

El catalizador de Lindlar. Una breve revisión

Lindlar's Catalyst. A short review

Contreras, Ricardo R.^{1*}, Fonseca Velázquez, Yuraima J.¹

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

*ricardo@ula.ve

Resumen

Hace setenta años, en 1952, Herbert Lindlar publicó los resultados de una reacción de hidrogenación de alquinos con interés farmacológico. Lindlar observó que, utilizando un catalizador heterogéneo de paladio(0) ocurría la hidrogenación selectiva de los *cis*-(Z)-alquenos. El catalizador se preparó por precipitación del Pd(0) en CaCO₃; pero, a fin de modular su reactividad, la mezcla era tratada con acetato de plomo(II) y quinolina, “envenando” la mezcla catalítica a fin de obtener una proporción de paladio activo para hidrogenación del 5% p/p. El trabajo de Lindlar contó con gran aceptación por parte de comunidad científica y, entre las décadas de 1960 y 1970, la mezcla Pd/CaCO₃/Pb(OAc)₂/quinolina comenzó a ser ampliamente utilizada en reacciones de semihidrogenación de alquinos para obtener selectivamente el *cis*-(Z)-alqueno con lo que fue denominado el “catalizador de Lindlar”. Una revisión de la literatura original, permitió corroborar la importancia del catalizador de Lindlar en la reacción de semihidrogenación selectiva de alquinos, conectada con la síntesis total de compuestos de interés para la química fina. En este artículo se expone una revisión de los aspectos más sobresaliente del catalizador de Lindlar en el período 1952-2022, analizando las grandes ventajas que hacen de este compuesto una importantísima herramienta en síntesis orgánica y enfocando su utilidad en reacciones que requieren alta selectividad como paso determinante en la síntesis total de compuestos químicos relevantes para el área farmacéutica e industrial.

Palabras claves: Paladio, catalizador de Lindlar, hidrogenación, olefinas, alquinos, síntesis orgánica.

Abstract

Seventy years ago, in 1952, Herbert Lindlar published the results in hydrogenation reaction of alkynes with pharmacological interest. Lindlar observed that, using a heterogeneous palladium(0) catalyst, selective hydrogenation of *cis*-(Z)-alkenes occurred. The catalyst was prepared by precipitation of Pd(0) in CaCO₃ but, in order to modulate its reactivity, the mixture was treated with lead(II) acetate and quinoline, “poisoning” the catalytic mixture in order to obtain a proportion of palladium active for hydrogenation of 5% p/p. Lindlar's work was well accepted by the scientific community and, between the 1960s and 1970s, the Pd/CaCO₃/Pb(OAc)₂/quinoline mixture began to be extensively used in alkyne semihydrogenation reactions to selectively obtain the *cis*-(Z)-alkene with what was called the “Lindlar catalyst”. A review of the original literature allowed verify the importance of Lindlar's catalyst in the selective semi-hydrogenation reaction of alkynes, associated with the total synthesis of compounds of interest in fine chemistry. This article presents a review of the most relevant aspects of Lindlar's catalyst in the period 1952-2022, studying the great advantages that make this compound a very important tool in organic synthesis, and focusing on usefulness in reactions that require high selectivity as a determining step in the total synthesis of chemical compounds important to the pharmaceutical and industrial area.

Keywords: Palladium, Lindlar catalyst, hydrogenation, olefins, alkynes, organic synthesis

1 Introducción

La reacción de hidrogenación catalítica de moléculas insaturadas, tanto en fase homogénea como heterogénea (Török y col., 2022), sigue siendo una de las reacciones de mayor interés en el campo de la química fina (Blaser y col.,

2003) y la química industrial (Shimizu y col., 2007). Los estudios en la hidrogenación selectiva de alquenos y la semihidrogenación de alquinos (Fig. 1) (Swamy y col., 2018), en este caso dirigida a la producción del *cis*-(Z)-alqueno (Wang y col. 2022), tiene una importancia estratégica en el campo de la investigación y el desarrollo (I+D), tomando en cuenta el gran número de aplicaciones directas e indirectas

de este tipo de procedimientos en síntesis orgánica (Wang 2015). En este orden de ideas, es importante mencionar que existe una gran variedad de catalizadores que pueden ser utilizados para hidrogenación y semihidrogenación de alquenos, alquinos, y otros compuestos insaturados, entre los que podemos mencionar 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 (Contreras y col., 2018b), el complejo de Vaska, *trans*-clorocarbonilbis(trifenilfosfina- κP)iridio(I) (Contreras y col., 2020a), el catalizador de Grubbs, benciliden- κC -bis(triciclohexilfosfina- κP)diclororrutenio(II), (Contreras y col., 2020b), el catalizador de Crabtree, (η^4 -cicloocta-1,5-dieno)(piridina- κN)(triciclohexilfosfina- κP)iridio(I) (Contreras y col., 2020c), el reactivo de Stryker, octaedro-hexa- μ^3 -hidrohexaquis(trifenilfosfina- κP)hexacobre(I) (Contreras 2021a), el reactivo de Schwartz, clorobis(η^5 -ciclopentadienil)hidrurocirconio(IV) (Contreras y col., 2021b), entre otros catalizadores homogéneos y, adicionalmente, es pertinente mencionar aquí una extensa familia de catalizadores de paladio, que han demostrado tanta eficiencia que se ha llegado a hacer catálisis utilizando cantidades tan pequeñas del catalizador que se ubican en las partes por millón (Handa y col., 2016). En tal sentido, es menester señalar que los trabajos de Richard F. Heck, Ei-Chi Negishi y Akira Suzuki en el desarrollo de las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio, fueron reconocidas con el Premio Nobel en Química 2010. Debemos recordar que los elementos de los grupos 8, 9 y 10 de la tabla periódica son reconocidos por su actividad como catalizadores de hidrogenación y semihidrogenación de alquenos y alquinos, tanto en fase homogénea como heterogénea (Contreras 2021c).

Es necesario agregar que la hidrogenación catalítica heterogénea con elementos del grupo 10 es uno de los métodos más antiguos utilizados en síntesis orgánica. Las primeras reacciones fueron publicadas en 1897 por el destacado científico y pionero en el área de la catálisis el Dr. Paul Sabatier, quien obtuvo catalizadores heterogéneos de níquel y los utilizó en la hidrogenación de alquenos, lo que finalmente le valió el Premio Nobel de Química en 1912 (Wisniak 2010). Sabatier echaría las bases de la catálisis heterogénea proponiendo la aplicación de la hidrogenación en el campo de la síntesis orgánica (Che 2013). Unas décadas más tarde, Murray Raney desarrolló el famoso “catalizador níquel Raney” (Seymour y col. 1983), que significó un paso adelante en la hidrogenación catalítica heterogénea. Entre los elementos del grupo 10 con mayor demanda en catálisis se encuentran el paladio y níquel (Chernyshev y col., 2022), por esta razón, no es de extrañar que, al comienzo de la historia de la catálisis y la hidrogenación catalítica, el paladio haya sido estudiado detalladamente en reacciones de hidrogenación (Mironenko y col., 2022).

