

El catalizador de Grubbs. Una breve revisión‡

The Grubbs's catalyst. A mini review

Contreras, Ricardo Rafael^{1*}; Cardozo-Villalba, Eduardo^{1,2}; Lacruz-Vielma, Eveleidy¹; Paporoni-Bruzual, Germán³

¹Laboratorio de Organometálicos, Departamento de Química, Facultad de Ciencias,
Universidad de Los Andes, Mérida 5101, Venezuela

²Departamento de Síntesis de Polímeros, Centro de Investigación en Química Aplicada,
Saltillo, Coahuila, México, 25294

³Dipartimento di Scienze Molecolari e Nanosistemi,
Università Ca' Foscari Venezia, Dorsoduro, 2137 - 30121, Venezia, Italy

*ricardo@ula.ve

‡ Este artículo está dedicado a la memoria del distinguido científico y amigo, S. Adán López-Rivera (Ph.D. in Physics), quien falleció recientemente.

Resumen

En 1995, Robert H. Grubbs publicó una investigación original sobre la metátesis de olefinas utilizando complejos carbenos de rutenio(II), específicamente el bencilideno- κ C-bis(triciclohexilfosfina- κ P)diclororrutenio(II), un compuesto que rápidamente pasó a llamarse “catalizador de Grubbs”. Este y otros catalizadores de molibdeno, rutenio y osmio, eran el resultado de una extensa investigación que se venía desarrollando en el campo de la metátesis de olefinas, y que le mereció, junto a Richard R. Schrock e Yves Chauvin, el premio Nobel de química de 2005. La revisión de la literatura original en el campo de la química organometálica y la catálisis, confirma la importancia de este compuesto y sus análogos, los catalizadores de Grubbs de las primeras tres generaciones (GI, GII y GIII), así como una de sus variantes más importantes, el catalizador Hoveyda-Grubbs y, en tal sentido, este artículo expone una revisión sistemática de algunos de los aspectos más relevantes reportados en período 1995-2019. También se discuten algunos aspectos estructurales relevantes para el desarrollo de aplicaciones de este compuesto en la reacción de metátesis con cierre de anillo (RCM), con apertura de anillo (ROM), metátesis cruzada (CM) y, finalmente, en la reacción de polimerización por metátesis con apertura de anillo (ROMP). A veinticinco años de la publicación de la síntesis del catalizador de Grubbs, $[\text{RuCl}_2(\text{CHC}_6\text{H}_5)(\text{PCy})_2]$, quedan muchas posibilidades por explorar en el ámbito de la industria química, petroquímica y farmacéutica, la ciencia de los materiales o la nanoquímica, y se siguen generando expectativas en investigación y desarrollo de compuestos análogos al catalizador de Grubbs.

Palabras clave: Catalizador de Grubbs, organometálicos, carbenos metálicos, catálisis, metátesis.

Abstract

In 1995, Robert H. Grubbs published an original research on olefin metathesis using ruthenium(II) carbenes complexes, specifically benzylidene- κ C-bis(tricyclohexylphosphine- κ P)dichlororuthenium(II), a compound that quickly became known as "Grubbs' catalyst". This one and some other molybdenum, ruthenium and osmium catalysts were the result of an extensive research in the field of olefin metathesis, which led him, along with Richard R. Schrock and Yves Chauvin, to the Nobel Prize in chemistry 2005. The review of the original literature in the field of organometallic chemistry and catalysis, confirms the importance of this compound and its analogues such as the first three generations of Grubbs catalysts (GI, GII and GIII) and its most important variants: the Hoveyda-Grubbs catalyst. In this sense, this article presents a systematic review of some of the most relevant aspects reported in the period 1995 to 2019. Some structural aspects that are relevant for its applications on the reactions of ring closing metathesis (RCM), ring opening metathesis (ROM), crossed metathesis (CM) and ring opening metathesis polymerization (ROMP) are also discussed. Twenty five years after the publication of the synthesis of the Grubbs catalyst $[\text{RuCl}_2(\text{CHC}_6\text{H}_5)(\text{PCy})_2]$ many possibilities remains in the chemical, petrochemical and pharmaceutical industry, materials science and nanochemistry and expectations continue to be generated around analogous compounds to the Grubbs catalyst

Keywords: Grubbs's catalyst, organometallics, metal carbenes, catalysis, metathesis.

1 Introducción

La reacción de metátesis de olefinas (Astruc 2007) constituye, dentro del ámbito de la catálisis industrial (Hagen 2015), una de las reacciones de mayor interés, debido a las potenciales aplicaciones que esta metodología tiene para la síntesis de nuevas sustancias químicas obtenidas a partir de los productos derivados del petróleo, en este caso, a partir de la refinación de olefinas (Curiale y col., 1998).

Por definición, la “metátesis” o “reacción de doble descomposición” (a veces llamada también desproporción o dismutación), es una reacción donde dos compuestos intercambian elementos y, como consecuencia, ocurre la formación de dos nuevos compuestos químicamente análogos a los reaccionantes (Real Academia de Ciencia Exactas, Física y Naturales 1996), de hecho, el término “metátesis” deriva del griego μεταθεσις, que implica un “cambio de posición” o, dicho de otra forma, una “transposición”. En el caso de la metátesis de olefinas (Calderon y col., 1967), un primer tipo de olefina, mediante un catalizador, reacciona hasta intercambiar sus sustituyentes, y genera dos nuevos tipos de olefinas que comparten con la primera la naturaleza de los sustituyentes, según la reacción 1:



En general, podemos decir que las olefinas intercambian grupos alrededor de los dobles enlaces, en una reacción catalítica donde generalmente interviene como especie catalítica activa un carbeno metálico (Du Toit y col., 2013). Los catalizadores utilizados con preferencia en este tipo de reacciones son los carbenos de molibdeno, tungsteno, o rutenio (Benedikter y col., 2020), cuya reactividad cambia según el tipo de sustituyente que posea la olefina. La metátesis no es exclusiva de las olefinas, los alquinos también experimentan esta reacción catalítica, de acuerdo a la reacción 2:



La importancia de procesos químicos asociados a la refinación de olefinas, llevó a la industria petroquímica a apoyar mucha investigación en catálisis de alquenos, y comenzaron a observarse resultados que apuntaban a una reacción de doble descomposición. Entre las décadas de 1950 y 1960, empresas como Dupont (*E. I. du Pont de Nemours and Co.*) o Goodyear (*The Goodyear Tire and Rubber Company*) financiaron investigaciones y, por ejemplo, en este período se reportó que en la presencia de un catalizador heterogéneo tipo MoO_3/Al_2O_3 se producía un copolímero de propenoeteno, y se eliminaba una mezcla de gases formada por propeno, eteno y 1-buteno (Eleuterio 1991). En esta misma línea de investigación, se probaron otros catalizadores tipo $M(CO)_6/Al_2O_3$, con $M = Mo$ y W , en reacciones con propileno, 1-buteno, 1-penteno, 1-hexeno, llevadas a cabo a alta temperatura y donde se en-

contraba como resultado la doble descomposición o intercambio de sustituyentes sobre el doble enlace (Banks y col., 1964); así mismo, se observó un resultado similar en medio de reacciones de polimerización de cicloolefinas (Natta y col., 1965).

En los laboratorios de investigación y desarrollo de muchas otras compañías petroleras, se reportaron transformaciones que ocurrían en los procesos de refinación de olefinas y apuntaban a lo mismo, una reacción de doble descomposición que, a partir de la década de 1970, y por influencia de varios investigadores, entre ellos Nissim Calderon de la Goodyear, comenzó a llamarse propiamente metátesis de olefinas (Calderon 1972; Rouhi 2002). Estos resultados no se podían explicar con claridad hasta que el químico francés Yves Chauvin propuso la participación de carbenos metálicos (Hérisson y col., 1971), mediante un mecanismo en el cual el sustrato y el catalizador forman de modo reversible un intermedio de tipo metalaciclobutánico (Astruc 2005). El éxito de la metátesis de olefinas se debe a la posibilidad de comercializar catalizadores altamente selectivos que, a diferencia de los primeros, fundamental óxidos metálicos soportados (Lwin y col., 2014), se utilizan en fase homogénea, y se basan en carbenos de metales de transición, en cuyo desarrollo ha sido fundamental la investigación realizada por los químicos norteamericanos Robert H. Grubbs y Richard R. Schrock, laureados junto con Yves Chauvin con el Premio Nobel de Química de 2005, por sus aportes en el campo de la catálisis y en especial a las reacciones de metátesis de olefinas.

La destacada contribución de Robert H. Grubbs, desde su enclave institucional en el Instituto de Tecnología de California (*California Institute of Technology* o *Caltech*), se debe al desarrollo de complejos carbenos metálicos de rutenio. En el marco de esta línea de investigación, en 1995, se reportó el complejo bencilideno- κC -bis(triciclohexilfosfina- κP)diclororrutenio(II), $[RuCl_2(CHC_6H_5)(PCy)_2]$, con PCy = triciclohexilfosfina, $P(C_6H_{11})_3$, conocido como el “catalizador de Grubbs” (Fig. 1) (Schwab y col., 1995).

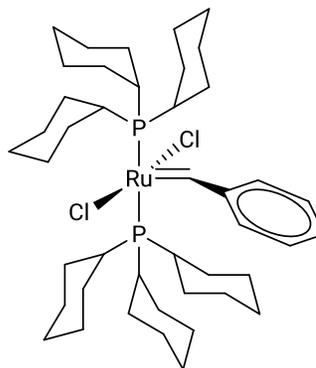


Fig. 1. Representación del catalizador de Grubbs, bencilideno- κC -bis(triciclohexilfosfina- κP)diclororrutenio(II), $[RuCl_2(CHC_6H_5)(PCy)_2]$, con PCy = triciclohexilfosfina, $P(C_6H_{11})_3$. Referencia *Chemical Abstracts* [CAS]: 172222-30-9 y Strem: 44-0065.

La importancia de desarrollar catalizadores de este tipo cobra especial interés sobre la base de los doce principios de la química verde (Contreras 2017), en los cuales se postula la necesidad de masificar el uso de los catalizadores, como una forma de contribuir con la “economía atómica”. es decir, con la disminución de los desechos. En una reacción química que se rige por el principio de la economía atómica, todos los átomos de los reactantes aparecen en los productos, lo que significa que no se generan desechos y, en este orden de ideas, las reacciones catalíticas son representativas. Adicionalmente, las reacciones de metátesis de olefinas con el catalizador de Grubbs cumplen con el criterio de la economía atómica, pues la transposición de los sustituyentes entre dos olefinas requeriría, por la vía sintética tradicional, una serie de pasos que generan gran cantidad de productos colaterales o desechos, mientras que la catalítica solo necesita un solo paso. Esta ventaja se observa en las reacciones catalíticas asociadas a compuestos emblemáticos como el catalizador de Wilkinson, cloro-tris(trifenilfosfina- κP)rodio(I) (Contreras y col., 2017), los catalizadores sintetizados a partir de ligandos tipo salen, N,N' -bis(salicilideno)etilendiamina, el catalizador de Crabtree, (η^4 -cicloocta-1,5-dieno)(piridina- κN)(triciclohexilfosfina- κP)iridio(I) (Contreras y col., 2020), y el complejo de Vaska, *trans*-clorocarbonilbis(trifenilfosfina- κP)iridio(I) (Contreras y col., 2020), entre otros.

