



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**Síntesis de compuestos organometálicos de Rutenio,
derivados de hidroxibencilidenindanonas, hacia la
formación de compuestos con propiedades citotóxicas**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO

P R E S E N T A:

Ulises Alberto Pérez Dávila



Ciudad Universitaria, CDMX 2024.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por ser mi Alma Máter y por todos los medios brindados.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), por el proyecto 202520.

Al proyecto DGAPA-PAPIIT IN213523 por el apoyo otorgado.

Al Dr. Cecilio Álvarez y Toledano, por el tiempo brindado, la paciencia, los conocimientos, experiencias compartidas y su grata amistad.

Al Dr. Ricardo Ballinas Indili, por su apoyo, paciencia y dedicación para que este proyecto se llevara a cabo.

Al M. en C. Saulo César Rosales Amezcua, por su ayuda en la obtención de espectros de RMN ^1H presentados en esta tesis.

A la Dra. Adriana Romo Pérez, por su ayuda en la obtención de los espectros de IR presentados en esta tesis.

A la Dra. María del Carmen García González, por su apoyo en la realización de espectrometría de masas de baja y alta resolución.

A la M. en C. María Teresa Obdulia Ramírez Apan, por su apoyo en la realización de las pruebas de citotoxicidad.

Al H. Jurado, por el tiempo dedicado a la revisión de este trabajo y los comentarios hechos con el fin de mejorarlo.

H. JURADO

Presidente: Álvarez y Toledano Cecilio

Vocal: Méndez Stivalet José Manuel

Secretario: Solórzano Maldonado Katia

1° Suplente: Gómez Dueñas Juan

2° Suplente: Mendoza Pérez Jacinto Eduardo

Este trabajo fue realizado en el Laboratorio de Química Inorgánica 4 del
Instituto de Química de la UNAM.

Asesor del tema:

Dr. Álvarez y Toledano Cecilio

Supervisor técnico:

Dr. Ballinas Indili Ricardo

Sustentante:

Ulises Alberto Pérez Dávila

Índice de contenido

| | |
|---|-----|
| Lista de abreviaturas | I |
| Compuestos sintetizados | III |
| Introducción | 1 |
| 1. Antecedentes | 1 |
| 1.1 Indanonas | 1 |
| 1.1.1 Generalidades | 1 |
| 1.1.2 Síntesis de Indanonas | 1 |
| 1.1.3 Reactividad de Indanonas | 3 |
| 1.1.4 Propiedades Biológicas de Indanonas | 7 |
| 1.1.5 Hidroxibencilidenindanonas | 7 |
| 1.1.5.1 Síntesis de hidroxibencilidenindanonas | 8 |
| 1.1.5.2 Reactividad de hidroxibencilidenindanonas | 8 |
| 1.1.5.3 Actividad biológica de beta-hidroxibencilidenindanona | 8 |
| 1.2 Compuestos de coordinación de Rutenio | 9 |
| 1.2.1 Generalidades | 9 |
| 1.2.2 Compuestos de coordinación de organo-rutenio | 9 |
| 1.2.3 Propiedades biológicas de organo-rutenio | 11 |
| 1.2.4 Compuestos tipo RAPTA | 11 |
| 1.3 Química verde | 12 |
| 1.3.1 Principio número 6 de la Química Verde (Uso eficiente de energía) | 12 |
| 1.4 Ultrasonido | 13 |
| 1.4.1 Sonoquímica | 14 |
| 1.5 Mecanoquímica | 14 |
| 2. Hipótesis | 17 |

| | |
|---|----|
| 3. Objetivos | 17 |
| 3.1 Objetivo General | 17 |
| 3.2 Objetivos Específicos | 17 |
| 4. Resultados y discusión | 18 |
| 4.1 Síntesis de hidroxibencilidenindanonas | 18 |
| 4.2 Síntesis de compuestos organometálicos de rutenio | 24 |
| 4.3 Síntesis del compuesto RAPTA | 31 |
| 5. Actividad biológica | 34 |
| 6. Posible mecanismo de reacción | 36 |
| 7. Conclusiones | 37 |
| 8. Metodología experimental | 37 |
| 8.1 Reactivos | 37 |
| 8.2 Procedimiento para la síntesis de indanonas | 37 |
| 8.3 Procedimiento para la síntesis de compuestos de coordinación de rutenio | 38 |
| 8.4 Procedimiento para la síntesis del compuesto RAPTA | 38 |
| 9. Resumen espectroscópico | 39 |
| 10. Referencias | 42 |

Lista de abreviaturas

Δ : Símbolo de calentamiento

Ar: Arilo

Å: Angstrom

cm: Centímetros

°C: Grados Celsius

c: Señal cuádruple

C_{arom}: Carbonos aromáticos

Cimeno: Cimeno

δ^+ : Carga parcial positiva

δ^- : Carga parcial negativa

d: Señal doble

DCM: Diclorometano

δ : Desplazamiento químico

E: Electrófilo

EM: Espectrometría de masas

Et: Etilo

Eq: Equivalente químico

FAB⁺: Bombardeo Atómico
Rápido

GS: Grupo saliente

h: Horas

H_{arom}: Protones aromáticos

IR: Espectroscopía de infrarrojo

J: Constante de acoplamiento

m: Señal múltiple

M: Multiplicidad

MH⁺: Especie protonada

Me: Metilo

mmol: Milimolar

m/z: Relación de masa/carga

MHz: Megahercio

min: Minuto

mm: Milímetro

mL: Mililitro

M⁺: Ión molecular

p.f: Punto de fusión

PM: Peso molecular

Ph: Fenilo

ppm: Partes por millón

R: Grupo sustituyente

RMN-¹H: Resonancia magnética nuclear de protón

RMN-¹³C: Resonancia magnética nuclear de carbono

s: Señal simple

S_EAr: Sustitución electrofílica aromática

S_NAr: Sustitución nucleofílica aromática

T: Temperatura

t: Tiempo

T.a: Temperatura ambiente

TMS: Tetrametilsilano

α: Posición sobre una molécula con respecto a un átomo

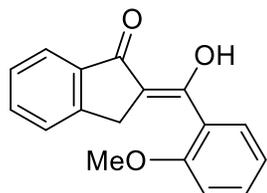
β: Posición sobre una molécula con respecto a un átomo

γ: Posición sobre una molécula con respecto a un átomo

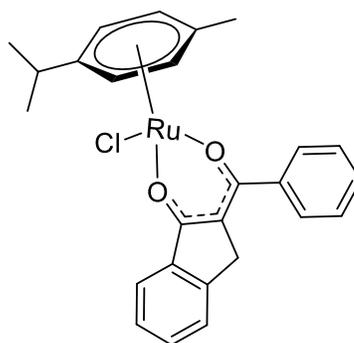
δ: Posición sobre una molécula con respecto a un átomo

v: Vibración

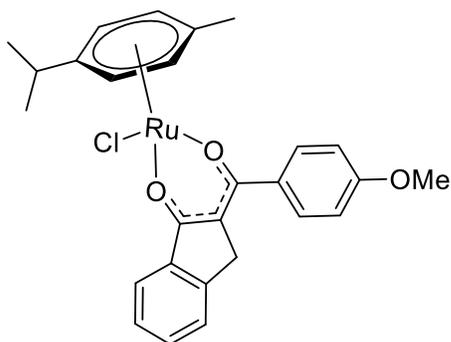
Compuestos sintetizados



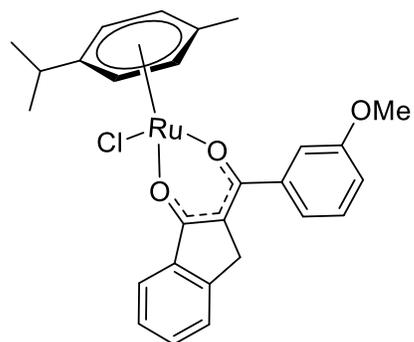
1d



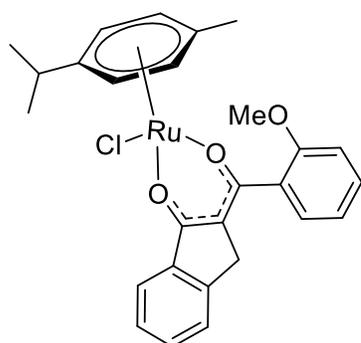
3a



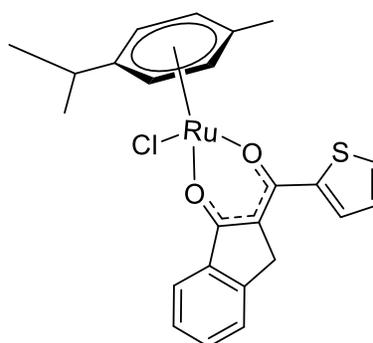
3b



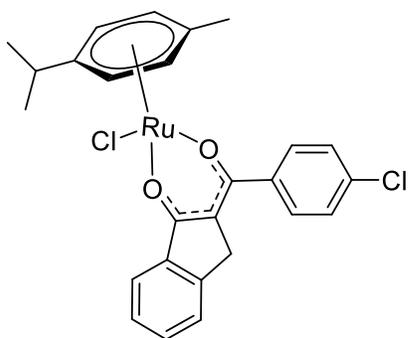
3c



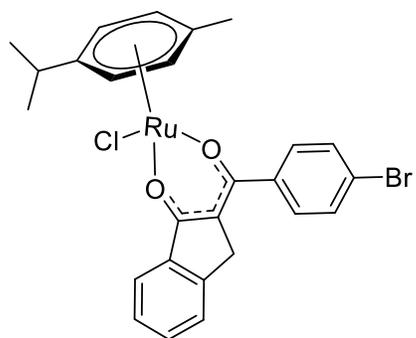
3d



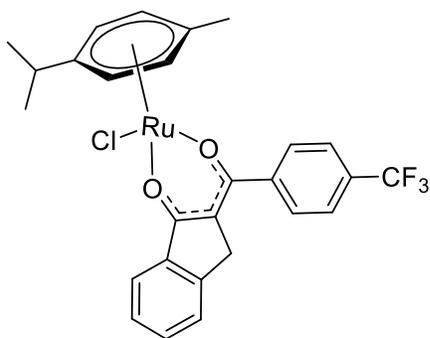
3e



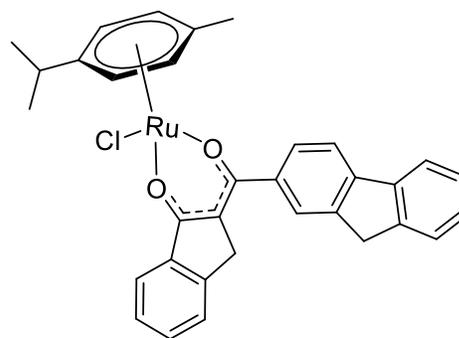
3f



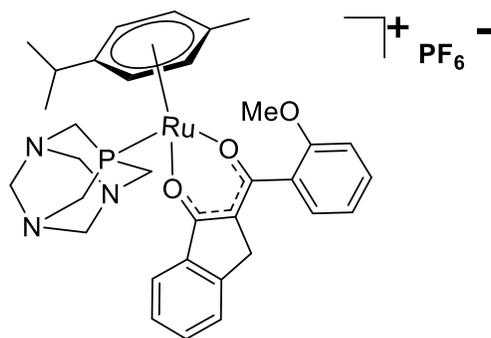
3g



3h



3i



5d

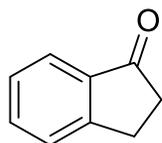
Introducción

1. Antecedentes

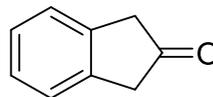
1.1 Indanonas

1.1.1 Generalidades

Las indanonas son cetonas bicíclicas, formadas estructuralmente por un anillo de benceno fusionado a un ciclopentano, dentro del cual se encuentra el grupo funcional carbonilo, por lo que existen dos isómeros estructurales, las 1- y 2- indanonas (**Figura 1**)¹.



1-indanona



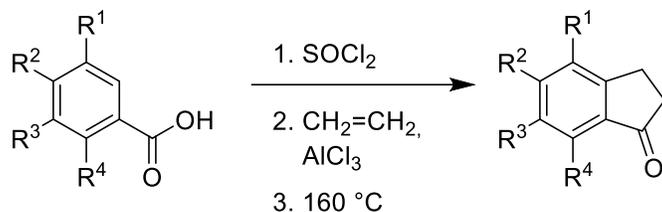
2-indanona

Figura 1. Isómeros estructurales de las indanonas.

1.1.2 Síntesis de Indanonas

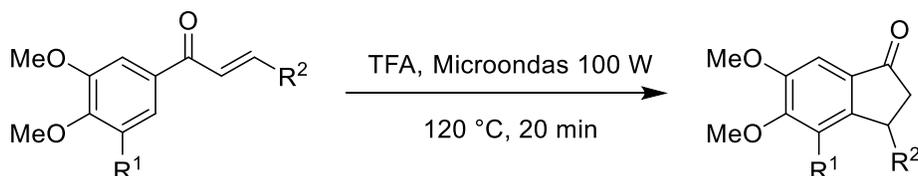
Las primeras publicaciones relacionadas a la síntesis de 1-indanona se publicaron de la década de 1920² y desde entonces ha sido un campo intensamente investigado, debido a las propiedades que presentan.

El grupo de trabajo de Huang describe la síntesis de 1-indanonas mediante la reacción de cloruros de benzoilo con etileno que, a temperaturas altas en presencia de cloruro de aluminio genera por medio de una alquilación intramolecular de Friedel-Crafts la correspondiente indanona (**Esquema 1**).³



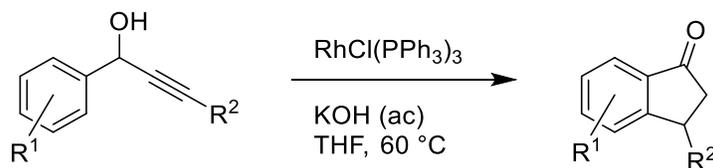
Esquema 1. Síntesis de 1-indanonas a partir de ácidos benzoicos.

Lawrence y colaboradores reportan una síntesis de indanonas, mediante una reacción tipo Nazarov de chalconas en presencia de ácido trifluoroacético, empleando microondas, para disminuir los tiempos de reacción (**Esquema 2**).⁴



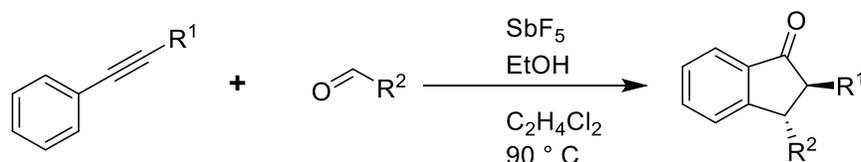
Esquema 2. Síntesis de 1-indanonas mediante la reacción de ciclación de Nazarov.

El grupo de estudio de Shintami realiza la síntesis con buenos rendimientos de 1-indanonas, por una reacción catalizada por el reactivo de Wilkinson de alcoholes propargílicos (**Esquema 3**).⁵



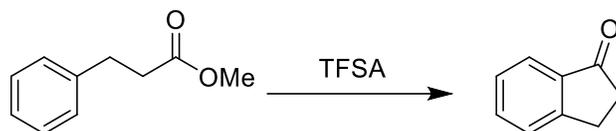
Esquema 3. Síntesis de 1-indanonas mediante la isomerización de alcoholes α -arilpropargílicos, catalizado por el reactivo de Wilkinson.

Saito y colaboradores publicaron una síntesis para la formación de 1-indanonas *trans*-2,3-disustituídas, usando pentafluoruro de antimonio como catalizador, para la reacción entre fenilalquinos y aldehídos (**Esquema 4**)⁶.



Esquema 5. Síntesis de *trans*-1-indanonas 2,3-disustituídas.

La anillación intramolecular del 3 fenilpropianoato de metilo catalizada por pentóxido de fosforo en ácido fosfórico, da como resultado la formación de la 1-indanona (**Esquema 6**).⁷



Esquema 6. Síntesis de 1-indanona a partir de un éster.

