente de hidrógeno, obteniéndose la 2-pirrolidinona correspondiente con rendimientos de moderados a buenos (de 46 a 95 %).



**Esquema 4.** Informes de aminación reductiva de LVA con catalizadores de Ni.

Previamente, en nuestro grupo de investigación se estudió la hidrogenación por transferencia de ácido levulínico utilizando catalizadores de Ru y Pd,<sup>20</sup> obteniéndose  $\gamma$ -valerolactona en altos rendimientos (>99 %), así como el uso de catalizadores de Ru y Pd para la obtención de pirrolidonas a partir de ácido levulínico y distintas

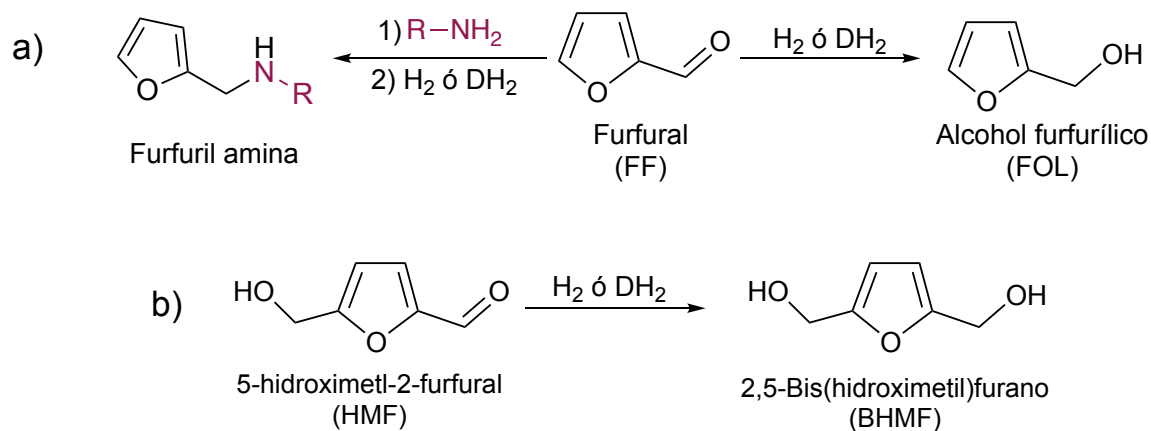
aminas,<sup>21</sup> utilizando en ambos procesos ácido fórmico como agente de transferencia de hidrógeno.

## 2.2. Hidrogenación de 5-hidroximetilfurfural (HMF) y furfural (FF).

Otras plataformas químicas iniciales provenientes de la lignocelulosa que han cobrado gran importancia en los últimos años son el furfural (FF) y el 5-hidroximetilfurfural (HMF), ya que estos son utilizados en la producción de combustibles líquidos, así como intermediarios químicos para la síntesis de productos de interés.<sup>5</sup> Estos compuestos pueden ser sintetizados mediante la deshidratación de carbohidratos como fructosa, glucosa y xilosa.<sup>22</sup>

El derivado más importante de la hidrogenación del FF es el alcohol furfurílico (FOL), el cual se obtiene de la hidrogenación selectiva del grupo funcional aldehído (**Esquema 5a**), y es utilizado como materia prima para la fabricación de resinas de fundición, fibras para reforzamiento de plásticos y precursor de fármacos.<sup>5, 23</sup> Por su parte, de la hidrogenación selectiva de la funcionalidad aldehído del HMF, produce 2,5-Bis(hidroximetil)furano (BHMF) (**Esquema 5b**), el cual es ampliamente utilizado en la producción de poliuretano y poliéster.<sup>3,24</sup> En los últimos años, la aminación reductiva del furfural para la obtención de furfural aminas ha cobrado gran importancia debido a la amplia variedad de aplicaciones que las furfural aminas

tienen como bloques de construcción de fármacos, agroquímicos y polímeros,<sup>25,26,27</sup> el desarrollo de polímeros para impresoras 3D.<sup>27</sup>

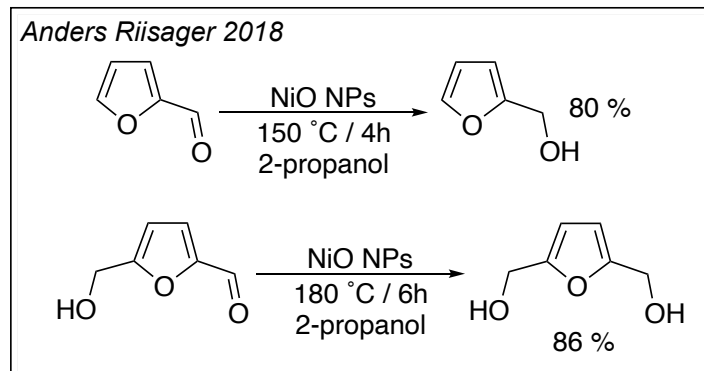
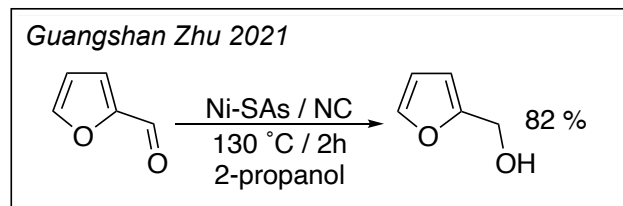
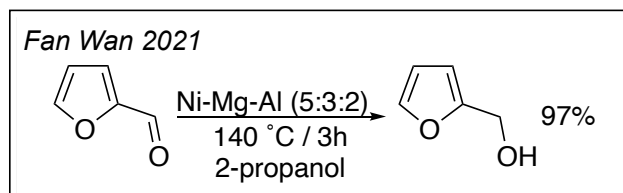


**Esquema 5.** a) Productos de valor agregado del furfural b) productos de valor agregado del 5-hidroximetil-2-furfural.

La hidrogenación del HMF y del FF ha sido ampliamente estudiada utilizando catalizadores heterogéneos de Ni,<sup>3, 24, 28, 29, 30</sup> sin embargo, únicamente en tres de estos informes, la hidrogenación del aldehído se lleva a cabo vía transferencia de hidrógeno (utilizando 2-propanol como agente de transferencia), (**Esquema 6**).<sup>29, 31,</sup>

<sup>32</sup>Es importante señalar que no existen reportes de catalizadores de Ni homogéneos que lleven a cabo este proceso de hidrogenación.





**Esquema 6.** Reacciones de hidrogenación por transferencia de HMF y FF.<sup>29, 31, 32</sup>

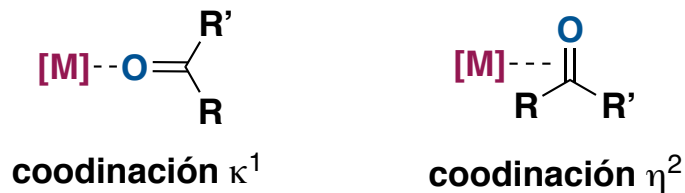
Por su parte, la aminación reductiva de furfural también ha sido muy poco estudiada. Principalmente se han empleado metales nobles como Ru, Au, Pt e Ir;<sup>33, 34</sup> en el caso de metales de la primera serie de transición, se ha explorado el uso de catalizadores heterogéneos de Ni, Co y Fe. Particularmente, los procesos reportados utilizando catalizadores monometálicos de Ni utilizan altas presiones de hidrógeno gas (superiores a 10 Bar),<sup>35</sup> o cantidades estequiométrica de  $\text{NaBH}_4$ ,<sup>36</sup> obteniendo la furfural amina correspondiente con rendimientos de moderados a excelentes (de 40% a 99%).

### 2.3. Hidrogenación del grupo carbonilo.

En los procesos de hidrogenación selectiva de la biomasa, la hidrogenación de carbonilos como son cetonas en el caso del LVA y aldehídos en el caso de HMF y FF cobran gran importancia ya que son estos grupos los que se hidrogenan selectivamente para la obtención de los productos de interés en el presente proyecto.

#### 2.3.1. Coordinación de cetonas y aldehídos a centros metálicos.

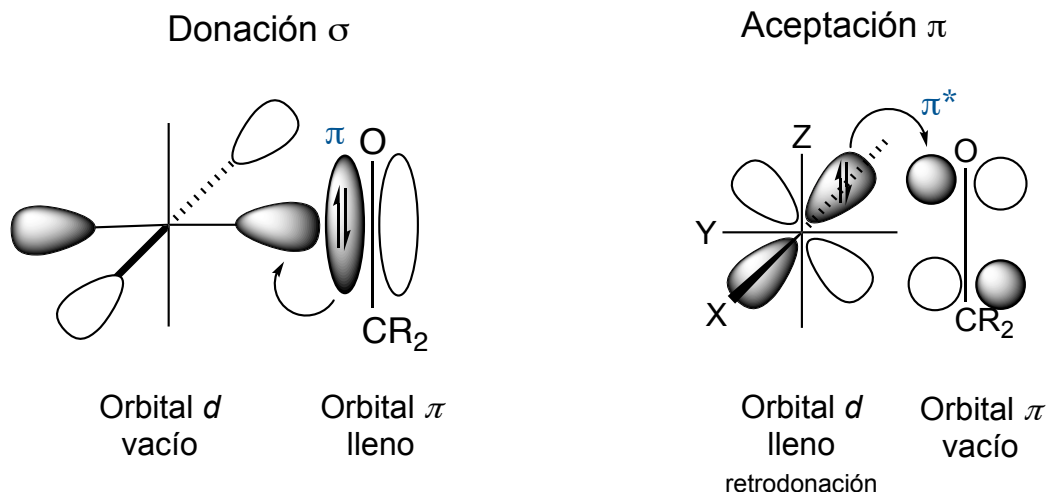
La interacción del fragmento C=O con complejos de metales de transición ha sido ampliamente estudiada desde hace varias décadas, observando que existen dos modos de coordinación de este a centros metálicos (**Figura 2**).<sup>37</sup> En el primero, el carbonilo se coordina vía el átomo de oxígeno, a este modo de coordinación se le conoce como  $\kappa^1$ ; el segundo modo de coordinación conocido, es a través del enlace  $\pi$ C=O, A este modo de coordinación se le conoce como  $\eta^2$  o *side-on*.<sup>27</sup>



**Figura 2.** Modos de coordinación de aldehídos y cetonas a un centro metálico.

El modo de coordinación  $\eta^2$ , se ve favorecido en metales ricos en densidad electrónica, es decir, metales en bajos estados de oxidación, como sistemas  $d^{10}$   $[ML_2]$ , por ejemplo  $[Pd(PR_3)_2]$  o compuestos  $d^8$   $[ML_4]$ , por ejemplo  $[Ru(CO)_2(PR_3)_2]$ .<sup>38</sup> Por su parte la coordinación  $\kappa^1$  se ve favorecida en metales oxidados, como en los complejos  $d^8$   $[ML_3]$ , por ejemplo  $[PtCl_2(py)]$  o en sistemas octaédricos  $d_6$   $[ML_5]$ .<sup>39</sup>

Cuando un grupo carbonilo interactúa con centros metálicos en bajo estado de oxidación, los electrones  $\pi$  del enlace C=O son donados a un orbital  $d\sigma$  vacío del metal (LUMO); simultáneamente, el metal retrozona densidad electrónica al doble enlace poblando el orbital  $\pi^*$ , disminuyendo de esta manera el orden de enlace C,O **(Figura 3)**.<sup>40</sup>

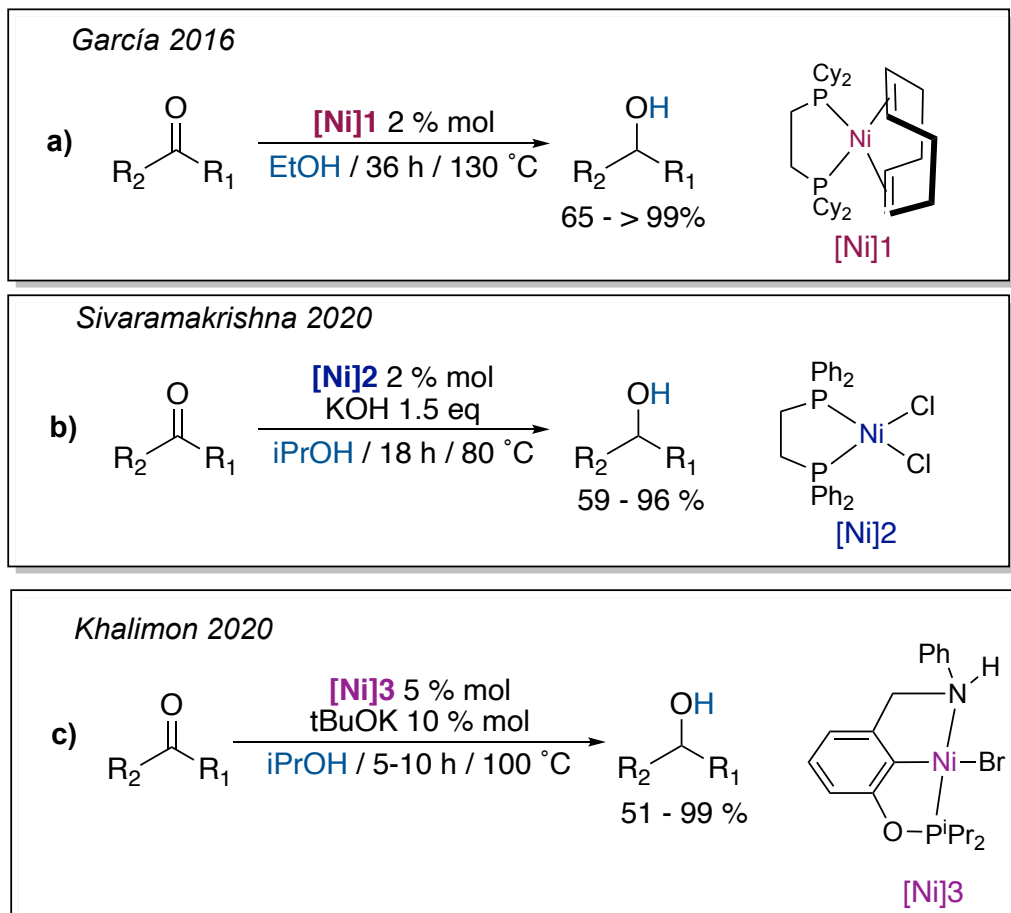


**Figura 3.** Coordinación del enlace C=O *side-on* a un metal de transición e interacción entre orbitales.

### 2.3.2. Hidrogenación de cetonas.

La hidrogenación de cetonas utilizando catalizadores homogéneos de níquel, ha sido previamente estudiada por distintos grupos de investigación.<sup>41</sup> En 2016, en nuestro grupo de trabajo, se reportó la hidrogenación de cetonas por transferencia con catalizadores de Ni en bajo estado de oxidación [Ni(COD)<sub>2</sub>] y utilizando distintas fosfinas como ligantes, y etanol como agente de transferencia de hidrógeno, a 130 °C y 36 h de reacción, obteniendo el alcohol correspondiente con rendimientos que van de muy buenos a excelentes (95 a >99%) (**Esquema 7a**).<sup>42</sup> En este estudio, se reporta la coordinación de la cetonas al centro de Ni(0), observando que estas se coordinan  $\eta^2$ , generando el complejo [(dippe)Ni( $\eta^2$ -C,O-cetona)], el cual es un intermediario clave en la hidrogenación de la cetona.

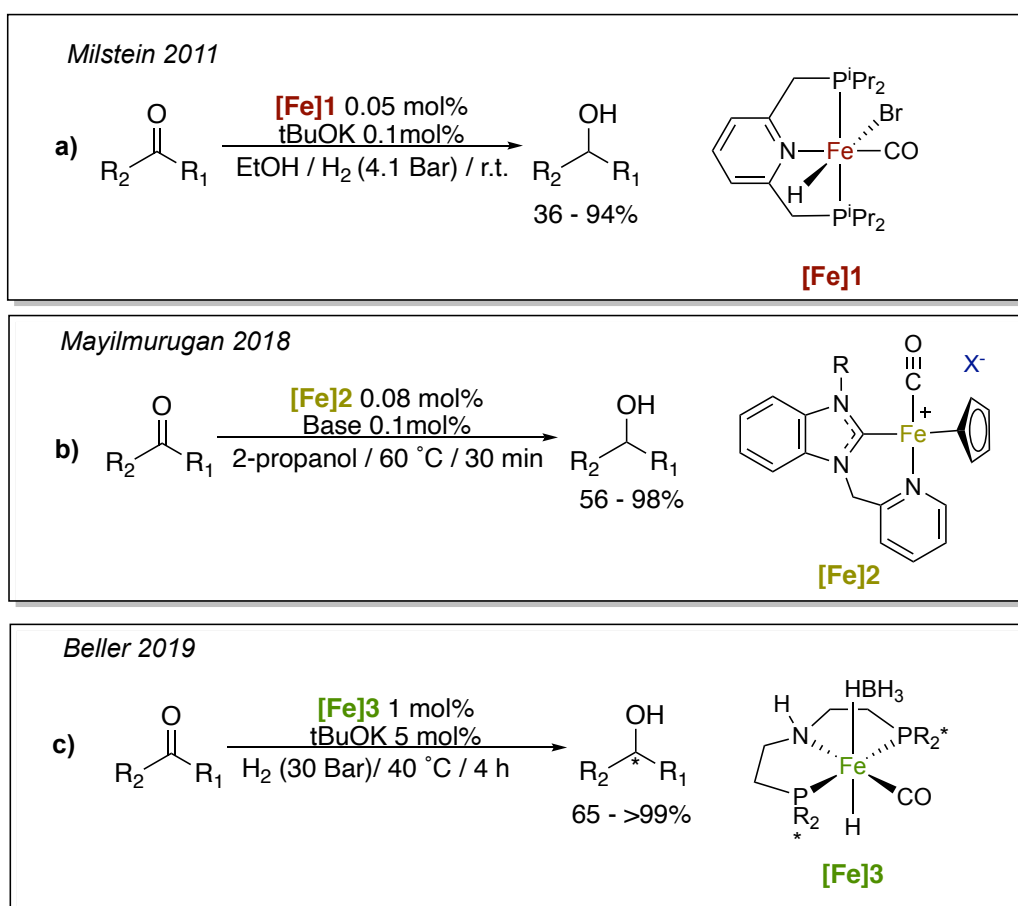
Recientemente en 2020, el grupo de Sivaramakrishna, informó el uso del catalizador de Ni(II) [dppeNiCl<sub>2</sub>], para llevar a cabo la hidrogenación por transferencia de cetonas, utilizando 2-propanol como agente de transferencia, a 80 °C y 24 h de reacción, obteniendo el alcohol correspondiente con rendimientos de moderados a muy buenos (66 a 96%) (**Esquema 7b**).<sup>43</sup> Ese mismo año, Khalimon y colaboradores reportaron el uso de un catalizador homogéneo de Ni(II) con un ligante tipo pinza POCN, obteniendo el alcohol correspondiente con rendimientos de moderados a muy buenos (de 51 a >99%), utilizando 2-propanol como agente de transferencia de hidrógeno (**Esquema 7c**).<sup>44</sup>



**Esquema 7.** Ejemplos selectos de hidrogenación de cetonas con catalizadores homogéneos de Ni.

Por su parte el, uso de catalizadores homogéneos de Fe para la hidrogenación de cetonas también ha sido ampliamente estudiado por distintos grupos de investigación.<sup>41</sup> En 2011, Milstein y colaboradores reportaron el primer catalizador de Fe activo para la hidrogenación de cetonas, utilizando una carga catalítica muy baja (0.05 % mol) y 4.1 bar de H<sub>2</sub>, obteniendo el alcohol correspondiente con rendimientos de 36 al 94 % (**Esquema 8a**).<sup>45</sup> Recientemente, se ha reportado el uso de catalizadores de Fe con alta actividad catalítica en la hidrogenación de cetonas

por transferencia.<sup>46</sup> En 2018, el grupo de Mayilmurugan reportan el uso de un catalizador de Fe(II) y ligantes carbenos *N*-heterocíclicos el cual tiene alta actividad en hidrogenación de cetonas reportando valores de TON superiores a 1000, utilizando 2-propanol como agente de transferencia de hidrógeno a 60 °C y 30 min de reacción (**Esquema 8b**).<sup>46</sup> En el 2019, Beller y colaboradores reportan el uso de un catalizador dihidruro de Fe(II), con un ligante pinza PNP, obteniendo el alcohol correspondiente con rendimientos que van de 65 a >99%, utilizando 30 bar de H<sub>2</sub>, a 40 °C y 4 h de reacción (**Esquema 8c**).<sup>47</sup>



**Esquema 8.** Ejemplos selectos de hidrogenación de cetonas con catalizadores homogéneos de Fe.

### 2.3.3. Hidrogenación de aldehídos.

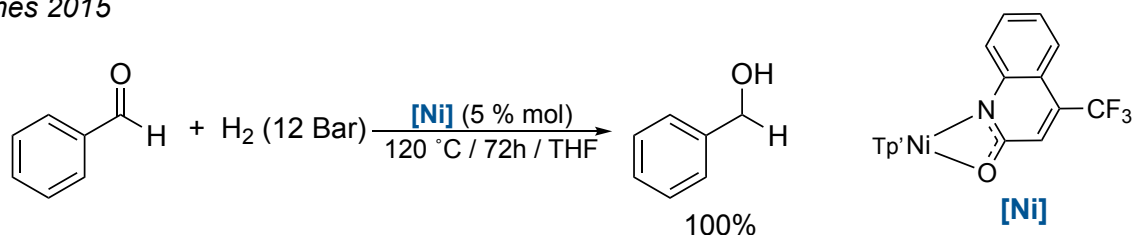
En la conversión del 5-hidroximetilfurfural y del furfural a productos de valor agregado como 2,5-bis(hidroximetil)furano (BHMF) o alcohol furfurílico (FOL) respectivamente, es necesario llevar a cabo la hidrogenación selectiva del grupo funcional aldehído. La hidrogenación de aldehídos ha sido poco estudiada en sistemas homogéneos con metales no nobles, como es el caso de Fe y Ni.

En el caso de Fe, el primer informe de hidrogenación directa de aldehídos es de 2011 por el grupo de Milstein, teniendo este catalizador de Fe(II) una baja conversión hacia el alcohol correspondiente (36%).<sup>45</sup> En 2013, el grupo de Beller documentó el uso de un catalizador de Fe(0) el cual presenta una alta actividad catalítica en la hidrogenación de aldehídos con rendimientos mayores al 90%, a 100 °C, 17h y 30 bar de H<sub>2</sub>.<sup>48</sup> Finalmente, en 2016 y 2018 Kirchner y colaboradores informan el uso de [Fe(PNP<sup>Me</sup>-iPr)(CO)(H)(Br)] para llevar a cabo la hidrogenación de aldehídos, con rendimientos superiores al 99% y TON de 2 000 a 80 000, con temperaturas que van de temperatura ambiente a 40 °C, tiempos de reacción de 1 a 48 horas y presión de H<sub>2</sub> de 6 a 60 bar.<sup>49</sup>



En el caso de los catalizadores de Ni, existe un único reporte, hasta la fecha, utilizando un catalizador homogéneo de Ni para llevar a cabo la hidrogenación de aldehídos. En este protocolo, se lleva a cabo la hidrogenación del benzaldehído con un catalizador homogéneo de Ni(II), obteniendo 100 % del alcohol correspondiente, utilizando H<sub>2</sub> (12 Bar), 120 °C, 72 h (**Esquema 9**).<sup>50</sup> Es importante mencionar, que en este estudio, no se presentan ningún estudio mecanístico, y la presión de hidrógeno necesaria para llevar a cabo esta reducción es muy alta.

Jones 2015

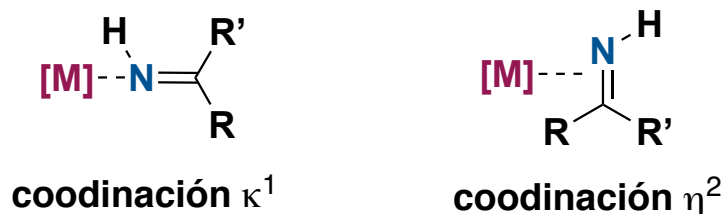


**Esquema 9.** Reporte de hidrogenación de aldehídos con un catalizador homogéneo de Ni(II).

#### 2.4. Hidrogenación de iminas.

Parte fundamental en los procesos evaluados durante el presente proyecto doctoral, incluye la hidrogenación de iminas, intermediarios clave en los procesos de aminación reductiva de FF, ya que la condensación de un aldehído y una amina produce una imina y agua. Posteriormente, esta imina se hidrogena para dar paso a los productos de interés como son las furfurilaminas.

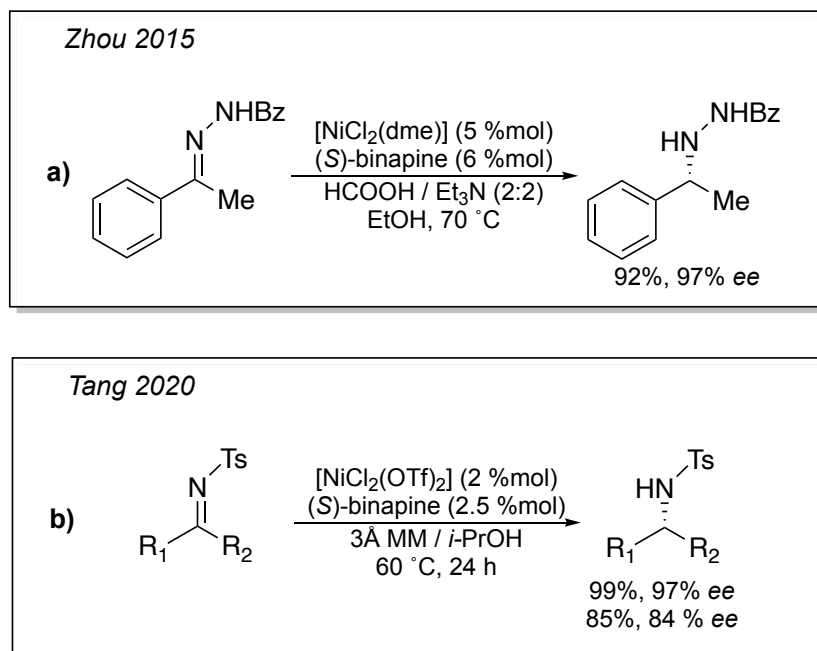
Al igual que los aldehídos y cetonas, existen dos modos de coordinación de una imina a un centro metálico, la primera es una coordinación  $\kappa^1$ , la cual es favorecida cuando la imina se coordina a metales en altos estados de oxidación, y el segundo modo de coordinación es  $\eta^2$ , este se ve favorecido con metales en bajo estado de oxidación y ricos en densidad electrónica (**Figura 4**).<sup>51</sup>



**Figura 4.** Modos de coordinación de iminas a un centro metálico.

En la literatura existen dos informes de catalizadores homogéneos de Ni(II), para llevar a cabo la hidrogenación de iminas por transferencia de hidrógeno. En 2015, Zhou y colaboradores reportaron el uso de  $[\text{NiCl}_2(\text{dme})]$  y (S)binapine como precursores catalíticos en la hidrogenación asimétrica de iminas, utilizando ácido fórmico como agente de transferencia de hidrógeno, obteniendo la amina correspondiente con muy buen rendimiento (92%), a 70 °C y 48 h de reacción y etanol como disolvente (**Esquema 10a**).<sup>52</sup> Recientemente, en 2020, el grupo de Tang y colaboradores, reportó el uso de  $[\text{NiCl}_2(\text{OTf})_2]$  y (S)-binapine, utilizando malla molecular de 3Å y 2-propanol como disolvente y como agente de transferencia de hidrógeno, obteniendo la amina correspondiente con rendimientos que van de 85 a >99% dependiendo del sustrato (**Esquema 10b**).<sup>53</sup> Es importante señalar que en

ninguno de estos reportes se realizaron estudios mecanísticos o propuestas mecanísticas.

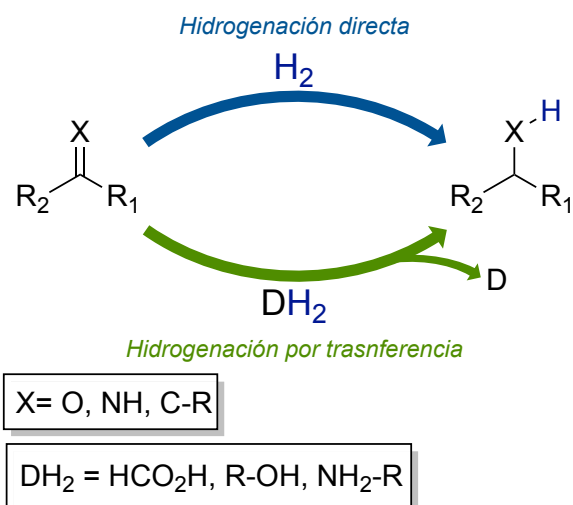


**Esquema 10.** Reportes de hidrogenación de iminas por transferencia utilizando un catalizador homogéneo de Ni.

### 2.5. Hidrogenación directa e hidrogenación por transferencia.

La hidrogenación de compuestos orgánicos insaturados como alquenos, alquinos, carbonilos, iminas, nitrilos, *N*-heterociclos, etc, es una de las reacciones de mayor interés en la síntesis de productos + ventajas sobre los catalizadores heterogéneos, ya que los catalizadores homogéneos, llevan a cabo los procesos de hidrogenación de manera selectiva, incluyendo diastereoselectividad y enantioselectividad.<sup>54</sup>

Los procesos de hidrogenación pueden ser llevados a cabo vía hidrogenación directa o vía transferencia de hidrógeno (**Figura 5**). Los procesos de hidrogenación directa, son los más eficientes en términos de economía atómica, debido a que estos procesos, no generan residuos. Sin embargo, cuando los protocolos de hidrogenación requieren el uso de altas temperaturas y presiones de H<sub>2</sub>, la selectividad y la seguridad de los procesos se ven comprometidas, y es necesario el uso de reactores de alta presión.<sup>51b</sup>



**Figura 5.** Hidrogenación directa e hidrogenación por transferencia de compuestos orgánicos insaturados.

La hidrogenación por transferencia se ha posicionado como una alternativa eficiente a las hidrogenaciones en las que se utilizan hidruros metálicos, cuya principal desventaja es la cantidad de residuos que se generan en estos procesos, y a la hidrogenación directa, que en muchas ocasiones son necesarias altas presiones de

H<sub>2</sub>.<sup>55</sup> Entre los agentes de transferencia de hidrógeno mas utilizados se encuentran diversos alcoholes o ácido fórmico. Tanto el ácido fórmico, como algunos alcoholes como el etanol, utilizados como agentes de transferencia de hidrógeno, se pueden obtener a partir de la biomasa, por lo que el uso de estos en protocolos de hidrogenación evita el uso de derivados del petróleo, y es una fuente de hidrógeno renovable.<sup>41</sup>

### 3. Justificación del trabajo.

Como se mencionó en la sección de antecedentes, el ácido levulínico, el 5-hidroximetilfurfural y el furfural son plataformas químicas con gran potencial para el desarrollo de productos de interés industrial y la obtención de combustibles. Pese a que existen numerosas metodologías para la valorización de estas plataformas, en su mayoría estos protocolos requieren el uso de catalizadores de metales nobles, los cuales son costosos y poco abundantes. Por lo que es necesario el desarrollo y uso de catalizadores con metales de la primera serie de transición como Fe y Ni, ya que estos son más abundantes, baratos y menos contaminantes.

En el caso de metales no nobles como Fe y Ni, estas metodologías son poco eficientes, o es necesario el uso de altas presiones de H<sub>2</sub> y altas temperaturas, siendo el desarrollo de catalizadores y protocolos eficientes para llevar a cabo estos procesos de valorización un área de oportunidad. En nuestro grupo de investigación, previamente se ha reportado el uso de catalizadores homogéneos de [Ni(0)] que llevan a cabo la hidrogenación de cetonas vía transferencia de hidrógeno.<sup>42</sup> También existen diversos reportes en los cuales se utilizan catalizadores homogéneos de [Fe(II)] con actividad catalítica en la hidrogenación de cetonas y aldehídos los cuales tienen gran potencial de aplicación en valorización de plataformas químicas provenientes de biomasa.<sup>41</sup>

## 4. Hipótesis.

- Es posible llevar a cabo la hidrogenación de plataformas químicas iniciales como ácido levulínico (LVA), 5-hidroximetilfurfural (HMF) y furfural (FF) utilizando catalizadores homogéneos de Ni y Fe.
- Es posible llevar a cabo la hidrogenación selectiva del LVA, HMF y FF utilizando como agentes de transferencia de hidrógeno alcoholes o ácido fórmico.
- Utilizando catalizadores homogéneos de Ni, y en presencia de aminas primarias debe ser posible llevar a cabo la aminación reductiva de LVA y FF para la obtención de las aminas correspondientes.

## 5. Objetivos.

### 5.1. Objetivo general del proyecto.

Llevar a cabo la hidrogenación catalítica de plataformas químicas iniciales de interés provenientes de la biomasa como LVA, HMF y FF mediante el uso de catalizadores homogéneos de Fe y Ni para la obtención de productos químicos de interés industrial a base de carbono y combustibles.

### 5.2. Objetivos particulares.

- Evaluar el uso de precursores catalíticos de Ni homogéneos ( $[(\text{dippe})\text{Ni}(\mu\text{-H})_2]$ ,  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$ ,  $[\text{dippeNiCOD}]$  y  $[\text{dippeNiCl}_2]$ ) en la hidrogenación de LVA, HMF y FF.
- Sintetizar el precursor catalítico de Fe(II)  $[\text{dippeFe}(\text{CO})_2\text{BrH}]$  y evaluar su actividad catalítica en la hidrogenación de LVA, HMF y FF.
- Realizar estudios mecanísticos vía RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  y  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ , para identificar intermediarios de reacción y realizar una propuesta mecanística.



## 6. Resultados y discusión.

### 6.1. Reducción de ácido levulínico con catalizadores de Ni.

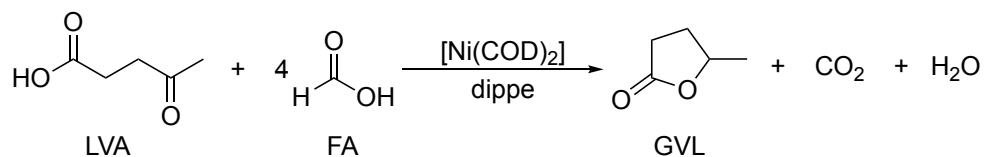
#### 6.1.1. Optimización de las condiciones de reacción.

El presente estudio de tesis, se inició evaluando la hidrogenación de ácido levulínico utilizando el precursor catalítico homogéneo de níquel  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$ , dippe (1,2-bis(diisopropilfosfino)etano) como ligante y ácido fórmico como agente de transferencia de hidrógeno. Como se mencionó anteriormente, este es el agente de transferencia ideal para la hidrogenación del ácido levulínico.

Inicialmente, se optimizaron las condiciones de reacción, a saber: disolvente, tiempo, temperatura y carga de catalizador (**Tabla 1**). La mejor conversión hacia  $\gamma$ -valerolactona (GVL) se obtuvo a 120 °C, 4h de reacción, utilizando 4 mol % de  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$  y 8 mol % de ligante (dippe) y utilizando una mezcla de disolventes  $\text{H}_2\text{O}:\text{THF}$  (5:1) (**Tabla 1, entrada 8**). Como se puede observar en la **Tabla 1, entrada 4**, cuando se utiliza únicamente agua como disolvente, la conversión hacia GVL es únicamente de 12%, esto debido a la baja solubilidad de los precursores catalíticos en el medio de reacción. Cuando se agrega una pequeña cantidad de

THF para aumentar la solubilidad de  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$  y dippe en el medio de reacción, la conversión hacia productos de interés incrementa considerablemente (**Tabla 1, entradas 5 y 8**).

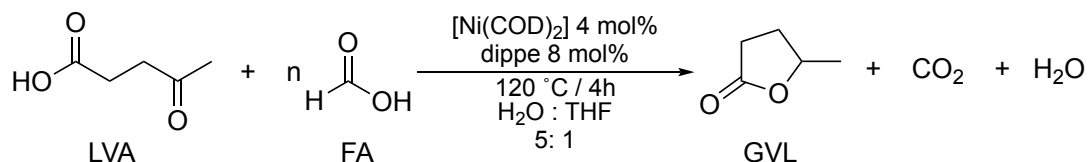
Una vez optimizadas las condiciones de reacción, se evaluó la cantidad de agente de transferencia de hidrógeno (ácido fórmico) requerido para llevar a cabo la hidrogenación del LVA, como se puede observar en la **Tabla 2, entrada 3**, no es necesario el uso de un exceso de agente de transferencia de hidrógeno, ya que con un equivalente de ácido fórmico por equivalente de ácido levulínico, se obtiene GVL con un rendimiento >99%.

**Tabla 1.** Optimización de las condiciones de hidrogenación de LVA hacia GVL.

Entrada	Disolvente	Condiciones		Carga catalítica		Rendimiento GVL (%) <sup>a</sup>
		tiempo (h)	Temp. (°C)	[Ni(COD) <sub>2</sub> ] (mol%)	dippe (mol%)	
1	THF	1	140	4	8	8
2	THF	3	140	4	8	45
3	THF	8	140	4	8	>99
4	H <sub>2</sub> O	8	140	4	8	12
5	H <sub>2</sub> O / THF <sup>b</sup>	8	140	4	8	>99
6	H <sub>2</sub> O / THF <sup>b</sup>	8	120	4	8	>99
7	H <sub>2</sub> O / THF <sup>b</sup>	8	100	4	8	26
8	H <sub>2</sub> O / THF <sup>b</sup>	4	120	4	8	>99
9	H <sub>2</sub> O / THF <sup>b</sup>	4	120	2	4	39
10	H <sub>2</sub> O / THF <sup>b</sup>	4	120	3	6	49
11	H <sub>2</sub> O / THF <sup>b</sup>	4	120	4	4	72

<sup>a</sup> Todos los rendimientos fueron determinados por CG-EM, utilizando LVA como estándar interno. <sup>b</sup> H<sub>2</sub>O:THF (5:1).

**Tabla 2.** Optimización de la cantidad de FA y pruebas de caracterización de la reacción.



Entrada	FA (equivalentes)	Rendimiento GVL (%) <sup>d</sup>
1	4	>99
2	2	>99
3	1	>99
4 <sup>a</sup>	-	>99
5 <sup>b</sup>	1	>99
6 <sup>c</sup>	1	>99

<sup>a</sup> Sin FA, usando H<sub>2</sub> como agente reductor. <sup>b</sup> Prueba de homogeneidad (gota de Hg(0)). <sup>c</sup> Usando [dippeNiCOD] como precursor catalítico. <sup>d</sup> Todos los rendimientos fueron determinado por CG-EM, usando LVA como estándar interno.

Una vez optimizadas las condiciones de reacción, se procedió a la caracterización del sistema catalítico, como se observa en la **Tabla 2, entrada 5**, se llevó a cabo una prueba de homogeneidad con gota de mercurio, observando que la conversión hacia GVL no disminuye, indicando que la reducción del LVA se lleva a cabo vía homogénea. También se realizó una prueba en la cual, en lugar de utilizar FA como agente de transferencia de hidrógeno, la transformación se hizo bajo atmósfera de H<sub>2</sub>(g) (**Tabla 2, entrada 4**), obteniéndose una conversión >99% hacia GVL, por lo

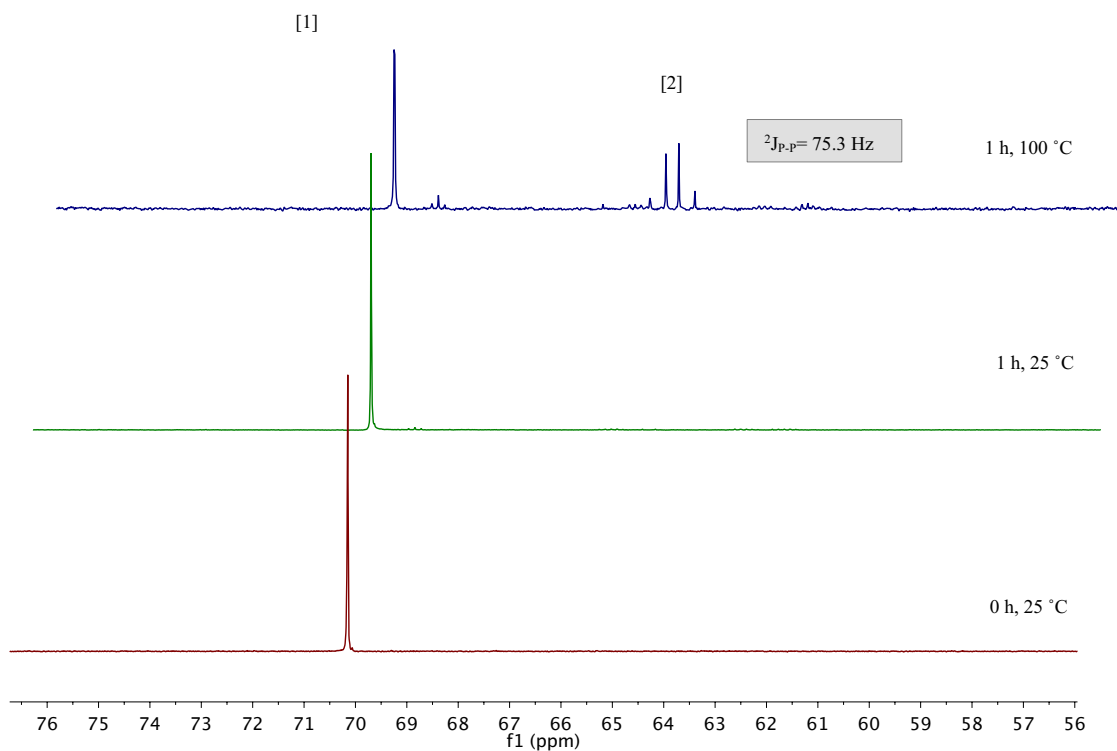
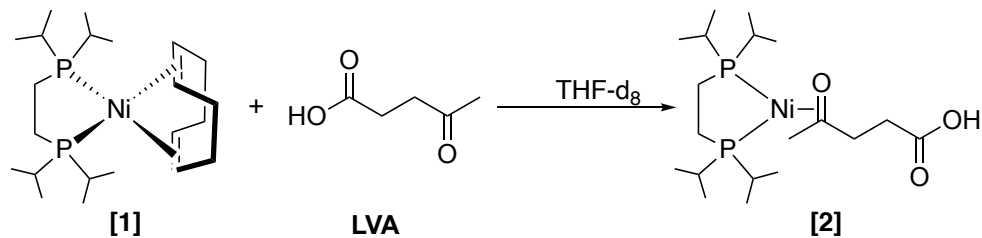
que se sugiere que el sistema catalítico puede llevarse a cabo vía una reacción de deshidrogenación del ácido fórmico, hidrogenación del ácido levulínico y no por un sistema de hidrogenación por transferencia.

Como se ha mencionado con anterioridad, para este proceso se utilizó  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$  y dippe como precursores catalíticos. Se sabe que estos al mezclarse en disolución, forman el complejo  $[\text{dippeNiCOD}]$ , con la finalidad de saber si esta especie presenta actividad catalítica en la reducción de LVA, se llevó a cabo una prueba utilizando este complejo (**Tabla 2, entrada 6**). Obteniendo una conversión  $>99\%$  hacia GVL, por lo que se concluye que en el medio de reacción se forma la especie  $[\text{dippeNiCOD}]$ , la cual tiene actividad catalítica en la hidrogenación del ácido levulínico.

### 6.1.2. Estudios mecanísticos de hidrogenación de LVA con $[\text{Ni}(0)]$ .

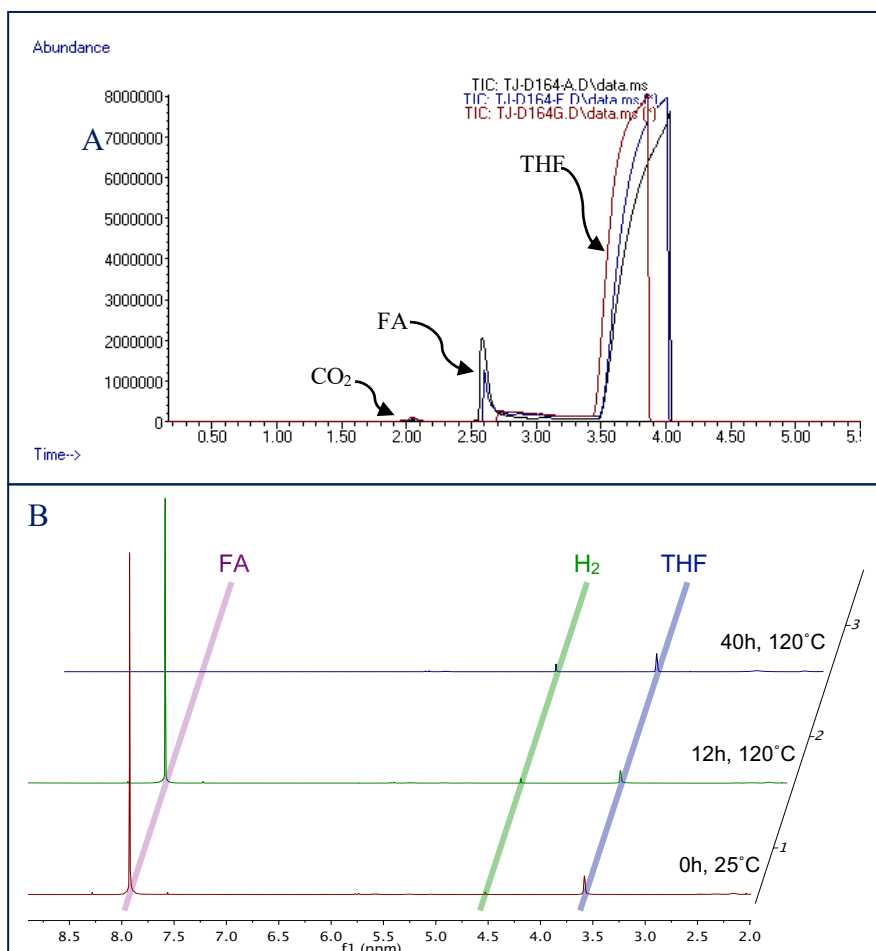
Con la finalidad de plantear una propuesta mecanística, se llevaron a cabo estudios de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$ , realizando un seguimiento en proporción estequiométrica del precursor catalítico  $[\text{dippeNiCOD}]$  (compuesto **[1]**) en presencia de ácido levulínico. Como se puede observar en la **Figura 6**, en el espectro de RMN de  $^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$ , el compuesto **[1]**, presenta un singulete en 70.15 ppm. Después de 1h de calentamiento a  $100^\circ\text{C}$ , se empiezan a observar 2 dobletes entre 65.18 y 64.30 ppm con una constante de acoplamiento  $^2J_{\text{P-P}} = 75.3$  Hz, lo que indica la presencia de dos

fósforos no equivalentes coordinados a un centro de Ni(0), por lo cual se propone que esta señal corresponde al complejo [(dippe)Ni( $\eta^2$ -O,C-ácido levulínico)] (compuesto **[2]**), en dónde el grupo carbonilo se encuentra coordinado  $\eta^2$  al centro metálico.



**Figura 6.** RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ , seguimiento estequiométrico de [dippeNiCOD] y LVA en THF- $d_8$  como disolvente.

Como se observó en la **Tabla 2, entrada 4**, es posible que el proceso de hidrogenación del ácido levulínico, sea un proceso de deshidrogenación del FA - hidrogenación de LVA. Con la finalidad de comprobar esto, se llevaron a cabo estudios por RMN de  $^1\text{H}$  y CG-EM, para evaluar si se lleva a cabo la deshidrogenación del ácido fórmico utilizando  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$  y dippe como precursores catalíticos para la obtención de  $\text{CO}_2$  e  $\text{H}_2$ . En la **Figura 7A**, se observa el seguimiento correspondiente por CG-EM de la conversión de ácido fórmico a  $\text{CO}_2$  a distintos tiempos de reacción, a  $120\text{ }^\circ\text{C}$ , observando el consumo de ácido fórmico y un aumento en el  $\text{CO}_2$  presente en la mezcla de reacción. La misma reacción fue seguida por RMN de  $^1\text{H}$  (**Figura 7B**), observando a  $120\text{ }^\circ\text{C}$  y 40 h un consumo total del ácido fórmico y un considerable aumento de  $\text{H}_2$  en la mezcla de reacción.



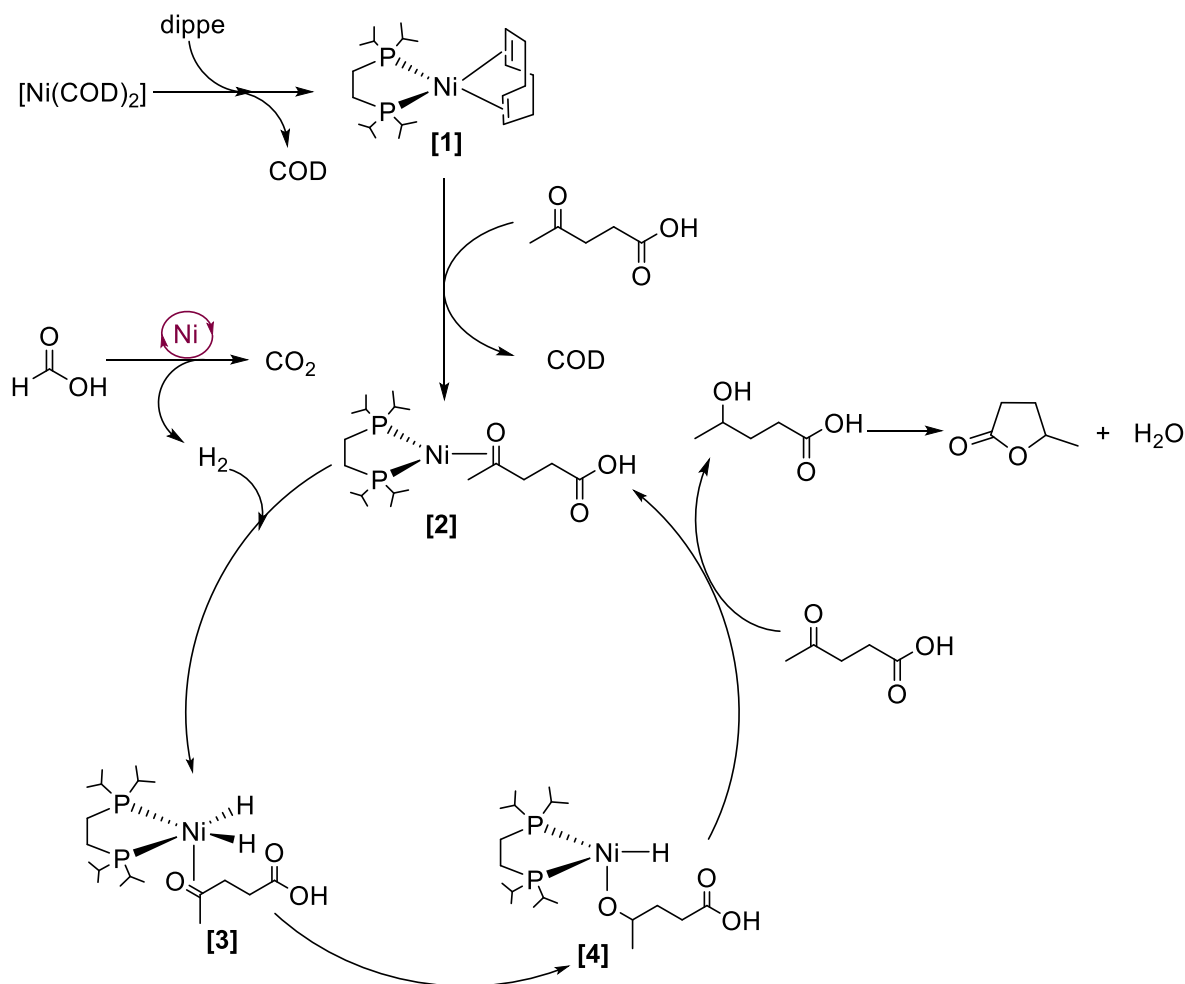
**Figura 7.** Deshidrogenación de FA utilizando  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$  (0.5 mol%) y dippe (1 mol%).

**A.** Seguimiento por CG-EM.  
**B.** Seguimiento por RMN de  $^1\text{H}$ .

Tomando como base el estudio de seguimiento por resonancia de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  del precursor catalítico [dippeNiCOD] y ácido levulínico (**Figura 6**), en los cuales se observó la formación de la especie catalíticamente activa [(dippe)Ni( $\eta^2$ -O,C-ácido levulínico)], y el estudio de deshidrogenación del ácido fórmico (**Figura 7**), se



planteó una propuesta mecanística, en la cual la hidrogenación del LVA se lleva a cabo vía una deshidrogenación-hidrogenación (**Esquema 11**).



**Esquema 11.** Propuesta mecanística de la hidrogenación de LVA.

En la propuesta mecanística se plantea inicialmente la formación de la especie  $[\text{dippeNiCOD}]$  [1] a partir de  $\text{dippe}$  y  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$ ; esta especie se obtiene mediante la descoordinación de un ligante COD del centro metálico ( $\text{Ni}(0)$ ), y la posterior coordinación del ligante ( $\text{dippe}$ ). Después se propone la formación de la especie [2],

mediante la descoordinación del segundo ligante COD y la coordinación del LVA por la cetona vía *side-on*. Una vez generada la especie catalíticamente activa [2], se propone la adición oxidativa del H<sub>2</sub>, el cual proviene de la deshidrogenación del FA, catalizada por el mismo precursor catalítico de Ni(0), obteniendo la especie [3], la cual es un compuesto de Ni(II). A continuación se lleva a cabo una inserción migratoria para obtener [4], mediante una eliminación reductiva se obtiene el ácido 4-hidroxi-pentanóico y se regenera el centro de Ni(0). El ácido 4-hidroxi-pentanóico se condensa para la formación de GVL y H<sub>2</sub>O, y finalmente la coordinación de una nueva molécula de LVA al centro de Ni(0), regenera la especie catalíticamente activa.