En el presente artículo, se desarrolla una revisión acerca de la importancia del catalizador de Grubbs, así como sus complejos análogos, catalizadores de rutenio de segunda (Scholl y col., 1999) y tercera generación (Camm y col., 2007), tomando como punto de partida los aspectos sintéticos y estructurales, hasta llegar a las aplicaciones catalíticas que, por espacio de un cuarto de siglo, hacen del catalizador de Grubbs el punto de partida para desarrollar nuevas aplicaciones en catálisis, química inorgánica y organometálica (Crabtree 2019), y sus áreas afines, incluyendo la química verde (Lancaster 2002), química fina (Ciriminna y col., 2013) y química industrial (Armor 2011).

2 Metodología

Para la realización de este artículo se utilizó una metodología cualitativa-documental sobre la base de una selección de las publicaciones (artículos de investigación, artículos de revisión, publicaciones cortas o notas técnicas, libros, capítulos de libro y patentes) que se han desarrollado teniendo como tema central el catalizador de Grubbs y sus aplicaciones en química organometálica, catálisis y áreas afines. En tal sentido, se utilizaron las bases de datos más reconocidas en el área de la investigación y el desarrollo, tales como: ACS Publications, *Chemical Abstracts* (SciFinder), ScienceDirect, SCOPUS, Web of Science (ISI web) y los catálo-

gos digitales de Strem Chemicals y Sigma-Aldrich (Merck KGaA), haciendo uso las siguientes entradas: “*Grubbs’s catalyst*”, “*Grubbs’s compound*”, “*metal carbenes*”, “*metathesis reactions*”, “*organometallic chemistry*”, “*catalysis*”, y refinando la búsqueda mediante una combinación de ellas, incluyendo las referencias cruzadas con “*ruthenium*”, “*tricyclohexylphosphine*”, “*complex*”, y otros términos relacionados con el área de la catálisis homogénea con carbenos metálicos. Se empleó como rango de tiempo el período 1995-2019, tomando en cuenta la fecha de publicación del trabajo original de Robert H. Grubbs en el *Angewandte Chemie International Edition in English* (Schwab y col., 1995), el cual es citado como punto de partida para el catalizador de Grubbs.

3 Resultados y discusión

3.1 Síntesis y caracterización del catalizador de Crabtree de primera y segunda generación

El procedimiento de síntesis del catalizador de Grubbs, bencilideno- κC -bis(triciclohexilfosfina- κP)diclororrutenio(II), $(PCy_3)_2Cl_2Ru=CHPh$, fue reportado originalmente en el año 1995 (Fig. 2) (Schwab y col., 1995), tomando como punto de partida el complejo análogo bencilideno- κC -bis(trifenilfosfina- κP)diclororrutenio(II) (Nguyen y col., 1992), también sintetizado previamente por Robert H. Grubbs, el cual a su vez se obtiene a partir del diclorotris(trifenilfosfina)rutenio(II), un clásico complejo de Wilkinson (Stephenson y col., 1966), comercialmente disponible bajo la referencia *Chemical Abstracts* [CAS]: 15529-49-4, Strem: 44-0500 y Sigma-Aldrich: 22,366-2.

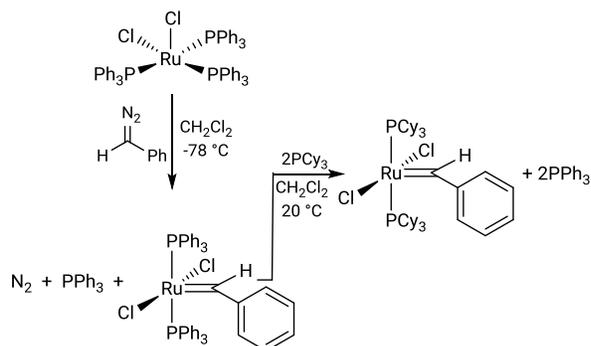


Fig. 2. Procedimiento de síntesis del catalizador de Grubbs (GI) $[RuCl_2(CHC_6H_5)(PCy_3)_2]$ (Schwab y col., 1995). PPh_3 = trifenilfosfina, $P(C_6H_5)_3$ y PCy_3 = triciclohexilfosfina, $P(C_6H_{11})_3$.

A partir del procedimiento descrito por Grubbs se obtiene un sólido de color amarillo verdoso, estable al aire, con un rendimiento de hasta el 90%, y con las siguientes características espectroscópicas: RMN^1H : (500 MHz, CD_2Cl_2): δ 20,02 (s, $Ru=CH$), 8,44 (d, $J_{(H,H)} = 7,6$ Hz, *o*-H del C_6H_5); 7,56 (t, $J_{(H,H)} = 7,60$ Hz, *p*-H del C_6H_5); 7,33 (dd, $J_{(H,H)} = J_{(H,H)} = 7,6$ Hz, *m*-H del C_6H_5). $RMN^{13}C$ (125,8

MHz, CD₂Cl₂): 294,72 (s (anch.), Ru=CH); 153,17 (s, *C-*ipso** del C₆H₅), 131,21 (s (anch.)), 129,49 (s (anch.)) y 129,27 (s (anch.)). RMN³¹P (202,5 MHz, CD₂Cl₂): 36,61 (s, PCy₃) (Schwab y col., 1995).

Con la síntesis del catalizador de Grubbs en 1995, comenzó el desarrollo de sus análogos, y el benciliden-κC-bis(triciclohexilfosfina-κP)diclororrutenio(II), cuya fórmula reducida también se puede escribir como [RuCl₂(=CHR')(PR₃)₂], con R = C₆H₁₁ y R' = C₆H₅, pasó a ser conocido como catalizador de Grubbs de primera generación (Grubbs I o GI) (Fig. 3a) y, aquellos complejos en los cuales el ligando triciclohexilfosfina fue sustituido por un carbeno *N*-heterocíclico (NHC por siglas en inglés), del tipo 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5dihidroimidazol-2-ilideno, también conocido como "Imes", debido a su nombre alternativo, *N,N'*-bis(mesitil)imidazol-2-ilideno, pasaron a ser la segunda generación (GII) (Fig. 2b). La modificación de la segunda generación del catalizador de Grubbs, incorporando un ligando nitrogenado rico en electrones, en este caso la piridina (py), que aportó importantes efectos estéricos y electrónicos, significó la creación de una nueva familia de compuestos, que pasaron a ser conocidos como la tercera generación del catalizadores de Grubbs (GIII) (Fig. 3c)

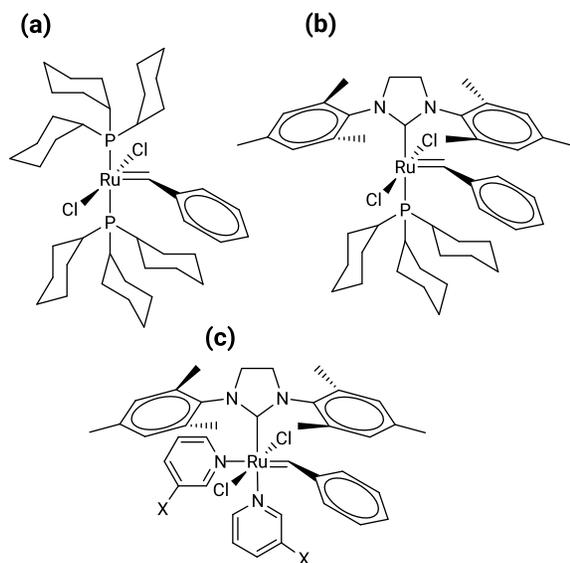


Fig. 3. Tres generaciones del catalizador de Grubbs: **(a)** Catalizador de Grubbs inicial o de primera generación, GI: benciliden-κC-bis(triciclohexilfosfina-κP)diclororrutenio(II), [RuCl₂(CHR')(PCy₃)₂]. **(b)** Catalizador de Grubbs de segunda generación, GII: benciliden-κC-(1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5dihidroimidazol-2-ilideno)-κC-bis(triciclohexilfosfina-κP)diclororrutenio(II), [RuCl₂(CHR')(Imes)(PCy₃)]. **(c)** Catalizador de Grubbs de tercera generación, GIII: benciliden-κC-(1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-4,5dihidroimidazol-2-ilideno)-κC-bis(piridina-κN)diclororrutenio(II), [RuCl₂(CHR')(Imes)(PCy₃)(py)₂]. Imes = *N,N'*-bis(mesitil)imidazol-2-ilideno; PCy₃ = triciclohexilfosfina; py = piridina; X = H o Br.

3.2. Estructura de rayos X del catalizador de Grubbs y sus análogos

La principal característica estructural del catalizador de Grubbs, primera generación, es una geometría de tipo pirámide de base cuadrada, con cinco ligandos alrededor de un átomo de rutenio(II), y la presencia de un carbeno *N*-heterocíclico (NHC), dos cloruros (Cl) y dos triciclohexilfosfinas (PCy₃). En el artículo original de Grubbs (Schwab y col., 1995), se reportó la estructura de rayos X del complejo *p*-clorobenciliden-κC-bis(triciclohexilfosfina-κP)diclororrutenio(II), Fig. 4, que cristalizó en un sistema triclinico, de grupo espacial *P*1, con *a* = 10,6413(14), *b* = 12,392(2) Å, *c* = 17,730(2) Å; α = 107,088(8)°, β = 93,811(7)°, γ = 17,730(2)°; *V* = 2123,5(5) Å³. La esfera de coordinación del rutenio(II), d⁶, presentó las siguientes características estructurales: Ru–C¹, 1,839(3) Å; Ru–Cl¹ 2,401(1) Å; Ru–Cl² 2,395(1) Å; Ru–P¹ 2,397(1) Å; Ru–P² 2,435(1) Å; Cl¹–Ru–P¹ 87,2(1)°; P¹–Ru–Cl¹ 97,5(1)°; P¹–Ru–Cl² 91,5(1)°, Cl¹–Ru–P² 90,8(1)°; Cl¹–Ru–P² 101,2(1)°; Cl¹–Ru–C¹ 88,7(1)°; Cl¹–Ru–Cl² 167,6(1)°, Cl¹–Ru–Cl² 103,7(1)°; P¹–Ru–P² 161,1(1)° y Cl²–Ru–P² 86,5(1)°. La estructura posee una simetría típica de una pirámide de base cuadrada distorsionada, donde el NHC se encuentra perpendicular al plano P¹–Ru–P², y el grupo fenilo se encuentra ligeramente fuera del plano Cl¹–Ru–Cl²–C¹.

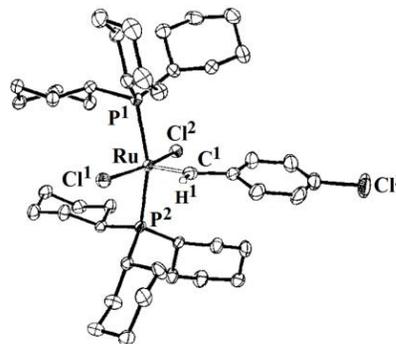


Fig. 4. Representación de la estructura de rayos X (diagrama de ORTEP) del compuesto *p*-clorobenciliden-κC-bis(triciclohexilfosfina-κP)diclororrutenio(II) (Schwab y col., 1995).