1.1.3 Reactividad de Indanonas

Las 1-indanonas presentan la reactividad característica de las cetonas; el grupo carbonilo presente en la estructura propicia reacciones de adición nucleofílica o reacciones ácido-base formando un carbanión nucleofílico en la posición alfa al grupo carbonilo. (**Figura 2**).⁸

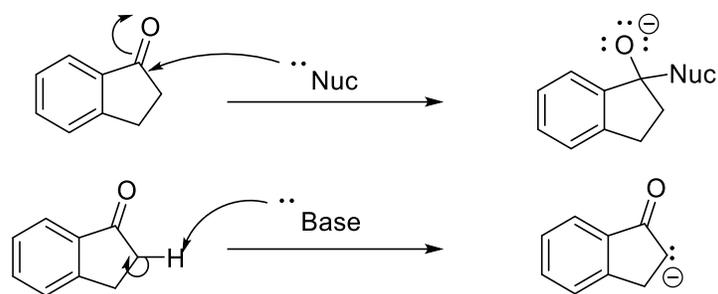
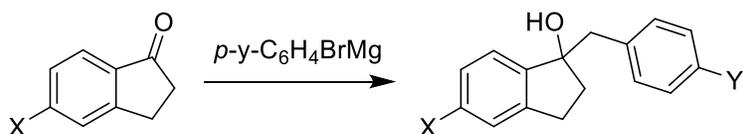


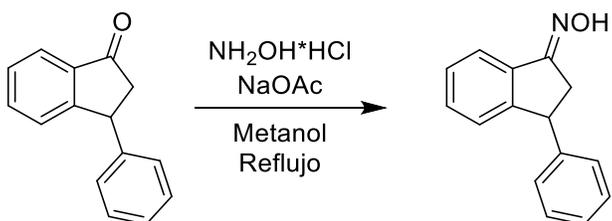
Figura 2. Reactividad de la 1-indanona.

El grupo de investigación de Paulis realizó la reducción de la 1-indanona, al hacerla reaccionar con bromuros de fenilmagnesio, formando el alcohol correspondiente (**Esquema 7**).⁹



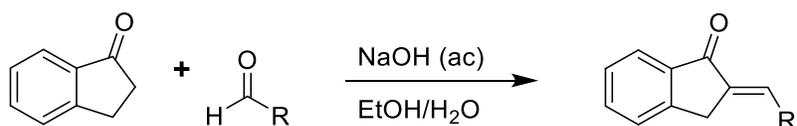
Esquema 7. Formación de alcoholes a partir de 1-indanonas.

Se han obtenido oximas, a partir de 1-indanonas en presencia de clorhidrato de hidroxilamina y acetato de sodio (**Esquema 8**).¹⁰



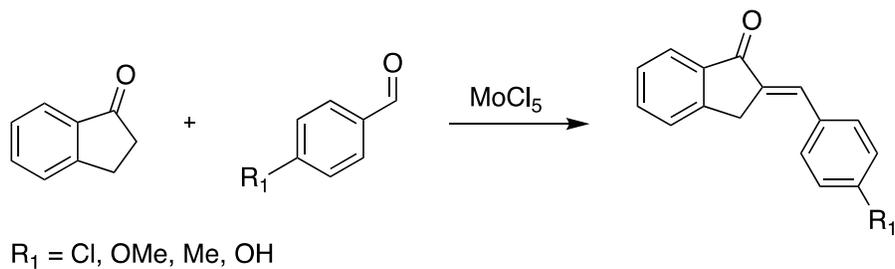
Esquema 8. Síntesis de oximas a partir de 1-indanonas.

Bansal y colaboradores sintetizaron 2-bencilidenindanonas a partir de la condensación de 1-indanona con diferentes benzaldehídos en presencia de hidróxido de sodio (**Esquema 9**).¹¹



Esquema 9. Condensación de 1-indanona con aldehídos para la formación de 2-bencilidenindanonas.

El grupo de colaboración de Mousavi reporta un método verde, rápido y eficiente para la formación de 2-bencililnindanonas, mediante la condensación de aldehídos y 1-indanonas, esta reacción puede ser catalizada oxido de molibdeno (MoCl₅), dando lugar a compuestos potencialmente biológicos.¹²



Esquema 10 Condensación de indanonas con benzaldehído, catalizada por MoCl₅.

1.1.4 Propiedades Biológicas de Indanonas

Los derivados de 1-indanona y sus análogos muestran diversas aplicaciones biológicas, razón por la cual hay extensos estudios sobre la actividad biológica, los cuales abren nuevas posibilidades de aplicaciones en química medicinal.¹³

Numerosos estudios han demostrado que los derivados de indanona pueden atravesar la barrera hematoencefálica, propiedad esencial para el tratamiento de diversas enfermedades relacionadas con el cerebro tal como el Alzheimer o el glioblastoma.¹⁴ Adicional a ello, las indanonas y sus derivados también tienen propiedades insecticidas, fungicidas y herbicidas¹⁵.

En la **figura 3**, se muestran ejemplos de los compuestos que presentan actividad biológica. A es utilizado como antiproliferativo, citotóxico y citostático, de acuerdo con el Programa de Desarrollo Terapéutico del Instituto Nacional del Cáncer¹⁶. Los siguientes B y C tienen actividades citotóxica y antibacteriana.¹⁷ El compuesto D con nombre comercial Donepezil, fue aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés), para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer actuando como inhibidor de la acetilcolinesterasa.¹⁸ E tiene propiedades antidiuréticas,¹⁹ por último el derivado de la 1-indanona F, ha mostrado actividad antiviral para el tratamiento de infecciones causadas por miembros de la familia Flaviviridae, como el virus de la hepatitis C.²⁰

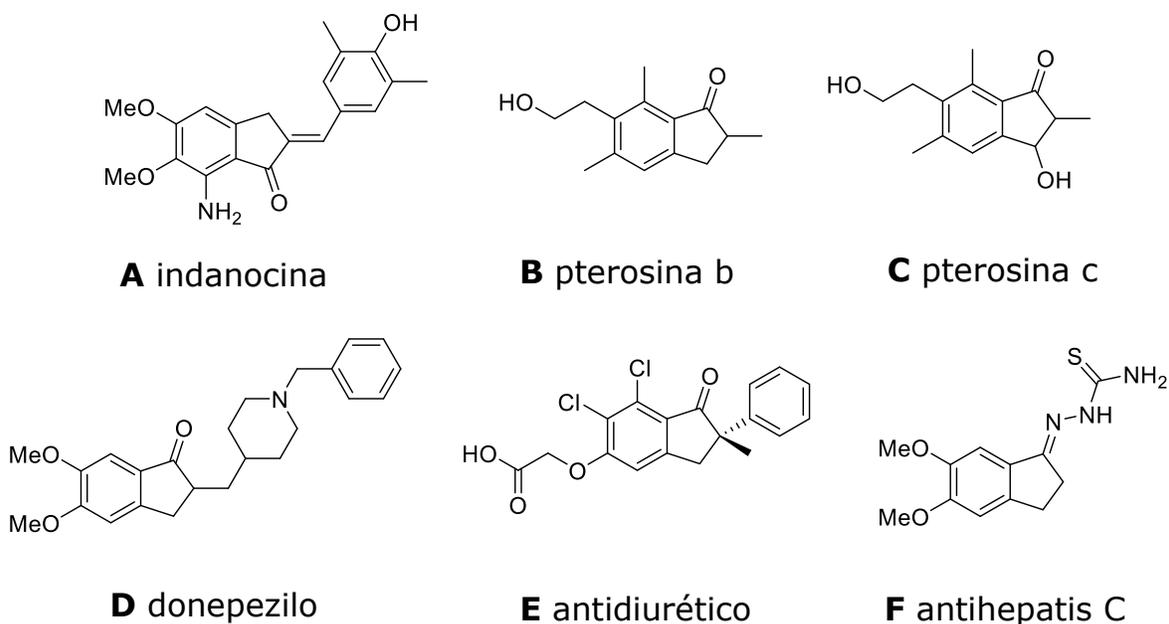


Figura 3. Derivados de indanonas y análogos con actividad biológica.

1.1.5 Hidroxibencilidenindanonas

Las hidroxibencilidenindanonas son derivados de la 1-indanona que están substituidas en posición beta por un arilo y un grupo hidroxilo. Esta estructura tiene tres formas tautoméricas debido a la deslocalización de los pares de electrones tanto de los oxígenos como los presentes en el doble enlace²¹, **figura 4**.

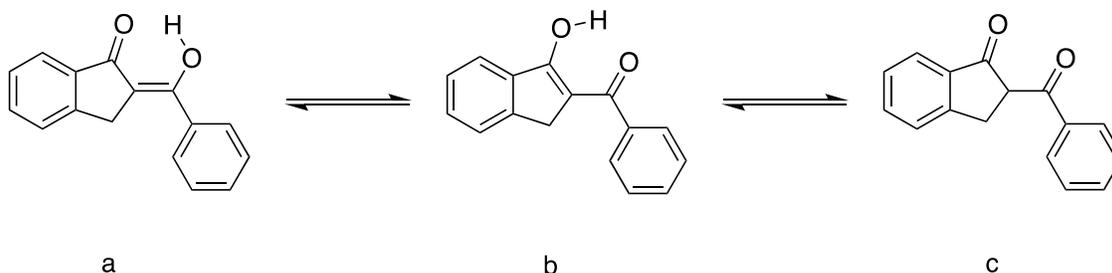
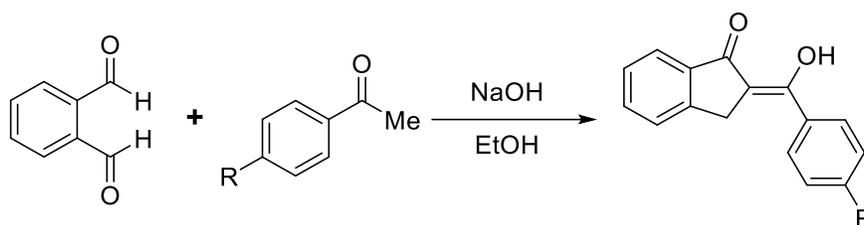


Figura 4. Estructuras tautoméricas de las hidroxibencilidenindanonas.

1.1.5.1 Síntesis de hidroxibencilidenindanonas

Nuestro grupo de investigación ha llevado a cabo la síntesis de derivados de bencilidenindanonas, mediante la reacción de condensación de *o*-ftalaldehído con acetofenonas en medio básico, formando hidroxibencilidenindanonas (**Esquema 11**).²¹



Esquema 11. Síntesis de hidroxibencilidenindanonas a partir de condensación entre *o*-ftalaldehído y una acetofenona.

1.1.5.2 Reactividad de hidroxibencilidenindanonas

Se ha demostrado que las beta-hidroxibencilidenindanonas pueden ser empleados como ligantes para algunos centros metálicos: Son capaces de formar compuestos de coordinación con Hierro (III), teniendo aplicaciones fotovoltaicas o luminiscentes¹⁹, al igual que se han coordinado a un centro de Vanadio (V), generando un compuesto con propiedades semiconductoras.²²

1.1.5.3 Actividad biológica de beta-hidroxibencilidenindanonas

El grupo hidroxilo presente en las hidroxibencilidenindanonas ocasiona que la actividad en líneas celulares cancerígenas se incremente en comparación a las respectivas bencilidenindanonas.²³ Más aún, el

hidrógeno presente en el grupo hidroxilo le confiere propiedades lipofílicas, lo que resulta en una mayor permeabilidad en la membrana.²⁴

De acuerdo con Lozano et. al²³ demostraron que, las beta-hidroxibencilidenindanonas tienen una alta selectividad y actividad citotóxica, principalmente en la línea celular U-251 de cancer del sistema nervioso central.

1.2 Compuestos de coordinación de Rutenio

1.2.1 Generalidades del Rutenio

El rutenio es un elemento químico que tiene importancia relevante, dado que los compuestos derivados del mismo tienen una amplia variedad de aplicaciones por ejemplo han sido empleados como catalizadores en síntesis química²⁴, en la fabricación de circuitos electrónicos²⁵ o como parte de aleaciones.²⁶

Estructuralmente, el rutenio tiene orbitales 4d y 5s vacíos, por lo que se comporta como un ácido de Lewis, reaccionando con especies capaces de donar densidad electrónica para formar compuestos de coordinación²⁷.

1.2.2 Compuestos de coordinación de organo-rutenio

Los compuestos de coordinación de rutenio son apropiados para el diseño de fármacos basados en metales. Primero, los enlaces de coordinación formados son estables e inertes²⁸. Segundo, son muy poco susceptibles a sufrir reacciones de sustitución de ligante en condiciones biológicas. Por último, causan menor toxicidad comparado con otros centros metálicos, tales como Cd, Pb y Os^{29,30}.

Muchos de los compuestos de órgano-rutenio empleados con actividad biológica están basados en compuestos de tipo medio sándwich, donde el centro metálico de rutenio contiene como uno de sus ligantes algún areno. Estos complejos de organo-rutenio han adquirido mucho interés debido a su estabilidad, facilidad de síntesis y su potencial como fármaco³¹.

En la **figura 5** se presentan algunos de estos compuestos, los cuales son **A** $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{Cl}(\text{en})]$, denominado RAED-C, **B** $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{Cl}_2(\text{pta})]$, denominado RAPTA-C,^{32,33} **C** $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{Cl}(\text{L1})]$,³² **D** RM-175³⁴ y **E** $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{F}_3\text{C-acac-Ar})\text{Cl}]$.³⁵

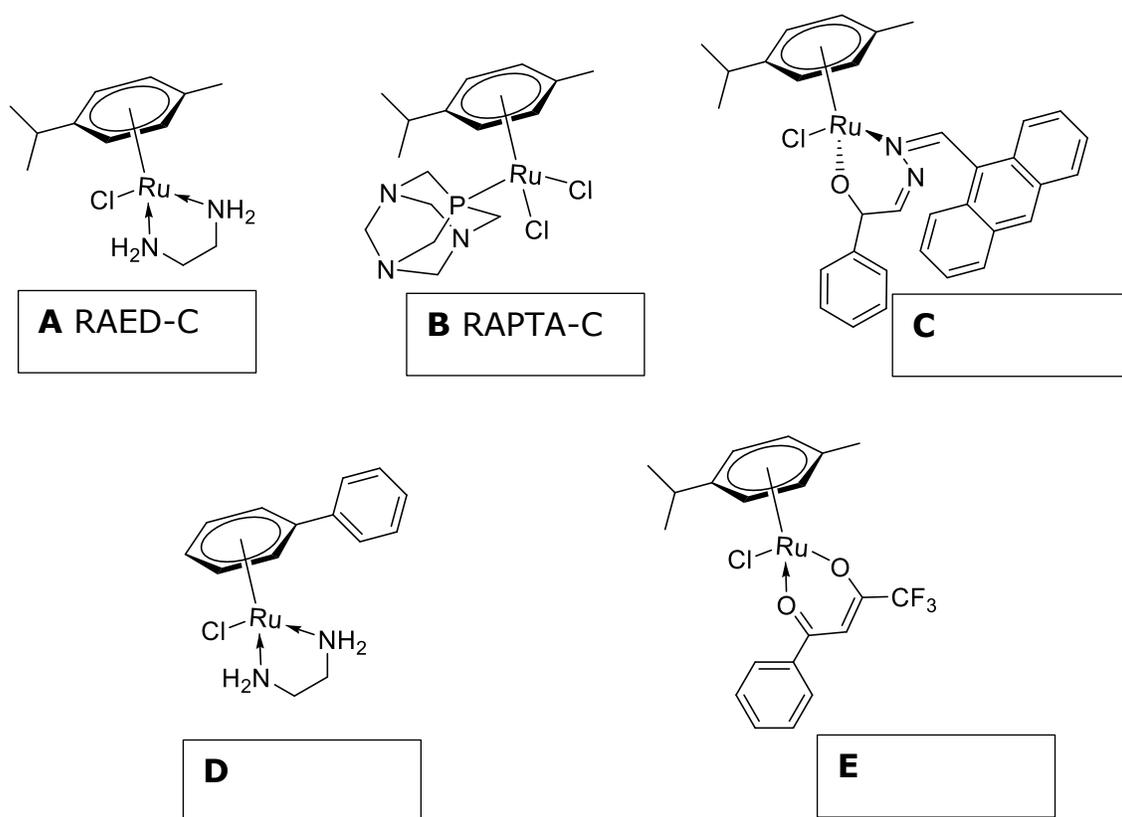


Figura 4. Compuestos de coordinación de organo-rutenio tipo Ru (II)-areno.

