



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**

Importancia de las indanonas en química orgánica

T E S I N A

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO

P R E S E N T A :

Goncen Gómez Santiago

Asesor del tema:

Dr. Álvarez y Toledano Cecilio

Supervisor técnico:

Dr. Ballinas Indilli Ricardo

H. JURADO

Presidente: Álvarez y Toledano Cecilio

Vocal: Méndez Stivalet José Manuel

Secretario: Vázquez Martínez José Alfredo

1° Suplente: Cárdenas Pérez Ricardo Jorge

2° Suplente: Pérez Diaz José Oscar Humberto



Ciudad Universitaria, CDMX 2023.



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 programa de apoyo a proyectos de investigación e innovación tecnológica (DGAPA-PAPIIT), por el proyecto **IN203120**

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

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

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: Vázquez Martínez José Alfredo

1° Suplente: Cárdenas Pérez Ricardo Jorge

2° Suplente: Pérez Diaz José Oscar Humberto

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 Indilli Ricardo

Sustentante:

Goncen Gómez Santiago

Índice

- Introducción.....(1)
- Objetivo.....(1)
- Generalidades.....(1)
- Propiedades de las indanonas.....(3)
- Métodos de síntesis para las 1-indanonas.....(7)
- Métodos de síntesis para las 2-indanonas.....(18)
- Métodos de síntesis para las bencilidenindanonas.....(19)
- Métodos de síntesis de β -hidroxibencilidenindanonas.....(32)
- Reacción de Suzuki-Miyaura.....(30)
- Propiedades del pireno.....(31)
- Trabajo del grupo.....(34)
- Propuesta de trabajo.....(38)
- Conclusiones.....(39)

Abreviaturas

BF₂bdk: difluorodicetonatos de Boro

Hvc: Virus de la hepatitis C

B.B.B: Barrera enmato-encefálica (blood-brain-barrier en inglés)

IC₅₀: índice de inhibición del 50%

CC₅₀: Concentración citotóxica

μM: Micromolar, 1 mmol/L

OMs: Oximetilsulfonato

OT: Oxometilbencensulfonato

HRCa: Heck-Reducción-Ciclación-Alquilación

CYP450: Citocromooxidasa CYP450

ADN: Ácido desoxirribonucleico

nm: Nanómetro

BODIPY: Borodipirrometano

UV-Vis: Frecuencias del espectro electromagnético ultravioleta y visible

lex: Longitud de emisión máxima

Introducción

La importancia de las indanonas en la investigación contemporánea es vital para aspectos tecnológicos, en específico por la gran actividad que esta estructura presenta como componente en fármacos contra diversos padecimientos, entre ellos el cáncer de pecho y alteraciones neurológicas como el mal de Parkinson o el Alzheimer, este trabajo se enfoca en brindar un panorama amplio de las propiedades útiles de las indanonas, en un enfoque similar al review hecho por Turek y Szczęśna, incluyendo una sección de mayor importancia con un enfoque a las β -hidrobencilidenindanonas que han sido sintetizadas por el grupo de investigación. Estos complejos presentaron buenos resultados en pruebas fotofísicas.

En esta tesina se propone mejorar las propiedades fotoluminicas de los complejos BF_2 bdks previamente sintetizados en el grupo, al usar como ligante una hidroxibencilidenindanona sustituida con un pireno.

Resumen

En el presente trabajo, se hace una revisión bibliográfica de las aplicaciones y principales métodos de síntesis de 1 y 2 indanonas. También se hace una recopilación de las nuevas β -hidroxibencilidenindanonas sintetizadas por nuestro grupo de investigación, que han presentado propiedades útiles en química medicinal y química de materiales por si solas o unidas a diferentes metales de transición.

Finalmente se hace una propuesta de síntesis en la que el grupo pireno que tiene importantes propiedades optoluminiscentes, forme parte de una hidroxibencilidenindanona, con la cual se pueda obtener un complejo de tipo BF_2 bdks, que podría mejorar por medio de una sinergia las propiedades ópticas de los complejos previamente sintetizados en el grupo.

Objetivo

- Realizar una investigación bibliográfica sobre las propiedades biológicas y síntesis de las indanonas, además su uso como ligantes en complejos, con aplicaciones en química de materiales.
- Proponer la síntesis de una indanona conteniendo al grupo pireno, con posibilidad de formar un compuesto de boro (BF_2 bdks) que podrían mejorar las propiedades fotoluminiscentes de compuestos (BF_2 bdks) previamente sintetizados en el grupo.

Generalidades

El indeno es un biciclo aromático conformado por un biciclo fusionado fenilo-ciclopenteno, que contiene un doble enlace en las posiciones 1,2 del ciclopenteno. Este compuesto puede ser transformado en su variante cetónica al sustituir el doble enlace por un carbonilo, por ejemplo, por una reacción de hidratación seguida de una reacción de oxidación. En la que, de acuerdo con el mecanismo de reacción, es posible la formación de dos cetonas conocidas como 1-indanona y 2-indanona.

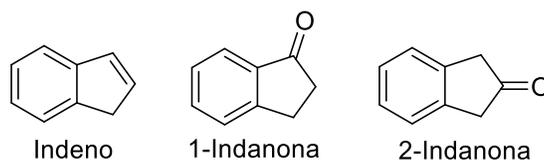


Figura 1. Estructura del indeno y las indanonas.

La posición del carbonilo en el pentaciclo determina las propiedades físicas y químicas de ambas indanonas. En los últimos años, los derivados de 1 y 2-indanonas, han sido ampliamente utilizados en medicina, agricultura y en la síntesis de productos naturales (Nagle, et al 2000).

Las indanonas tienen una amplia gama de aplicaciones, las cuales incluyen: agentes cardiovasculares (Vulupala, et al 2018), antibacteriales (Chan, et al 2004), anticancerígenos (Huang, et al 2014), antialzheimer (Chang, Perreira, et al 2004), insecticidas, fungicidas, herbicidas (Burdge, et al 2000), así como moléculas no nucleósidas de bajo peso molecular para el tratamiento de la hepatitis, ya que inhiben la replicación de HVC (Glisoni, et al 2014).

La primera síntesis para la formación de 1-indanonas fue informada en 1920 y desde entonces este campo ha tenido un gran desarrollo, habiendo aumentado considerablemente su número de publicaciones en los últimos años, figura 2 (Turek, et al 2017).

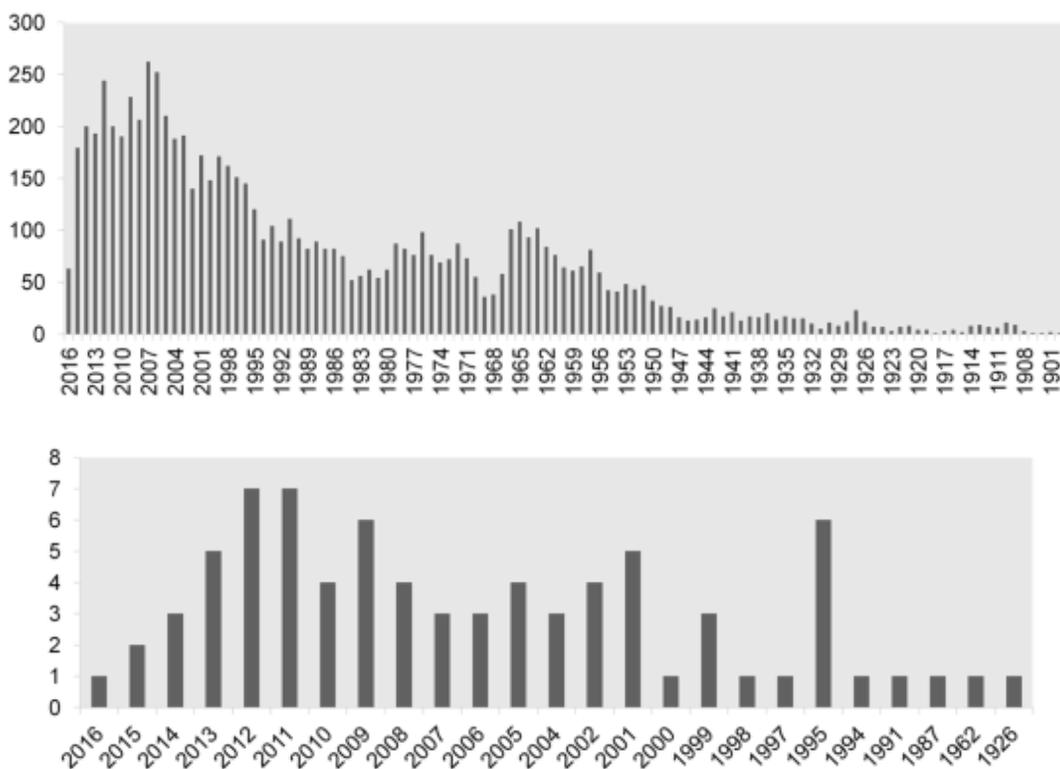


Figura 2. Numero de publicaciones sobre 1-indanonas a través del tiempo.

Propiedades de las indanonas

Propiedades biológicas

Las indanonas son estructuras privilegiadas en el campo de la química medicinal. Por esta razón, se las suele asociar a múltiples compuestos con actividad farmacológica; además, el fragmento indanona se encuentra también presente en múltiples productos naturales, que pueden ser utilizados como intermediarios en la síntesis de moléculas con una gran importancia en química medicinal (Sun, et al 2021). Por ejemplo, Sun y colaboradores demostraron que las 1-indanonas, tienen la propiedad de inhibir la adición de plaquetas que provocan la actividad del Parkinson y del Alzheimer en las neuronas, disminuyendo los síntomas presentes de los pacientes con esta enfermedad. El mecanismo de acción describe que la unión de las α -sintetinas a los ligantes derivados de 1-indanona, impide que estas proteínas se unan con los receptores de dopamina que causan los síntomas en ambas enfermedades (Seltze, et al 2005).