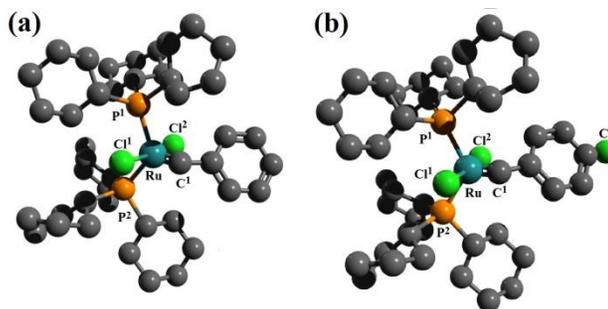


Fig. 5. **(a)** Estructura calculada para el catalizador de Grubbs de primera generación y **(b)** Estructura calculada para el análogo *p*-clorobenciliden. El cálculo se realizó utilizando DFT con el programa TmoleX 4.2® y el funcional BP86, con la base de cálculo def-SV(P) para los elementos representativos, y el pseudo potencial LANL2DZ para el rutenio.

A los efectos de comprender mejor los aspectos estructurales del catalizador Grubbs, se procedió a modelar la estructura del $[\text{RuCl}_2(\text{CHC}_6\text{H}_5)(\text{PCy})_2]$ y de su derivado clorado, el *p*-clorobenciliden- κC -bis(triciclohexilfosfina- κP)diclororrutenio(II) (Fig. 5), utilizando metodologías de la química computacional (Harvey 2018), en este caso, mediante la teoría del funcional de la densidad, DFT por sus siglas en inglés, con el programa TmoleX 4.2® (Steffen y col., 2010), empleando el funcional BP86 (Becke 1988), con la base de cálculo def-SV(P), para los elementos representativos, y el pseudo potencial LANL2DZ para el rutenio. A continuación se pueden observar las distancias de enlace y los ángulos de enlace calculados para el catalizador Grubbs y, entre corchetes, los valores correspondientes al derivado clorado: Ru–C¹ 1,317 [1,307] Å; Ru–Cl¹ 2,605 Å [2,617]; Ru–Cl² 2,500 [2,511] Å; Ru–P¹ 2,364 [2,244] Å; Ru–P² 2,372 [2,259] Å. Los ángulos de enlace calculados fueron: Cl¹–Ru–P¹ 94,8° [93,2°]; P¹–Ru–C¹ 119,5° [119,5°]; Cl¹–Ru–P² 89,5° [90,1°]; C¹–Ru–P² 119,0° [119,0°]; Cl¹–Ru–C¹ 94,8° [91,8°]; Cl¹–Ru–Cl² 173,2° [179,2°]; C¹–Ru–Cl² 92,0° [89,0°]; P¹–Ru–P² 121,0° [121,0°] y Cl²–Ru–P² 87,0° [86,8°]. Adicionalmente, fueron calculadas algunas propiedades electrónicas y termodinámicas, realizando un cálculo de punto singular de energía sobre las estructuras previamente optimizadas con el semiempírico PM7, implementado la interfaz MOPAC2016 (Stewart 2016), y se obtuvo como resultado los siguientes parámetros energéticos: $\Delta H_f^\circ = -325,8915$ [-14,35866] kcal/mol; $E_{\text{HOMO}} = -6,250$ [-6,077] eV; $E_{\text{LUMO}} = -1,152$ [-0,976] eV. Un análisis comparativo entre la estructura de rayos X del *p*-clorobenciliden- κC -bis(triciclohexilfosfina- κP)diclororrutenio(II) (Fig. 4) y las estructuras calculadas (Fig. 5), muestra suficiente correlación, y en ángulo Cl¹–Ru–Cl² encontrado en todas las estructuras (>167°) corresponde con un arreglo transoide de los cloruros en la esfera de coordinación del átomo de rutenio(II), lo cual constituye una característica estructural de los catalizadores tipo Grubbs.

A partir de la determinación de la estructura de rayos X del análogo *p*-clorobenciliden- κC -bis(triciclohexilfosfina- κP)diclororrutenio(II) en el año 1995, se ha realizado la síntesis y la determinación de la estructura de rayos X de una variedad de catalizadores de Grubbs de primera, segunda y tercera generación. En tal sentido, se reportó un análogo del catalizador de Grubbs de primera generación, pero en el cual la triciclohexilfosfina se modificó por la bisciclohexil(etilamonio)fosfina, P(Cy₂)(EtNH₃Cl), una fosfina que, debido a la presencia del cloruro de etilamonio, le confiere hidrosolubilidad al catalizador de Grubbs (Lynn y Col., 2000). A pesar de la modificación estructural, el arreglo transoide de los cloruros se conservó, con un ángulo Cl¹–Ru–Cl² de 168,26(8)°; sin embargo, el ángulo entre el grupo bencilideno y las fosfinas disminuye con C¹–Ru–P² igual a 99,5(2)°.

Otra modificación estructural importante realizada sobre el catalizador de Grubbs es la sustitución del bencilideno por feniltiometileno, PhSCH, y, en este orden de ideas, se encuentra resuelta por difracción de rayos X la estructura del feniltiometileno- κC [bis(triisopropil- κP)]diclororrutenio(II), $[\text{RuCl}_2(=\text{CHSPh})(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2]$ (Fig. 6a) (Van der Schaaf y col., 2000). El rutenio sigue alcanzando una simetría típica de pirámide de base cuadrada distorsionada, y tanto los cloruros como las fosfinas PⁱPr₃ adquieren un arreglo mutuamente transoide, Cl¹–Ru–Cl² 173,92(5)°; P¹–Ru–P² 162,76(3)°.

Dentro de los catalizadores de Grubbs de primera generación destaca el tetrafluoroborato de acuo(bencilideno- κC)bis(triciclohexilfosfina- κP)[tris(pirazolil)borato- $\kappa^2\text{N},\text{N}'$]rutenio(II), $[\text{Tp}(\text{PCy}_3)(\text{H}_2\text{O})\text{Ru}=\text{CHPh}]\text{BF}_4$, con una esfera de coordinación donde los cloruros han sido sustituidos por el nitrógeno del grupo tris(pirazolil)borato (abreviado como Tp), y por un sexto ligando, en este caso por una molécula de agua, haciendo que la esfera de coordinación del rutenio pase de pirámide de base cuadrada hasta octaédrica (Sanford y col., 1998). En este compuesto se encontraron las siguientes distancias de enlace: Ru–C¹, 1,878(4) Å; Ru–N¹ 2,200(4) Å; Ru–N³ 2,129(3) Å; Ru–N⁵ 2,056(4) Å; Ru–O¹ 2,143(3) Å; Ru–P¹ 2,3822(13) Å. Adicionalmente, se estudió la fluxionalidad del grupo fenilo del ligando bencilideno, que experimenta una rotación sobre el enlace CH–Ph con una barrera de energía que se ubicó en 12,32 kcal/mol.

La estructura de rayos X del catalizador de Grubbs de segunda generación $[\text{RuCl}_2(\text{CHC}_6\text{H}_5)(\text{Imes})(\text{PCy})]$ (Fig. 3b) fue resuelta en un grupo espacial $P2_12_12_1$, con $a = 12,718(1)$, $b = 14,549(1)$ Å, $c = 26,392(2)$ Å; $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$; $V = 4883,4(6)$ Å³ (Huang y col., 1999). En la esfera de coordinación se observaron las siguientes características estructurales: Ru–C(Imes), 2,069(11) Å; Ru–C(bencilideno) 1,841(11) Å; Ru–Cl¹ 2,393(3) Å; Ru–Cl² 2,383(3) Å; Ru–P 2,419(3) Å; C(Imes)–Ru–P 163,2(3)°; Cl¹–Ru–Cl² 168,62(2)°; C(Imes)–Ru–Cl² 86,9(3)°; P¹–Ru–P² 161,1(1)°; Cl¹–Ru–C(bencilideno) 104,3(5)°; Cl²–Ru–C(bencilideno) 87,1(5)° y P–Ru–C(bencilideno) 97,1(4)°.

Los catalizadores Hoveyda-Grubbs de primera generación como el bencilideno- κC (2-formilbencilideno- $\kappa^2\text{C},\text{O}$)(triciclohexilfosfina- κP)diclororrutenio(II) han sido sometidos a reacciones de transformación con ligandos tipo Imes modificados, con los cuales se han obtenido catalizadores en cuya estructura se aprecian importantes efectos estéricos que distorsionan la esfera de coordinación del rutenio (Occhipinti y col., 2009).

En la dirección de los catalizadores de Grubbs de segunda generación, se encuentra la estructura del bencilideno- κC {1-butyl-3-(trifluorometil)-2,3-dihidro-benzo[d]imidazol-2-ilideno- κC }bis(triciclohexilfosfina- κP)diclororrutenio(II),

y del benciliden- $\kappa C\{1\text{-fenil-3-(trifluorometil)-2,3\text{-dihidrobenzo[d]imidazol-2-ilideno-}\kappa C\}$ bis(triciclohexilfosfina- κP)diclororrutenio(II) (Fig. 6b) (Engl y col., 2016), dos catalizadores de Grubbs de segunda generación, donde se utiliza como ligando, un grupo *N*-trifluorometilbenzimidazolideno. Debido a la baja simetría de estos compuestos, como consecuencia de la presencia de sustituyentes diferentes sobre el carbeno *N*-heterocíclico, el grupo trifluorometil ($-\text{CF}_3$), el mesitileno (Mes, 1,3,5-trimetilbenzeno, $\text{C}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_3$) y el grupo *n*-butilo, estos compuestos ofrecen una alta selectividad en procesos catalíticos que involucran olefinas primarias.

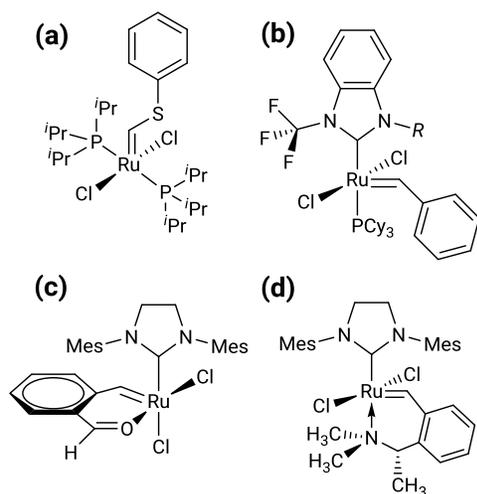


Fig. 6. Estructura de algunos catalizadores de Grubbs con estructuras de rayos X reportadas. (a) Fenilmetileno- $\kappa C\{$ bis(triisopropil- κP)diclororrutenio(II), $[\text{RuCl}_2(=\text{CHSPh})(\text{P}^{\text{iPr}})_2]$ (Van der Schaaf y col., 2000). (b) Benciliden- $\kappa C\{1\text{-butil-3-(trifluorometil)-2,3\text{-dihidrobenzo[d]imidazol-2-ilideno-}\kappa C\}$ bis(triciclohexilfosfina- κP)diclororrutenio(II), y, benciliden- $\kappa C\{1\text{-fenil-3-(trifluorometil)-2,3\text{-dihidrobenzo[d]imidazol-2-ilideno-}\kappa C\}$ bis(triciclohexilfosfina- κP)diclororrutenio(II), con $R = n\text{-butilo}$, y benciliden- $\kappa C\{1\text{-fenil-3-(trifluorometil)-2,3\text{-dihidrobenzo[d]imidazol-2-ilideno-}\kappa C\}$ bis(triciclohexilfosfina- κP)diclororrutenio(II), con $R = \text{fenil}$ (Engl y Col., 2016). (c) *Cis*-dicloro(1,3-dimesitilimidazolidin-2-ilideno- κC)(2-formilbencilideno- $\kappa^2 C, O$)rutenio(II) (Slugovc y col., 2010). (d) [1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazolidin-2-ilideno- κC]dicloro{2-[1-(dimetilamino)etil]benzilideno- $\kappa C, N$ }rutenio(II) (Polyanskii y col., 2019).