1.2.3 Propiedades biológicas de compuestos organometálicos de rutenio

Los compuestos organometálicos de rutenio están considerados entre los agentes quimioterapéuticos más exitosos ya inhiben la actividad de algunas enzimas que están involucradas en el desarrollo y progresión del cáncer.³⁶

Los compuestos tipo RAED ocasionan una reducción en el crecimiento de la metástasis de tumores,³⁷ debido al enlazamiento con el ADN.³⁸ De igual manera, el compuesto RM175 presenta actividad anti tumor y anti metastásica³⁹; se enlaza fuertemente con el ADN generando un aducto que es resistente a los mecanismos de reparación.⁴⁰ Por último, el compuesto $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{Cl}(\text{L1})]$ induce la apoptosis de algunas líneas celulares⁴¹.

1.2.4 Compuestos tipo RAPTA

Los complejos de coordinación RAPTA (Rutenio Aril PTA) son compuestos pertenecientes a la familia de los complejos organo-rutenio que son solubles en agua y estables al aire.⁴² Los sitios de coordinación son ocupados por un areno coordinado y por el ligante 1,3,5-triaza-7-fosfatriciclo[3,3.1.1]decano (pta) (por lo cual se les denomina RAPTA), **la figura 5**. Estos compuestos presentan mayor acción como agentes quimioterapéuticos de rutenio (II).⁴³

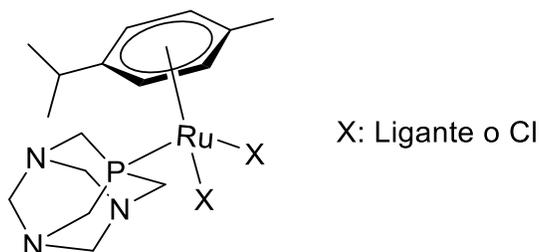


Figura 5. Estructura base de un compuesto tipo RAPTA.

Se encontró que a un pH adecuado se enlaza con el ADN, mostrando baja citotoxicidad y una actividad anti metastásica.⁴⁴ Otro estudio muestra que presentan también efectos en tumores primarios, inhibiendo su crecimiento.⁴⁵

Algunos compuestos RAPTA han mostrado propiedades interesantes, tales como una novedosa forma de unión con los objetivos biomoleculares, teniendo una alta selectividad hacia las líneas celulares de cáncer comparada con las líneas celulares no cancerígenas.⁴⁶

1.3 Química verde

El concepto de química verde se propuso en 1991 cuando la Agencia de Protección Ambiental (EPA) lanzó el programa de Química Verde para promover la investigación, el desarrollo y la implementación de tecnologías químicas innovadoras que pudieran prevenir la contaminación, de manera científica y rentable.⁴⁷

En 1998, Anastas y Warner desarrollaron los 12 principios de la química verde con el objetivo de diseñar productos y procesos que reduzcan o eliminen el uso o la generación de residuos peligrosos.⁴⁷

1.3.1 Principio número 6 de la Química Verde (Uso eficiente de energía)

Este principio 6 se relaciona con la eficiencia energética. Es importante en la síntesis química identificar y reducir los impactos ambientales y económicos asociados con el consumo de energía. Si es posible, se deben aplicar condiciones que operen a temperatura y presión ambiente. Entre

estos métodos para llevar a cabo una reacción química y reducir el impacto ambiental se encuentra el uso de ultrasonido y la mecanoquímica.

1.4 Ultrasonido

La irradiación del ultrasonido es usada en la química y en sus diversas áreas, entre otras la química orgánica, organometálica y medicinal. Este método ha tenido el mayor interés en el área de la química orgánica, debido a que las reacciones promovidas para la síntesis de heterociclos son regioselectivas, usando materias primas disponibles bajo condiciones selectivas y suaves.⁴⁸

El ultrasonido es parte de la Radiación Electromagnética, son ondas sonoras de frecuencia superior a 20 kHz. Generalmente, se clasifican en dos intervalos: Ultrasonido de alta frecuencia y de baja intensidad (HFLI), y Ultrasonido de baja frecuencia y de alta intensidad (LFHI).⁴⁹

El ultrasonido LFHI, está en el intervalo de 20 kHz a 1 MHz y su potencia funciona en mili watt (mW). Este tipo de ultrasonido se utiliza para algunas aplicaciones como, limpieza, emulsificación, procesamiento, extracción y reacciones químicas. (**Figura 14**)⁴⁹

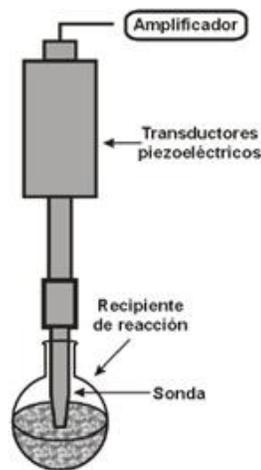


Figura 14. Representación básica de un sistema de reacción de ultrasonido LFHI.

1.4.1 Sonoquímica

Se le llama sonoquímica al uso del ultrasonido para llevar a cabo las reacciones químicas. Los efectos producidos por este método son debidos a cavitaciones ultrasónicas, que pueden producir altas temperaturas y presiones.⁵⁰

Las reacciones sonoquímicas se han clasificado en tres: Sonoquímica homogénea, sonoquímica heterogénea y sonocatálisis. El método de la sonoquímica tiene una mayor aplicación en el sistema homogéneo.⁵⁰

1.5 Mecanoquímica

El uso de la energía mecánica para el procesamiento de alimentos, minerales y plantas ha sido de suma importancia en la historia de la humanidad.

En los últimos años, la mecanoquímica se ha extendido a diversas áreas entre otras⁵¹ la síntesis en química orgánica e inorgánica, en el área farmacéutica y en la síntesis de polímeros y materiales.

En la síntesis orgánica se ha buscado tener procesos más eficientes y sostenibles ambientalmente; es por esto que el uso de fuentes de energía no convencionales, como la mecanoquímica se ha utilizado para abordar uno de los principales objetivos de la química verde: minimizar los desechos generados por el uso de disolventes⁵².

Ostwald definió la mecanoquímica como la rama de la química que se ocupa de los cambios de las sustancias debidos a la influencia de la energía mecánica sin importar su estado de agregación. La IUPAC también define estas reacciones como aquellas que son inducidas debido a la absorción directa de la energía mecánica⁵³.

La forma más simple de lograr estas transformaciones es a través de la molienda o trituración manual de los reactivos con mortero y pistilo, técnica que ha sido ampliamente usada, sin embargo, es susceptible a una gran variedad de factores. Por otro lado, existen los molinos de balines que ofrecen un sistema de reacción cerrado y en los que se pueden definir parámetros para optimizar la reactividad. Estos molinos, así como los balines utilizados suelen estar hechos de acero inoxidable (el más común), carburo de tungsteno o teflón⁵⁴.

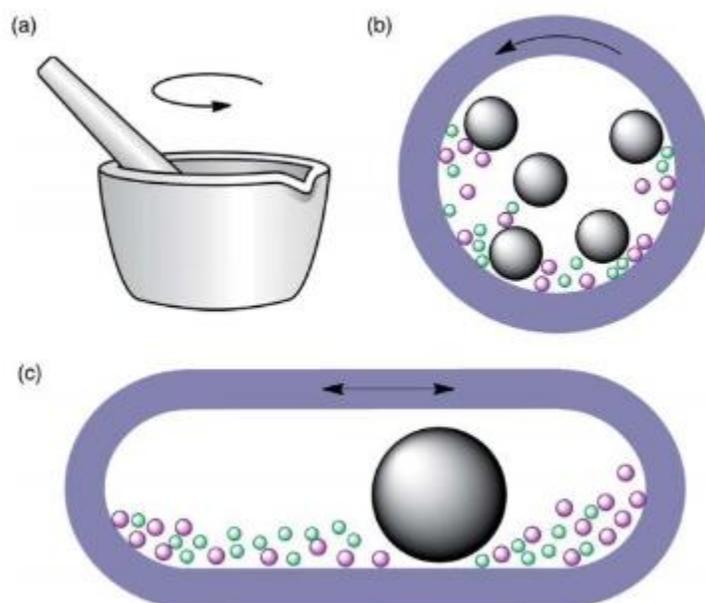


Figura 15. Representación de tres formas de molienda. a) Mortero y pistilo b) Molino de balines planetario y c) Molienda por vibración de alta velocidad.⁵⁴

La síntesis por mecanoquímica procede gracias a los efectos que tiene la energía cinética suministrada durante la molienda, tales como el calentamiento, reducción del tamaño de partícula (aumento de la superficie de contacto) y formación de defectos en la red cristalina, además es importante destacar que la molienda también proporciona una especie de agitación durante la reacción. Estos procesos pueden verse mejorados por la adición de pequeñas cantidades de disolventes denominados Líquidos de Asistencia (LAG por sus siglas en inglés). La adición de estos líquidos permite acelerar reacciones y dirigir transformaciones que no se llevan a cabo en su ausencia⁵⁵⁻⁵⁶.

2. Hipótesis

Se ha demostrado la citotoxicidad de las beta-hidroxibenciliden indanonas y la de los compuestos de coordinación derivados del dímero dicloro(*p*-cimeno)rutenio(II), por lo que es de esperarse que los compuestos obtenidos de la reacción entre éstos dos sustratos podrá presentar una mayor actividad citotóxica que la de los reactivos, demostrando así una sinergia entre ambos sustratos.

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

- Sintetizar una familia de compuestos organometálicos de rutenio teniendo como ligantes diversas beta-hidroxibencilidenindanonas.

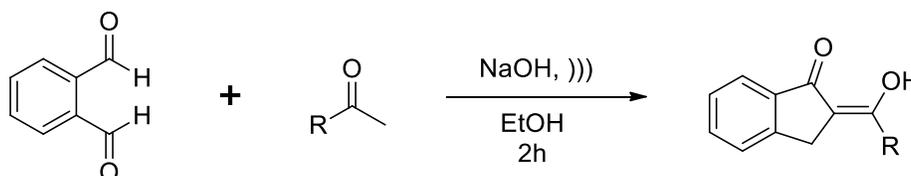
3.2 Objetivos específicos

- Sintetizar una serie de β -hidroxibencilidenindanonas.
- Obtener una familia compuestos de coordinación de rutenio con las β -hidroxibencilidenindanonas previamente sintetizadas
- Sintetizar un compuesto tipo RAPTA.
- Evaluar la actividad biológica de los compuestos de coordinación de rutenio, mediante un protocolo de citotoxicidad.

4. Resultados y discusión

4.1 Síntesis de hidroxibencilidenindanonas

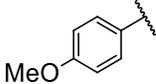
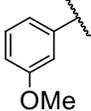
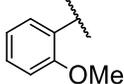
La condensación entre el *o*-ftalaldehído y una acetofenona sustituida, en presencia de hidróxido de sodio como base, empleando cavitación ultrasónica como método de activación no convencional, permite la formación de hidroxibencilidenindanonas **Esquema 12**.

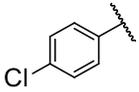
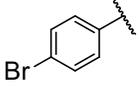
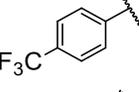
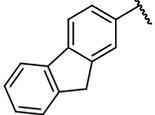


Esquema 12. Síntesis de hidroxibencilidenindanonas.

En la **Tabla 1** se muestran los resultados de la síntesis de la serie de hidroxibencilidenindanonas, derivadas de las acetofenonas sustituidas, que se utilizaron para la obtención de los compuestos de rutenio.

Tabla 1. Resultados de la síntesis de hidroxibencilidenindanonas

| Clave | R | Rendimiento (%) |
|-----------|---|-----------------|
| 1a |  | 43 |
| 1b |  | 70 |
| 1c |  | 43 |
| 1d |  | 26 |
| 1e |  | 45 |

| | | |
|-----------|---|----|
| 1f |  | 63 |
| 1g |  | 59 |
| 1h |  | 81 |
| 1i |  | 31 |

Se obtuvieron las hidroxibencilidenindanonas en rendimientos de buenos a moderados. Estos resultados no muestran una clara tendencia relacionada con el carácter electrónico del sustituyente presente en la molécula. Sin embargo, se intenta dar una explicación lógica a los rendimientos obtenidos.

Tomando como ejemplo los compuestos con los sustituyentes *p*-OMe y CF₃, se nota una diferencia en el rendimiento, siendo mayor en el compuesto que presenta el grupo electroattractor. Esto se debe a que los átomos de flúor al tener una mayor electronegatividad retiran densidad del anillo, lo que a su vez ocasiona que la carga parcial positiva del carbono del carbonilo aumente, volviendo más ácidos a los hidrógenos del metilo unido al carbonilo. No obstante, esta tendencia de la influencia de la electronegatividad no se logra observar cuando los sustituyentes son halógenos, tales como Cl y Br, esto quizás pueda deberse a que los halógenos son átomos que pueden ser electrodonadores por resonancia, pero electroattractores por efecto inductivo.

En el caso de los compuestos que tienen el grupo metoxilo en las posiciones *orto*, *meta* y *para*, respectivamente, se observa que la posición del sustituyente sí afecta al rendimiento y se podrían interpretar los rendimientos en base a efectos estéricos y no electrónicos. Con el

compuesto en posición *orto*, el bajo rendimiento se debe a que el grupo metoxilo en esta posición genera impedimento estérico, debido a la cercanía tanto de los átomos como de sus nubes electrónicas, con lo cual se dificulta el ataque de la cetona hacia el *o*-ftaladehído. El compuesto con el grupo metoxilo en posición *meta* tiene mayor libertad por la posición en *meta* del grupo metoxilo. Más aún, el compuesto con el metoxilo en posición *para* no presenta este impedimento, por lo que el rendimiento es aún mayor que sus otros dos isómeros. Por lo tanto, la posición del sustituyente que más está favorecida es la posición *para*.

Para corroborar la estructura de los derivados de indanona sintetizados, se realizó su caracterización mediante métodos espectroscópicos convencionales (RMN, IR, EM). A manera de ejemplo, se describe la espectroscopia y espectrometría de compuestos **1b**, esto debido a que las moléculas presentan similitud en las señales exhibidas. En la **figura 16** se presenta el espectro de RMN ^1H del compuesto **1b**.

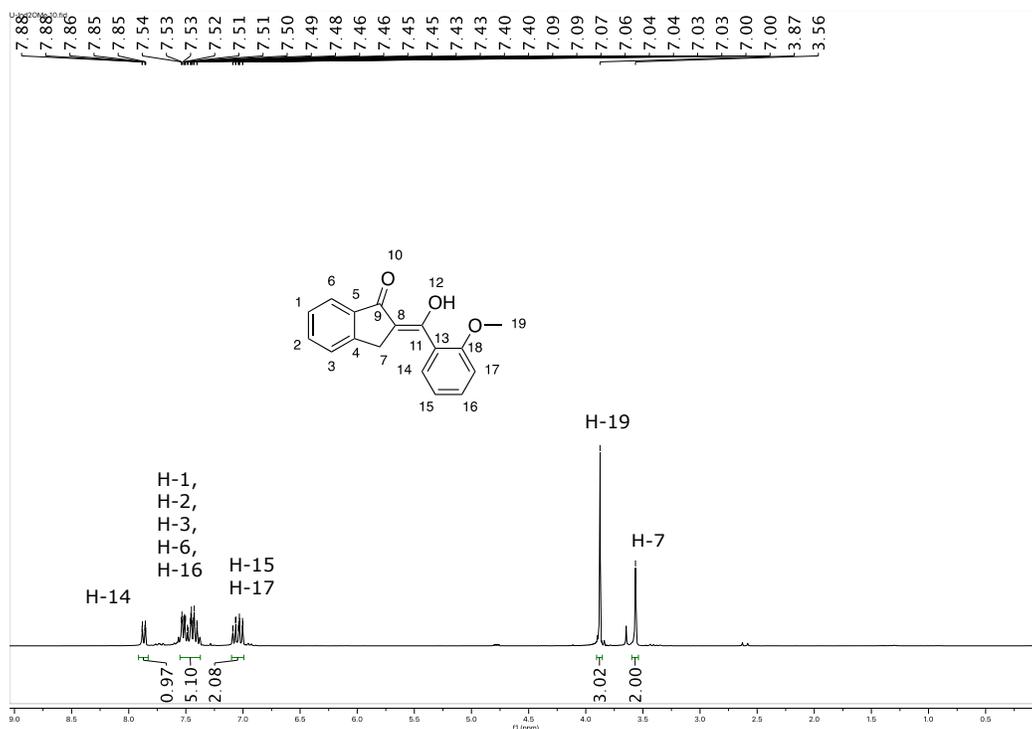


Figura 16. Espectro de RMN ^1H (300 Mz, CDCl_3) del compuesto **1b**.