## 6.2. Aminación reductiva de LVA con [Ni(0)]

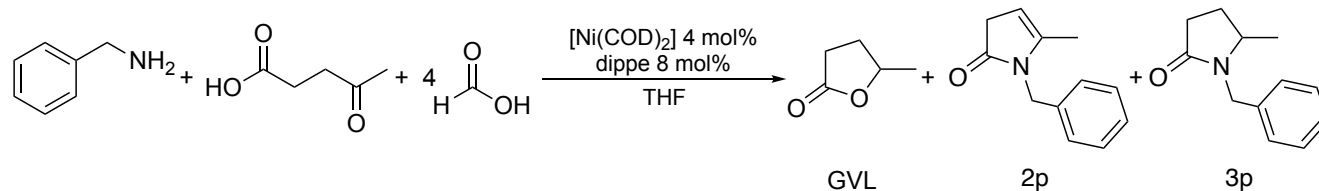
Como se mencionó en los antecedentes, mediante una aminación reductiva del ácido levulínico se pueden obtener pirrolidinonas, las cuales son de gran importancia en la industria farmacéutica y en la producción de polímeros. Por lo que se realizaron pruebas para la obtención de pirrolidinonas utilizando [Ni(COD)<sub>2</sub>] y dippe como precursores catalíticos, ácido fórmico como agente de transferencia de hidrógeno y bencilamina como amina modelo para llevar a cabo el proceso de hidrogenación (**Tabla 3**). La reacción de aminación reductiva del ácido levulínico se evaluó a distintas temperaturas y tiempos de reacción, observando la mejor conversión hacia 5-metil-1-bencil-2-pirrolidona (producto **3p**) a 170 °C y 15 h de

reacción, utilizando 4 mol% de  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$  y 8 mol% de dippe como precursores catalíticos, 4 equivalente de FA como agente de transferencia de hidrógeno y THF como disolvente (**Tabla 3, entrada 9**).

Durante la optimización de la reacción, se encontró que a lo largo del tiempo de reacción existe una competencia en la obtención de 2-pirrolidinona (producto **3p**) y GVL (**Esquema 12**). La competencia entre la obtención de producto **3p** y GVL se atribuye a la presencia de agua en el medio, ya que el ácido fórmico utilizado posee un 5% en peso de agua, así como a la formación de agua durante el proceso de condensación del LVA con la amina y la formación de la pirrolina (producto **2p**).

Durante el proceso de optimización, la reacción fue evaluada utilizando 2 equivalentes de agente de transferencia de hidrógeno (**Tabla 3, entrada 12**), observando que la mejor conversión se obtiene cuando se utilizan 4 equivalentes. La necesidad del uso de 4 equivalentes de FA, se atribuye a que en las condiciones de reacción utilizadas, el ácido fórmico se deshidrogena generando  $\text{H}_2$  y  $\text{CO}_2$ . La reacción de aminación reductiva de LVA es una reacción que se lleva a cabo vía transferencia de hidrógeno, por lo que la deshidrogenación del FA es una reacción parásita la cual lo consume, en consecuencia, es necesario el uso de un exceso de este.

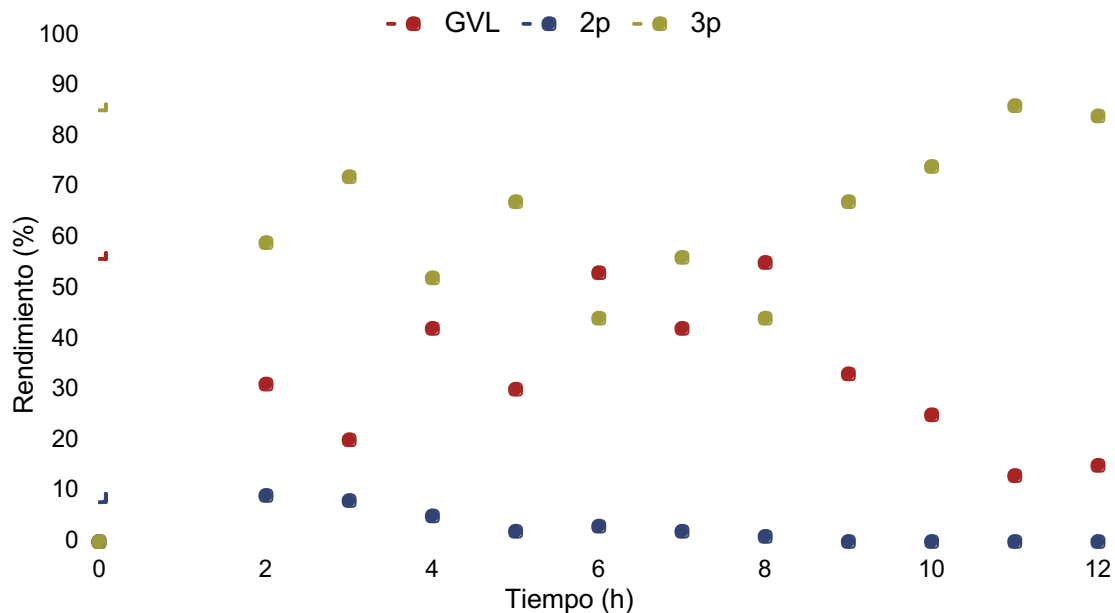
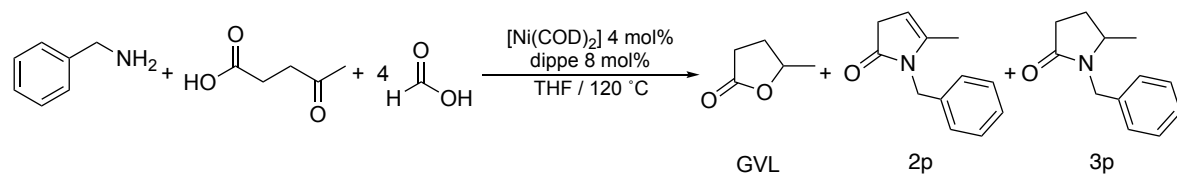
**Tala 3.** Síntesis de 2-pirrolidinonas, optimización de las condiciones de reacción.



Entrada	Condiciones T (°C)/ t (h)	Conversión (%) <sup>d</sup>			
		GVL	2p	3p	Total
1	140/ 8	77	2	20	99
2	140 / 10	21	n.d.	78	99
3	140 / 13	11	18	70	99
4	140 / 15	1	25	73	99
5	130 / 13	4	24	71	99
6	130 / 15	1	38	60	99
7	150 / 15	22	14	63	99
8	160 / 15	21	17	61	99
9	170 / 15	21	4	74	99
10 <sup>a</sup>	170 / 15	6	10	83	99
11 <sup>a</sup>	170 / 17	31	1	67	99
12 <sup>a b</sup>	170 / 15	8	53	38	99
13 <sup>a c</sup>	170 / 15	2	7	90	99

<sup>a</sup> Usando malla molecular (3Å). <sup>b</sup> 2eq de FA. <sup>c</sup> Prueba de gota de mercurio (Hg(0)).

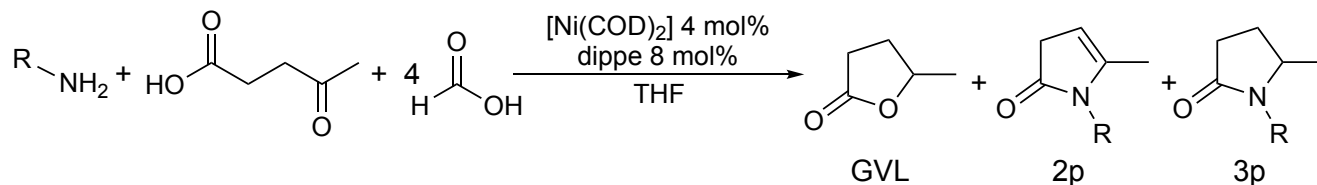
<sup>d</sup> Todos los rendimientos fueron determinados CG-EM utilizando LVA como estándar interno.

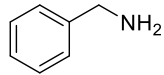
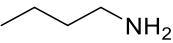
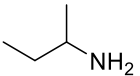
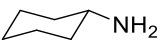
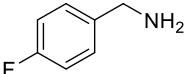
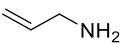
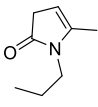
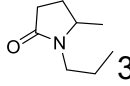


**Esquema 12.** Equilibrio entre 2-pirrolidona y GVL.

Con el objetivo de reducir la competencia entre estos productos y favorecer la obtención del producto **3p**, se realizó una prueba adicionando malla molecular 3Å a la mezcla de reacción (**Tabla 3, entrada 10**), observando un aumento en la conversión hacia la 2-pirrolidona (**3p**) de un 74% a un 83%, y una disminución en la conversión hacia GVL de 21% a 6%. Finalmente, con el objetivo de conocer más acerca del sistema catalítico, se realizaron pruebas de caracterización de la reacción, como la prueba de homogeneidad (**Tabla 3, entrada 13**), observando que la conversión hacia el producto **3p**, no disminuye, lo cual es indicativo de que la aminación reductiva del LVA se lleva a cabo en un sistema homogéneo.

**Tabla 4.** Aminación reductiva del LVA con diferentes aminas primarias.



Amina	Condiciones		Rendimiento (%) <sup>a</sup>				
	tiempo (h)	Temp. (°C)	GVL	2p	3p	otro	Total
	15	170	7	10	83	n.d.	>99
	15	150	19	12	68	n.d.	99
	15	170	14	6	80	n.d.	>99
	16	170	6	1	92	1	>99
	16	170	2	26	72	n.d.	>99
	15	170	6	2	75	 12  3	98

<sup>a</sup> Todos los rendimientos fueron determinados mediante CG-EM utilizando LVA como estándar interno. Todas las reacciones fueron hechas con malla molecular 3Å.

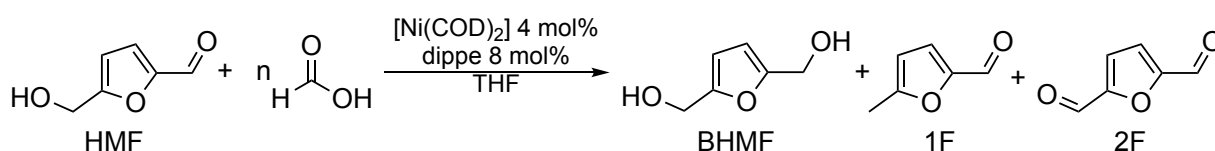
Con la finalidad de evaluar la versatilidad del sistema [dippeNiCOD] en la aminación reductiva, se extendió el estudio utilizando distintas aminas primarias alifáticas (**Tabla 4**), y se optimizaron las condiciones de reacción para la obtención de la 2-pirrolidona correspondiente (tablas de optimización en Anexos), obteniendo rendimientos hacia el producto **3p** que van desde el 68% al 92% dependiendo de la amina utilizada. Se obtuvo la mejor conversión cuando se utiliza ciclohexilamina (92%) hacia 1-ciclohexil-5-metil-2-pirrolidona. La conversión más baja hacia el producto **3p** fue con butilamina, obteniendo una conversión de 68% hacia 1-butil-5-metil-2-pirrolidona.

### 6.3. Reducción de furfural y 5-hidroximetil-2-furfural con catalizadores de Ni.

Tomando como base las condiciones optimizadas de la hidrogenación de LVA con [dippeNiCOD] como precursor catalítico, se evaluó la hidrogenación del HMF utilizando FA como agente de transferencia de hidrógeno (**Tabla 5**), obteniéndose una conversión hacia 2,5-bis(hidroximetil)furano (BHMF) del 99% (**Tabla 5, entrada 2**) utilizando 4 mol % de [Ni(COD)<sub>2</sub>], 8 mol % de dippe y 4 equivalentes de FA con respecto al HMF, a 120 °C, 5 h de reacción y THF como disolvente. También se llevó a cabo una prueba utilizando 2 equivalentes de FA (**Tabla 5, entrada 5**) dando una conversión del 98% a BHMF en las mismas condiciones de reacción. Adicionalmente, se llevó a cabo una prueba disminuyendo la carga catalítica de

[Ni(COD)<sub>2</sub>] y dippe (**Tabla 5, entrada 7**), observando que la conversión hacia BHMF disminuyó considerablemente (de 98% a 37%).

**Tabla 5.** Optimización de las condiciones de hidrogenación de HMF.



Entrada	Condiciones			Conversión (%) <sup>f</sup>			
	FA (eq)	tiempo (h)	Temp (°C)	BHMF	1F	2F	Total
1	4	10	120	99	1	n.d.	>99
2	4	5	120	99	1	n.d.	>99
3	4	4	120	78	1	n.d.	79
4	4	5	100	86	n.d.	10	96
5	2	5	120	98	n.d.	n.d.	98
6	1	5	120	51	n.d.	n.d.	51
7 <sup>a</sup>	2	5	120	37	n.d.	n.d.	37
8 <sup>b</sup>	2	5	120	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
9 <sup>c</sup>	2	5	120	n.d.	n.d.	n.d.	-
10 <sup>d</sup>	4	5	120	99	1	n.d.	>99
11 <sup>e</sup>	4	8	120	99	n.d.	n.d.	99

<sup>a</sup> [Ni(COD)<sub>2</sub>] 2mol%, dippe 4 mol%. <sup>b</sup> Blanco de catalizador (sin [Ni] ni dippe). <sup>c</sup> H<sub>2</sub>O : THF (2.5 : 0.5 mL). <sup>d</sup> Homogeneidad, gota de Hg(0). <sup>e</sup> Utilizando EtOH como disolvente. <sup>f</sup> Todos los rendimientos fueron determinados mediante CG-EM utilizando HMF como estándar interno.



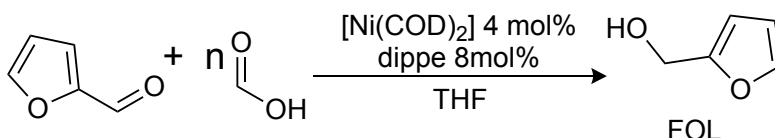
Adicionalmente, se realizaron pruebas de caracterización de la reacción como son usar un blanco de catalizador (reacción sin catalizador) y prueba de homogeneidad (gota de mercurio). Como se puede observar en la **Tabla 5, entrada 8**, cuando la reacción se lleva a cabo sin precursor catalítico ( $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$ ) y ligante (dippe), no se observa conversión hacia productos de hidrogenación como BHMF y producto 1F, observando 100% de materia prima (HMF). Finalmente, en la prueba de homogeneidad (**Tabla 5, entrada 10**), la conversión hacia BHMF no disminuyó (99%), indicando de esta manera que el sistema se lleva a cabo por vía homogénea.

Tomando como base las condiciones óptimas de hidrogenación de HMF, se evaluó la hidrogenación de FF (**Tabla 6**), obteniendo alcohol furfurílico con un rendimiento mayor al 99% (**Tabla 6, entrada 2**), siendo las condiciones óptimas de reacción a 120 °C y 5 horas, usando 4 mol % de  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$  y 8 mol % de dippe, empleando 4 equivalentes de ácido fórmico.

Con la finalidad de obtener más información del sistema catalítico, y debido a que previamente se observó que el ácido fórmico en presencia de  $[\text{dippeNiCOD}]$  a 120 °C se deshidrogena sin necesidad de aceptor de hidrógeno formando  $\text{H}_2$  y  $\text{CO}_2$ , se estudió la hidrogenación del FF, en ausencia de FA como agente de transferencia de hidrógeno, utilizando una atmósfera de  $\text{H}_2$  como reductor (**Tabla 6, entrada 6**), en esta prueba no se observó FOL, y se observa 100% del FF, por lo que se concluye que la hidrogenación del fragmento aldehído del FF se lleva a cabo mediante un proceso de hidrogenación por transferencia. Finalmente, se realizó un

blanco de catalizador (**Tabla 6, entrada 7**), observando al final del tiempo de reacción 100% de materia prima (furfural).

**Tabla 6.** Optimización de las condiciones de reacción para la hidrogenación de FF.



Entrada	Condiciones			Conversión (%) <sup>d</sup>
	FA (eq)	Tiempo (h)	Temp. (°C)	FOL
1	2	5	120	91
2	4	5	120	>99
3 <sup>a</sup>	4	5	120	81
4	4	4	120	69
5	4	5	100	46
6 <sup>b</sup>	-	5	120	n.d.
7 <sup>c</sup>	4	5	120	n.d.
8 <sup>d</sup>	4	8	120	>99

<sup>a</sup> [Ni(COD)<sub>2</sub>] 2 mol%, dippe 4 mol%. <sup>b</sup> En atmósfera de H<sub>2</sub> como agente reductor. <sup>c</sup> Blanco de catalizador. <sup>d</sup> Utilizando EtOH como disolvente. <sup>e</sup> Todos los rendimientos fueron realizados mediante CG-EM utilizando FF como estándar interno.

Debido a los pocos reportes en la literatura sobre hidrogenación de aldehídos utilizando catalizadores homogéneos de Ni, se evaluó la versatilidad del sistema

con distintos aldehídos aromáticos, obteniendo en todos los casos excelentes conversiones hacia el producto de hidrogenación (>99%) (**Tabla 7**).

**Tabla 7.** Estudio de hidrogenación de diversos aldehídos aromáticos.

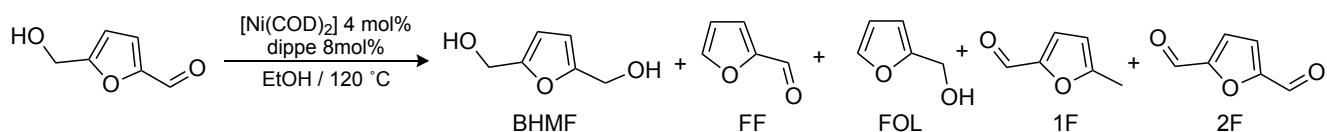


Entrada	Aldehído	Condiciones t(h) / T(°C)	Conversión (%) <sup>a</sup>		
			4F	Otro	Total
1	HMF	5 / 120	 (99)	 (1%)	>99%
2	FF	5 / 120	 (>99)	n.d.	>99%
3		6 / 120	 (>99)	n.d.	>99%
4		7 / 120	 (>99)	n.d.	>99%
5		7 / 120	 (>99)	n.d.	>99%

<sup>a</sup> Todos los rendimientos fueron determinados mediante CG-EM.

Con objeto de probar otros agentes de transferencia de hidrógeno, y sabiendo que la reacción de hidrogenación de HMF como de FF procede en EtOH (**Tabla 5, entrada 11** y **Tabla 6, entrada 8**) con excelentes conversiones hacia el alcohol correspondiente a 120 °C y 8 h de reacción, se llevaron a cabo pruebas para evaluar la hidrogenación del FF y del HMF utilizando EtOH como disolvente y como agente de transferencia de hidrógeno (**Tablas 8 y 9**). En el caso de la hidrogenación del HMF utilizando EtOH como agente de transferencia de hidrógeno y como disolvente se obtuvo una conversión de 99% al BHMF a 72 h de reacción (**Tabla 8, entrada 4**), aumentando considerablemente el tiempo de reacción de 4 h a 72 h. Se realizó una prueba de homogeneidad (gota de mercurio), observando una disminución considerable en la conversión, pasando de 99% a 76% (**Tabla 8, entrada 5**), lo cual es indicativo de que la hidrogenación por transferencia de HMF, utilizando EtOH como agente de transferencia de hidrógeno procede vía nano-partículas de níquel (Ni-NPs).

**Tabla 8.** Hidrogenación de HMF con etanol como agente de transferencia de hidrógeno.



Entrada	Tiempo (h)	Conversión (%) <sup>c</sup>					Total
		BHMf	FF	FOL	1F	2F	
1	5	6	1	1	1	4	13
2	20	34	3	10	2	n.d.	49
3	48	45	n.d.	10	1	1	57
4	72	99	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	99
5 <sup>a</sup>	72	76	ε	10	1	n.d.	87
6 <sup>b</sup>	72	36	n.d.	2	1	n.d.	39

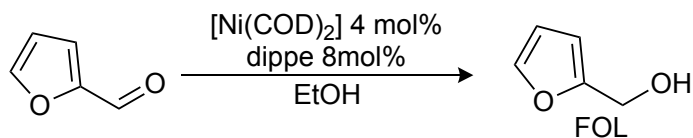
<sup>a</sup> Prueba de homogeneidad Hg(0). <sup>b</sup> dippe 12% mol. <sup>c</sup> Todos los rendimientos fueron determinados mediante GC-MS utilizando HMF como estándar interno.

Para confirmar si la hidrogenación de HMF utilizando EtOH como agente de transferencia de hidrógeno se lleva a cabo vía Ni-Nps se realizó una prueba utilizando un exceso de ligante (dippe), esto con el objetivo de evitar la formación de Nps en el medio de reacción, observando que la conversión hacia producto de hidrogenación disminuye considerablemente (36%), por lo que se confirma que el proceso de hidrogenación de HMF utilizando EtOH como agente de transferencia de hidrógeno procede vía nano-partículas de Ni (**Tabla 8, entrada 6**). Adicional a la

evidencia experimental anterior, al finalizar estas reacciones se observa la descomposición del catalizador, observando espejos de níquel sobre la pared del matraz Shlenck.

En el caso de la hidrogenación de FF utilizando EtOH como agente de transferencia de hidrógeno (**Tabla 9**), se obtiene una baja conversión del FF hacia el alcohol furfurílico, como se puede observar en la **Tabla 9, entrada 3**, a 72 h de reacción la conversión es baja (39%). Dado que la hidrogenación de HMF utilizando etanol como agente de transferencia de hidrógeno se lleva a cabo vía Ni-NPs, y debido a que en la hidrogenación de FF también se observa descomposición del catalizador (formación de espejo de Ni (0) en la pared del matraz), se realizó una prueba a menor temperatura (100 °C) con la finalidad de tener mayor control en el tamaño de las nano-partículas formadas en el medio de reacción, obteniendo 2% de producto de hidrogenación; concluyéndose que el FF como sustrato no favorece la formación de NPs óptimas para su hidrogenación (**Tabla 9, entrada 4**). Siendo el uso de ácido fórmico como agente de transferencia de hidrógeno y THF como disolvente, un sistema más eficiente en la hidrogenación de las plataformas químicas de interés.

**Tabla 9.** Hidrogenación de FF con etanol como agente de transferencia de hidrógeno.



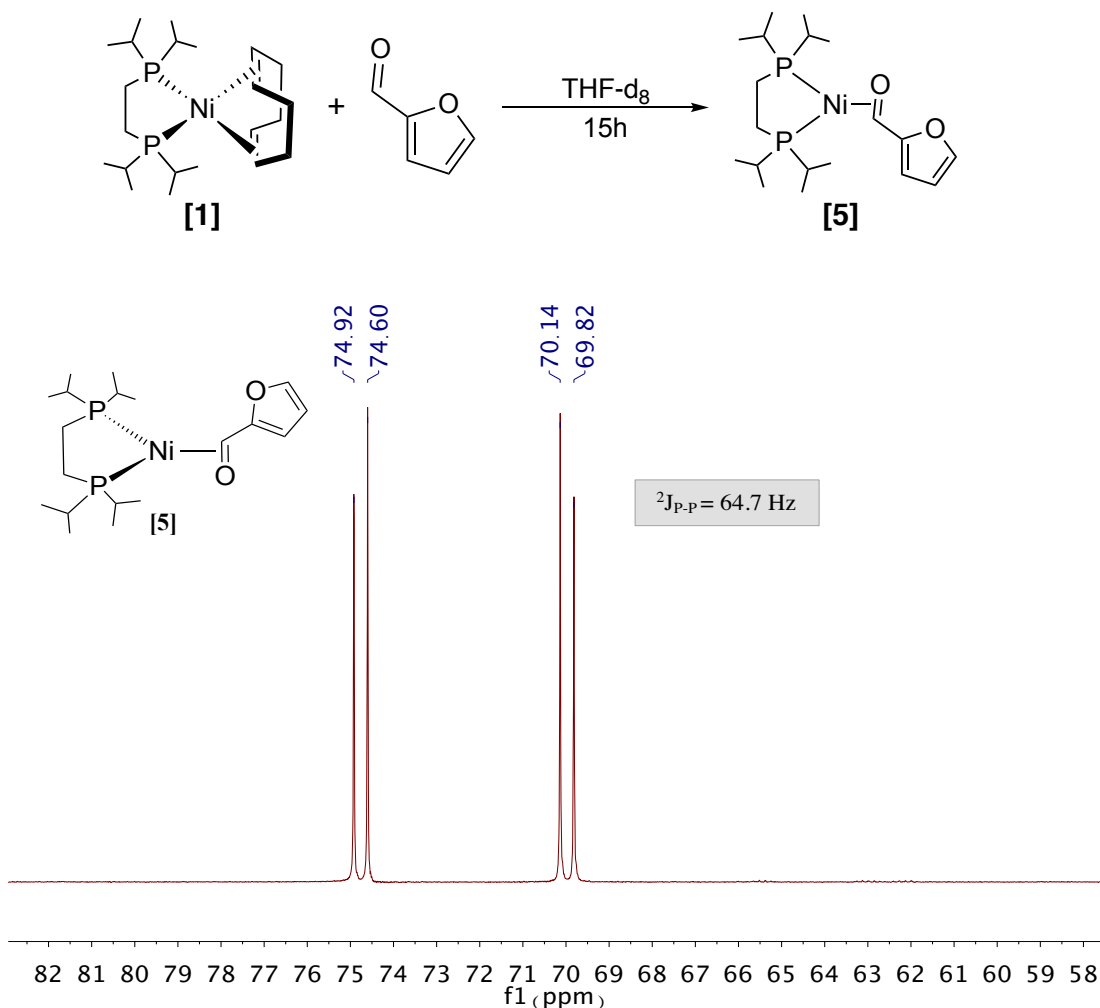
Condiciones			
Entrada	Tiempo (h)	Temperatura (°C)	FOL (%) <sup>a</sup>
1	24	120	13
2	48	120	21
3	72	120	39
4	72	100	2

<sup>a</sup> Todos los rendimientos fueron determinados mediante GC-MS utilizando FF como estándar interno.

### 6.3.1. Estudios mecanísticos de hidrogenación de FF con [Ni(0)]

Con la finalidad de poder realizar una propuesta mecanística sobre el proceso de hidrogenación de FF, se llevó a cabo una reacción estequiométrica entre el precursor catalítico [dippeNiCOD] y FF en THF-d<sub>8</sub> como disolvente, la cual se monitoreó por RMN de <sup>1</sup>H y <sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} (**Esquema 13**), observando a 15 h de reacción y temperatura ambiente en RMN de <sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} dos dobletes en 74.76 ppm y 69.98

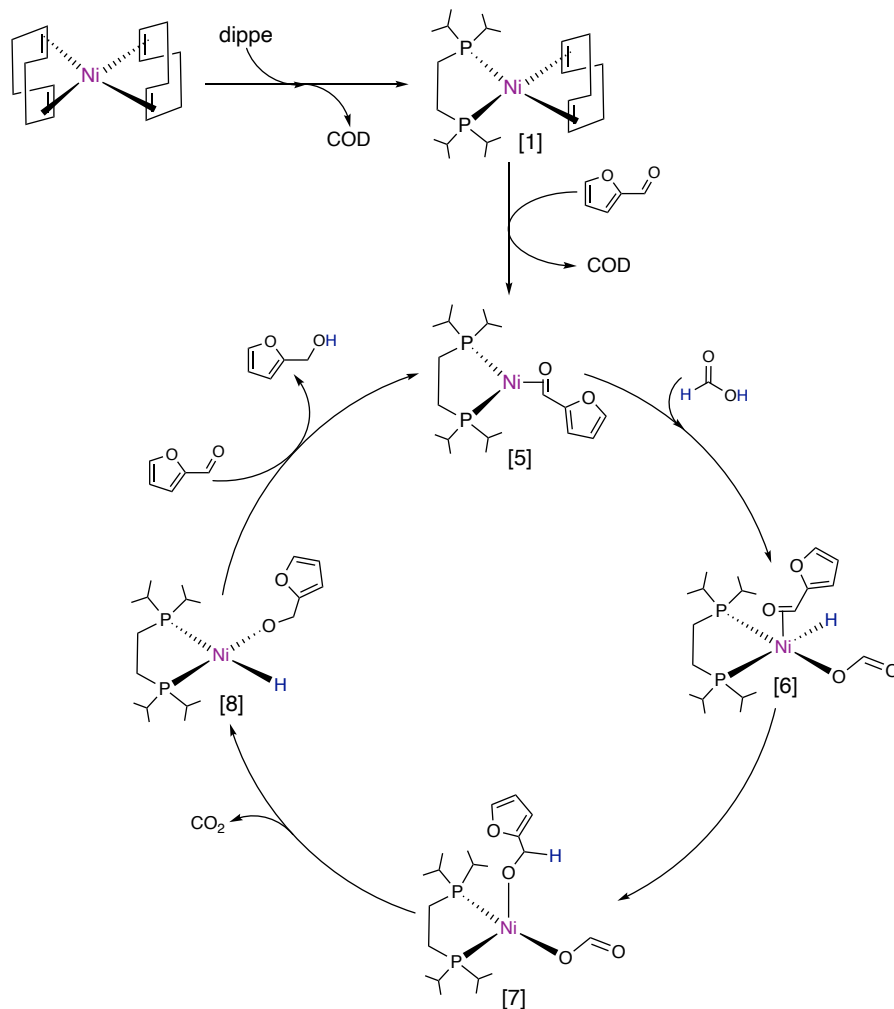
ppm con constante de acoplamiento  $^2J_{P-P} = 64.7$  Hz, esta señal se asigna a la coordinación del aldehído del furfural al centro de Ni(0), en donde el aldehído se coordina *side-on* al centro metálico, generando el complejo  $[(\text{dippe})\text{Ni}(\eta^2\text{-O,C-furfural})]$  [5].



**Esquema 13.** RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ , reacción estequiométrica de  $[\text{dippeNiCOD}]$  y FF en THF-d<sub>8</sub> como disolvente, 15h a temperatura ambiente.



Con base en las observaciones hechas en RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  y considerando que la hidrogenación del HMF y FF es vía transferencia de hidrógeno, se planteó una propuesta mecanística para la hidrogenación del aldehído (**Esquema 14**). Inicialmente, se propone la formación de el complejo **[1]** *in situ* a partir de  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$  y dippe. mediante la descoordinación de un COD y la coordinación del ligante dippe. Posteriormente, vía descoordinación del segundo ligante COD, y la coordinación de el FF por el aldehído  $\eta^2$ , se propone la formación de la especie **[5]**. Después, vía una adición oxidativa del ácido fórmico al centro metálico, se genera **[6]**, seguido de una adición de hidruro para generar **[7]**. Posteriormente, se da una  $\beta$ -eliminación de hidruro, para generar la especie **[8]** y  $\text{CO}_2$ . Finalmente, mediante una eliminación reductiva y la coordinación de una segunda molécula de furfural, se regenera la especie catalíticamente activa **[5]**.



**Esquema 14.** Propuesta mecánica para la hidrogenación de FF.

#### 6.4. Aminación reductiva de FF con catalizadores de [Ni].

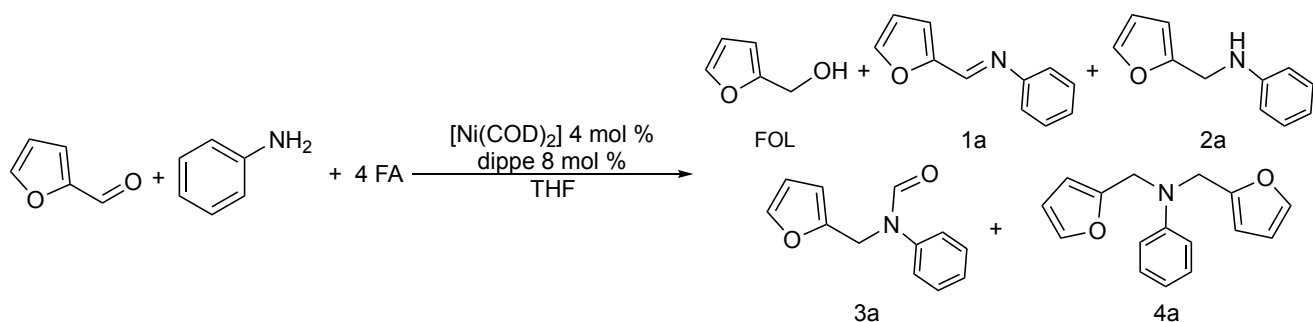
Dada la importancia en la industria farmacéutica y de polímeros de las 2-furfurilaminas mencionada en los antecedentes, y debido a los pocos reportes que existen para la obtención de estas a partir de FF utilizando agentes de transferencia

de hidrógeno, como el ácido fórmico, se estudió la aminación reductiva del FF utilizando anilinas, en presencia del precursor catalítico [dippeNiCOD], el cual se forma *in situ* a partir de [Ni(COD)<sub>2</sub>] y dippe.

La reacción de aminación reductiva de FF se optimizó utilizando anilina como amina modelo (**Tabla 10**), obteniendo la *N*-fenil-2-furfurilmetilamina (producto **2a**) como producto mayoritario de la aminación reductiva. Entre los productos de reacción también se encuentran: alcohol furfurílico (FOL), el cual es únicamente producto de reducción del aldehído, *N*-fenil-2-furfurilmetilimina (**1a**), que no es producto de hidrogenación, sino simplemente el producto de la condensación de la anilina con el aldehído del FF, *N*-(furfural-2-metil)-*N*-fenilformamida (**3a**) y *N,N*-Bis(furfural-2-metil)anilina (**4a**), siendo únicamente **2a**, **3a** y **4a** productos de aminación reductiva.

Como se puede observar en la **Tabla 10, entrada 4**, la mejor conversión hacia producto **2a** utilizando un catalizador de Ni(0), se obtiene a 120°C, 16h de reacción, con 4 equivalentes de FA, y 4 mol % de [Ni(COD)<sub>2</sub>] y 8 mol % de dippe, obteniendo *N*-fenil-2-furfurilmetilamina con un rendimiento de 92% y un rendimiento total hacia productos de aminación reductiva de 96%.

**Tabla 10.** Optimización de aminación reductiva de FF con anilina y Ni(0).



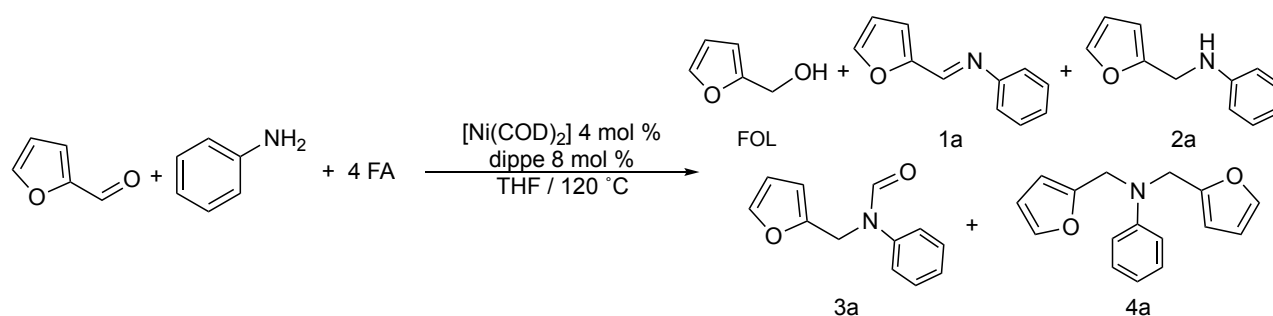
Entrada	Condiciones		Conversión (%) <sup>b</sup>						
	t (h)	T (°C)	FOL	1a	2a	3a	4a	Total A.R. <sup>a</sup>	Total
1	6	120	5	19	62	3	11	76	>99
2	8	120	2	3	84	8	2	94	99
3	14	120	1	n.d.	76	16	6	98	99
4	16	120	1	3	92	4	n.d.	96	>99
5	18	120	4	2	91	3	n.d.	94	>99
6	16	100	n.d.	52	29	2	n.d.	79	99

<sup>a</sup> A.R. total de productos de aminación reductiva. <sup>b</sup> todos los rendimientos fueron determinados mediante CG-EM.

Una vez optimizadas las condiciones de reacción, se llevaron a cabo pruebas de caracterización de la reacción, para saber los detalles del sistema catalítico (**Tabla 11**). Se llevó a cabo una prueba de homogeneidad (gota de mercurio), en la cual se observa que la conversión hacia producto **2a** de 88%, indicando que la aminación reductiva procede vía homogénea (**Tabla 11, entrada 4**), se realizó una prueba de

blanco de catalizador, obteniendo únicamente 9% de producto **2a**, siendo este el único producto de aminación reductiva obtenido en la reacción.

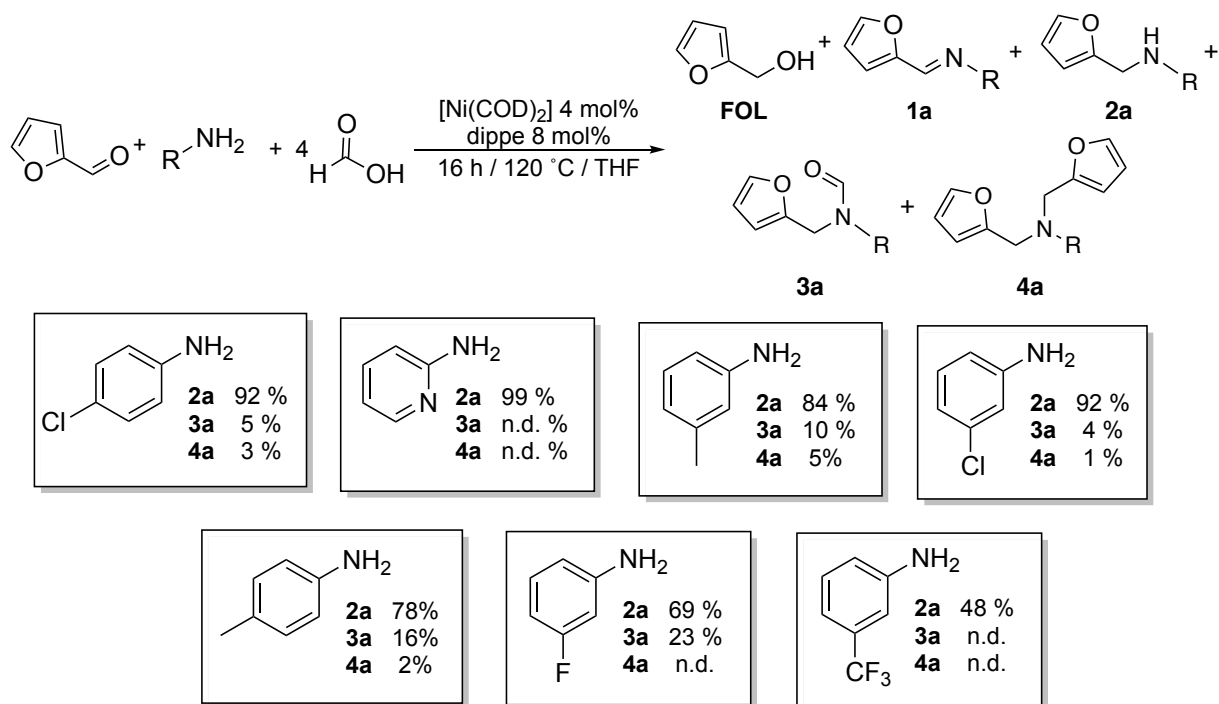
**Tabla 11.** Pruebas de caracterización de la reacción de aminación reductiva de FF con Ni(0).



Entrada	t(h)	Conversión (%) <sup>f</sup>					Total	Total A.R. <sup>a</sup>
		FOL	1a	2 <sup>a</sup>	3a	4a		
1	16	1	3	92	4	n.d.	>99	96
2 <sup>b</sup>	16	12	9	72	4	3	>99	79
3 <sup>b</sup>	20	10	10	64	13	3	>99	80
4 <sup>c</sup>	16	2	6	88	n.d.	4	>99	92
5 <sup>d</sup>	16	n.d.	79	9	n.d.	n.d.	88	9
6 <sup>e</sup>	16	4	18	78	n.d.	n.d.	>99	78

<sup>a</sup> Total de productos aminación reductiva. <sup>b</sup>  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$  2 mol%, dippe 4 mol%. <sup>c</sup> Prueba de homogeneidad, gota de Hg(0). <sup>d</sup> Blanco de catalizador ( $[\text{Ni}]$  0 mol% / dippe 0 mol%) <sup>e</sup> 2eq. de FA <sup>f</sup> todos los rendimientos fueron determinados por CG-EM.

Con la finalidad de evaluar la versatilidad del sistema, se emplearon distintas anilinas (**Esquema 15**) utilizando las condiciones de reacción previamente optimizadas. Como se puede observar en el **Esquema 15**, obteniendo una conversión hacia productos de aminación reductiva de moderados a muy buenos (48 a 99%). La mejor conversión se obtiene cuando se utiliza 2-aminopiridina, y la conversión más baja se observa cuando se utiliza 3-(trifluorometil)anilina.

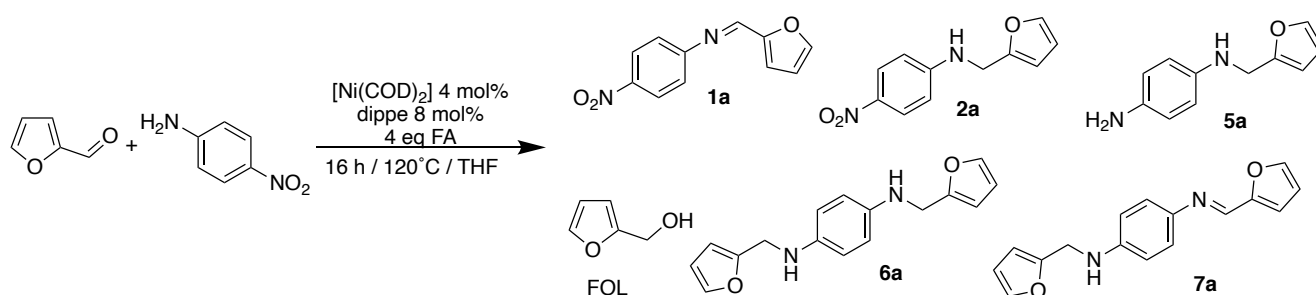


**Esquema 15.** Síntesis de furfurylaminas utilizando diferentes anilinas y un catalizador de  $[\text{Ni}(0)]$ .

Adicionalmente, se estudió el uso de 4-nitroanilina en la aminación reductiva de FF (**Tabla 12**), observando que en el medio de reacción, utilizando  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$  como precursor catalítico y dippe como ligante, el grupo nitro se hidrogena, obteniendo

mayoritariamente productos de bencen-1,4-diamina (productos **5a**, **6a** y **7a**), siendo *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>4</sup>-bis(furfuran-2-metil)benzen-1,4-diamina (**6a**) de particular importancia ya que este es ampliamente utilizado en el desarrollo de tintas para impresoras 3D.<sup>56</sup> En la **entrada 1**, se obtiene una conversión hacia productos de aminación reductiva (**2a**, **5a**, **6a**, **7a**) de 99%, y específicamente conversión de 71% hacia el producto **6a**, el cual es el de mayor interés industrial.

**Tabla 12.** Aminación reductiva de FF con 4-Nitroanilina con [Ni(0)].



Entrada	Conversión (%) <sup>d</sup>							Total	Total A.R. <sup>a</sup>
	FOL	1a	2a	5a	6a	7a	Total		
1	n.d.	ε	2	14	71	12	>99	99	
2 <sup>b</sup>	n.d.	81	n.d.	6	n.d.	n.d.	87	6	
3 <sup>c</sup>	50	n.d.	n.d.	16	27	7	>99	50	

<sup>a</sup> A.R.= aminación reductiva. <sup>b</sup> blanco de catalizador. <sup>c</sup> 2:1 (FF: Nitroanilina). <sup>d</sup> Todos los rendimientos fueron determinados mediante CG-EM utilizando FF como estándar interno.

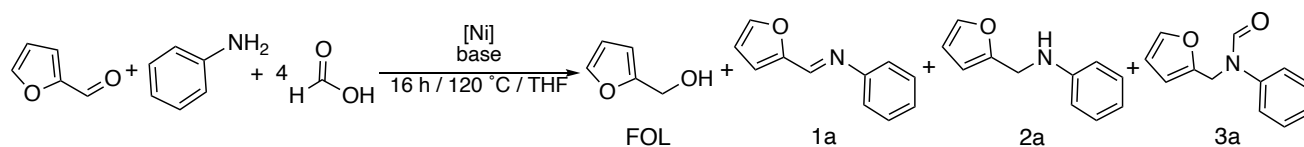
Como se mencionó en los antecedentes, existen informes en los cuales se ha planteado que la hidrogenación de iminas procede vía especies de Ni(II), tomando esto como base, y en la búsqueda de un precursor catalítico estable al aire, se evaluó el uso de [dippeNiCl<sub>2</sub>] como precursor catalítico en la aminación reductiva de FF (**Tabla 13**).

Se evaluó la carga catalítica de [dippeNiCl<sub>2</sub>], así como la cantidad necesaria de base para llevar a cabo la aminación reductiva de manera eficiente. A diferencia de cuando se utiliza un precursor catalítico de Ni(0) como [Ni(COD)<sub>2</sub>], cuando se utiliza [dippeNiCl<sub>2</sub>] como precursor catalítico, es necesario el uso de una base (**Tabla 13, entrada 3**). El papel que desempeña la base en este proceso es retirar los cloruros del centro metálico, para de esta manera generar sitios vacantes para favorecer la coordinación del sustrato al centro metálico, como se observa más adelante en el **Esquema 17**. La mejor conversión hacia producto **2a** se obtiene usando 4 mol % de [Ni(II)] y 12 mol % de base. Adicionalmente, se evaluó el uso de dos bases distintas <sup>t</sup>BuOK y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, siendo <sup>t</sup>BuOK, más eficiente en el proceso de aminación reductiva ya que la selectividad hacia furfurilamina (**2a**) es mayor. Finalmente, se evaluó [NiCl<sub>2</sub>] como precursor catalítico, obteniéndose que la conversión hacia producto de aminación reductiva decrece a 21%, por lo que es necesario el uso de dippe como ligante para llevar a cabo la reacción (**Tabla 13, entrada 6**). También se llevó a cabo una prueba de homogeneidad (gota de Hg(0)), observando que no hay disminución en la conversión hacia productos de aminación reductiva (**Tabla 13, entrada 5**).



Como se puede observar en la **Tabla 13**, cuando se lleva a cabo la aminación reductiva con un precursor catalítico de Ni(II), la conversión hacia productos de aminación reductiva aumenta considerablemente, así como la selectividad hacia producto **2a**, el cual en el caso de anilina como amina modelo, la selectividad hacia producto **2a**, aumenta de 92 % con [dippeNiCOD] a 97% con [dippeNiCl<sub>2</sub>]. Esta mejora en los rendimientos y selectividad hacia productos de aminación reductiva se atribuye a la actividad catalítica en la hidrogenación de iminas que tiene el Ni(II), pero no así en la hidrogenación de aldehídos, por lo que la hidrogenación del FF hacia FOL se ve poco favorecida, dejando de ser reacción parásita en la aminación reductiva del FF.

**Tabla 13.** Aminación reductiva de FF con anilina y [Ni(II)].

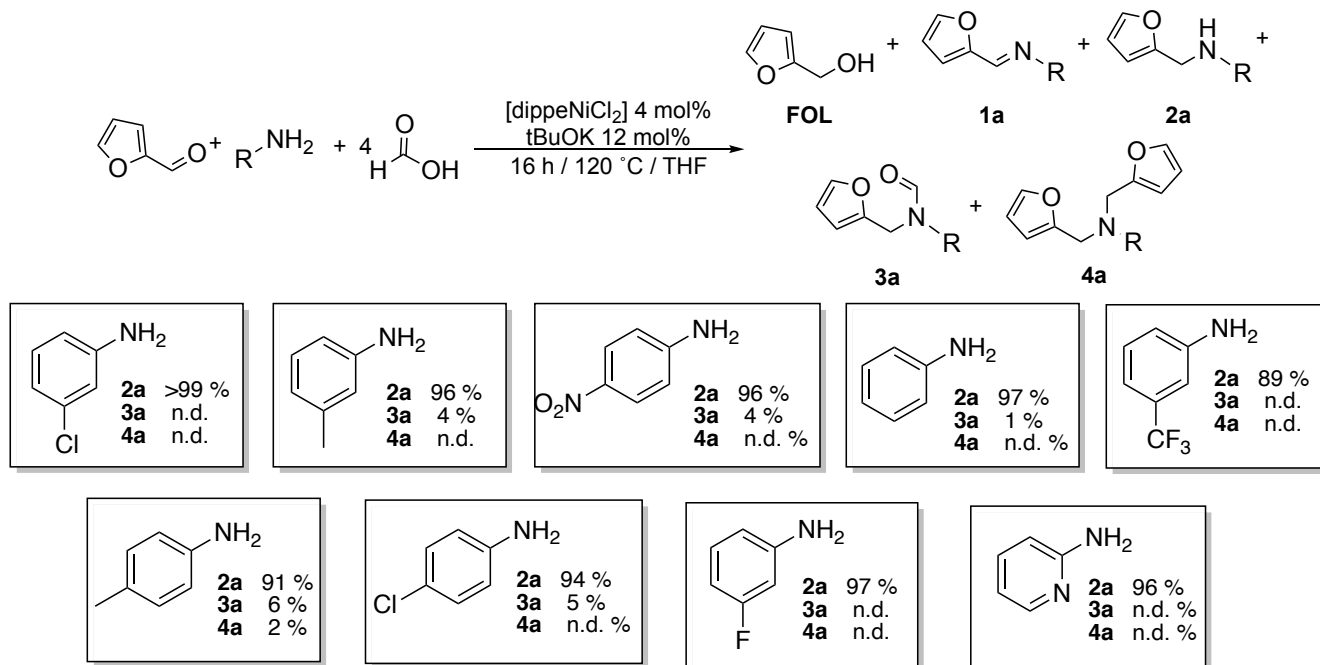


Entrada	Base (mol %)	[Ni] (mol%)	Conversión (%) <sup>c</sup>					Total A.R. <sup>a</sup>	Total
			FOL	1a	2a	3a			
1	<sup>t</sup> BuOK 12 mol%	[dippeNiCl <sub>2</sub> ] 4 mol%	2	n.d.	97	1	98	>99	
2	<sup>t</sup> BuOK 6 mol%	[dippeNiCl <sub>2</sub> ] 2 mol%	n.d.	n.d.	96	4	>99	>99	
3	-	[dippeNiCl <sub>2</sub> ] 2 mol%	n.d.	32	59	5	64	96	
4	<sup>t</sup> BuOK 2 mol%	[dippeNiCl <sub>2</sub> ] 1 mol%	n.d.	94	2	4	6	>99	
5 <sup>b</sup>	<sup>t</sup> BuOK 6 mol%	[dippeNiCl <sub>2</sub> ] 2 mol%	n.d.	n.d.	95	5	>99	>99	
6	<sup>t</sup> BuOK 6 mol%	[NiCl <sub>2</sub> ] 2 mol%	-	73	21	2	23	96	
7	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 6 mol%	[dippeNiCl <sub>2</sub> ] 2 mol%	n.d.	n.d.	88	7	95	95	

<sup>a</sup> A.R.: total de productos de aminación reductiva. <sup>b</sup> Prueba de homogeneidad (gota de Hg(0)). <sup>c</sup> Todos los rendimientos fueron determinados mediante CG-EM, usando FF como estándar interno.

Se estudió la versatilidad de la aminación reductiva de FF con [Ni(II)], con diversas aminas (**Esquema 16**), observando, en la mayoría de los casos mejor rendimiento hacia productos de aminación reductiva (mayores a 90%), y mejor selectividad hacia producto **2a**, mayor a 90% en casi todos los casos. En el caso de 3-(trifluorometil)anilina el rendimiento hacia producto **2a** aumentó de 48% a 89%. La aminación reductiva de FF con nitroanilina también fue estudiada utilizando

[dippeNiCl<sub>2</sub>] (**Esquema 16**), observando que cuando se utiliza un precursor catalítico de Ni(II), el grupo nitro no se reduce hacia la amina, obteniendo como producto mayoritario N-(furfural-2-metil)-4-nitroanilina (**2a**), con un rendimiento >99% hacia productos de aminación reductiva y 97% hacia producto **2a**.