El uso de las indanonas como agentes farmacológicos para el tratamiento de enfermedades cerebrovasculares, como el Alzheimer y el mal de Parkinson, se confirmó por el Dr. Huang y su equipo, mediante pruebas in-vitro, en las que las indanonas fueron capaces de atravesar la barrera hematoencefálica ó B.B.B. (blood-brain barrier) por sus siglas en inglés (Huang, et al 2014). Dichos estudios se realizaron mediante marcadores fluorescentes en un ensayo de capacidad de absorbanza de radicales de oxígeno. En esta prueba, se utilizó un fluoróforo que se ve inhibido por la presencia de peróxidos, lo cual decrece su capacidad de irradiación por la presencia de la enzima. El método se verificó utilizando la enzima encargada de la conducción de electrones en el cerebro de la anguila eléctrica (*Gymnotus electricus*), y posteriormente fue evaluada en el equivalente humano.

Entre los compuestos derivados de 1-indanonas, uno de los fármacos que han demostrado gran actividad como inhibidor de la acetilcolinesterasa, en el tratamiento del mal de Parkinson, es el donepezil (FDA 2021), mismo que ha sido aprobado como medicamento por la F.D.A. (Food and Drug Administration).

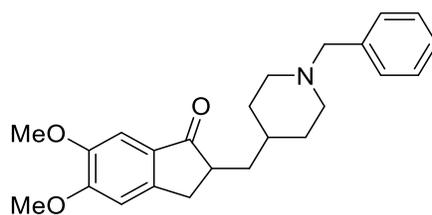


Figura 3. Estructura del compuesto Donepezil.

El grupo de investigación de Sağlık sintetizó una familia de derivados del donepezil, uno de los mejores inhibidores contra las colinesterasas A y B, causantes de la enfermedad de Alzheimer. El compuesto de la **FIGURA 4** es aquel que tuvo mejor actividad frente a la colinesterasa A con un $IC_{50}=0.2197 \pm 0.06$ μ M. Cabe mencionar que esta molécula no tuvo actividad contra la colinesterasa B (Sağlık, et al 2016).

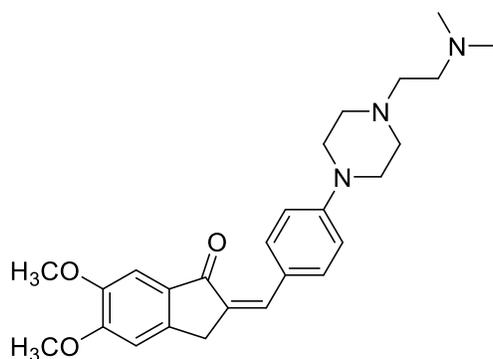


Figura 4. Compuesto sintetizado por Sağlık con mejor actividad contra la colinesterasa.

El grupo de Rampa preparó otros análogos del donepezil, activos contra la agregación del cumulo β -40 de la acetilcolinesterasa, los compuestos A, B tuvieron los mejores valores de IC₅₀ de $2.58 \pm 0.08 \mu\text{M}$ y $0.18 \pm 0.02 \mu\text{M}$ respectivamente (Rampa, et al 2015).

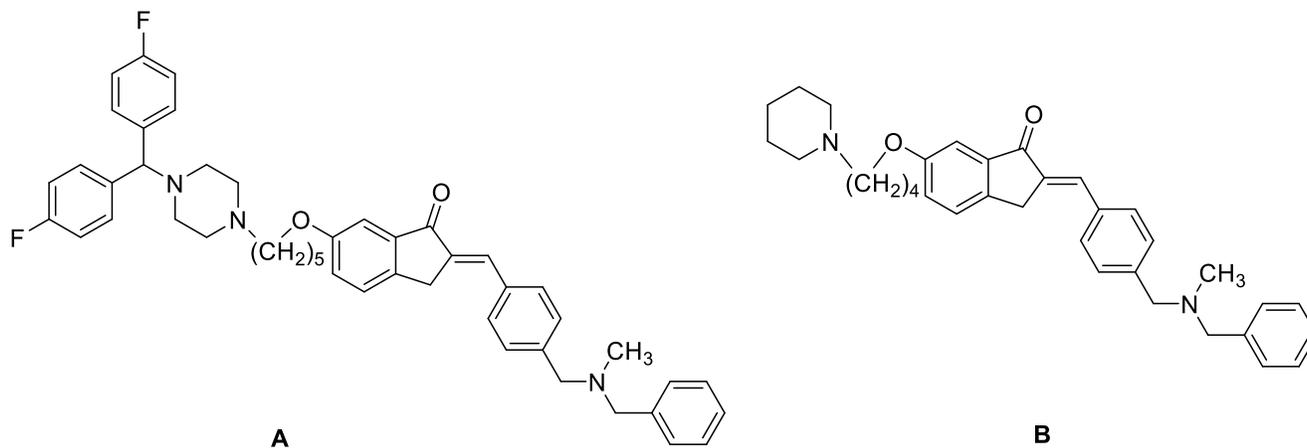


Figura 5. Análogos al donepezil.

Otras modificaciones se han enfocado en buscar la sinergia entre derivados del donepezil y moléculas que han demostrado propiedades inhibitorias en las acetilcolinesterasas, utilizando para ello los compuestos híbridos de la tacrina, como la 1,2,3,4-tetrahidroacridina con un sustituyente amino, obteniéndose como esperando resultados sobresalientes en su actividad inhibitoria del orden de IC₅₀=90pM (Finkielstein, et al 2008).

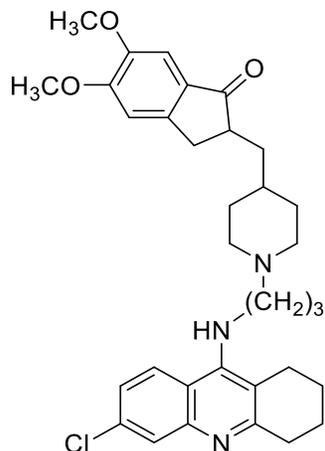


Figura 6. Híbrido donepezil-tacrina.

Otros derivados de 1-indanonas como (E)-2-(5,6-dimethoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilideno)-hidracin-1-carbotioamida, tienen actividad contra la Hepatitis tipo C (Faiz, et al 2017).

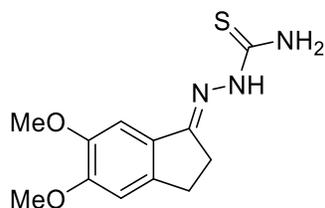


Figura 7. Medicamentos basados en 1-indanonas.

Otro acercamiento a la síntesis de moléculas con actividad contra la hepatitis C, fue realizada por el grupo liderado por Finkielstein, quien preparó carbotioamidas derivadas de indanonas, el grupo de investigación se enfocó en el uso de halógenos como sustituyentes en el anillo aromático, el compuesto con mejores propiedades fue el que tiene como sustituyente Br, con un $IC_{50} = 15.00 \mu M$ (Camps, et al 2008).

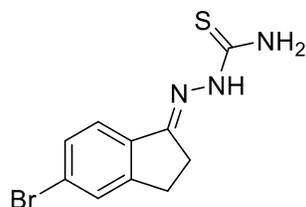


Figura 8. Estructura del compuesto sintetizado por Finkielstein, con mejores resultados en las pruebas contra la hepatitis C (Finkielstein 2008)

Algunos derivados de 1-indanonas presentan propiedades antivirales como el compuesto pauciflorona-F, sus efectos son más notorios en contra de la polimerasa del virus del papiloma humano, este mismo compuesto también tiene actividad antifúngica. Su isómero isopauciflorona F no tiene estas propiedades, en cambio manifiesta actividad contra la osteoporosis

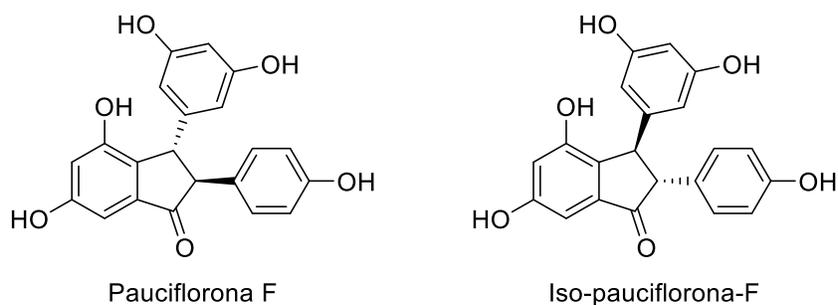


Figura 9. Pauciflorona F y su isómero.

Otra familia de estructuras con importantes propiedades farmacológicas derivadas de 1-indanonas, son las que sintetizaron en el grupo de Greunen. Estas moléculas fueron muy útiles en el tratamiento del Alzheimer, al inhibir la acetilcolinesterasa que es la proteína más importante en el mecanismo de acción de este padecimiento, así el 6-dimetoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1-H-inden-2-il-1-bencilpiperiden-4-carboxilato, presentó la mejor actividad con un valor de $IC_{50} = 0.03 \pm 0.07 \text{mM}$ (Van Greunen, et al 2017).