Siguiendo en el área de la hidrogenación catalítica, en 1952, Herbert Lindlar publicó los resultados de sus investigaciones en una reacción de hidrogenación de alquenos y alquinos y su transformación en compuestos de interés farmacológico (Lindlar y col., 1952). Lindlar se encontraba realizando trabajos de investigación para la compañía farmacéutica Hoffmann-La Roche sobre la vitamina A, cuando observó que, utilizando un catalizador heterogéneo de paladio(0) ocurría la hidrogenación selectiva de los *cis*-alquenos. El catalizador se sintetizaba por precipitación del paladio(0) con carbonato de calcio, y su reactividad se podía modular “envenenando” el sistema con $Pb(OAc)_2$ (Ulan y col., 1987) y quinolina, a fin de obtener una proporción de paladio activo para hidrogenación que llegaba al 5% p/p. La importancia de este procedimiento de hidrogenación selectiva de alquenos y alquinos fue tan grande que, a partir de la década de 1960, la mezcla catalítica $Pd/CaCO_3/Pb(OAc)_2$ /quinolina, comenzó a ser ampliamente utilizada como herramienta en síntesis orgánica.

Debido a la importancia de la semihidrogenación selectiva de alquinos (Fig. 1), y considerando que se cumplen setenta años de la publicación original de Herbert Lindlar, donde expone la actividad catalítica del catalizador heterogéneo basado en la mezcla $Pd/CaCO_3/Pb(OAc)_2$, el presente artículo tiene como objetivo ofrecer una revisión sistemática y concisa acerca del catalizador de Lindlar y sus aplicaciones más relevantes, considerando que la catálisis es una parte fundamental de los doce principios de la química verde (Contreras 2017).

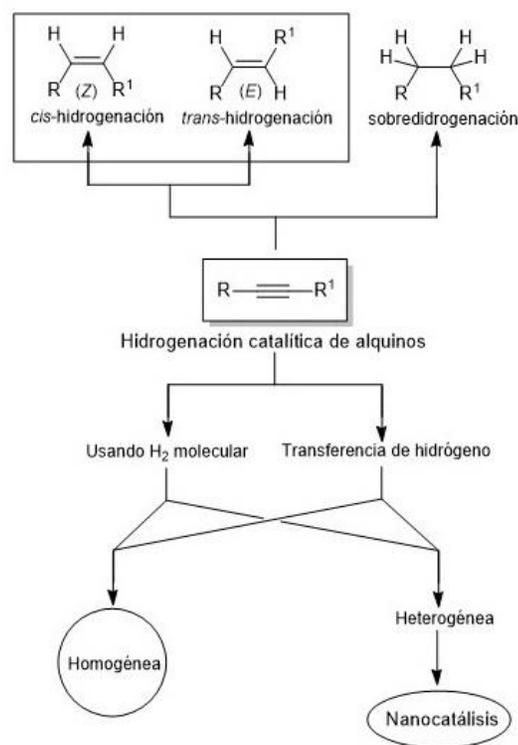


Fig. 1. Hidrogenación de alquinos (Swamy y col., 2018).

2 Metodología

La metodología utilizada se encuentra basada en una revisión exhaustiva y sistemática de la literatura original en el área, donde se hace referencia al catalizador de Lindlar. Las bases de datos utilizadas fueron: ACS Publications, SciFinder® (Chemical Abstracts), SCOPUS, ScienceDirect, Web of Science™ y los catálogos digitales de Strem Chemicals y Sigma-Aldrich (Merck KGaA®), utilizando como entrada: “Lindlar catalyst”, “hydrogenation”, “semihydrogenation”, “heterogeneous catalyst”. La búsqueda se refinó usando combinaciones con los términos “palladium”, “catalysis”, “alkenes” y “alkynes”. Se estableció como base el período 1952-2021, tomando en cuenta el trabajo publicado por Herbert Lindlar en *Helvetica Chimica Acta* (Lindlar, 1952).

3 Discusión y Resultados

3.1 Síntesis original del catalizador de Lindlar

El procedimiento original descrito en 1952 por Herbert Lindlar establecía que el catalizador heterogéneo de paladio era obtenido como un sólido a partir de una mezcla de 50 g (0,5 mol) de CaCO₃ suspendido en 400 mL de agua destilada y 50 mL de una disolución de PdCl₂ (Lindlar 1952). Lindlar agitó la mezcla por espacio de 5 min a temperatura ambiente y luego por 10 min a 80 °C. La suspensión caliente se colocó en un matraz de hidrogenación (Wiberg 1960) y se agitó bajo una presión parcial de H₂ hasta que no se produjo más absorción. El producto se colectó por succión y se lavó con agua destilada. El sólido se llevó a un matraz de 500 mL y se agregó suficiente agua destilada hasta la suspensión del material, y se agregaron 5 g (0,015 mol) de Pb(OAc)₂ disuelto en 100 mL de agua. Se agitó a temperatura ambiente por 10 min y luego a 80 °C por espacio de 40 min. Finalmente, el catalizador Pd/CaCO₃/Pb(OAc)₂ obtiene como un polvo fino de color negro, que se colectó por succión y se lavó con agua destilada. El sólido se secó al vacío a una temperatura de entre 40° y 45 °C. Con este catalizador fue posible realizar la semihidrogenación precursor de la vitamina A, tal y como observa en la Fig. 2.

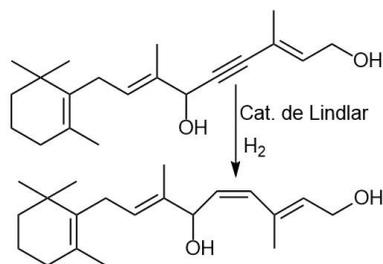


Fig. 2. Síntesis de un precursor de la “vitamina A” utilizando el catalizador de Lindlar. Esta reacción forma parte del primer trabajo de Herbert Lindlar con el catalizador Pd/CaCO₃/Pb(OAc)₂ (Lindlar 1952).

3.2 Síntesis mejorada del catalizador de Lindlar

En 1966, Herbert Lindlar publicó en la prestigiosa colección *Organic Syntheses* una versión mejorada de la síntesis de su catalizador, partiendo de H₂PdCl₄ (Lindlar 1966). En este procedimiento se utilizó 1,48 g de PdCl₂ (0,0083 mol) a los cuales añadió 3,6 mL (0,043 moles) de ácido clorhídrico al 37%, con agitación y a 30 °C hasta disolver y obtener el H₂PdCl₄. A la mezcla se agregó 45 mL de agua destilada hasta pH = 4,0 (4,5), utilizando NaOH 3N. Esta solución se diluyó con 100 mL de agua destilada y se agregaron 18 g (0,18 mol) de CaCO₃. La mezcla se calentó hasta una temperatura de entre 75 °C y 85 °C y se conservó con agitación, adicionando 6 mL de formiato de sodio. La solución liberó CO₂ y el sólido en suspensión cambió de color marrón a gris. Para completar la reacción se añadieron 4,5 mL (0,035 mol) adicionales de formiato de sodio. Con la finalidad de completar la reducción, la temperatura de la mezcla se mantuvo por espacio de 40 min en un rango de 75 °C a 85 °C y con agitación. Al finalizar este procedimiento se obtuvo el catalizador como un sólido de color negro que se lavó con porciones de 65 mL de agua y se separó por succión. El producto crudo se disolvió en 60 mL de agua y se agregaron 10 mL de una solución 7,7% de Pb(OAc)₂, conservando una temperatura de 75 °C a 85 °C, con agitación constante por espacio de 45 min. El producto final, se lavó con cuatro porciones de 50 mL de agua destilada, se colectó por succión con ayuda de un embudo *buchner* y, una vez seco, se obtuvo un polvo de color gris oscuro correspondiente al catalizador de Lindlar, que se obtiene con un rendimiento de 19 g.