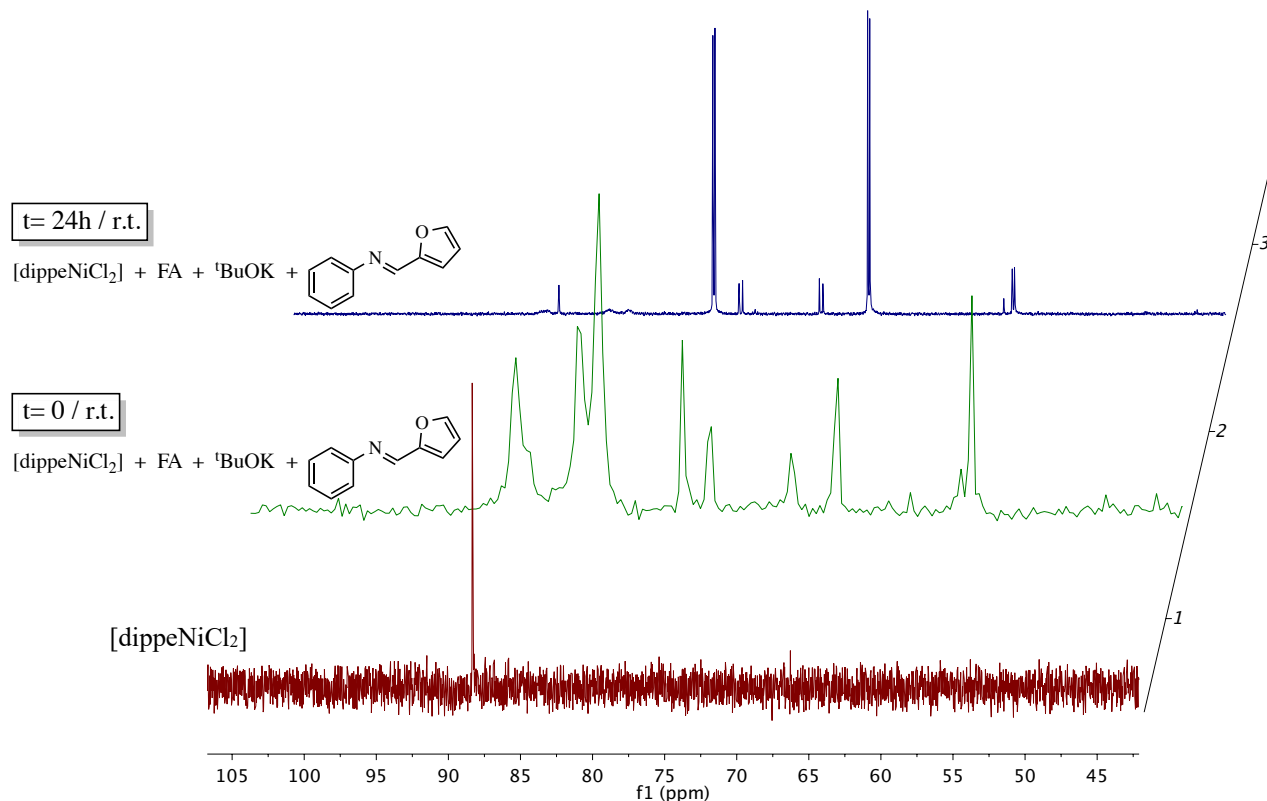


**Esquema 16.** Preparación de furfurilaminas utilizando diferentes anilinas y un catalizador de [Ni(II)].

#### 6.4.1. Estudios mecanísticos sobre la aminación reductiva de FF con [Ni(II)].

Para los estudios mecanísticos de la aminación reductiva de FF con Ni(II), se llevó a cabo un monitoreo por RMN de <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} y <sup>1</sup>H. En la **Figura 8**, se muestra, en el

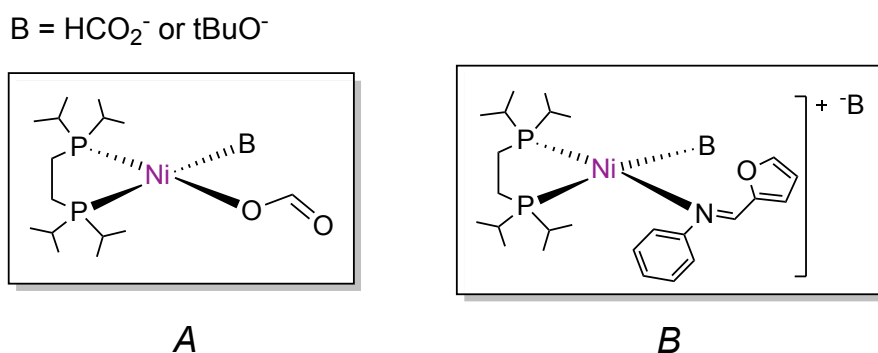
primer punto de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  del precursor catalítico [dippeNiCl<sub>2</sub>] en THF-d<sub>8</sub>, el cual es un singulete con desplazamiento de 88.34 ppm. Posteriormente se adicionaron dos equivalentes de base (<sup>t</sup>BuOK), la imina (se utilizó *N*-fenil-2-furfuranmetilimina) y el ácido fórmico, esta mezcla de reacción se monitoreó a t=0 y temperatura ambiente, observando un espectro con señales poco definidas. La misma mezcla de reacción se dejó en agitación durante 24h a temperatura ambiente. Pasado este tiempo se observó la formación mayoritaria de dos dobletes ( $\delta=77.80$  ppm y  $\delta=66.83$  ppm), con constante de acoplamiento  $^2J_{\text{P-P}}=36.4$  Hz, siendo esta señal característica de dos fósforos no equivalentes coordinados a un centro de Ni(II). Como se muestra en la **Figura 8**, en este seguimiento de reacción, también se observan dos señales en  $\delta=76.00$  ppm y  $\delta=70.19$  ppm, con constante de acoplamiento  $^2J_{\text{P-P}}=58.29$  Hz, correspondiente a dos fósforos no equivalentes coordinados a un Ni(0).



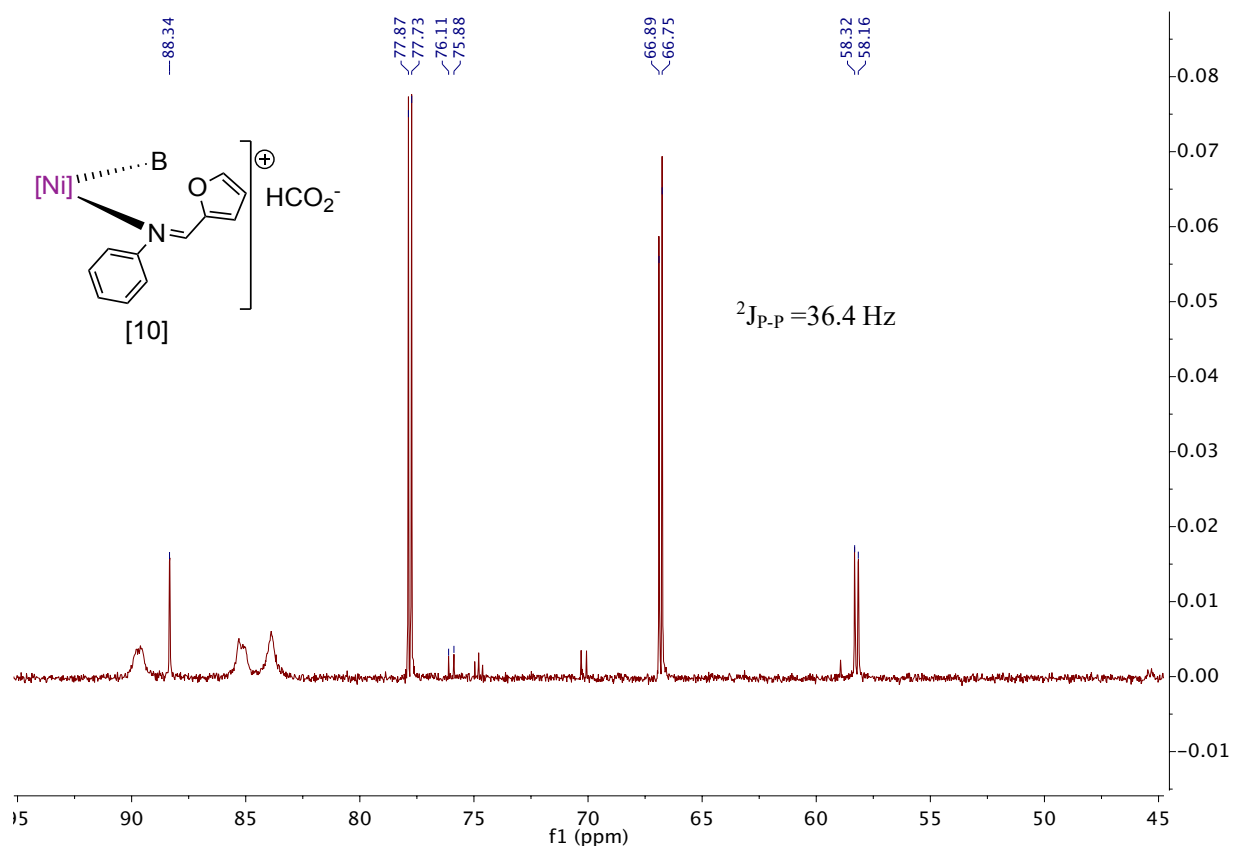
**Figura 8.** RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  seguimiento de reacción entre  $[\text{dippeNiCl}_2]$  e imina en THF- $\text{d}_8$  como disolvente.

Se propone, que las señales observadas en  $\delta=77.80$  ppm y  $\delta=66.83$  ppm, pueden corresponder a únicamente la interacción entre el ácido fórmico, la base y el centro de Ni(II) (**Figura 9A**), o a la coordinación de la imina al centro metálico  $\kappa^1$  (**Figura 9B**). Con la finalidad de determinar si el compuesto observado en RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  corresponde al compuesto A o al compuesto B, se realizó un segundo estudio seguido por RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ,  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  y  $^1\text{H}$ , en el cual se monitoreó la interacción de

[dippeNiCl<sub>2</sub>], <sup>t</sup>BuOK y FA (**Anexos, Figura 25A**). Observando que a 15 horas de reacción y a temperatura ambiente, no existe formación de las señales observadas en el primer seguimiento en RMN de <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}. Finalmente, se añadió a la mezcla de reacción un equivalente de imina (*N*-fenil-2-Furfuranmetilimina) (**Figura 10**), observando a 15 horas en agitación y a temperatura ambiente la formación de la especie formada en el primer seguimiento ( $\delta=77.80$  (d,  $J_{P-P}=36.4$  Hz) y  $\delta=66.83$  (d,  $J_{P-P}=36.4$  Hz)), adicionalmente, en <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} se observa el desplazamiento de los carbonos  $\alpha$  al nitrógeno (**Anexos, figuras 26A y 27A**). Por lo anterior, estas señales se asignan al compuesto [**10**] ([((dippe)Ni(B)( $\kappa^1$ -*N*-N-fenil-2-furfuranmetilimina)]B<sup>-</sup>).



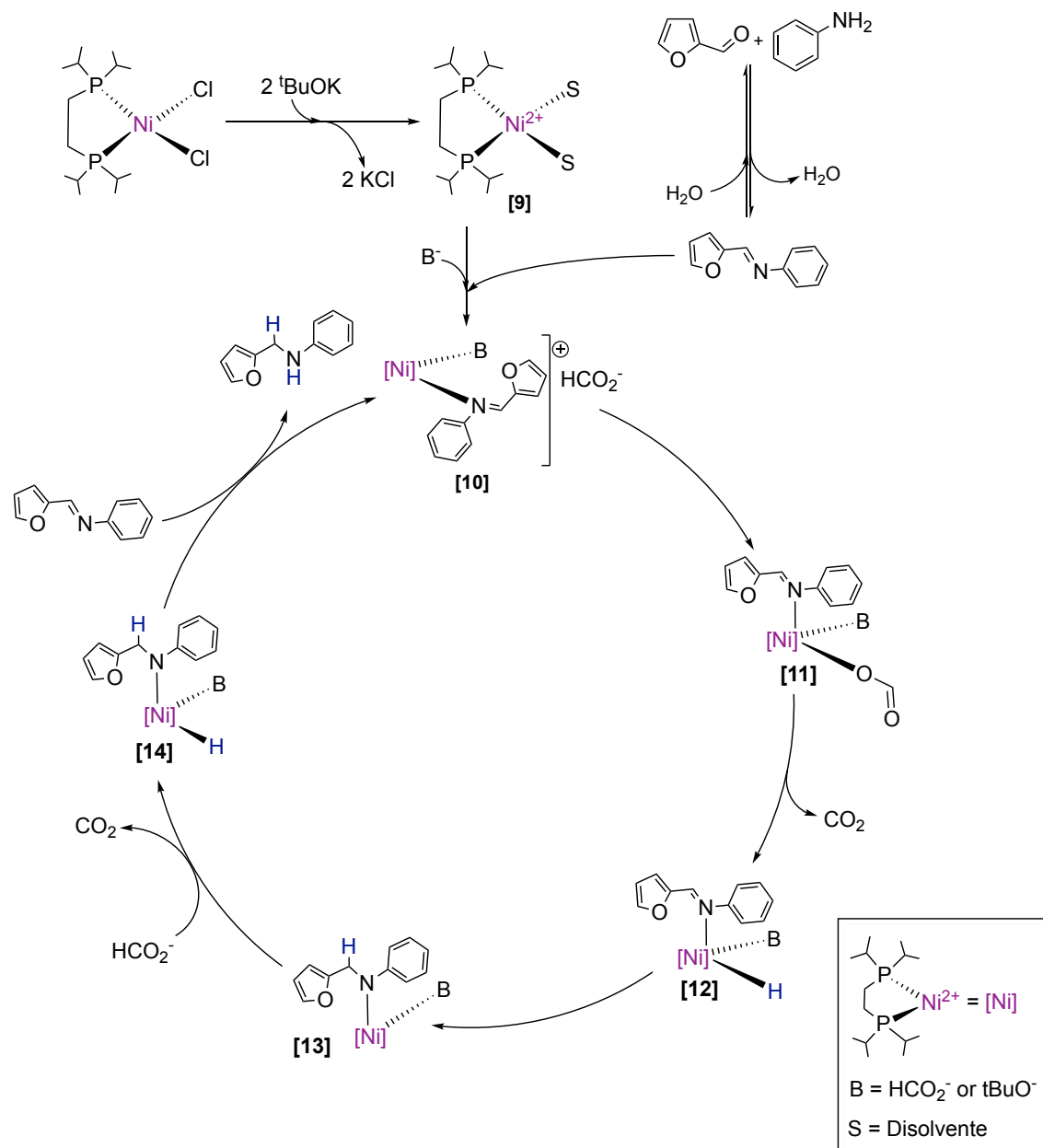
**Figura 9.** Estructuras posibles observadas en RMN de <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}.



**Figura 10.** RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ , reacción estequiométrica de  $[\text{dippeNiCl}_2]$ ,  $^t\text{BuOK}$ , anilina, FF y FA en  $\text{THF-d}_8$  como disolvente, 15h a temperatura ambiente.

Con base en lo observado por RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ , se presenta una propuesta mecanística (**Esquema 17**), Inicialmente, se propone la formación de la especie **[9]** a partir de  $[\text{dippeNiCl}_2]$  y  $^t\text{BuOK}$ , seguido de la coordinación de  $\text{B}^-$  ( $^t\text{BuO}^-$ ,  $\text{HCO}_2^-$ ) y de la imina, la cual viene de la condensación de la anilina y el furfural, al centro de Ni(II) generando **[10]**. Posteriormente, se propone la coordinación del formiato, obteniendo **[11]**, mediante una  $\beta$ -eliminación, se genera  $\text{CO}_2$ , y **[12]**, después, ocurre

una migración de hidruro, se genera la especie [13]. Mediante la coordinación de un segundo formiato y la posterior  $\beta$ -eliminación, generándose  $\text{CO}_2$ , y un hidruro de Ni(II) [14], Finalmente vía una migración de hidruro y la posterior coordinación de una imina se regenera la especie catalíticamente activa [10].



**Esquema 17.** Propuesta mecanística de hidrogenación de iminas con Ni(II).



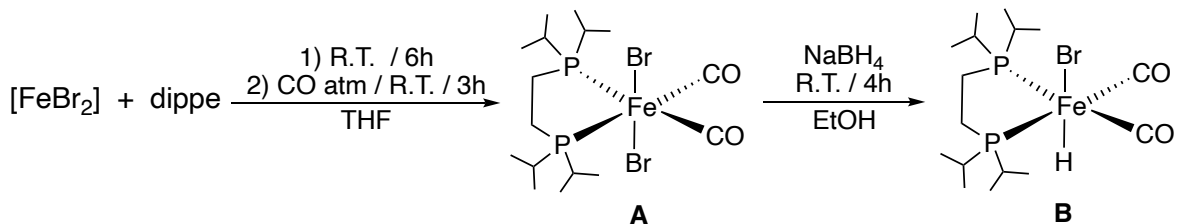
## 6.5. Reducción de LVA con catalizadores de [Fe]

### 6.5.1. Síntesis y caracterización de [dippeFe(CO)<sub>2</sub>BrH]

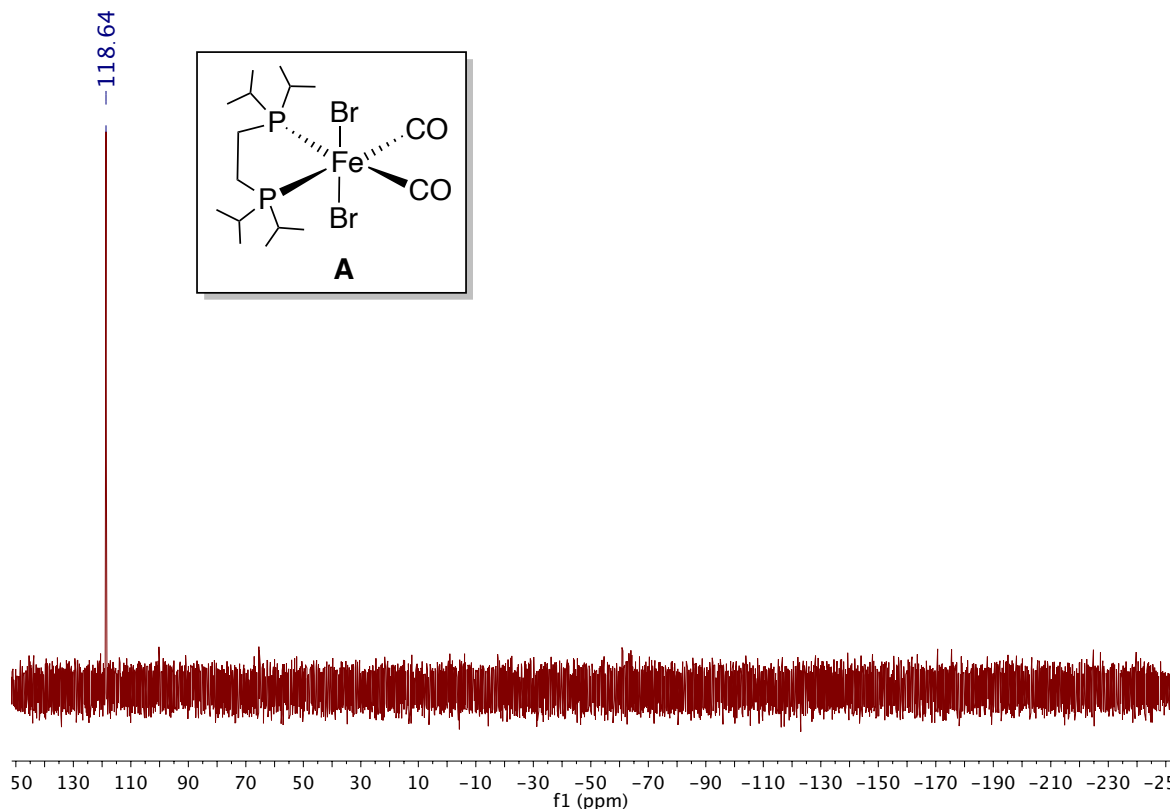
Como se mencionó en los antecedentes, existen muy pocos reportes de catalizadores homogéneos de Fe estudiados en la hidrogenación de carbonilos, estos catalizadores son de Fe(II), y principalmente utilizan ligantes pinzas PNP, los cuales son costosos. Durante el desarrollo del presente proyecto se planteó y optimizó la síntesis del complejo [dippeFe(CO)<sub>2</sub>HBr] (**Esquema 18, compuesto B**).

El compuesto [dippeFe(CO)<sub>2</sub>HBr], se sintetizó a partir de FeBr<sub>2</sub>, el cual, antes de ser utilizado en la síntesis se solubilizó en THF y filtró por celita, esto con el objetivo de eliminar impurezas. Posteriormente, se evaporó el disolvente y se secó a vacío por 4h. Una vez purificado el FeBr<sub>2</sub>, este se solubilizó nuevamente en THF, se le agregó el ligante dippe, esta mezcla de reacción se dejó en agitación vigorosa por 6 h, el color de la mezcla de reacción inicialmente era naranja oscuro, a lo largo del tiempo de reacción se fue tornando a un color amarillo claro. Una vez transcurridas las 6 horas de reacción, en la línea doble vacío / gas, se cambió la atmósfera de Ar, por una atmósfera de CO, observando un cambio de color casi inmediato de amarillo claro a rojo intenso. Nuevamente, la mezcla de reacción se dejó en agitación vigorosa, a temperatura ambiente y atmósfera de CO durante 4h. Transcurrido este

tiempo, se evaporó el disolvente a vacío. El sólido obtenido, se redisolvió en THF y se filtró en una columna de celita; posteriormente, se evaporó el disolvente en vacío y se llevó a sequedad (4 horas en vacío), de esta primera parte de la síntesis, se obtuvo el compuesto  $[\text{dippeFe}(\text{CO})_2\text{Br}_2]$  (**Esquema 18, compuesto A**), este es un sólido color rojo intenso, con rendimiento de 80%. Este compuesto A, se caracterizó por RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  (**Figura 11**) y FTIR (**Anexos Figura 76A**), Observando en RMN de  $^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$ , un singlete  $\delta=118.64$  ppm en THF- $d_8$  como disolvente. En el espectro de FTIR del compuesto **A**, se observaron dos bandas de absorción en la región de carbonilos metálicos ( $2100\text{-}1800\text{ cm}^{-1}$ ),<sup>57</sup> consistentes con un sistema de simetría  $C_{2h}$  ( $A_g + B_u$ ).



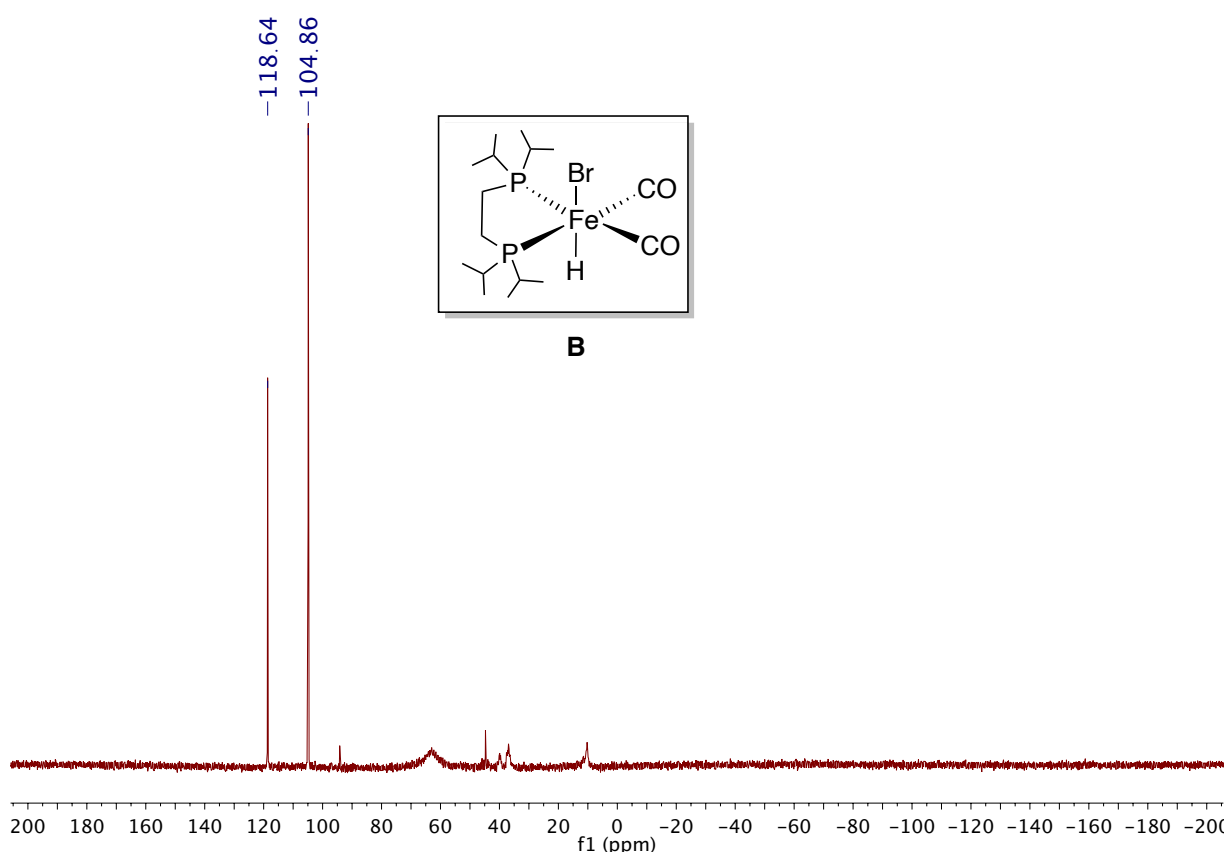
**Esquema 18.** Síntesis de  $[\text{dippeFe}(\text{CO})_2\text{HBr}]$ .



**Figura 11.** RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  de  $[\text{dippeFe}(\text{CO})_2\text{Br}_2]$ .

Una vez sintetizado y caracterizado el compuesto **A**, este se solubilizó en EtOH, y con agitación constante se agregaron poco a poco 1.2 equivalentes de  $\text{NaBH}_4$ , disueltos en EtOH. Inicialmente, la mezcla de reacción era una disolución color naranja oscuro, la cual conforme se agregó el  $\text{NaBH}_4$ , cambió a amarillo. Se dejó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y agitación durante 4h. Al finalizar las 4h de reacción, se filtró sobre celita. Posteriormente, se evaporó el disolvente y se secó a vacío por 4h, el sólido obtenido de la reacción se lavó varias veces con THF para eliminar el  $[\text{dippeFe}(\text{CO})_2\text{Br}_2]$  remanente. Finalmente, se secó nuevamente a vacío por 4h obteniendo  $[\text{dippeFe}(\text{CO})_2\text{HBr}]$  (**Esquema 18, compuesto B**) con un

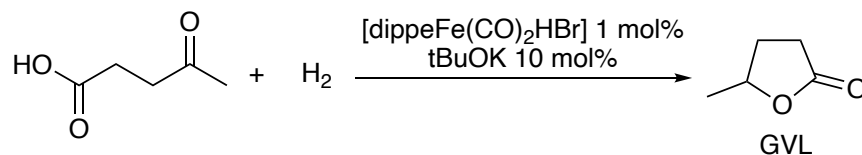
rendimiento de 87%. Se caracterizó por RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  y FTIR, observando en RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  un singulete a 104.86 ppm, y en RMN de  $^1\text{H}$ , se observa un triplete  $\delta = -8.84$  ppm (t,  $^2J_{\text{H-P}} = 48$  Hz) en  $\text{CD}_3\text{OD}$  como disolvente (**Figura 12, Anexos Figura 74A y 75A**). En el espectro de FTIR del compuesto **B**, se observaron dos bandas de absorción en la región de carbonilos metálicos (2100-1800  $\text{cm}^{-1}$ ), consistentes con un sistema de simetría  $\text{C}_s$  ( $\text{A}' + \text{A}''$ ), y una banda en 1920  $\text{cm}^{-1}$  correspondiente con el enlace Fe-H (**Anexos Figura 77A**).



**Figura 12.** RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  de  $[\text{dippeFe}(\text{CO})_2\text{HBr}]$ .

### 6.5.2. Reducción del ácido levulínico con [dippeFe(CO)<sub>2</sub>HBr]

Una vez sintetizado y caracterizado el precursor catalítico [dippeFe(CO)<sub>2</sub>HBr], se evaluó este en la hidrogenación directa de LVA (**Tabla 14**). Inicialmente, se probaron diversos disolventes, en diferentes condiciones de reacción, como se muestra en la **Tabla 14, entrada 9**, la mejor conversión hacia GVL fue utilizando H<sub>2</sub>O como disolvente. Cuando se utilizan alcoholes (EtOH y MeOH) como disolvente, la conversión hacia GVL es muy baja, y cuando se utiliza THF como disolvente, no se observa conversión hacia GVL, por lo que se determina continuar con la optimización de la reacción utilizando H<sub>2</sub>O.

**Tabla 14.** Pruebas de disolventes para la hidrogenación de LVA.

Entrada	H <sub>2</sub> (psi)	Disolvente	Condiciones		Conversión GVL (%) <sup>a</sup>
			tiempo (h)	Temp. (°C)	
1	200	EtOH	16	r.t.	n.d.
2	350	EtOH	16	70	11
3	350	THF	16	70	n.d.
4	350	EtOH	24	70	n.d.
5	350	MeOH	24	70	40
6	350	MeOH	24	80	60
7	350	MeOH	24	90	53
8	200	MeOH	24	80	48
9	350	H <sub>2</sub> O	24	80	100

<sup>a</sup> Todos los rendimientos fueron determinados mediante CG-EM utilizando LVA como estándar interno.

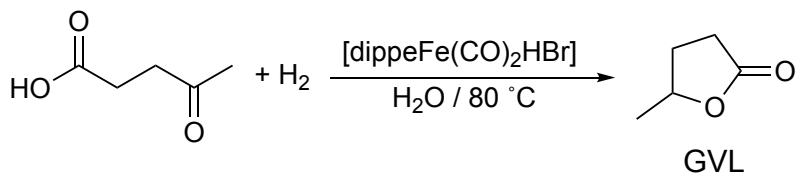
Para optimizar la transformación, se investigaron distintas condiciones de reacción (**Tabla 15**), como presión de hidrógeno logrando una conversión excelente (>99%) hacia GVL a 100 psi (6.9 Bar) (**Tabla 15, entrada 3**), y tiempo, disminuyendo el tiempo de reacción de 24 a 18 horas. Se realizó una prueba para saber si la reacción puede proceder vía transferencia de hidrógeno utilizando ácido fórmico

como agente de transferencia de hidrógeno, observando al final de 24 horas de reacción 100% de materia prima (**Tabla 15, entrada 6**).

La carga catalítica se redujo de 1 mol % a 0.25 mol %, cuando se utiliza <sup>t</sup>BuOK como base, se obtiene una conversión hacia GVL de 93%, (TON= 372), cuando se cambia la base por K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, la conversión hacia GVL aumenta (>99 %), así como el TON a 400 (**Tabla 15, entrada 13**). En este protocolo de hidrogenación, al igual que cuando se utiliza [dippeNiCl<sub>2</sub>] como precursor catalítico, la base se utiliza para generar los sitios vacantes en el centro metálico, y que de esta manera se pueda coordinar el sustrato para ser hidrogenado. Es importante mencionar que, durante el proceso de optimización de la reacción, no se observa la formación de subproductos, por lo que es una reacción altamente selectiva.

Con el objetivo de saber si la reacción procede vía homogénea, se llevó a cabo una prueba de homogeneidad (gota de Hg(0)). Al final de esta prueba, se observa que el rendimiento hacia GVL no decrece, por lo que la reacción se lleva a cabo vía homogénea (**Tabla 15, entrada 14**). Finalmente, se llevó a cabo un estudio utilizando [dippeFe(CO)<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>] como precursor catalítico (**Tabla 15, entrada 15**), observando que la conversión de LVA hacia GVL es mayor al 99%, por lo que se sugiere que el precursor catalítico [dippeFe(CO)<sub>2</sub>HBr] puede generarse a partir de [dippeFe(CO)<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>] en el medio de reacción en presencia de hidrógeno, y no es necesario llevar a cabo la síntesis de **B** para tener buena actividad catalítica en la reducción de LVA.

**Tabla 15.** Optimización de las condiciones para la hidrogenación de LVA.



Entrada	Condiciones		Base (mol%)	[Fe] (mol%)	Conversión GVL (%) <sup>a</sup>
	t (h)	H <sub>2</sub> (psi)			
1	24	250	<sup>t</sup> BuOK 10 mol%	1	>99
2	24	200	<sup>t</sup> BuOK 10 mol%	1	>99
3	24	100	<sup>t</sup> BuOK 10 mol%	1	>99
4	24	50	<sup>t</sup> BuOK 10 mol%	1	90
5 <sup>b</sup>	24	atm	<sup>t</sup> BuOK 10 mol%	1	n.d.
6 <sup>c</sup>	24	-	<sup>t</sup> BuOK 10 mol%	1	n.d.
7	20	100	<sup>t</sup> BuOK 10 mol%	1	>99
8	18	100	<sup>t</sup> BuOK 10 mol%	1	>99
9	14	100	<sup>t</sup> BuOK 10 mol%	1	42
10	18	100	<sup>t</sup> BuOK 5 mol%	0.5	93
11	18	100	<sup>t</sup> BuOK 2.5 mol%	0.25	93
12	18	100	<sup>t</sup> BuOK 1 mol%	0.1	2
13	18	100	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 2.5 mol %	0.25	>99
14 <sup>d</sup>	18	100	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 2.5 mol %	0.25	>99
15 <sup>e</sup>	18	100	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 2.5 mol %	0.25	>99

<sup>a</sup> Todos los rendimientos fueron determinados mediante CG-EM utilizando LVA como estándar interno. <sup>b</sup> Con atmósfera de H<sub>2</sub>. <sup>c</sup> Usando FA como fuente de hidrógeno. <sup>d</sup> Prueba de homogeneidad (Hg(0)). <sup>e</sup> Utilizando [dippeFe(CO)<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>] como precursor catalítico.



## 7. Conclusiones

Durante el desarrollo del presente proyecto, fue posible llevar a cabo la hidrogenación selectiva de la cetona del LVA para la obtención de GVL con excelentes rendimientos (>99%) utilizando en un inicio [dippeNiCOD] como precursor catalítico, con una carga de catalizador de 4 mol%. Mediante espectroscopía RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ , se identificó la especie catalíticamente activa [(dippe)Ni( $\eta^2$ -O,C-ácido levulínico)], y se observó que el agente de transferencia de hidrógeno utilizado (ácido fórmico), se deshidrogena sin necesidad de aceptor en el medio de reacción, con lo que se pudo realizar una propuesta mecanística, en la cual se plantea un proceso de deshidrogenación-hidrogenación. Utilizando el precursor catalítico de [Ni(0)], también se llevó a cabo la aminación reductiva de LVA para la obtención de pirrolidinonas con rendimientos buenos a muy buenos (68% a 92%).

El precursor catalítico [dippeNiCOD], se evaluó en la hidrogenación selectiva de FF y HFM, obteniendo excelentes conversiones hacia el alcohol correspondiente, FOL y BHMF respectivamente, utilizando una carga catalítica de 4 mol %, y FA como agente de transferencia de hidrógeno. Con la finalidad de plantear una propuesta mecanística, se llevaron a cabo estudios de RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ , observando la coordinación  $\eta^2$  del aldehído del FF al centro de Ni(0), formando [(dippe)Ni]( $\eta^2$ -O,C-FF)] y se propuso esta especie como la catalíticamente activa.

La hidrogenación de HMF y FF fue evaluada utilizando etanol como agente de transferencia de hidrógeno, en este proceso se observó la descomposición del catalizador hacia un sistema heterogéneo, en el cual la hidrogenación del HMF fue muy lenta, aumentando el tiempo de reacción 5h a 72h, obteniendo BHMF con excelente rendimiento (>99 %). En el caso del FF a 72h de reacción la conversión hacia FOL fue muy baja (39 %).

Debido a que la hidrogenación de aldehídos utilizando catalizadores homogéneos de Ni, y agentes de transferencia de hidrógeno ha sido muy poco estudiada, se utilizaron diversos aldehídos aromáticos, obteniendo excelentes conversiones (>99%) hacia el alcohol correspondiente a 120 °C y de 5 a 7 horas de reacción.

Se estudió la aminación reductiva de FF utilizando distintas anilinas, cuando se utilizó el precursor catalítico de Ni(0) [dippeNiCOD], el cual se genera *in situ* a partir de [Ni(COD)<sub>2</sub>] y dippe, se obtuvieron rendimientos de moderados a excelentes (48% a 99%) hacia furfurilaminas. Sabiendo que los centros de Ni(II) favorecen la hidrogenación de iminas, se estudió el uso de un precursor catalítico de Ni(II), [dippeNiCl<sub>2</sub>], en el sistema de aminación reductiva de FF, observando que la conversión hacia productos de aminación reductiva aumenta y se vuelve mas selectiva obteniendo rendimientos de muy buenos a excelentes (89% a >99%). También se realizaron estudios de RMN de <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}, observando dos señales no

equivalentes las cuales se asignaron al complejo  $[(\text{dippe})\text{Ni}(\text{B})(\kappa^1\text{-N-N-fenil-2-furfuranmetilimina})\text{B}^-]$  **[10]**, a partir del cual se realizó una propuesta mecanística.

Finalmente, se sintetizaron y caracterizaron los precursores catalíticos de Fe(II)  $[\text{dippeFe}(\text{CO})_2\text{Br}_2]$  (**A**) y  $[\text{dippeFe}(\text{CO})_2\text{HBr}]$  (**B**) los cuales se evaluaron en la hidrogenación directa de LVA, siendo estos precursores catalíticos altamente eficientes en la hidrogenación selectiva de LVA, obteniendo GVL, con excelente rendimiento (>99%), a 80 °C y 18 horas de reacción, 100 psi de H<sub>2</sub>, en agua como disolvente, utilizando K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base (2.5 % mol) y 0.25 mol % de precursor catalítico, obteniendo un TON de 400.

## 8. Sección experimental.

### 8.1. Consideraciones generales.

A menos que se indique lo contrario, todos los procedimientos se llevaron a cabo bajo atmósfera controlada de argón (Praxair 99.998%) utilizando caja de guantes MbraunProSP UNILab ( $\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{O}_2 < 1$  ppm) y técnicas de Schlenk en la línea doble de vacío ( $5 \times 10^{-3}$  mmHg) y gas inerte. El THF y hexanos (J.T. Baker) se secaron y desgasificaron utilizando un sistema MB-SPS.800. Los alcoholes (J. T: Baker) se secaron a reflujo con magnesio/iodo y se destilaron bajo atmósfera inerte antes de almacenarse en la caja de guantes. El agua destilada y desionizada se desgasificó y se almacenó en la caja de guantes. El THF deuterado (THF- $d_8$ ) se adquirió en Cambridge Isotope Laboratories y se almacenó en presencia de malla molecular (3Å) en la caja de guantes. El Metanol deuterado ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) se adquirió en Sigma-Aldrich ( $\geq 99.8$  atom %D) y se almacenó en presencia de malla molecular (3Å) en la caja de guantes. Los experimentos de RMN se realizaron en equipos Varian VNMRS 400 MHz, Bruker 500MHz Ascend y JEOL 600 MHz, utilizando tubos para muestras sensibles Wilmand<sup>®</sup> (0.38 mm) equipados con válvula J, Young. Para el procesamiento de señales se utilizó el software Mnova (MestreLab Reseach). Los valores de  $\delta_{\text{H}}$  están en ppm, y referenciados con respecto al disolvente. Los valores de  $\delta_{\text{P}}$  está referenciado con respecto a un estándar externo  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (85%). Las determinaciones por CG-EM se realizaron en un equipo Agilent 7890A/5975C

(columna capilar DB-5ms, 30m x 0.32mm, He 99.999%). Los experimentos de FTIR (ATR) se realizaron en un equipo Perkin-Elmer Spectrum 400 (4000-400  $\text{cm}^{-1}$ ). 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),  $\text{H}_2$  (praxair 99.999%), el compuesto  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$  se adquirió en STREM (98 %), se almacenó en la caja de guantes a temperatura baja ( $T = -30\text{ }^\circ\text{C}$ ) sin tratamiento adicional.  $[\text{dippeNiCl}_2]$  y  $[\text{dippeNiCOD}]$  se sintetizaron con respecto a lo previamente reportado.<sup>58, 42</sup>  $\text{FeBr}_2$ , (Aldrich),  $\text{NaBH}_4$ ,  $t\text{BuOK}$  y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  se secaron a vacío en la línea doble durante 6h y posteriormente se almacenaron en la caja de guantes. Furfural (Sigma-Aldrich, 99%) 5-(Hidroximetil)furfural (Sigma-Aldrich, 99%), ácido fórmico (Sigma-Aldrich, grado reactivo  $\geq 95\%$ ), anilina (Sigma-Aldrich, 99%), m-toluidina (Sigma-Aldrich, 99%), p-toluidina (Sigma-Aldrich, 99%), 4-nitroanilina (Sigma-Aldrich, 99%), 3-cloroanilina (Sigma-Aldrich, 99%), 4-cloroanilina (Sigma-Aldrich, 99%), 2-aminopiridina (Sigma-Aldrich, 99%), 3-fluoroanilina (Sigma-Aldrich, 99%), 3-(trifluorometil)anilina (Sigma-Aldrich, 99%), ácido levulínico (Sigma-Aldrich, 98%), bencilamina (Sigma-Aldrich, 99%), n-butilamina (Sigma-Aldrich, 98%), sec-butilamina (Sigma-Aldrich, 98%), ciclohexilamina (Sigma-Aldrich, 98%), 4-fluorobencilamina (Sigma-Aldrich, 97%), 2-propen-1-amina (Sigma-Aldrich 98%). Todas las sustancias almacenadas en la caja de guantes permanecieron bajo atmósfera inerte al menos durante 24 horas antes de ser utilizadas.

### 8.2. Optimización de la hidrogenación de LVA con [Ni].

Estas reacciones se llevaron a cabo en un matraz Schlenk con válvula rotaflo de 50 mL con agitador magnético. Se utilizó [Ni(COD)<sub>2</sub>] (3.8 mg, 0.0138 mmol), dippe (7.2 mg, 0.0276 mmol), LVA (40 mg, 0.344 mmol), FA (66.8 mg, 1.380 mmol), THF (3 mL) o una mezcla H<sub>2</sub>O/THF (2.5/0.5 mL). Inicialmente, [Ni(COD)<sub>2</sub>] y el ligante dippe se mezclan utilizando THF, posteriormente LVA y FA se solubilizan en H<sub>2</sub>O o THF según se requiera y se adicionaron al matraz Schlenk con agitación, posteriormente la mezcla [Ni(COD)<sub>2</sub>]/dippe en THF se agregó a la mezcla de reacción. Se calentó la mezcla de reacción en un baño de aceite de silicón a la temperatura y tiempo de reacción necesarias. Esta reacción fue evaluada utilizando distintas cantidades de ácido fórmico (66.8 – 16.7 mg, 1.380 - 0.344 mmol), [Ni(COD)<sub>2</sub>] y dippe. Todos los rendimientos fueron determinados por CG-EM.

### 8.3. Reacción de reducción de LVA con H<sub>2</sub>.

Estas reacciones se llevaron a cabo en un matraz Schlenk con válvula rotaflo de 50 mL con agitador magnético. Se utilizó [Ni(COD)<sub>2</sub>] (3.8 mg, 0.0138 mmol), dippe (7.2 mg, 0.0276 mmol), LVA (40 mg, 0.344mmol), FA (66.8 mg, 1.380 mmol), todos los reactivos se adicionaron dentro de la caja de guantes, como se describió previamente excepto el H<sub>2</sub>, este se adicionó a la mezcla de reacción en la línea doble vacío/gas. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C por 4 h en un baño de aceite de silicón.

#### 8.4. Optimización de las condiciones de reacción para la obtención de 1-bencil-5-metil-2-pirrolidona.

Estas reacciones se llevaron a cabo en un matraz Schlenk con válvula rotaflo de 50 mL con agitador magnético. Se utilizó  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$  (3.8 mg, 0.0138 mmol), dippe (7.2 mg, 0.0276 mmol), LVA (40 mg, 0.344 mmol), FA (66.8 mg, 1.380 mmol), bencilamina (36.8 mg, 0.34 mmol), THF (3 mL). Inicialmente, se colocó malla molecular (4 Å) (500 mg) seca en el matraz Schlenk, posteriormente, ácido levulínico y la bencilamina se solubilizaron en THF y se agregaron a matraz con agitación constante, mientras tanto, el precursor catalítico  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$  y el ligante dippe se solubilizaron y se mezclaron, estos se agregaron al matraz Schlenk una vez transcurridos los 2 minutos de haber agregado la mezcla LVA / bencilamina al matraz, finalmente, se adicionó el ácido fórmico a la reacción. La mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite a diferentes temperaturas y a distintos periodos de tiempo de reacción. Todas las reacciones se filtraron en celita antes de ser analizadas por CG-EM.

#### 8.5. Aminación reductiva del LVA con diferentes aminas primarias.

Estas reacciones se llevaron a cabo como se describe en el punto anterior, usando 0.344 mmol de la amina primaria a evaluar. Las mezclas de reacción se calentaron en un baño de aceite a diferentes tiempos y temperaturas. Todas las reacciones se filtraron en celita antes de ser analizadas por CG-EM.

#### 8.6. Preparación de [dippeNiCOD].

El complejo [dippeNiCOD] se sintetizó de acuerdo con lo reportado previamente,<sup>42</sup> se secó a vacío por 6 horas, obteniendo un sólido café. Se caracterizó por RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  (242.9 MHz, THF- $d_8$ , r.t.,  $\delta/\text{ppm}$ ) 70.15 (s).

#### 8.7. Seguimiento por RMN de [dippeNiCOD] y LVA.

Para este estudio se utilizó [dippeNi(COD)] (10 mg, 0.023 mmol) y ácido levulínico (2.7 mg, 0.023 mmol) en THF- $d_8$  (1 mL). Todos los reactivos se adicionaron a un tubo de RMN (WILMAD con válvula J. Young), este seguimiento de reacción se analizó por RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  y  $^1\text{H}$  a temperatura ambiente. El primer punto se adquirió en cuanto se preparó la muestra (t=0), el segundo análisis se realizó después de una hora de reacción a temperatura ambiente. Finalmente la mezcla de reacción se calentó a 100 °C por una hora. Este análisis se llevó a cabo en un equipo de RMN JEOL 600 MHz.



### 8.8. Estudio de la conversión del ácido fórmico a H<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub>.

La conversión de ácido fórmico a H<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub> catalizada con [Ni], se monitoreó por CG-EM y RMN de <sup>1</sup>H. El estudio de RMN de <sup>1</sup>H, se llevó a cabo utilizando [Ni(COD)<sub>2</sub>] (1.0 mg, 0.0036 mmol), dippe (1.9 mg, 0.0073 mmol) y ácido fórmico (33.1 mg, 0.73 mmol) en THF-*d*<sub>8</sub> (1 mL); todos los reactivos se adicionaron en un tubo de RMN (WILMAD con válvula J. Young), posteriormente, este se monitoreó por RMN de <sup>1</sup>H a temperatura ambiente. El primer análisis fue a t= 0, posteriormente, el tubo se calentó a 120 °C durante 12 horas y se obtuvo un segundo análisis, finalmente, la mezcla de reacción se calentó a 120 °C hasta completar 40 h de reacción y se obtuvo un último análisis.

El estudio llevado a cabo por CG-EM, se utilizó un matraz Schlenk de 50 mL con válvula rotaflo y barra de agitación magnética. En el matraz se adicionó [Ni(COD)<sub>2</sub>] (8 mg, 0.0288 mmol), dippe (15.2 mg, 0.0584 mmol) y FA (264.8 mg, 5.84 mmol) en THF (2 mL). El primer análisis se realizó a t= 0 justo después de preparar la mezcla de reacción, posteriormente, esta se calentó a 120 °C, y cada 4 horas se analizó la mezcla de reacción por CG-EM.

### 8.9. Optimización de las condiciones de reacción para la obtención de BHMF.

Estas reacciones se realizaron utilizando un matraz Schlenk con una válvula rotaflo y una barra de agitación magnética. Para estas reacciones se utilizó [Ni(COD)<sub>2</sub>] (3.5 mg, 0.0126 mmol), dippe (6.6 mg, 0.0253 mmol), HMF (40.0 mg, 0.317 mmol). FA (61.4 mg, 1.269 mmol) y THF (3 mL). El [Ni(COD)<sub>2</sub>] y el ligante dippe se solubilizaron en THF y se mezclaron en el matraz Schlenk, posteriormente, el HMF y el FA se solubilizaron en THF y se añadieron al matraz. La mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite de silicón a diferentes temperaturas y tiempos de reacción. Esta reacción se evaluó con distintas cargas de ácido fórmico (61.3 – 15.4 mg, 1.339 – 0.334 mmol). Todas las reacciones fueron analizadas por CG-EM.

### 8.10. Optimización de las condiciones de reacción para la obtención de FOL.

Estas reacciones se realizaron utilizando un matraz Schlenk con una válvula rotaflo y una barra de agitación magnética. Para estas reacciones se utilizó [Ni(COD)<sub>2</sub>] (4.5 mg, 0.0166 mmol), dippe (68.7 mg, 0.0333 mmol), FF (40.0 mg, 0.41 mmol). FA (61.4 mg, 1.269 mmol) y THF (3 mL). El [Ni(COD)<sub>2</sub>] y el ligante dippe se solubilizaron en THF y se mezclaron en el matraz Schlenk, posteriormente, el FF y el FA se solubilizaron en THF y se añadieron al matraz. Las mezclas de reacción se calentaron en un baño de aceite de silicón a diferentes temperaturas y tiempos de

reacción. Esta reacción se evaluó con distintas cargas de ácido fórmico (79.4 – 19.8 mg, 1.64 – 0.41 mmol). Todas las reacciones fueron analizadas por CG-EM.

#### 8.11. Prueba de hidrogenación de FF con H<sub>2</sub>.

Estas reacciones se realizaron utilizando un matraz Schlenk con una válvula rotaflo y una barra de agitación magnética. Se utilizó [Ni(COD)<sub>2</sub>] (4.5 mg, 0.0166 mmol), dippe (8.7 mg, 0.033 mmol) y FF (40.0 mg, 0.41 mmol). Todos los reactivos se adicionaron al matraz Schlenk dentro de la caja de guantes, excepto por el H<sub>2</sub>, el cual se adicionó a la mezcla de reacción en la línea doble vacío/gas. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C en un baño de aceite de silicón por 5h.

#### 8.12. Optimización de las condiciones de reacción para la obtención de furfurilaminas.

Estas reacciones se realizaron utilizando un matraz Schlenk con una válvula rotaflo y una barra de agitación magnética. Para estas reacciones se utilizó [Ni(COD)<sub>2</sub>] (4.5 mg, 0.166 mmol) y dippe (8.7 mg, 0.0333 mmol) o [dippeNiCl<sub>2</sub>] (6.5 mg, 0.0166 mmol) y 0.498 mmol de Base (<sup>t</sup>BuOK o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) como precursores catalíticos, FF (40.0 mg, 0.41 mmol), FA (79.4 mg, 164 mmol), anilina (33.1 mg, 0.41 mmol) y THF (3.0 mL). Inicialmente, el FF y la anilina se solubilizan con THF, se mezclan y se

adicionan al matraz Schlenk, posteriormente, los precursores catalíticos, ya sea  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$  y dippe o  $[\text{dippeNiCl}_2]$  y base, se mezclaron de manera independiente con THF y posteriormente se adicionaron a la matraz Schlenk, finalmente, se adicionó el ácido fórmico a la mezcla de reacción. La reacción se calentó en un baño de aceite a diferentes tiempos y temperaturas. Todas las reacciones se analizaron por CG-EM.

#### 8.13. Aminación reductiva del FF con diferentes aminas primarias.

Estas reacciones se llevaron a cabo como se describe en el punto anterior usando 0.41 mmol de la anilina a evaluar. Las mezclas de reacción fueron calentadas a diferentes tiempos y temperaturas en un baño de aceite. Todas las reacciones fueron analizadas por CG-EM.

#### 8.14. Seguimiento por RMN de $[\text{dippeNiCOD}]$ y FF.

Para este seguimiento se utilizó  $[\text{dippeNi}(\text{COD})]$  (17 mg, 0.041 mmol) y Furfural (8.0 mg, 0.083 mmol) en  $\text{THF-}d_8$  (1 mL). Todos los reactivos se adicionaron a un tubo de RMN (WILMAD con válvula J. Young), este seguimiento de reacción se analizó por RMN de  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  y  $^1\text{H}$  a temperatura ambiente. El primer punto se adquirió en cuanto se preparó la muestra ( $t=0$ ), el segundo análisis se realizó después de 15 h

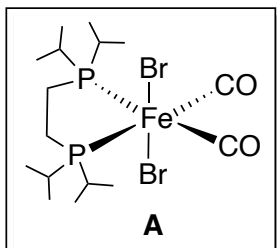
a temperatura ambiente. Este análisis se llevó a cabo en un equipo de RMN Bruker 500 MHz.

#### 8.15. Seguimientos por RMN de la obtención de furfurilaminas.

Para estos seguimientos se utilizó [dippeNiCl<sub>2</sub>] (15 mg, 0.038 mmol) y Furfural (4.0 mg, 0.042 mmol), anilina (3.9 mg, 0.042 mmol), <sup>t</sup>BuOK (8.5 mg, 0.076 mmol) y FA (5.7 mg, 0.114 mmol) en THF-*d*<sub>8</sub> (1 mL). Para el primer experimento realizado, Todos los reactivos se adicionaron a un tubo de RMN (WILMAD con válvula J. Young), El seguimiento de reacción se hizo por RMN de <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} y <sup>1</sup>H a temperatura ambiente. El primer punto se adquirió en cuanto se preparó la muestra (t= 0), y el segundo análisis se adquirió después de 15 h a temperatura ambiente.

En el segundo seguimiento de reacción se analizó por RMN de <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H}, <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} y <sup>1</sup>H en un inicio solo se adicionó al tubo de RMN [dippeNiCl<sub>2</sub>], <sup>t</sup>BuOK y FA, obteniendo el primer espectro a 15 horas a temperatura ambiente y agitación constante, posteriormente, al tubo de RMN se adicionó una mezcla FF / anilina, se dejó esta mezcla en agitación constante a temperatura ambiente por 15 horas, y se analizó nuevamente. Este análisis se llevó a cabo en un equipo de RMN JEOL 600 MHz.

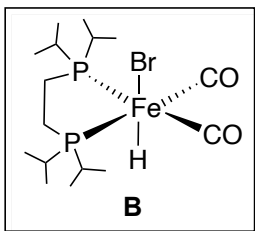
8.16. Síntesis y caracterización de [dippeFe(CO)<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>], complejo A.



Esta reacción se llevó a cabo en un matraz Schlenk de 50 mL con tapón y llave de grasa equipado con agitador magnético, se utilizó FeBr<sub>2</sub> (200 mg, 0.927 mmol), dippe (243.2 mg, 0.927 mmol), THF (10 mL). El FeBr<sub>2</sub> se solubilizó en THF y se

adicionó en el matraz, posteriormente el ligante (dippe), también se solubilizó en THF y se agregó a la disolución de FeBr<sub>2</sub> con agitación constante, la mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente en agitación constante durante 6 horas a temperatura ambiente. Inicialmente esta mezcla de reacción era de color naranja oscuro y gradualmente fue cambiando de color a amarillo pálido. Transcurridas las 6 h de reacción en la línea doble vacío / gas, se cambió la atmósfera de Ar, por una atmósfera de CO, observando un cambio de color casi inmediato de amarillo claro a rojo intenso, se dejó bajo atmósfera de CO a temperatura ambiente en agitación durante 4 h, al final de tiempo de reacción, se evaporó el THF en vacío, posteriormente el sólido que se obtuvo se solubilizó en THF y se filtró en celita para purificar el compuesto **A**, se evaporó el THF y se secó en vacío durante 4 h. El compuesto **A**, se caracterizó por RMN de <sup>1</sup>H y <sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H}, RMN de <sup>1</sup>H (600MHz, THF-d<sub>8</sub>, δ/ppm) 1.63 (m, H, P-CH<sub>2</sub>), 1.14 (m, H, iPr: CH, CH<sub>3</sub>), <sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} (242.9 MHz, THF-d<sub>8</sub>, δ/ppm) 118.64 (s), FTIR (ATR) ν<sub>C-H</sub> (cm<sup>-1</sup>) 2959.08 m, 2891.65 w, 2870.52 w; ν<sub>C-O</sub> (cm<sup>-1</sup>) 1965.37 s, 1877.00 s.