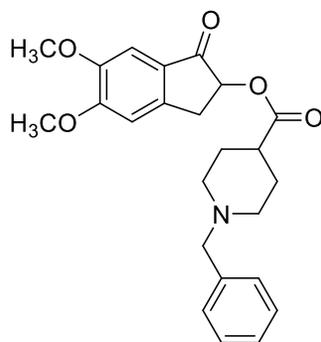


Figura 10. Molécula inhibidora de la acetilcolinesterasa.

Las bencilidenindanonas son moléculas en las que existe un doble enlace exocíclico en posición α , β al carbonilo, también han mostrado propiedades biológicas importantes, así el profesor Negi evaluó con excelentes resultados la bencilidenindanona de la **FIGURA 11**, sobre las líneas celulares de cultivos de cáncer de mama, MCF-7 y MDA-MB-231, de glía y de pecho, con resultados prometedores al obtener valores de $IC_{50} = 0.010 \mu M$ y $IC_{50} = 0.63 \mu M$ respectivamente (Singh, Negi, et al 2016).^[21]

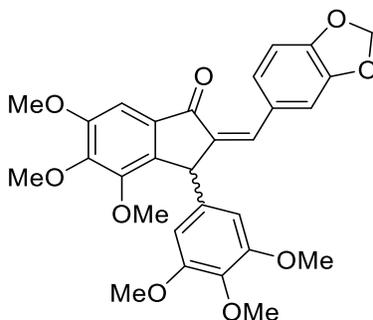


Figura 11. Compuesto sintetizado por el grupo de Negi.

En esta línea de investigación, Wu sintetizó una serie de moléculas con actividad inhibidora de la coelenteracina o luciferasa del pólipos de aguas profundas *Renilla reniformis*, encontrando que la actividad inhibidora es causada por la interrupción del mecanismo productor de la bioluminiscencia, siendo responsable de este efecto la ruptura del pentaciclo de la indanona, de acuerdo con el mecanismo mostrado en la **FIGURA 12** (Wu, Nakamura, et al 2001).

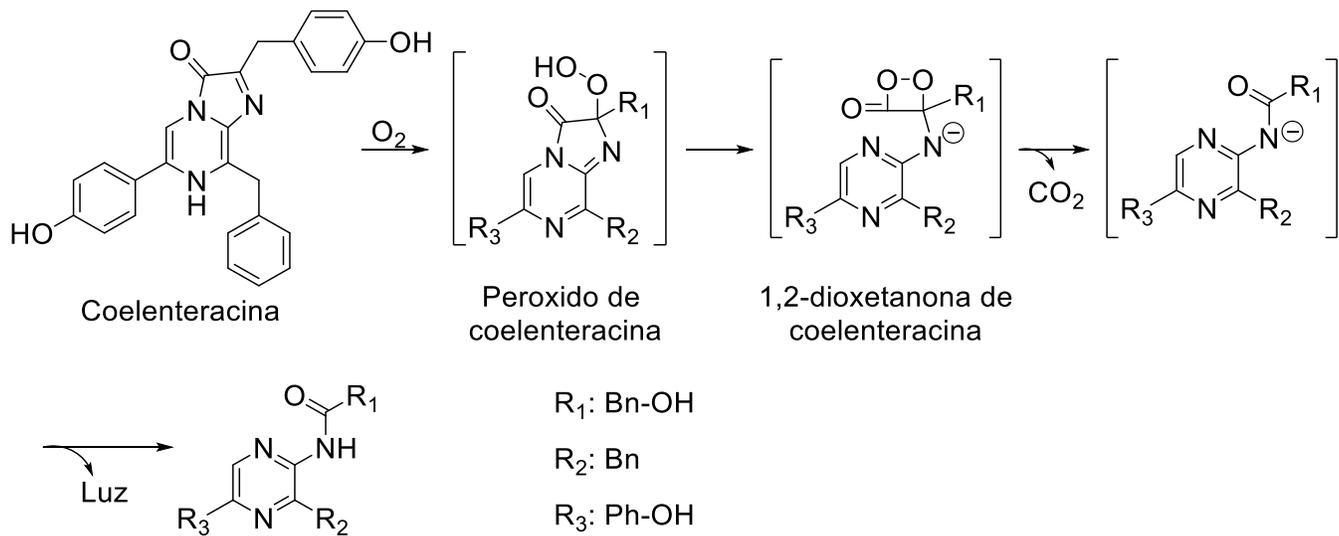


Figura 12. Mecanismo para generar la bioluminiscencia del complejo coelenteracina.

Así mismo se demostró que las bencilidenindanonas tienen una actividad biológica importante como inhibidores de la monoaminoxidasa humana A y B. Esta enzima es responsable de la degradación de distintos neurotransmisores, como la dopamina y la adrenalina, y su mal funcionamiento se encuentra relacionado con varias enfermedades neurológicas, entre ellas la depresión y el trastorno de déficit de atención.

Nel sintetizó diversas bencilidenindanonas con buenos valores de inhibición de la enzima, observando que la actividad depende del sustituyente en los anillos aromáticos (Van Greunen, Nel, et al 2017).

R	R'	IC ₅₀ (μM)	
		MAO-A	MAO-B
6-OH	H	0.440 ± 0.062	2.42 ± 0.443

5-OH	3-Br	0.131 ± 0.008	0.013 ± 0.002
------	------	---------------	---------------

Tabla 1. Resultados de los experimentos realizados por Nel.

La actividad biológica de la bencilidenindanonas también se ha estudiado contra el Alzheimer. Para este fin, en el año 2000 Hsiencheng sintetizó y evaluó diversas bencilidenindanonas, sintetizadas mediante una condensación aldólica, encontrando que los sustituyentes lipofílicos en posición meta del anillo aromático unido a la doble ligadura exocíclica favorecen la inhibición, ya que se disuelven con facilidad en disolventes no polares (Hsiencheng, et al 2000).

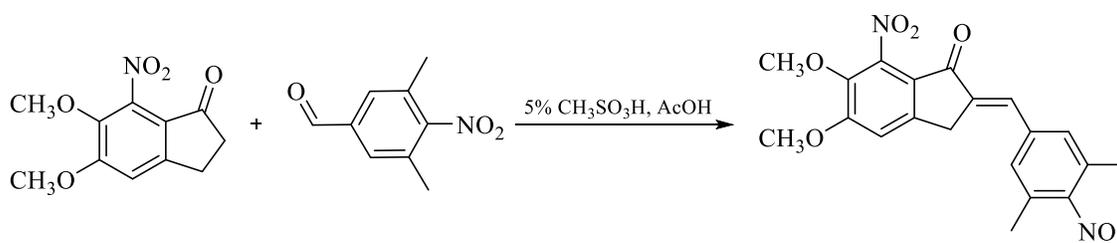
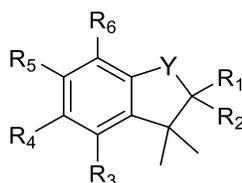


Figura 13. Síntesis de derivados indanonicos.

Se han encontrado otras propiedades a los derivados de 1-indanonas, habiéndose observado que las trimetil-indanonas, poseen propiedades organolépticas, por lo que se pueden utilizar como un sustituto de la safrolina (que puede causar cáncer de piel mediante el uso prolongado) en la industria de los perfumes (Givaudan, 2022).



Y=CH₃, C=O, CHR, C=CR, OCH₂CH₃.
R₁=H, CH₃, CH₂CH₂, o, CO₂Me, CH₂COCH₃.
R₂=H, CH₃, CH₂CH₂, CH₂COCH₃.
R₃, R₄, R₅, R₆=H, CH₃, CH₂CH₂.

Figura 14. Indanonas en la industria de los perfumes.

Métodos de síntesis de las 1-indanonas.

La formación de indanonas se puede realizar a través de la reacción de Nazarov, en la que se emplean cetonas α,β -insaturadas en presencia de ácidos. Esta reacción consiste, en la ciclación de un grupo pentadienilo, análogo al ciclopentilo, mediante la activación del carbonilo de la cetona, **FIGURA 15** (Shoppee, et al 1969).

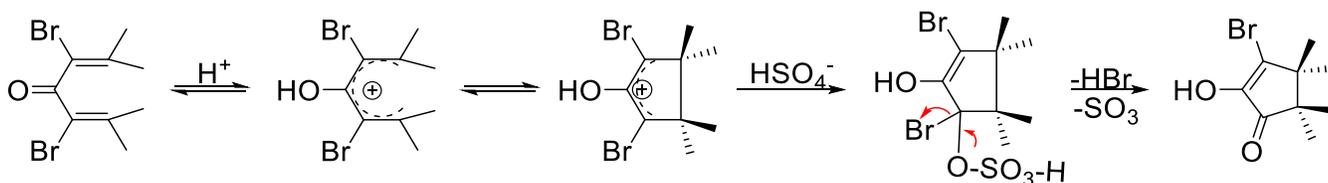


Figura 15. Mecanismo de la reacción de Nazarov.

Lawrence formó 1-indanonas por medio de una reacción de Nazarov, donde el análogo pentadienilo, está conformado por una chalcona. El primer paso de la síntesis fue la preparación del precursor, a partir de cetonas aromáticas como la 1-(3,4-dimetoxifenil)eten-1-ona. Posteriormente mediante catálisis ácida y calentamiento se obtiene la indanona (Lawrence, et al 2006).

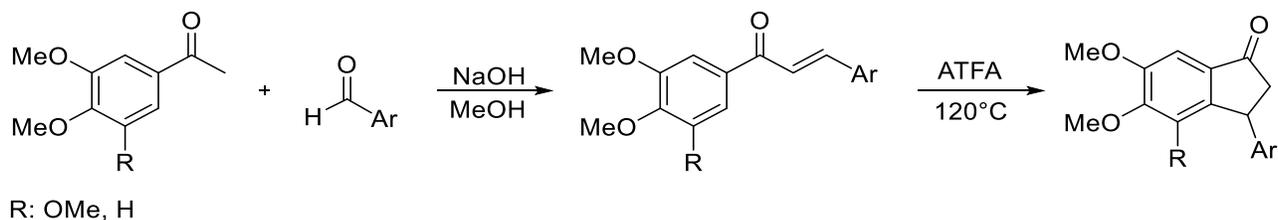


Figura 16. Formación de indanonas mediante la reacción de Nazarov.