En la actualidad el catalizador de Lindlar se encuentra disponible comercialmente bajo las siguientes referencias: *Chemical Abstracts* [CAS]: 7440-05-3; *Sigma-Aldrich*: 20,573-7, y *Strem Chemical*: 46-2020.

3.3 Estructura del catalizador de Lindlar

Desde un punto de vista estructural, el catalizador de Lindlar puede ser visto como el arreglo de nanopartículas de Pd–Pb soportadas en la superficie del CaCO₃ que actúa como soporte del sistema heterogéneo (Ballesteros-Soberanas y col., 2022), tal y como se puede apreciar en la Fig. 3. La selectividad hacia la semihidrogenación de alquinos que conduce a la formación de los *cis*-(*Z*)-alquenos se debe precisamente a la forma en que los sustratos poliinsaturados pueden interactuar y adquirir la conformación estructural “cisoide” frente a las nanopartículas de Pd–Pb soportadas en la superficie. La aparición en los últimos lustros de materiales híbridos soportados que coinciden con la estéreo- y la quimioselectividad del catalizador de Lindlar, es un fértil campo de investigación de la nanoquímica (Contreras y col., 2015), especialmente en aplicaciones relacionadas a la reacción de hidrogenación de sustratos insaturados con catalizadores de paladio (Vilé y col., 2014).

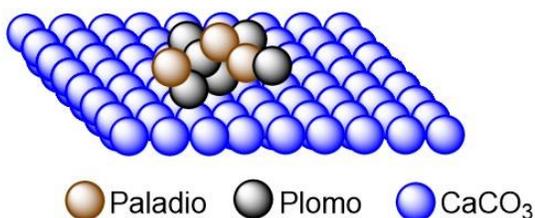


Fig. 3. Visión esquematizada de la estructura del catalizador de Lindlar (baja área superficial). Se visualiza el soporte CaCO₃, y las nanopartículas de Pd-Pb (Ballesteros-Soberanas y col., 2022)

3.4 Procedimiento de hidrogenación tradicional con el catalizador de Lindlar

Una de las ventajas de utilizar procesos de hidrogenación y semihidrogenación con catalizadores tipo Lindlar es que no requiere de reactores alta presión, pues se utilizan bajas presiones de H₂, generalmente del orden 1 atm ó 14,7 psi, que se pueden manejar utilizando aparatos de hidrogenación de presión baja y media (Fig. 4).

En una reacción típica, como en el caso de la hidrogenación de fenilacetileno (Fig. 5) (Lindlar 1973), el matraz o botella de reacción de un aparato de hidrogenación de presión media (Fig. 4) puede ser cargado con 2,04 g (0,02 mol) de fenilacetileno, 0,10 g del catalizador de Lindlar, 1,0 mL de quinolina, y 15 mL de hexano. Se hace el vacío en el aparato y se presuriza con una presión parcial de hidrógeno del orden de 14,7 psi. Se activa la agitación, lo que provoca una rápida absorción de hidrógeno, y se mantiene la presión de hidrógeno. La absorción de los primeros 0,02 moles de hidrógeno requiere de 10 a 90 min, dependiendo de la actividad del catalizador. La absorción de hidrógeno luego se desacelera abruptamente pero no se detiene.

Es importante detener la reacción poco después de que se haya absorbido la cantidad requerida de hidrógeno en función de los moles de reactante si se quiere llegar hasta el producto de semihidrogenación del alquino.

El progreso de una reacción de semihidrogenación con el catalizador de Lindlar se puede seguir observando la caída de presión en el sistema. Por ejemplo, cuando se usa una carga de 250 mL en una botella de 500 mL (Fig. 4b) y se extrae hidrógeno de un tanque o reservorio estándar de 4 litros, la presión del tanque caerá aproximadamente 8 psi por cada décimo de mol de hidrógeno consumido. La relación exacta entre la caída de presión y la cantidad de hidrógeno consumido por la reacción se puede determinar haciendo un experimento de calibración, utilizando en este caso una cantidad pesada de un compuesto cuya semihidrogenación es conocida.

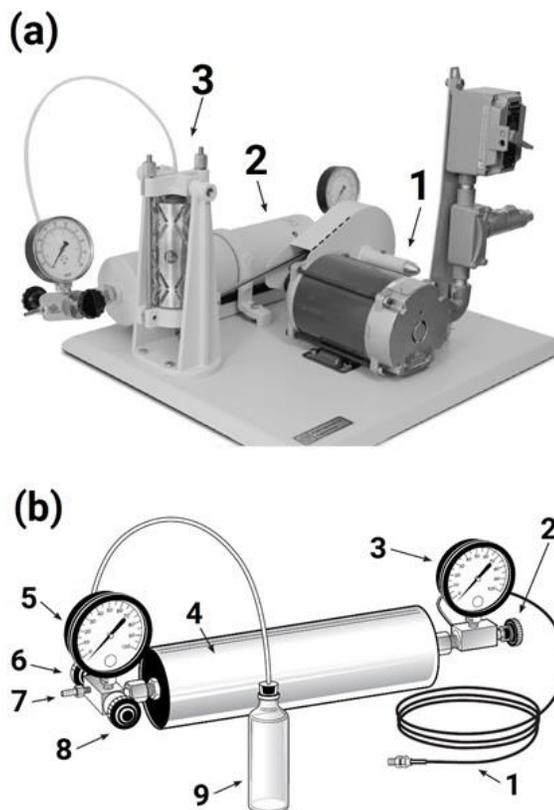


Fig. 4. (a) Aparato de hidrogenación de presión media: 1) Sistema de agitación mecánica mediante motor eléctrico; 2) Tanque o reservorio de H₂; 3) Sistema de sujeción para la agitación de la botella de reacción. (b) Esquema descriptivo del aparato de hidrogenación: 1) Manguera de suministro de H₂; 2) Válvula de llenado del tanque; 3) Medidor de presión (manómetro) del tanque; 4) Tanque de H₂; 5) Medidor de presión de la botella de reacción; 6) Válvula de liberación de H₂; 7) Boquilla para vacío/extracción; 8) Válvula que regula la presión de salida de H₂ del tanque; 9) Botella de reacción (sustrato + catalizador). Figuras adaptadas del manual de operación del "Aparato de hidrogenación con agitación 3900" de Parr® Instrument Company, diseñado para presiones de hasta 60 psi y temperaturas de hasta 80 °C.

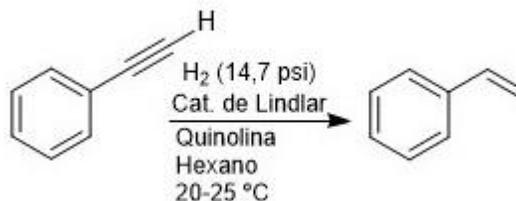


Fig. 5. Procedimiento típico de semihidrogenación con el catalizador de Lindlar. Conversión de fenilacetileno en estireno.

3.5 El catalizador de Lindlar en la literatura especializada

Una revisión de la literatura original en el área de la catálisis y buscando aplicaciones específicas del catalizador de Lindlar (palabra clave: "Lindlar catalyst") (Fig. 6), permite confirmar que desde 1952 se ha venido produciendo un

sostenido crecimiento en el número de publicaciones donde se utiliza el catalizador de Lindlar para llevar a cabo la reacción catalítica de hidrogenación o semihidrogenación de compuestos orgánicos insaturados.