En el espectro se pueden apreciar las señales correspondientes a los protones de anillos aromáticos, provenientes de la hidroxibencilidenindanona, en el intervalo de 7.88-7.00 ppm, las cuales pertenecen a los protones H-1, H-2, H-3, H-6, H-14, H-15, H-16 y H-17. Por otra parte, se observan las señales alifáticas en frecuencia baja, correspondientes a los metilos y metilenos del compuesto. En 3.87 ppm se encuentra una señal simple que integra para 3 protones, pertenecientes al grupo metoxilo. Finalmente, en 3.56 ppm se encuentran las señales correspondientes a H-7.

En la **figura 17** se muestra el espectro RMN ^{13}C del compuesto **1d**. A alta frecuencia, se observan los valores de 194.0 y 172.0 pm, destacando la presencia de dos señales de carbono base oxígeno, que corresponden al grupo carbonilo y al carbono del grupo enol, pertenecientes a C-9 y C-11 respectivamente. Por otra parte, se observa una señal en 55.6 ppm, la cual pertenece al carbono de grupo metoxilo.

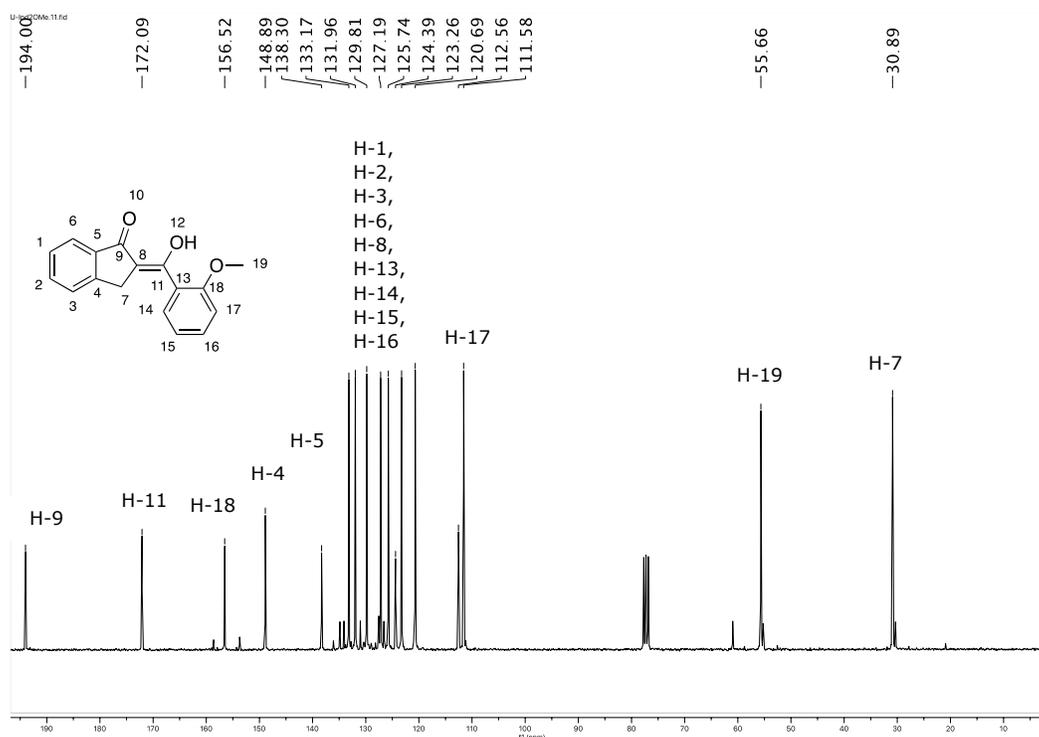


Figura 17. Espectro de RMN ^{13}C (75 Mz, CDCl_3) del compuesto **1b**.

El espectrograma de masas es mostrado en la **figura 18**. En el espectro de masas, que fue obtenido mediante la técnica DART⁺ de baja resolución, se puede observar el ion molecular m/z 267 [M+1], que corresponde al peso molecular esperado para el compuesto **1d**.

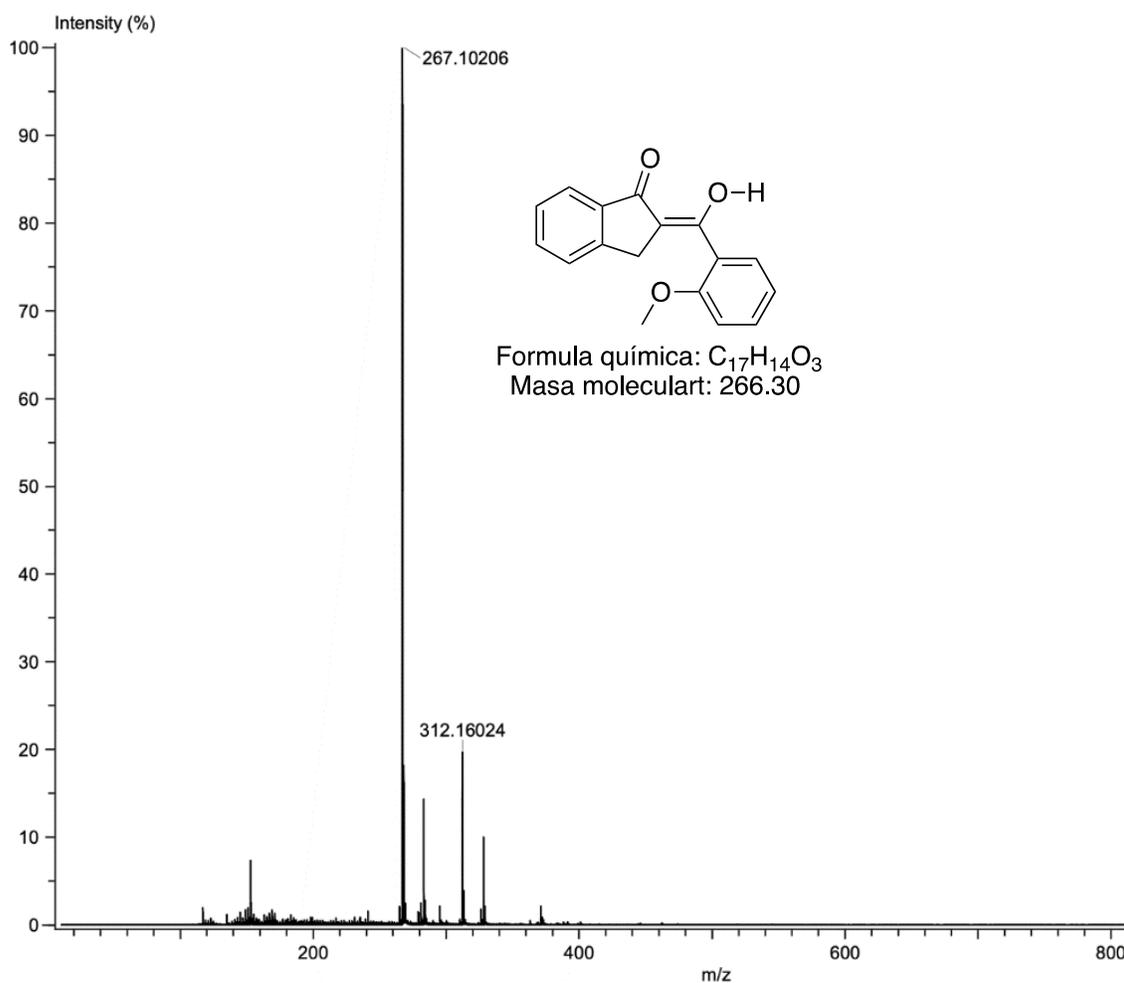
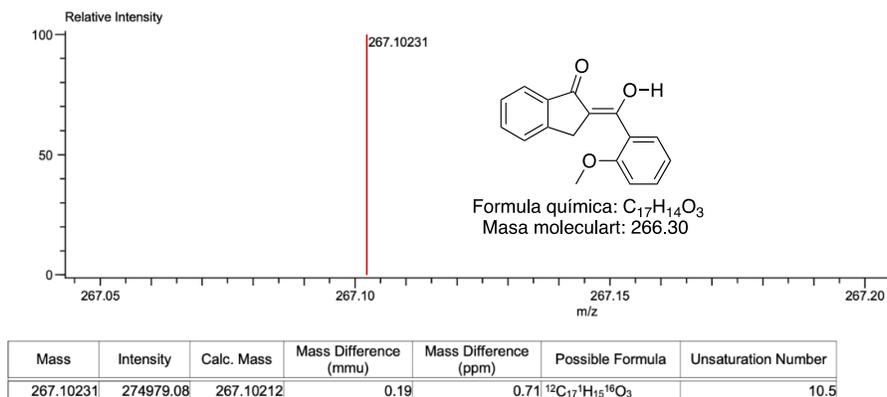


Figura 18. Espectrograma de Masas DART⁺ (m/z, int. rel. %) del compuesto **1d**.

Al realizar el análisis de masas de alta resolución mediante la técnica DART⁺ (**Tabla 3**) se confirma estructuralmente el compuesto, cuya fórmula molecular es C₁₇H₁₅O₃, con un m/z observado de 267.1023 son congruentes con el calculado de 267.1021.

Tabla 3. Datos obtenidos de DART+ de espectrometría de masas de alta resolución para el compuesto **1d**.



En la **figura 19** en el espectro infrarrojo del compuesto **1d** aparece una banda de estiramiento en 1600 cm^{-1} , que corresponde al carbonilo de la indanona. Algo importante de destacar es que no se observa la banda característica del grupo funcional O-H, debido a el que el sistema presenta una fuerte interacción intermolecular, dada por el puente de hidrogeno.

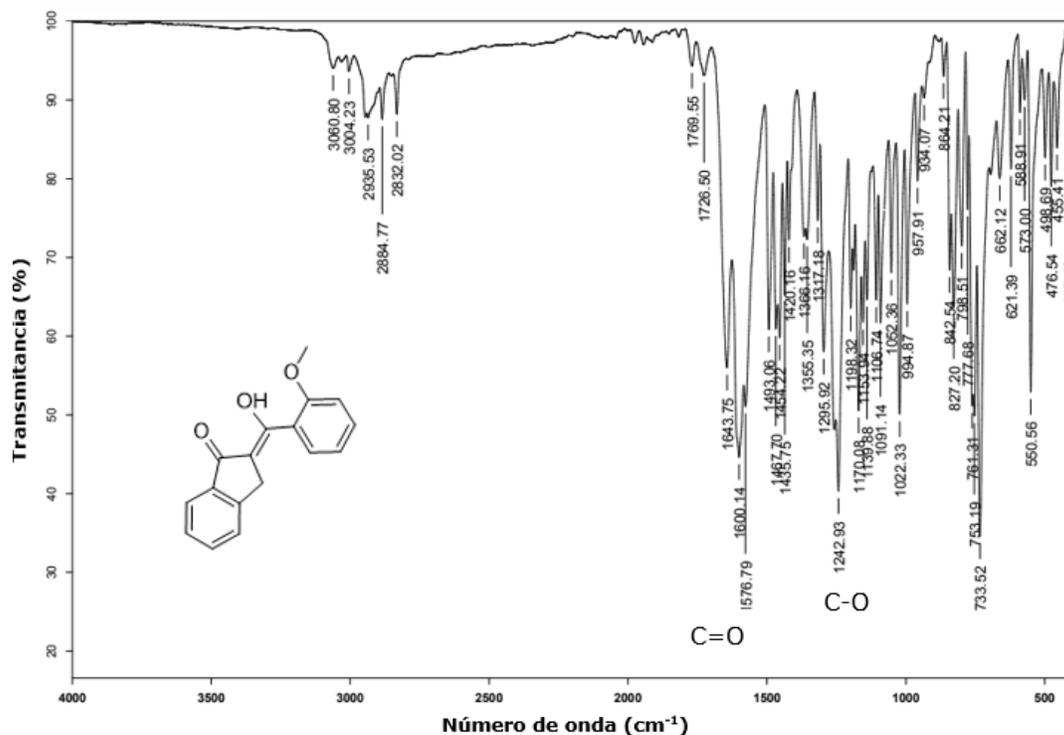
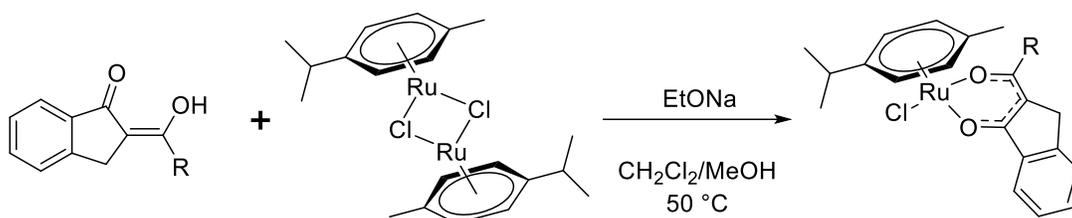


Figura 19. Espectro Infrarrojo ATR del compuesto **1d**.

4.2 Síntesis de compuestos organometálicos de rutenio

Una vez teniendo la serie de hidroxibencilidenindanonas, fueron utilizadas como ligante bidentados en la preparación de los compuestos de coordinación de rutenio, al hacerlos reaccionar con el dímero de dicloro-*p*-cimeno, que es comercialmente obtenido. **Esquema 13**, metodología basada en la reportada por el grupo de investigación de Uršič.⁵⁷

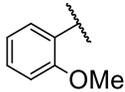
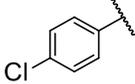
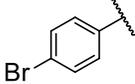
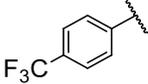
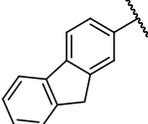


Esquema 13. Síntesis general de compuestos de coordinación de rutenio.

En la **Tabla 2** se presentan los rendimientos de los compuestos de organometálicos de rutenio sintetizados, estos fueron de buenos a regulares, en función del grupo R presente en la estructura. Se observa que cuando R se trata de un grupo electroatractor de densidad electrónica se obtienen mayores rendimientos, como es el caso de los compuestos con los grupos -Br, -Cl y -CF₃.

Tabla 2. Resultados de los compuestos de organometálicos de rutenio sintetizados

| Clave | R | Rendimiento (%) |
|-------|---|-----------------|
| 3a | | 63 |
| 3b | | 69 |
| 3c | | 63 |

| | | |
|-----------|---|----|
| 3d |  | 65 |
| 3e |  | 70 |
| 3f |  | 76 |
| 3g |  | 79 |
| 3h |  | 77 |
| 3i |  | 28 |

Por otra parte, los compuestos que tienen presente un grupo electrodonador presentan menor rendimiento, pero no distante de los que se tienen con los atractores.

Dadas estas tendencias, la diferencia radica en el carácter electrónico de los grupos funcionales. Esto puede deberse a que los grupos que retiran densidad electrónica provocan un aumento en la acidez del protón ácido que contiene el oxígeno. Al volverse más ácido es más fácil retirarlo con la base empleada.

Otro punto importante para destacar es que la posición del grupo no cambia drásticamente el rendimiento. Tomando el caso del grupo metoxilo, se realizó la síntesis con este grupo en las posiciones *orto*, *meta* y *para*. La variación entre los rendimientos se encuentra en el orden de unidades, manteniéndose dentro del intervalo 63-69 %, por lo que podría decirse que depende en sí del grupo y no de la posición, al menos en la situación del grupo metoxilo.