Siguiendo una metodología semejante, la primera síntesis para la formación de 1-indanonas, a partir de ácidos carboxílicos aromáticos fue descrita por Price y Lewis en 1939, mediante la ciclación del ácido hidroxicinámico, en un medio fuertemente ácido, **FIGURA 17** (Price, Lewis 1939).

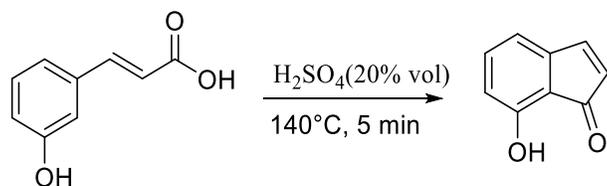


Figura 17. Formación de la 1-Indanona a partir de ácidos cinámicos.

Dada la importancia de las 1-indanonas en la química terapéutica, en la década anterior, Prakash propuso un método para la formación de 1-indanonas e isocumarinas, utilizando una reacción de alquilación de Friedel y Crafts, de arenos, fenoles y el ácido 2-trifluorometilacrílico, formándose como intermediarios ácidos fenilpropionicos, de acuerdo al mecanismo mostrado en el **FIGURA 18** (Prakash, et al 2010), en el cual la reacción de alquilación se lleva a cabo mediante la formación de un carbocatión primario, que es más estable debido a la estructura del precursor, ya que el posible carbocatión terciario es inestable por la presencia de los sustituyentes fuertemente electroattractores.

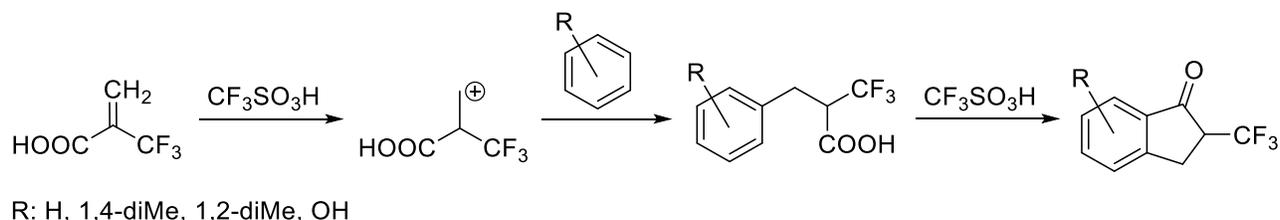


Figura 18. Síntesis de derivados fluorados de Prakash.

Huang realizó la síntesis de 1-indanonas mediante la formación in situ de cloruros de ácido, utilizando una reacción One-pot en dos pasos. En el primero, se forma el cloruro de ácido el cual, en presencia de etileno, forma un intermediario que sufre una reacción intramolecular de alquilación de Friedel y Crafts en presencia de un ácido de Lewis para formar la correspondiente indanona (Huang, et al 2014).

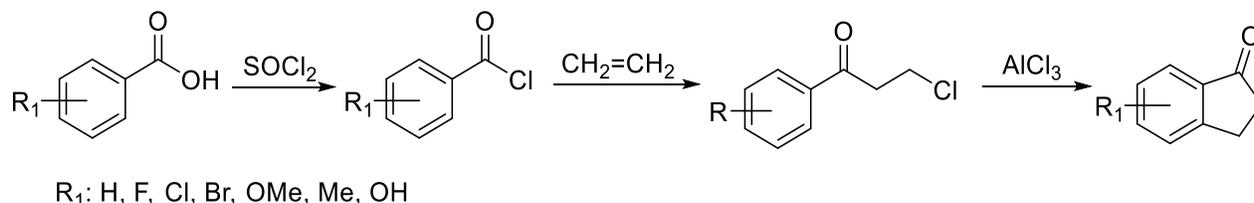


Figura 19. Reacción one-pot utilizada por Huang para la formación de indanonas.

El grupo de Barbosa realizó una síntesis muy similar a la anterior utilizando ácidos carboxílicos α,β -insaturados y ácidos minerales como catalizadores. En el caso más simple, se utilizó el ácido 3,3-dimetilacrilico, y de acuerdo con las investigaciones del mecanismo de reacción, grupos activantes en el anillo aromático, favorecen la reacción de acilación, mientras que en caso contrario se favorece la alquilación (da Silva Barbosa, et al 2015).

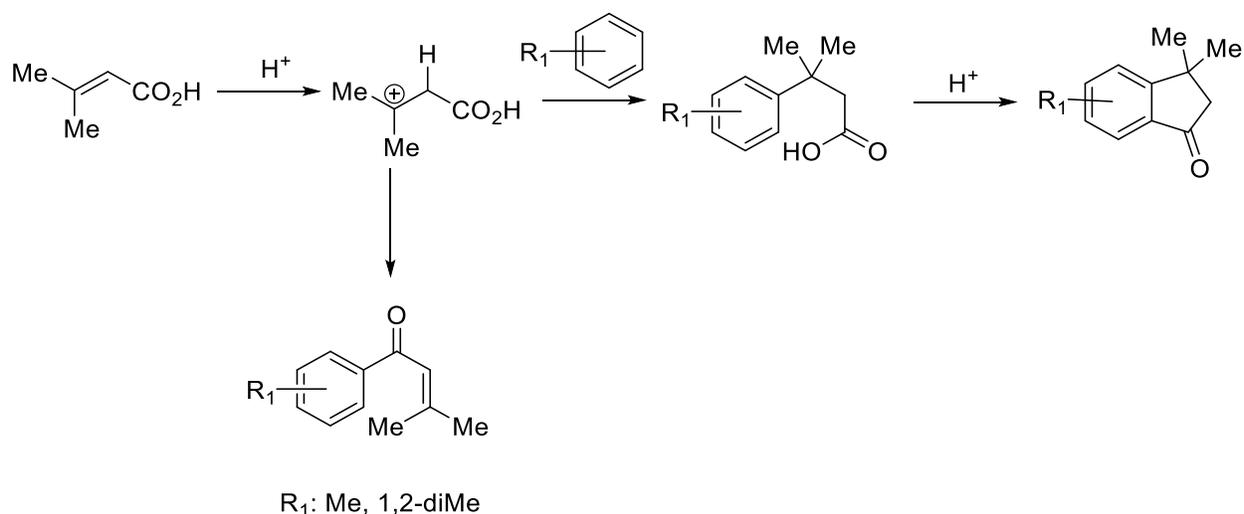


Figura 20. Mecanismo planteado por Barbosa y colaboradores.

La síntesis de 5-cloro-1-indanona fue obtenida por Xu, a partir del ácido orto-clorofenilpropanoico, formado por la condensación de ácido malónico con 2-clorobenzaldehído en presencia de ácido fórmico, dietilamina y cloruro de zinc (Xu, et al 2021).

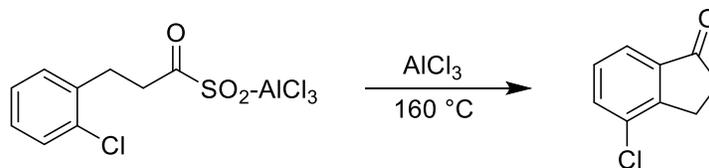


Figura 21. Condiciones para la formación de la 5-cloro-1-indanona.

Müller y Mayer describieron la alquilación de Friedel y Crafts de ácidos poliaromáticos, utilizando tricloruro de aluminio como catalizador. Esta reacción es el método más común para la síntesis de indanonas a partir de ácidos clorados (Mayer, Müller 1927).

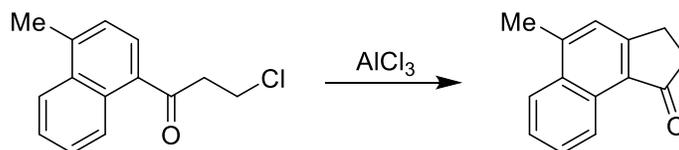


Figura 22. Reacción de formación tradicional de 1-indanonas en sustratos poliaromáticos.

El uso de ácidos benzoicos para la síntesis de 1-indanona es un método de gran utilidad. En este caso el paso importante es una reacción de alquilación del cloruro de ácido intermediario con alquenos, **FIGURA 23** (Cossy, Belotti, Maguer, 2003).