Por su relevancia, en la revisión de la literatura original destaca una gran cantidad de artículos con aplicaciones específicas del catalizador de Lindlar en la semihidrogenación de alquinos que poseen en su estructura molecular diferentes tipos de sustituyentes, que van desde anillos heterocíclicos, alcoholes, aminas, tioles, hasta cadenas largas saturadas o polinsaturadas, entre otros grupos funcionales. En este orden de ideas, se puede mencionar la utilización del catalizador de Lindlar en reacciones de hidrogenación de sustratos de cadenas largas polinsaturadas como aceites vegetales (Laverdura y col., 2020), con los cuales es posible preparar intermediarios para la industria del biodiesel, los polímeros y los agentes emulsificantes (Celis y col., 2009). Así mismo, destaca un número significativo de aplicaciones en la síntesis total de compuestos de interés farmacológico, entre los cuales se puede mencionar la laulimalide y sus análogos, compuestos con actividad anticancerígena (Wender y col., 2003) (Fig. 7). Más recientemente, aparecen investigaciones en la modificación del catalizador de Lindlar, abriendo una interesante área de investigación.

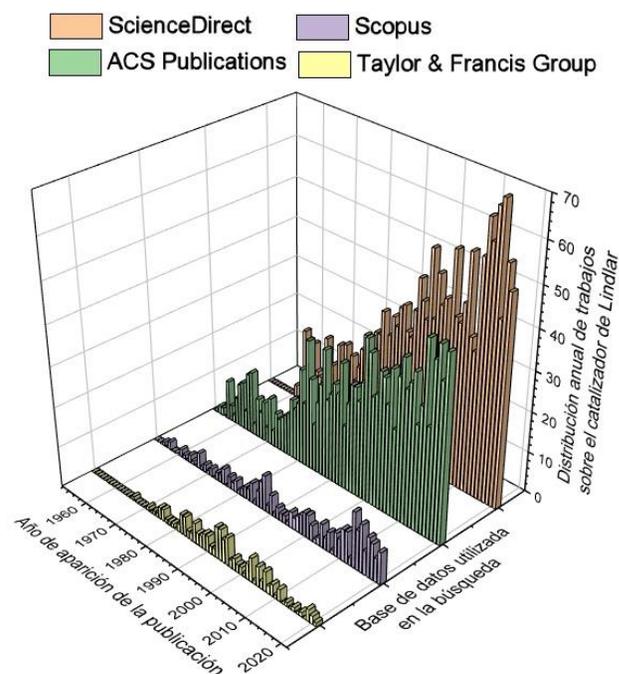


Fig. 6. Distribución anual de artículos publicados sobre el catalizador de Lindlar (palabra clave utilizada: "Lindlar catalyst") en el período 1952-2021. En la búsqueda se utilizaron las bases de datos de la Sociedad Americana de Química (ACS Publications), el sistema ScienceDirect y Scopus Elsevier, y la plataforma de Taylor & Francis Group. La búsqueda fue refinada para excluir resultados duplicados y arrojó como resultado 1444 entradas en la plataforma ACS Publications, 1897 en ScienceDirect, 240 en Scopus y 132 en Taylor & Francis Group.

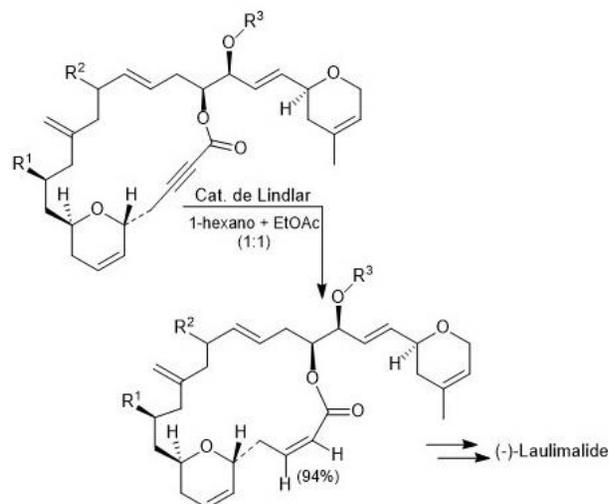


Fig. 7. Síntesis del producto natural (-)-lailimalide utilizando el catalizador de Lindlar (Wender y col., 2003).

3.6 El catalizador de Lindlar en reacciones de semihidrogenación de alquinos

Como se ha mencionado, una de las ventajas de utilizar el catalizador de Lindlar es la estereoselectividad hacia el isómero *cis*-(Z) luego de la semihidrogenación del grupo alquino. En tal sentido, se ha hecho un esfuerzo por comprender cada vez mejor el origen de dicha estereoselectividad utilizando, por ejemplo, cálculos teóricos por DFT con un sistema basado en el 2-metil-3-butin-2-ol en fase líquida (MBY). Los resultados indican que durante las etapas iniciales de la hidrogenación, el alquino reacciona sobre los sitios de adsorción (átomos de paladio(0)) formando el alqueno. La fuerte adsorción de los alquenos sobre los sitios catalíticamente activos, crea una vía para la hidrogenación no selectiva, incluso en exceso de alquinos. Sin embargo, cuando se agotan los alquinos, la hidrogenación del alqueno tiene lugar incluso en los sitios del alquino, lo que antes no era posible debido a una constante y baja desorción de los alquenos en comparación con los alquinos. Estos resultados constituyen una buena descripción de la cinética de hidrogenación con el catalizador de Lindlar (Cherkasov y col., 2021). La confiabilidad del catalizador de Lindlar ha sido ampliamente comprobada y como señaló el grupo de investigación de Wilhelm F. Maier en el Departamento de Química de la Universidad de California, Berkeley, EE.UU.: "La hidrogenación parcial de los alquinos para dar *cis*-alquenos, una reacción importante en síntesis de productos naturales, por lo general se logra por hidrogenación heterogénea con catalizadores Lindlar "envenenados". Ha habido un esfuerzo considerable en el pasado para reemplazar este "mítico" catalizador por métodos homogéneos. En tal sentido, se puede usar para hidrogenar alquinos y obtener *cis*-alquenos con Li en THF, Na con BF₃ en diglima, hidruro de diisobutilaluminio y metilitio, cloroborano en éter, PdCl₂ e H₂ en DMF, LiAlH₄ y TiCl₄,

Rh(NBD)(PPhMe₂)₃ y CuI. Sin embargo, ninguno de estos métodos ha reemplazado al catalizador de Lindlar, que se utiliza en la síntesis total de leucotrienos, prostaglandinas, carbohidratos, y varios otros productos naturales” (McEwen, y col., 1983).