Siguiendo en los catalizadores de segunda generación, se sintetizó y determinó la estructura de un compuesto donde el ligando típico Imes fue sustituido por un análogo, el 5,5'-dimetil-1,3-dimesitil-1,4,5,6-tetrahidropirimidin-2-ilideno, un carbeno *N*-heterocíclico con un anillo de seis miembros, que aporta un efecto estérico en la esfera de coordinación del rutenio determinado por un ángulo de enlace $\text{C}^8\text{-Ru-P}^1$ $163,7^\circ$ (Yun y col. 2004). Así mismo, se reportó la estructura del *cis*-dicloro(1,3-dimesitilimidazolidin-2-ilideno- κC)(2-formilbencilideno- $\kappa^2 C, O$)rutenio(II) (Fig. 6c) (Slugovc y col., 2010), un catalizador tipo Hoveyda-Grubbs de segunda generación (Hoveyda y Col., 2007) el

cual, a diferencia de lo observado normalmente, arregla sus cloruros con un ángulo $\text{Cl}^1\text{-Ru-Cl}^2$ de $89,76(2)^\circ$, que los ubica en una conformación *cisoides*. En este caso, se observan las siguientes longitudes de enlace: Ru-C(Imes) $2,004(2)\text{\AA}$ y Ru-C $1,827(2)\text{\AA}$; Ru-O $2,0487(16)$; Ru-Cl $2,3548(6)\text{\AA}$ y $2,3600(6)\text{\AA}$. En la misma familia de los catalizadores Hoveyda-Grubbs de segunda generación tenemos el [1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazolidin-2-ilideno- κC]dicloro{2-[1-(dimetilamino)etil]benzilideno- $\kappa C, N$ }rutenio(II) (Fig. 6d) (Polyanskii y col., 2019), donde se sustituyó el enlace $\text{O}\rightarrow\text{Ru}$ por uno $\text{N}\rightarrow\text{Ru}$, y con una esfera de coordinación intermedia entre la pirámide de base cuadrada típica de los complejos tipo Grubbs y la bipirámide trigonal, característica de los complejos fosfinados pentacoordinados de rutenio(II). Este complejo presenta el arreglo típico de los cloruros, que se encuentran opuestos, con un el ángulo $\text{Cl}^1\text{-Ru-Cl}^2$ de $157,47(3)^\circ$, que los ubica en un arreglo *transoides*; adicionalmente, se observan las siguientes longitudes de enlace: Ru-C(Imes) $2,036(3)\text{\AA}$ y Ru-C $1,822(3)\text{\AA}$; Ru-N $2,265(3)\text{\AA}$; Ru-Cl $2,3397(8)\text{\AA}$ y $2,3476(8)\text{\AA}$.

Una interesante modificación en la estructura de los catalizadores de Grubbs y Hoveyda-Grubbs de primera generación (Fig. 7a), pero especialmente Hoveyda-Grubbs de segunda generación (Fig. 7b), consiste en utilizar, en lugar del tradicional carbeno Imes, un tiazol-2-ilideno, por ejemplo, el 3-(2,6-dietilfenil)-4,5-dimetiltiazol-2-ilideno, que se encuentra presente en la estructura de una serie de compuestos de rutenio cuya estructura de rayos X ha sido determinada (Vougioukalakis y col., 2008). La presencia de este ligando implica la posibilidad de obtener una familia de catalizadores muy eficientes en la metátesis de olefinas.

Dentro de la familia de catalizadores de Hoveyda-Grubbs de segunda generación (Fig. 7c), se ha reportado la estructura de un complejo de rutenio donde aparece el ligando

N, N'-1-(2,6-diisopropilfenil)-3-(1-adamantil)imidazol-2-ilideno. En este ligando, la presencia de un adamantano (triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano) como sustituyente del carbeno *N*-heterocíclico, hace que la estructura sea muy similar a los carbenos Arduengo (Arduengo y col., 1991). En este compuesto aparece como ligando la base conjugada del ácido pivalico (*t*-BuC(O)O⁻), e implica que el rutenio presenta una simetría pseudo octaédrica, con las siguientes distancias de enlace: Ru-C(NHC) $1,954\text{\AA}$; Ru-O(isopropoxi) $2,311\text{\AA}$; Ru-C(alquilideno) $1,849\text{\AA}$, Ru-C(admantanil) $2,062\text{\AA}$ (Bronner y col., 2014). Todas las características estructurales antes mencionadas, implican una nueva familia de catalizadores que poseen muy alta selectividad en la metátesis de olefinas (Rosebrugh y col., 2013).

En general, una revisión utilizando las bases de datos (*Chemical Abstracts (SciFinder)*), indica que entre 1995 y 2019 se han reportado por lo menos ochenta y cuatro es-

estructuras determinadas mediante difracción de rayos X de complejos de rutenio relacionados con la estructura del catalizador de Grubbs, de primera, segunda y tercera generación, del catalizador tipo Hoveyda-Grubbs, de primera y segunda generación, así como de potenciales ligandos y algunos productos o intermediarios en el proceso de metátesis de olefinas.

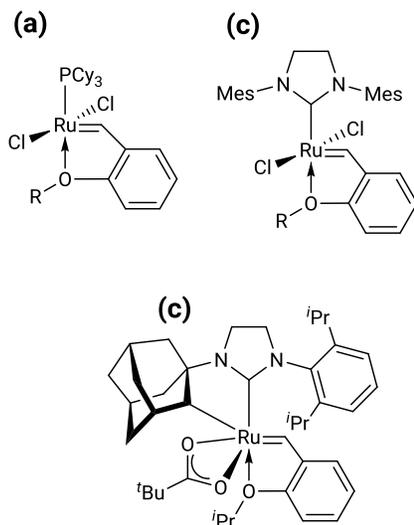


Fig. 7. Estructuras de los catalizadores tipo Hoveyda-Grubbs. (a) Hoveyda-Grubbs de primera generación, el ligando trisciclohexilfosfina, PCy₃, puede cambiar sus sustituyentes y el grupo R puede ser un grupo alquilo como el isopropilo, ⁱPr. (b) Hoveyda-Grubbs de segunda generación generación, el ligando *N,N*-bis(mesitil)imidazol-2-ilideno, Imes, puede cambiar los mesitilos (Mes), por otros grupos alquílicos como el adamantano. (c) Catalizador para metátesis selectiva de olefinas inspirado en la estructura Hoveyda-Grubbs (Herbert y col., 2015).

3.3. Aplicaciones del catalizador de Grubbs en el ámbito de la catálisis

Como se ha mencionado, el origen del catalizador del catalizador de Grubbs se encuentra ligado a la investigación en metátesis de olefinas y, en consecuencia, a la catálisis homogénea con metales de transición (Contreras, 2020). Por lo tanto, la mayor cantidad de aplicaciones del catalizador de Grubbs original o de primera generación, y sus análogos de segunda y tercera generación (Fig. 3), se encuentra en este ámbito. En tal sentido, una revisión de las bases de datos indica, no solo que las aplicaciones del catalizador de Grubbs se ubican en el campo de la catálisis, sino que extiende por ámbitos que van desde la química inorgánica, la química orgánica, pasando por el área de los polímeros, la síntesis química o la química industrial, hasta llegar a la nanoquímica (Contreras y col., 2015). En general, se puede apreciar en el período 1995 a 2019 (ver Fig. 8), un crecimiento sostenido en el número de publicaciones que utilizan el catalizador de Grubbs y sus análogos, especialmente para la investigación y desarrollo de novedosas metodologías para la síntesis de nuevas sustancias químicas.

Entre los procedimientos más emblemáticos basados en el catalizador de Grubbs tenemos la reacción de cierre de anillos por metátesis de dienos nitrogenados (Fig. 9a) (compuesto tipo “enino”) (Kitamura y col., 2001) y oxigenados (Fig. 9b) (Grubbs y Col., 1995), también conocidas como reacciones RCM por sus siglas del inglés “ring closing metathesis”. También encontramos las reacciones de formación de dienos a partir de olefinas lineales o cíclicas (Fig. 9c) (Blackwell y col., 2000), conocidas como reacciones ROM por sus siglas del inglés “ring opening metathesis”. Otro tipo de reacciones contabiliza la metátesis de ácidos grasos insaturados, como el ácido 10-undecenoico (Fig. 9d), una reacción de interés pues constituye el punto de partida para generar intermediarios en la síntesis de productos de interés comercial en el campo de los cosméticos, lubricantes o plastificantes (Ngo y col., 2006).

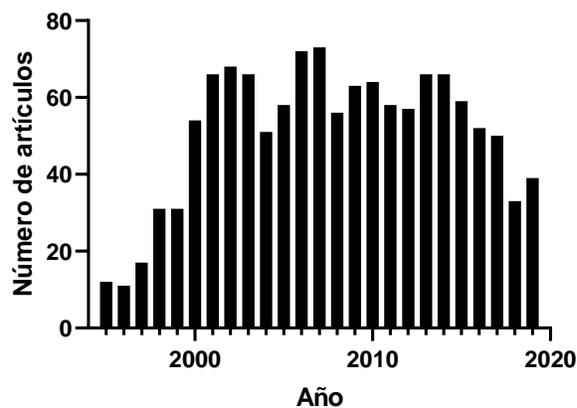


Fig. 8. Histograma correspondiente a la frecuencia de aparición del término “Grubbs Catalyst” en el período 1995-2019. La revisión se llevó a cabo utilizando la plataforma de *Chemical Abstracts* (SciFinder). Esta búsqueda se amplió utilizando términos como el nombre del autor, “Grubbs Robert H”, así como otras palabras clave, entre ellas, “ruthenium complexes” o “carbenes”. Adicionalmente, la investigación fue refinada utilizando el nombre según la IUPAC: “[1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinylidene]dichloro(phenylmethylene)(tricyclohexylphosphino)ruthenium”. Finalmente, se obtuvo como resultado un total de 1273 entradas.