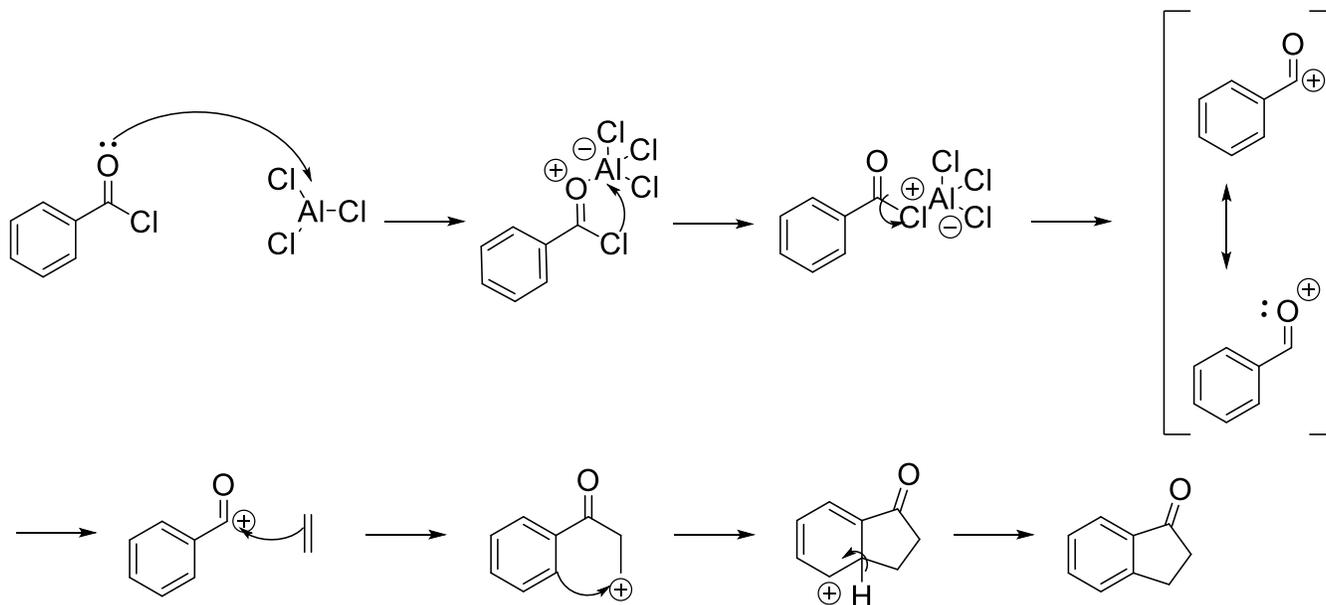


Figura 23. Metodología complementaria B.

Como sustituto del AlCl₃, se han empleado otros catalizadores ácidos como el ZnBr₂ y el Nafion-H (copolímero entrecruzado de tetrafluoroetileno con terminaciones sulfonadas lo que le permite actuar como un superácido) lo que da lugar a la formación de 1-indanonas mediante una acilación de Friedel y Crafts, en excelentes rendimientos. Así Yamato, Takehiko y el grupo de Prakash y Olah, evaluaron la formación de indanonas utilizando entre otros sustratos el cloruro de ácido 3-fenilpropanoilo (Yamato, Hideshima, Prakash, Olah 1991).

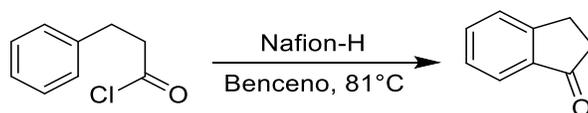


Figura 24. Acilación de Friedel y Crafts del cloruro de 3-fenilpropanoilo mediante Nafion[®].

El grupo de trabajo de Jansen desarrolló la síntesis de indanonas fluoradas poliaromáticas, mediante una acilación intramolecular de los correspondientes cloruros de ácidos (Kabdulov, Amsharov, Jansen, 2010).

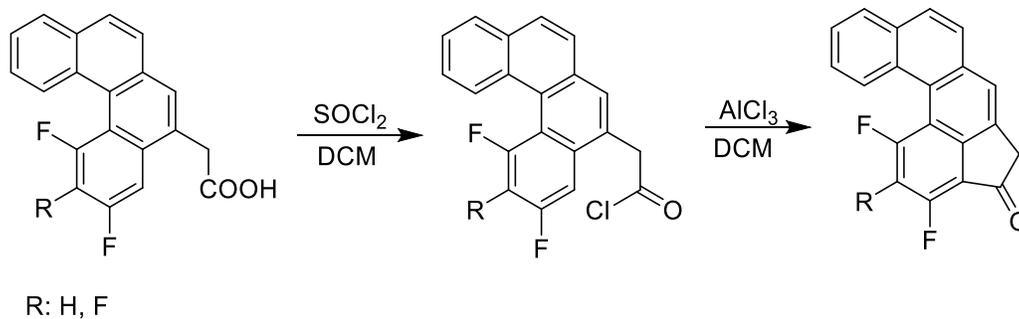


Figura 25. Mecanismo de acilación de los sustratos poliarómicos.

Entre los mecanismos de reacción más comunes para la síntesis de 1-indanonas se encuentra la acilación de ácidos aril-propionicos. En el siguiente esquema se ejemplifica este mecanismo según el artículo de Cui, a partir del cual Kawamura y su equipo, discernieron las estructuras de los intermediarios en el mecanismo de reacción (Cui., Zhang., Kawamura, Shimada 2004).

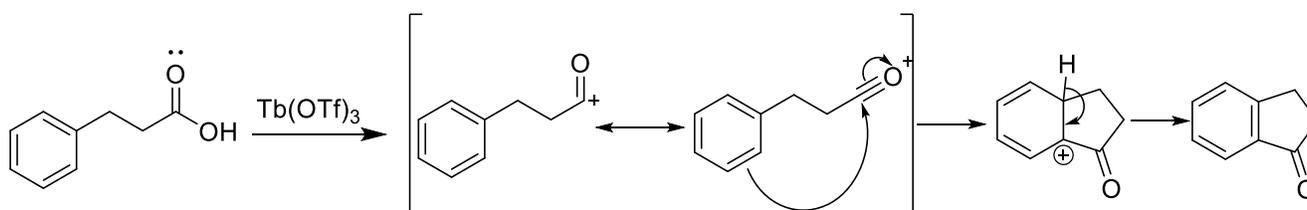


Figura 26. Metodología complementaria A.

En el año 1951, Gilmore realizó la síntesis de indanonas a partir de ésteres aromáticos mediante el uso de P_2O_5 en presencia de ácido fosfórico. Los resultados experimentales dieron rendimientos de entre 70% y 98%, convirtiéndose en una alternativa fiable para la síntesis de estos compuestos (Gilmore 1951).

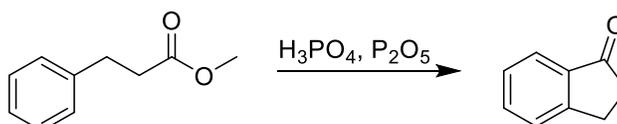


Figura 27. Obtención tradicional de indanonas mediante la deshidratación de ésteres aromáticos.

Los ésteres cíclicos han sido utilizados también para la síntesis de 1-indanonas; así al agregar la β -propiolactona a una disolución de tricloruro de aluminio en benceno, da lugar a la formación de la 1-indanona en 80% de rendimiento. Es interesante remarcar, que cuando el AlCl_3 se agrega a la lactona en benceno, el rendimiento disminuye (Rinehart, Gustafson, 1960).

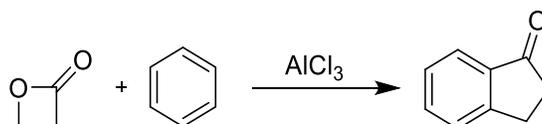


Figura 28. Síntesis de 1-indanona a partir de β -propiolactona.

Nakamura y colaboradores sintetizaron la 1-indanona libre de sustituyentes, por medio de una reacción de ciclación intramolecular del 3-fenilpropionato de metilo, en presencia de ácido trifluorometansulfónico (Nakamura, Sugimoto, Ohwada 2008).

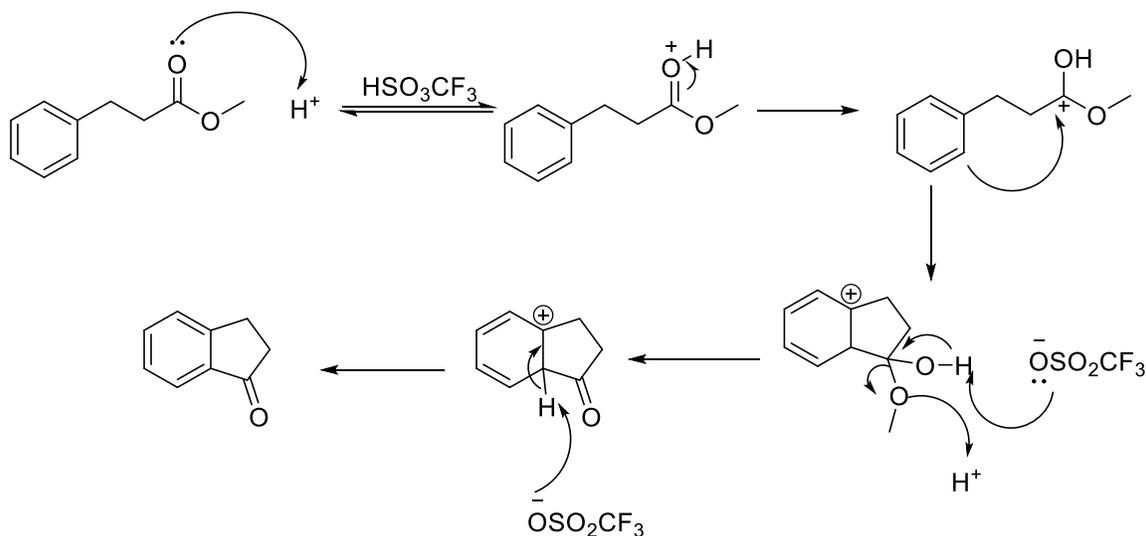


Figura 29. Mecanismo de obtención de la 1-indanona a partir de éster.

Wu realizó la síntesis de una indanona intermediaria para la formación de un inhibidor de coelenteracina, a partir del ácido 3-(3-benzil-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)propanoico (Wu, Nakamura, et al 2001).