3.7 El catalizador de Lindlar en la síntesis total de moléculas complejas y productos naturales

Una exhaustiva revisión del uso del catalizador de Lindlar en la síntesis total de productos naturales pone de manifiesto la importancia de este catalizador como primera herramienta sintética utilizada por los químicos orgánicos para llevar a cabo la semihidrogenación de alquinos hacia *cis*-(*Z*)-alquenos, un paso posterior dentro de un esquema de síntesis que puede contemplar como etapa previa una reacción Sonogashira (Sonogashira y col., 1975) o reacciones análogas que permiten manejar alquinos susceptibles de una convenientemente semihidrogenación hacia el *cis*-alqueno. En tal sentido, merece la pena destacar el uso del método de Lindlar en la síntesis de: 1) (*S,S*)-(+)-Dehidrohomoancepsenolida, un metabolito obtenidos de corales blandos de la familia de las gorgonias (Fürstner y col., 2000); 2) Eleuterobina y los eleutósidos A y B, productos naturales marinos citotóxicos (Nicolaou y col., 1998); 3) Kazusamicina A, un potente compuesto antitumoral obtenido de un actinomiceto (Arai y col., 2004); 4) Latrunculina B, un principio citotóxico aislado de una esponja marina (Fürstner y col., 2003); 5) Okaraminas, una familia de productos naturales aislados a partir de extractos de fermentación de *Penicillium simplicissimum* y *Aspergillus aculeatus* (Hewitt y col., 2004); 6) (+)-Gelsemina, el componente mayoritario del alcaloide obtenido de la *Gelsemium sempervirens* (Zhou y col., 2012); 7) (–)-Nakadomarin A, un alcaloide que pertenece a la familia de las manzaminas (Jana y col., 2018); 8) Haliclónina A, un producto natural macrocíclico intermediario en varios procesos de biosíntesis (Luo y col.,); 9) (+)-Sarcophytina, un compuesto obtenido de los corales blandos del género *Sarcophyton*, utilizados como punto de partida en procesos sintéticos (Nannini y col., 2017); 10) Tronocarpina, un alcaloide indólico (Nakayama y Col., 2020); 11) Clavilactonas A, B y D, inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico de la tirosina quinasa, aislado de cultivos del hongo *Clitocybe clavipes* (Takao y col., 2018); 12) Prostaglandinas (PG), mensajeros químicos similares a las hormonas que desempeñan un papel fundamental en la regulación de la actividad fisiológica (Peng y col., 2017); 13) Malacidina A, un poderoso antibiótico contra superbacterias que usa calcio para romper las paredes celulares bacterianas (Sun y col., 2020); 14) (±)-Desbromohimenina, una alcaloide del grupo de la oroidina (Singh y col., 2020); 15) (–)-Preussocromona D, un producto natural que contiene los grupos cromona y xantona, metabolitos secundarios de varios hongos y líquenes y con marcada actividad biológica (Kerste y col., 2020); 16) (+)-Cannogenol, un aglicón común a varios glucósidos cardio-

tónicos biológicamente importantes (Watanabe y col., 2021); 17) Thuggacin cmc-A, un compuesto con actividad antibiótica contra *Mycobacterium tuberculosis* (Tsutsumi y cl., 2021); 18) (–)-Disorazol C1, un miembro de una familia de productos naturales antitubulina aislados de mixobacterias (Lizzadro y col., 2021); 19) Alcaloides triterpenoides de la familia del Daphniphyllum, que son aislados del género *Daphniphyllum*; y 20) Crisofentinas, una familia de productos naturales que muestra una actividad antibiótica (Vendeville y col., 2019) (Fig. 8). Como se puede apreciar a partir de los veinte ejemplos anteriores, el uso del catalizador de Lindlar en síntesis total de productos naturales y otros compuestos bioactivos es muy extenso y sigue plenamente vigente en el diseño de la síntesis de nuevos fármacos y productos de la química fina.

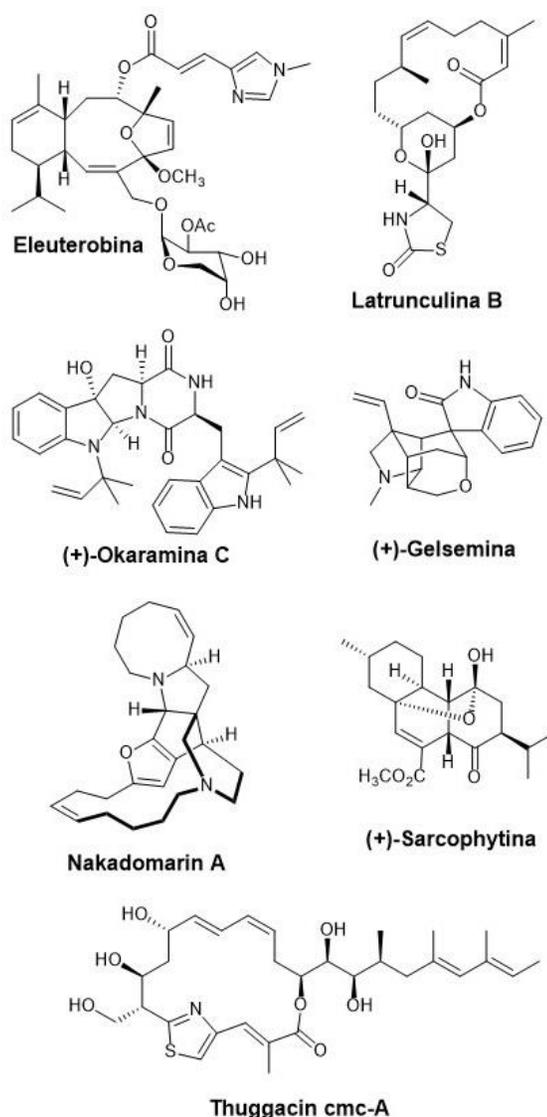


Fig. 8. Estructura de algunos productos naturales en cuya síntesis total se utiliza el catalizador de Lindlar para obtener un *cis*-(*Z*)-alqueno requerido en su esqueleto molecular.

3.8 Tendencias actuales en el uso y aplicación del catalizador de Lindlar

Es posible encontrar publicaciones donde se reportan modificaciones a la síntesis original del catalizador de Lindlar, con la finalidad de mejorar e incluso superar la actividad catalítica del mismo. Sin embargo, también se han desarrollado propuestas sintéticas para obtener catalizadores alternativos al de Lindlar, por ejemplo, catalizadores libres de plomo, dada la toxicidad asociada al mismo. En este sentido, se ha reportado la síntesis de catalizadores tipo Lindlar libre de paladio y plomo, utilizando nanopartículas de níquel soportada sobre gel de sílice dopadas con nitrógeno y carbono, dirigidas hacia la reacción de semihidrogenación de una serie de alquinos y otros compuestos precursores de la vitamina C, donde las condiciones medias de reacción reportadas son: temperatura: 100 °C, presión: 58 psi (4 bar) de H₂ y tiempo de reacción de 4 h. (McNeice y col., 2022). También se han reportado catalizadores tipo Lindlar parcialmente modificados, por ejemplo, manteniendo el paladio como metal principal e introduciendo un segundo metal y un nuevo soporte, como en el caso del catalizador bimetalico Fe-Pd/ γ -Al₂O₃, utilizado en la hidrogenación de fenilacetileno y 2-metilbut-3-in-2-ol. En este caso, la actividad, bajo condiciones suaves de reacción tales como presión de 14,7 psi de H₂ y 25°C de temperatura, indica una selectividad de 91% y 94 % de ambos sustratos respectivamente. Lo novedoso de este catalizador es que puede ser recuperado del medio de reacción aprovechando las propiedades magnéticas de las nanopartículas Fe-Pd (Shesterkina y col., 2019). En este mismo orden de ideas, se reportó la síntesis de un catalizador heterodímero nanocrystalino tipo PdAg-CeO₂, el cual mostró alta actividad y selectividad en reacciones de hidrogenación de alquinos internos y terminales, así como también de alquinoles. En el caso de los alquinos internos, se observó gran selectividad en la hidrogenación de 4-octino sin sobrehidrogenación del sustrato. Las condiciones de reacción reportadas son de 145 psi (10 bar) de hidrógeno de presión y 50 °C de temperatura, medidos en diferentes rangos de tiempo. Este catalizador fue comparado con el catalizador de Lindlar disponible comercialmente y presentó mínimas cantidades de sobrehidrogenación e isomerización de los sustratos, incluso con tiempos de reacción extendidos. (Patarroyo y col., 2019).