No obstante, se presentan dos especies con bajo rendimiento. El compuesto que contiene una amina terciaria, en la cual el nitrógeno al tener un par electrónico libre puede llegar a coordinarse al rutenio, con lo cual habría una competencia entre la indanona y la amina.

En el compuesto que tiene la estructura del fluoreno, presenta un carbono dentro del ciclopropano con déficit electrónico. A este carbono se le puede retirar un protón con la base empleada para la reacción, lo cual dejaría una especie nucleofílica, que puede propiciar reacciones colaterales.

Para corroborar la estructura de la serie de compuestos organometálicos de rutenio sintetizados, se realizó su caracterización mediante métodos espectroscópicos y espectrométricos convencionales (RMN, IR, EM). A manera de ejemplo, se describe la espectroscopia y espectrometría del compuesto **3d**, En la **figura 20** se presenta su espectro de RMN ^1H .

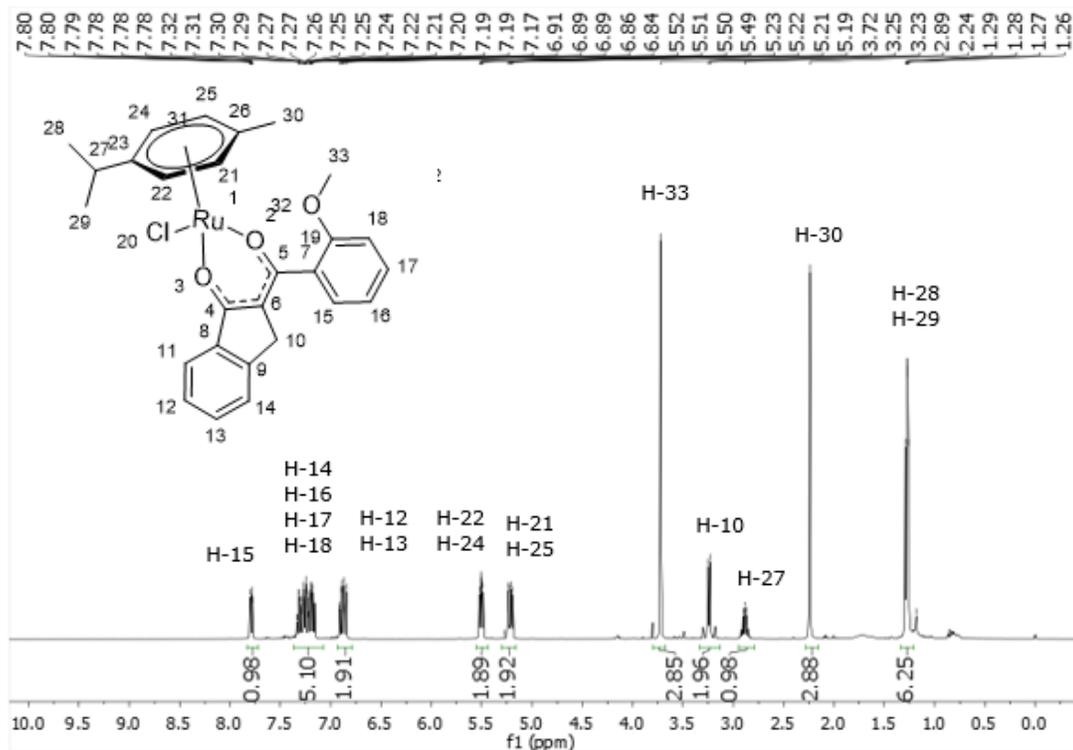


Figura 20. Espectro de RMN ^1H (400 Mz, CDCl_3) del compuesto **3d**.

En el espectro se pueden apreciar las señales correspondientes a los protones de anillos aromáticos, provenientes de la hidroxibencilidenindanona, en el intervalo de 7.80-6.84 ppm, las cuales pertenecen a los protones H-15, H-11, H-14, H-16, H-17, H-18, H-12 y H-13. Así mismo, en el intervalo de 5.52-5.19 ppm se localizan las señales de los protones H-22, H-24, H-21 y H-25, correspondientes al anillo aromático del cimeno. Por otra parte, se observan las señales alifáticas en frecuencia baja, correspondientes a los metilos y metilenos del compuesto. En 3.72 ppm se encuentra una señal simple que integra para 3 protones, pertenecientes al grupo metoxilo. Finalmente, en 3.25 se observa la señal de metileno proveniente de la indanona y en el intervalo entre 2.98-1.26 ppm se encuentran las señales de los protones H-27, H-30, H-38 y H-29.

En la **figura 21** se muestra el espectro RMN ^{13}C del compuesto **3d**. A alta frecuencia, se observan los valores de 182.3 y 180.3 pm, destacando la presencia de dos señales de carbono base de oxígeno, que corresponden a los carbonilos, C-5 y C-4.

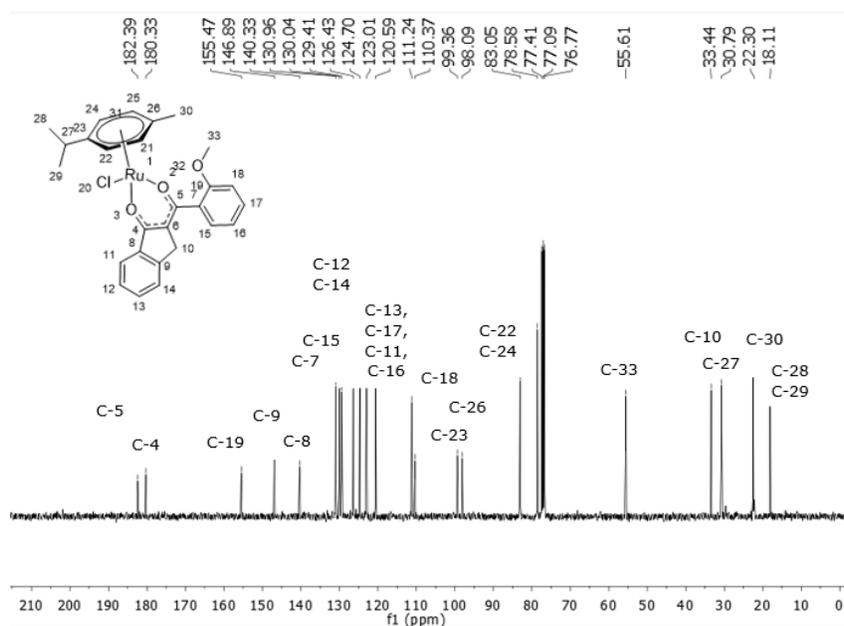


Figura 21. Espectro de RMN ^{13}C (100 Mz, CDCl_3) del compuesto **3d**.

Por otra parte, también se observa una señal en 55.61 ppm, la cual pertenece al carbono del grupo metoxilo.

En el espectro de masas **figura 22**, que fue obtenido mediante la técnica FAB⁺ de baja resolución, se puede observar el ion molecular m/z 536 [M⁺], que corresponde al peso molecular esperado para el compuesto **3d**. De igual manera, están presentes picos que corresponden a las fragmentaciones del compuesto. El pico m/z 501 pertenece al fragmento que ha perdido Cl más un átomo de hidrogeno y el pico m/z 271 perteneciente al fragmento que ha perdido tanto Cl como la hidroxibencilidenindanona.

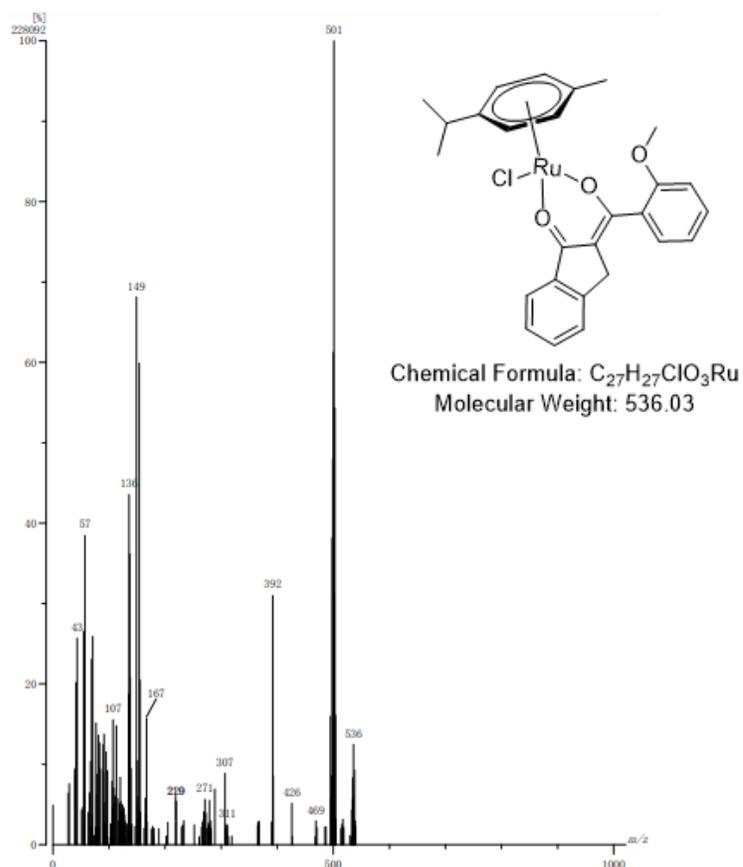


Figura 22. Espectrograma de Masas FAB⁺ (m/z, int. rel. %) del compuesto **3d**.

Al realizar el análisis de masas de alta resolución mediante la técnica FAB⁺ (**Tabla 3**) se confirma estructuralmente el compuesto, cuya fórmula molecular es C₂₇H₂₇ClO₃Ru, la masa molecular calculada 536.0692 m/z corresponde con la observada de 536.0712 m/z.

Tabla 3. Datos obtenidos de FAB⁺ de espectrometría de masas de alta resolución para el compuesto **3d**.

| m/z observado | Int % | | | | | |
|---------------|---------------|----|----|----|---|----|
| 536.0712 | 7.91 | | | | | |
| m/z estimado | Err (ppm/mmu) | C | H | Cl | O | Ru |
| 536.0692 | +3.97 / +2.0 | 27 | 27 | 1 | 3 | 1 |

En la figura 23 se puede visualizar el espectro infrarrojo de **3d**, estando presentes las bandas características de la molécula: en 1564 cm⁻¹ se observa el estiramiento perteneciente a los enlaces carbono-oxígeno proveniente de la hidroxibencilidenindanona, en 1245 cm⁻¹ la tensión, correspondiente al metoxilo y por último estiramiento en 440 cm⁻¹ corresponde a el enlace Ru-O.

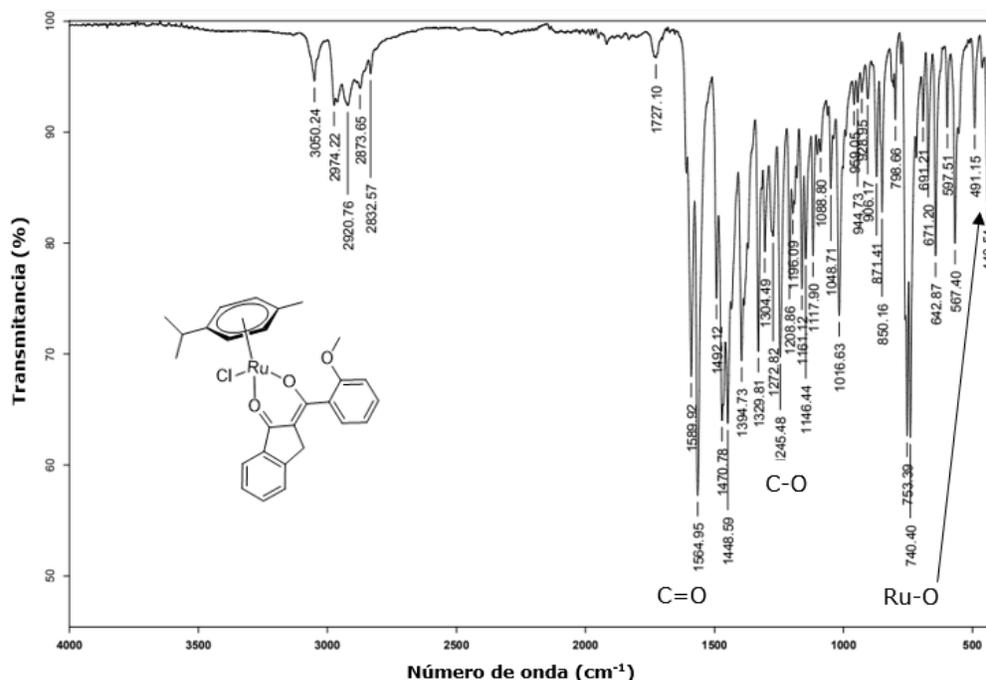


Figura 23. Espectro de ATR del compuesto **3d**.

Finalmente, la estructura de **3b** fue inequívocamente confirmada por difracción de rayos-x de monocristal. En la **Figura 24** se muestra la proyección ORTEP.

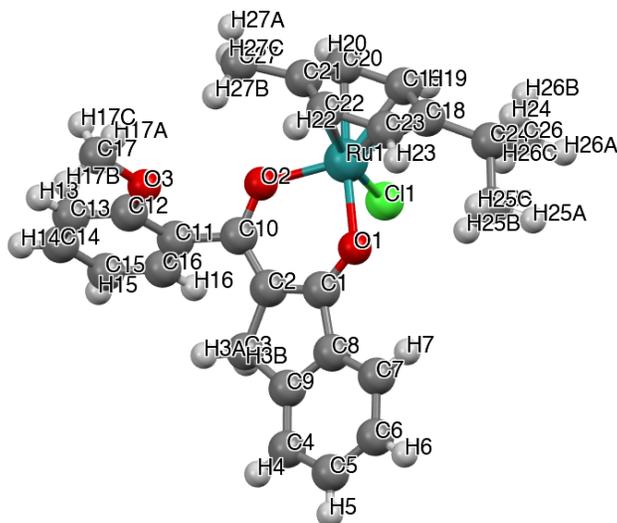


Figura 24. Difracción de Rx del compuesto **3d**.

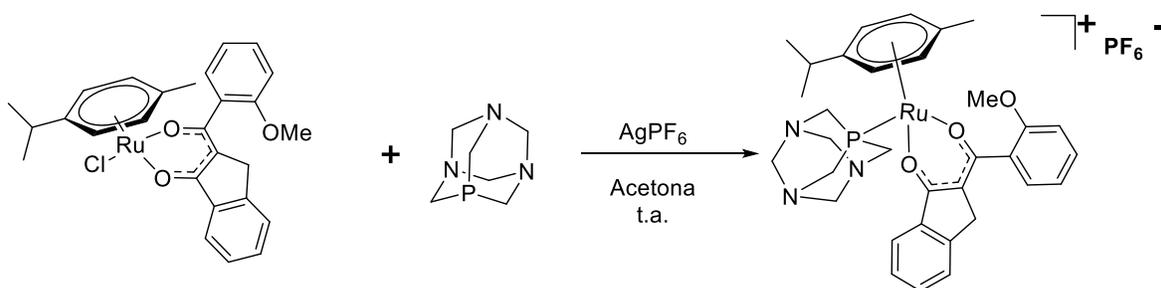
Como se puede observar en la **Tabla 5**, los valores obtenidos para las distancias de los enlaces representativos de acuerdo a la literatura presentan una magnitud superior esperada para el enlace doble $C_{10}=C_2$ e inferior para un enlace sencillo C_2-C_1 . Asimismo, sucede para los enlaces C-O, debido a la deslocalización electrónica presente en la molécula.

Tabla 5. Distancias de enlace seleccionadas del compuesto **3d**

| Enlace | Distancia (Å) |
|--------------|---------------|
| C_1-O_1 | 1.274 |
| $C_{10}-O_2$ | 1.281 |
| C_1-C_2 | 1.411 |
| C_2-C_{10} | 1.390 |

4.3 Síntesis del compuesto RAPTA

Habiendo sintetizado los complejos de rutenio, siguiendo la metodología reportada por el grupo de Ursic⁵⁷, se realizó una reacción más partiendo del compuesto de coordinación correspondiente a la hidroxibencilidenindanona de *o*-OMe **3d**, que reacciona con PTA en presencia de AgPF₆, para así formar un compuesto tipo RAPTA **Esquema 14**.