La metátesis cruzada, una reacción de intercambio de grupos entre dos olefinas, conocida como reacción CM por sus siglas del inglés *cross-metathesis* (Fig. 9e), es otro ejemplo de un procedimiento catalítico en el cual se utiliza el catalizador de Grubbs de primera generación, pero también el de segunda generación, y constituye intrínsecamente una reacción de mucho impacto por las implicaciones que tiene en el campo de la síntesis orgánica (Chatterjee y col., 1999).

No podemos dejar de mencionar las aplicaciones del catalizador de Grubbs en el campo de las reacciones de polimerización por metátesis con apertura de anillo, llamadas reacciones ROMP por sus siglas del inglés “ring opening

metathesis polymerization” (Fig. 9f) (Grubbs y col. 1998). Estas reacciones tienen un notable interés debido fundamentalmente a la importancia de los polímeros como materiales de uso masivo en la fabricación de objetos para la vida cotidiana, instrumentos y equipos, materiales, herramientas y maquinaria para la construcción, y materiales de uso en el campo de la biomedicina (Song y col., 2020). Merece la pena mencionar aquí que algunos medicamentos como el Olysio® (*Simeprevir*) (Rosenquist y col., 2014), un fármaco antiviral de acción directa aprobado por la FDA (*Food and Drugs Administration*) para el tratamiento de la hepatitis C crónica en el paciente adulto, se sintetizan utilizando una reacción de metátesis (RCM) y, por otro lado, grandes volúmenes de materias primas, no solo olefinas derivadas del petróleo, sino ácidos grasos de origen animal o vegetal, están siendo procesados por la industria química utilizando reacciones de metátesis, tal y como lo menciona el propio Robert H. Grubbs en su “*Nobel Lectures*” (Grubbs 2006). En tal sentido, una gran variedad de las reacciones que involucran la producción de diversos polímeros mediante reacciones ROMP se encuentran reflejados en el “*Handbook of Metathesis*”, que lleva una decena de ediciones consecutivas desde el 2003 (Grubbs 2003).

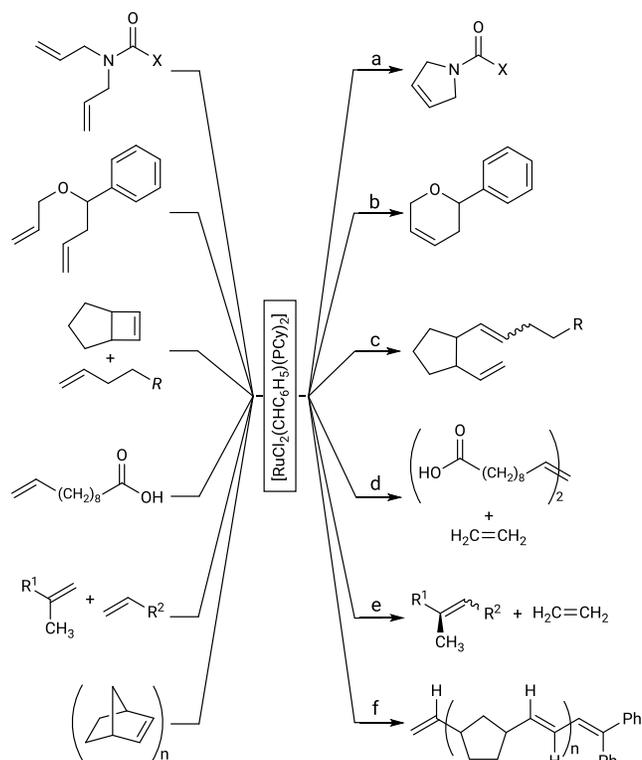


Fig. 9. Algunas reacciones químicas típicas que involucran al catalizador de Grubbs. Los sustituyentes R^n pueden ser grupos alquilo u olefinas del tipo $-C=CPh$ ó $-C=C-C=C(CH_3)_2$.

El mecanismo general correspondiente a la metátesis de olefinas mediante complejos carbenos de rutenio(II),

como en el catalizador de Grubbs, se encuentra bien estudiado sobre la base del trabajo de Yves Chauvin (Ogbay col., 2018) (Fig. 10), y el planteamiento comienza por considerar la disociación del ligando fosfinado hasta llegar al precursor catalítico (constante de velocidad k_1), con formación de la especie activa rutenio-alquilideno, $Ru=CHR$, un intermediario de 14 electrones. Esta especie puede volver a unirse a la fosfina (k_{-1}), inactivando el catalizador, o puede enlazarse con el sustrato olefínico formando un complejo $[\eta^2-(olefina)X_2Ru=CHR]$ (k_2), facilitando el paso a la siguiente etapa del ciclo catalítico. A continuación ocurre una cicloadición [2+2] entre el η^2 -olefina y el doble enlace del $Ru=CHR$ (k_3), un camino que genera el característico intermediario metalaciclobutano. A continuación ocurre la etapa crucial, una 2,2-ciclo-reversión (k_3), con producción del intermediario $[\eta^2-(olefina)X_2Ru=CHR]$ y, finalmente, la eliminación de la olefina (k_2), para obtener el producto de metátesis deseado, regenerando la especie activa $Ru=CHR$.

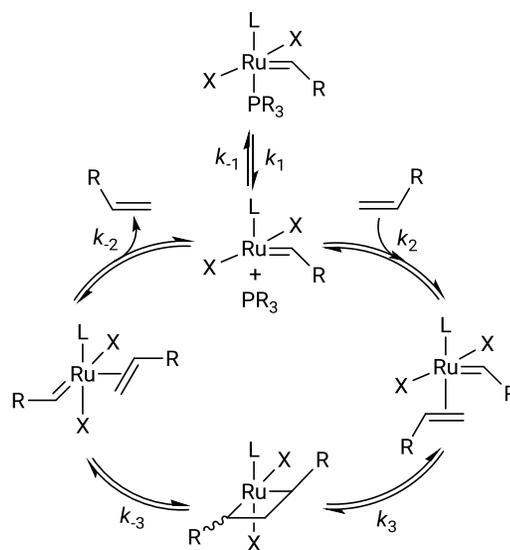


Fig. 10. Mecanismo de reacción propuesto para la metátesis de olefinas con carbenos metálicos tipo catalizador de Grubbs. En el mecanismo destacan tres grandes etapas, la primera contabiliza la cinética de la activación del precursor catalítico (k_1), la segunda se encuentra determinada por la cinética de la adición de la olefina sobre el catalizador (k_2), y la tercera toma en cuenta la esteoquímica, estabilidad y dinámica del metalaciclobutano (k_3) (Ogbay col., 2018).

3.4. Novedosas aplicaciones del catalizador de Grubbs

El área de la catálisis sigue siendo el principal campo de acción para el catalizador de Grubbs, especialmente si tomamos en cuenta la importancia de las reacciones de metátesis de olefinas (RCM, CM, ROM y ROMP), y su papel preponderante en la síntesis de nuevos materiales de importancia estratégica (Grubbs 2004). En este orden de ideas, se desarrollaron nuevos catalizadores de Grubbs (GI, GII, GIII, Hoveyda-Grubbs), y el estudio de sus propiedades catalíticas concentra el esfuerzo de muchos laboratorios a ni-

vel global. Por ejemplo, la síntesis de nuevos catalizadores Hoveyda-Grubbs que contienen carbenos *N*-heterocíclicos modificados con cadenas de poliéter de diferentes tamaños (Hryniewicka y col., 2014), los cuales tienen excelente actividad en reacciones de RCM y CM, tanto como los propios catalizadores GII, o los Hoveyda-Grubbs de segunda generación. De hecho, un catalizador que posee una cadena típica con cuatro grupos $-OCH_2CH_2O-$ sobre el NHC (Fig. 11a), tiene estereoselectividad hacia *Z*-isómeros en reacciones CM.

Con la finalidad de combinar las ventajas de la selectividad de la catálisis homogénea y la estabilidad de los catalizadores heterogéneos, la catálisis híbrida plantea soportar los catalizadores homogéneos tradicionales sobre un soporte que los pueda estabilizar. En este orden de ideas, se soportó catalizadores tipo Hoveyda-Grubbs de primera y segunda generación sobre un poliglicerol hiperramificado (hPG) (Fig. 11b), y se obtuvo una serie de catalizadores híbridos con buenos resultados en reacciones de RCM (Thenarai y col., 2014). Otro catalizador de Grubbs, específicamente un Hoveyda-Grubbs con el NHC modificado con el grupo bis(arilimino)acenafteno, fue soportado sobre poliisobutileno (PIB) (Fig. 11c), y se encontró excelente actividad frente a reacciones de ROMP de olefinas convencionales y no convencionales (Hlil y col., 2016).

Siguiendo la línea de la química verde, se ha reportado la metátesis de olefinas utilizando el catalizador de Grubbs pero en condiciones de mecanoquímica. La síntesis mecanoquímica (Howard y col., 2017), la síntesis microondas (Contreras y Col., 2017) y, en general, las metodologías libres de disolvente (Tanaka y col., 2000; Garay y Col., 2007), constituyen una interesante alternativa para la síntesis química tanto orgánica como inorgánica. En tal sentido, una serie de sustratos olefínicos de interés para la química fina (Beller y col., 2012), se sometieron exitosamente a reacciones de metátesis en condiciones mecanoquímicas, con el catalizador de Grubbs (GI, GII, GIII, Hoveyda-Grubbs), a temperatura ambiente, obteniendo altos porcentajes de conversión, y utilizando la reacción directa, libre de disolvente, o haciendo uso de cantidades catalíticas de un disolvente polar como EtOAc, y una sal (NaCl, NaBr, NaI, KCl, K_2SO_4) como sólido auxiliar (Do y col., 2015).

Como se ha mencionado, la metátesis mediante complejos carbenos de rutenio constituye una poderosa herramienta en el campo de la síntesis orgánica. En tal sentido, se ha estudiado y desarrollado la síntesis de una gran variedad de sustancias aisladas a partir de productos naturales, y que poseen actividad farmacológica, entre las que merece la pena mencionar la síntesis de productos naturales oxacíclicos marinos (Fuwa y col., 2016), así como la síntesis de Broussoaurona A (Fig. 12a) (Jo y col., 2015), un producto natural tipo *p*-quinol.

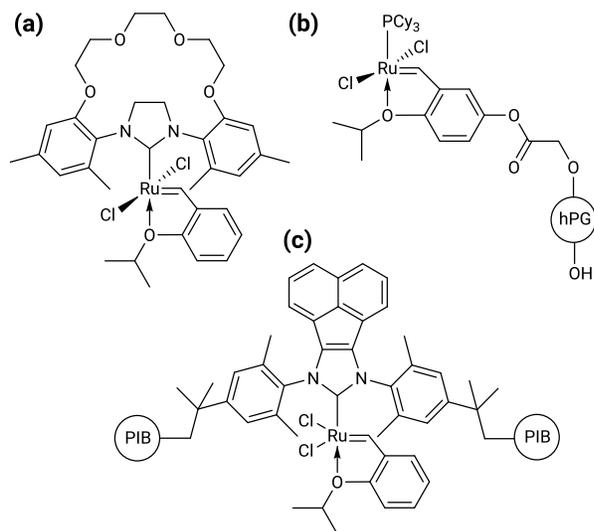


Fig. 11. Algunos catalizadores novedosos inspirados en el catalizador de Grubbs. (a) catalizador tipo Hoveyda-Grubbs con un NHC modificado con una cadena de poliéter (Hryniewicka y col., 2014). (b) Catalizador tipo Hoveyda-Grubbs de segunda generación soportado en un poliglicerol hiperramificado (hPG) (Thenarai y col., 2014). (c) Catalizador tipo Hoveyda-Grubbs de segunda generación con NHC modificado con el grupo bis(arilimino)acenafteno, y soportado sobre poliisobutileno (PIB) (Hlil y col., 2016).