El uso de diversos soportes inorgánicos también favorece la actividad y selectividad de este tipo de catalizador. Actualmente, se están utilizando soportes tipo esferas o con intersticios esféricos, donde se puede alojar el átomo metálico y funcionalizarlo con otros compuestos orgánicos, lo cual favorece la recuperación del catalizador y mantiene su actividad durante el reciclaje. Uno de estos soportes lo encontramos en las esferas de gel de sílice que contienen nanopartículas de paladio funcionalizadas con aminopolímeros; este catalizador presentó alta actividad y selectividad hacia la hidrogenación de alquinos, con mínima sobrehidrogenación e isomerización, las condiciones de reacción utili-

zadas fueron suaves, 14,7 psi (1 atm) de presión H₂ y temperatura ambiente para la reacción de hidrogenación de difenilacetileno a *cis*-estilbeno, con 95% de selectividad. Estos resultados superan a aquellos obtenidos utilizando el catalizador clásico de Lindlar (Kuwahara y col., 2019).

Los compuestos sulfurados tipo tioles, también han sido utilizados en la funcionalización de catalizadores tipo Lindlar, con la finalidad de estabilizar el catalizador, aumentar la selectividad, así como también evitar la lixiviación (*leaching*) del metal, así como la posible sinterización o la separación del sustrato inorgánico durante la reacción de hidrogenación. En este sentido, se ha reportado la síntesis de un catalizador con nanopartículas de paladio modificado con macromoléculas tipo pireno-tiol soportadas sobre carbón, (PyC12S-Pd/VC) el cual mostró alta actividad en la reacción de hidrogenación de fenilacetileno, con una conversión de 98% y selectividad de 94%, en un tiempo de 5 h, a una temperatura de 30 °C y 145 psi (0,1 MPa) de presión de H₂. (Yoshii y col., 2019). También se han preparado catalizadores utilizando nanopelículas ultradelgadas de paladio funcionalizadas con tioles, que influyen de manera sinérgica y positiva en los efectos estéricos y electrónicos del catalizador, mostrando una alta actividad hacia la hidrogenación de 1-fenil-1-propino, a 30°C y 14,5 psi (1 bar) de presión de H₂ (Zhao y col., 2018).

Finalmente, se han reportado otras investigaciones sobre el catalizador de Lindlar, donde no se reportan grandes modificaciones del catalizador original, pero si se alcanzan modificaciones en el tamaño de partícula. Por ejemplo, se ha publicado un trabajo donde se sintetiza este catalizador en forma de clúster o cúmulo, Pd-(CaCO₃)_n (n = 2–13), presentando excelente actividad y selectividad en la hidrogenación de varios tipos de alquinos hacia alquenos, a temperatura ambiente y 43,5 psi (3 bar) de presión de H₂. Este catalizador presentó una actividad que es un orden de magnitud mayor en comparación a los resultados obtenidos del catalizador clásico de Lindlar obtenido comercialmente. En resumen, se observa un renovado interés en la síntesis y diseño de catalizadores moleculares con centros activos como sólidos extendidos al estilo del catalizador de Lindlar. (Ballesteros-Soberanas y col, 2022).

5 Conclusiones

Como se puede apreciar a través de la revisión de la literatura original, el catalizador de Lindlar, a setenta años de la primera publicación de su actividad en la semihidrogenación de alquinos, sigue siendo una herramienta de uso extendido en síntesis orgánica de una gran variedad de compuestos, comenzando por síntesis total de productos naturales y terminando con la preparación de sustancias de interés para la industria farmacéutica, la química fina e industrial. Dos factores son determinantes, por un lado, la alta estereoselectividad hacia el *cis*(Z)-alqueno y, por otro lado, las bajas condiciones de reacción, con rangos de temperatura que van desde la temperatura ambiente hasta los 80 °C, y

rangos de presión que oscilan entre los 14,5 psi y 150 psi. El catalizador de Lindlar sigue siendo una alternativa confiable en la semihidrogenación de olefinas y la tendencia actual se dirige hacia estudios donde se modifica el tamaño de partícula, se combina el soporte, o se asocia el paladio con otros metales de transición a fin de obtener efectos sinérgicos, lo cual abre un abanico de posibilidades futuras.