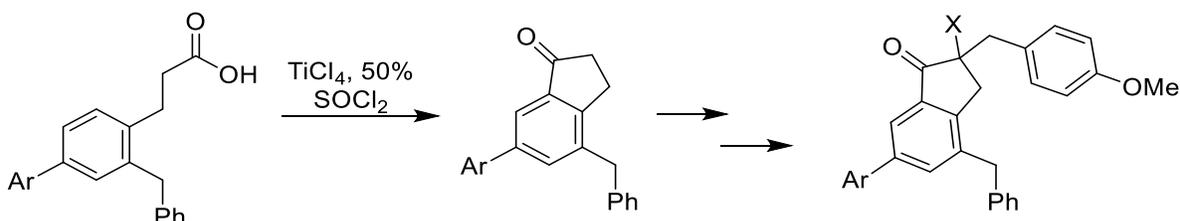


Figura 30. Ejemplo de síntesis para un inhibidor de la coelenteracina.

El grupo de Estevez, realizó una serie de funcionalizaciones de 1-indanonas mediante pasos subsiguientes, para llegar a la molécula llamada benza-piro-naftoquinona, la cual es un agente anticancerígeno de alta selectividad (Martínez, Fernández, Estévez, et al 2005).

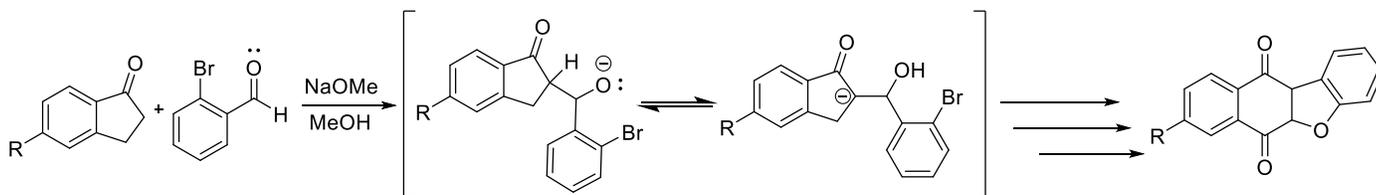


Figura 31. Mecanismo del primer paso de funcionalización realizado por Estévez y sus colaboradores.

El uso de carbenos *N*-heterocíclicos, permite la formación de 1-indanonas con alta estereoselectividad, por lo que se han realizado avances en el uso de estos procesos. Bajo este método, Cheng realizó la autocondensación de derivados de ftalalaldehído, con diferentes carbenos, **FIGURA 32** (Cheng, Peng, et al 2011).

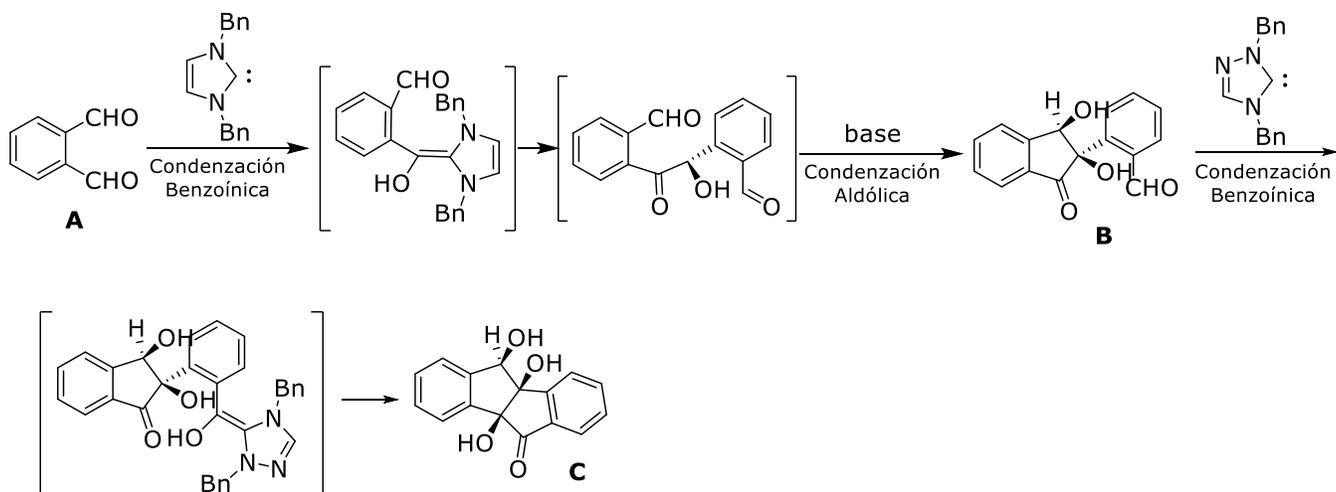


Figura 32. Mecanismo propuesto para la condensación selectiva del aldehído a un derivado de indanona.

Sánchez-Larios y colaboradores en un proceso similar al de Cheng, mediante reacciones de Stetter-Aldol-Aldol obtuvieron spiro-bis-indanos, **FIGURA 33** (Sánchez-Larios, Holmes, Daschner, et al 2010).

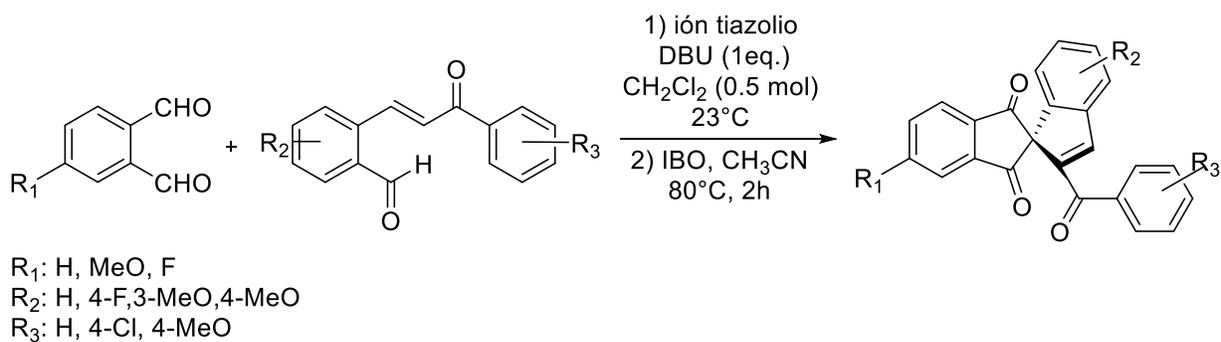


Figura 33. Reacción Stetter-Aldol-Aldol de Cheng.

La reacción de obtención de spiro-bis-indanos, procede a través del mecanismo siguiente:

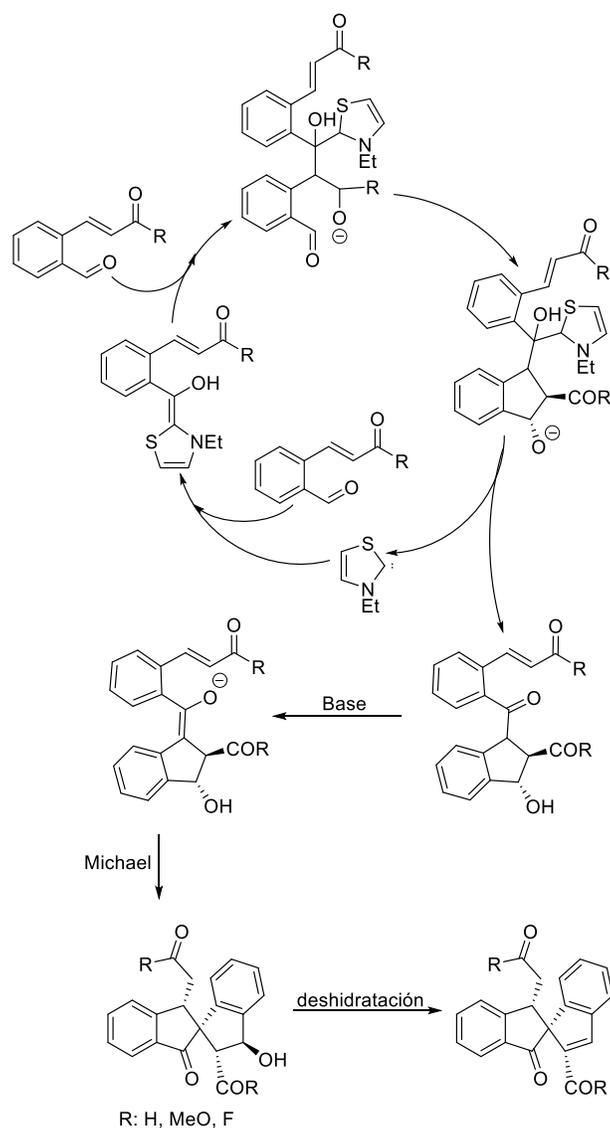


Figura 34. Mecanismo de condensación Stetter-Aldol-Michael.

El grupo de Shintani realizó la isomerización asimétrica de una mezcla racémica de alcoholes alfa aril propargílicos, para la obtención de 1-indanonas quirales en la posición β , mediante el uso de catalizadores de rodio (Shintani, Yashio, Okamoto, et al 2006).

Wessig y sus colaboradores realizaron una ciclación fotoquímica de cetonas conteniendo un buen grupo saliente en α al carbonilo, como resultado de la irradiación, se forman 1,4-dirradicales para la obtención de ciclos indénicos y fúranicos (Wessig, Glombitza, Müller, et al 2004).