### 8.17. Síntesis y caracterización de [dippeFe(CO)<sub>2</sub>HBr], complejo B.



La síntesis de **B**, se llevó a cabo en un matraz Schlenk de 50 mL con tapón y llave de grasa, equipado con agitador magnético, [dippeFe(CO)<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>] (200 mg, 0.374 mmol), NaBH<sub>4</sub>, (16.9 mg, 0.449 mmol). El compuesto **A** se solubilizó en EtOH (5 mL) y con agitación constante se agregó poco a poco 1.2 equivalentes de NaBH<sub>4</sub>, disuelto en EtOH (5 mL). Se dejó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y agitación durante 4 h. Al finalizar las 4h de reacción y se filtró por celita, Una vez filtrada se evaporó el disolvente y se secó a vacío por 4h, el sólido obtenido de la reacción se lavó varias veces con THF finalmente se secó nuevamente a vacío por 4h. El compuesto **B** se caracterizó por RMN de <sup>1</sup>H y <sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H}, RMN de <sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} (242.9 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, δ/ppm) 104.86 (s), RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, Metanol-d<sub>4</sub>, δ/ppm) -8.40 a -8.56 (t, <sup>2</sup>J= 48 Hz, <sup>1</sup>H); 1.59 (m, H, P-CH<sub>2</sub>); 1.11 (m, H, iPr: CH, CH<sub>3</sub>). FTIR (ATR) ν<sub>C-H</sub> (cm<sup>-1</sup>) 2960.30 m, 2932.23 w, 2872.93 w; ν<sub>C-O</sub> (cm<sup>-1</sup>) 1962.09 s, 1869.49 s; ν<sub>Fe-H</sub> (cm<sup>-1</sup>) 1920.89s.

### 8.18. Optimización de la hidrogenación de LVA con B.

En un reactor de acero inoxidable T316SS de 75 mL (Parr Instrument Company) se colocó LVA (80 mg, 0,689 mmol), [dippeFe(CO)<sub>2</sub>HBr] (3.6 - 0.9 mg), <sup>t</sup>BuKO (7.8 – 1.9 mg) en H<sub>2</sub>O (5 mL). El reactor se presurizó con H<sub>2</sub> (Praxair 99.999%) (350 - 60

psi). La mezcla de reacción calentó se dentro de un baño de aceite estabilizado 20 °C superior a la temperatura deseada. Al final del tiempo de reacción deseado, el crudo de reacción se expuso al aire. Para poder analizar el crudo de reacción, se hicieron 3 extracciones consecutivas utilizando acetato de etilo (3 mL). Finalmente, se analizó por CG-EM.

#### 8.19. Pruebas de homogenidad (gota de Hg(0)).

Estas reacciones se llevaron a cabo como se describe anteriormente, y se le adicionó 61.0 mg (0.306 mmol) de Hg(0) al inicio de las reacciones. Las mezclas de reacción se calentaron en un baño de aceite a las condiciones previamente optimizadas (temperatura y tiempo). Al final del tiempo de reacción, estas se filtraron por celita y se analizaron por CG-EM.



## 9. Referencias

- 
- <sup>1</sup> Gupta, K.; Rai, R. K.; Singh, S. K. *ChemCatChem.*, **2018**, *10*, 2326-2349.
- <sup>2</sup> Kamm, B.; Gruber, P. R.; Kamm, M. *Biorefineries: Industrial Processes and Products. In Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2012**
- <sup>3</sup> Arakawa, H.; Aresta, M.; Armor, J. N.; Barteau, M. A.; Beckman, E. J.; Bell, A. T.; Bercaw, J. E.; Creutz, C.; Dinjus, E.; Dixon, D. A. *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 953-996
- <sup>4</sup> Rodríguez-Quiroz, N.; Norton, A. M.; Nguyen, H.; Vasileiadou, E. S.; Vlachos, D. G. *ACS Catal.*, **2019**, *9*, *11*, 9923-9952
- <sup>5</sup> Gómez, M. G.; Hellsten, S.; Llorca, J.; Luque, R.; Sixta, H.; Balu A. M. *ChemCatChem.*, **2019**, *11*, 2022-2042
- <sup>6</sup> Mika, L. T.; Cséfalvay, E.; Németh, Á. *Chem. Rev.*, **2018**, *118*, 505-613
- <sup>7</sup> Ragauskas, A. J.; Beckham, G. T.; Biddy, M. J.; Chandra, R.; Chen, F.; Davis, M. F.; Davison, B. H.; Dixon, R. A.; Gilna, P.; Keller, M.; Langan, P.; Naskar, A. K.; Saddler, J. K.; Tschaplinski, T. J.; Tuskan, G. A.; Wyman, C. E. *Science*, **2014**, *344*, 709-719
- <sup>8</sup> Morais, A. C. R.; da Costa Lopez, A. M.; Bogel-Lukasik, R. *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, 3-27
- <sup>9</sup> Misal Castro, L. C.; Li, H.; Sortais, J.-B.; Darcel, C. *Green Chem.*, **2015**, *17*, 2283-2303
- <sup>10</sup> Alig, L.; Fritz, M.; Schneider, S. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 2681-2751
- <sup>11</sup> Van Slagmaat, C. A. M. R.; Delgove, M. A. F.; Stouten, J.; Morick, L.; van der Meer, Y.; Bernaerts, K. V.; Wildeman, S. M. A. D. *Green Chem.*, **2020**, *22*, 2443-2458
- <sup>12</sup> Horváth, I. T.; Mehdi, H.; Fábos, V.; Boda, L.; Mika, L. T. *Green Chem.*, **2008**, *10*, 238- 242
- <sup>13</sup> Mizzio, M.; Y, Ch.; Lin, H.; Yom, T.; Doga, D. A.; Xi, Z.; Li, N.; Yin, Z.; Li, J.; Dunn, J. A.; Sun, S. *Green Chem.*, **2019**, *21*, 1895-1899
- <sup>14</sup> Dutta, S.; Yu, I. K. M.; Tsang, D. C. W.; Ng, Y. H.; Ok, Y. S.; Sherwood, J.; Clark, J. H. *Chemical Engineering Journal*, **2019**, *372*, 992-1006
- <sup>15</sup> a) Varkolu, M.; Raju Burri, D.; Rao Kamaraju, S. R.; Jonnalagadda, S. B.; van Zyl, W. E. *Chem. Eng. Technol.* **2017**, *40*, 719-726. b) Hengne, A. M.; Kadu, B. S.; Biradar, N. S.; Chikate, R. C.; Rode, C. V. *RSC Adv.*, **2016**, *6*, 59753-59761
- <sup>16</sup> Guo, H.; Hiraga, Y.; Qi, X.; Smith, R. L.; *J. Supercritic. Fluids*, **2019**, *147*, 263-270
- <sup>17</sup> B. Zada, R. Zhu, B. Wang, J. Liu, J. Deng, Y. Fu, *Green Chem.* **2020**, *22*, 3427-3432.
- <sup>18</sup> a) Yi, Y.; Liu, H.; Xiao, L.-P.; Wang, B.; Song, G. *ChemSusChem*, **2018**, *11*, 1474 -1478. b) Fu, M.-Ch.; Shang, R.; Huang, Z.; Fu, Y. *Synlett*, **2014**, *25*, 2748-2752. c) Dai, N.; Shang, R.; Fu, M.; Fu, Y. *Chin. J. Chem.* **2015**, *33*, 405-408
- <sup>19</sup> a) Gao, G.; Sun, P.; Li, Y.; Wang, F.; Zhao, Z.; Qin, Y.; Li, F. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 4927-4935 b) Xiao, G.; Chen, L.; Deng, G.; Liu, J.; Liang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1836-1840 c) Defilippi, C.; Rodríguez-Padrón, D.; Luque, R.; Giordano, C. *Green Chem.*, **2020**, *22*, 2929-2934
- <sup>20</sup> Ortiz-Cervantes, C.; Flores-Alamo, M.; García, J. J. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1424-1431
- <sup>21</sup> Ortiz-Cervantes, C.; Flores-Alamo, M.; García, J. J. *Tetrahedron Lett.*, **2016**, *57*, 766-771
- <sup>22</sup> Wang, X.; Liang, X.; Li, J.; Li, Q. *Appl. Catal., A*, **2019**, *576*, 85-95
- <sup>23</sup> Hoydonckx, H. E.; Van Rhijn, W. M.; Van Rhijn, W.; De Vos, D. E.; Jacobs, P. A. Furfural, Derivatives. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2012**; 285.
- <sup>24</sup> Van Putten, R.-J.; van der Waal, J. C.; de Jong, E.; Rasrendra, C. B.; Heeres, H. J.; de Vries J. G. *Chem. Rev.*, **2013**, *113*, 1499-1597

- <sup>25</sup> a) Feriani, A.; Garivaghi, G.; Toson, G.; Mor, M.; Barbieri, A.; Grana, E.; Boselli, C.; Guarneri, M.; Simon, D.; Manfredini, J. *Med. Chem.* **1994**, *37*, 4278-4287 b) Moity, L.; Molinier, V.; Benazzouz, A.; Barone, R.; Manon, P.; Abury, J.-M. *Green Chem.*, **2014**, *16*, 146-160
- <sup>26</sup> Gould, N.; Landfield, H.; Donkelacker, B.; Brady, C.; Yang, X.; Xu, B. *ChemCatChem* **2020**, *12*, 2106-2115
- <sup>27</sup> a) Appuamillage G. A.; Reagan, J. C.; Khorsandi, S.; Davison, J. R.; Voit, W.; Samaldone, R. A. *Polym. Chem.*, **2017**, *8*, 2087-2092 b) Davison, J. R.; Appuamillage G. A.; Thompson, C. M.; Voit, W.; Samaldone, R. A. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2016**, *8*, 16961-16966
- <sup>28</sup> a) Chen, S.; Ciotonea, C.; Ungureanu, A.; Dumitriu, E.; Catrinescu, C.; Wojciezak, R.; Dumeignil, F.; Royer, S.; *Catal. Today*, **2019**, *334*, 48-58 b) Ramos, R.; Grigoropoulos, A.; Griffiths, B. L.; Katsoulidis, A. P.; Zanella, M.; Manning, T. D.; Blanc, F.; Claridge, J. B.; Rosseinsky, M. J. *J. Catal.*, **2019**, *375*, 224-233 c) Chen, C.; Fan, R.; Gong, W.; Zhang, H.; Wang, G.; Zhao, H. *Dalton Trans.*, **2018**, *47*, 17276-17284 d) Kong, X.; Zheng, R.; Zhu, Y.; Ding, G.; Zhu, Y.; Li, Y.-W. *Green Chem.*, **2015**, *17*, 2504-2514 e) Zhou, K.; Liu, H.; Shu, H.; Xiao, S.; Guo, D.; Liu, Y.; Wei, Z.; Li, X. *ChemCatChem*, **2019**, *11*, 2649-2656
- <sup>29</sup> Li, X.; Wan, W.; Chen, J. G.; Wang, T. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2018**, *6*, 17220-17229
- <sup>30</sup> Sun, Y.; Xiong, C. Liu, Q.; Zhang, J.; Tang, X.; Zeng, X.; Liu, S.; Lin, L.; *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2019**, *58*, 5414-5422
- <sup>31</sup> Fan, Y.; Zhuang, C.; Li, S.; Wang, Y.; Zou, X.; Liu, X.; Huang, W.; Zhu, G. *J. Mater. Chem. A*, **2021**, *9*, 1110-1118
- <sup>32</sup> Mao, W.; Liu, J.; Yin, B.; Kong, Y.M Miao, S.; Wang, F. *Appl. Catal., A* **2021**, *623*, 118247-118257
- <sup>33</sup> He, J.; Chen, L.; Liu, S.; Song, K.; Yang, S.; Riisager, A. *Green Chem.*, **2020**, *22*, 6714-6747
- <sup>34</sup> Murugesan, K.; Senthamaria, T.; Chandrashekhar, V. G.; NAtte, K.; Kamer, P. C. J.; Beller, M.; Jagadeesh, R. V. *Chem.Soc.Rev.*, **2020**, *49*, 6273-6328
- <sup>35</sup> a) Xu, Y.; Liu, Y.; Cui, P.; Shang, N.; Wang, C.; Gao, Y. *Appl. Catal., A* **2021**, *622*, 118230-118239 b) Dong, C.; Wu, Y.; Wang, H.; Peng, J.; Li, Y.; Samart, C.; Ding, M. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2021**, *9*, 7318-7327 c) Wei, Z.; Cheng, Y.; Zhou, K.; Zeng, Y.; Yao, E.; Li, Q.; Liu, Y.; Sun, Y. *ChemSusChem*, **2021**, *14*, 2308 - 2312 d) Ravi, K.; Advani, J. H.; Bankar, B. D.; Singh, A. S.; Biradar, A. V. *New J. Chem.*, **2020**, *44*, 18714-18723 e) Gould, N. S.; Landfield, H.; Dinkelacker, B.; Brady, C.; Yang, X.; Xu, B. *ChemCatChem*, **2020**, *12*, 2106 - 2115 f) Zhou, K.; Liu, H.; Shu, H.; Xiao, S.; Guo, D.; Liu, Y.; Wei, Z.; Li, X. *ChemCatChem*, **2019**, *11*, 2649 -2656 g) Zhang, Y.; Yang, H.; Chi, Q.; Zhang, Z. *ChemSusChem*, **2019**, *12*, 1 246 - 1 255 h) Chen, W.; Sun, Y.; Du, J.; Si, Z.; Tang, X.; Zeng, X.; Lin, L.; Liu, S.; Lei, T. *J Chem Technol Biotechnol*, **2018**, *93*, 3028-3034
- <sup>36</sup> Fiore, A. M.; Romanazzi, G.; Dell'Anna, M. M.; Latronico, M.; Leonelli, C.; Mali, M.; Rizzuti, A.; Mastroianni, P. *Molecular Catalysis*, **2019**, *476*, 110507- 110516
- <sup>37</sup> A) Delbecq, F.; Sautet, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2446-2455 b) Huang, Y.-H.; Gladysz, J. A. *J. Chem. Educ.* **1988**, *65*, 4, 298-303
- <sup>38</sup> A) Empsall, H. D.; Green, M.; Stone, F. G. A. *J. Chem. Soc. Dalton. Trans.* **1972**, *96* b) Cooke, M.; Green, M. *J. Chem. Soc. A* **1969**, 651
- <sup>39</sup> a) Auffret, J.; Courtot, P.; Pichon, R.; Salaün, J.-Y. *J. Chem. Soc. Dalton. Trans.* **1987**, 1687-1692. b) Bullock, R. M.; Rappoli, B. J.; Samsel, E. G.; Rheingold, A. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 261
- <sup>40</sup> Crabtree, R. *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*. 3ra edición, John Wiley & Sons, Inc, New York, 2001, 115-119
- <sup>41</sup> Baidilov, D.; Hayrapetyan, D.; Khalimon, A. Y. *Tetrahedron*, **2021**, *98*, 132435-132457
- <sup>42</sup> Castellanos-Blanco, N.; Arévalo, A.; García, J. J. *Dalton Trans.*, **2016**, *45*, 13604-13614

- <sup>43</sup> Venkatesh, S.; Panicker, R. R.; Kumar, V. L.; Pavankumar, B. B.; Viswanath, N.; Singh, S.; Desikan, R.; Sivaramakrishna, A. *J. Coord. Chem.*, **2020**, *73*, 2963- 2977
- <sup>44</sup> M. Segizbayev, Ö. Öztöpcü, D. Hayrapetyan, D. Shakhman, K.A. Lyssenko, A.Y. Khalimon, *Dalton Trans.* **2020**, *49*, 11950-11957.
- <sup>45</sup> Langer, R.; Leitus, G.; Ben-David, Y.; Milstein, D. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 2120-2124
- <sup>46</sup> a) Pradeep, T.; Velusamy, M.; Mayilmurugan, R. *Mol. Catal.*, **2018**, *459*, 71-77 b) De Luaca, L.; Mezzetti, A. *Chimia*, **2018**, *72*, 1-5
- <sup>47</sup> Garbe, M.; Wei, Z.; Tannert, B.; Spannenberg, A.; Jiao, H.; Bachmann, S.; Scalone, M.; Junge, K.; Beller, M. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 1913 – 1920
- <sup>48</sup> Fleischer, S.; Zhou, S.; Junge, K.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 5120-5124
- <sup>49</sup> a) Gorgas, N.; Stöger, B.; Veiros, L. F.; Kirchner, K. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 2664-2672 b) Brüning, J.; Csendes, Z.; Weber, S.; Gorgas, N.; Bittner R. W.; Limbeck, A.; Bica, K.; Hoffmann, H.; Kirchner, K. *ACS Catal.*, **2018**, *8*, 1048-1051
- <sup>50</sup> Chakraborty, S.; Piszal, P. E.; Brennessel, W. W.; Jones, W. D. *Organometallics*, **2015**, *34*, 5203–5206
- <sup>51</sup> Liu, Y.; Yue, X.; Luo, C.; Zhang, L.; Lei, M. *Energy Environ. Mater.* **2019**, *2*, 292–312 b) Abdine, R. A. A.; Hedouin, G.; Colobert, F.; Wencel-Delord, J. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 215–247
- <sup>52</sup> Xu, H.; Yang, P.; Chunprast, P.; Hirao,.; Zhou, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5112-5116
- <sup>53</sup> Yang, P.; Zhang, L.; Fu, K.; Sun, Y.; Wang, X.; Yue, J.; Ma, Y.; Tang, B. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8278–8284
- <sup>54</sup> a)Hartwig, J. F. *Organotransition Metal Chemistry From Bonding to Catalysis*, University Science Books, University of Illinois, 2010, capítulo 15, pp 575 b) Johnstone, R. A. W.; Wilby, A. H.; Entwistle, I. D. *Chem. Rev.* **1985**, *85*, 2, 129–170
- <sup>55</sup> a) Burke, A. J.; Federsel, H.-J.; Hermann, G. J. *J. Org. Chem.* **2021**, <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c01571> b) Gazolla Santana, C.; Krische, M. J. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 9, 5572–5585
- <sup>56</sup> a) Appuamillage, G. A.; Reagan, J. C.; Khorsandi, S.; Davison, J. R.; Voit, W.; Samaldone, R. A. *Polym. Chem.* **2017**, *8*, 2087-2092. b) Davison, J. R.; Appuamillage, G. A.; Thompson, C. M.; Voit, W.; Samaldone, R. A. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2016**, *8*, 16961-16966.
- <sup>57</sup> K. Nakamoto. *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*. 4a ed. 1986.
- <sup>58</sup> Scott, F.; Krüger, C.; Betz, P.; *J. Organomet. Chem.* **1990**, *387*, 113-121.

# Anexos

## Índice

### ANEXO I

Tablas de optimización de aminación reductiva de LVA	A2
--	----

### ANEXO II

Caracterización de intermediarios de reacción, CG de las reacciones optimizadas y EM de los productos

Caracterización por RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ del intermediario <b>[2]</b>	A5
Pruebas de deshidrogenación del FA	A5
EM de productos de reducción y aminación reductiva de LVA con [Ni]	A6
Cromatogramas de reducción y aminación reductiva de LVA con [Ni]	A13
Caracterización por RMN de del intermediario <b>[10]</b>	A17
EM de productos de reducción y aminación reductiva de HMF y FF	A18
Cromatogramas de reducción y aminación reductiva de HMF y FF	A31
Caracterización por RMN de $^1\text{H}$ y FTIR de <b>A</b> y <b>B</b>	A41
Cromatograma de hidrogenación de LVA con [Fe]	A44

### ANEXO III

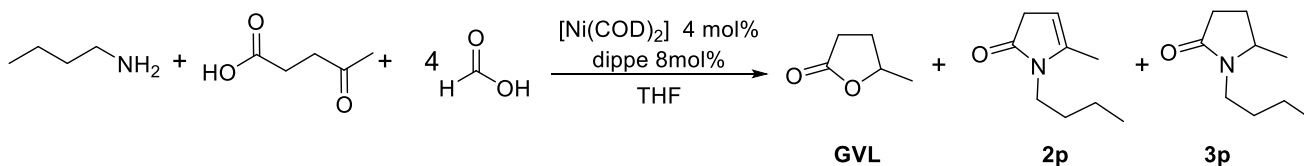
Publicaciones derivadas del trabajo doctoral.

Artículos publicados en revistas arbitradas	A45
---	-----

## ANEXO I

### Tablas de optimización de aminación reductiva de LVA

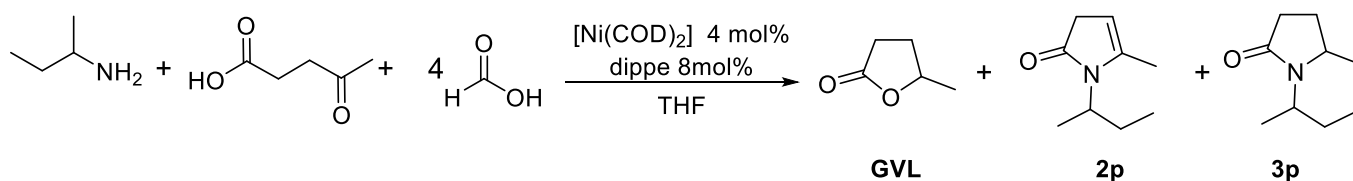
**Tabla 1A.** Optimización de 1-butil-5-metil-2-pirrolidinona



Entrada	Condiciones		Conversión (%) <sup>a</sup>			
	Tiempo (h)	Temp. (°C)	GVL	2p	3p	Total
1	17	170	80	5	14	99
2	15	170	11	28	60	99
3	15	150	19	12	68	99

<sup>a</sup> todos los rendimientos fueron determinados por CG-EM utilizando LVA como estándar interno

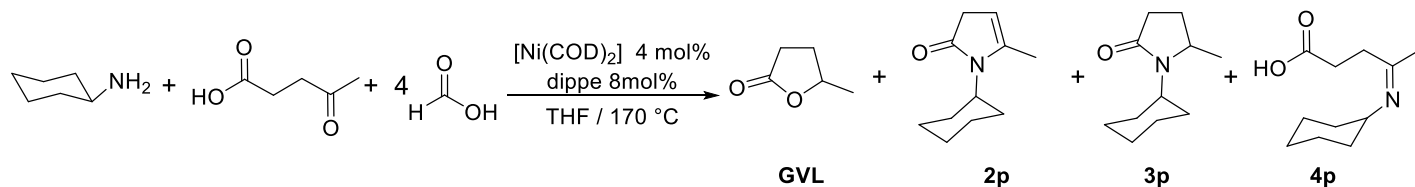
**Tabla 2A.** Optimización de 2-pirrolidinona, 5-metil-1-(1-metilpropil)



Entrada	Condiciones		Conversión (%) <sup>a</sup>			
	Tiempo (h)	Temp. (°C)	GVL	2p	3p	Total
1	15	150	77	n.d.	22	99
2	15	170	14	6	80	>99
3	16	170	5	19	76	99

<sup>a</sup> todos los rendimientos fueron determinados por CG-EM utilizando LVA como estándar interno

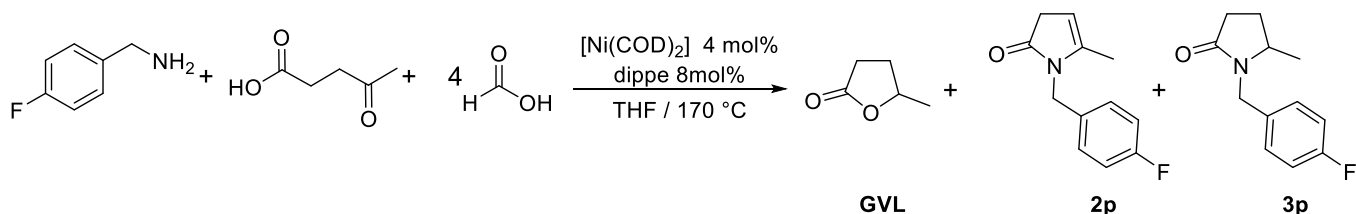
**Tabla 3A.** Optimización de 2-Pirrolidinona, 1-ciclohexil-5-metil



Entrada	tiempo (h)	Conversión (%) <sup>a</sup>				Total
		GVL	2p	3p	4p	
1	15	22	2	76	n.d.	>99
2	16	6	1	92	1	>99
3	17	9	1	88	2	>99

<sup>a</sup> todos los rendimientos fueron determinados por CG-EM utilizando LVA como estándar interno

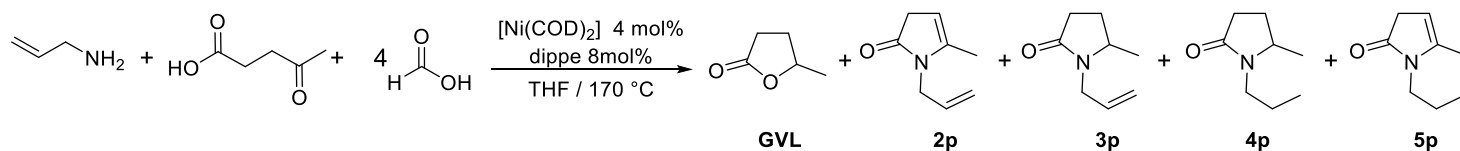
**Tabla 4A.** Optimization de 2-Pirrolidinona, 1-[(4-fluorofenil)metil]-5-metil



Entrada	Tiempo (h)	Conversión (%) <sup>a</sup>			Total
		GVL	2p	3p	
1	15	8	31	60	99
2	16	2	26	72	>99
3	17	8	22	70	>99

<sup>a</sup> todos los rendimientos fueron determinados por CG-EM utilizando LVA como estándar interno

**Tabla 5A.** Optimización de 2-Pirrolidinona, 5-metil-1-(2-propen-1-il)



Entrada	Timepo (h)	Conversión (%) <sup>a</sup>					Total
		GVL	2p	3p	4p	5p	
1	14	5	8	71	4	11	99
2	15	6	2	75	3	12	98
3	16	10	4	70	7	9	>99
4	17	23	1	59	2	14	99

<sup>a</sup> todos los rendimientos fueron determinados por CG-EM utilizando LVA como estándar interno

## ANEXO II

Caracterización de intermediarios de reacción, CG de las reacciones optimizadas y EM de los productos

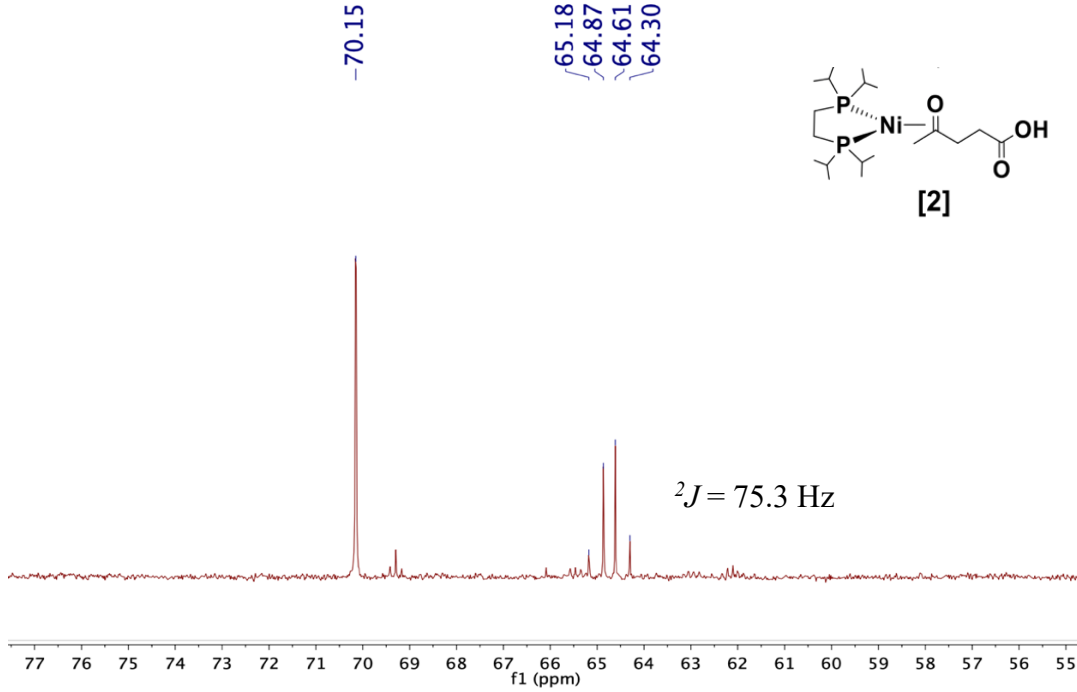


Figura 1A. RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  del compuesto [2]

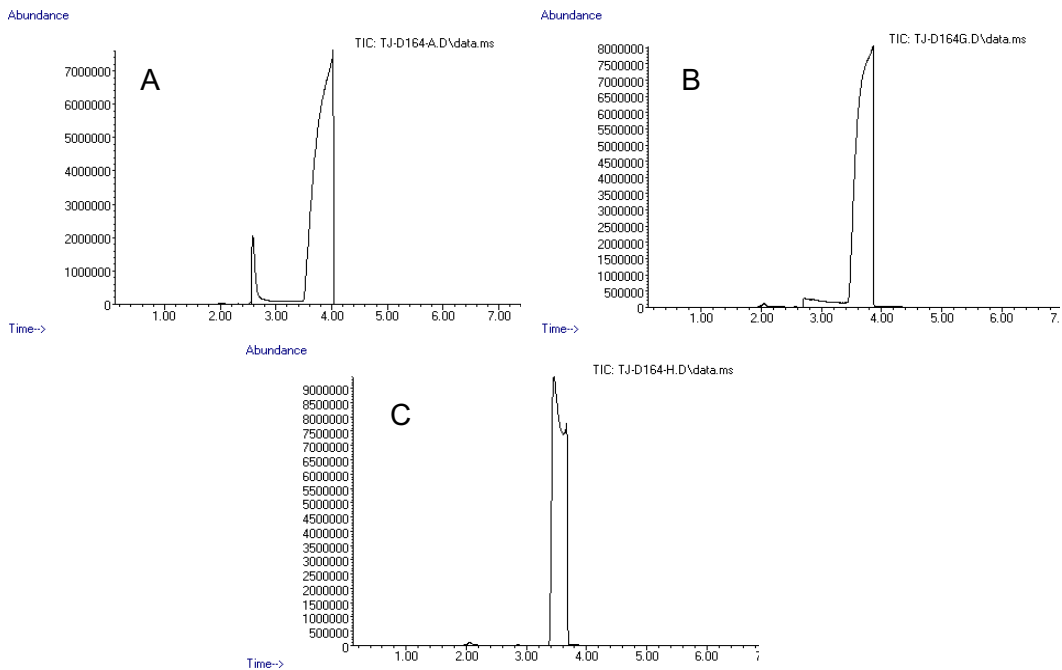
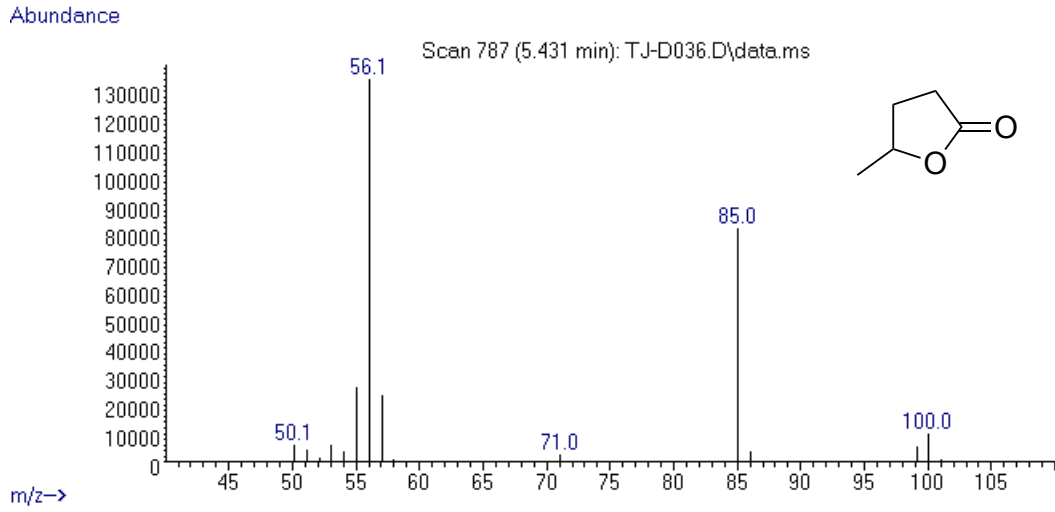
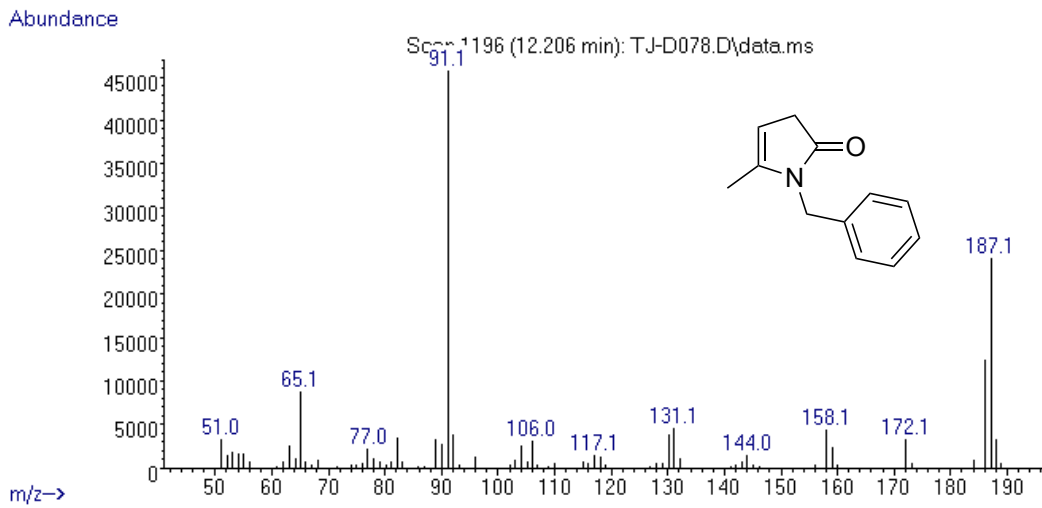


Figura 2A. CG-EM de la deshidrogenación del FA A) tiempo 0, temperatura ambiente B)  $t=12$  h,  $T=120$  °C, C)  $t=40$  h,  $T=120$  °C,

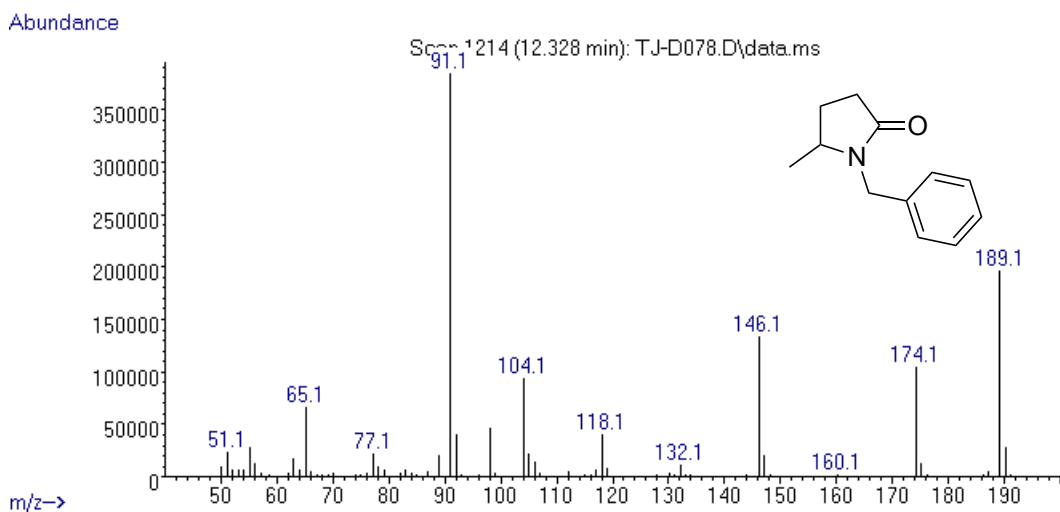




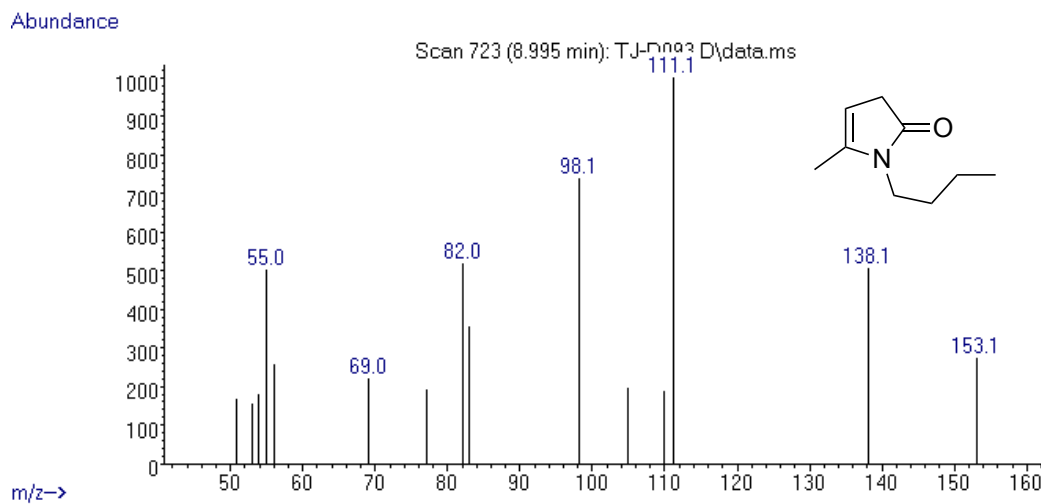
**Figura 3A.** EM de GVL



**Figura 4A.** EM de 2H-Pirrol-2-ina, 1,3-dihidro-5-metil-1-(fhenilmetil)

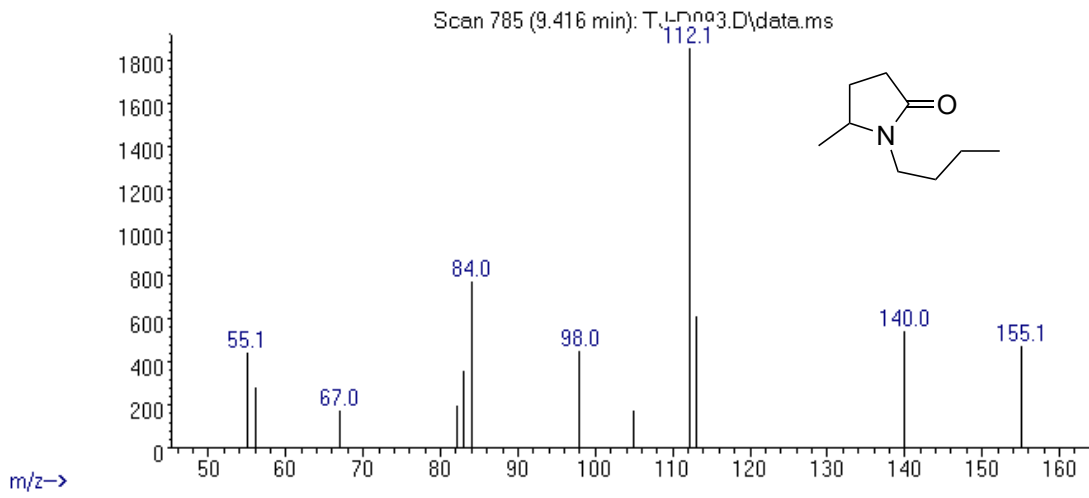


**Figura 5A.** EM de 2-Pirrolidinona, 1-butil-5-metil



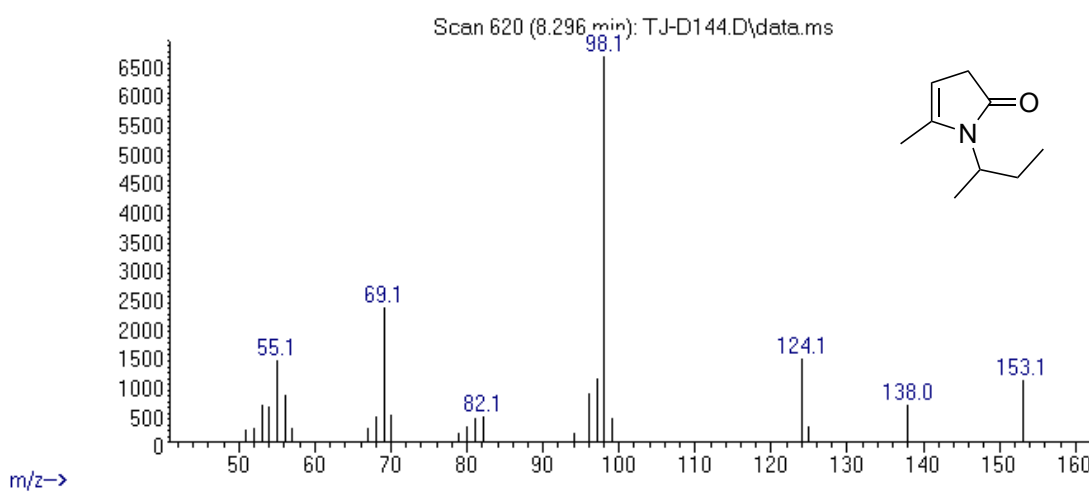
**Figura 6A.** EM de 1-Butil-1,3-dihidro-5-metil-2H-pirrol-2-ina

Abundance

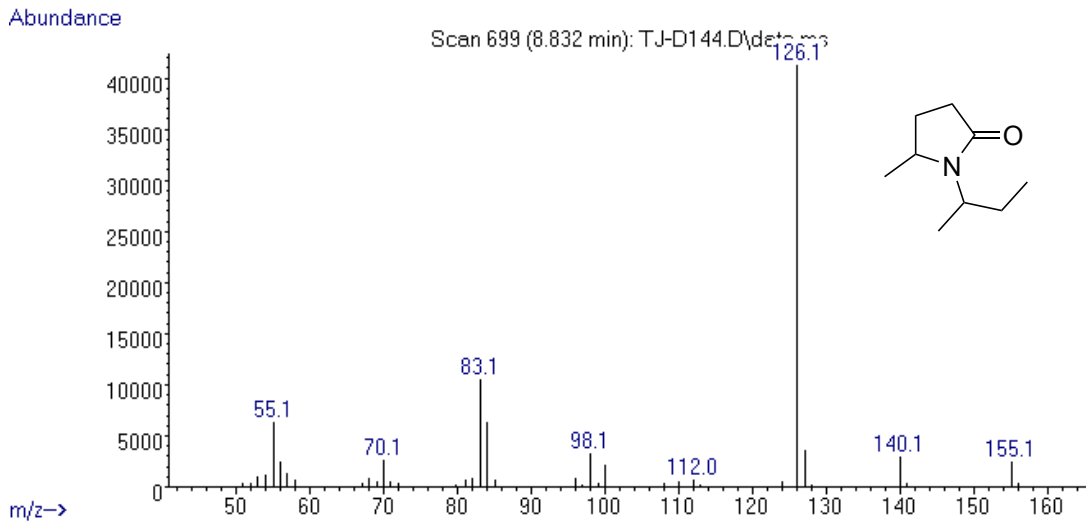


**Figura 7A.** EM de 2-Pirrolidinona, 1-butil-5-metil

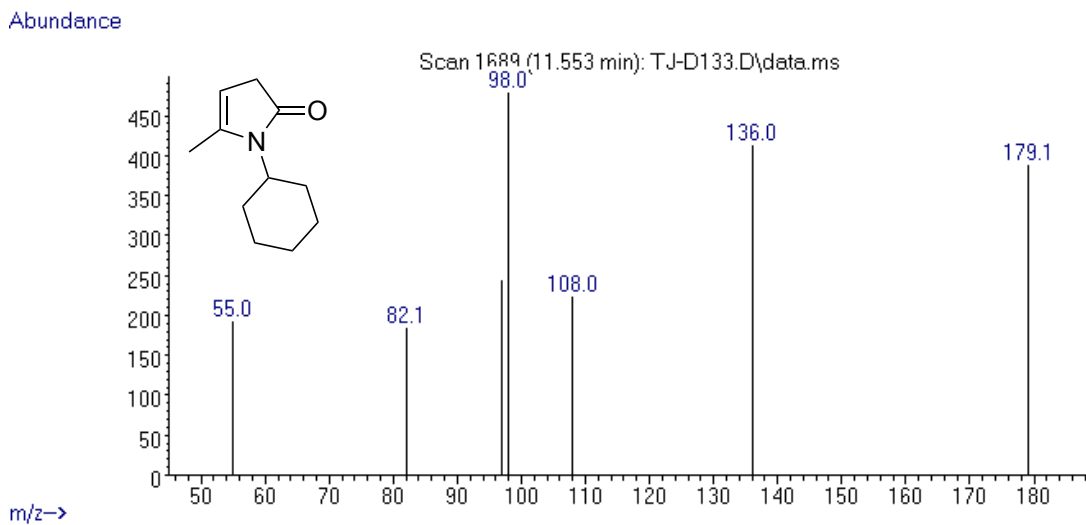
Abundance



**Figura 8A.** EM de 1-sec-Butil-1,3-dihidro-5-metil-2H-pirrol-2-ina

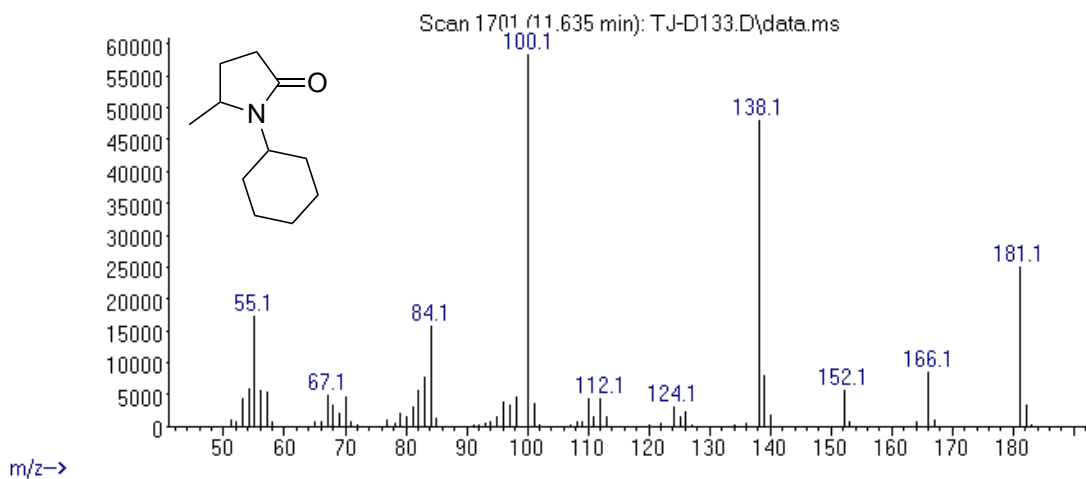


**Figura 9A.** EM de 2-Pirrolidinone, 5-metil-1-(1-metilpropil)



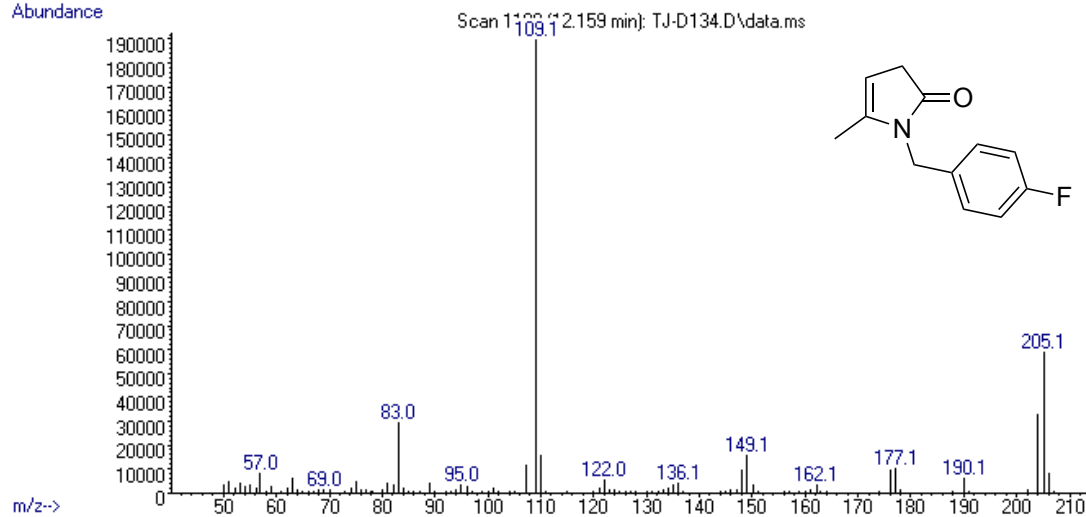
**Figure 10A.** EM de 2H-Pirrol-2-ina, 1-ciclohexil-1,3-dihidro-5-metil

Abundance

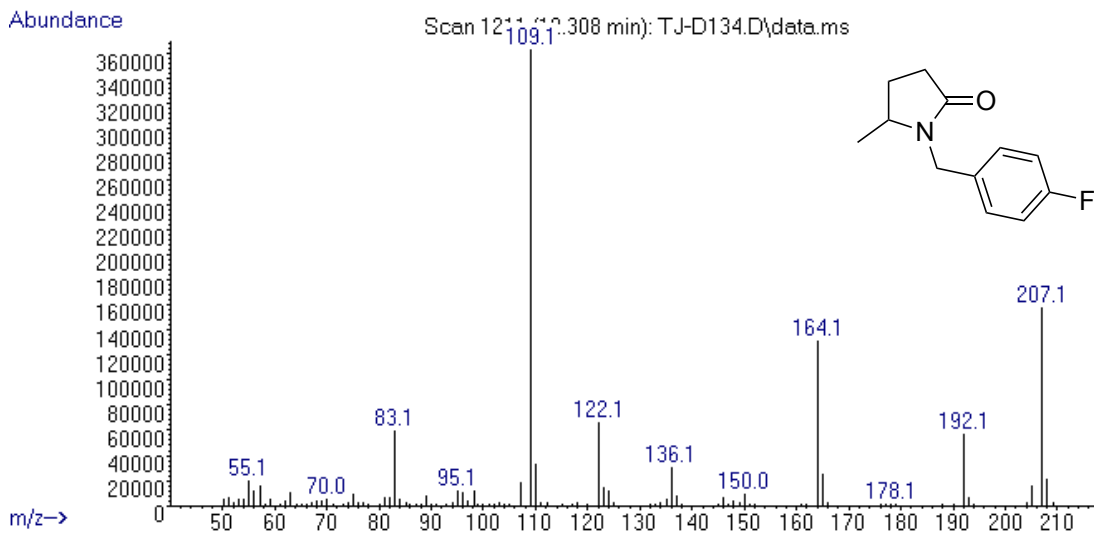


**Figura 11A.** EM de 2-Prolidinona, 1-ciclohexil-5-metil

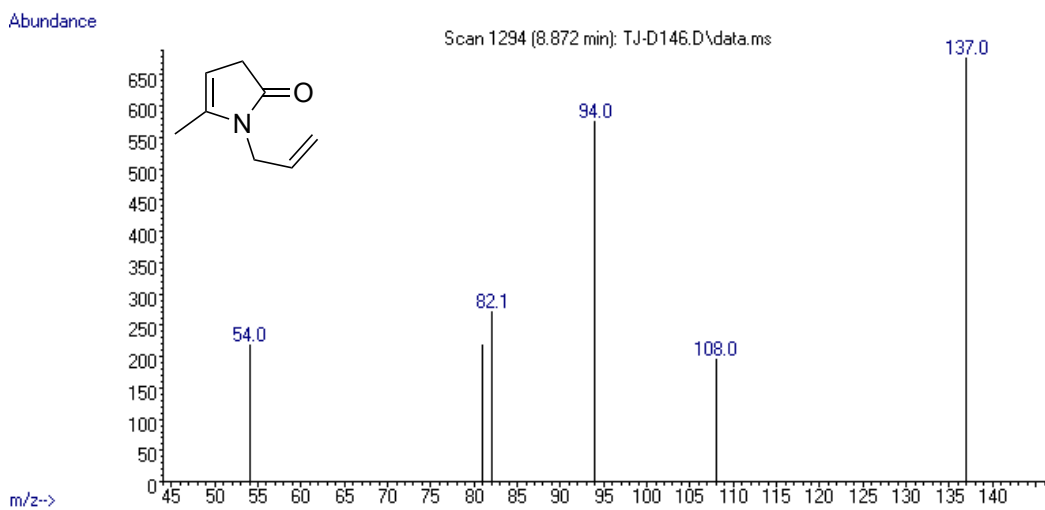
Abundance



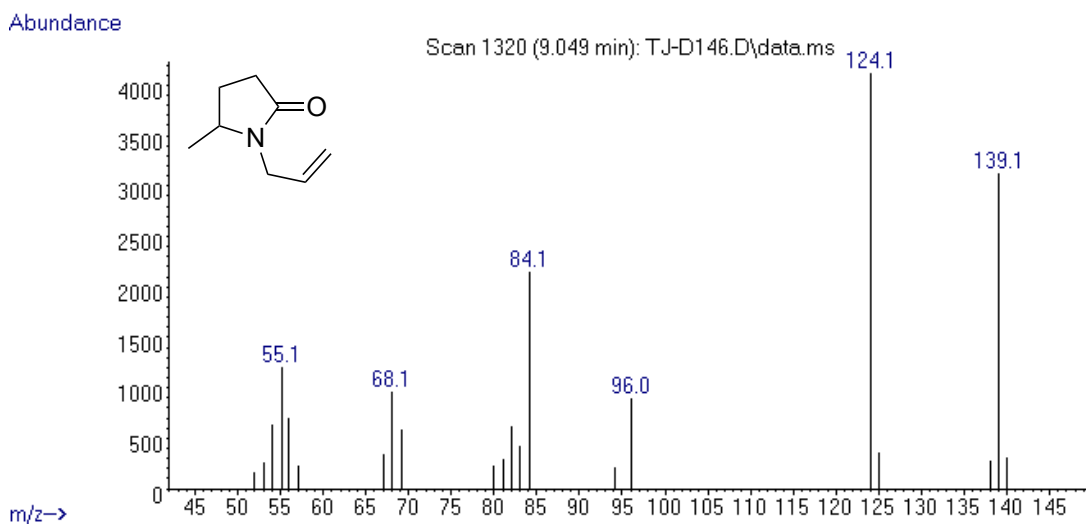
**Figura 12A.** EM de 2H-Pirrol-2-ina, 1-[(4-fluoro fenil)metil]-1,3-dihidro-5-metil