La metátesis con el catalizador de Grubbs es importante para la síntesis enantioselectiva del *R*-(-)-Massoialactona (Fig. 12b) (Touati y col., 2006), una lactona estructuralmente relevante en muchos aceites esenciales, y en la obtención de (-)-Gloeosporona e (-)-Isoocinotina (Fürstner 2008), o en la síntesis asimétrica de Mycestericina F y G (Fig. 12c) (Berhal y col., 2011), compuestos de la familia de las α -alcoxicarbonil-amidas. Siguiendo en el campo de la síntesis orgánica, la metátesis de Grubbs permitió sintetizar la (-)-Amphidinolida P (Fig. 12d) (Jecs y col., 2014), un alquino que contiene un grupo α,β,γ -epoxido terminal, y, así mismo, se obtuvo por metátesis asimétrica el (+)-Guaymasol (Fig. 12e) (Piva y col., 2014), con una estructura que contiene un grupo 1,2-diol. La metátesis catalítica es un paso determinante en la obtención de compuestos de la familia de los estirenos (Chatterjee y col., 2002), en la síntesis total de la Viridifungina A (Morokuma y col., 2005), un miembro de la familia e los antibióticos alquil-citrato derivados del *Trichoderma viride*, y, finalmente, en la síntesis de la (+)-Migrastatina (Fig. 12f) (Reymond y col., 2006), una sustancia con actividad antimetastásica.

Los estudios mediante química computacional realizados en los últimos lustros, han permitido comprender cada vez mejor el proceso de metátesis de olefinas y, especialmente, determinar las relaciones entre la estructura tanto de los sustratos olefínicos como de los catalizadores, y la selectividad, o, en general, la actividad catalítica. En este orden de ideas, se ha estudiado, por ejemplo, la metátesis cru-

zada de terpenos como el β -pineno y el (Z)-3-metilpent-2-eno, con el catalizador Grubbs de segunda generación, utilizando PBE/def2-TZVP (Acevedo y col., 2014). Los resultados obtenidos indican que el paso de iniciación conduce a la formación de un metalcarbeno terciario que sufre la metátesis. La ruta de reacción para una posible auto-metátesis se ve inhibida por factores cinéticos y termodinámicos. Los problemas de orden cinéticos se encuentran relacionados con dificultades de naturaleza estérica que desfavorecen los estados de transición, mientras que las dificultades termodinámicas tienen que ver con la baja estabilidad del metalcarbeno primario formado. La energía de activación para la metátesis cruzada de β -pineno y (Z)-3-metilpent-2-eno se estimó en 23 kcal/mol.

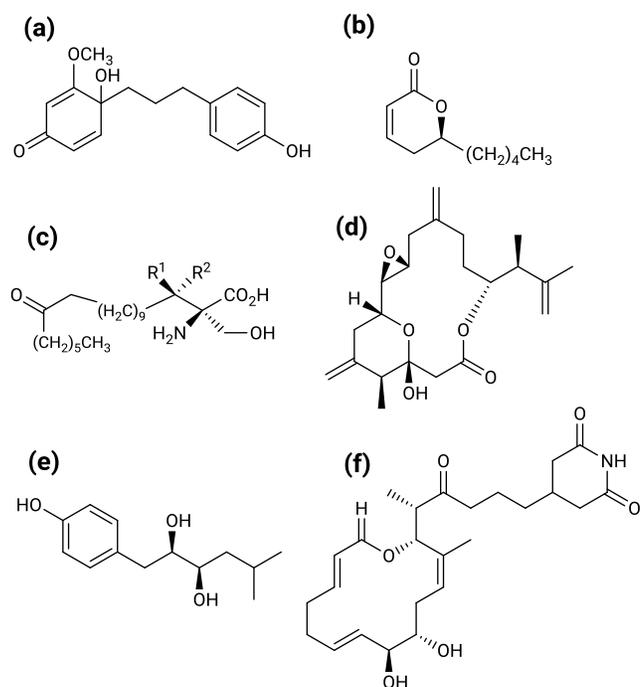


Fig. 12. Algunos productos naturales en cuya síntesis total la metátesis con el catalizador de Grubbs es una etapa determinante. (a) Brousoaurona A (Jo y col., 2015); (b) R-(-)-Massoialactona (Touati y col., 2006); (c) Mycestericina F, si $R^1 = H$ y $R^2 = OH$ y Mycestericina G, si $R^1 = OH$ y $R^2 = H$ (Berhal y col., 2011); (d) (-)-Amphidinolida P (Jecs y col., 2014); (f) (+)-Migrastatina (Reymond y col., 2006).

Desde el punto de vista de las aplicaciones propiamente comerciales, entre 1995 y 2019 se han obtenido un total de ciento cuarenta patentes en donde se emplean catalizadores de Grubbs. De este número, sesenta y tres patentes corresponden al mismo Robert H. Grubbs y, las que han tenido mayor relevancia corresponden a la síntesis de los propios catalizadores, mientras que en otras se describen los procesos y las condiciones en las cuales estos catalizadores ofrecen la mayor actividad catalítica. Por ejemplo, la patente US8049025B2 (Zheng-Yun 2011), describe la síntesis de carbenos de rutenio tipo Grubbs soportados en resinas poliméricas, lo que facilita el reciclaje del catalizador, que

puede ser reutilizado en un proceso continuo de RCM, ROM, ROMP y CM, con altos porcentajes de conversión. Por su parte, en la patente US20140051817A1 (Grubbs y col., 2014) queda establecida la propiedad intelectual sobre la síntesis de los catalizadores de Grubbs no solo los GI, sino los GII y GIII. Esta patente, originalmente solicitada en 1995, con carácter de operatividad mundial, ha sido renovada consecutivamente en los mercados más importantes del mundo (Japón, China, Alemania y EEUU) y se encuentra vigente al día de hoy. En la patente US20050203324A1 (Grubbs y Col. 2005), se describe la aplicación de la metátesis de olefinas en la síntesis de una serie de productos que hacen biomimética de feromonas. Estos compuestos tienen como objetivo favorecer producción de varios rubros de cultivos, atrayendo insectos polinizadores y, por lo tanto, incrementado el rendimiento en biomasa por metro cuadrado de área cultivada. Finalmente, la patente WO201922244A1 (Li y col., 2019), describe el uso de la metátesis de Grubbs en la síntesis de Δ^{12} -Prostaglandina J2 (delta-12-PGJ2), un compuesto de gran interés en el campo de la biomedicina, puesto que las prostaglandinas tienen diversos usos terapéuticos (Collins y col., 1993).

No se puede dejar de mencionar la posibilidad de estudiar la actividad biológica de la extensa familia de los catalizadores de Grubbs, pues los compuestos complejos de rutenio muestran actividad en el campo de la bioorganometálica (Aranguren y col., 2010). Existe evidencia de las propiedades antitumorales de los compuestos organometálicos de rutenio (Contreras y col., 2018) y, en tal sentido, complejos arenos de rutenio(II)/rutenio(III) con ligandos nitrógenados y sulfurados han presentado actividad antiploriferativa frente a líneas celulares de cáncer de ovario, colon y pulmón (Mohamed-Subarkhan y col., 2019; Meier-Menches y col., 2018) y algunos compuestos avanzan, no sin dificultades, en la etapa de los ensayos clínicos (Alessio y col., 2019; Lazarevic y col., 2017). Por su parte, los propios ligandos carbenos son especies biológicamente activas, con potenciales aplicaciones medicinales (Hindi y col., 2009), razón por la cual es de esperar un efecto sinérgico entre el metal de transición y el carbeno N-heterocíclico que, como resultado, pueda modular las propiedades farmacológicas. En consecuencia, el estudio de la química bioinorgánica de compuestos de rutenio, clásicos y nanoestructurados, es un campo con muchas posibilidades dirigidas al desarrollo de novedosas terapias contra el cáncer (Coverdale y col., 2019; Liu y col., 2019; Golbaghi y col., 2020; Zhang y col., 2020).

4 Conclusiones

El balance entorno al desarrollo del catalizador de Grubbs y sus análogos (GI, GII, GIII, Hoveyda-Grubbs), ha sido en los últimos veinticinco años altamente positivo, no solo para el área académica, sino para el campo de la investigación

y el desarrollo de la industria química. Su utilidad en los diversos tipos de reacciones de metátesis de olefinas (RCM, ROM, CM y ROMP), ha determinado un salto cuantitativo para el área de la síntesis orgánica, petroquímica y de los polímeros. Esta extensa familia de catalizadores, que se caracteriza por una esfera de coordinación tipo pirámide de base cuadrada (distorsionada), entorno de un átomo de rutenio(II), con ligandos fosfinados y carbenos, de diferente naturaleza electrónica, estérica, y con diversas solubilidades, y alta asimetría, configura un conjunto de aspectos químicos ideales para modular la excelente selectividad que se observa en reacciones de metátesis sobre olefinas tradicionales y no tradicionales. Como se puede constatar a partir de esta revisión, la metátesis con el catalizador Grubbs ha abierto un abanico de posibilidades, por ejemplo, en las reacciones catalíticas sobre olefinas proquirales (catálisis asimétrica), cuyo impacto todavía debe ser valorado, especialmente de cara a la síntesis de nuevos fármacos. Las ventajas cualitativas y cuantitativas del catalizador de Grubbs para la síntesis de nuevos materiales, hacen de este compuesto un hito en la historia de la química orgánica e inorgánica, abriendo muchas posibilidades por explorar en el ámbito de la industria química, petroquímica y farmacéutica, la ciencia de los materiales o la nanoquímica y, definitivamente, se siguen generando muchas expectativas en investigación y desarrollo de compuestos análogos al catalizador de Grubbs.

Agradecimientos

Este artículo está dedicado al Dr. Santos Adán López-Rivera (1945-2020), destacado profesor de la Universidad de Los Andes en el área de la física aplicada y el estudio de materiales, quien hizo un importantísimo aporte intelectual en el desarrollo de novedosos semiconductores, en la caracterización óptica de nuevos materiales y en la instrumentación científica. Queremos dejar constancia de nuestro agradecimiento, pues nos ha dejado un valioso legado académico, y un ejemplo de ética y dedicación a la docencia y a la investigación científica.