Esquema 14. Síntesis del compuesto RAPTA.

Esta reacción presentó un rendimiento bueno, del 84%. El átomo de cloro presente en el compuesto organometálico de rutenio es fácilmente retirado por la sal de plata, por lo que una especie con pares electrónicos libres puede ligarse al centro metálico. El fósforo presente en el compuesto PTA obtenido contiene un par electrónico libre, que al ser una especie con una afinidad electrónica menor que el nitrógeno, cede con facilidad ese par, siendo más reactivo en comparación con los nitrógenos presentes en la molécula.

Para comprobar la estructura del compuesto RAPTA sintetizado, se realizó la caracterización mediante métodos espectroscópicos y espectrométricos habituales de (RMN, IR, EM).

En la **figura 25** se presenta el espectro de RMN de ¹H para el compuesto **5d**.

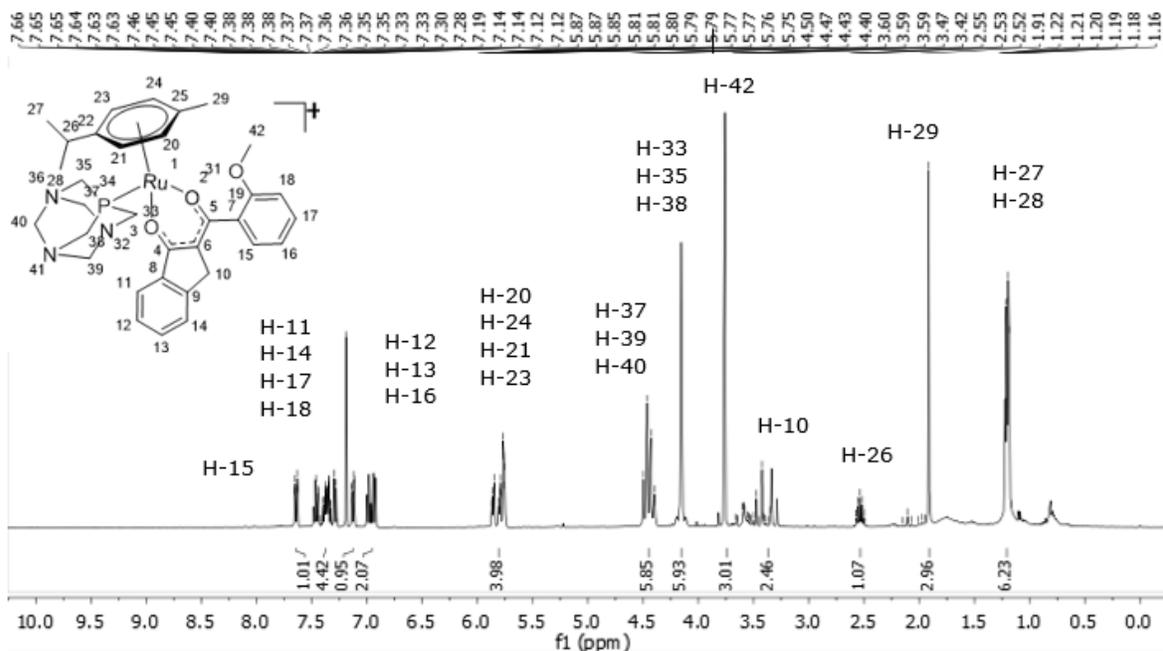


Figura 25. Espectro de RMN ^1H (400 Mz, DMSO- d_6) del compuesto **5d**.

En el espectro se pueden ver las señales correspondientes a los protones de los anillos aromáticos provenientes de la hidroxibencilidenindanona H-15, H-11, H-14, H-17, H-18, H-12, H-13 y H-16, en el intervalo entre 7.66-6.73 ppm. De igual manera, en el intervalo de 5.87-5.43 ppm se localizan las señales de los protones H-23, H-24, H-21 y H-20, correspondientes al anillo aromático del cimeno. Por otra parte, se observan las señales de los protones alifáticos a menor desplazamiento químico entre 4.56-4.11 ppm

En la **figura 26** se presenta el espectro de masas del compuesto **5d**. Este fue obtenido mediante la técnica FAB $^+$ de baja resolución, se observa la presencia del ion molecular en la relación masa carga de 658 [M]. Asimismo, se pueden observar especies que presentan pérdidas debido a la fragmentación de la especie, tal como el pico m/z 501, perteneciente a la especie con la pérdida del PTA y la señal en m/z 391, correspondiente a la pérdida de la hidroxibencilidenindanona.

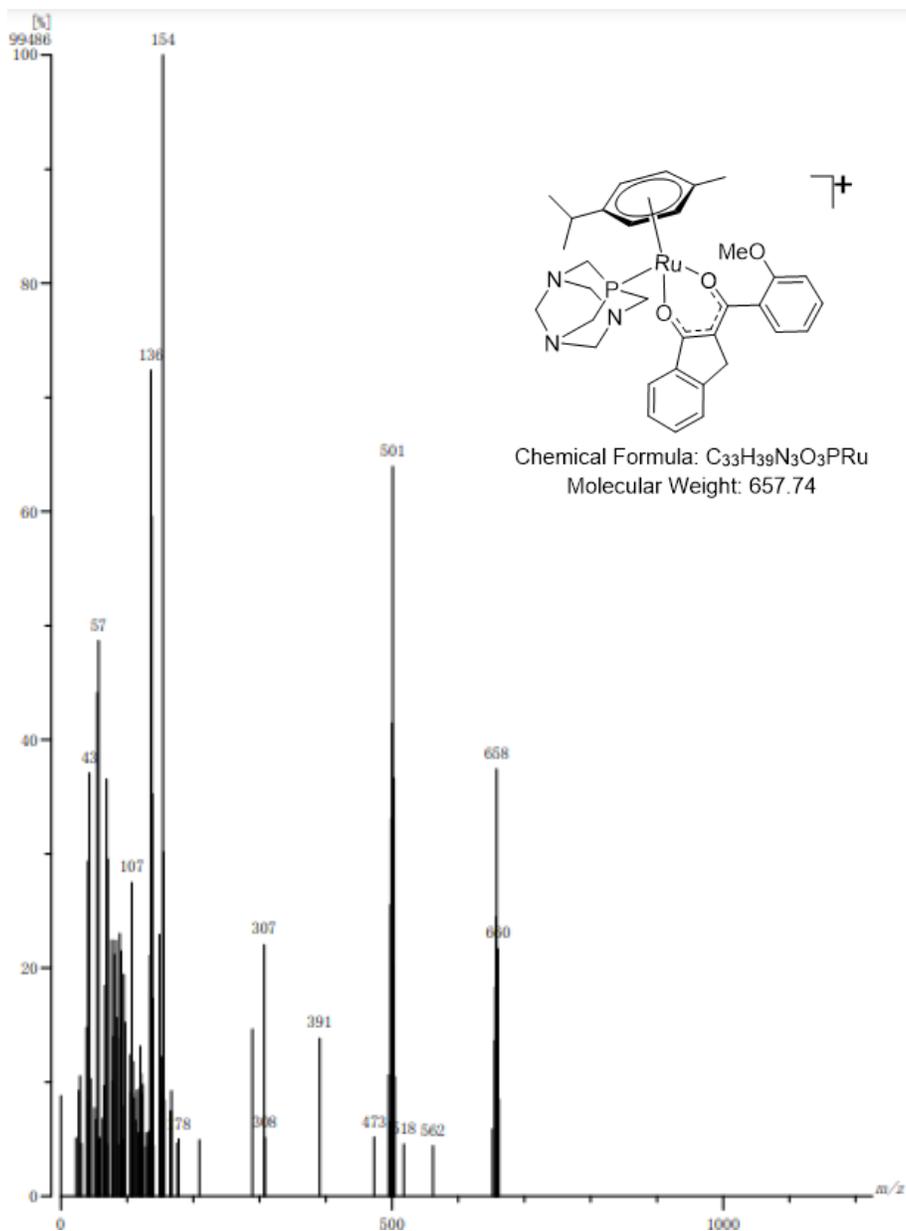


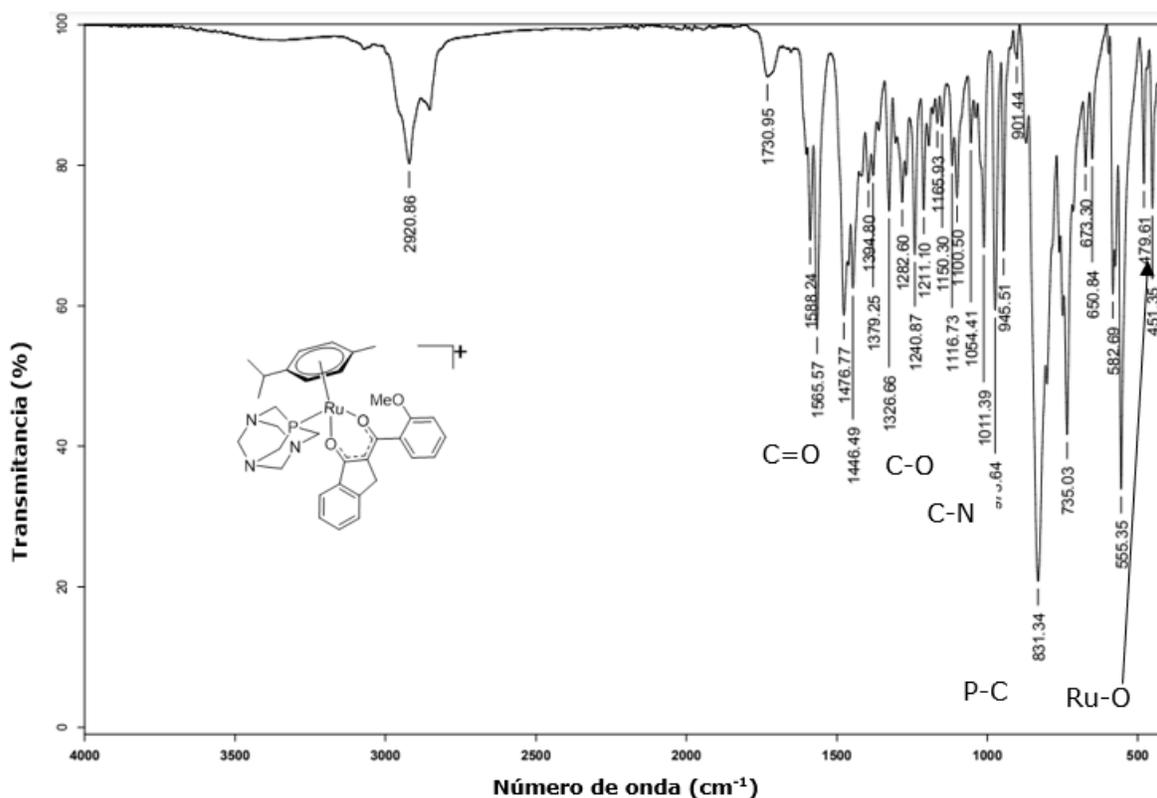
Figura 26. Espectrograma de Masas FAB+ (m/z , int. rel. %) del compuesto **5d**.

El análisis de espectrometría de masas de alta resolución por la técnica FAB+ (**Tabla 6**) se confirma la estructura del compuesto, cuya fórmula molecular $C_{27}H_{27}NO_3PRu$, con un m/z observado de 658.1784 con respecto a la masa e calculada 658.1773.

Tabla 6. Datos obtenidos de espectrometría de masas FAB⁺ de alta resolución para el compuesto **5d**.

| | | | | | | | |
|---------------|---------------|----|----|---|---|---|----|
| m/z observado | Int % | | | | | | |
| 658.1784 | 100.00 | | | | | | |
| m/z estimado | Err (ppm/mmu) | C | H | N | O | P | Ru |
| 658.1773 | +1.7 / +1.1 | 33 | 29 | 3 | 3 | 1 | 1 |

En la **figura 27** se encuentra el espectro infrarrojo perteneciente al compuesto **5d**. En el cual se observa la vibración correspondiente al en la ce fósforo-carbono en 813 cm⁻¹.

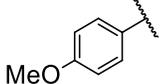
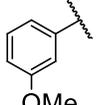
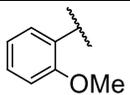
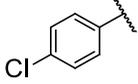
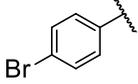
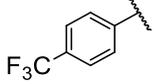
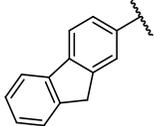


5. Actividad biológica

Dado que es conocido que algunos compuestos de órgano-rutenio presentan actividad citotóxica,⁴¹ se llevó a cabo un análisis preliminar para determinar la posible actividad biológica de los complejos de

Ru(II) sintetizados en este trabajo, sobre algunas líneas cancerígenas como glía del sistema nervioso central (U251), próstata (PC-3), leucemia (K562), colon (HCT-15), mama (MCF-7), pulmón (SKLU-1), así como sobre una línea no cancerígena de la célula de riñón de mono (COS-7). En la **Tabla 7**, se aprecian los resultados obtenidos a una concentración 25µM en un vehículo de DMSO.

Tabla 7. Pruebas de citotoxicidad de los nuevos complejos de Ru(II)

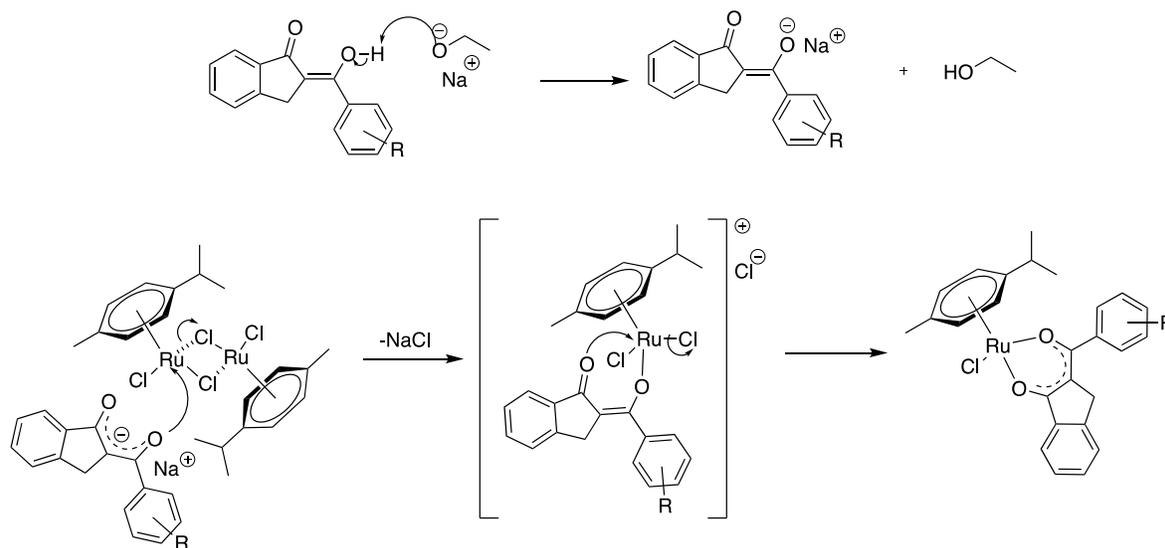
| Clave | R | U251 | PC-3 | K562 | HCT-15 | MCF-7 | SKLU-1 | COS-7 |
|-------|---|------|------|------|--------|-------|--------|-------|
| 3a |  | 62.5 | 28.8 | 66.6 | 3.9 | 20.5 | 18.5 | 37.6 |
| 3b |  | 65.8 | 16.0 | 37.6 | NC | 15.4 | NC | 25.0 |
| 3c |  | 77.1 | 58.3 | 56.1 | 8.8 | 18.1 | 16 | 53.8 |
| 3d |  | 63.4 | 36.9 | 70.8 | 32.4 | 25.6 | 17.4 | 48 |
| 3e |  | 73.8 | 54.1 | 59.9 | 10.2 | 30.5 | 49,7 | 52.6 |
| 3f |  | 63.7 | 27.9 | 52.6 | 33.3 | 51.3 | 28.2 | 42.4 |
| 3g |  | 75.9 | 67.5 | 86.4 | 47.7 | 49.7 | 76.7 | 61.4 |
| 3h |  | 23.1 | 2.4 | 9.1 | 13.3 | 21.6 | 14.2 | 5.8 |
| 3i |  | 35.8 | 27.7 | 46.4 | 16.9 | 24.6 | 29.2 | 15.2 |

Se observa que el complejo de Ru(II) **3g** es el que tiene la mejor actividad biológica del orden de 86.4 % en la línea celular K256 de leucemia y

75.9 % en la línea celular de glía del sistema nervioso central U251. Sin embargo, la citotoxicidad exhibida en la línea celular COS-7, no es del todo baja, siendo de 61.4 %, lo que nos da la pauta a una futura modificación para disminuir este valor.