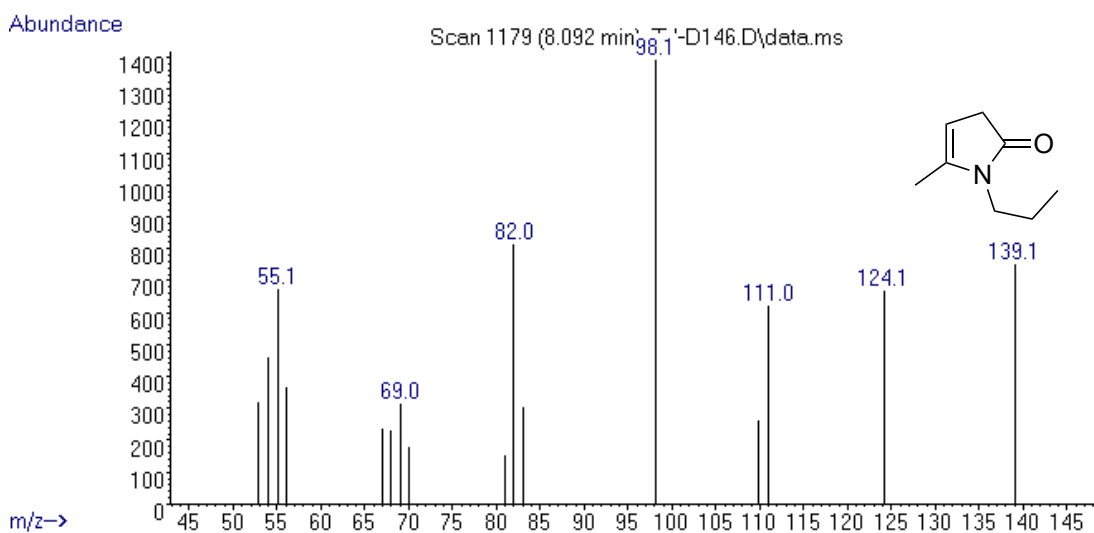
**Figura 13A.** EM de 2-Pirrolidinona, 1-[(4-fluoro fenil)metil]-5-metil



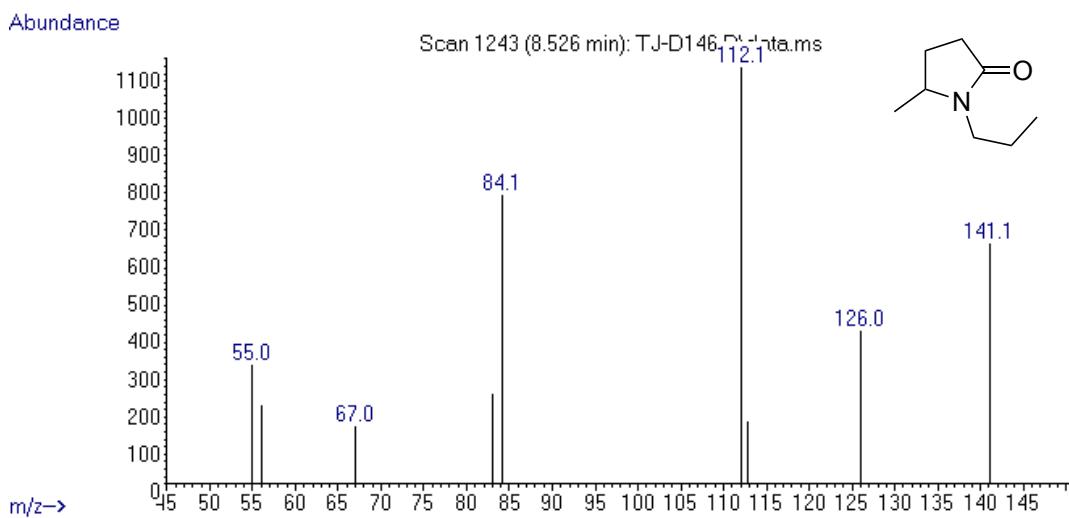
**Figura 14A.** EM de 1-alil-5-metil-1,3-dihidro-2H-pirrol-2-ina



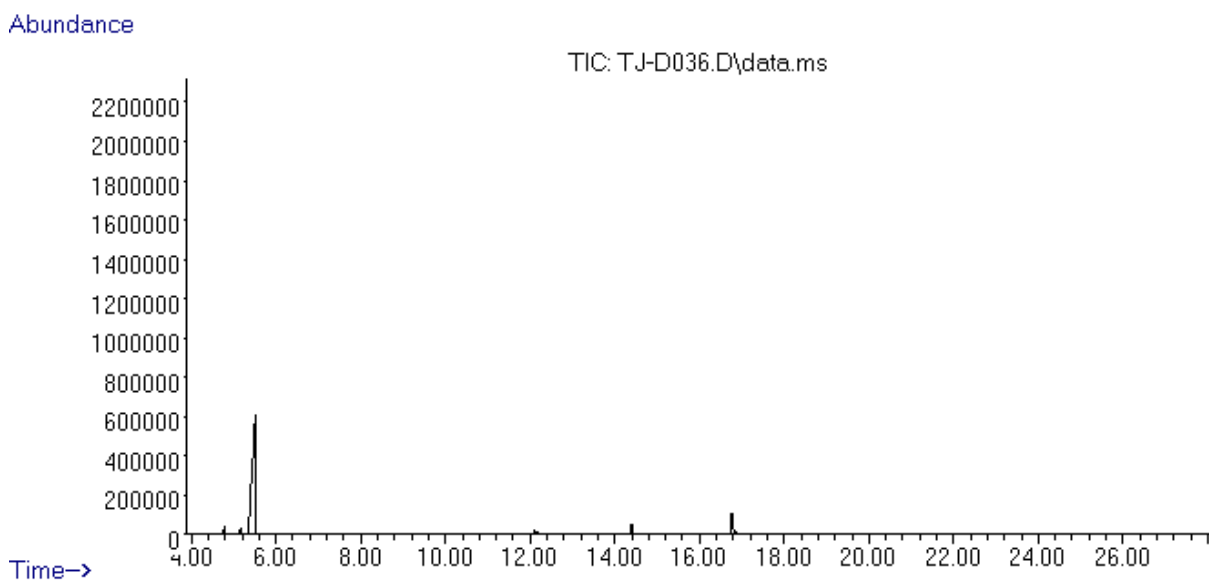
**Figura 15A.** EM de 1-aliil-5-metilpirrolidin-2-ona



**Figura 16A.** EM de 1,3-Dihidro-5-metil-1-propil-2H-pirrol-2-ina

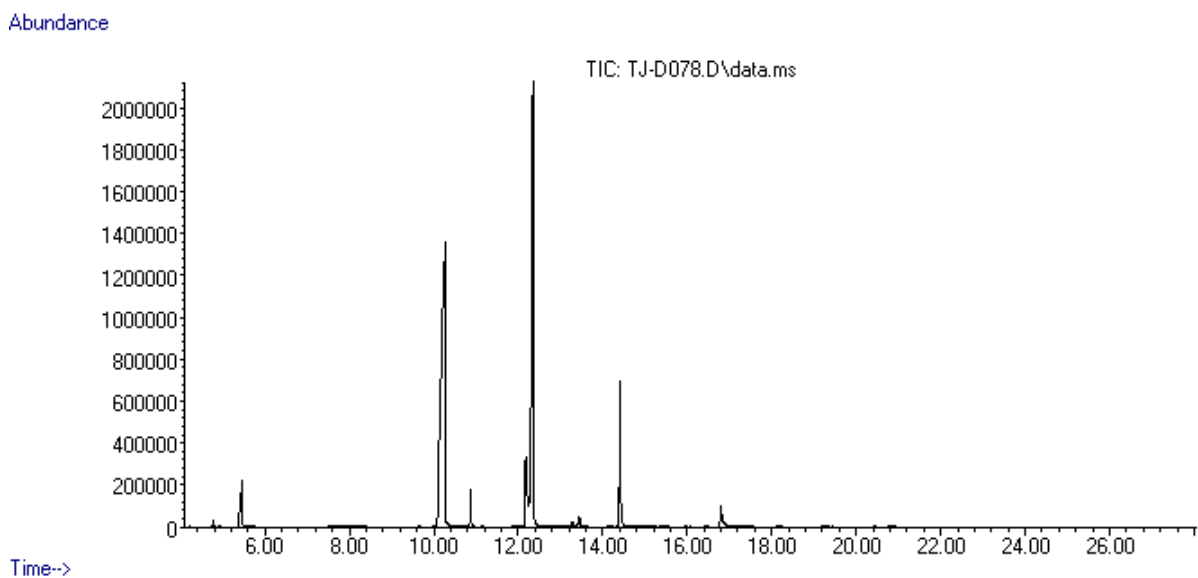


**Figura 17A.** EM de 5-Metil-1-propil-2-pirrolidinona

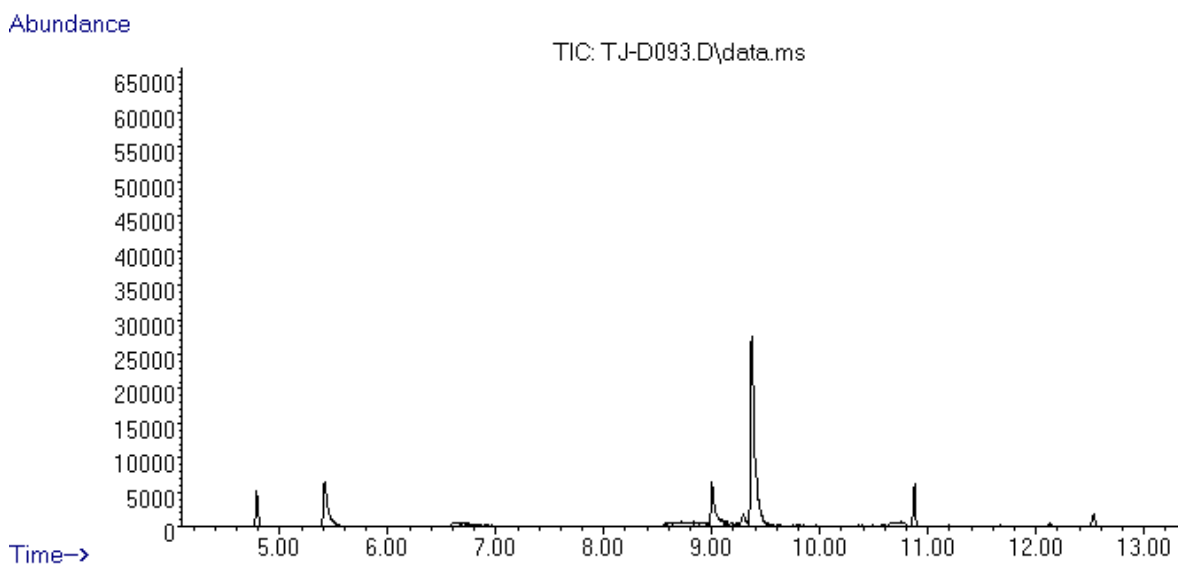


**Figura 18A.** Cromatograma típico de la mezcla final de la reacción de hidrogenación de LVA a GVL catalizada con [Ni]

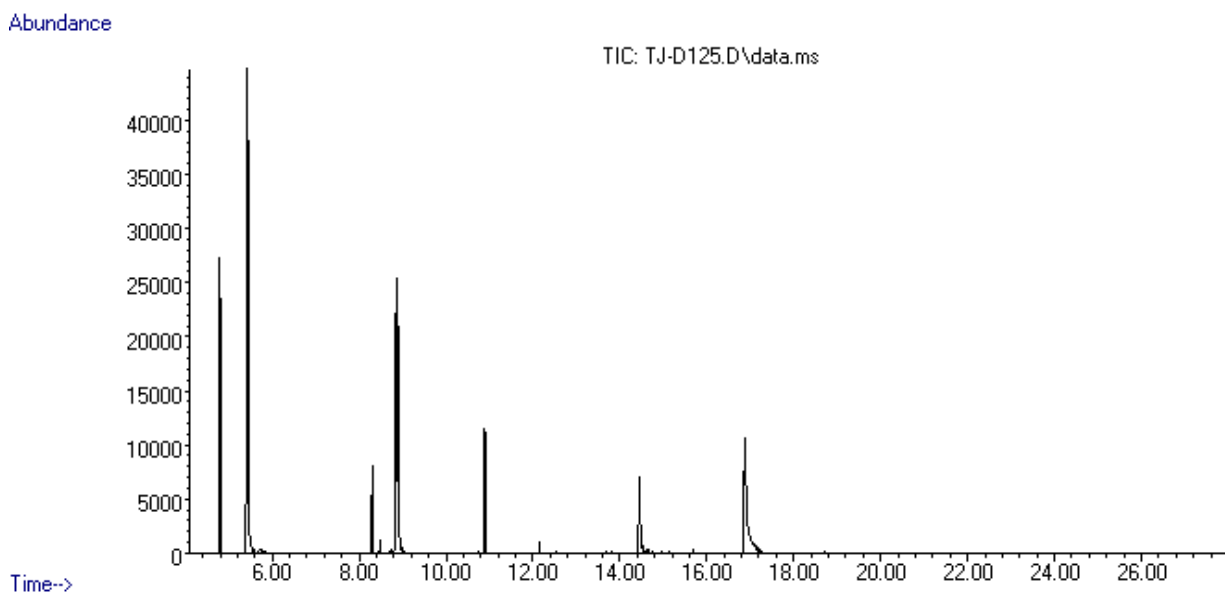




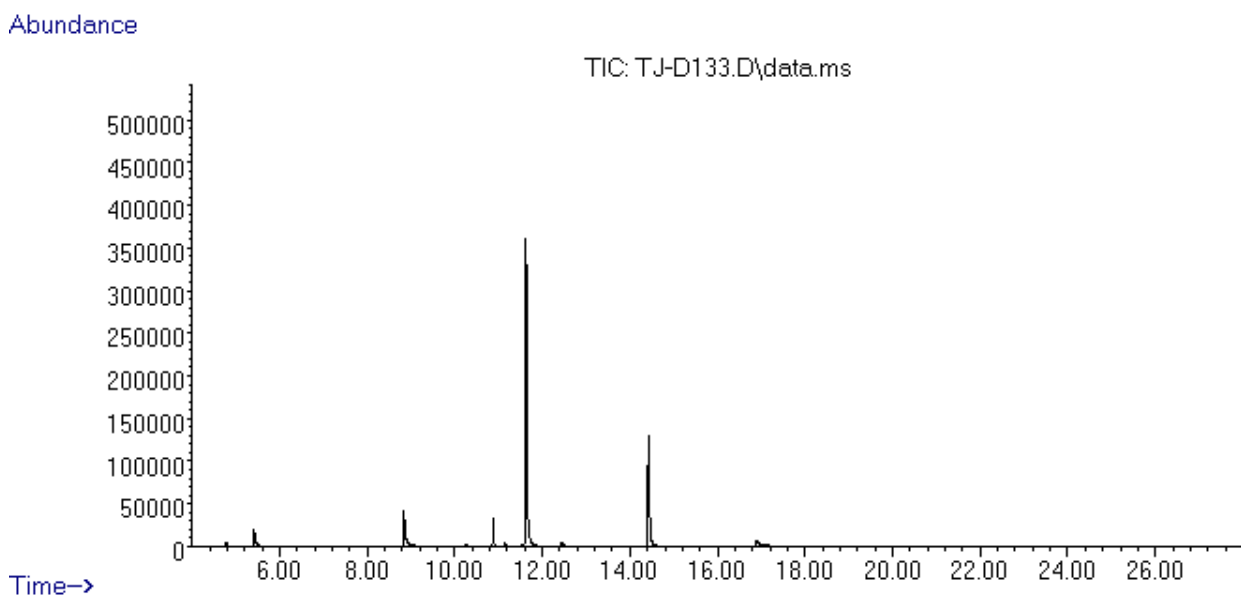
**Figura 19A.** Cromatograma típico de la mezcla final de la reacción de hidrogenación de LVA a 2-Pirrolidinona, 1-butil-5-metil catalizada con [Ni]



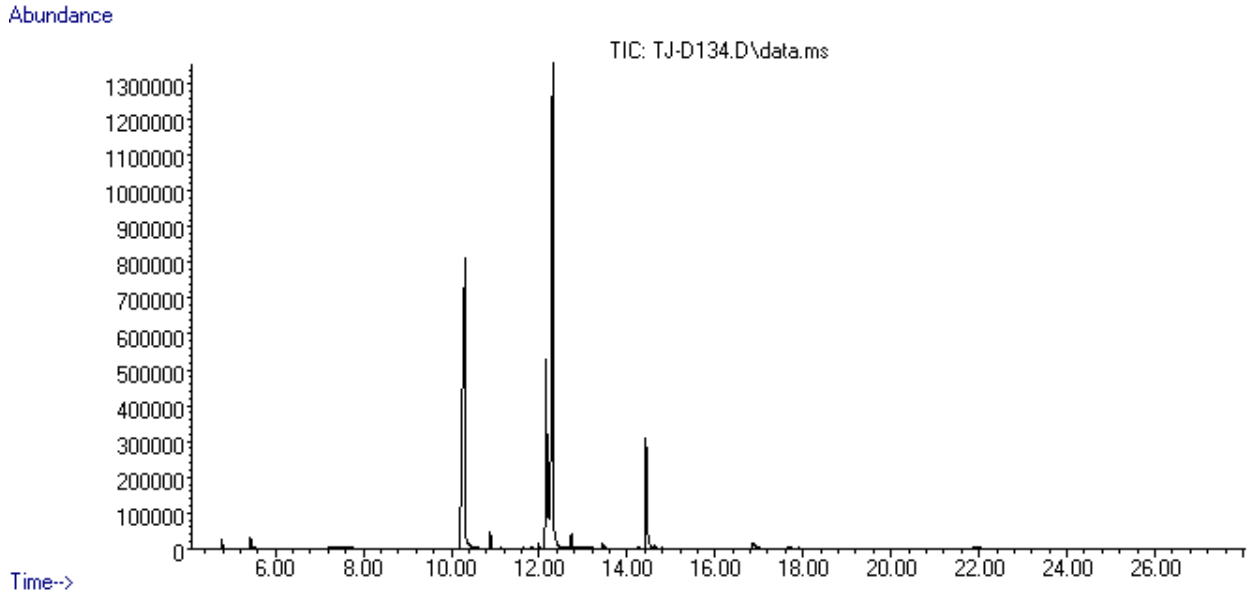
**Figura 20A.** Cromatograma típico de la mezcla final de la reacción de hidrogenación de LVA a 2-Pirrolidinona, 1-butil-5-metil catalizada con [Ni]



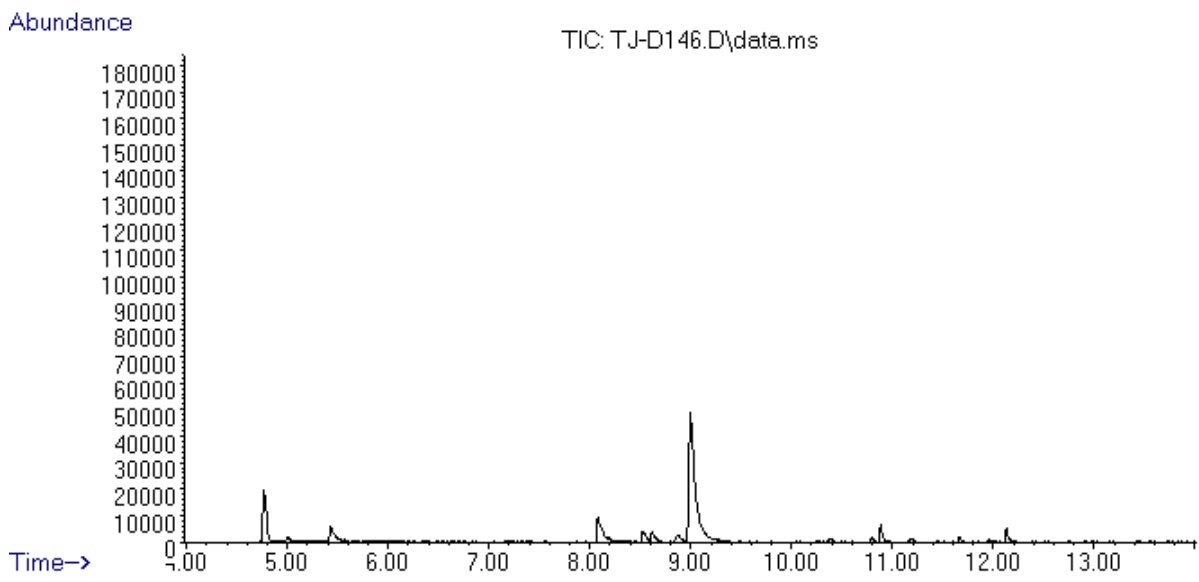
**Figura 21A.** Cromatograma típico de la mezcla final de la reacción de hidrogenación de LVA a 2-Pirrolidinone, 5-metil-1-(1-metilpropil) catalizada con [Ni]



**Figura 22A.** Cromatograma típico de la mezcla final de la reacción de hidrogenación de LVA a 2-Pirrolidinona, 1-ciclohexil-5-metil catalizada con [Ni]



**Figura 23A.** Cromatograma típico de la mezcla final de la reacción de hidrogenación de LVA a 2-Pirrolidinona, 1-[(4-fluoro fenil)metil]-5-metil catalizada con [Ni]



**Figura 24A.** Cromatograma típico de la mezcla final de la reacción de hidrogenación de LVA a 1-alil-5-metilpirrolidin-2-ona catalizada con [Ni]

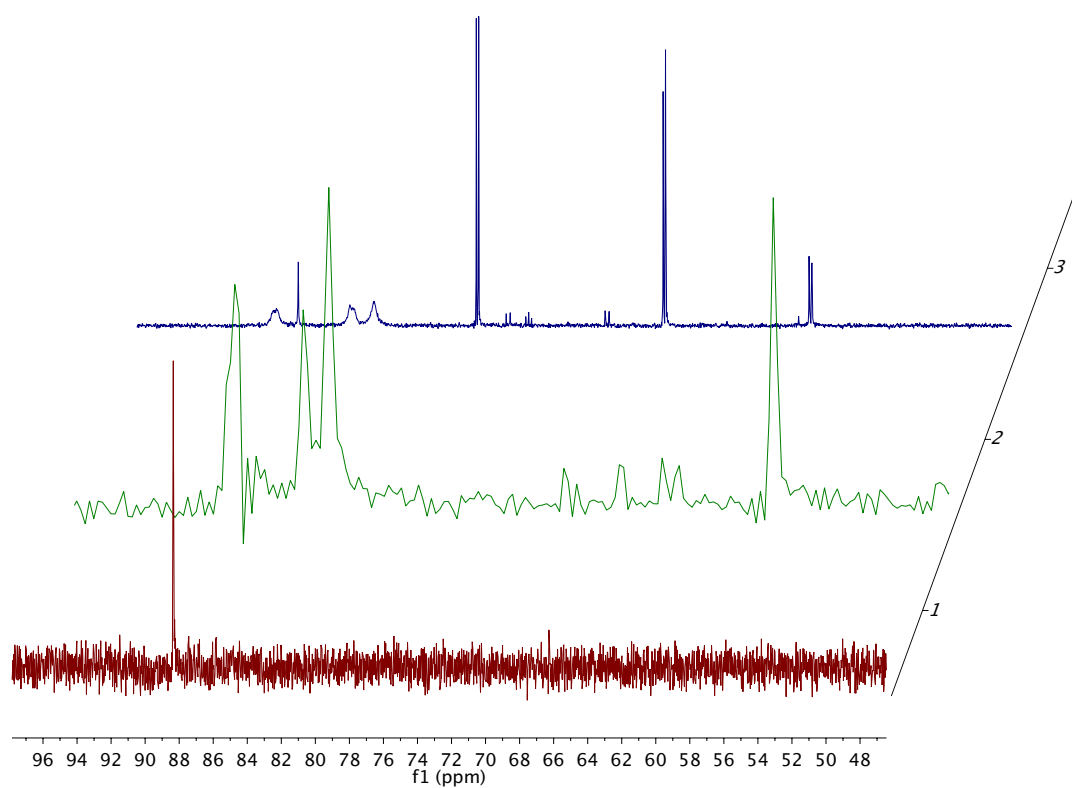


Figura 25A. RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ , seguimiento de la formación de [10]

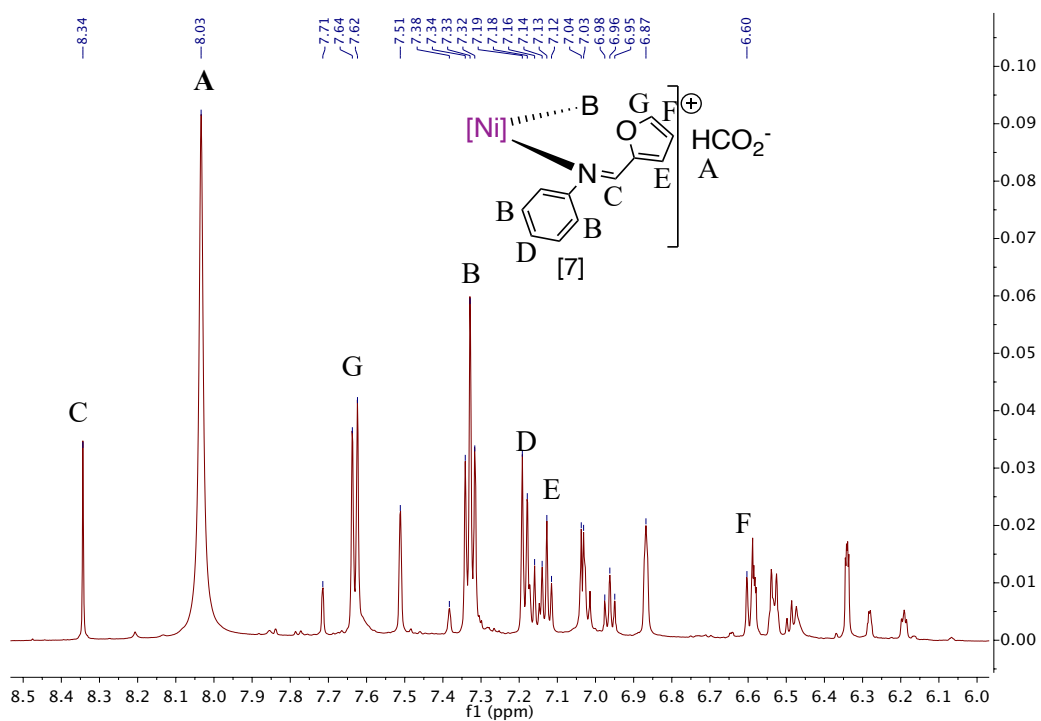


Figura 26A. RMN  $^1\text{H}$  del compuesto [10]

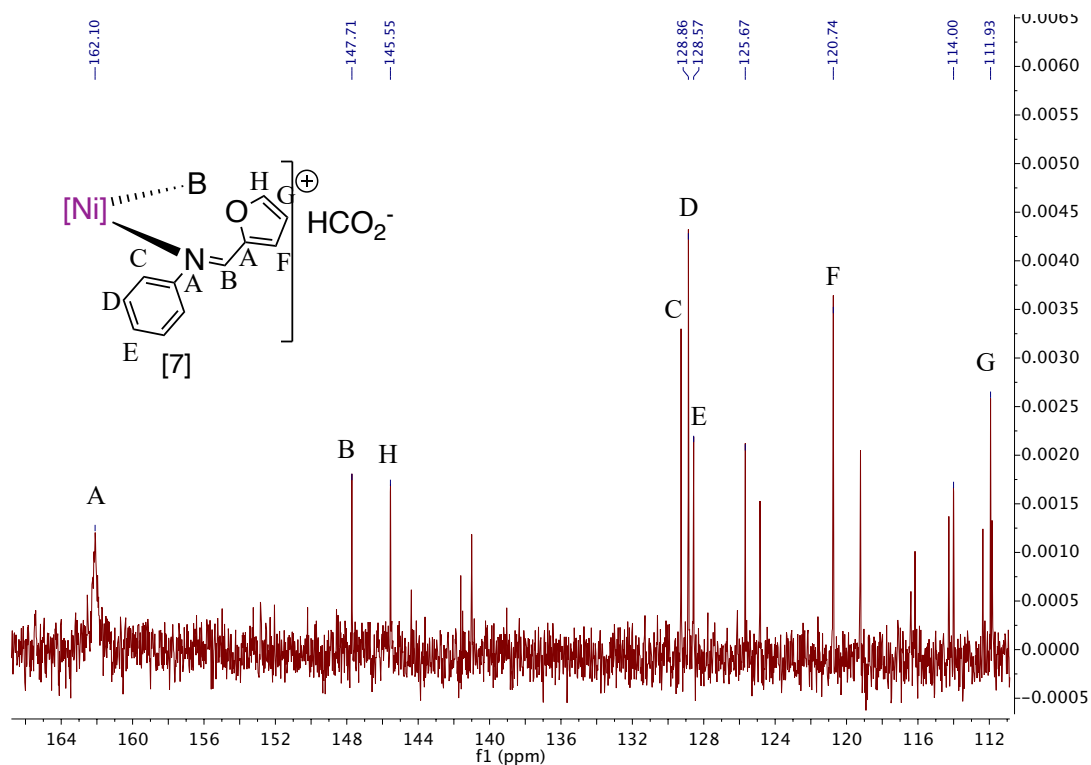


Figura 27A. RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  del compuesto [10]

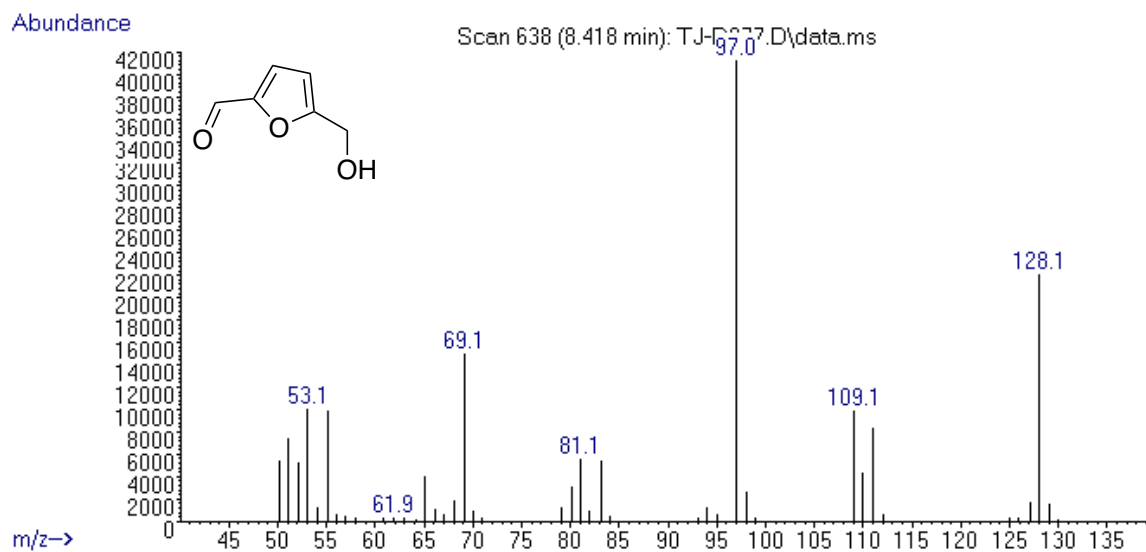
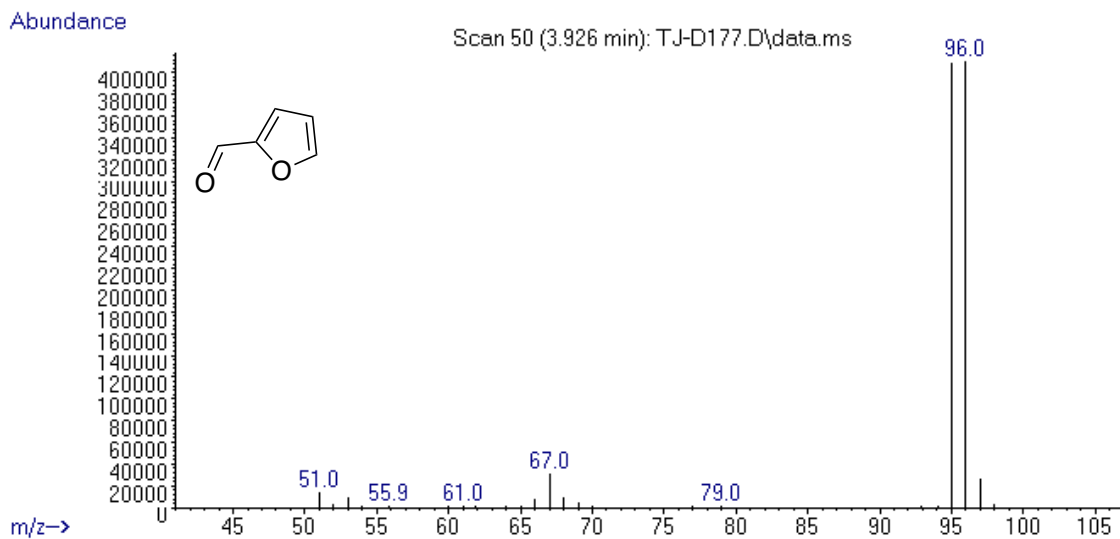
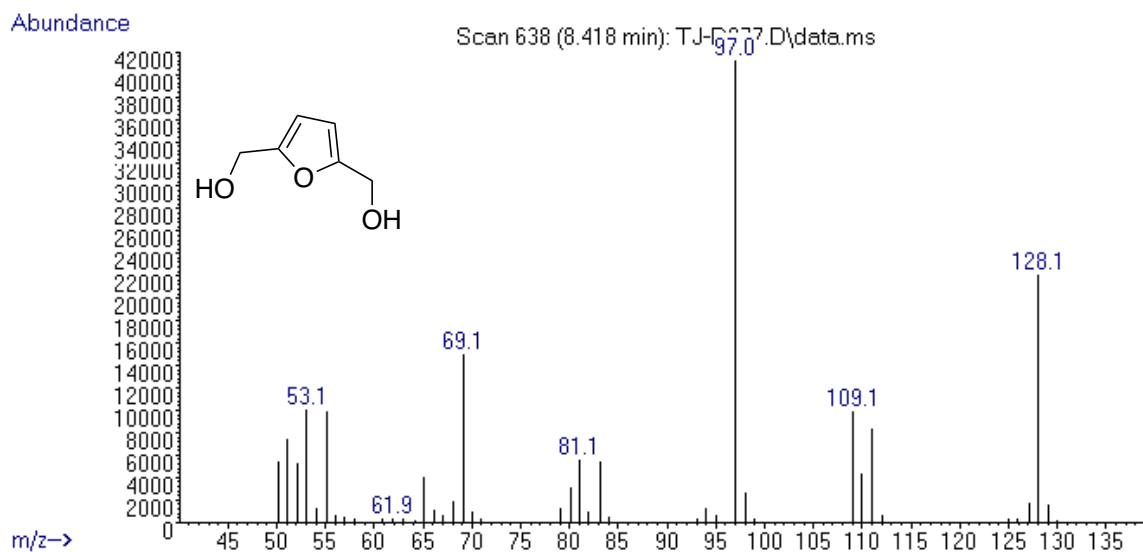


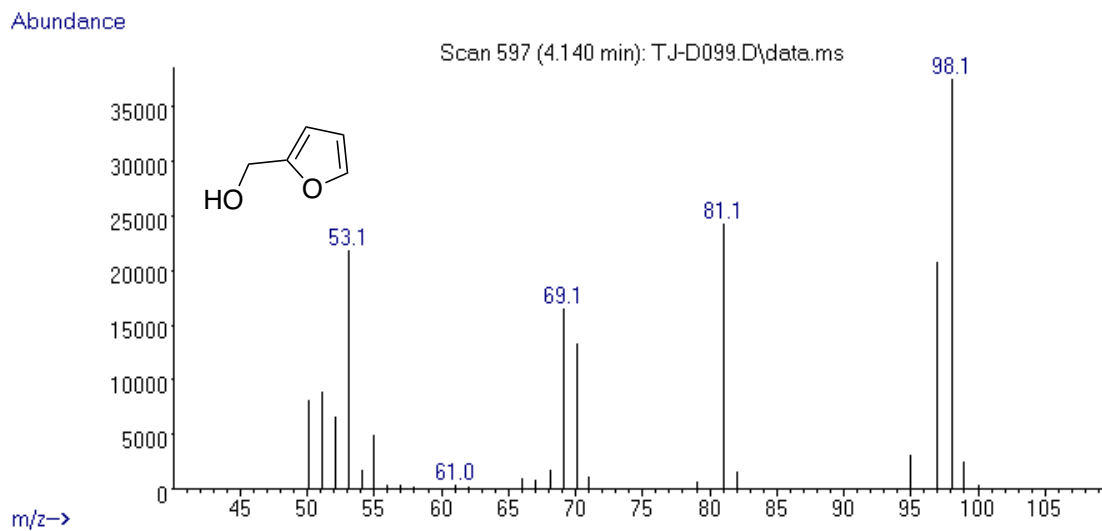
Figura 28A. EM de 5-(hidroximetil)furfural



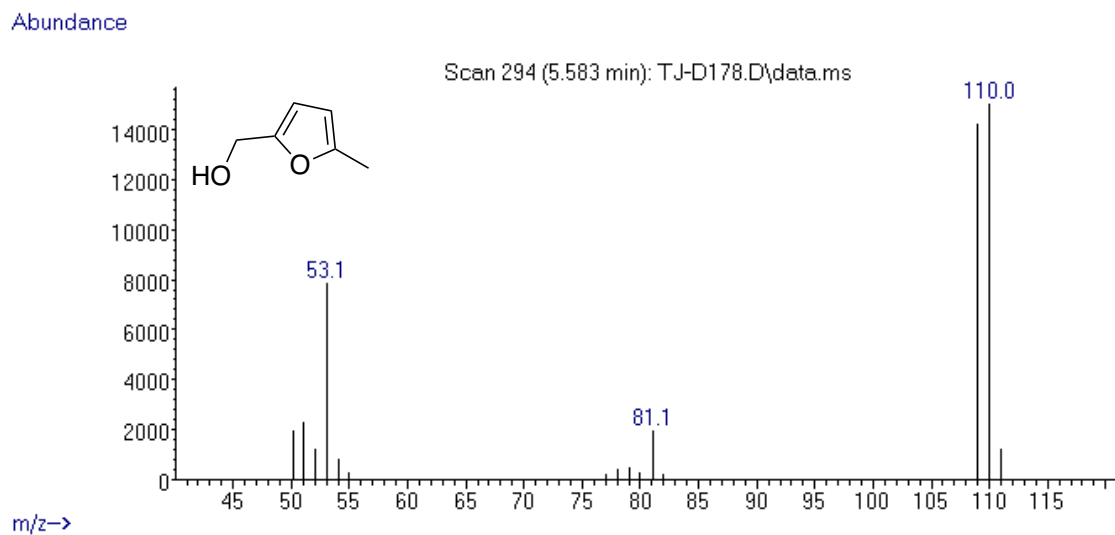
**Figura 29A.** EM de furfural



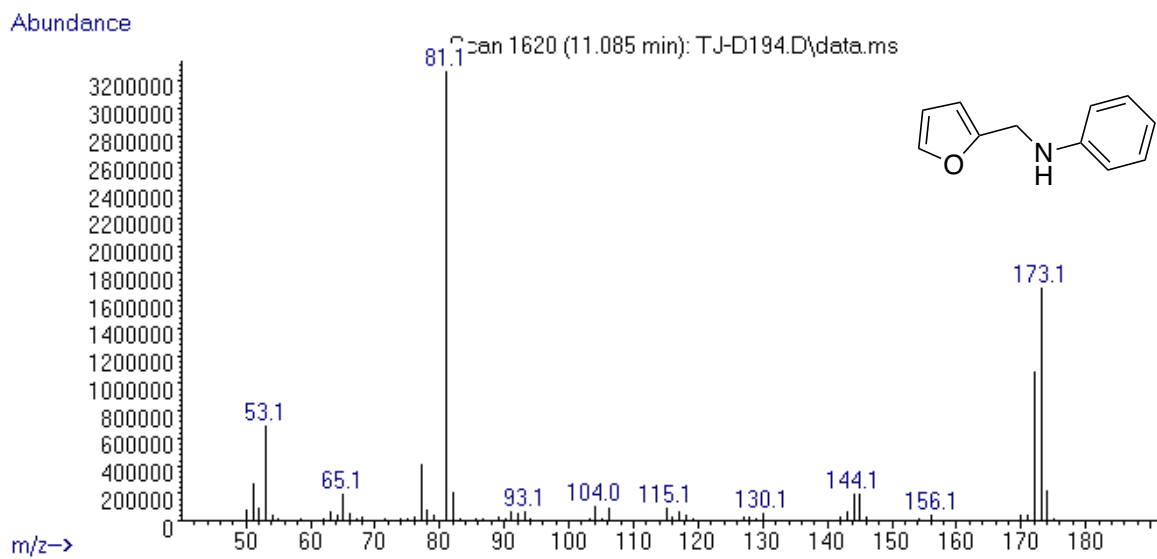
**Figura 30A.** EM de BHM



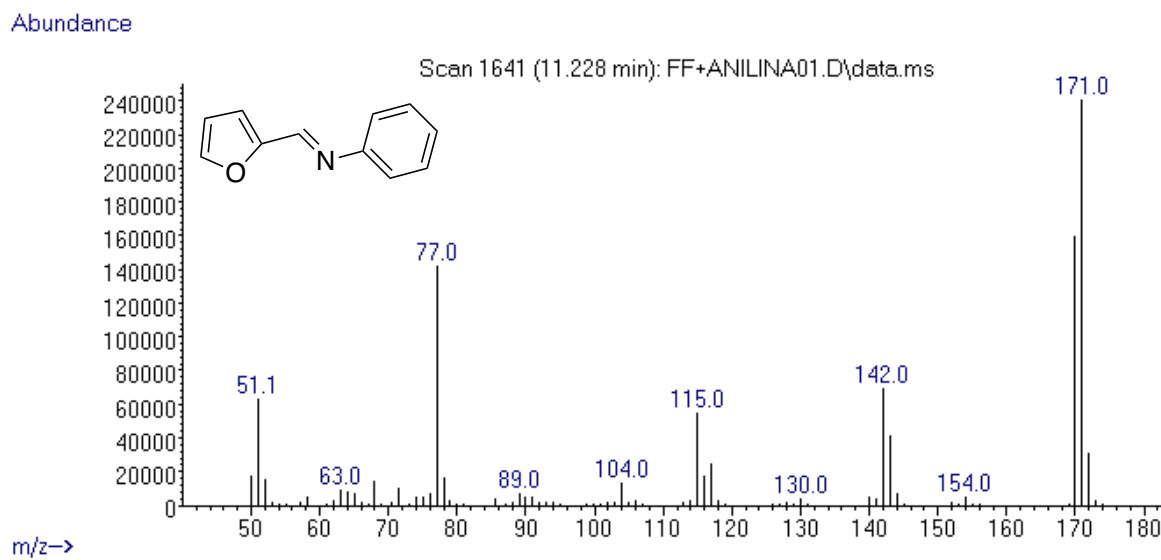
**Figura 31A.** EM de FOL



**Figura 32A.** EM de 2-Furaldehido, 5-metil (1F)

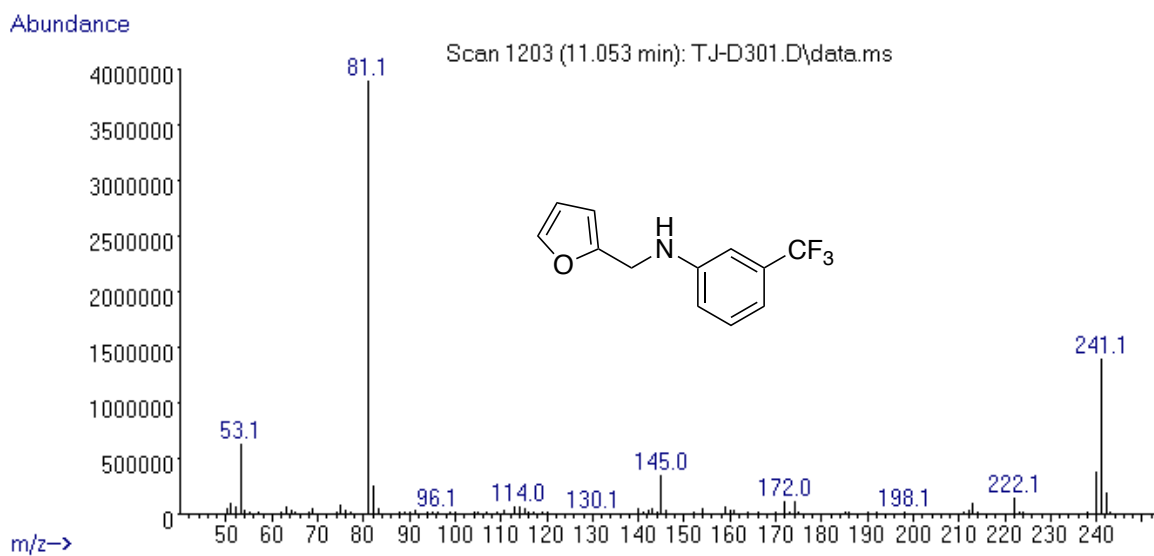


**Figura 33A.** EM de furfuryl amina

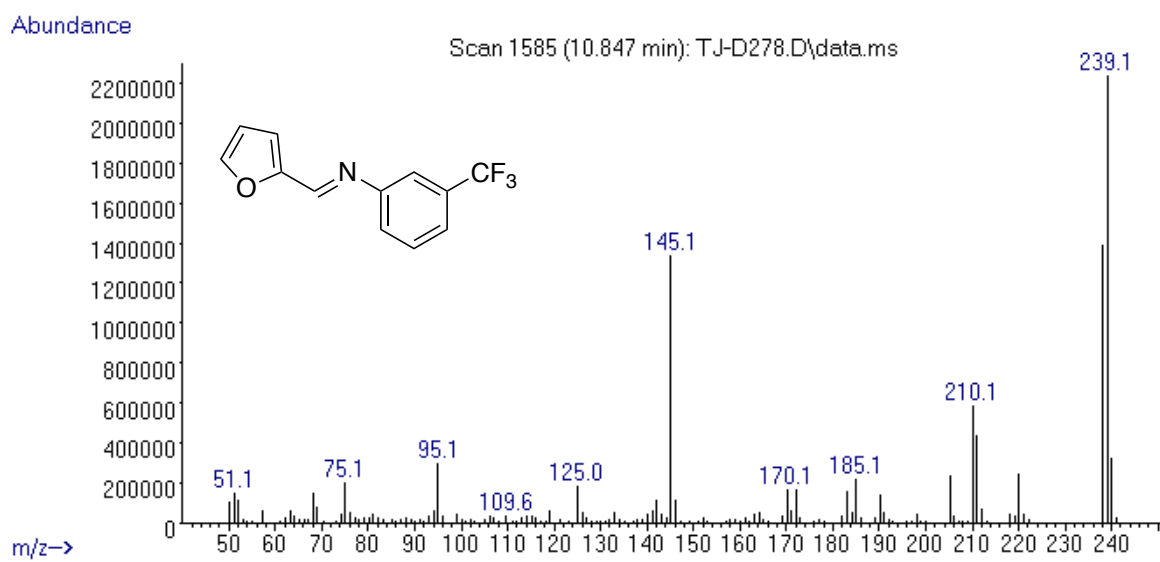


**Figura 34A.** EM de 1-(furan-2-il)-*N*-fenilmetanimina

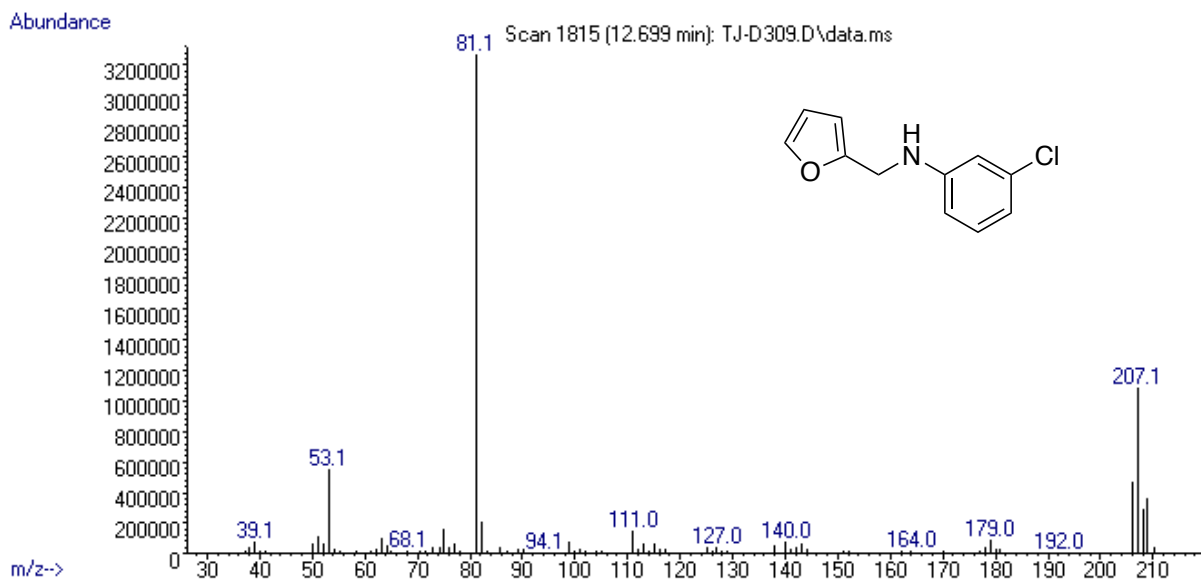




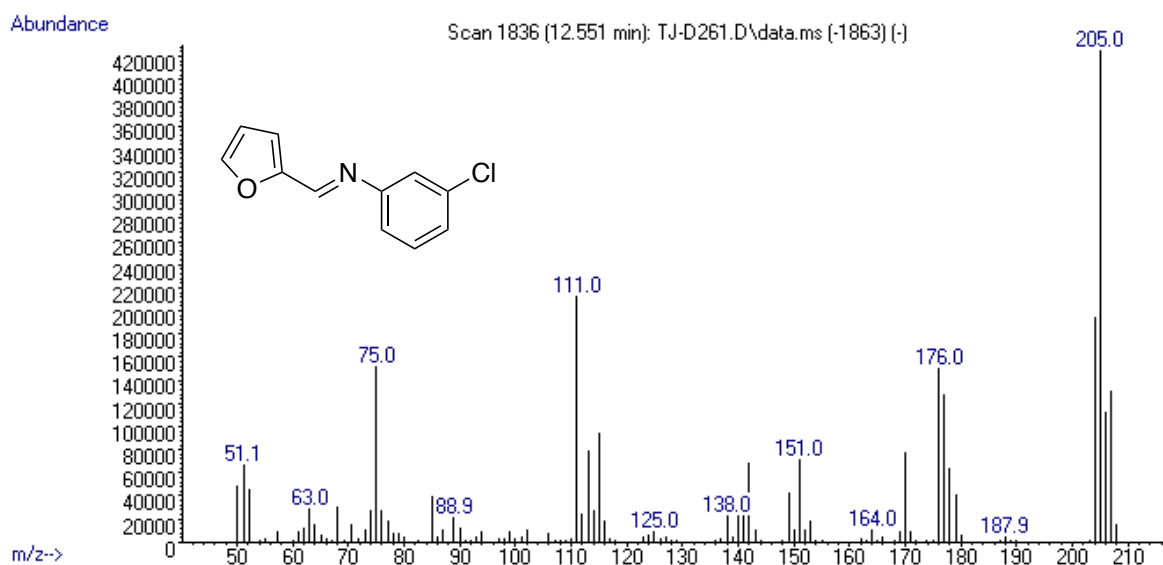
**Figura 35A.** EM de 2-Furanmetanamina, *N*-[3-(trifluorometil)fenil]