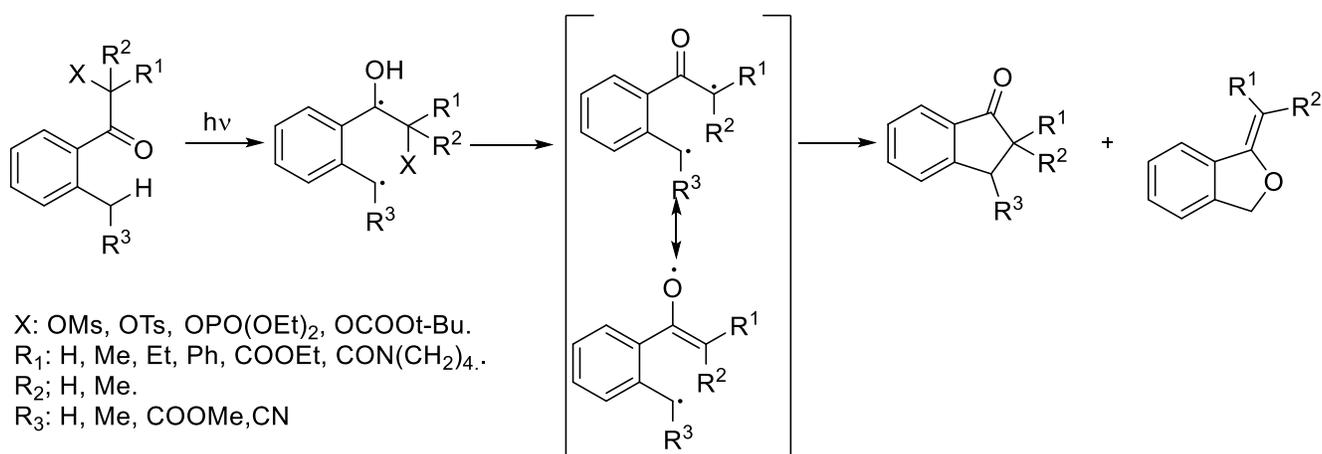


Figura 35. Formación de indanonas mediante radicales libres de Wessig.

Tres aril-1-indanonas han sido sintetizadas vía una ciclación usando derivados de pinacolboranos, y *R*-monophos[®] como auxiliar quiral, en esta reacción se obtuvieron indanonas con excesos enantioméricos mayores al 95% (Zabadal, Pelliccioli, Klán, et al 2001).

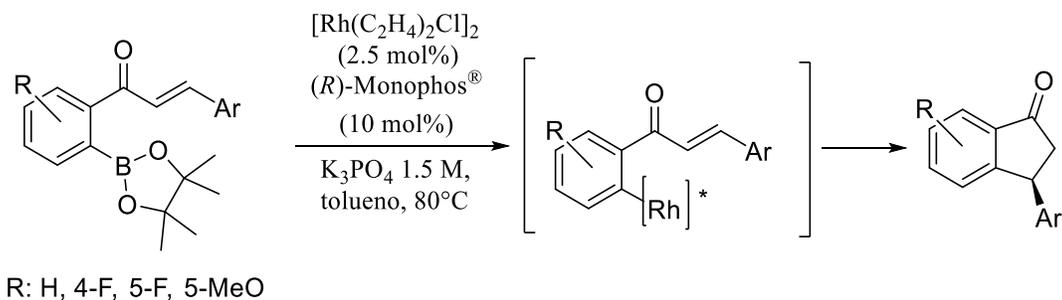


Figura 36. Reacción con enantioselectividad de 1-indanonas.

Los catalizadores de níquel con ligantes ciclooctadieno son una alternativa viable para la formación de 1-indanonas por activación intramolecular de grupos carbonilo y alquenos; esta metodología fue propuesta por Ogoshi (Hoshimoto, Hayashi, Ogoshi, et al 2012).

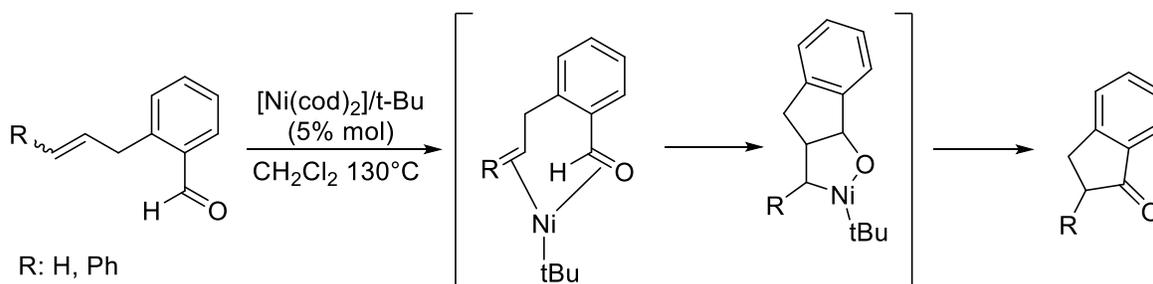


Figura 37. Obtención de indanonas utilizando catalizadores de níquel.

La reacción entre compuestos conteniendo sustituyentes isotiocianato y cetonas cíclicas con un doble enlace exocíclico α,β al grupo carbonilo, es una propuesta interesante y altamente enantioselectiva para la formación con excelentes rendimientos, de farmacóforos con espirociclos 1-indanónicos (Yang, Wang, Ye, et al 2021).

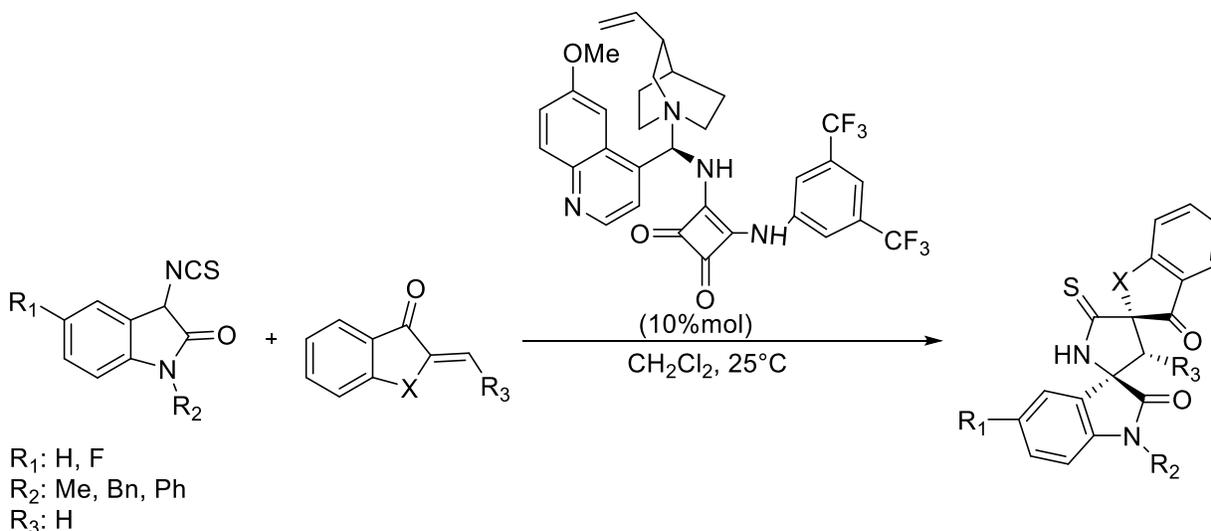


Figura 38. Reacción de formación de espirociclos indanónicos.

El grupo de Nassar, realizó una optimización de la síntesis de 1-indanonas mediante reacciones sucesivas de HRCA (Heck-reducción-ciclación-alkilación), para obtener moléculas de importancia farmacéutica (Nassar-Hardy, et al 2012).

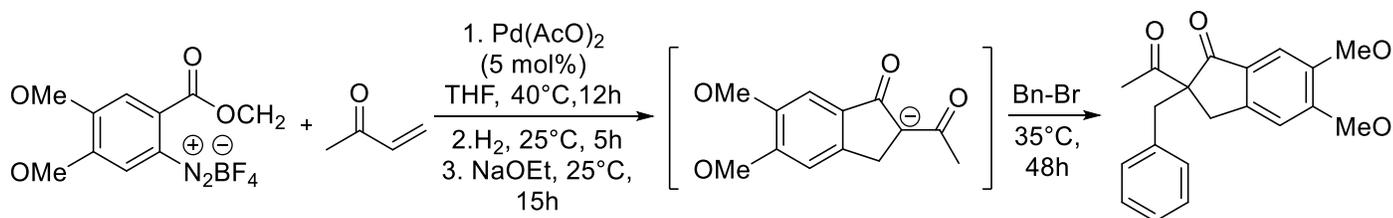


Figura 39. Síntesis de 1-indanonas mediante reacción secuencial (HRCA).

Métodos de síntesis para las 2-indanonas

La formación de 2-indanonas, se realiza también mediante la degradación de alcoholes indénicos formados in situ. En particular el monoformiato de 1,2-indenilglicol es un intermediario estable que se reduce a la 2-indanona en condiciones ácidas, se ha observado que las condiciones más efectivas para este proceso recurren al uso de ácidos minerales a temperaturas altas, con conversiones de rendimiento regular a bueno. El uso de otras condiciones de oxidación también ha mostrado la capacidad de oxidar otros alcoholes indénicos, como el ejemplo presentado en la **FIGURA 40** (Shajari, Ramazani 2010).