Referencias

Acevedo A, Fomine S, Gutiérrez S, Tlenkopatchev MA, 2014, Metathesis of terpenes using the second generation Grubbs Ru-alkylidene catalysts: Computational modeling, *Journal of Organometallic Chemistry*, Vol. 765, pp. 17-22.
Alessio E, Messori L, 2019, NAMI-A and KP1019/1339, Two Iconic Ruthenium Anticancer Drug Candidates Face-to-Face: A Case Story in Medicinal Inorganic Chemistry, *Molecules*, Vol. 24(10), pp. 1995.
Aranguren JN, Contreras RR, 2010, Química Bioorganometálica en perspectiva, *Revista de la Facultad de Farmacia*, Vol. 52 (2), pp. 22-33.
Arduengo AJ, Harlow RL, Kline M, 1991, A stable crystal-

line carbene, *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 113(1), pp. 361-363.
Armor, JN, 2011, A history of industrial catalysis. *Catalysis Today*, Vol. 163(1), pp. 3-9.
Astruc D, 2005, The metathesis reactions: from a historical perspective to recent developments, *New Journal of Chemistry*, Vol. 29, pp. 42-56.
Astruc D, 2007, *Organometallic chemistry and catalysis*, Berlin: Springer.
Banks RL, Bailey GC, 1964, Olefin Disproportionation. A New Catalytic Process, *I&EC Product Research and Development*, Vol. 3(3), pp. 170-173.
Becke AD, 1988, Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. *Physical Review A*, Vol. 38(6), pp. 3098-3100.
Beller M, Blaser HU, 2012, *Organometallics as catalysts in the fine chemical industry*. Heidelberg, Germany: Springer.
Benedikter MJ, Ziegler F, Groos J, Hauser PM, Schowner R, Buchmeiser MR, 2020, Group 6 metal alkylidene and alkylidyne N-heterocyclic carbene complexes for olefin and alkyne metathesis, *Coordination Chemistry Reviews*, Vol. 415, pp. 1-31 (213315).
Berhal F, Takechi S, Kumagai N, Shibasaki M, 2011, Catalytic Asymmetric Amination of N-Nonsubstituted α -Alkoxy carbonyl Amides: Concise Enantioselective Synthesis of Mycestericin F and G, *Chemistry - A European Journal*, Vol. 17(6), pp. 1915-1921.
Blackwell HE, O'Leary DJ, Chatterjee AK, Washenfelder RA, Bussmann DA, Grubbs RH, 2000, New Approaches to Olefin Cross-Metathesis. *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 122(1), pp. 58-71.
Bronner SM, Herbert MB, Patel PR, Marx VM., Grubbs RH, 2014, Ru-based Z-selective metathesis catalysts with modified cyclometalated carbene ligands, *Chemical Science*, Vol. 5(10), pp. 4091-4098.
Calderon, N, Chen HY, Scott KW, 1967, Olefin metathesis - A novel reaction for skeletal transformations of unsaturated hydrocarbons, *Tetrahedron Letters*, Vol. 8(34), pp. 3327-3329.
Calderon N, 1972, Olefin metathesis reaction, *Accounts of Chemical Research*, Vol. 5(4), pp. 127-132.
Camm, KD, Martinez-Castro N, Liu Y, Czechura P, Snelgrove JL, Fogg DE, 2007, Tandem ROMP-Hydrogenation with a Third-Generation Grubbs Catalyst, *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 129(14), pp. 4168-4169.
Chatterjee AK, Toste FD, Choi T-L, Grubbs RH, 2002, Ruthenium-Catalyzed Olefin Cross Metathesis of Styrenes as an Alternative to the Heck and Cross-Coupling Reactions, *Advanced Synthesis & Catalysis*, Vol. 344(6-7), pp. 634-637.
Chatterjee AK, Grubbs RH, 1999, Synthesis of Trisubstituted Alkenes via Olefin Cross-Metathesis, *Organic Letters*, Vol. 1(11), pp. 1751-1753.
Ciriminna R, Pagliaro M, 2013, *Green Chemistry in the Fi-*

- ne Chemicals and Pharmaceutical Industries, Organic Process Research & Development, Vol. 17(12), pp. 1479-1484.
- Collins PW, Djuric SW, 1993, Synthesis of therapeutically useful prostaglandin and prostacyclin analogs, Chemical Reviews, Vol. 93(4), pp. 1533-1564.
- Contreras RR, 2020. Catálisis homogénea con metales de transición. Transformado en mundo de la química. Mérida: Universidad de Los Andes – Departamento de Química.
- Contreras RR, Cardozo-Villalba E, Fontal B, 2020, el complejo de Vaska y la química organometálica. NOVASINERGÍA, Vol. 3(1), pp. 96-110.
- Contreras RR, Urbina-Gutiérrez JA, Rodríguez-Sulbarán PJ, 2020, El catalizador de Crabtree. Una breve revisión, Revista Ciencia e Ingeniería, Vol. 41(1), pp. 3-14.
- Contreras RR, Urbina-Gutiérrez JA, Aranguren JN, 2018, Compuestos Organometálicos y su potencial terapéutico en el tratamiento del cáncer. Una breve revisión, Revista NOVASINERGIA, Vol. 1, pp. 14-22.
- Contreras RR, Rojas-Pérez Y, 2018, Ligandos tipo salen en química de coordinación. Una breve revisión, Revista Ciencia e Ingeniería, Vol. 39(3), pp. 307-314.
- Contreras RR, 2017, Química Verde, Caracas: Fondo Editorial OPSU.
- Contreras RR, Cardozo E, García-Molina LOJ, 2017, Transformando la catálisis homogénea: cincuenta años del catalizador de Wilkinson, Avances en Química, Vol. 12(2-3), pp. 61-67.
- Contreras RR, Sánchez-Montilva O, Cardozo-Villalba E, 2017, Microwave synthesis of semicarbazones and phenylsemicarbazones. An approach to chelating capacity. Ciencia e Ingeniería. Vol. 38(1), pp. 73-83.
- Contreras RR, Cardozo E, 2015, Conceptos de nanoquímica, Capítulo 1, pp. 1-28, En: Nanotecnología: Fundamentos y Aplicaciones, Lárez-Velásquez C, Koteich-Khatib S, López-González F (Editores), Mérida: Avances en Química / Departamento de Química - ULA.
- Coverdale J, Laroia-McCarron T, Romero-Canelón I, 2019, Designing Ruthenium Anticancer Drugs: What Have We Learnt from the Key Drug Candidates? Inorganics, Vol. 7(3), pp. 31.
- Crabtree RH, 2019, The organometallic chemistry of the transition metals (Seventh edition), Hoboken, New Jersey: Wiley.
- Curiale, JA, Frolov EB. 1998, Occurrence and origin of olefins in crude oils, A critical review. Organic Geochemistry, Vol. 29(1-3), pp. 397-408.
- Do J-L, Mottillo C, Tan D, Štrukil V, Frišćić T, 2015, Mechanochemical Ruthenium-Catalyzed Olefin Metathesis, Journal of the American Chemical Society, Vol. 137(7), pp. 2476-2479.
- Du Toit JI, van Sittert, CGCE, Vosloo HCM, 2013, Metal carbenes in homogeneous alkene metathesis: Computational investigations. Journal of Organometallic Chemistry, Vol. 738, pp. 76-91.
- Eleuterio HS, 1991, Olefin metathesis: chance favors those minds that are best prepared, Journal of Molecular Catalysis, Vol. 65(1-2), pp. 55-61.
- Engl PS, Fedorov A, Copéret C, Togni A, 2016, N-Trifluoromethyl NHC Ligands Provide Selective Ruthenium Metathesis Catalysts. Organometallics, Vol. 35(6), pp. 887-893.
- Fürstner A, 2008, Case Studies at the Metathesis/Asymmetric Synthesis Interface. In Christmann M, Bräse S (Eds.), Asymmetric Synthesis - The Essentials (2. ed., pp. 277-281). Weinheim: Wiley-VCH.
- Fuwa H, Sasaki M, 2016, Exploiting Ruthenium Carbene-Catalyzed Reactions in Total Synthesis of Marine Oxacyclic Natural Products, Bulletin of the Chemical Society of Japan, 89(12), 1403-1415.
- Garay AL, Pichon A, James SL, 2007, Solvent-free synthesis of metal complexes, Chemical Society Reviews, Vol. 36(6), pp. 846-855.
- Golbaghi G, Castonguay A, 2020, Rationally Designed Ruthenium Complexes for Breast Cancer Therapy, Molecules, Vol. 25(2), pp. 265.
- Grubbs RH, Schawb P, Sonbinh T, 2014, High Metathesis Activity Ruthenium and Osmium Metal Carbene Complexes, US 20140051817 A1.
- Grubbs RH, 2006, Olefin-Metathesis Catalysts for the Preparation of Molecules and Materials (Nobel Lecture), Angewandte Chemie International Edition, Vol. 45(23), pp. 3760-3765.
- Grubbs RH, Lee CW, Hong SH, Sanders DP, 2005, Impurity Reduction in Olefin Metathesis Reactions, US 20050203324 A1.
- Grubbs RH, 2004, Olefin metathesis, Tetrahedron, Vol. 60(34), pp. 7117-7140.
- Grubbs RH, 2003, Handbook of metathesis, Weinheim: Wiley-VCH.
- Grubbs RH, Chang S, 1998, Recent advances in olefin metathesis and its application in organic synthesis, Tetrahedron, Vol. 54(18), pp. 4413-4450.
- Hagen J, 2015, Industrial catalysis: a practical approach (3rd ed). Weinheim an der Bergstrasse, Germany: Wiley-VCH.
- Harvey J, 2018, Computational chemistry, Oxford, United Kingdom: Oxford University Press.
- Hérisson J-L, Chauvin Y, 1971. Catalyse de transformation des oléfines par les complexes du tungstène, Die Makromolekulare Chemie, Vol. 141(1), pp. 161-176.
- Herbert MB, Suslick BA, Liu P, Zou L, Dornan PK, Houk KN, Grubbs RH, 2015, Cyclometalated Z-Selective Ruthenium Metathesis Catalysts with Modified N-Chelating Groups, Organometallics, Vol. 34(12), pp. 2858-2869.
- Hindi KM, Panzner MJ, Tessier CA, Cannon CL, Youngs WJ, 2009, The Medicinal Applications of Imidazolium Carbene-Metal Complexes, Chemical Reviews, Vol. 109(8), pp. 3859-3884.
- Hlil AR, Moncho S, Tuba R, Elsaid K, Szarka G, Brothers EN, Bazzi HS, 2016, Synthesis and catalytic activity of