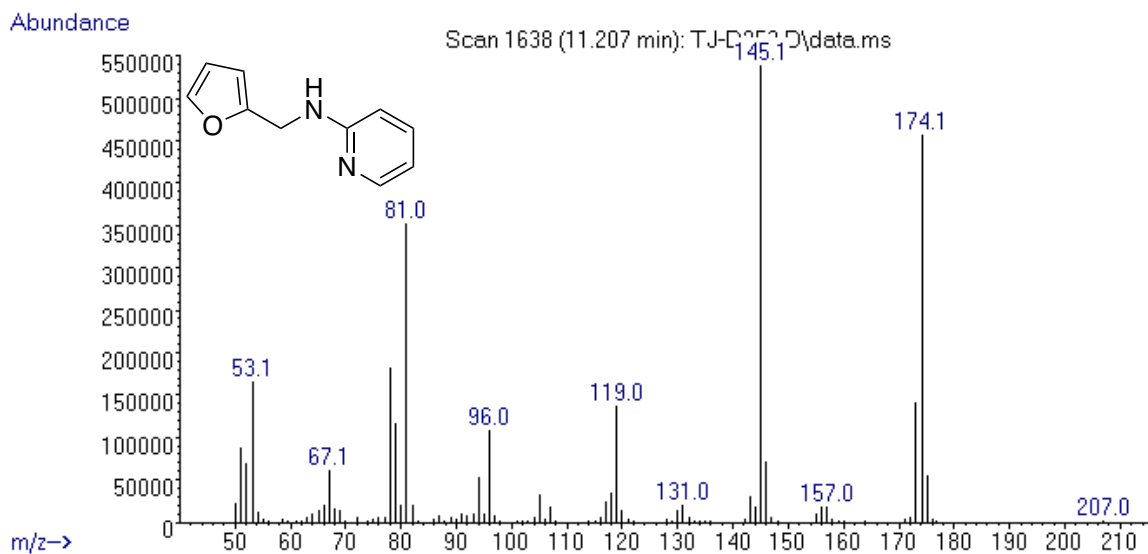
**Figura 36A.** EM de 1-(furan-2-il)-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)metanimina



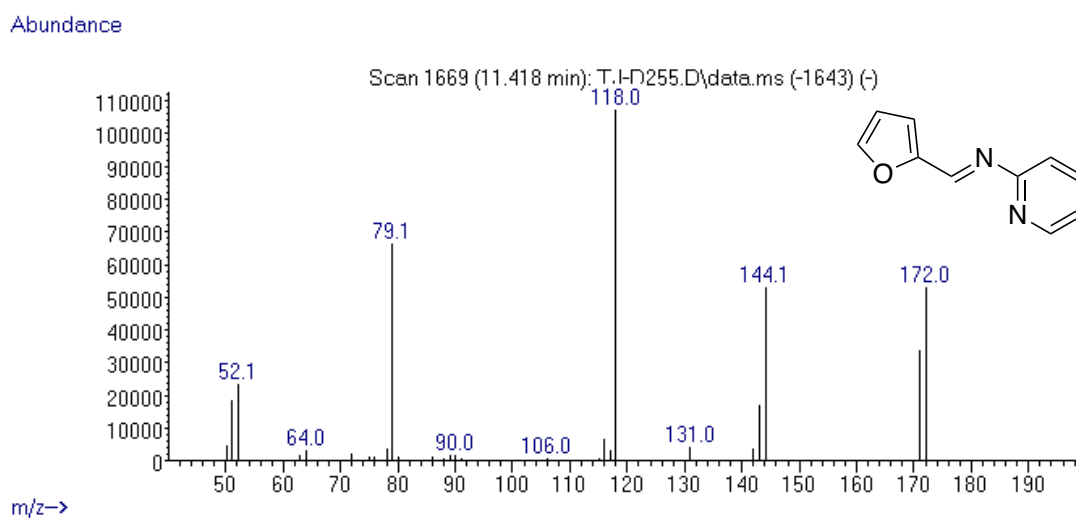
**Figura 37A.** EM de 2-Furanmetanamina, N-(3-chlorofenil)



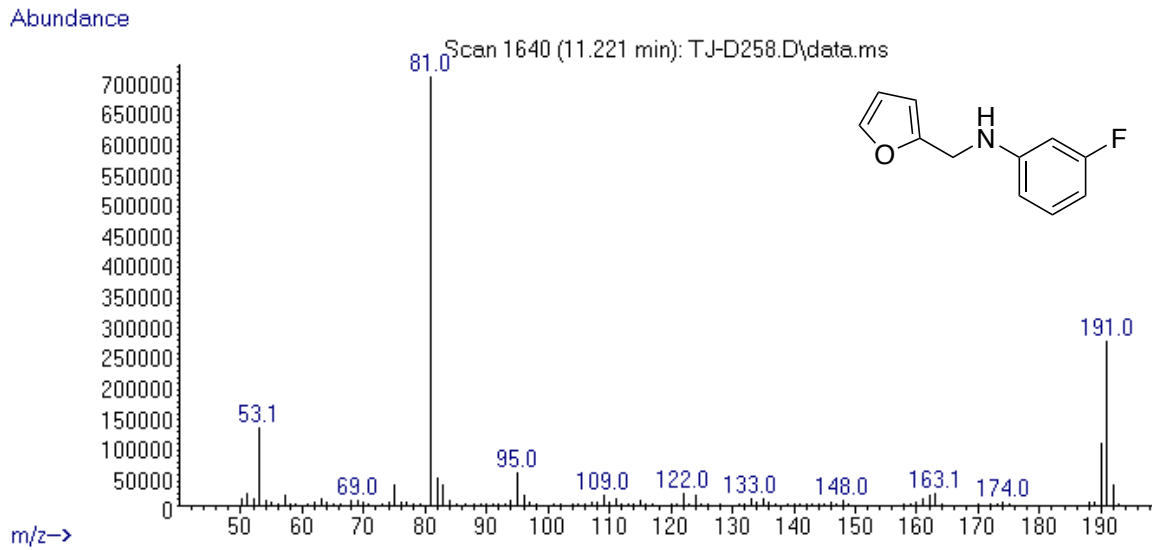
**Figura 38A.** EM de N-(3-clorofenil)-1-(furan-2-il)metanimina



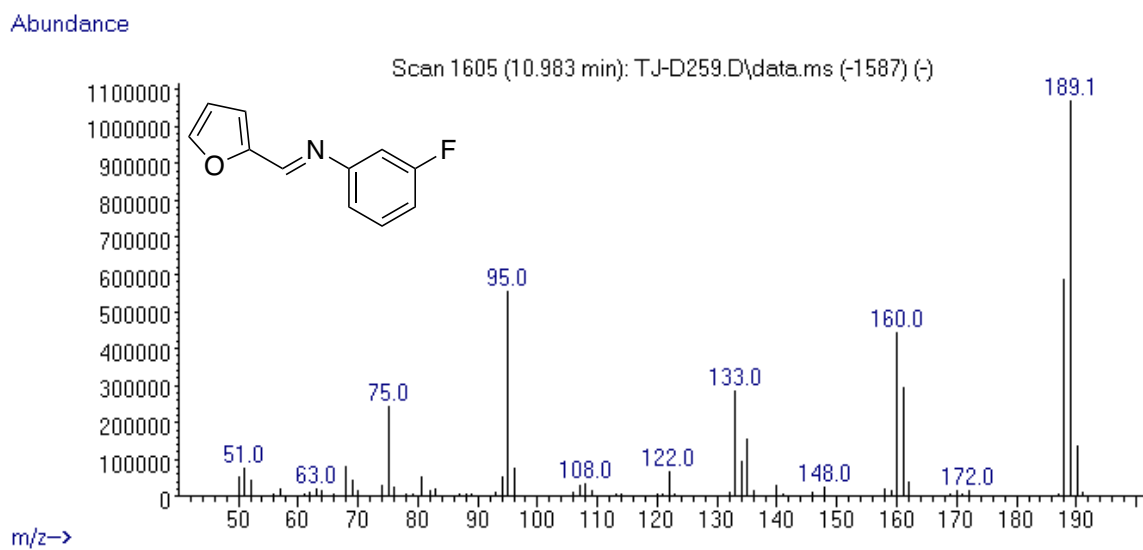
**Figura 39A.** EM de 2-Piridinamina, *N*-(2-furanilmetil)



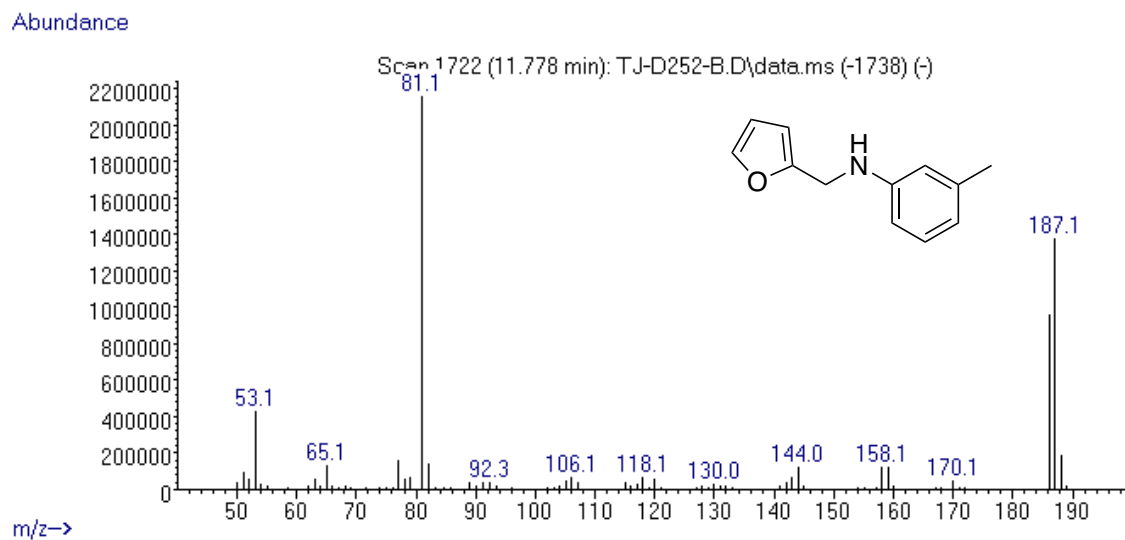
**Figura 40A.** EM de 1-(furan-2-il)-*N*-(piridin-2-il)metanimina



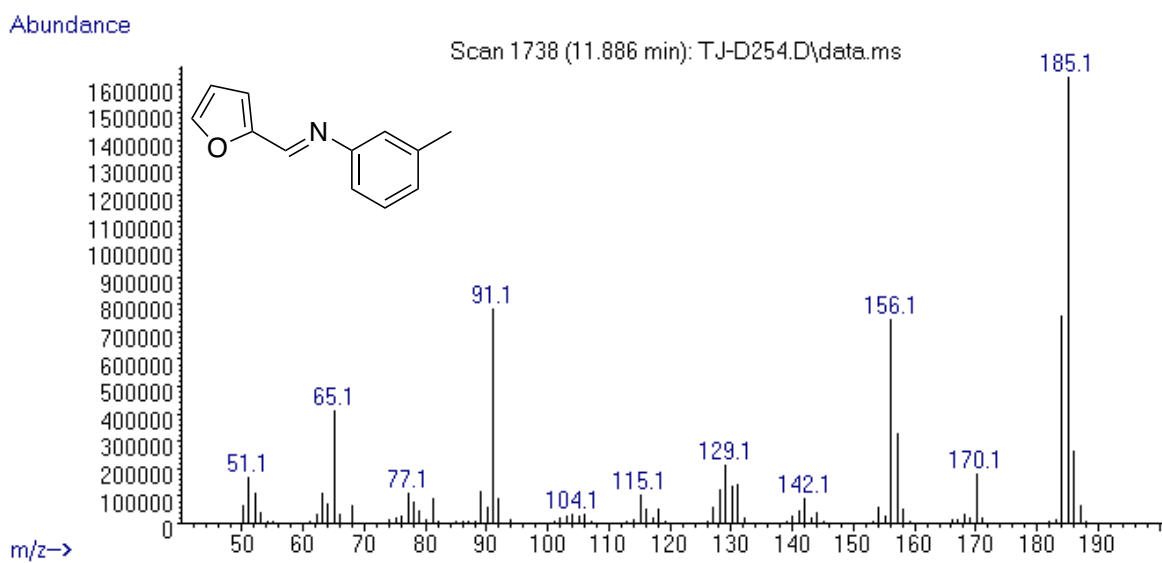
**Figura 41A.** EM de 2-Furanmetanamina, *N*-(3-fluorofenil)



**Figura 42A.** EM de *N*-(3-fluorofenil)-1-(furan-2-il)metanimina



**Figura 43A.** EM de 2-Furanmetanamina, *N*-(3-metilfenil)



**Figura 44A.** EM de 1-(furan-2-il)-*N*-(*m*-tolil)metanimina

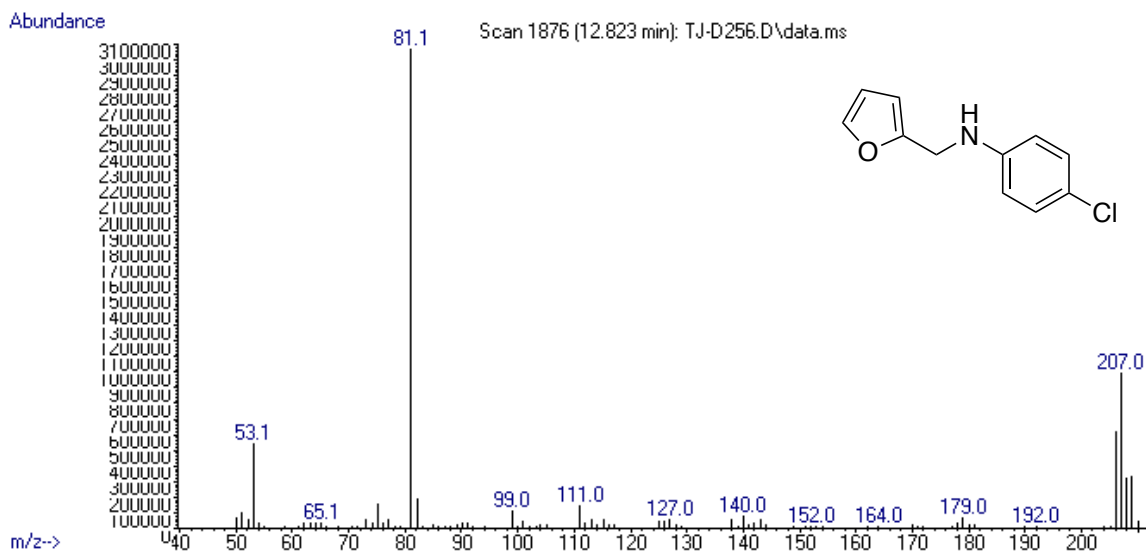


Figura 45A. EM de 2-Furanmetanamina, N-(4-clorofenil)

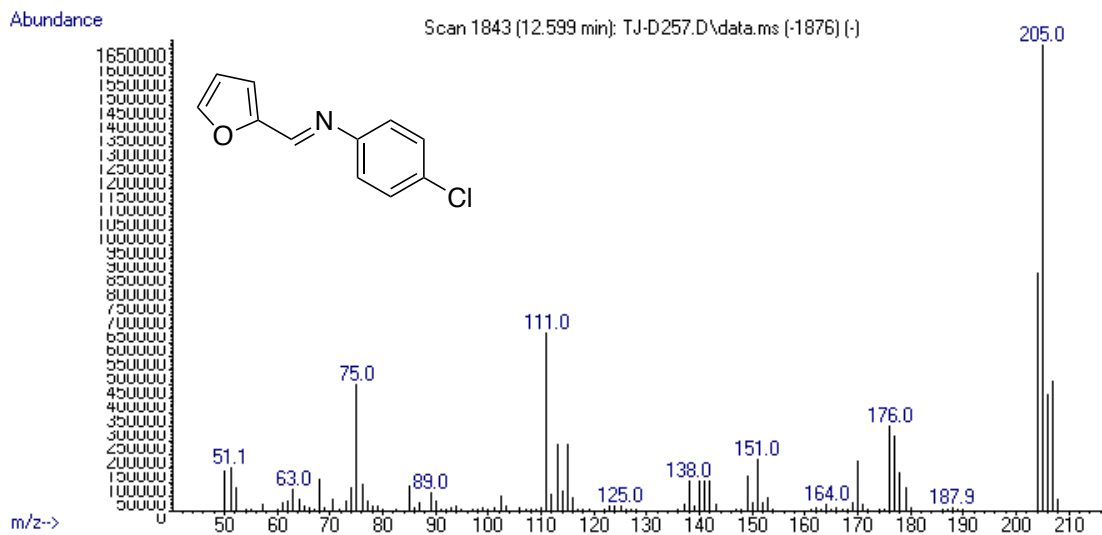
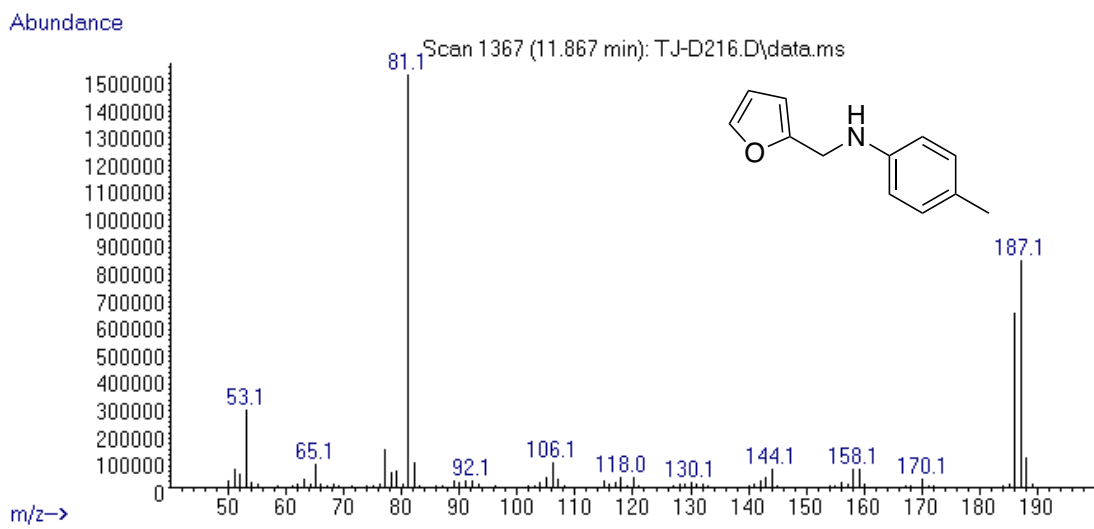
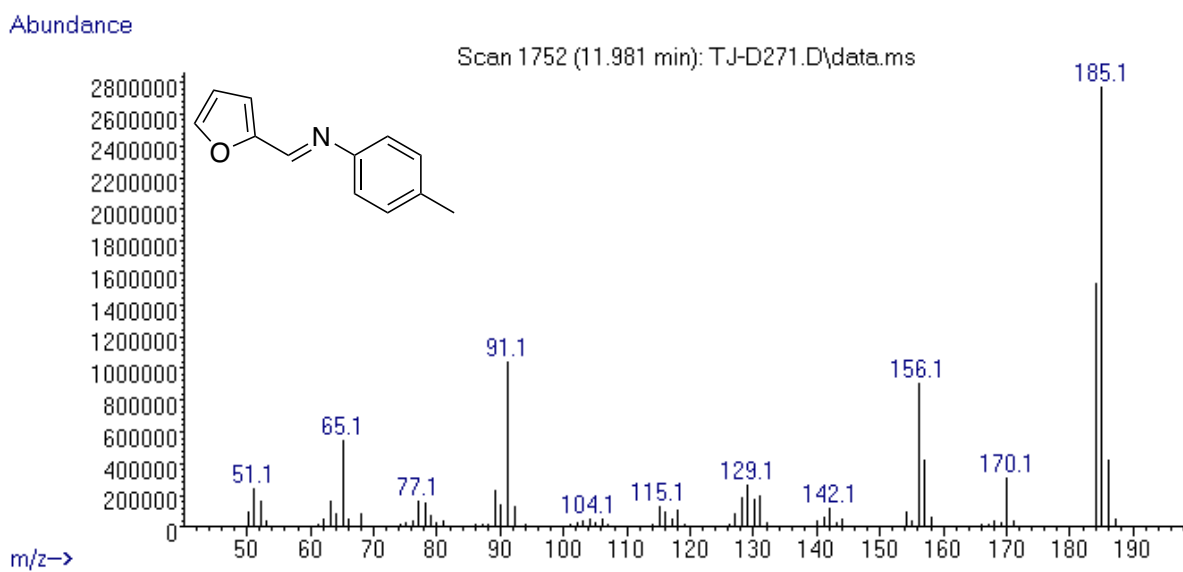


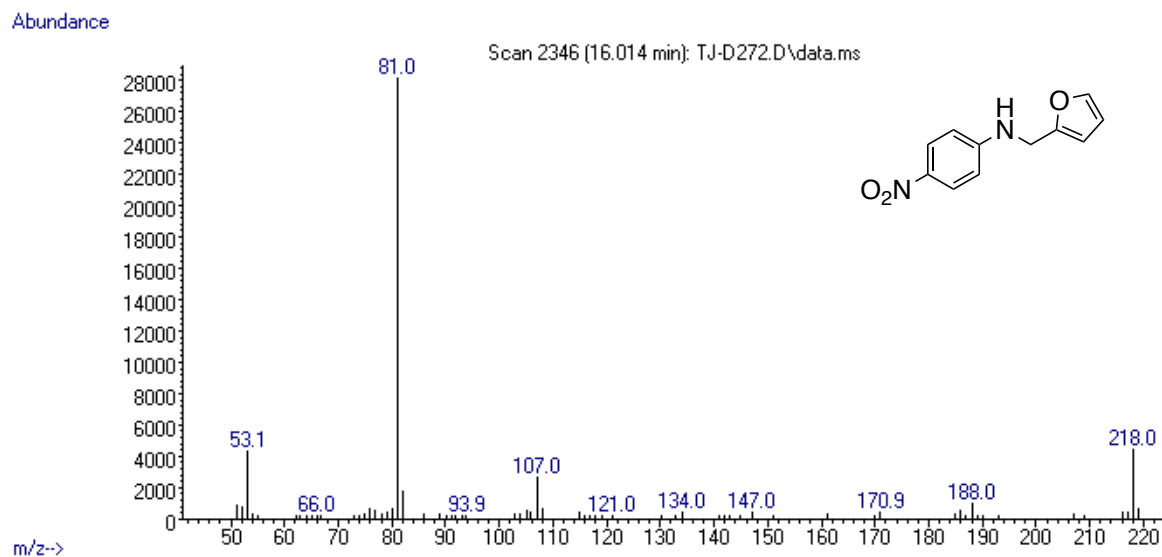
Figura 46A. EM de N-(4-clorofenil)-1-(furan-2-il)metanimina



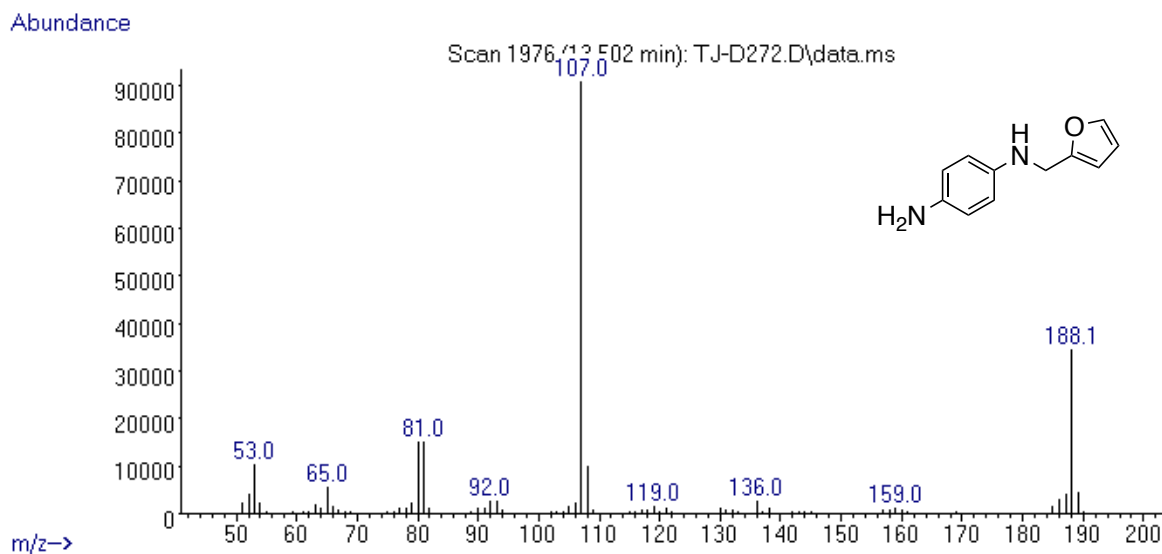
**Figura 47A.** EM de 2-Furanmetanamina, *N*-(4-metilfenil)



**Figura 48A.** EM de 1-(furan-2-il)-*N*-(*p*-tolil)metanimina

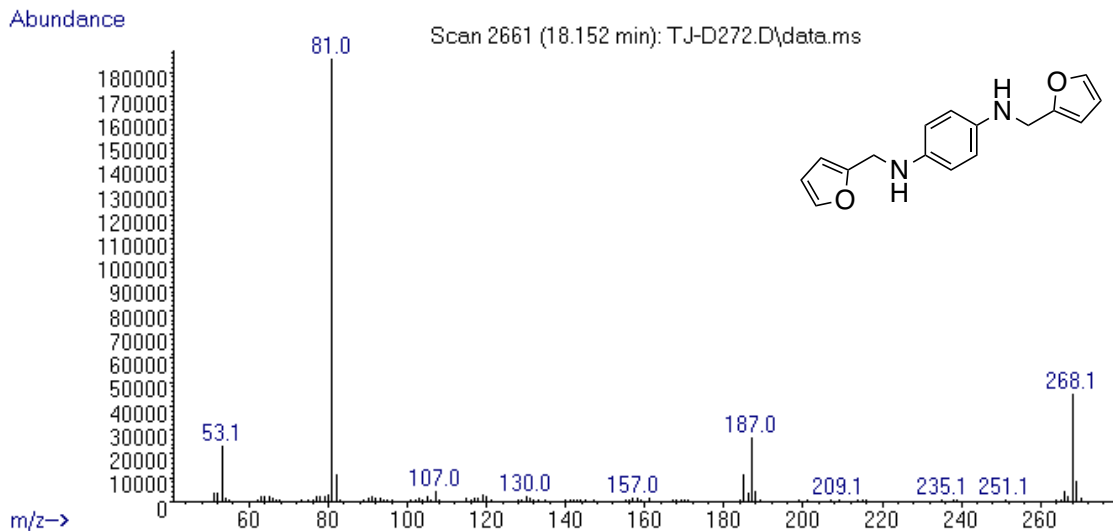


**Figura 49A.** EM de *N*-(furan-2-ilmetil)-4-nitroanilina

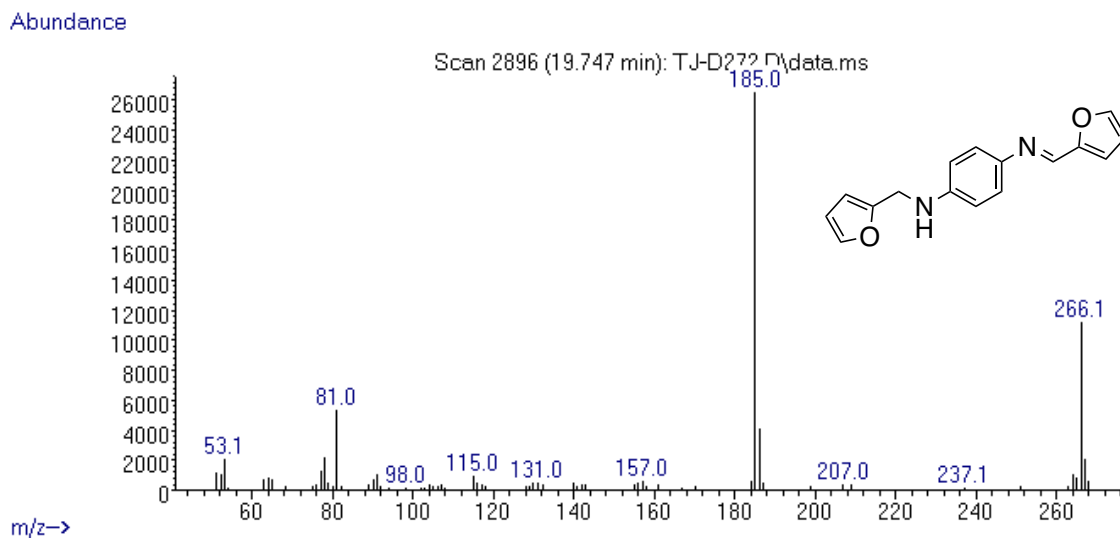


**Figura 50A.** EM de *N*<sup>1</sup>-(furan-2-ilmetil)benzene-1,4-diamina

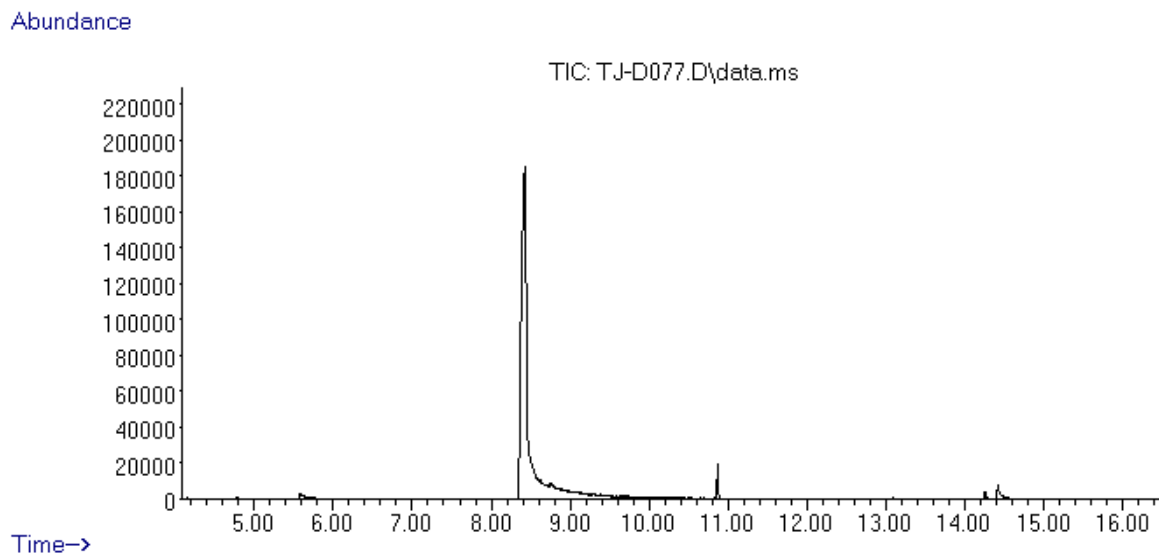




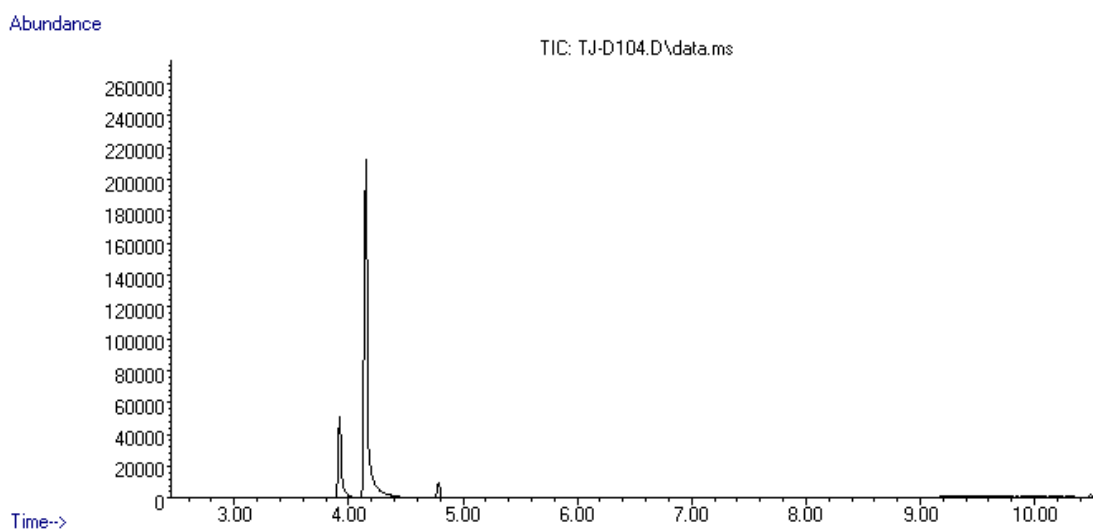
**Figura 51A.** EM de  $N^1,N^4$ -bis(furan-2-ilmetil)bencene-1,4-diamina



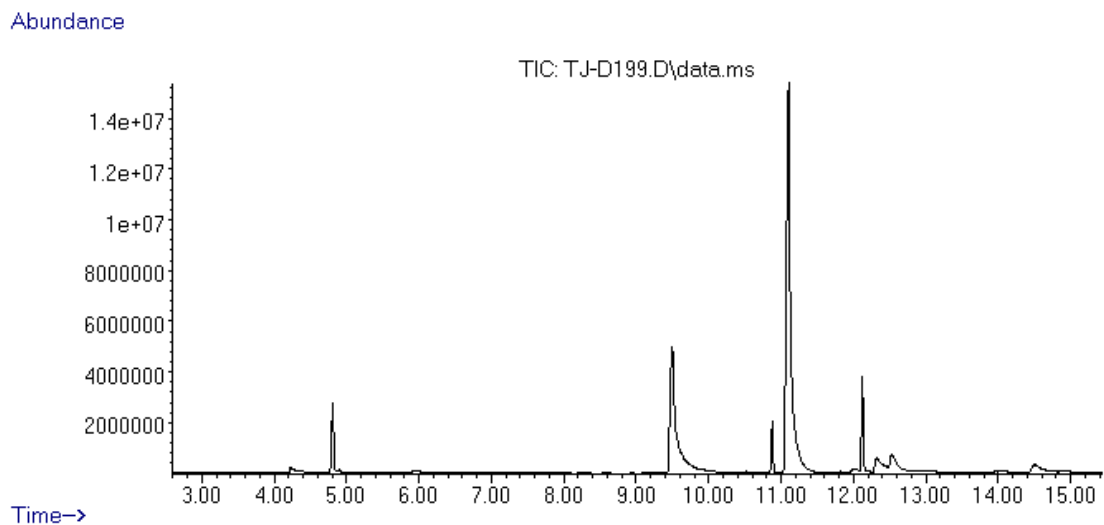
**Figura 52A.** EM de  $N$ -(furan-2-ilmetil)-4-((furan-2-ilmetilene)amino)anilina



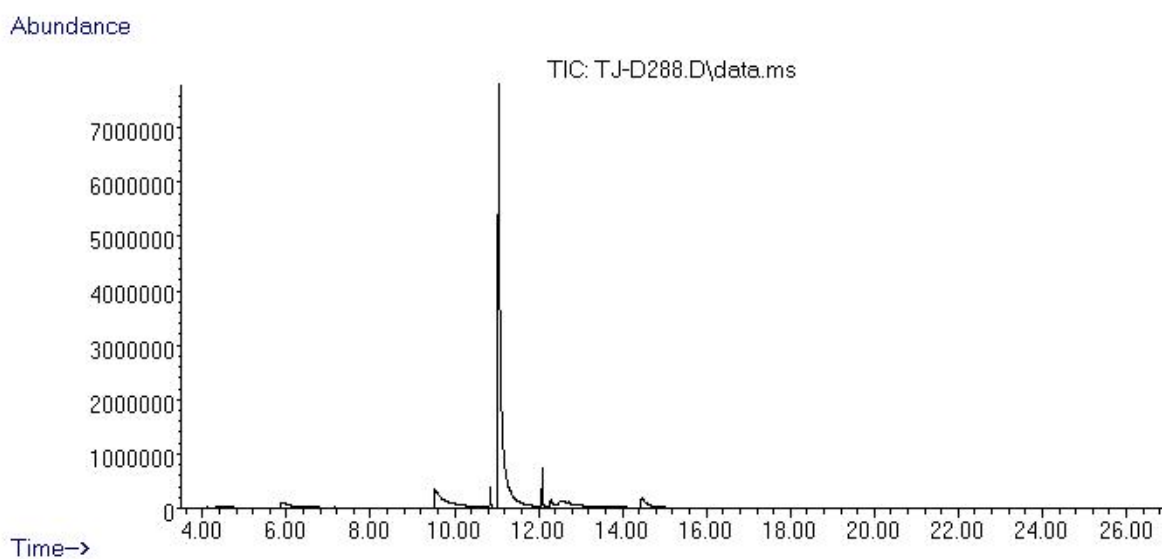
**Figura 53A.** Cromatograma típico de la mezcla final de la reacción de hidrogenación de HMF a BHMf



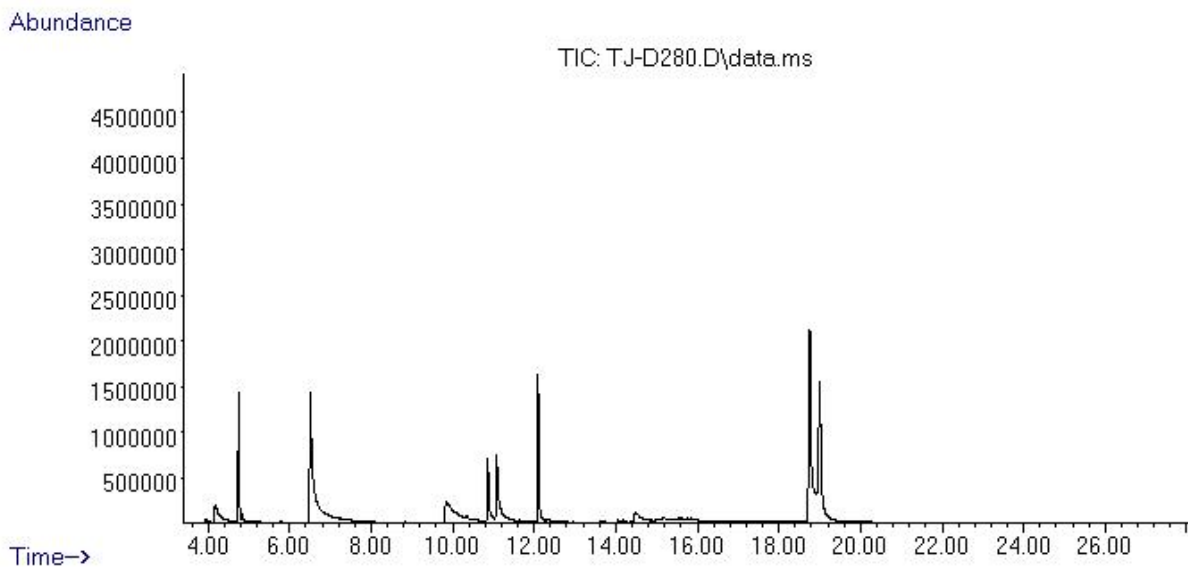
**Figura 54A.** Cromatograma típico de la mezcla final de la reacción de hidrogenación de FF a FOL



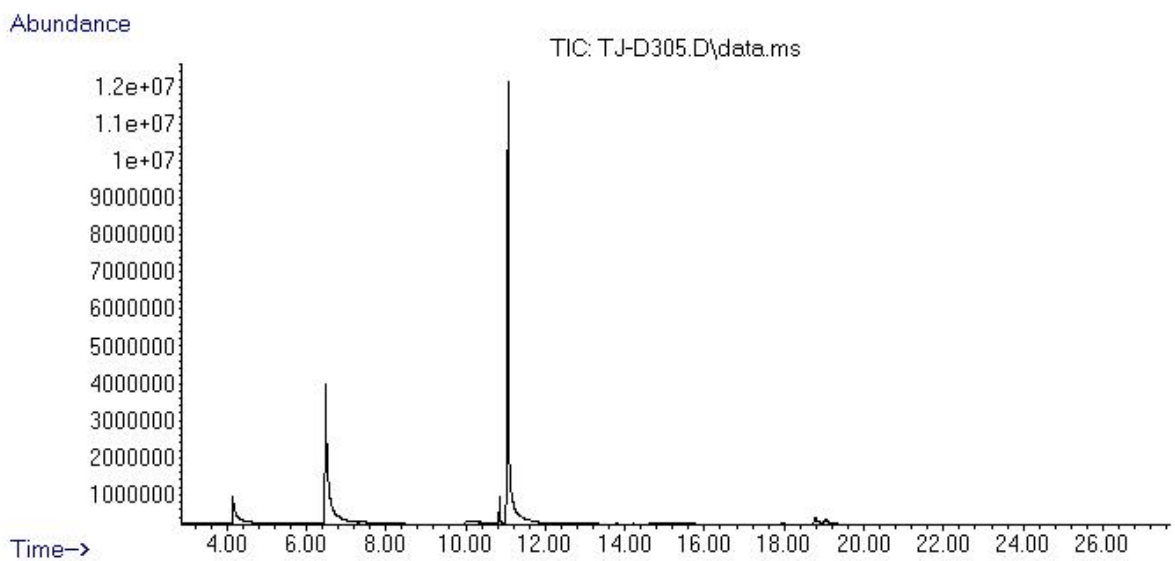
**Figura 55A.** Cromatograma típico de la mezcla final de la reacción de hidrogenación de FF a furfural amina catalizada con [Ni(0)]



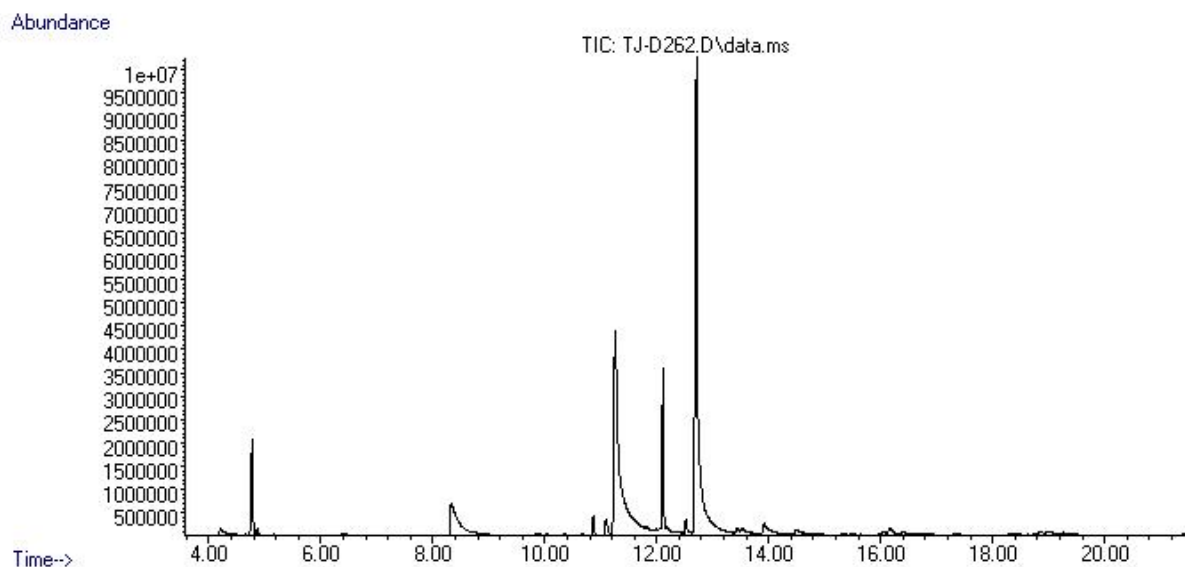
**Figura 56A.** Cromatograma típico de la mezcla final de la reacción de hidrogenación de FF a furfural amina catalizada con [Ni(II)]



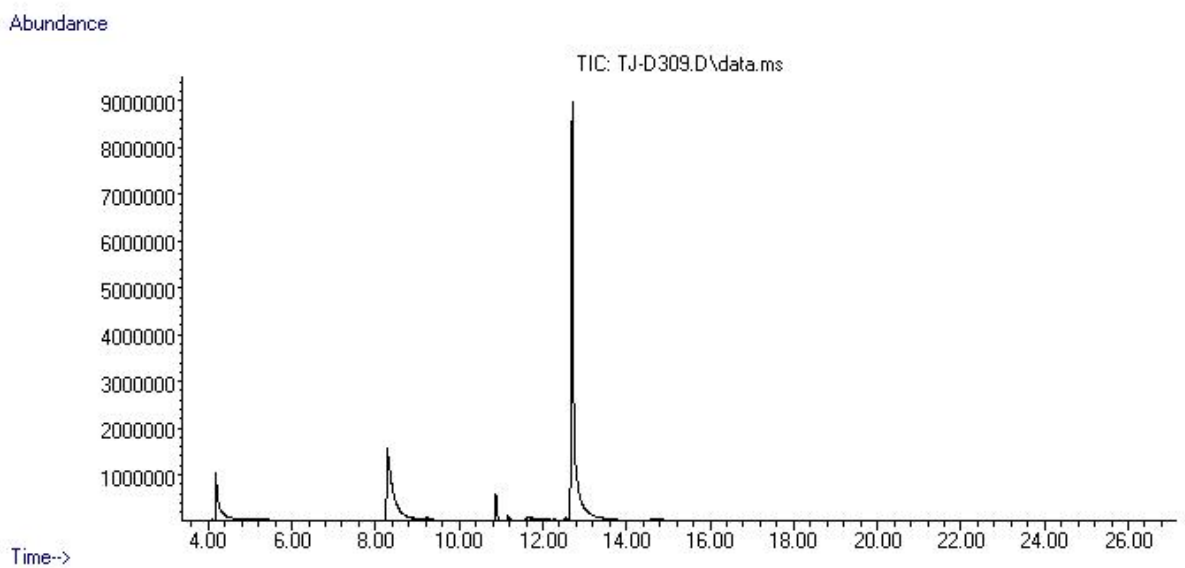
**Figura 57A.** Cromatograma típico de la mezcla final de la reacción de hidroaminación de FF a 2-Furanmetanamina, *N*-[3-(trifluorometil) fenil] catalizada con [Ni(0)]



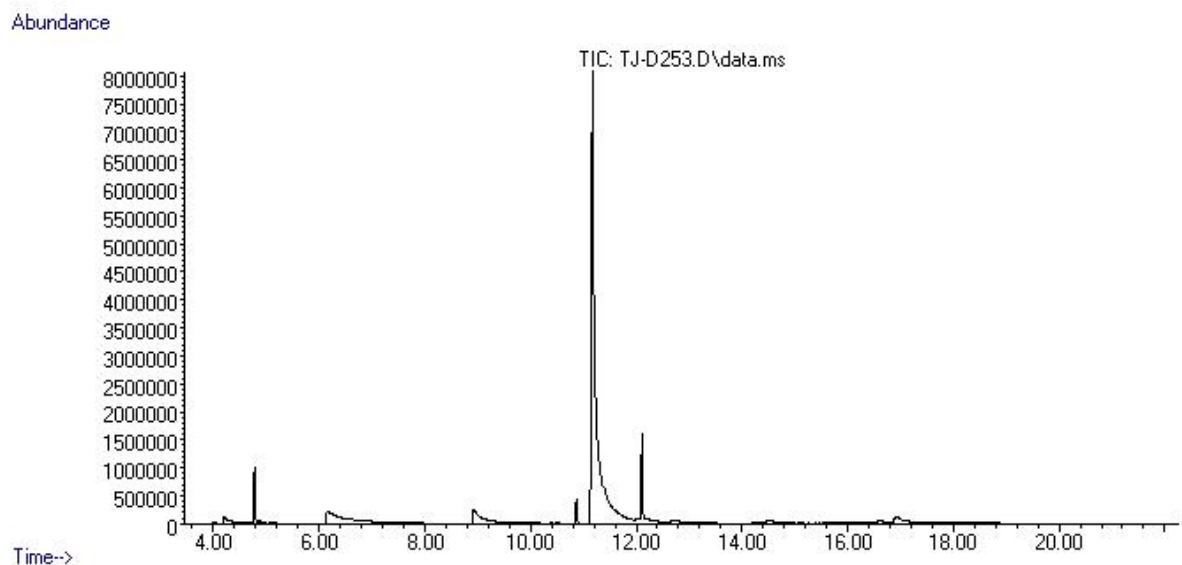
**Figura 58A.** Cromatograma típico de la mezcla final de la reacción de hidroaminación de FF a 2-Furanmetanamina, *N*-[3-(trifluorometil) fenil] catalizada con [Ni(II)]



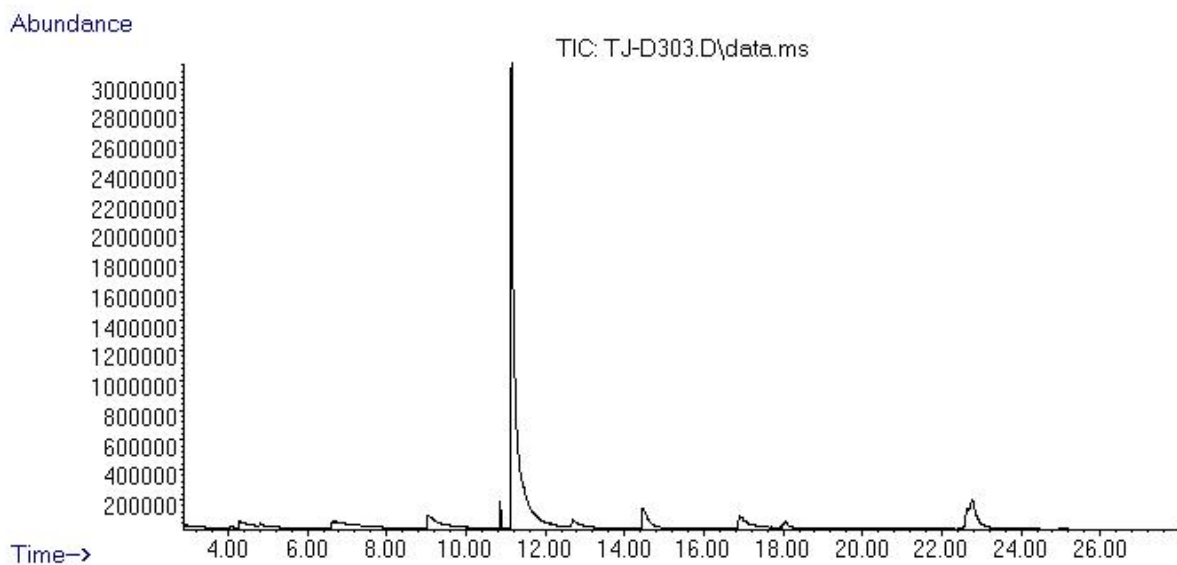
**Figura 59A.** Cromatograma típico de la mezcla final de la reacción de hidroaminación de FF a 2-Furanmetanamina, *N*-(3-chlorofenil) catalizada con [Ni(0)]



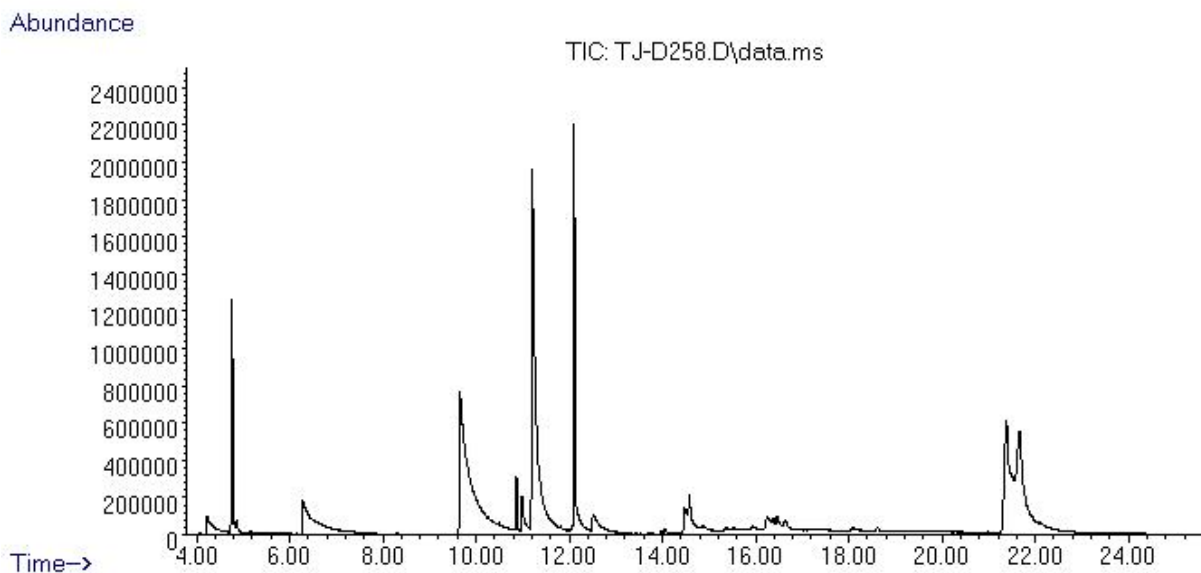
**Figura 60A.** Cromatograma típico de la mezcla final de la reacción de hidroaminación de FF a 2-Furanmetanamina, *N*-(3-chlorofenil) catalizada con [Ni(II)]



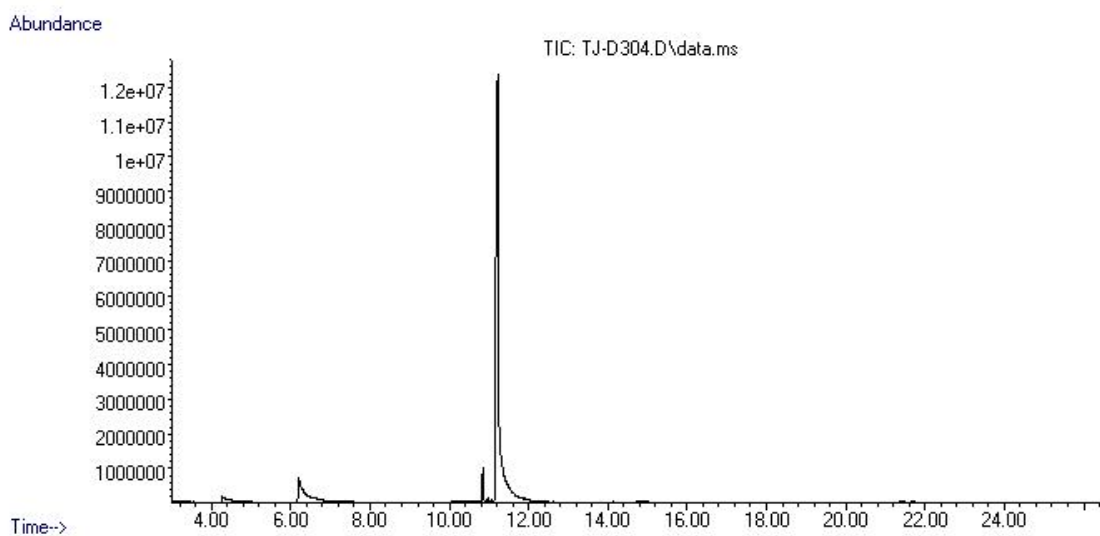
**Figura 61A.** Cromatograma típico de la mezcla final de la reacción de hidroaminación de FF a 2-Piridinamina, *N*-(2-furanilmetil) catalizada con [Ni(0)]