Referencias

- Arai, N., Chikaraishi, N., Omura, S., y Kuwajima, I. (2004). First Total Synthesis of the Antitumor Compound (–)-Kazusamycin A and Absolute Structure Determination. *Organic Letters*, 6(17), pp. 2845–2848. <https://doi.org/10.1021/ol049219z>
- Ballesteros-Soberanas, J., Hernández-Garrido, J.C., Cerón-Carrasco, J.P., y Leyva-Pérez, A. (2022). Selective semi-hydrogenation of internal alkynes catalyzed by Pd–CaCO₃ clusters. *Journal of Catalysis*, 408, pp. 43–55. <https://doi.org/10.1016/j.jcat.2022.02.020>
- Blaser, H.-U., Malan, C., Pugin, B., Spindler, F., Steiner, H., y Studer, M. (2003). Selective Hydrogenation for Fine Chemicals: Recent Trends and New Developments. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 345(12), pp. 103–151. <https://doi.org/10.1002/adsc.200390000>
- Celis, M. T., Gil, A., Forgiarini, A., y Garcia-Rubio, L. H. (2009). Characterization of Monomer Emulsions in Terms of Droplet Size and Stability: Effect of Emulsifier Concentration. *Journal of dispersion science and technology*, 30(9), 1384–1389. <https://doi.org/10.1080/01932690902735595>
- Che, M. (2013). Nobel Prize in chemistry 1912 to Sabatier: Organic chemistry or catalysis? *Catalysis today*, 218, pp. 162–171. <https://doi.org/10.1016/j.cattod.2013.07.006>
- Cherkasov, N., Murzin, D. Y., Catlow, C. R. A., y Chutia, A. (2021). Selectivity of the Lindlar catalyst in alkyne semi-hydrogenation: a direct liquid-phase adsorption study. *Catalysis Science & Technology*, 11(18), pp. 6205–6216. <https://doi.org/10.1039/D1CY01016F>
- Chernyshev, V.M., y Ananikov, V.P. (2022). Nickel and palladium catalysis: Stronger demand than ever. *ACS Catalysis*, 12(2), pp. 1180–1200. <https://doi.org/10.1021/acscatal.1c04705>
- Contreras, R.R. (2021a). Polihidruros de cobre: una poderosa herramienta en síntesis química. El reactivo de Stryker en perspectiva, *Avances en Química*, 16(2), pp. 39–48.
- Contreras, R.R., Bellandi, F., y Sánchez-Velasco, O. (2021b). Química organometálica aplicada. El reactivo de Schwartz. *Revista Ciencia e Ingeniería*, 42(2), pp. 205–214.
- Contreras, R.R. (2021c). Catálisis homogénea con metales de transición: transformando en mundo de la química. Mérida: Ediciones del Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico, Tecnológico y de las Artes (CDCH-TA) de la Universidad de los Andes.
- Contreras, R.R., Cardozo-Villalba, E., y Fontal, B. (2020a). El complejo de Vaska y la química organometálica. *NOVASINERGÍA*, 3(1), pp. 96–110. <https://doi.org/10.37135/ns.01.05.10>
- Contreras, R.R., Cardozo-Villalba, E., Lacruz-Vielma, E., y Paparoni-Bruzual, G. (2020b). El catalizador de Grubbs. Una breve revisión. *Revista Ciencia e Ingeniería*, 41(3), pp. 323–336.
- Contreras, R.R., Urbina-Gutiérrez, J.A., y Rodríguez-Sulbarán, P.J. (2020c). El catalizador de Crabtree. Una breve revisión. *Revista Ciencia e Ingeniería*, 41(1), pp. 3–14.
- Contreras, R.R., Urbina-Gutiérrez, J.A., y Aranguren, J.N. (2018a). Compuestos Organometálicos y su potencial terapéutico en el tratamiento del cáncer. Una breve revisión. *NOVASINERGÍA*, 1, pp. 14–22. <https://doi.org/10.37135/unach.ns.001.01.02>
- Contreras, R.R., y Rojas-Pérez, Y. (2018b). Ligandos tipo salen en química de coordinación. Una breve revisión. *Revista Ciencia e Ingeniería*, 39(3), pp. 307–314.
- Contreras, R.R. (2017). Química Verde. Caracas: Fondo Editorial OPSU.
- Contreras, R.R., Cardozo, E., García-Molina, L.O.J. (2017). Transformando la catálisis homogénea: cincuenta años del catalizador de Wilkinson. *Avances en Química*, 12(2-3), pp. 61–67.
- Contreras, R.R., y Cardozo, E. (2015). Cap. 1. Conceptos de nanoquímica. En *Nanotecnología: Fundamentos y Aplicaciones* (pp. 1–28). Mérida: Avances en Química / Departamento de Química – ULA.
- Contreras, R.R. (2014). Materiales híbridos: una aproximación a la química de los compuestos organometálicos. Mérida: Ediciones del CDCHTA-ULA.
- Fürstner, A., y Dierkes, T. (2000). Concise Synthesis of (S,S)-(+)-Dehydrohomoancepsenolide. *Organic Letters*, 2(16), pp. 2463–2465. <https://doi.org/10.1021/ol006122d>
- Fürstner, A., De Souza, D., Parra-Rapado, L., y Jensen, J.T. (2003). Catalysis-Based Total Synthesis of Latrunculin B. *Angewandte Chemie*, 115(43), pp. 5516–5518. <https://doi.org/10.1002/ange.200352413>
- Handa, S., Andersson, M. P., Gallou, F., Reilly, J., y Lipshutz, B. H. (2016). HandaPhos: a general ligand enabling sustainable ppm levels of palladium-catalyzed cross-couplings in water at room temperature. *Angewandte Chemie International Edition*, 55(16), pp. 4914–4918. <https://doi.org/10.1002/anie.201510570>
- Hewitt, P. R., Cleator, E., y Ley, S. V. (2004). A concise total synthesis of (+)-okaramine C. *Organic & biomolecular chemistry*, 2(17), pp. 2415–2417. <https://doi.org/10.1039/B410180D>
- Jana, S., y Mekonnen, H. G. (2018). Recent Developments on the Total Synthesis of Nakadomarin A. *ChemistrySelect*, 3(18), pp. 5198–5206.

- <https://doi.org/10.1002/slct.201800183>
Kuwahara, Y., Kango, H., y Yamashita, H. (2019) Pd Nanoparticles and Aminopolymers Confined in Hollow Silica Spheres as Efficient and Reusable Heterogeneous Catalysts for Semihydrogenation of Alkynes. *ACS Catalysis*, 9, pp. 1993–2006.
<https://doi.org/10.1021/acscatal.8b04653>
- Laverdura, U. P., Rossi, L., Ferella, F., Courson, C., Zarli, A., Alhajjoussef, R., y Gallucci, K. (2020). Selective catalytic hydrogenation of vegetable oils on lindlar catalyst. *ACS omega*, 5(36), pp. 22901–22913.
<https://doi.org/10.1021/acsomega.0c02280>
- Sun, Z., Shang, Z., Forelli, N., Po, K. H. L., Chen, S., Brady, S. F., y Li, X. (2020). Total Synthesis of Malacidin A by β -Hydroxyaspartic Acid Ligation-Mediated Cyclization and Absolute Structure Establishment. *Angewandte Chemie International Edition*, 59(45), pp. 19868–19872. <https://doi.org/10.1002/anie.202009092>
- Lindlar, H. (1952). Ein neuer Katalysator für selektive Hydrierungen. *Helvetica Chimica Acta*, 35(2), pp. 446–450.
<https://doi.org/10.1002/hlca.19520350205>
- Lindlar, H. (1966). Palladium catalyst for partial reduction of acetylenes. *Organic Syntheses*, 46, pp. 89–92.
<https://doi.org/10.15227/orgsyn.046.0089>
- Lindlar, H. (1973). Palladium catalyst for partial reduction of acetylenes. *Organic Syntheses, Coll.*, 5, pp. 880–884.
- Lizzadro, L., Spieß, O., y Schinzer, D. (2021). Total Synthesis of (–)-Disorazole C1. *Organic Letters*, 23(12), pp. 4543–4547.
<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c01123>
- Luo, S. P., Huang, X. Z., Guo, L. D., y Huang, P. Q. (2020). Catalytic asymmetric total synthesis of macrocyclic marine natural product (–)-Haliclolinin A. *Chinese Journal of Chemistry*, 38(12), pp. 1723–1736.
<https://doi.org/10.1002/cjoc.202000291>
- McEwen, A. B., Guttieri, M. J., Maier, W. F., Laine, R. M., y Shvo, Y. (1983). Metallic palladium, the actual catalyst in Lindlar and Rosenmund reductions? *The Journal of Organic Chemistry*, 48(23), pp. 4436–4438.
<https://doi.org/10.1021/jo00171a069>
- McNeice, P., Müller, Marc-Andre., Medlock, J., Bonrath, W., Rockstroh, N., Bartling, S., Lund, H., Junge, Kathrin y Beller M. (2022). Designing a Green Replacement for the Lindlar Catalyst for Alkyne Semihydrogenation Using Silica-Supported Nickel Nanoparticles Modified by N-Doped Carbon. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 10, pp. 9787–9797.
<https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.2c01239>
- Mironenko R. M., y Lavrenov A.V. (2022). An Essay on the History of Catalytic Hydrogenation of Organic Compounds. From P. Sabatier and VN Ipatieff to the Present Days. *Catalysis in Industry*, 14(1), pp. 131–144. <https://doi.org/10.1134/S2070050422010056>
- Nannini, L. J., Nemat, S. J., y Carreira, E. M. (2017). Total Synthesis of (+)-Sarcophytin. *Angewandte Chemie International Edition*, 57(3), pp. 823–826.
<https://doi.org/10.1002/anie.201711372>
- Nakayama, A., Nakamura, T., Zaima, T., Fujimoto, S., Karanjit, S., y Namba, K. (2020). Concise Total Synthesis of Tronocarpine. *Angewandte Chemie International Edition*, 60(2), pp. 635–639.
<https://doi.org/10.1002/anie.202009966>
- Nicolaou, K. C., Ohshima, T., Hosokawa, S., van Delft, F. L., Vourloumis, D., Xu, J. Y., Pfefferkorn, J., y Kim, S. (1998). Total Synthesis of Eleutherobin and Eleuthosides A and B. *Journal of the American Chemical Society*, 120(34), pp. 8674–8680.
<https://doi.org/10.1021/ja9810639>
- Patarroyo, J., Delgado, J. A., Merkoçi, F., Genç, A., Sauthier, G., Llorca, J., Arbiol, Jordi., Bastus, N. G., Godard, C., Claver, C., y Puentes, V. (2019) Hollow PdAg-CeO₂ heterodimer nanocrystals as highly structured heterogeneous catalysts. *Scientific Reports*, 9(1), pp. 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55105-x>
- Peng, H., y Chen, F.-E. (2017). Recent advances in asymmetric total synthesis of prostaglandins. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 15(30), pp. 6281–6301.
<https://doi.org/10.1039/C7OB01341H>
- Shesterkina, A. A., Kozlova, L. M., Mishin, I. V., Tkachenko, O. P., Kapustin, G. I., Zakharov, V. P., Vlaskin, M. S., Zhuk, A. Z., Kirichenko, O. A. y Kustov, L. M. (2019) Novel Fe–Pd/ γ -Al₂O₃ catalysts for the selective hydrogenation of C–C bonds under mild conditions. *Mendeleev Communications*, 29, pp. 339–342.
<https://doi.org/10.1016/j.mencom.2019.05.034>
- Singh, R. P., Bhandari, M. R., Torres, F. M., Doundoulakis, T., Gout, D., y Lovely, C. J. (2020). Total Synthesis of (\pm)-2-Debromohymenin via Gold-Catalyzed Intramolecular Alkyne Hydroarylation. *Organic letters*, 22(9), pp. 3412–3417.
<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c00883>
- Shimizu, H., Nagasaki, I., Matsumura, K., Sayo, N., y Saito, T. (2007). Developments in Asymmetric Hydrogenation from an Industrial Perspective. *Accounts of Chemical Research*, 40(12), pp. 1385–1393.
<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c00883>
- Sonogashira, K., Tohda, Y., y Hagihara, N. (1975). A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines. *Tetrahedron Letters*, 16(50), pp. 4467–4470.
[https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)91094-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)91094-3)
- Swamy, K. C. K., Reddy, A. S., Sandeep, K., y Kalyani, A. (2018). Advances in chemoselective and/or stereoselective semihydrogenation of alkynes. *Tetrahedron Letters*, 59(5), pp. 419–429.
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.12.057>
- Takao, K., Mori, K., Kasuga, K., Nanamiya, R., Namba, A., Fukushima, Y., ..., y Tadano, K. (2018). Total Synthe-