- supported acenaphthoimidazolydene N-heterocyclic carbene ruthenium complex for ring closing metathesis (RCM) and ring opening metathesis polymerization (ROMP), *Journal of Catalysis*, Vol. 344, pp. 100-107.
- Howard JL, Cao Q, Browne DL, 2018, Mechanochemistry as an emerging tool for molecular synthesis: what can it offer? *Chemical Science*, Vol. 9(12), pp. 3080-3094.
- Hoveyda AH, Zhugralin AR, 2007, The remarkable metal-catalysed olefin metathesis reaction, *Nature*, Vol. 450(7167), pp. 243-251.
- Hryniewicka A, Misztalewska I, Czajkowska-Szczykowska D, Urbańczyk-Lipkowska Z, Morzycki JW, Witkowski S, 2014, New olefin metathesis catalysts bearing polyether clamp in N-heterocyclic carbenes ligands, *Tetrahedron*, Vol. 70(38), pp. 6810-6816.
- Huang J-K, Stevens ED, Nolan SP, Petersen JL, 1999, Olefin Metathesis-Active Ruthenium Complexes Bearing a Nucleophilic Carbene Ligand, *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 121(12), pp. 2674-2678.
- Jeacs E, Diver ST, 2014, Toward the synthesis of amphinolide P: optimization of a model ene-yne metathesis fragment coupling, *Tetrahedron Letters*, Vol. 55(35), pp. 4933-4937.
- Jo H, Choi M, Viji M, Lee Y, Kwak Y-S, Lee K, Jung J-K, 2015, Concise Synthesis of Broussonone A, *Molecules*, Vol. 20(9), pp. 15966-15975.
- Kitamura T, Mori M, 2001, Ruthenium-Catalyzed Ring-Opening and Ring-Closing Enyne Metathesis, *Organic Letters*, Vol. 3(8), pp. 1161-1163.
- Lancaster M, 2002, *Green chemistry: an introductory text*. Cambridge: RSC.
- Lazarević T, Rilak A, Bugarčić ŽD, 2017, Platinum, palladium, gold and ruthenium complexes as anticancer agents: Current clinical uses, cytotoxicity studies and future perspectives, *European Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 142, pp. 8-31.
- Li J, Chen X, Ahmed TS, Stoltz BM, Grubbs RH, 2019, Total synthesis of prostaglandin J natural products by stereoretentive metathesis, *WO201922244A1*.
- Liu J, Lai H, Xiong Z, Chen B, Chen T, 2019, Functionalization and Cancer-targeting Design of Ruthenium Complexes for Precise Cancer Therapy, *Chemical Communications*, Vol. 55, pp. 9904-9914.
- Lwin, S, Wachs IE, 2014, Olefin Metathesis by Supported Metal Oxide Catalysts, *ACS Catalysis*, Vol. 4(8), pp. 2505-2520. doi:10.1021/cs500528h
- Lynn DM, Mohr B, Grubbs RH, Henling LM, Day MW, 2000, Water-Soluble Ruthenium Alkylidenes: Synthesis, Characterization, and Application to Olefin Metathesis in Protic Solvents. *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 122(28), pp. 6601-6609.
- Meier-Menches SM, Gerner C, Berger W, Hartinger CG, Keppler BK, 2018, Structure-activity relationships for ruthenium and osmium anticancer agents-towards clinical development, *Chemical Society Reviews*, Vol. 47(3), pp. 909-928.
- Mohamed Subarkhan, MK, Ren, L, Xie, B, Chen, C, Wang, Y, & Wang, H. (2019). Novel tetranuclear ruthenium(II) arene complexes showing potent cytotoxic and antimetastatic activity as well as low toxicity in vivo. *European Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 179, pp. 246-256.
- Morokuma K, Takahashi K, Ishihara J, Hatakeyama S, 2005, Total synthesis of viridifungin A, *Chemical Communications*, Vol. 2005(17), pp. 2265-2267.
- Natta G, Dall'asta G, Mazzanti G, 1964, Stereospezifische Homopolymerisation des Cyclopentens, *Angewandte Chemie*, Vol. 76(18), pp. 765-772.
- Ngo HL, Jones K, Foglia TA, 2006, Metathesis of unsaturated fatty acids: Synthesis of long-chain unsaturated- α,ω -dicarboxylic acids, *Journal of the American Oil Chemists' Society*, Vol. 83(7), pp. 629-634.
- Nguyen ST, Johnson LK, Grubbs RH, Ziller JW, 1992, Ring-opening metathesis polymerization (ROMP) of norbornene by a Group VIII carbene complex in protic media, *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 114(10), pp. 3974-3975.
- Piva O, Feuillastre S, 2014, Total Synthesis of (+)-Guaymasol, *Synlett*, Vol. 25(20), pp. 2883-2886.
- Ogba OM, Warner NC, O'Leary, DJ, Grubbs RH, 2018, Recent advances in ruthenium-based olefin metathesis, *Chemical Society Reviews*, Vol. 47(12), pp. 4510-4544.
- Occhipinti G, Jensen VR, Törnroos KW, Frøystein NA, Bjorsvik H-R, 2009, Synthesis of a new bidentate NHC-Ag(I) complex and its unanticipated reaction with the Hoveyda-Grubbs first generation catalyst. *Tetrahedron*, Vol. 65(34), pp. 7186-7194.
- Polyanskii KB, Alekseeva KA, Kumandin PA, Atioglu Z, Akkurt M, Tozed FAA, 2019, Crystal structure of [1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)imidazolidin-2-ylidene]dichlorido{2-[1-(dimethylamino) ethyl] benzyldene}ruthenium including an unknown solvate, *Acta Crystallographica Section E*, Vol. E75, pp. 342-345.
- Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, 1996, *Vocabulario Científico y Técnico*, Madrid: ESPASA.
- Rosebrugh LE, Herbert MB, Marx VM, Keitz BK, Grubbs RH, 2013, Highly Active Ruthenium Metathesis Catalysts Exhibiting Unprecedented Activity and Z-Selectivity, *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 135(4), pp. 1276-1279.
- Rosenquist Å., Samuelsson B, Johansson P-O, Cummings MD, Lenz O, Raboisson P, Simmen K, Vendeville S, de Kock H, Nilsson M, Horvath A, Kalmeijer R, de la Rosa G, Beumont-Mauviel M, (2014). Discovery and Development of Simeprevir (TMC435), a HCV NS3/4A Protease Inhibitor, *Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 57(5), pp. 1673-1693.
- Rouhi, AM, 2002, Olefin metathesis: the early days, *Chemical & Engineering News*, Vol. 80, pp. 34-38.
- Scholl M, Trnka TM, Morgan JP, Grubbs, RH, 1999, Increased ring closing metathesis activity of ruthenium-based olefin metathesis catalysts coordinated with imidazolin-2-

- ylidene ligands. *Tetrahedron Letters*, Vol. 40(12), pp. 2247-2250.
- Schwab P, France MB, Ziller JW, Grubbs RH, 1995, A Series of Well-Defined Metathesis Catalysts-Synthesis of $[\text{RuCl}_2(=\text{CHR})(\text{PR}_3)_2]$ and Its Reactions. *Angewandte Chemie International Edition in English*, Vol. 34(18), pp. 2039-2041.
- Slugovc Ch, Perner B, Stelzera F, Mereiter K, 2010, cis-Dichlorido(1,3-dimesitylimidazolidin-2-ylidene)(2-formyl benzylidene- $\kappa^2\text{C},\text{O}$)-ruthenium diethyl ether solvate, *Acta Crystallographica Section E*, Vol. E66, pp. m154-m155.
- Sanford MS, Henling LM, Grubbs RH, 1998, Synthesis and Reactivity of Neutral and Cationic Ruthenium(II) Tris(pyrazolyl)borate Alkylidenes. *Organometallics*, Vol. 17(24), pp. 5384-5389.
- Song J-A, Peterson GI, Bang K-T, Ahmed TS, Sung J-Ch, Grubbs RH, Choi T-L, 2020, Ru-Catalyzed, cis-Selective Living Ring-Opening Metathesis Polymerization of various monomers, including a dendronized macromonomer, and implications to enhanced shear stability, *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 142(23), pp. 10438-10445.
- Steffen C, Thomas K, Huniar U, Hellweg A, Rubner O, Schroer A, 2010, Software news and updates TmoleX-a graphical user interface for TURBOMOLE. *Journal of Computational Chemistry*, Vol. 31(16), pp. 2967-2970.
- Stewart JO, 2016, MOPAC2016, Colorado Springs, CO, USA: Stewart Computational Chemistry.
- Stephenson TA, Wilkinson G, 1966, New complexes of ruthenium (II) and (III) with triphenylphosphine, triphenylarsine, trichlorostannate, pyridine and other ligands. *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*, Vol. 28(4), pp. 945-956.
- Tanaka K, Toda F, 2000, Solvent-Free Organic Synthesis, *Chemical Reviews*, Vol. 100(3), pp. 1025-1074.
- Thengarai VS, Keilitz J, Haag R, 2014, Hyperbranched polyglycerol supported ruthenium catalysts for ring-closing metathesis, *Inorganica Chimica Acta*, Vol. 409, pp. 179-184.
- Touati R, Ratovelomanana-Vidal V, Hassine BB, Genêt J-P, 2006, Synthesis of enantiopure (R)-(-)-massoialactone through ruthenium-SYNPHOS® asymmetric hydrogenation, *Tetrahedron: Asymmetry*, Vol. 17(24), pp. 3400-3405.
- Van der Schaaf PA, Kolly R, Kirner HJ, Rime F, Mühlebach A, Hafner A, 2000, Synthesis and reactivity of novel ruthenium carbene catalysts. X-ray structures of $[\text{RuCl}_2(=\text{CHSC}_6\text{H}_5)(\text{P}^i\text{Pr}_3)_2]$ and $[\text{RuCl}_2(\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{-C},\text{N-2-C}_5\text{H}_4\text{N})(\text{P}^i\text{Pr}_3)]$. *Journal of Organometallic Chemistry*, Vol. 606(1), pp. 65-74.
- Vougioukalakis GC, Grubbs RH, 2008, Synthesis and Activity of Ruthenium Olefin Metathesis Catalysts Coordinated with Thiazol-2-ylidene Ligands. *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 130(7), pp. 2234-2245.
- Yun J, Marinez ER, Grubbs RH, 2004, A New Ruthenium-Based Olefin Metathesis Catalyst Coordinated with 1,3-Dimesityl-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylidene: Synthesis, X-ray Structure, and Reactivity. *Organometallics*, Vol. 23(18), pp. 4172-4173.
- Zhang S-Q, Gao L-H, Zhao H, Wang K-Z, 2020, Recent Progress in Polynuclear Ruthenium Complex-Based DNA Binders/Structural Probes and Anticancer Agents, *Current Medicinal Chemistry*, Vol. 27(22), pp. 3735-3752.
- Zheng-Yun Z, 2011, Recyclable Ruthenium Catalysts For Metathesis Reactions, US8049025B2.

Recibido: 07 de febrero de 2020

Aceptado: 05 de junio de 2020

Contreras, Ricardo R.: Doctor en Química. Coordinador del Laboratorio de Organometálicos y del Área Docente de Química Inorgánica, Departamento de Química, Facultad de Ciencias de la Universidad de Los Andes. Miembro Correspondiente de la Academia de Mérida.

Cardozo-Villalba, Eduardo: Magister Scientiae en Química Aplicada, Universidad de Los Andes. Profesor de Química Inorgánica del Departamento de Química, Facultad de Ciencias de la Universidad de Los Andes. Correo electrónico: ecardozo@ula.ve.

Lacruz-Vielma, Eveleidy: Doctora en Química Aplicada, Mención Estudio de Materiales por la Universidad de Los Andes. Profesora de Química Inorgánica del Departamento de Química, Facultad de Ciencias - ULA. Correo electrónico: eklv@ula.ve.

Paparoni-Bruzual, Germán: Licenciado en Química por la Universidad de Los Andes. Doctorando en el Dipartimento di Scienze Molecolari e Nanosistemi, Università Ca' Foscari Venezia, Venezia, Italy. Correo electrónico: 877581@stud.unive.it.