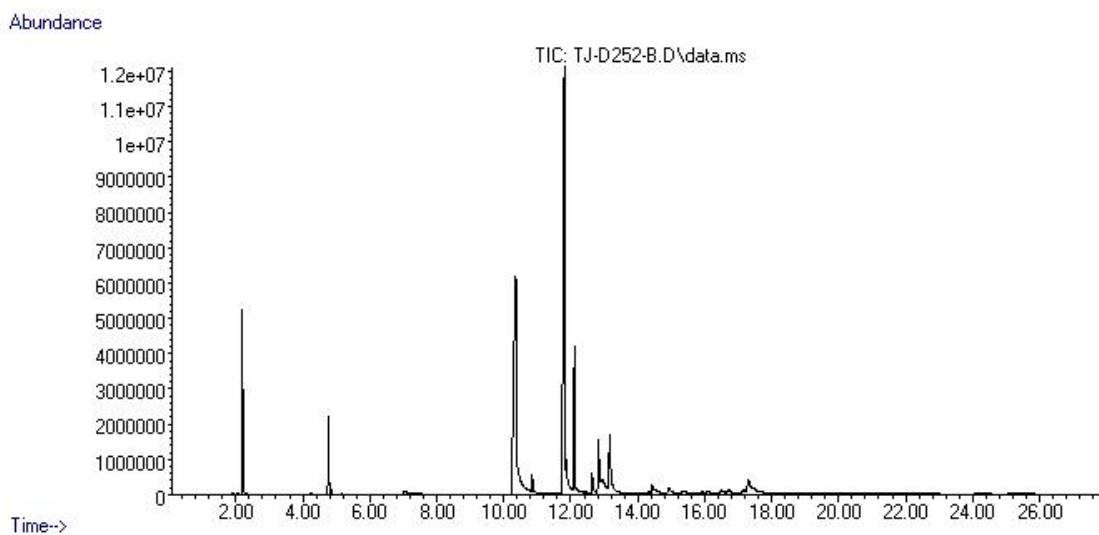
**Figura 62A.** Cromatograma típico de la mezcla final de la reacción de hidroaminación de FF a 2-Piridinamina, *N*-(2-furanilmetil) catalizada con [Ni(II)]



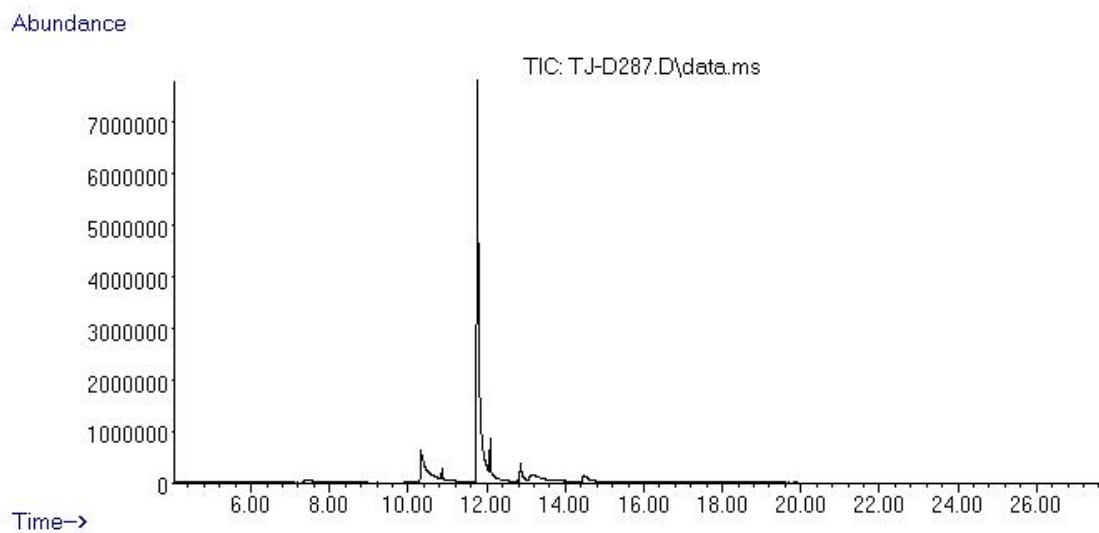
**Figura 63A.** Cromatograma típico de la mezcla final de la reacción de hidroaminación de FF a 2-Furanmetanamina, *N*-(3-fluorofenil) catalizada con [Ni(0)]



**Figura 64A.** Cromatograma típico de la mezcla final de la reacción de hidroaminación de FF a 2-Furanmetanamina, *N*-(3-fluorofenil) catalizada con [Ni(II)]

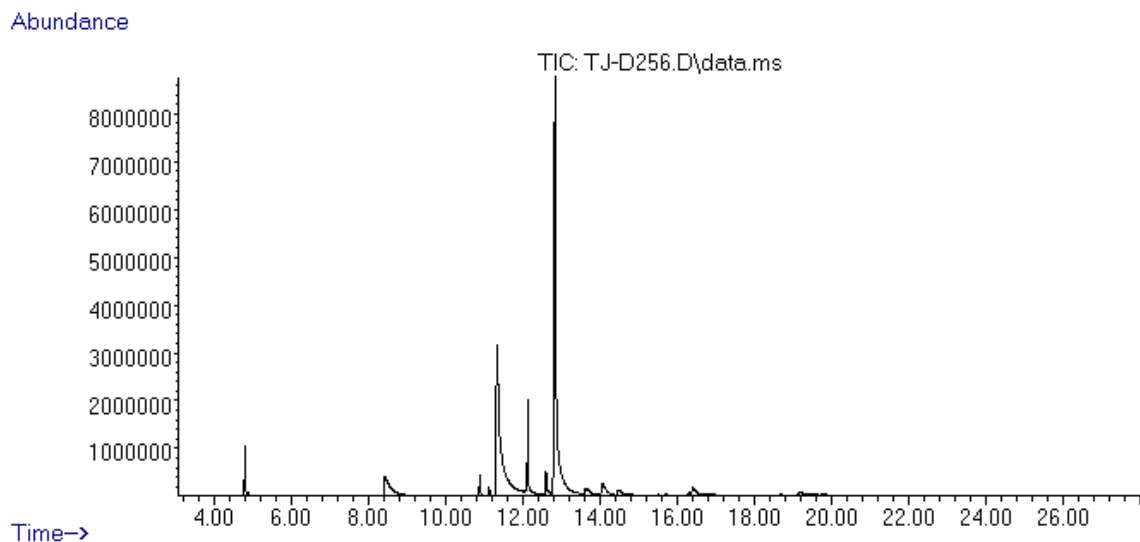


**Figura 65A.** Cromatograma típico de la mezcla final de la reacción de hidroaminación de FF a 2-Furanmetanamina, *N*-(3-metilfenil) catalizada con [Ni(0)]

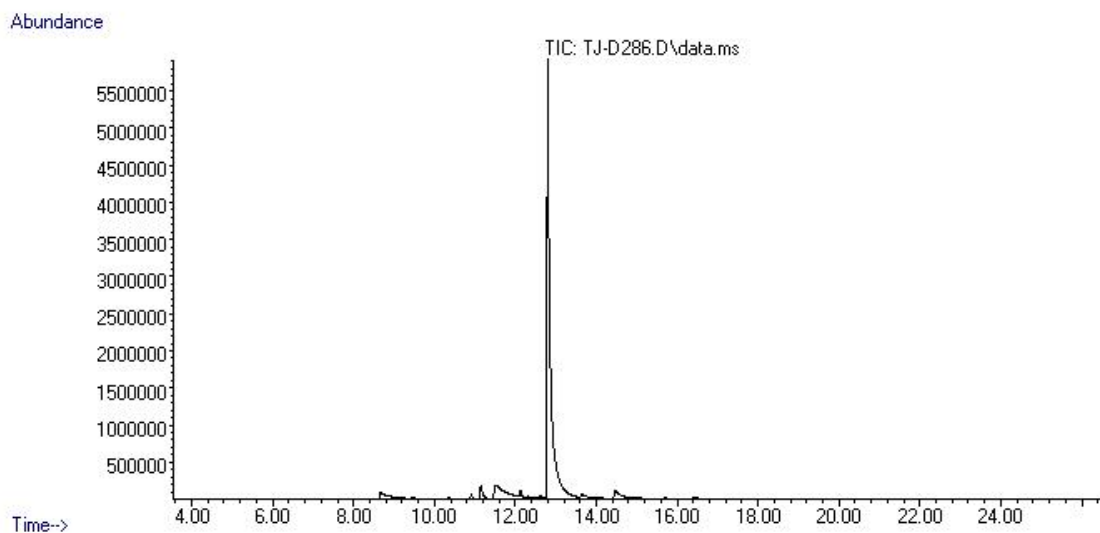


**Figura 66A.** Cromatograma típico de la mezcla final de la reacción de hidroaminación de FF a 2-Furanmetanamina, *N*-(3-metilfenil) catalizada con [Ni(II)]

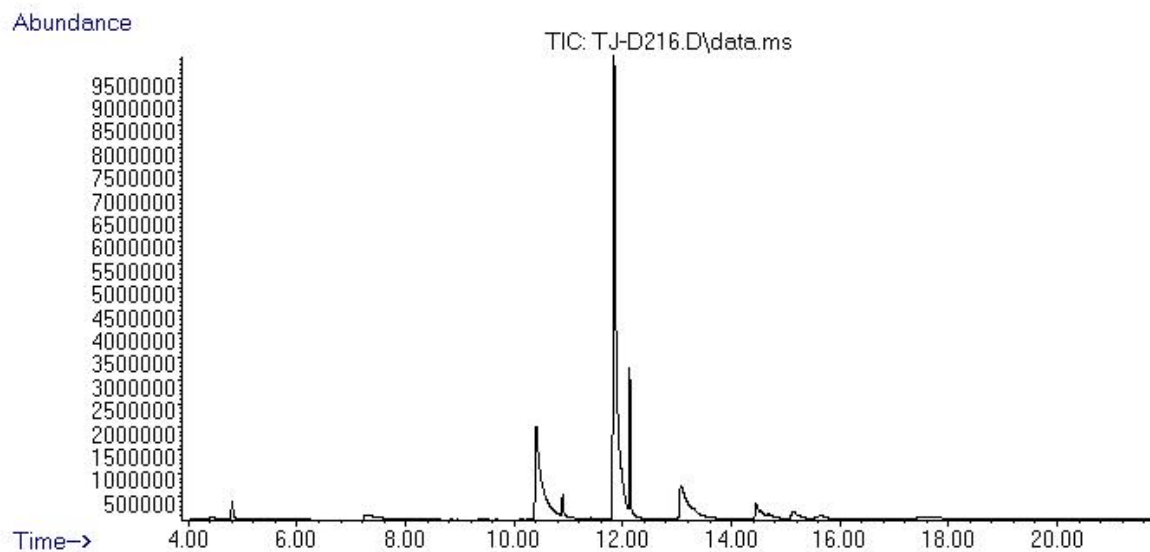




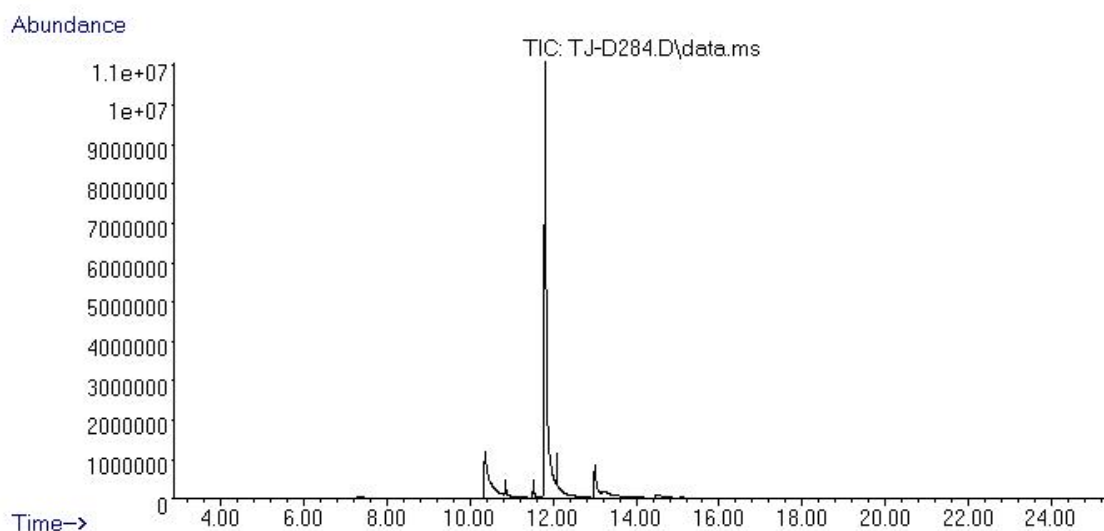
**Figura 67A.** Cromatograma típico de la mezcla final de la reacción de hidroaminación de FF a Bencenamina, 4-cloro-*N*-(2-furanilmetilen) catalizada con [Ni(0)]



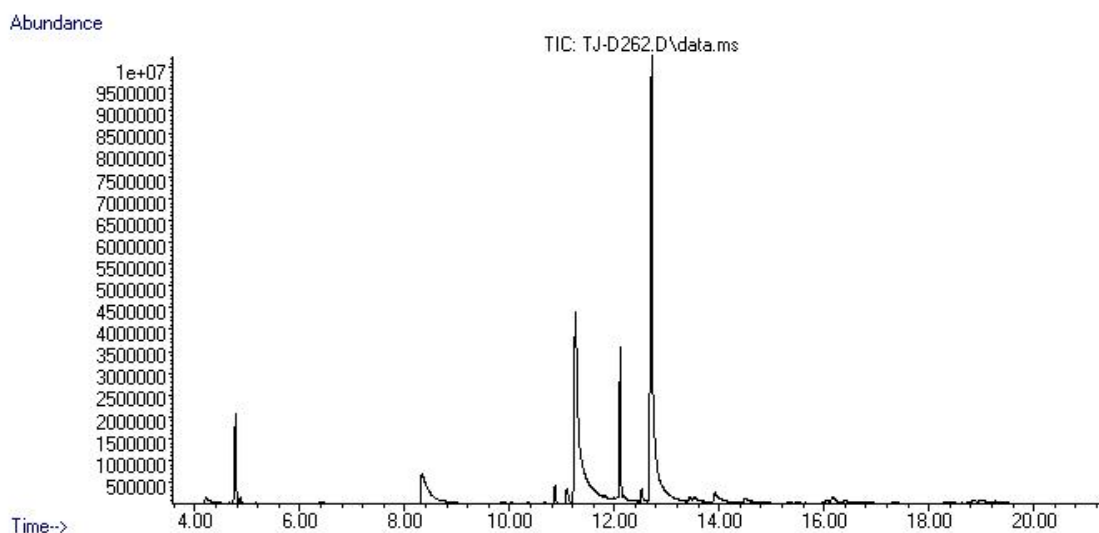
**Figura 68A.** Cromatograma típico de la mezcla final de la reacción de hidroaminación de FF a Bencenamina, 4-cloro-*N*-(2-furanilmetilen) catalizada con [Ni(II)]



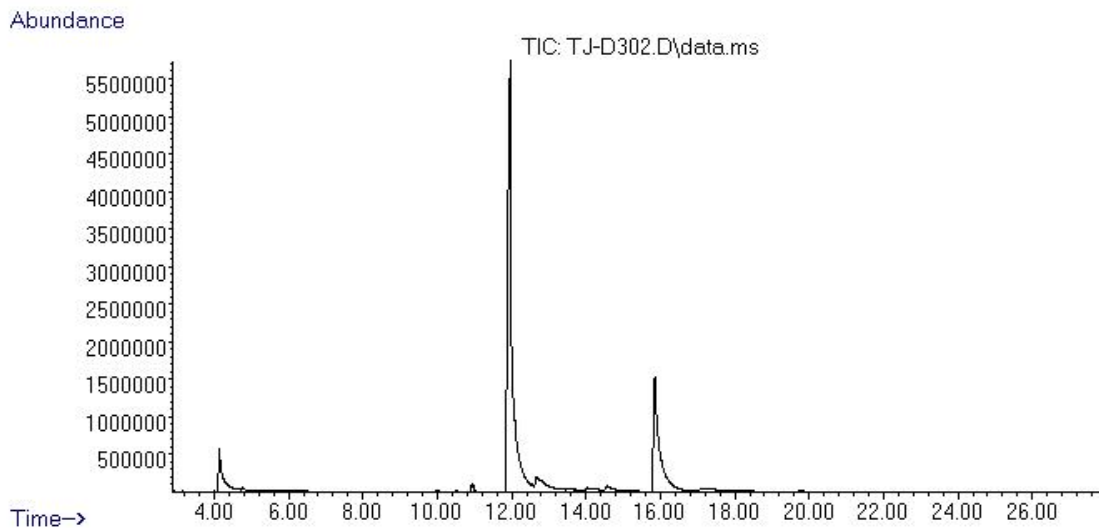
**Figura 69A.** Cromatograma típico de la mezcla final de la reacción de hidroaminación de FF a 2-Furanmetanamina, *N*-(4-metilfenil) catalizada con [Ni(0)]



**Figura 70A.** Cromatograma típico de la mezcla final de la reacción de hidroaminación de FF a 2-Furanmetanamina, *N*-(4-metilfenil) catalizada con [Ni(II)]



**Figura 71A.** Cromatograma típico de la mezcla final de la reacción de hidroaminación de FF a *N*-(furan-2-ilmetil)-4-nitroanilina, catalizada con [Ni(0)]



**Figura 72A.** Cromatograma típico de la mezcla final de la reacción de hidroaminación de FF a *N*-(furan-2-ilmetil)-4-nitroanilina, catalizada con [Ni(II)]

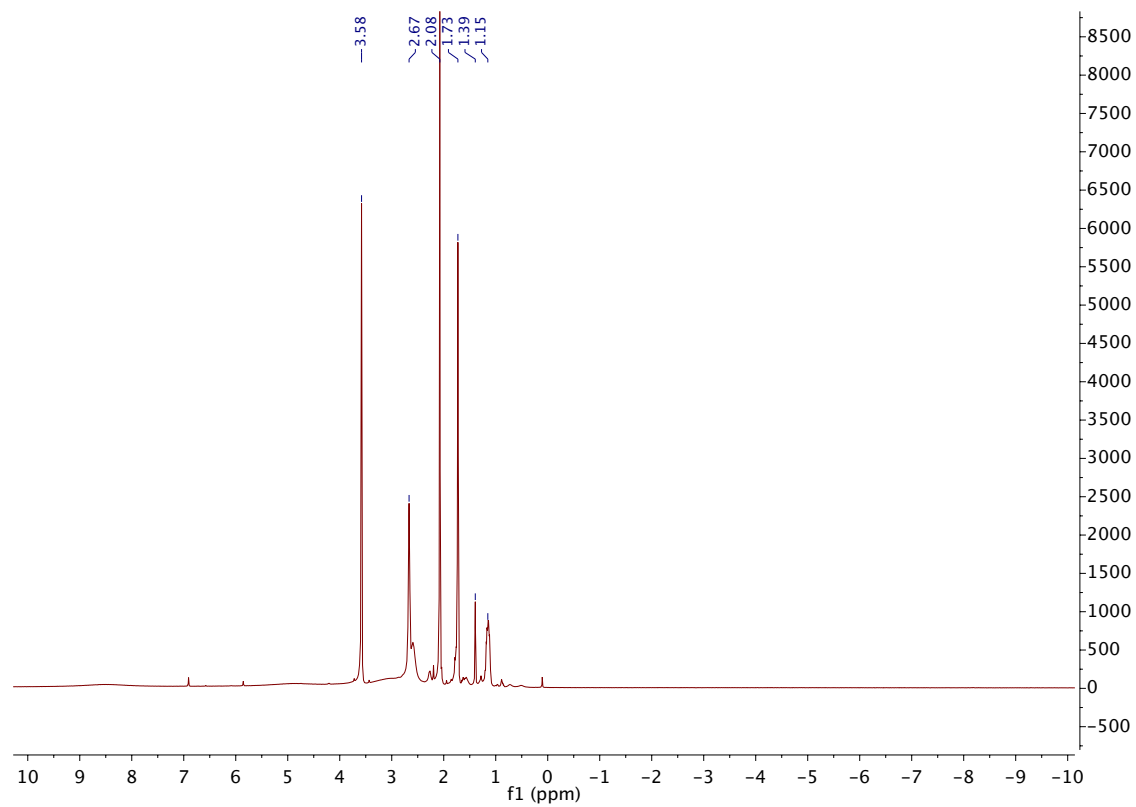


Figura 73A. RMN <sup>1</sup>H de [dippeFe(CO)<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>]

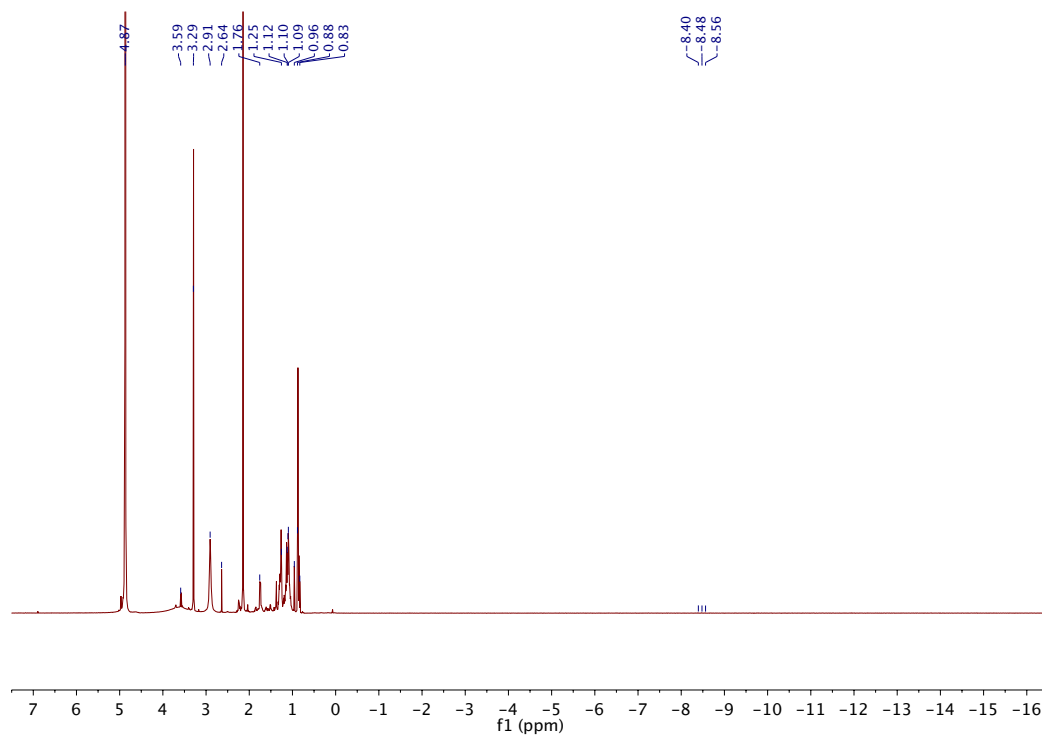


Figura 74A. RMN  $^1\text{H}$  de [dippeFe(CO) $_2$ HBr]

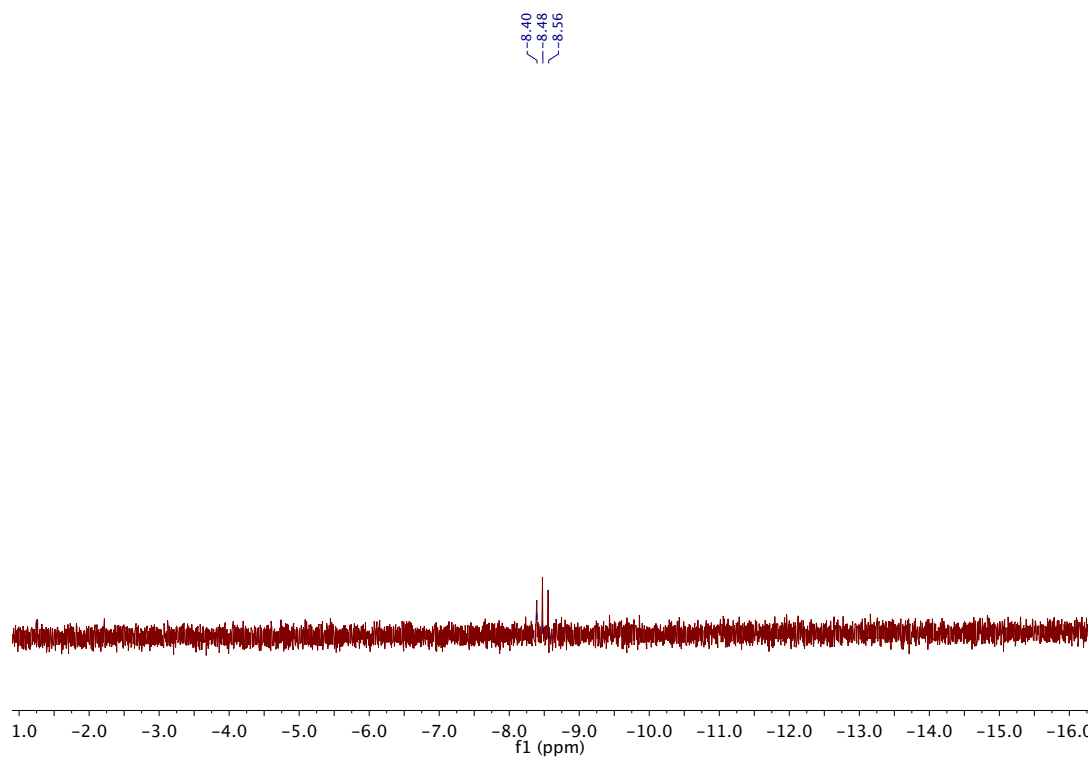


Figura 75A. RMN  $^1\text{H}$  de [dippeFe(CO) $_2$ HBr]

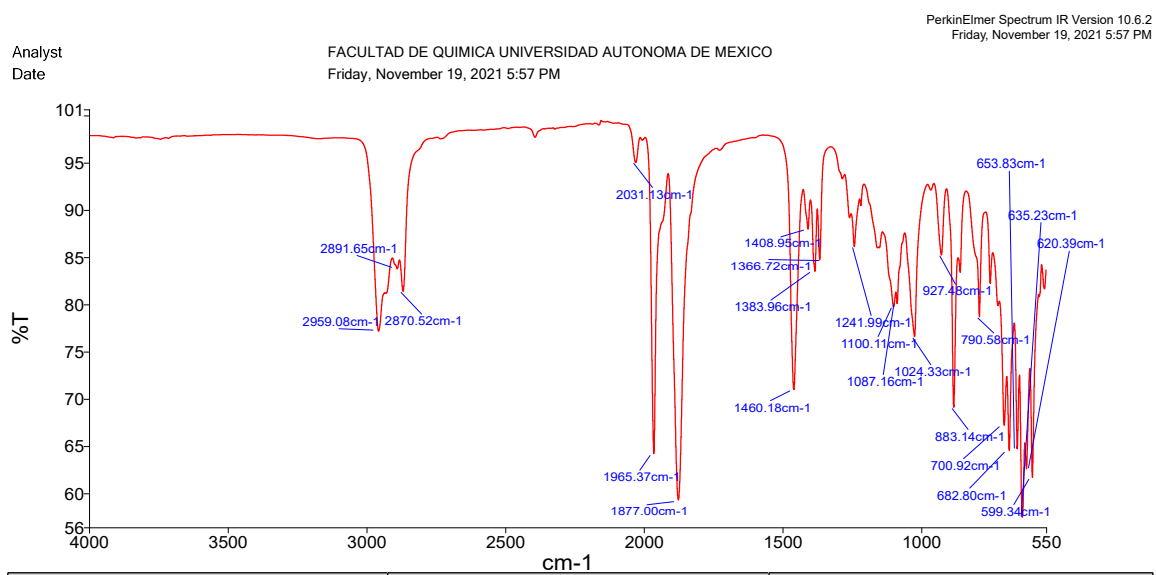


Figura 76A. Espectro de FTIR (ATR) de [dippeFe(CO)<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>].

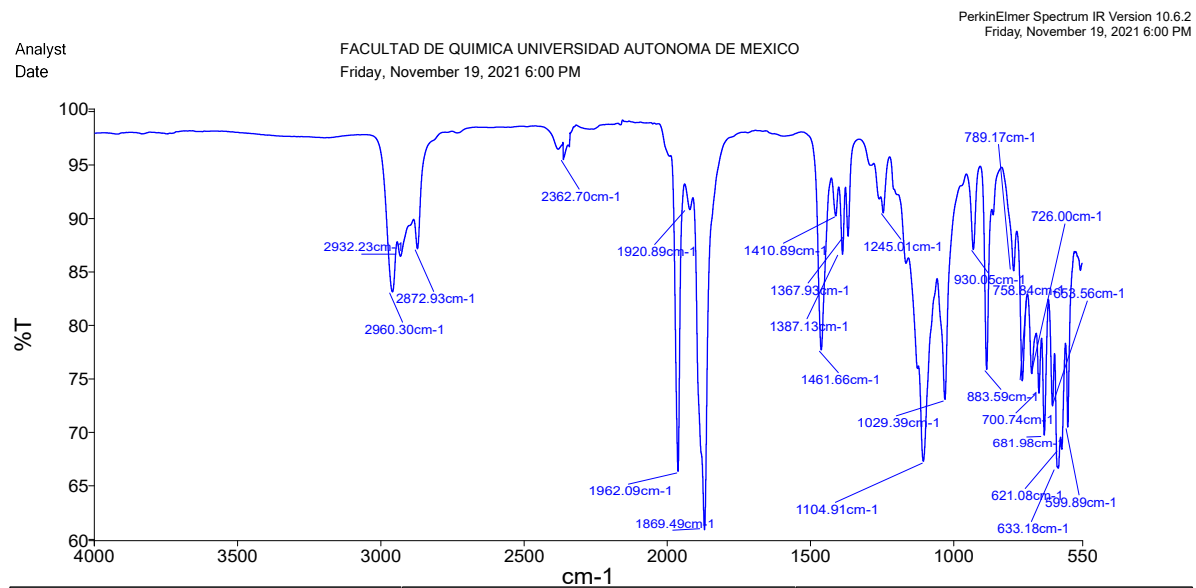
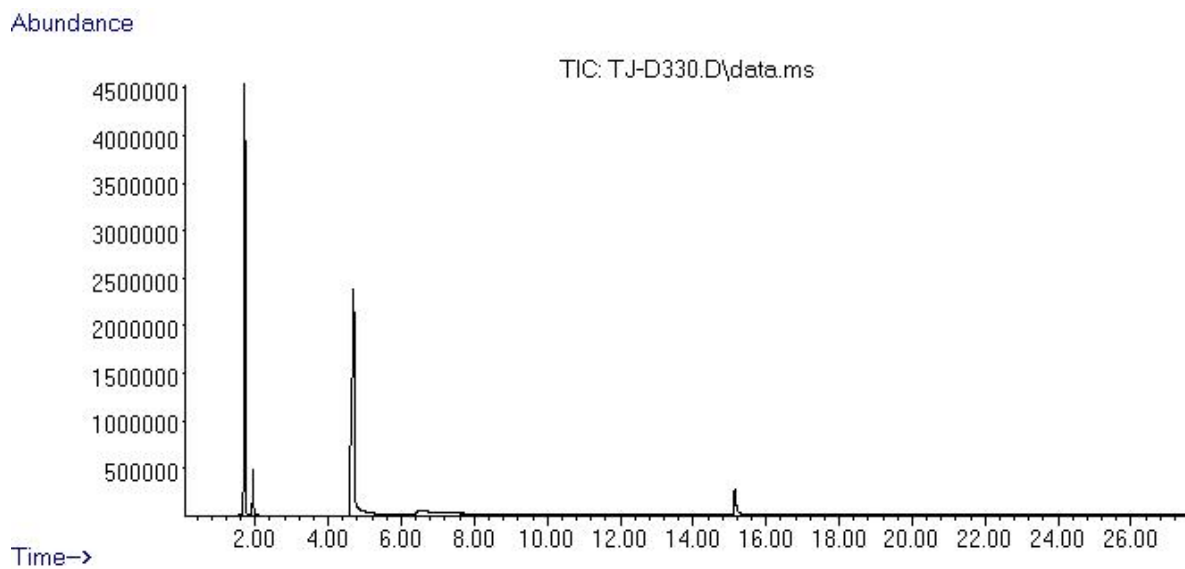


Figura 77A. Espectro de FTIR (ATR) de [dippeFe(CO)<sub>2</sub>HBr].



**Figura 78A.** Cromatograma típico de la mezcla final de la reacción de hidrogenación de LVA a GVL.

## ANEXO III

Publicaciones derivadas del trabajo doctoral.

Artículos publicados en revistas arbitradas

1. Jurado-Vázquez, T.; Arevalo, A.; García, J. J. Transfer Hydrogenation of Levulinic Acid to  $\gamma$ -Valerolactone and Pyrrolidones Using a Homogeneous Nickel Catalyst, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2021**, 5, 445–450.
2. Jurado-Vázquez, T.; Arevalo, A.; García, J. J. Furfural and 5-(hydroxymethyl)furfural valorization using homogeneous Ni(0) and Ni(II) catalysts by transfer hydrogenation, *J. Organomet. Chem.* **2022**, 957, 122162-122169.





# Transfer Hydrogenation of Levulinic Acid to $\gamma$ -Valerolactone and Pyrrolidones Using a Homogeneous Nickel Catalyst

Tamara Jurado-Vázquez,<sup>[a]</sup> Alma Arévalo,<sup>[a]</sup> and Juventino J. García\*<sup>[a]</sup>

We report a well-defined homogeneous nickel-based catalyst using the complex [dippeNi(COD)] (dippe = 1,2-bis(diisopropyl phosphino)ethane) as a catalytic precursor with high activity in the hydrogenation of levulinic acid (LVA) to yield  $\gamma$ -valerolactone (GVL) under relatively mild conditions (4 h, 120 °C); formic acid (FA) is the transfer hydrogenation agent in a dehydrogenation-hydrogenation process. Under optimized conditions, GVL

was obtained with excellent yield (>99%) and selectivity (>99%). The Ni-catalyst was assessed in the LVA hydrogenation with a variety of primary amines using an excess of FA (4 eq) as hydrogen donor at 15 h and 170 °C to produce 2-pyrrolydones with excellent yield (>99%) and fair to good selectivity (from 68 to 92%).

## Introduction

Renewable carbon sources such as lignocellulosic biomass (wood, grass, and agricultural waste) are urgently needed. Lignocellulose is one of the most abundant and inexpensive carbon sources.<sup>[1]</sup> Levulinic acid (LVA) is an important biomass derivative, and the United States Department of Energy (USDOE) has included LVA on the list of the 12 most relevant platform molecules for future research endeavours since 2004.<sup>[2]</sup> Levulinic acid can be transformed to a range of higher-value molecules such as  $\gamma$ -valerolactone (GVL) and pyrrolidones like alkyl-5-methyl-2-pyrrolidones.<sup>[3]</sup> The conversion from LVA to GVL is particularly relevant in several venues like bio-based solvents, fuels, and as a food additive.<sup>[4]</sup> Pyrrolidones are produced from LVA by a reductive amination and are used as industrial solvents, surfactants, and intermediates in the synthesis of functional compounds such as printing ink and fibre dyes.<sup>[5]</sup> Both processes involve hydrogenation, and in this context, formic acid (FA) is one of the most promising hydrogen sources.

FA is also a biomass product obtained from lignocellulose; both FA and LVA are produced in equal proportions from hemicellulose acid catalysis.<sup>[1b,6]</sup> FA is an ideal hydrogen donor in LVA reduction. In the recent years, FA has become an important and safe H<sub>2</sub> source that has been widely explored<sup>[7]</sup> mainly via the use of noble metals like Au, Pd or Ir as catalysts.<sup>[8]</sup>

Due to the relevance of biomass derivatives, the development of inexpensive and efficient catalytic protocols are needed in this field, and the development of catalysts based on

transition metals has been widely explored using noble metals;<sup>[3b]</sup> however, catalysts based on first row-transition metals are much less explored.

For instance, the LVA hydrogenation to GVL has been studied via heterogeneous nickel-based catalysts,<sup>[3a,9]</sup> but only four report transfer hydrogenation protocols.<sup>[10]</sup> In these reports, the hydrogenation of LVA to GVL was performed under high temperatures (above 170 °C) and a large excess of hydrogen transfer agent. Closely-related homogeneous nickel-based catalysts were used for the hydrogenation of ketones.<sup>[11,12]</sup> While this manuscript was written, a report using [Ni(OAc)<sub>2</sub>] as catalytic precursor for the transformation of LVA to GVL was disclosed, along with chelating phosphines and hydrogen at high pressure (15 atm); however, the homogeneous nature of such catalytic mixture was not established.<sup>[13]</sup> In 2016, our group reported the use of a nickel complex [(dcype)Ni(COD)] as a catalytic precursor for the transfer hydrogenation of ketones employing ethanol as a hydrogen donor with excellent yields.<sup>[12]</sup>

The conversion of LVA to 2-pyrrolidones has been even less explored using Ni as a catalyst: There are only a few related reports.<sup>[14]</sup> In 2017, Qin et al. reported the use of nickel catalysts supported on carbon nanotubes with excellent yield and selectivity using a high pressure of hydrogen (30 Bar).<sup>[14a]</sup> In 2018, Lawrence and colleagues reported the synthesis of 2-pyrrolidone from LVA using FA as a reducing agent and Ni-Raney as a catalyst with high temperatures and very good conversion.<sup>[14b]</sup> More recently, Jagadees and colleagues reported the use of heterogeneous nickel-based catalysis in ketone amination and hydrogenation in 2020 with excellent yield.<sup>[15]</sup>

Here, we describe the first study of LVA hydrogenation using a well-defined Ni homogeneous catalyst with excellent yields and selectivity using FA as a transfer hydrogen agent. GVL was produced using relatively mild reaction conditions with excellent yields and selectivity. We further studied LVA hydrogenation with primary amines and FA to obtain 2-pyrrolydones.

[a] T. Jurado-Vázquez, Dr. A. Arévalo, Prof. Dr. J. J. García  
Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México,  
Mexico City, 04510, Mexico  
E-mail: juvent@unam.mx  
<https://quimica.unam.mx/perfil/juventino-garcia-alejandre/>

Supporting information for this article is available on the WWW under  
<https://doi.org/10.1002/ejic.202001063>

Part of the "Inorganic Chemistry in Latin America" Special Collection.

## Results and Discussion

### Catalytic transfer hydrogenation of LVA with nickel compounds

The catalytic hydrogenation of LVA was evaluated using  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$  as a catalytic precursor and dippe as ancillary ligand to form  $[\text{dippeNi}(\text{COD})]$  *in situ*. The initial experimental setup included the use of a variety of solvents (Table S1). When water was tested as a solvent, the conversion of LVA to GVL decreased from >99% to 20% probably due to the low solubility of both  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$  and  $[\text{dippeNi}(\text{COD})]$ . The addition of a small amount of THF facilitated the solubility of the reaction mixture. The importance of the use of dippe as an ancillary ligand was tested by doing the reaction in the absence of dippe (Table S2, Entry 2). In this experiment, no conversion from LVA to GVL was observed. The reaction conditions (time and temperature) and the hydrogen transfer agent (formic acid) were optimized (see Table 1). Thus, the optimized reaction conditions, GVL could be obtained with an excellent yield, performing the reaction at 120 °C for 4 h, using a mixture of  $\text{H}_2\text{O}:\text{THF}$  (5:1) as a solvent, 4 mol% of  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$ , and 8 mol% of dippe. It is not necessary to use an excess of hydrogen transfer agent FA. This reaction occurred homogeneously as confirmed by a Hg(0) drop test (Table 1 entry 11) without any loss of activity.

To study further the catalytic process,  $[\text{dippeNi}(\text{COD})]$  was prepared as previously reported<sup>[12,16]</sup> and was used with a catalytic precursor (Table 1, entry 12) giving the same catalytic activity.

### Catalytic synthesis of 2-Pyrrolidone

As previously mentioned, relevant LVA derivatives are the 2-pyrrolidones formed by a levulinic acid and primary amine condensation to produce a 2-pyrroline (2p) or an imine

followed by their hydrogenation to yield the corresponding 2-pyrrolidone.

Thus,  $[\text{dippeNi}(\text{COD})]$  was tested as a catalytic precursor in the levulinic acid conversion to 2-pyrrolidone using benzylamine as model substrate. Based on LVA hydrogenation conditions, the 2-pyrrolidone synthesis conditions were optimized in THF as solvent (Table 2). The best conversion to 2-pyrrolidinone-1-benzyl-5-methyl (3p) was obtained at 170 °C at 15 hours with an excellent yield (Table 2, entry 10).

A competitive reaction between GVL and product 3p was observed during the catalytic process optimization (Scheme S1). To reduce this competition, the water generated in the catalytic process was trapped using molecular sieves (Table 2, entries 9 and 10); the conversion to product 3p increased from 74 to 83%. A mercury drop test was performed (Table 2, entry 13) confirming that the reaction to obtain 2-pyrrolidones occurs via homogeneous catalysis.

Of note, in the production of 2-pyrrolidone, the order of addition for reagents is important because the formic acid reacts with benzylamine, and the conversion of the product 3p decreases with formamide-N-(phenylmethyl) produced. To prevent the formation of this formamide, LVA and benzylamine were mixed first with the molecular sieves and stirring to obtain 2p. After 5 minutes, the mixture of  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$  and dippe was added followed by formic acid.

Due to the industrial relevance of 2-pyrrolidones, a scope using different primary amines was carried out under the above-described optimized reaction conditions (Tables S3–S7). Some selected data to yield product 3p are presented in Table 3. The 2-pyrrolidone yields are good (68 to 92%); selectivity was also good. The best conversion was obtained using cyclohexylamine, and the lowest conversion was with butylamine.

### Mechanistic insights

It has been reported that nickel complexes containing the fragment “(dippe)Ni” in the presence of ketones form stable  $[(\text{dippe})\text{Ni}(\eta^2\text{-O,C-ketone})]$  compounds.<sup>[12,17]</sup> Thus, a stoichiometric reaction between  $[\text{dippeNi}(\text{COD})]$  and LVA was made and monitored by  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  and  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy (Scheme S2 and Scheme S3) with the aim of identifying intermediates. Two doublets in the  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR at  $\delta$  65.03 and 64.46 ppm ( $^2J_{\text{P-P}} = 75$  Hz) are characteristic for Ni(0) compounds and were assigned to  $[(\text{dippe})\text{Ni}(\eta^2\text{-O,C-LVA})]$  as labelled as [2] in Scheme 1, making this step a strong difference of the mechanistic proposal and DFT calculations recently reported,<sup>[13]</sup> where the addition of the carboxylic acid was postulated.

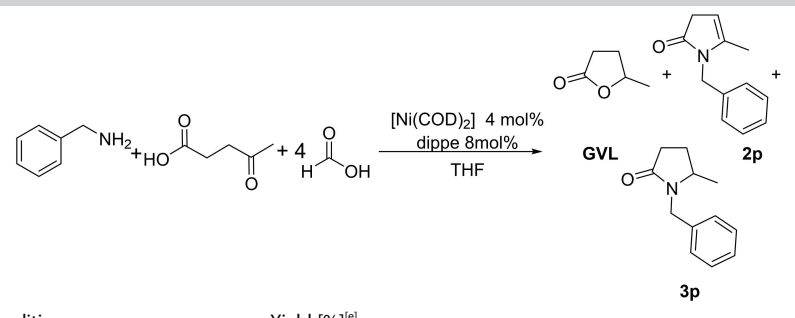
Furthermore, the interaction between formic acid and  $[\text{dippeNi}(\text{COD})]$  was also studied, and this reaction was monitored by GC-MS (Scheme S4) and  $^1\text{H}$  NMR (Scheme S5). As expected, formic acid dehydrogenates in the presence of the nickel catalyst to generate  $\text{H}_2$  and carbon dioxide. Thus, LVA hydrogenation to GVL is the same with a  $\text{H}_2$  atmosphere or FA (Table 1 entry 10). Therefore, a dehydrogenation-hydrogenation mechanism is proposed (Scheme 1).

**Table 1.** Optimization of reaction conditions.

Entry	FA [eq]	Conditions Time [h]	Temp. [°C]	Yield [%] <sup>[d]</sup>	
				GVL	Total
1	4	10	140	>99	>99
2	4	10	120	>99	>99
3	4	10	100	26	26
4	4	8	120	>99	>99
5	4	6	120	>99	>99
6	4	4	120	>99	>99
7	4	2	120	50	50
8	2	4	120	>99	>99
9	1	4	120	>99	>99
10 <sup>[a]</sup>	–	4	120	>99	>99
11 <sup>[b]</sup>	1	4	120	>99	>99
12 <sup>[c]</sup>	1	4	120	>99	>99

[a] Without HCOOH, using  $\text{H}_2$  as a reductant agent. [b] Homogeneous test (Hg(0) drop). [c] Using  $[\text{dippeNi}(\text{COD})]$  as catalytic precursor. [d] All yields were determined by GC-MS, using GVL as an internal standard.

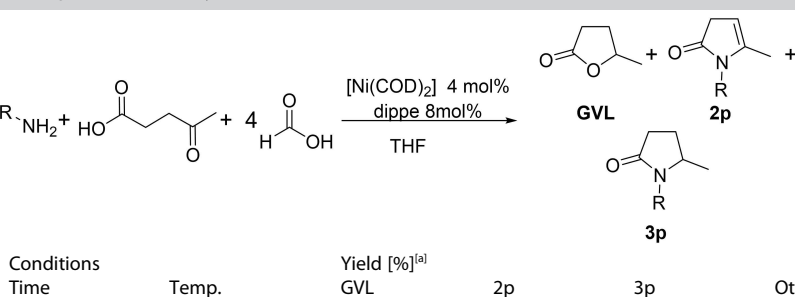
**Table 2.** Synthesis of 2-pyrrolidones and optimization of the reaction conditions.

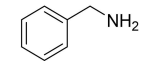
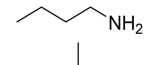
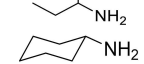
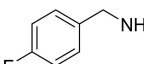

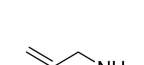




Entry	Conditions T [°C]/t [h]	Yield [%] <sup>[e]</sup>			Total
		GVL	2p	3p	
1	140/8	77	2	20	99
2	140/10	21	n.d.	78	99
3	140/13	11	18	70	99
4	140/15	1	25	73	99
5	130/13	4	24	71	99
6	130/15	1	38	60	99
7	150/15	22	14	63	99
8	160/15	21	17	61	99
9	170/15	21	4	74	99
10 <sup>[a]</sup>	170/15	6	10	83	99
11 <sup>[a]</sup>	170/17	31	1	67	99
12 <sup>[a,b]</sup>	170/15	8	53	38	99
13 <sup>[a,c]</sup>	170/15	2	7	90	99
14 <sup>[a,d]</sup>	170/15	35	46	18	99

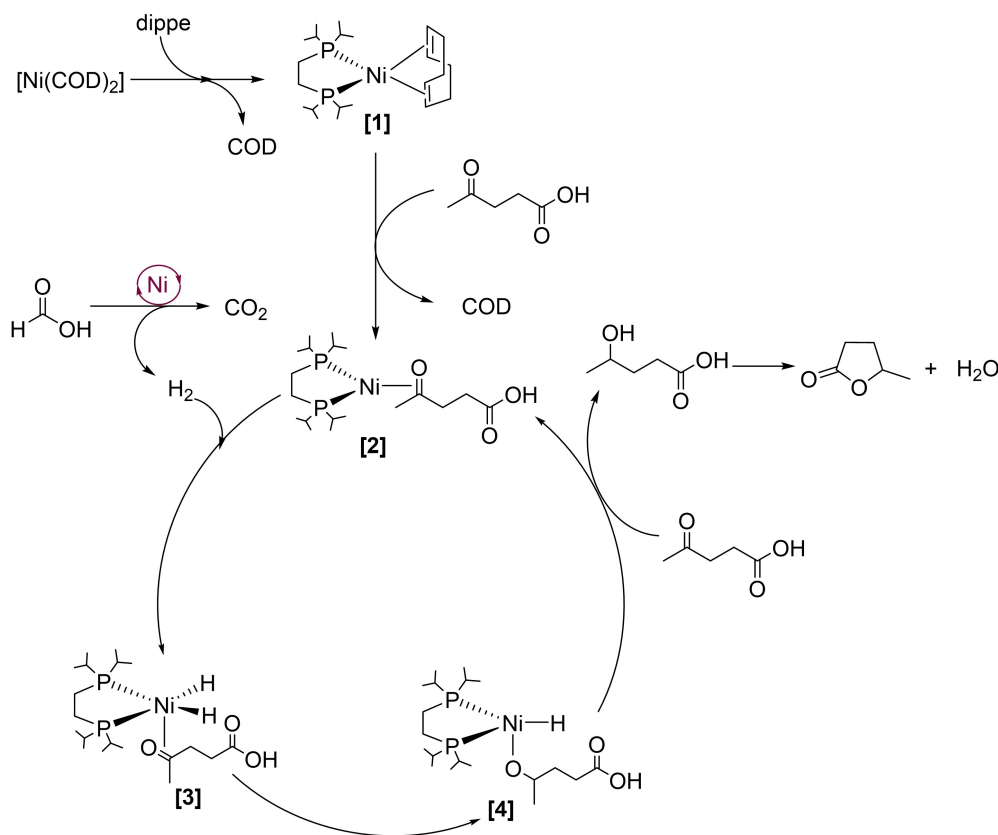
[a] Using molecular sieve 4 Å. [b] 2eq of FA. [c] Drop Hg(0) test. [d] Test with [Ni(COD)<sub>2</sub>] 2 mol% and dippe 4 mol%. [e] All yields were determined by GC-MS, using GVL as internal standard.

**Table 3.** Scope of 2-pyrrolidones using different primary amines.



Amine	Conditions		Yield [%] <sup>[a]</sup> GVL	2p	3p	Other	Total
	Time [h]	Temp. [°C]					
	15	170	7	10	83	n.d.	> 99
	15	150	19	12	68	n.d.	99
	15	170	14	6	80	n.d.	> 99
	16	170	6	1	92	1	> 99
	16	170	2	26	72	n.d.	> 99
	15	170	6	2	75	 12  3	98

[a] All yields were determined by GC-MS, using GVL as internal standard.



Scheme 1. Mechanistic proposal for LVA hydrogenation catalyzed by nickel.

In the reaction sequence in Scheme 1, the catalytic active species [dippeNi(COD)] [1] is obtained first by mixing dippe and  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$  with a small amount of THF before adding them to the reaction mixture. We then propose the formation of [2] by a side-on LVA coordination via the ketone moiety. The next step is the oxidative addition of  $\text{H}_2$ , which is generated from FA to yield [3]. A hydride addition to obtain [4] is proposed and finally there is a reductive elimination to release 4-hydroxypentanoic acid. This is further condensed to obtain  $\gamma$ -valerolactone and water.

## Conclusions

This report shows that levulinic acid transfer hydrogenation was carried out satisfactorily using a well-defined catalytic precursor [dippeNi(COD)]; formic acid was a transfer hydrogen agent. This process is selective to  $\gamma$ -valerolactone and offers a very good yield (>99%) using relatively mild reaction conditions (4 h, 120 °C). The reaction monitoring was with  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR and detected an important catalytic intermediate [(dippe)Ni( $\eta^2$ -O, C-LVA)]. Additionally, the same catalytic precursor allowed the production of 2-pyrrolidones from LVA and primary amines in good yields and very good selectivity.

## Experimental Section

### General considerations

Unless otherwise stated, all processes were performed using standard Schlenk techniques in an inter-gas/vacuum double manifold or under argon atmosphere (Praxair 99.998); this used a MBraun Unilab Pro SP glovebox (<1 ppm  $\text{H}_2\text{O}$  and  $\text{O}_2$ ). All liquid reagents were purchased as reagent grade and degassed before use. Regular THF (J.T. Baker) was dried and degassed in a MB-SPS-800. Water was distilled, deionized, and degassed under an argon flow before use. Levulinic acid (98% purity), formic acid (reagent grade  $\geq 95\%$ ), benzylamine (99% purity), n-butylamine (98% purity), sec-butylamine (98% purity), cyclohexylamine (98% purity), 4-fluorobenzylamine (97% purity), and 2-propen-1-amine (98% purity) were purchased from Sigma-Aldrich; deoxygenated  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$  (98%) was from Strem Chemicals Inc. Ultrahigh-purity hydrogen (5.0, Praxair) was used. Deuterated solvents for NMR experiments were purchased from Cambridge Isotope Laboratories and were stored under 4 Å molecule sieves for 24 h before use. NMR spectra were recorded at room temperature on the following spectrometers: Varian V NMRS 400 MHz and JEOL 600 MHz. All reagents for the catalytic reactions were loaded in the indicated glove box. The GC-MS determinations were made using an Agilent5975C system equipped with a 30-m DB-5MS capillary column (0.25 mm i.d.; 0.25 mm).