6. Posible mecanismo de reacción

El posible mecanismo de reacción planteado comienza con la reacción ácido-base entre la hidroxibencilidenindanona y el etóxido de sodio, permitiendo la desprotonación del alcohol, generándose una deslocalización electrónica entre el sistema beta-dicetonato. El siguiente paso consiste en el ataque al centro metálico de Ru, por parte de uno de los oxígenos de la sal derivada de la hidroxibencilidenindanona, promoviendo una primera ruptura Ru-Cl del dímero de rutenio. Posteriormente, se considera que una segunda ruptura del enlace Ru-Cl, permite la coordinación del carbonilo de la indanona, formándose el correspondiente compuesto de coordinación de rutenio(II) (**Esquema 15**).



Esquema 15. Propuesta de mecanismo de reacción para la formación de los compuesto de Ru(II).

7. Conclusiones

Se sintetizó y caracterizó la nueva hidroxibencilidenindanona **3d** utilizando las técnicas de IR, EM, RMN (^1H y ^{13}C).

Se prepararon y caracterizaron nueve nuevos complejos de Ru(II) derivados de las hidroxibencilidenindanonas sintetizadas. Obteniéndose la estructura de difracción de rayos-x del compuesto **3g**.

El compuesto de rutenio **3g** es el que presenta una buena actividad del en las líneas celulares de leucemia y de la glía del sistema nervioso central, lo cual nos motiva a seguir explorando la actividad biológica de este tipo de compuestos.

8. Metodología experimental

8.1 Reactivos

Todos los reactivos químicos, así como los disolventes utilizados en la síntesis de los compuestos presentes en esta tesis se obtuvieron de Sigma Aldrich, grado analítico por lo que no requirieron de un tratamiento extra para su purificación.

Las reacciones que lo requirieron se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno.

8.2 Procedimiento para la síntesis de indanonas

En un reactor de 25 mL para cavitación ultrasónica se depositaron 15 mL de etanol HPLC y se adicionaron 5 mmol de NaOH, los cuales se solubilizaron con ayuda del ultrasonicador durante 5 minutos. Posteriormente, se añadieron 2 mmol de la acetofenona correspondiente y 2 mmol de *o*-ftaladehído. Se dejó la reacción en ultrasonicación durante 2 horas. Una vez concluida la reacción, se agregó HCl concentrado hasta pH 1, medio en el cual se forma un precipitado, se filtró al vacío, dejando el producto seco.

Los derivados de indanona se purificaron por cromatografía en columna, teniendo como fase estacionaria sílice y como fase móvil una mezcla de *n*-hexano/acetato de etilo en diferentes proporciones.

8.3 Procedimiento para la síntesis de compuestos de coordinación de rutenio

En un matraz bola de 50 mL, previamente seco y provisto con un agitador magnético, se colocaron 0.39 mmol de la hidroxibencilidenindanona correspondiente y 0.85 mmol de EtONa y se disolvieron con 18 mL de CH₂Cl₂ anhidro, durante 5 minutos. Transcurrido el tiempo, se añadieron 0.16 mmol del dímero dicloro(*p*-cimeno)rutenio(II) comercialmente adquirido y 2 mL de MeOH anhidro. Se llevó a 50 °C y se dejó a reflujo durante una noche. Toda la reacción se realizó bajo una atmósfera de nitrógeno.

Una vez terminada la reacción, se dejó llegar a temperatura ambiente y se rotoevaporó el disolvente. Se adicionaron 2 mL de CH₂Cl₂ y se pasó a través de una columna de celita. El producto de interés se purificó mediante una columna cromatográfica, empleando como fase estacionaria sílice y como fase móvil una mezcla de *n*-hexano/acetato de etilo en distintas proporciones y CH₂Cl₂.

8.4 Procedimiento para la síntesis del compuesto RAPTA

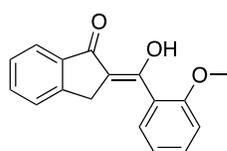
En un matraz bola de 50 mL, previamente seco y provisto con un agitador magnético, bajo atmósfera de nitrógeno. Se colocaron 0.08 mmol del compuesto de organo-rutenio correspondiente, 0.09 mmol de PTA y 0.09 mmol de AgPF₆ y se disolvieron con 20 mL de Acetona HPLC. Se dejó la reacción durante 48 h a temperatura ambiente.

Pasado el tiempo de reacción, la solución se filtró en una columna de celita y al producto se le añadieron 12 mL de *n*-heptano, para posteriormente

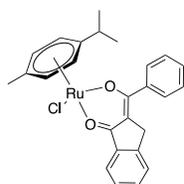
llevar a una temperatura de $-14\text{ }^{\circ}\text{C}$. Transcurridos 20 minutos, el sólido formado se filtró al vacío y se secó durante toda la noche.

Una vez seco, se realizó una columna cromatográfica, utilizando sílice como fase estacionaria y como fase móvil una mezcla de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ en distintas proporciones.

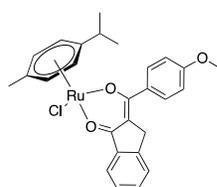
9. Resumen espectroscópico



(*Z*)-2-(hidroxi(2-metoxifenil)metilen)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (**3d**). Obtenido como un sólido amarillo, p.f. 120°C . ATR ν_{max} : 1700 (C-O) , 1550 (R-CO-R') cm^{-1} . EM (DART⁺) m/z (%): m/z : 266 (100) [M+1], EMAR: $^{12}\text{C}_{17}^{1}\text{H}_{14}^{16}\text{O}_3$: calculado: 266.3019, encontrado: 236.3012. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.88-7.85 (m, 1H), 7.54-7.40 (m, 5H), 7.09-7.00 (m, 2H), 3.87 (s, 1H), 3.56 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 194.0 (C), 172.0 (C), 156.5 (C), 148.8 (C), 138.8 (C), 133.17 (C), 131.9 (CH), 129.8 (CH), 127.1 (CH), 125.74 (CH), 124.39 (CH), 112.5 (C), 111.5 (C), 55.66 (CH_3), 30.8 (CH_2).

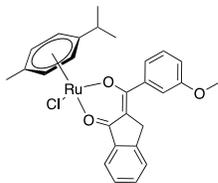


(**3a**). Obtenido como un sólido color naranja, yield 63 %, FTIR(cm^{-1}): 3,065 ($\text{C}_{\text{aromáticos}}$), 1,721 (C=O), 1,589 (C=O, enol) 1,555 (C=C), 742 (Ru-O). EM-FAB⁺: 506 [M⁺]. EMAR observado: 506.0600, estimado: 506.0587. ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.87 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$, H-12), 7.68-7.65 (m, 2H), 7.45-7.28 (m, 2H), 5.60 (t, $J=8\text{ Hz}$, 2H, H-3, H-7), 5.31 (m, 2H, H-4, H-6), 3.72-3.50 (q, 2H, $J=2.8\text{ Hz}$, H-17), 3.05-2.95 (sept, $J=12\text{ Hz}$, 1H, H-8), 2.34 (s, 3H, H-1), 1.47 (s, 3H, H-9), 1.40 (s, 3H, H-10). ^{13}C -NMR (100 MHz/ CDCl_3): 183.4 (C), 180.6 (C), 146.9 (C), 140.2 (C), 140.1 (CH), 131.2 (CH), 129.7 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 126.7 (CH), 124.7 (C), 123.1 (CH), 108.6 (C), 99.6 (C), 97.7 (C), 83.2 (C), 83.0 (C), 79.1 (C); 34.8 (CH), 31.0 (CH), 22.5 (CH_3), 18.1 (CH_3).



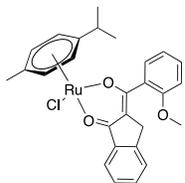
(**3b**). Obtenido como un sólido color naranja, yield 69 %, FTIR(cm^{-1}): 3,065 ($\text{C}_{\text{aromáticos}}$), 1,721 (C=O), 1,589 (C=O, enol) 1,555 (C=C), 742 (Ru-O). EM-FAB⁺: 536 [M⁺]. EMAR observado: 536.0600, estimado: 536.0582. ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.87 (d, 1H, $J=8\text{ Hz}$, H-12), 7.68-7.65 (m, 2H), 7.45-7.28 (m, 2H), 5.60 (t, $J=8\text{ Hz}$, 2H, H-3, H-7), 5.31 (m, 2H, H-4, H-6), 3.72-3.50 (q, 2H, $J=2.8\text{ Hz}$, H-17), 3.05-2.95 (sept,

$J=12$ Hz, 1H, H-8), 2.34 (s, 3H, H-1), 1.47 (s, 3H, H-9), 1.40 (s, 3H, H-10). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz/ CDCl_3): 183.4 (C), 180.6 (C), 146.9 (C), 140.2 (C), 140.1 (CH), 131.2 (CH), 129.7 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 126.7 (CH), 124.7 (C), 123.1 (CH), 108.6 (C), 99.6 (C), 97.7 (C), 83.2 (C), 83.0 (C), 79.1 (C); 34.8 (CH), 31.0 (CH), 22.5 (CH_3), 18.1 (CH_3).



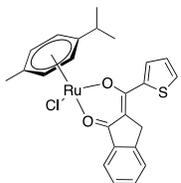
(3c). Obtenido como un sólido color naranja, yield 63 %, FTIR(cm^{-1}): 3,065 ($\text{C}_{\text{aromáticos}}$), 1,721 (C=O), 1,589 (C=O, enol) 1,555 (C=C), 742 (Ru-O). EM-FAB $^+$: 506 [M^+]. EMAR

observado: observado: 536.0600, estimado: 536.0582. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz/ CDCl_3): 7.87 (d, 1H, $J=8$ Hz, H-12), 7.68-7.65 (m, 2H), 7.45-7.28 (m, 2H), 5.60 (t, $J=8$ Hz, 2H, H-3, H-7), 5.31 (m, 2H, H-4, H-6), 3.72-3.50 (q, 2H, $J=2.8$ Hz, H-17), 3.05-2.95 (sept, $J=12$ Hz, 1H, H-8), 2.34 (s, 3H, H-1), 1.47 (s, 3H, H-9), 1.40 (s, 3H, H-10). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz/ CDCl_3): 183.4 (C), 180.6 (C), 146.9 (C), 140.2 (C), 140.1 (CH), 131.2 (CH), 129.7 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 126.7 (CH), 124.7 (C), 123.1 (CH), 108.6 (C), 99.6 (C), 97.7 (C), 83.2 (C), 83.0 (C), 79.1 (C); 34.8 (CH), 31.0 (CH), 22.5 (CH_3), 18.1 (CH_3).



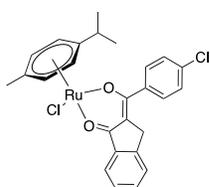
(3d). Obtenido como un sólido color naranja, yield 65 %, FTIR(cm^{-1}): 3,065 ($\text{C}_{\text{aromáticos}}$), 1,721 (C=O), 1,589 (C=O, enol) 1,555 (C=C), 742 (Ru-O). EM-FAB $^+$: 536 [M^+]. EMAR

observado: observado: 536.0600, estimado: 536.0582. (400 MHz/ CDCl_3): 7.87 (d, 1H, $J=8$ Hz, H-12), 7.68-7.65 (m, 2H), 7.45-7.28 (m, 2H), 5.60 (t, $J=8$ Hz, 2H, H-3, H-7), 5.31 (m, 2H, H-4, H-6), 3.72-3.50 (q, 2H, $J=2.8$ Hz, H-17), 3.05-2.95 (sept, $J=12$ Hz, 1H, H-8), 2.34 (s, 3H, H-1), 1.47 (s, 3H, H-9), 1.40 (s, 3H, H-10). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz/ CDCl_3): 183.4 (C), 180.6 (C), 146.9 (C), 140.2 (C), 140.1 (CH), 131.2 (CH), 129.7 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 126.7 (CH), 124.7 (C), 123.1 (CH), 108.6 (C), 99.6 (C), 97.7 (C), 83.2 (C), 83.0 (C), 79.1 (C); 34.8 (CH), 31.0 (CH), 22.5 (CH_3), 18.1 (CH_3).



(3e). Obtenido como un sólido color naranja, yield 70 %, FTIR(cm^{-1}): 3,065 ($\text{C}_{\text{aromáticos}}$), 1,721 (C=O), 1,589 (C=O, enol) 1,555 (C=C), 742 (Ru-O). EM-FAB $^+$: 512 [M^+]. EMAR

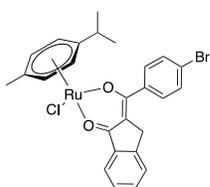
observado: 512.0300, estimado: 512.0387. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz/ CDCl_3): 7.87 (d, 1H, $J=8$ Hz, H-12), 7.68-7.65 (m, 2H), 7.45-7.28 (m, 2H), 5.60 (t, $J=8$ Hz, 2H, H-3, H-7), 5.31 (m, 2H, H-4, H-6), 3.72-3.50 (q, 2H, $J=2.8$ Hz, H-17), 3.05-2.95 (sept, $J=12$ Hz, 1H, H-8), 2.34 (s, 3H, H-1), 1.47 (s, 3H, H-9), 1.40 (s, 3H, H-10). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz/ CDCl_3): 183.4 (C), 180.6 (C), 146.9 (C), 140.2 (C), 140.1 (CH), 131.2 (CH), 129.7 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 126.7 (CH), 124.7 (C), 123.1 (CH), 108.6



(C), 99.6 (C), 97.7 (C), 83.2 (C), 83.0 (C), 79.1 (C); 34.8 (CH), 31.0 (CH), 22.5 (CH₃), 18.1 (CH₃).

(3f). Obtenido como un sólido color naranja, yield 76 %, FTIR(cm⁻¹): 3,065 (C_{aromáticos}), 1,721 (C=O), 1,589 (C=O, enol) 1,555 (C=C), 742 (Ru-O). EM-FAB⁺: 540 [M⁺]. EMAR

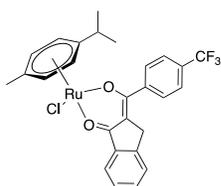
observado: 540.4600, estimado: 540.4587. ¹H-NMR (400 MHz,/CDCl₃): 7.87 (d, 1H, J=8 Hz, H-12), 7.68-7.65 (m, 2H), 7.45-7.28 (m, 2H), 5.60 (t, J=8 Hz, 2H, H-3, H-7), 5.31 (m, 2H, H-4, H-6), 3.72-3.50 (q, 2H, J=2.8 Hz, H-17), 3.05-2.95 (sept, J=12 Hz, 1H, H-8), 2.34 (s, 3H, H-1), 1.47 (s, 3H, H-9), 1.40 (s, 3H, H-10). ¹³C-NMR (100 MHz/CDCl₃): 183.4 (C), 180.6 (C), 146.9 (C), 140.2 (C), 140.1 (CH), 131.2 (CH), 129.7 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 126.7 (CH), 124.7 (C), 123.1 (CH), 108.6



(C), 99.6 (C), 97.7 (C), 83.2 (C), 83.0 (C), 79.1 (C); 34.8 (CH), 31.0 (CH), 22.5 (CH₃), 18.1 (CH₃).