- sis of Clavilactones. *The Journal of Organic Chemistry*, 83(13), pp. 7060–7075.
<https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b03268>
- Tsutsumi, T., Matsumoto, M., Iwasaki, H., Tomisawa, K., Komine, K., Fukuda, H., ..., y Ishihara, J. (2021). Total Synthesis of Thuggacin cmc-A and Its Structure Determination. *Organic Letters*, 23(13), pp. 5208–5212. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c01743>
- Török, B., Schäfer, C., y Kokel, A. (2022). Hydrogenation. *Journal: Heterogeneous Catalysis in Sustainable Synthesis*, 2022, pp. 85–156.
- Ulan, J. G., Kuo, E., Maier, W. F., Rai, R. S., y Thomas, G. (1987). Effect of lead acetate in the preparation of the Lindlar catalyst. *The Journal of Organic Chemistry*, 52(14), pp. 3126–3132.
<https://doi.org/10.1021/jo00390a031>
- Vendeville, J. B., Matters, R. F., Chen, A., Light, M. E., Tizzard, G. J., Chai, C. L., y Harrowven, D. C. (2019). A synthetic approach to chrysohaentin F. *Chemical Communications*, 55(33), pp. 4837–4840.
<https://doi.org/10.1039/C9CC01666J>
- Wang, Z., Luo, Q., Mao, S., Wang, C., Xiong, J., Chen, Z., y Wang, Y. (2022). Fundamental aspects of alkyne semi-hydrogenation over heterogeneous catalysts. *Nano Research*, 15(12): pp. 10044–10062.
<https://doi.org/10.1007/s12274-022-4590-1>
- Wang, D., y Astruc, D. (2015). The golden age of transfer hydrogenation. *Chemical reviews*, 115(13), pp. 6621–6686.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00203>
- Watanabe, S., Nishikawa, T., y Nakazaki, A. (2021). Total Synthesis of the Cardiotonic Steroid (+)-Cannogenol. *The Journal of Organic Chemistry*, 86(4), pp. 3605–3614. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c02966>
- Wiberg, K. N. (1960). *Laboratory Technique in Organic Chemistry*. New York: McGraw-Hill, pp. 227–236.
- Wisniak, J. (2010). The history of catalysis. From the beginning to Nobel Prizes. *Educación Química*, 21(1), pp. 60–69.
[https://doi.org/10.1016/S0187-893X\(18\)30074-0](https://doi.org/10.1016/S0187-893X(18)30074-0)
- Yoshii, T., Umemoto, D., Kuwahara, Y., Mori, K. y Yamashita, H. (2019). Engineering of surface environment of Pd nanoparticle catalysts on carbon support with pyrene-thiol ligands for semi-hydrogenation of alkynes. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 11(41), pp. 37708–37719
<https://doi.org/10.1021/acsami.9b12470>
- Zhao, X., Zhou, L., Zhang, W., Wu, B., Fu, G. y Zheng, N. (2018). Thiol Treatment Creates Selective Palladium Catalysts for Semihydrogenation of Internal Alkynes. *Chem*, 4, pp. 1080–1091.
<https://doi.org/10.1016/j.chempr.2018.02.011>
- Zhou, X., Xiao, T., Iwama, Y., y Qin, Y. (2012). Biomimetic Total Synthesis of (+)-Gelsemine. *Angewandte Chemie International Edition*, 51(20), pp. 4909–4912.
<https://doi.org/10.1002/anie.201201736>

Recibido: 18 de marzo de 2022

Aceptado: 21 de junio de 2022

Contreras, Ricardo R.: Doctor en Química con campo mayor en Química Inorgánica y Organometálica. Profesor titular de Química Inorgánica en el Departamento de Química, Facultad de Ciencias de la Universidad de Los Andes. Coordinador del Laboratorio de Organometálicos y del Área Docente de Química Inorgánica. Individuo de Número Sillón 22 de la Academia de Mérida.

 <https://orcid.org/0000-0002-8168-5093>

Fonseca-Velázquez, Yuraima Josefina: Doctora en Química Aplicada, mención Estudio de Materiales, con campo mayor en Catálisis. Profesora Agregada del Área de Química Inorgánica, Departamento de Química, Facultad de Ciencias de la Universidad de Los Andes. Correo electrónico: fonsyura@gmail.com, fonsy@ula.ve

 <https://orcid.org/0000-0003-3524-2483>