### Optimization of reaction conditions to obtain $\gamma$ -valerolactone

The reactions were performed using a 50 mL-Schlenk flask equipped with a Rotaflo valve and a magnetic stirring bar. This step

used  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$  (3.8 mg, 0.0138 mmol), dippe (7.2 mg, 0.0276 mmol), LVA (40 mg, 0.344 mmol), FA (66.8 mg, 1.380 mmol), THF (3 mL), or a mix  $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$  (2.5/0.5 mL). The  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$  and dippe were mixed using THF first independently; LVA and FA were solubilized with  $\text{H}_2\text{O}$  or THF and added to the Schlenk flask with stirring. A mixture of  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$  and dippe were added. The reaction mixture was heated at different temperatures in a silicon oil bath for different periods of time. This reaction was assessed with different amounts of formic acid (66.8–16.7 mg, 1.380–0.344 mmol),  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$ , and ligand dippe. All reactions were analysed by GC/MS.

### Use of $\text{H}_2$ to obtain $\gamma$ -valerolactone

The reaction was performed using a 50-mL Schlenk flask equipped with a Rotaflo valve and a magnetic stirring bar. It was loaded with  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$  (3.8 mg, 0.0138 mmol), dippe (7.2 mg, 0.0276 mmol), LVA (40 mg, 0.344 mmol). All reagents were loaded in a globe box except  $\text{H}_2$ , which was added using a gas/vacuum double manifold. The mixture was heated at 120 °C in a silicon oil bath for 8 h.

### Hg drop test

This reaction was performed as described above but with the addition of 61.0 mg (0.306 mmol) of Hg (0), followed by heating at 120 °C for 8 h. The reaction mixture was filtered with Celite and analysed by GC/MS.

### Optimization of reaction conditions to obtain 2-pyrrolidinone 1-benzyl-5-methyl

The reactions were performed using a 50 mL Schlenk flask equipped with a Rotaflo valve and a magnetic stirring bar. This work used  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$  (3.8 mg, 0.0138 mmol), dippe (7.2 mg, 0.0276 mmol), LVA (40 mg, 0.344 mmol), FA (66.8 mg, 1.380 mmol), benzylamine (36.8 mg, 0.344 mmol), and THF (3 mL). First, 4 Å activated molecular sieves (500 mg) were added to the Schlenk flask, and then LVA and benzylamine were solubilized with THF, mixed, and added to the Schlenk flask and stirred for 5 min. Meanwhile,  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$  and dippe were mixed independently using THF and added to the Schlenk flask; after 5 minutes, FA was added into the reaction. The reaction mixture was heated to different temperatures in an oil bath for different periods of time. All reactions were filtered over Celite and analysed by GC/MS.

### 2-Pyrrolidone scope

These reactions were performed as described for the previous reaction using 0.344 mmol of the primary amine to evaluate. The reaction mixtures were heated at different temperatures in oil bath for different periods of time. All reactions were filtered over Celite and analysed by GC/MS.

### [dippeNi(COD)] preparation

The [dippeNi(COD)] complex was synthesized as previously reported<sup>[12]</sup> and dried for six hours to produce a brown solid. The sample was characterized by  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (242.9 MHz, THF- $d_8$ , r.t.)  $\delta = 70.15$  (s).

### Reaction of [dippeNi(COD)] and LVA monitored by NMR

This step used [dippeNi(COD)] (10 mg, 0.023 mmol) and levulinic acid (2.7 mg, 0.023 mmol) in THF- $d_8$  (1 mL). All reactants were added into a NMR tube (WILMAD with J. Young valve), and analysed by  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  and  $^1\text{H}$  NMR at r.t. The first analysis was right after mixing ( $t=0$ ) with a subsequent analysis 1 h later at room temperature. The sample was finally heated at 100 °C for 1 h. This analysis was performed using a JEOL 600 MHz NMR spectrometer.

### Formic acid conversion to $\text{CO}_2$ and $\text{H}_2$

The conversion of FA to  $\text{CO}_2$  and  $\text{H}_2$  was monitored with both GC-MS and  $^1\text{H}$ -NMR. The  $^1\text{H}$ -NMR study was performed using  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$  (1 mg, 0.0036 mmol), dippe (1.9 mg, 0.0073 mmol), and FA (33.1 mg, 0.73 mmol) in THF- $d_8$  (1 mL); all reactants were added into a NMR tube (WILMAD with J. Young valve) and monitored by  $^1\text{H}$  NMR at room temperature. The first analysis was carried out at  $t=0$ . The NMR tube was then heated at 120 °C, and the reaction mixture was analysed by  $^1\text{H}$  NMR at r. t. for 4 hours.

For GC-MS, this study was performed using a 50-mL Schlenk flask equipped with a Rotaflo valve and a magnetic stirring bar. The flask was loaded with  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$  (8 mg, 0.0288 mmol), dippe (15.2 mg, 0.0584 mmol), and FA (264.8 mg, 5.84 mmol) in THF (2 mL). The first analysis was right after mixing ( $t=0$ ). The sample was then heated at 120 °C and analysed by GC-MS every 4 hours.

### Acknowledgments

We thank CONACyT (A1-S-7657) and DGAPA-UNAM (IN-200119) for financial support. T. J.-V. also thanks CONACyT for a Ph.D. grant (696382).

### Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

**Keywords:** Homogeneous catalysis · Levulinic acid · Nickel · Transfer hydrogenation

- [1] a) Ch. Liu, H. Wang, A. M. Karim, J. Sun, Y. Wang, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 7594–7623; b) G. Gómez Millán, S. Hellsten, J. Llorca, R. Luque, H. Sixta, A. M. Balu, *ChemCatChem* **2019**, *11*, 2022–2042.
- [2] a) T. Werpy, G. Petersen, *Top value added chemicals from biomass. Vol. 1. Results of screening for potential candidates from sugars and synthesis gas*, U. S. Dep. Energy, Off. Sci. Tech. Inf. **2004**. <http://www.nrel.gov/docs/fy04osti/35523.pdf>; b) J. C. Serrano-Ruiz, R. Luque, A. Sepúlveda-Escribano, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5266–5281.
- [3] a) S. Dutta, I. K. M. Yu, D. C. W. Tsang, Y. H. Ng, Y. S. Ok, J. Sherwood, J. H. Clark, *Chem. Eng. J.* **2019**, *372*, 992–1006; b) U. Omoruyi, S. Page, J. Hallett, P. W. Miller, *ChemSusChem* **2016**, *9*, 2037–2047.
- [4] a) J. Q. Bond, D. M. Alonso, D. Wang, R. M. West, J. A. Dumesic, *Science* **2010**, *327*, 1110–1114; b) C. A. M. R. van Slagmaat, M. A. F. Delgove, J. Stouten, L. Morick, Y. van der Meer, K. V. Bernaerts, S. M. A. De Wilde-man, *Green Chem.* **2020**, *22*, 2443–2458.
- [5] A. S. Touchy, S. M. A. H. Siddiki, K. Kon, K.-I. Shimizu, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 3045–3050.
- [6] a) F. Valentini, V. Kozell, Ch. Petrucci, A. Marrocchi, Y. Gu, D. Gelman, L. Vaccaro, *Energy Environ. Sci.* **2019**, *12*, 2646–2664; b) Z. Yu, X. Lu, J. Xiong, X. Li, H. Bai, N. Ji, *ChemSusChem* **2020**, *13*, 2916–2930.
- [7] X. Liu, Sh. Li, Y. Liu, Y. Cao, *Chin. J. Catal.* **2015**, *36*, 1461–1475.

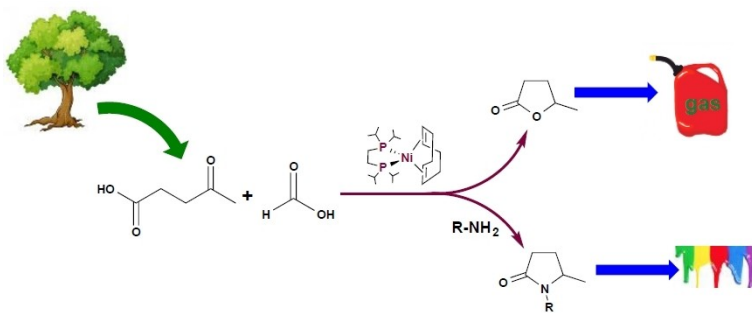
- [8] a) N. Onishi, M. Iguchi, X. Yang, R. Kanega, H. Kawanami, Q. Xu, Y. Himeda, *Adv. Energy Mater.* **2019**, *9*, 1801275; b) Z. Li, Q. Xu, *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 1449–1458.
- [9] Z. Yu, X. Lu, H. Bai, J. Xiong, W. Feng, N. Ji, *Chem. Asian J.* **2020**, *15*, 1182–1201.
- [10] a) M. Varkolu, D. R. Burri, S. R. R. Kamaraju, S. B. Jonnalagadda, W. E. van Zyl, *Chem. Eng. Technol.* **2017**, *40*, 719–726; b) A. M. Hengne, B. S. Kadu, N. S. Biradar, R. C. Chikate, C. V. Rode, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 59753–59761; c) H. Guo, Y. Hiraga, X. Qi, R. L. Smith, *J. Supercrit. Fluids* **2019**, *147*, 263–270; d) Z. Yu, f. Meng, Y. Wang, Z. Sun, Y. Liu, Ch. Shi, W. Wang, A. Wang, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2020**, *59*, 16, 7416–7425.
- [11] a) R. T. Kumah, N. Tsaulwayo, B. A. Xulu, S. O. Ojwach, *Dalton Trans.* **2019**, *48*, 13630–13640; b) S. Chakraborty, P. E. Piszal, W. W. Brennessel, W. D. Jones, *Organometallics* **2015**, *34*, 21, 5203–5206.
- [12] N. Castellanos-Blanco, A. Arévalo, J. J. García, *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 13604–13614.
- [13] B. Zada, R. Zhu, B. Wang, J. Liu, J. Deng, Y. Fu, *Green Chem.* **2020**, *22*, 3427–3432.
- [14] a) G. Gao, P. Sun, Y. Li, F. Wang, Z. Zhao, Y. Qin, F. Li, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 4927–4935; b) A. S. Amarasekara, J. M. Lawrence, *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1832–1835.
- [15] K. Murgesan, Z. Wei, V. G. Chandrashekar, H. Jiao, M. Beller, R. V. Jagadeesh, *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 4332–4339.
- [16] A. L. Clevenger, R. M. Stolley, N. D. Staudaer, N. Al, A. L. Rheingold, R. T. Vanderlinden, J. Louie, *Organometallics* **2018**, *37*, 3259–3268.
- [17] A. Flores-Gaspar, P. Pinedo-Gonzales, M. G. Crestani, M. Muñoz-Hernández, D. Morales-Morales, B. A. Warsop, W. D. Jones, J. J. García, *J. Mol. Catal. A: Chem* **2009**, *309*, 1–11.

---

Manuscript received: November 21, 2020  
Revised manuscript received: November 26, 2020  
Accepted manuscript online: November 30, 2020

## FULL PAPERS

---



*T. Jurado-Vázquez, Dr. A. Arévalo,  
Prof. Dr. J. J. García\**

1 – 7

**Transfer Hydrogenation of  
Levulinic Acid to  $\gamma$ -Valerolactone  
and Pyrrolidones Using a Homo-  
geneous Nickel Catalyst**



The first well-defined homogeneous nickel-based catalytic system for the transfer hydrogenation of levulinic acid to  $\gamma$ -valerolactone and pyrroli-

done is reported; key mechanistic insights are also documented, paving the way to sustainable processes.

---





# Furfural and 5-(hydroxymethyl)furfural valorization using homogeneous Ni(0) and Ni(II) catalysts by transfer hydrogenation

Tamara Jurado-Vázquez, Alma Arévalo, Juventino J. García\*

Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico City, 04510, Mexico

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 13 October 2021

Revised 31 October 2021

Accepted 4 November 2021

Available online 9 November 2021

### Keywords:

Nickel

Homogeneous catalysis

Furfural

5-(Hydroxymethyl)furfural

transfer hydrogenation

## ABSTRACT

The complex [dippeNi(COD)] (dippe = 1,2-bis(diisopropyl phosphino)ethane) was used as a catalytic precursor in furfural (FF) and 5-(hydroxymethyl)furfural (HMF) valorization, along with formic acid as hydrogen transfer agent, to produce the corresponding alcohol in each case, with excellent yields ( $\geq 99\%$ ) and under mild conditions (5 h, 120 °C).

The air-stable Ni(II)-catalyst precursor, [dippeNiCl<sub>2</sub>], was assessed in FF hydroamination, with a variety of anilines, using FA as hydrogen source (at 16 h and 120 °C), to produce furfuryl amines with an excellent yield and selectivity (89 to  $>99\%$ ). To our knowledge, this is the first report of reductive amination of FF to get furfuryl amines using a homogeneous Ni catalyst in a hydrogen transfer protocol.

© 2021 Elsevier B.V. All rights reserved.

## 1. Introduction

The continuously growing demand for fossil resources plays a key role not only in the energy industry but also as the main carbon source for the chemical industry. For this reason, interest in research in sustainable chemistry is steadily growing [1]. In this context, biomass, specifically lignocellulose, which is probably the most abundant renewable source of carbon after CO<sub>2</sub>, stands out as a promising, abundant, and environmentally friendly origin of carbon [2]. Among the biomass-derived chemical platforms, furfural (FF) and 5-(hydroxymethyl)furfural (HMF) stand out as bridges connecting biomass feedstock materials with the industry [3,4].

Hydrogenation is a key process for obtaining a wide variety of chemicals and biofuels. By selective hydrogenation of the C = O bond, FF can be transformed into furfuryl alcohol (FOL), and HMF can be converted into 2,5-Bis(hydroxymethyl)furan (BHMF) [5,6]. FOL is probably the most important product of FF hydrogenation, widely used to produce foundry resins, a precursor for fiber-reinforced plastics and pharmaceuticals. BHMF is generally used as a six-carbon monomer to synthesize polymers: polyurethane foams, resins, and artificial fibers [7].

The selective catalytic reduction of the aldehyde moiety in FF and HMF has been mainly explored in heterogeneous systems with noble metals, such as Ru, Pd, Pt, Ir, and Au, using high H<sub>2</sub> pressures (up to 100 Bar) and temperatures (up to 260 °C), with low selec-

tivity to FOL and BHMF in most of the reports [2,5,7]. On the other hand, the use of earth abundant metals like Ni or Fe, present a green route for FF and HMF hydrogenation due to their higher abundance and lower cost [8]. Non-noble metals, such as Cu, Co, Fe, and Ni, have been less studied, mainly in heterogeneous systems, using H<sub>2</sub> pressures up to 30 Bar and temperatures up to 270 °C [5–7]. In the case of Ni-based catalysts, all the reports of FF and HMF hydrogenation have been documented in heterogeneous systems only. In the last few years, reducing FF and HMF using hydrogen transfer agents has gained great importance, using alcohols and formic acid (FA), as a hydrogen donor, due to safety and sustainability reasons [9–13]. Some relevant reports of selective hydrogenation are using Ni-Mg-Al, Ni-N4 [12] and Ni-SAs/NC [13] catalysts.

A closely related report in the case of selective hydrogenation of carbonyl compounds using a homogeneous Ni(II) catalyst was informed by Jones and co-workers [14]; in this report, they obtain the corresponding alcohol with excellent yield (100%), using H<sub>2</sub> (12 atm) as reductant.

On the other hand, valuable amines can be obtained from FF by a reductive amination process using ammonia. Furfurylamine and its derivatives have a large spectrum of applications in the manufacture of pharmaceuticals, pesticides, synthetic resins, and agrochemicals [15,16]. Furfuryl amines are classically synthesized through a Mannich-type reaction, this process usually requires harsh reaction conditions to yield the product with low selectivity [17]. Reductive amination of carbonyl compounds is an effective method to obtain C–N bonds, which could involve the formation of an imine, followed by the reduction using metal hydrides (sodium borohydride) or via one pot procedure, where is necessary

\* Corresponding author.

E-mail address: [juvent@unam.mx](mailto:juvent@unam.mx) (J.J. García).



**Table 1**  
HMF transfer hydrogenation optimization and characterization.

Entry	Conditions		Conversion (%) <sup>g</sup>		
	FA (eq)	time (h)	BHMF	1F	Total
1	4	5	99	0.4	>99
2	2	5	98	n.d.	98
3	1	5	51	n.d.	51
4 <sup>a</sup>	2	5	37	n.d.	37
5 <sup>b</sup>	4	5	n.d.	n.d.	–
6 <sup>c</sup>	4	5	99	1	99
7 <sup>d</sup>	4	5	99	n.d.	99
8 <sup>e</sup>	4	8	99	n.d.	99
9 <sup>f</sup>	–	72	99	n.d.	99

<sup>a</sup> [Ni(COD)<sub>2</sub>] 2 mol%, dippe 4 mol% <sup>b</sup> Catalyst blank ([Ni] 0 mol% / dippe 0 mol%) <sup>c</sup> Homogeneity test, Hg(0)drop <sup>d</sup> Using [dippeNiCOD] 4 mol% as catalyst <sup>e</sup> EtOH as solvent <sup>f</sup> Using EtOH as hydrogen transfer agent and solvent <sup>g</sup> All yields were determined by GC-MS.

the presence of a hydrogenating metal catalyst [18]. The reductive amination of FF has been barely explored, especially using non-noble metals catalysts [16,10]. In the case of nickel-based catalysts, most of the reports use NH<sub>3</sub> as nitrogen source, and all of them are carried out in heterogeneous systems and high hydrogen pressures up to 25 bar [19]. There are only two reports using nitroaniline in a tandem process to obtain N-Furfurylaniline, using Ni-NC-G-70 [20] and Ni@NC-DC [21] as catalysts, getting the product of reductive amination with yields of 85 to 88%.

Transfer hydrogenation is a safe method to obtain renewable raw materials, as well as the development of sustainable processes. Among transfer hydrogenation agents, FA is one of the most important, since in addition to the fact that it is obtained from biomass, it is nontoxic, has a high-volumetric hydrogen density, and is easily handled and biodegradable [22,23].

Previously, we studied the selective catalytic hydrogenation of other chemical platforms derived from biomass, such as levulinic acid (LVA), used [dippeNiCOD] as a well-defined Ni(0) catalyst precursor for the hydrogenation to  $\gamma$ -valerolactone [24]; the same Ni complex has also been reported in closely related catalytic transfer hydrogenation reactions with ketones [25]. Being aware of the importance of obtaining value-added materials from biomass building blocks, here we describe the first use of well-defined homogeneous Ni catalysts in HMF and FF transformations, particularly using FA as hydrogen transfer agent, in the HFM and FF selective hydrogenation. We report the use of [dippeNiCOD] and for the reductive amination of FF and the use of [dippeNiCOD] and [dippeNiCl<sub>2</sub>] as catalytic precursors.

## 2. Results and discussion

### 2.1. Catalytic transfer hydrogenation of HMF and FF with nickel compounds

The catalytic hydrogenation of HMF was assessed by forming *in situ* the complex [dippeNi(COD)], with [Ni(COD)<sub>2</sub>] and dippe. Based on the optimized conditions of LVA hydrogenation [24], HMF hydrogenation was evaluated at different reaction conditions (time and temperature, Table S1), getting the best conversion to BHMF at 120 °C and 5 h. Once the time and temperature were optimized, various solvents were also used (Table S1 and Table 1); the best conversion was achieved using THF as solvent. When the reaction was carried out in EtOH as solvent (Table 1, entry 8), the reaction time increased from 5 h to 8 h to get a 99% conversion to BHMF.

The hydrogen transfer agent (formic acid) and catalyst precursor were also optimized (Table 1). The best conversion to BHMF was obtained using 4 or 2 equivalents of FA and [Ni(COD)<sub>2</sub>] 4

**Table 2**  
FF transfer hydrogenation optimization and characterization.

Entry	Conditions			Conversion (%) <sup>f</sup> FOL
	FA (eq)	time (h)	Temp. (°C)	
1	2	5	120	91
2	4	5	120	>99
3 <sup>a</sup>	4	5	120	81
4	4	4	120	69
5	4	5	100	46
6 <sup>b</sup>	–	5	120	n.d.
7 <sup>c</sup>	4	5	120	n.d.
8 <sup>d</sup>	4	8	120	>99
9 <sup>e</sup>	–	72	120	39

<sup>a</sup> [Ni(COD)<sub>2</sub>] 2 mol%, dippe 4 mol% <sup>b</sup> H<sub>2</sub>(atm) as reagent, <sup>c</sup> Catalyst blank ([Ni] 0 mol% / dippe 0 mol%) <sup>d</sup> Using EtOH as solvent <sup>e</sup> With EtOH as hydrogen transfer and solvent <sup>f</sup> All yields were determined by GC-MS.

mol%, dippe 8 mol%. This reaction occurred homogeneously, as confirmed by a Hg(0) drop test, without any activity loss (Table 1, entry 6). To further study the catalytic process [25,26], [dippeNi(COD)] was independently prepared as previously reported [25] and used as a catalytic precursor (Table 1, entry 7), giving the same catalytic activity.

Considering the results above, the hydrogenation of FF was initially assessed using HMF optimized reaction conditions (Table 2); thus, the best conversion to furfuryl alcohol (99%) was at 120 °C, 5 h, using 4 mol% of [Ni], 8 mol% of dippe, and 4 eq of FA (Table 2, entry 2).

We previously reported the catalytic dehydrogenation of formic acid using [dippeNiCOD] as the catalytic precursor, in THF and 120 °C [24], producing H<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub>. To confirm whether the FF and HMF hydrogenation proceeds via transfer-hydrogenation process or FA dehydrogenation – aldehyde hydrogenation process, a test using H<sub>2</sub> instead of FA was made (Table 2, entry 6), no conversion to FOL was observed; therefore, we conclude that the hydrogenation of FF and HMF proceeds via transfer hydrogenation.

The use of EtOH as hydrogen transfer reagent and solvent in HMF and FF hydrogenation was assessed (Tables S2 and S3); in the case of HMF, the reaction time increased from 5 to 72 h to get an excellent conversion to BHMF (99%) (Table 1, entry 9); however, in the case of FF at 72 h, the conversion to FOL was only 39% (Table 2, entry 9). Homogeneity tests (mercury drop) were carried out in HMF transfer hydrogenation; the BHMF yield decreased from 99% to 76%, indicative that the reaction proceeds via Ni(0) nanoparticles (NPs) (Table S2, entry 5); in order to prevent the formation of Ni nanoparticles an excess of ligand (12 mol%) was used (Table S2, entry 6), to yield 39% of BHMF. Thus, confirming that the hydrogenation of HMF and FF using EtOH as transfer hydrogen agent was mediated by Ni NPs, in low yield.

### 2.2. Catalytic reductive amination of FF with nickel compounds

As previously mentioned, furfurylamines are important derivatives of FF in the pharmaceutical, agrochemical, and polymer industries [27]. Furfurylamines are obtained from the condensation of furfural and amine to produce the corresponding imine (1a), followed by hydrogenation to yield the corresponding furfurylamine (2a).

Thus, [dippeNi(COD)] was assessed first as a catalytic precursor in the reductive amination of FF with anilines, initially using aniline as a model substrate, the reaction was studied under a variety of reaction conditions (Table S4), using THF as a solvent and 4 equivalents of FA as transfer hydrogen agent, the best conversion to furfurylaniline (2a), was at 120 °C and 16 h, with a 92% yield, with a small number of other products (3a and 4a); at optimized

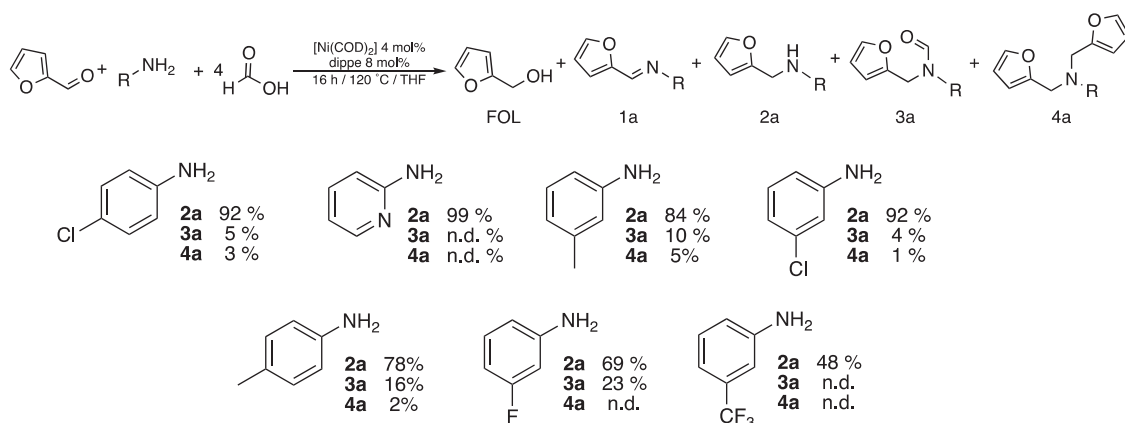


Fig. 1. Scope of furfuryl amines using different anilines and [Ni(0)].

**Table 3**  
Furfural reductive amination with aniline.

Entry	Time (h)	Conversion (%) <sup>f</sup>					Total	Total R.A. <sup>a</sup>
		FOL	1a	2a	3a	4a		
1	16	1	3	92	4	n.d.	>99	96
2 <sup>b</sup>	16	12	9	72	4	3	>99	79
3 <sup>b</sup>	20	10	10	64	13	3	>99	80
4 <sup>c</sup>	16	2	6	88	n.d.	4	>99	92
5 <sup>d</sup>	16	n.d.	79	9	n.d.	n.d.	88	9
6 <sup>e</sup>	16	4	18	78	n.d.	n.d.	>99	78

<sup>a</sup>. Total products of reductive amination. <sup>b</sup>. [Ni(COD)<sub>2</sub>] 2 mol%, dippe 4 mol% <sup>c</sup> Homogeneity test, Hg(0) drop <sup>d</sup> Catalyst blank ([Ni] 0 mol% / dippe 0 mol%) <sup>e</sup> 2eq. of FA <sup>f</sup> All yields were determined by GC–M.

time and temperature, FF conversion was 96% (Table 3, entry 1). Then, the catalyst load was evaluated (Table 3, entries 2 and 3); however, the best conversion was achieved using 4 mol% of [Ni] and 8mol% of ligand (dippe).

Finally, some characterization reaction tests were carried out, a homogeneity test, also known as Hg(0) drop test (Table 3, entry 4), obtaining very good conversion to reductive amination products (2a, 3a and 4a); a blank test without catalyst was also performed (Table 3, entry 5), in this reaction the conversion to product 2a decreased from 92% to 9%; therefore, the use of [dippeNi(COD)] as catalytic precursor was necessary.

To evaluate the versatility of the reaction, a scope using different anilines was carried out under the above-described optimized reaction conditions (Tables S5 and S6). Selected data producing the furfuryl aniline 2a are presented in Fig. 1, yields are from good to excellent (48–99%). The best conversion was obtained using 2-aminopyridine, and the lowest conversion was with 3-(Trifluoromethyl)aniline.

4-Nitroaniline was also evaluated in the reductive amination of FF (Fig. 2 and Table S7); under these reaction conditions, a tandem process takes place, reducing first the nitro group to the amine, giving a variety of products (5a, 6a and 7a). In this case, the main product was 1,4-Benzenediamine, N1,N4-bis(2-furanylmethyl) (6a), which is a valuable material in the development of inks for 3D printers [28]. Under the optimized reaction conditions, the yield of product 6a was very good (71%).

In the search for an air-stable catalytic precursor, [dippeNiCl<sub>2</sub>] was prepared and used in the reductive amination of FF (Fig. 3 and Tables S6 and S8); in fact, Ni(II) hydrides have been invoked as key intermediates in imine hydrogenation [29]. As shown in Fig. 3, the conversion to reductive amination products, with selectivity to product 2a, increased from 48% to 89% with 3-(Trifluoromethyl)aniline. The best selectivity to 2a was obtained

for 3-Chloroaniline. As has been previously reported, Ni(II) species play an important role in imines hydrogenation [29,30], but not in aldehydes hydrogenation, this explains the improvement in reductive amination yields, when the reductive amination was carried out with [dippeNi(COD)], the reduction of the aldehyde to FOL is a competitive reaction which reduce the yield to furfuryl amines.

### 2.3. Mechanistic insights

A stoichiometric reaction between [dippeNi(COD)] [1] and FF was made and monitored by <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} and <sup>1</sup>H NMR (Figure S1 and S2). As seen in Figure S1, at 15 h of reaction in THF-d<sub>8</sub> at room temperature, two doublets in the <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR at 74.76 and 69.89 ppm (<sup>2</sup>J<sub>P-P</sub> = 64.7 Hz) characteristic for Ni(0) compounds were observed [25], assigned to [(dippe)Ni(η<sup>2</sup>-O,C-FF)], labeled as [2] in Scheme 1.

Thus, the proposal in Scheme 1 involves the formation of [dippeNi(COD)] [1] first by mixing dippe and [Ni(COD)<sub>2</sub>], followed by the formation of [2], a side-on coordination of nickel into the FF aldehyde moiety to yield a Ni(0) compound. The next step is the oxidative addition of FA to form [3], then a hydride addition to [4], followed by a β-elimination to generate [5] and CO<sub>2</sub> release; finally, a reductive elimination to release furfuryl alcohol and regenerate [2].

For reductive amination of FF a stoichiometric reaction between [dippeNiCl<sub>2</sub>], furfural, aniline and formic acid was monitored by <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} and <sup>1</sup>H NMR spectroscopy (Figure S3 to S6), as shown in figure S4, at 15 h of reaction at r.t. in THF-d<sub>8</sub>, two doublets were observed in <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR at δ 77.59 and 66.85 ppm (<sup>2</sup>J<sub>P-P</sub> = 36.4 Hz), indicating two non-equivalent [31] P coordinated a Ni(II), were assigned to compound [7] at Scheme 2.

In the reaction sequence proposed (Scheme 2), the catalytic precursor [dippeNiCl<sub>2</sub>] with 2 eq. of <sup>t</sup>BuOK generates complex [6], followed by the coordination of imine and B<sup>-</sup> (<sup>t</sup>BuO<sup>-</sup> or HCO<sub>2</sub><sup>-</sup>) to Ni (II) center, getting complex [7], then the coordination of formate is proposed to get [8], followed by β-elimination to yield [9] and CO<sub>2</sub>, then, a hydride addition generate [10], followed by a second formate coordination and β-elimination, we propose the formation of specie [11], finally a second hydride addition and second imine coordination and amine discoordination regenerates the catalytic active specie [7].

### 3. Conclusions

The transfer hydrogenation using formic acid for FF and HMF was conducted satisfactorily, using a well-defined catalytic precursor [dippeNi(COD)]. This process was selective to FOL and BHMf in a very good yield (≥99%), using relatively mild reaction conditions

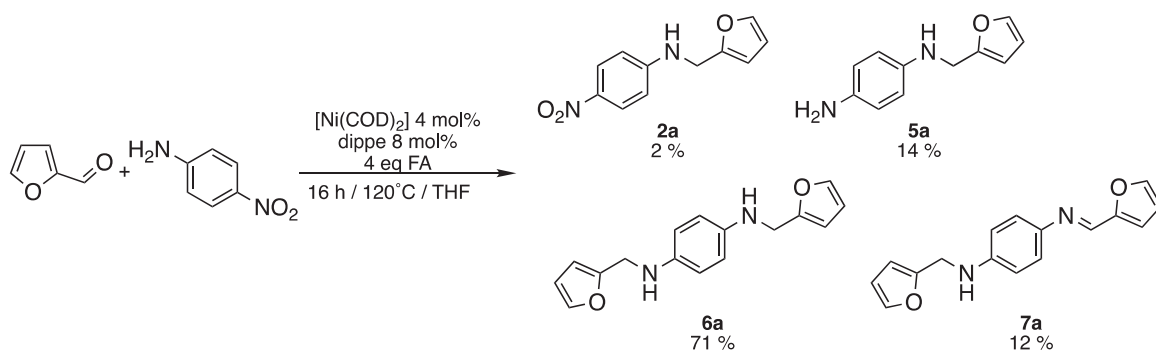


Fig. 2. Reductive amination of FF with nitroaniline.

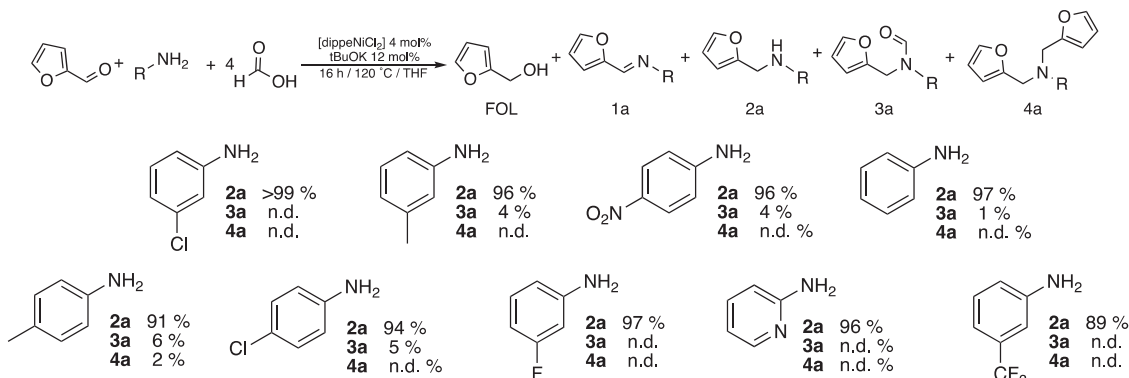


Fig. 3. Scope of anilines to yield furfuryl amines.

(5 h, 120 °C). The monitoring of the reaction with  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR allowed to detect of a key catalytic intermediate  $[(\text{dippe})\text{Ni}(\eta^2\text{-O,C-FF})]$ . Additionally, an air-stable Ni(II) catalyst was used in FF hydroamination to give excellent conversion (from 89 to >99%) to the corresponding furfuryl amine. Further studies are underway in our laboratory to extend the scope of these reactions to other earth-abundant metals.

## 4. Experimental section

### 4.1. General considerations

Unless otherwise stated, all processes were performed using standard Schlenk techniques in an inter-gas/vacuum double manifold or under argon atmosphere (Praxair 99.998); this used a MBraun Unilab Pro-SP glovebox (< 1 ppm  $\text{H}_2\text{O}$  and  $\text{O}_2$ ). All liquid reagents were purchased as reagent grade and degassed before use. Regular THF (J.T. Baker) was dried and degassed in a MB-SPS-800. 5-(Hydroxymethyl)furfural (99% purity), formic acid (reagent grade  $\geq 95\%$ ), aniline (99% purity), m-toluidine (99% purity), p-toluidine (99% purity), 4-nitroaniline (99% purity), 3-chloroaniline (99% purity), 4-chloroaniline (99% purity), 2-aminopyridine (99% purity), 3-fluoroaniline (99% purity), 3-(trifluoromethyl)aniline (99% purity);  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$  (98%) was from Strem Chemicals Inc. Ultrahigh-purity hydrogen (5.0, Praxair) was used. Deuterated solvents for NMR experiments were purchased from Cambridge Isotope Laboratories and were stored under 4 Å molecule sieves for 24 h before use. NMR spectra were recorded at room temperature on the following spectrometers: Bruker 500 MHz Ascend, and JEOL 600 MHz. All reagents for the catalytic reactions were loaded in the indicated glove box. The GC-MS determinations were made using an Agilent5975C system equipped with a 30-m DB-5MS capillary column (0.25 mm i.d.; 0.25 mm).

### 4.2. Optimization of reaction conditions to obtain BHMFF

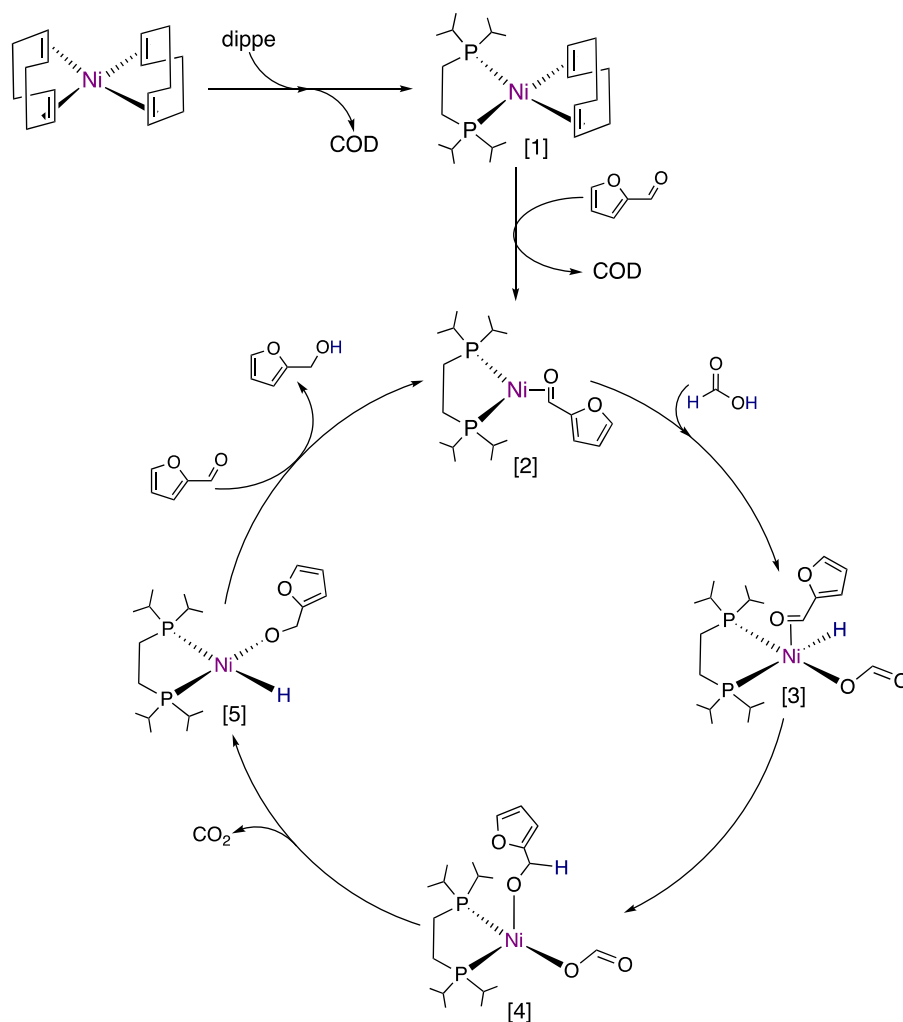
The reactions were performed using a 50 mL-Schlenk flask equipped with a Rotaflo valve and a magnetic stirring bar. This step used  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$  (3.5 mg, 0.0126 mmol), dippe (6.6 mg, 0.0253 mmol), HMF (40.0 mg, 0.317 mmol), FA (61.4 mg, 1.269 mmol), and THF (3 mL). The  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$  and dippe were mixed using THF first independently; FF and FA were solubilized with THF and added to the Schlenk flask with stirring. A mixture of  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$  and dippe was added. The reaction mixture was heated at different temperatures in a silicon oil bath for different periods. This reaction was assessed with different amounts of formic acid (61.4–15.4 mg, 1.339–0.334 mmol),  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$ , and ligand dippe. All reactions were analyzed by GC/MS.

### 4.3. Optimization of reaction conditions to obtain FOL

The reactions were performed using a 50 mL-Schlenk flask equipped with a Rotaflo valve and a magnetic stirring bar. This step used  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$  (4.5 mg, 0.0166 mmol), dippe (8.7 mg, 0.0333 mmol), FF (40.0 mg, 0.41 mmol), FA (79.4 mg, 1.64 mmol), and THF (3 mL). The  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$  and dippe were mixed using THF first independently; FF and FA were solubilized with THF and added to the Schlenk flask with stirring. A mixture of  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$  and dippe was added. The reaction mixture was heated at different temperatures in a silicon oil bath for different periods. This reaction was assessed with different amounts of formic acid (79.4–19.85 mg, 1.64–0.41 mmol),  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$ , and ligand dippe. All reactions were analyzed by GC/MS.

### 4.4. Use of $\text{H}_2$ to obtain FOL

The reaction was performed using a 50-mL Schlenk flask equipped with a Rotaflo valve and a magnetic stirring bar. It was



**Scheme 1.** Mechanistic proposal for FF hydrogenation catalyzed by nickel.

loaded with  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$  (4.5 mg, 0.0166 mmol), dippe (8.7 mg, 0.0333 mmol), and FF (40.0 mg, 0.41 mmol). All reagents were loaded in a globe box except  $\text{H}_2$ , which was added using a gas/vacuum double manifold. The mixture was heated at 120 °C in a silicon oil bath for 5 h.

#### 4.5. Hg drop test

This reaction was performed as described above but with the addition of 61.0 mg (0.306 mmol) of Hg (0), followed by heating at 120 °C for 5 h. The reaction mixture was filtered with Celite and analyzed by GC/MS.

#### 4.6. Optimization of reaction conditions to obtain furfuryl amine

The reactions were performed using a 50 mL Schlenk flask equipped with a Rotaflor valve and a magnetic stirring bar. This work used  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$  (4.5 mg, 0.0166 mmol) or  $[\text{dippeNiCl}_2]$  (6.5 mg, 0.0166 mmol), dippe (8.7 mg, 0.0333 mmol) or  $^t\text{BuOK}$  (5.5 mg, 0.498 mmol), FF (40.0 mg, 0.41 mmol), FA (79.4 mg, 1.64 mmol), aniline (38.1 mg, 0.41 mmol), and THF (3 mL). First, FF and aniline were solubilized with THF, mixed, added to the Schlenk flask, and stirred, then  $[\text{Ni}(\text{COD})_2]$  and dippe were mixed independently using THF added to the Schlenk flask; finally, FA was added into the reaction. The reaction mixture was heated to different temperatures in an oil bath for different periods. All reactions were analyzed by GC/MS.

#### 4.7. Furfuryl amine scope

These reactions were performed as described for the previous reaction using 0.41 mmol of the aniline to evaluate. The reaction mixtures were heated at different temperatures in an oil bath for different periods. All reactions were analyzed by GC/MS.

#### 4.8. $[\text{dippeNi}(\text{COD})]$ preparation

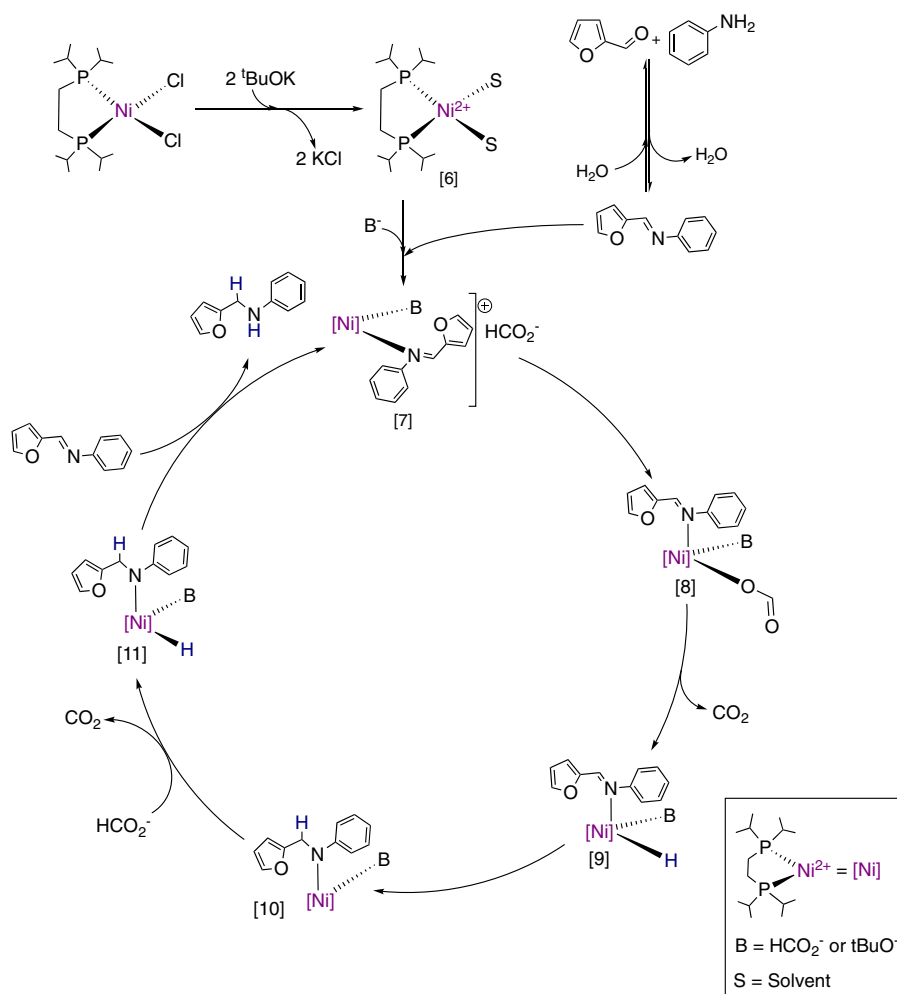
The  $[\text{dippeNi}(\text{COD})]$  complex was synthesized as previously reported [25] and dried for 6 h to produce a brown solid. The sample was characterized by  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (242.9 MHz, THF- $d_8$ , r.t.)  $\delta = 70.15$  (s).

#### 4.9. $[\text{dippeNiCl}_2]$ preparation

The  $[\text{dippeNiCl}_2]$  complex was synthesized as previously reported [31] and dried for 6 h to produce a brown solid. The sample was characterized by  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (242.9 MHz, THF- $d_8$ , r.t.)  $\delta = 88.34$  (s).

#### 4.10. The reaction of $[\text{dippeNi}(\text{COD})]$ and FF monitored by NMR

This step used  $[\text{dippeNi}(\text{COD})]$  (17.8 mg, 0.041 mmol) and furfural (8 mg, 0.083 mmol) in THF- $d_8$  (1 mL). All reactants were added into an NMR tube (WILMAD with J. Young valve) and analyzed by  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  and  $^1\text{H}$  NMR at r.t. The first analysis was right



**Scheme 2.** Mechanistic proposal for imine hydrogenation catalyzed by nickel (II).

after mixing ( $t = 0$ ) with a subsequent analysis 15 h later at room temperature. This analysis was performed using a Bruker 500 MHz Ascend spectrometer.

#### 4.11. The reaction of [dippeNiCl<sub>2</sub>] and FF monitored by NMR

This study was carried out using [dippeNiCl<sub>2</sub>] (15 mg, 0.038 mmol), furfural (4.0 mg, 0.042 mmol), aniline (3.9 mg, 0.042 mmol), tBuOK (8.5 mg, 0.076 mmol) and FA (5.7 mg, 0.114 mmol) in THF-*d*<sub>8</sub> (1 mL). All reactants were added into a NMR tube (WILMAD with J. Young valve), and analysed by <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} and <sup>1</sup>H NMR at r.t. The first analysis was right after mixing ( $t = 0$ ) with a subsequent analysis 2 h later at room temperature, and last one at 48 h at room temperature. This analysis was performed using a JEOL 600 MHz NMR spectrometer.

#### Declaration of Competing Interest

None.

#### Acknowledgments

We thank CONACyT (A1-S-7657) and DGAPA-UNAM (IN-200119) for financial support. T. J.-V. also thanks CONACyT for a Ph.D. grant (696382). We also thank Dr. Jorge Peón (IQ-UNAM) for allowing us to use instrumentation during the COVID-19 pandemic emergency.

#### Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at doi:[10.1016/j.jorganchem.2021.122162](https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2021.122162).

#### References

- [1] G. Gómez Millán, S. Hellsten, J. Llorca, R. Luque, H. Sixta, A.M. Balu, *ChemCatChem* 11 (2019) 2022–2042.
- [2] S. Chen, R. Wojcieszak, F. Dumeignil, E. Marceau, S. Royer, *Chem. Rev.* 118 (2018) 11023–11117.
- [3] X.L.P. Jia, T. Wang, *ACS Catal.* 6 (2016) 7621–7640.
- [4] J. Zhu, G. Yin, *ACS Catal.* 11 (2021) 10058–10083.
- [5] K. Gupta, R.K. Rai, S.K. Singh, *ChemCatChem* 10 (2018) 2326–2349.
- [6] R. Mariscal, P. Marieles-Torres, M. Ojeda, I. Sádaba, M.López Granados, *Energy Environ. Sci.* 9 (2016) 1144–1189.
- [7] L. Hu, J. Xu, S. Zhou, A. He, X. Tang, L. Lin, J. Xu, *ACS Catal.* 8 (2018) 2959–2980.
- [8] S. Dutta, I.K.M. Yu, D.C.W. Tsang, Y.H. Ng, Y.S. Ok, J. Sherwood, J.H. Clark, *Chemical Engineering Journal* 372 (2019) 992–1006.
- [9] W. Mao, J. Liu, B. Yin, D. Kong, S. Miao, F. Wang, *Appl. Catal. A.* 623 (2021) 1–10.
- [10] Y. Feng, S. Long, B. Chen, W. Jia, S. Xie, Y. Sun, X. Tang, S. Yang, X. Zeng, L. Lin, *ACS Catal.* 11 (2021) 6398–6405.
- [11] Y. Fan, C. Zhuang, S. Li, Y. Wang, X. Zou, X. Liu, W. Huang, G. Zhu, *J. Mater. Chem. A.* 9 (2021) 1110–1118.
- [12] J. He, L. Schill, S. Yang, A. Riisager, *ACS Sustainable Chem. Eng.* 6 (2018) 17220–17229.
- [13] Y. Sun, C. Xiong, Q. Liu, J. Zhang, X. Tang, X. Zeng, S. Liu, L. Lin, *Ind. Eng. Chem. Res.* 58 (2019) 5414–5422.
- [14] S. Chakraborty, P.E. Piszal, W.W. Brennessel, W.D. Jones, *Organometallics* 34 (21) (2015) 5203–5206.

- [15] K. Murugesan, T. Senthamarai, V.G. Chandrashekar, K. Natte, P.C. Kamer, M. Beller, R.V. Jagadeesh, *Chem. Soc. Rev.* 49 (2020) 6273–6328.
- [16] J. He, L. Chen, S. Liu, K. Song, S. Yang, A. Riisager, *Green Chem.* 22 (2020) 6714–6747.
- [17] A. García-Ortiz, J. D. Vidal, M. J. Climent, P. Concepcion, A. Corma, S. Iborra, *ACS Sustainable Chem. Eng.* 7 (2019) 6243–6250.
- [18] [(a)] A. Heydari, S. Khaksar, J. Akbari, M. Esfandyari, M. Pourayoubi, M. Tajbakhsh, *Tetrahedron Lett.* 48 (2007) 1135–1138; [(b)] P.N. Grenga, B.L. Sumbler, F. Beland, R. Priefer, *Tetrahedron Lett.* 50 (2009) 6658–6660.
- [19] [(a)] K. Zhou, B. Chen, X. Zhou, S. Kang, Y. Xu, J. Wei, *ChemCatChem* 11 (2019) 5562–5569; [(b)] W. Chen, Y. Sun, J. Du, Z. Si, X. Tang, X. Zeng, L. Lin, S. Liu, T. Lei, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* 93 (2018) 3028–3034; [(c)] H. Yuan, J. Li, F. Su, Z. Yan, B.T. Kusema, S. Strei, Y. Huang, M. Pera-Titus, F. Shi, *ACS Omega.* 4 (2019) 2510–2516; [(d)] N.S. Gould, H. Landfield, B. Dinkelacker, C. Brady, X. Yang, B. Xu, *ChemCatChem* 12 (2020) 2106–2115; [(e)] K. Zhou, h. Liu, H. Shu, D. Guo, Y. Liu, Z. Wei, X. Li, *ChemCatChem.* 11 (2019) 2649–2656; [(f)] Z. Wei, Y. Cheng, K. Zhou, Y. Zeng, E. Yao, Q. Li, Y. Liu, Y. Sun, *ChemSusChem.* 14 (2021) 2308–2312; [(g)] Y. Zhang, H. Yang, Q. Chi, Z. Zhang, *ChemSusChem* 12 (2019) 1246–1255.
- [20] Y. Xu, Y. Liu, P. Cui, N. Shang, C. Wang, Y. Gao, *Appl. Catal. A.* 622 (2021) 118230–118239.
- [21] K. Ravi, J.H. Advani, B.D. Bankar, A.S. Singh, A.V. Biradar, *New. J. Chem.* 44 (2020) 18714–18723.
- [22] D.A. Bulushev, J.R.H. Ross, *ChemSusChem* 11 (2018) 821–836.
- [23] M. Grasmann, G. Laurenczy, *Energy Environ. Sci.* 5 (2012) 8171.
- [24] T. Jurado-Vázquez, A. Arévalo, J.J. García, *Eur. J. Inorg. Chem.* 5 (2021) 445–450.
- [25] N. Castellanos-Blanco, A. Arévalo, J.J. García, *Dalton Trans.* 45 (2016) 13604–13614.
- [26] A.L. Clevenger, R.M. Stolley, N.D. Staudaher, N. Al, A.L. Rheingold, R.T. Vanderlinden, J. Louie, *Organometallics* 37 (2018) 3259–3268.
- [27] [(a)] A. Feriani, G. Garvaghy, G. Toson, M. Mor, A. Barbieri, E. Grana, C. Boselli, M. Guarneri, D. Simon, S. Manfredini, *J. Med. Chem.* 37 (1994) 4278–4287; [(b)] N. Gould, H. Landfield, B. Donkelacker, C. Brady, X. Yang, B. Xu, *ChemCatChem* 12 (2020) 2106–2115.
- [28] [(a)] G.A. Appuamillage, J.C. Reagan, S. Khorsandi, J.R. Davison, W. Voit, R.A. Samaldone, *Polym. Chem.* 8 (2017) 2087–2092; [(b)] J.R. Davison, G.A. Appuamillage, C.M. Thompson, W. Voit, R.A. Samaldone, *ACS Appl. Mater. Interfaces* 8 (2016) 16961–16966.
- [29] J.A. Garduño, J.J. García, *ACS Omega*, 2 (2017) 2337–2343.
- [30] [(a)] H. Xu, P. Yang, P. Chuanprasisit, H. Hirao, J. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.* 54 (2015) 5112–5116; [(b)] P. Yang, L. Zhang, K. Fu, Y. Sun, X. Wang, J. Yue, Y. Ma, B. Tang, *Org. Lett.* 22 (2020) 8278–8284.
- [31] F. Scott, C. Krüger, P. Betz, *J. Organomet. Chem.* 387 (1990) 113–121.