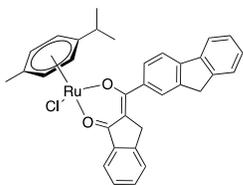
(3g). Obtenido como un sólido color naranja, yield 79 %, FTIR(cm⁻¹): 3,065 (C_{aromáticos}), 1,721 (C=O), 1,589 (C=O, enol) 1,555 (C=C), 742 (Ru-O). EM-FAB⁺: 584 [M⁺]. EMAR

observado: 584.9600, estimado: 584.9587. ¹H-NMR (400 MHz,/CDCl₃): 7.87 (d, 1H, J=8 Hz, H-12), 7.68-7.65 (m, 2H), 7.45-7.28 (m, 2H), 5.60 (t, J=8 Hz, 2H, H-3, H-7), 5.31 (m, 2H, H-4, H-6), 3.72-3.50 (q, 2H, J=2.8 Hz, H-17), 3.05-2.95 (sept, J=12 Hz, 1H, H-8), 2.34 (s, 3H, H-1), 1.47 (s, 3H, H-9), 1.40 (s, 3H, H-10). ¹³C-NMR (100 MHz/CDCl₃): 183.4 (C), 180.6 (C), 146.9 (C), 140.2 (C), 140.1 (CH), 131.2 (CH), 129.7 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 126.7 (CH), 124.7 (C), 123.1 (CH), 108.6 (C), 99.6 (C), 97.7 (C), 83.2 (C), 83.0 (C), 79.1 (C); 34.8 (CH), 31.0 (CH), 22.5 (CH₃), 18.1 (CH₃).



(3h). Obtenido como un sólido color naranja, yield 77 %, FTIR(cm⁻¹): 3,065 (C_{aromáticos}), 1,721 (C=O), 1,589 (C=O, enol) 1,555 (C=C), 742 (Ru-O). EM-FAB⁺: 574 [M⁺]. EMAR

observado: 574.0090, estimado: 574.0087. ¹H-NMR (400 MHz,/CDCl₃): 7.87 (d, 1H, J=8 Hz, H-12), 7.68-7.65 (m, 2H), 7.45-7.28 (m, 2H), 5.60 (t, J=8 Hz, 2H, H-3, H-7), 5.31 (m, 2H, H-4, H-6), 3.72-3.50 (q, 2H, J=2.8 Hz, H-17), 3.05-2.95 (sept, J=12 Hz, 1H, H-8), 2.34 (s, 3H, H-1), 1.47 (s, 3H, H-9), 1.40 (s, 3H, H-10). ¹³C-NMR (100 MHz/CDCl₃): 183.4 (C), 180.6 (C), 146.9 (C), 140.2 (C), 140.1 (CH), 131.2 (CH), 129.7 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 126.7 (CH), 124.7 (C), 123.1 (CH), 108.6 (C), 99.6 (C), 97.7 (C), 83.2 (C), 83.0 (C), 79.1 (C); 34.8 (CH), 31.0 (CH), 22.5 (CH₃), 18.1 (CH₃).



(3i). Obtenido como un sólido color naranja, yield 28 %, FTIR(cm^{-1}): 3,065 ($\text{C}_{\text{aromáticos}}$), 1,721 ($\text{C}=\text{O}$), 1,589 ($\text{C}=\text{O}$, enol) 1,555 ($\text{C}=\text{C}$), 742 ($\text{Ru}-\text{O}$). EM-FAB⁺: 594 [M^+]. EMAR observado: 594.1100, estimado: 506.1087. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.87 (d, 1H, $J=8$ Hz, H-12), 7.68-7.65 (m, 2H), 7.45-7.28 (m, 2H), 5.60 (t, $J=8$ Hz, 2H, H-3, H-7), 5.31 (m, 2H, H-4, H-6), 3.72-3.50 (q, 2H, $J=2.8$ Hz, H-17), 3.05-2.95 (sept, $J=12$ Hz, 1H, H-8), 2.34 (s, 3H, H-1), 1.47 (s, 3H, H-9), 1.40 (s, 3H, H-10). ¹³C-NMR (100 MHz/ CDCl_3): 183.4 (C), 180.6 (C), 146.9 (C), 140.2 (C), 140.1 (CH), 131.2 (CH), 129.7 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 126.7 (CH), 124.7 (C), 123.1 (CH), 108.6 (C), 99.6 (C), 97.7 (C), 83.2 (C), 83.0 (C), 79.1 (C); 34.8 (CH), 31.0 (CH), 22.5 (CH_3), 18.1 (CH_3).

10. Referencias

1. Monzón, C. Tesis de Maestría "Síntesis y aplicaciones de hidroxibencilidenindanonas coordinadas a boro", México, UNAM, 2018
2. Konek, F.; Janovics, M. *Mat. Termesztud. Ert.* 1926, 42, 210–223
3. Huang, Y.-S.; Liu, J.-Q.; Zhang, L.-J.; Lu, H.-L. *Synthesis of 1-Indanones from Benzoic Acids.* *Ind. Eng. Chem. Res.* 2012, 51, 1105–1109. doi:10.1021/ie202369w
4. Lawrence, N. J.; Armitage, E. S. M.; Greedy, B.; Cook, D.; Ducki, S.; McGown, A. T. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 1637–1640.
5. Shintani, R.; Okamoto, K.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 2872–2873. doi:10.1021/ja042582g
6. Saito, A. Umakoshi, M. Yagyu, N. Hanzawa, Y. *Org Lett* 2008, 10, 1783-1785.
7. Nakamura, S.; Sugimoto, H.; Ohwada, T. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 4219–4224. doi:10.1021/jo8006
8. Wade, L Jr. (2012) *Química Orgánica. Séptima edición, volumen 2.* Pearson, México, pp 970-971, 982-998.

9. De Paulis, T., Ross, B., Smith, H. J. *Med Chem.* 1981, 24, 1021-1026
10. Zhao, H., Vandebossche, P., Koenig, S., Singh, S., Bakale, R. *Organic Letters* 2008, 10, 505-507
11. Bansal, R., Narang, G., Zimmer, C., Hartmann, R. Synthesis of some imidazolylsubstituted 2-benzylidene indanone derivatives as potent aromatase inhibitors for breast cancer therapy, *Med. Chem. Res.* 20 (2011) 661-669.
12. Bakhshi, R., Zeynizadeh, B., Mousavi, H. Green, rapid, and highly efficient synthesis of α, α -bis([aryl or allyl]idene)cycloalkanones and 2-[(aryl or allyl)idene]-1-indanones as potentially biologic compounds via solvent-free microwave-assisted Claisen-Schmidt condensation catalyzed by MoCl_5 . *J. Chin. Chem. Soc.* 2019, 67, 623-637.
13. Saito, A.; Umakoshi, M.; Yagyu, N.; Hanzawa, Y. *Org. Lett.* 2008, 10, 1783–1785. doi:10.1021/ol800539
14. L. Huang, C. Lu, Y. Sun, F. Mao, Z. Luo, T. Su, H. Jiang, W. Shan and X. Li. Multitarget-directed benzylideneindanone derivatives: anti- β -amyloid ($\text{A}\beta$) aggregation, antioxidant, metal chelation, and monoamine oxidase B (MAO-B) inhibition properties against Alzheimer's disease *J. Med. Chem.*, 2012, 55, 8483–8492.
15. Trigo, C.; Koskinen, W. C.; Kookana, R. S. *J. Environ Sci Health B.* 2014, 49, 836-843.
16. Tunbridge, G.A.; Oram, J.; Caggiano, L. *Med. Chem. Commun.* 2013, 4, 1452-1456.
17. Wessig, P.; Teubner, J. *Synlett.* 2006, 10, 1543-1546.
18. Sugimoto, H.; Limura, Y.; Yamanishi, Y.; Yamatsu, K. *J. Med. Chem.* 1995, 38, 4821-4829.

19. Jane deSolms, S.; Woltersdorf O. W., et al. *J. Med. Chem.* 1978, 21, 437 – 443
20. Finkielsztejn, L. A.; Castro, E. F.; Fabian, L. E.; Moltrasio, G. Y.; Campos, R. H.; Cavallaro, L. V.; Moglioni, A. G. *Eur. J. Med. Chem.* 2008, 43, 1767–1773. doi:10.1016/j.ejmech.2007.10.023
21. González, M. L.; Sánchez-Vergara, M. E.; Álvarez-Bada, J. R.; Chávez-Uribe, M. I.; Toscano, R. A.; Álvarez-Toledano. *Synthesis and optical properties of iron(iii) complexes of 2-benzylidene-1-indanone derivative thin films* *C. J. Mater. Chem. C* 2014, 2, 5607–5614. doi:10.1039/c4tc00599f
22. Lozano, M. Tesis de doctorado “Versatilidad de derivados de cetonas-insaturadas. Síntesis y aplicaciones en la química de materiales y en el área biológica”, México, UNAM, 2016.
23. Lozano, M., Ramírez, M., Nieto, A., Toscano, R., Sánchez, A. y Álvarez, C. (2018). Anticarcinogenic and metal chelation properties of novel hydroxybenzylidene-1-indanone derivatives in the U-251 glioblastoma cell line. *New J. Chem.*, 42, 3878-3984.
24. Bruneau, C., Dixneuf, P. (2004). *Ruthenium Catalyst and Fine Chemistry*. Onceava edición. Estados Unidos, 2004.
25. Vougioukalakis, G., Philippopoulos, A., Stergiopoulos, T., Falaras, P. Contributions to the development of ruthenium-based sensitizers for dye-sensitized solar cells. *J. Phys. Chem. C* 2011, 115, 2602-2621.
26. Zhang, S., Rui, Y., Sa, R., Zhou, F., Wang, R., Li, X. Ultrafine cobalt-ruthenium alloy nanoparticles induced by confinement effect for upgrading hydrogen evolution reaction in all-pH range. *Chemical Engineering Journal*, 417, 2021, 128047.
27. Huheey, J. (2003) *Inorganic chemistry: principles of structure and reactivity*. Addison-Wesley, Estados Unidos.
28. M. L. Hede, P. Bharathi, A. Suram, C. Venugopal, R. Jagannathan, P. Poddar, P. Srinivas, K. Sambamurti, K.

- Jagannatha, J. Scancar, L. Messori, L. Zecca and P. Zatta, J. Alzheimer's Dis., 2009, 17, 457–468.
29. Chow, M., Ang, W. Organoruthenium (II)-Arene Complexes: Structural Building Blocks for Anticancer Drug Discovery. Inorganic and Organometallic Transition Metal Complexes with Biological Molecules and Living Cells. 2017, 4, 119-146
 30. Meggers, E.; Atilla-Gokcumen, G.; Bregman, H.; Maksimoska, J.; Mulcahy, S.; Pagano, N.; Williams, D. Exploring Chemical Space with Organometallics: Ruthenium Complexes as Protein Kinase Inhibitors. Synlett 2007, 2007 (8), 1177–1189.
 31. Taube, H. Rates and Mechanisms of Substitution in Inorganic Complexes in Solution. Chem. Rev. 1952. 50 (1), 69–119
 32. R. E. Aird, J. Cummings, A. A. Ritchie, M. Muir, R. E. Morris, H. Chen, P. J. Sadler and D. I. Jodrell, Br. J. Cancer, 2002, 86, 1652–1657.
 33. E. Alessio, G. Mestroni, A. Bergamo and G. Sava, Curr. Top. Med. Chem., 2004, 4, 1525–1535.
 34. M. K. M. Subarkhan, R. Ramesh and Y. Liu, New J. Chem., 2016, 40, 9813–9823
 35. S. Sersen, J. Kljun, K. Kryeziu, R. Panchuk, B. Alte, W. Korner, P. Heffeter, W. Berger and I. Turel, J. Med. Chem., 2015, 58, 3984–3996
 36. Casini, C. Gabbiani, F. Sorrentino, M. P. Rigobello, A. Bindoli, T. J. Geldbach, A. Marrone, N. Re, C. G. Hartinger, P. J. Dyson and L. Messori, J. Med. Chem., 2008, 51, 6773–6781.
 37. G. Palermo, A. Magistrato, T. Riedel, T. von Erlach, C. A. Davey, P. J. Dyson and U. Rothlisberger, ChemMedChem, 2016, 11, 1199–1210.
 38. Z. Adhireksan, G. E. Davey, P. Campomanes, M. Groessl, C. M. Clavel, H. Yu, A. A. Nazarov, H. F. Yeo, W. H. Ang, P. Droge,

- U. Rothlisberger, P. J. Dyson and C. A. Davey, *Nat. Commun.*, 2014, 5, 3462.
39. Bergamo, A.; Masi, A.; Peacock, A. F.; Habtemariam, A.; Sadler, P. J.; Sava, G. In Vivo Tumour and Metastasis Reduction and In Vitro Effects on Invasion Assays of the Ruthenium RM175 and Osmium AFAP51 Organometallics in the Mammary Cancer Model. *J. Inorg. Biochem.* 2010, 104, 79–86.
40. Aird, R. E.; Cummings, J.; Ritchie, A. A.; Muir, M.; Morris, R. E.; Chen, H.; Sadler, P. J.; Jodrell, D. I. In Vitro and In Vivo and Cross Resistance Profile of Novel Ruthenium (II) Organometallic Arene Complexes in Human Ovarian Cancer. *Br. J. Cancer* 2002, 86, 1652–1657.
41. M. K. M. Subarkhan and R. Ramesh, *Inorg. Chem. Front.*, 2016, 3, 1245–1255 Yan, Y. K.; Melchart, M.; Habtemariam, A.; Sadler, P. J. Organometallic Chemistry, Biology and Medicine: Ruthenium Arene Anticancer Complexes. *Chem. Commun.* 2005, 38, 4764–4776.
42. Suss-Fink, G. Arene Ruthenium Complexes as Anticancer Agents. *Dalton Trans.* 2010, 39, 1673–1688.
43. R. E. Aird, J. Cummings, A. A. Ritchie, M. Muir, R. E. Morris, H. Chen, P. J. Sadler and D. I. Jodrell, *Br. J. Cancer*, 2002, 86, 1652–1657
44. Scolaro, C.; Bergamo, A.; Brescacin, L.; Delfino, R.; Cocchietto, M.; Laurency, G.; Geldbach, T. J.; Sava, G.; Dyson, P. J. In Vitro and In Vivo Evaluation of Ruthenium(II)- Arene PTA Complexes. *J. Med. Chem.* 2005, 48, 4161–4171.
45. Weiss, A.; Berndsen, R. H.; Dubois, M.; Müller, C.; Schibli, R.; Griffioen, A. W.; Dyson, P. J.; Nowak-Sliwinska, P. In Vivo Anti-tumor Activity of the Organometallic Ruthenium(II)-Arene Complex [Ru(η^6 -p-cimenoene)- Cl₂(pta)] (RAPTA-c) in Human

- Ovarian and Colorectal Carcinomas. *Chem. Sci.* 2014, 5, 4742–4748.
46. Murray, B., Babak, M., Hartinger, C., Dyson, P The development of RAPTA compounds for the treatment of tumors. *Coordination Chemistry Reviewa.* 2016, 306, 86-114.
 47. Dicks, A. P., & Hent, A. (2014). *Green chemesty metrics: a guide to determing and evaluating process greenness.* Springer.
 48. 46. T. Manson y J. Lorimer, *Aplied Sonochemistry: Uses of power ultrasound in Chemistry and Processing.* Wiley-VCH, 2002
 49. Konek, F.; Janovics, M. *Mat. Termesztud. Ert.* 1926, 42, 210-223.
 50. KS. Suslick *Science* 1990, 247,1439
 51. Bolm, C., & Hernández, J. G. (2018). *ChemSusChem*, 11(9), 1410–1420.
 52. Margetić, D., & Štrukil, V. (2016). *Practical Considerations in Mechanochemical Organic Synthesis.* In *Mechanochemical Organic Synthesis.*
 53. Kappe, C. O. (2004). *Angew. Chem. Int. Ed.*, 43(46), 6250–6284.
 54. Leonardi, M., Villacampa, M., & Menéndez, J. C. (2018). *Chemical Science*, 9(8), 2042–2064.
 55. Do, J. L., & Friščić, T. (2017). *ACS Central Science*, 3(1), 13–19.
 56. Garay, A. L., Pichon, A., & James, S. L. (2007). *Chem. Soc. Rev.*, 36(6), 846–855.
 57. Uršic, M., Lipec, T., Meden, Turel, I. (2017) *Molecules.* 22, 326