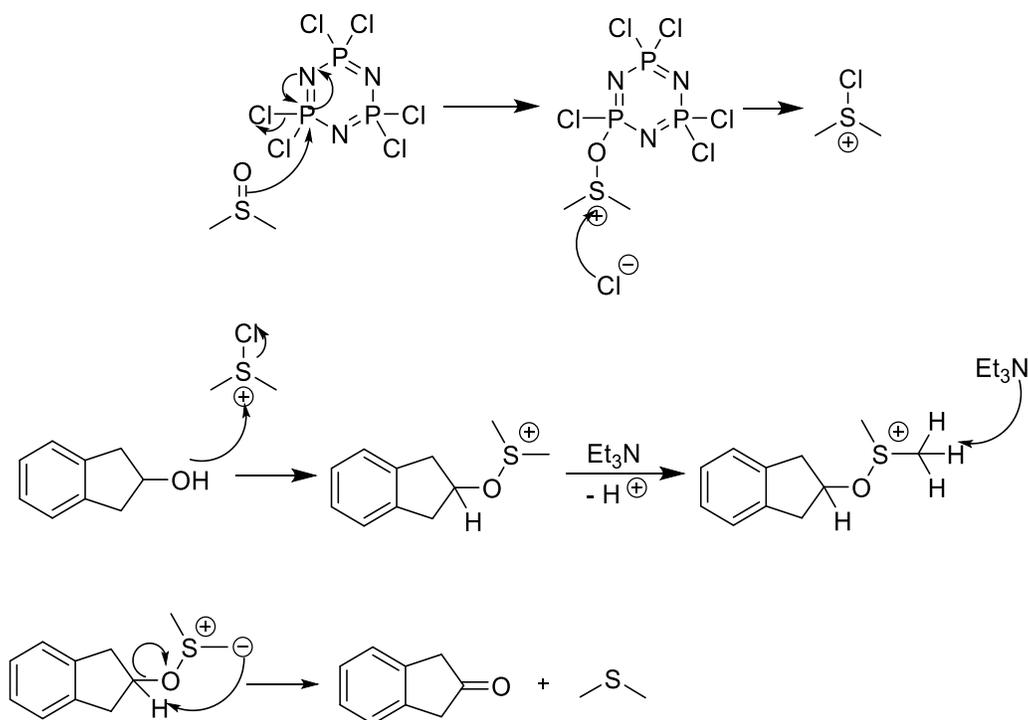


Figura 40. Síntesis tradicional de 2-indanonas utilizando una reacción de oxidación mediante fosfacenos.

Negishi y su equipo realizaron la síntesis de 1-indanonas mediante el uso de varios metales de transición, el gran avance presentado por este grupo fue el mantener dos grupos electrófilos en la ciclación, mediante el uso de intermediarios organometálicos generados in situ (Negishi, Zhang, Shimoyama, et al 1989).

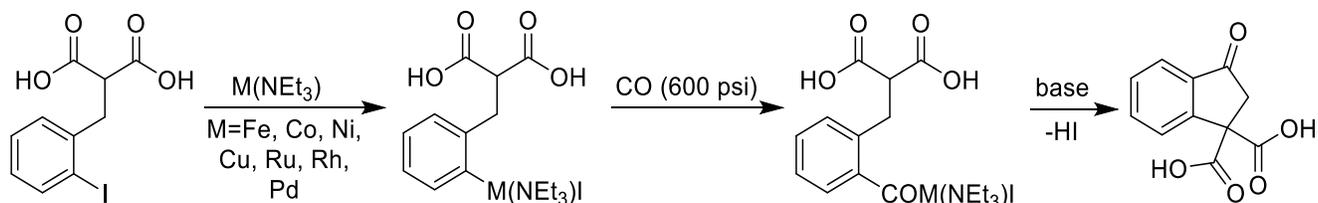


Figura 41. Ejemplo de la catálisis de Negishi.

Las 2-indanonas presentan utilidad como sintones de moléculas más complejas, mediante el uso de su carbonilo para la formación de enlaces carbono-carbono (Kabdulov, Amsharov, Jansen, 2010).

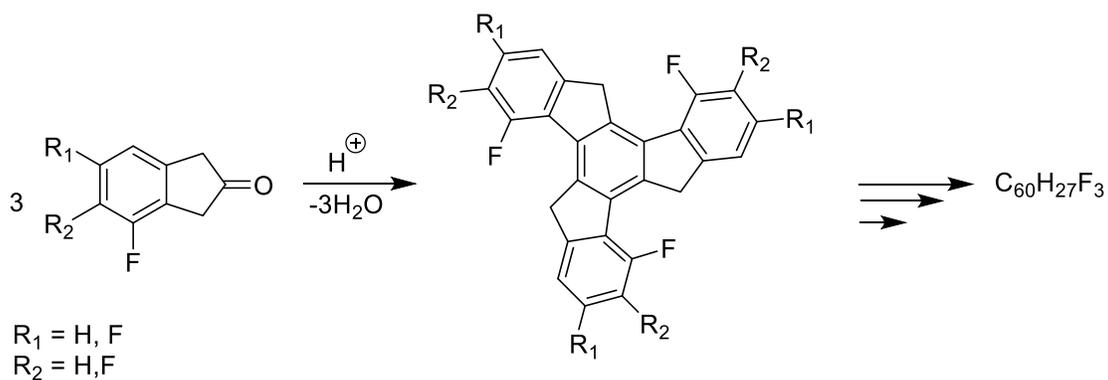


Figura 42. Uso de 2-indanonas para la formación de enlaces C-C.

Métodos de síntesis para las bencilidenindanonas.

El método de síntesis más accesible para las bencilidenindanonas es la condensación aldólica de la 1-indanona con benzaldehído. El grupo de Gezeng utilizó esta metodología para preparar el intermediario

en la síntesis de compuestos biológicamente activos; la bencilidenindanona formada, fue utilizada en una doble reacción de Michael, para obtener complejos espiro biológicamente activos (Gezegen 2017).

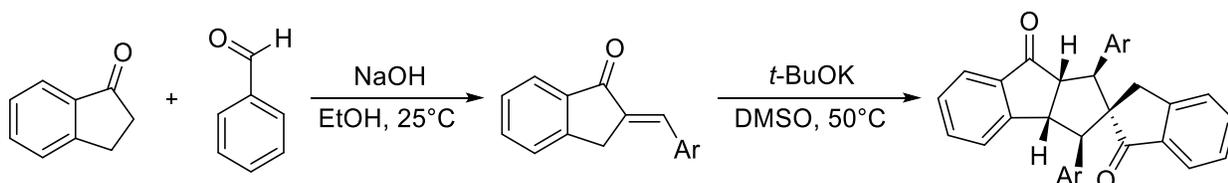


Figura 43. Síntesis de bencilidenindanonas y derivación utilizada por Gezeng.

Las principales variaciones realizadas en la síntesis de bencilidenindanonas, han sido mediante el uso de diferentes agentes condensantes. Se han realizado reacciones con aminoácidos (Gaonkar, Vignesh 2017), bórax (Jadhav, Kulkarni 1951), ácido perclórico (Cheng, Fournari, Tirouflet 1963), piperidina (Breslow, Hauser 1940), trifluoruro de boro (Tatsuta 1941), alcóxidos alcalinos (Guthrie, Rabjohn 1957), *t*-butoxido de magnesio (Jayapal, Sreenivasa, Sreedhar, 2010), y cloruro de tionilo (Coyanis, Panayides, Fernandes, et al 2006)

Una variante para la síntesis de bencilidenindanonas, que contienen bencilos sustituidos, es a partir de *t*-butil-3-aryl-3-hidroxi-2-metilenpropanoato, síntesis realizada por el grupo de Gohary (El-Gohary 2014).

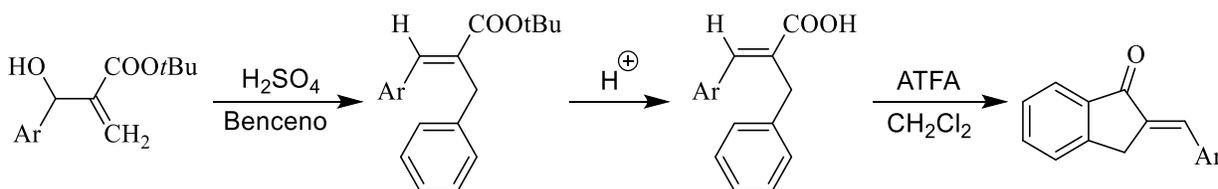


Figura 44. Síntesis de bencilidenindanonas sustituidas.

Otra modificación a las condiciones de reacción utilizadas en la condensación de 1-indanona con aldehídos para la síntesis de bencilidenindanonas, fue la realizada por el grupo de Štefane, en la que se utiliza una solución acuosa de hidróxido de sodio en metanol, para producir el correspondiente aldol que se deshidrata a la indanona mediante el uso de un ácido mineral (Štefane, Grošelj, Svete 2017).

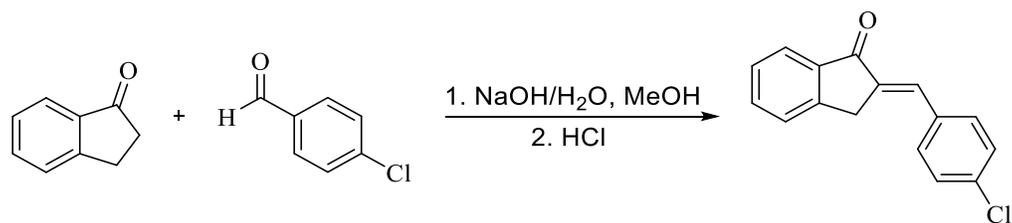


Figura 45. Modificación de Štefane.

Los átomos de hidrógeno del metileno en posición β al carbonilo, en las bencilidenindanonas, son importantes en la reactividad de estas en la condensación Michael-Michael como las reportadas por el grupo de Gezeng, al hacer reaccionar una bencilidenindanona con una cetona α,β -insaturada (Gezeng, Tutar, Hepokur, et al 2021).

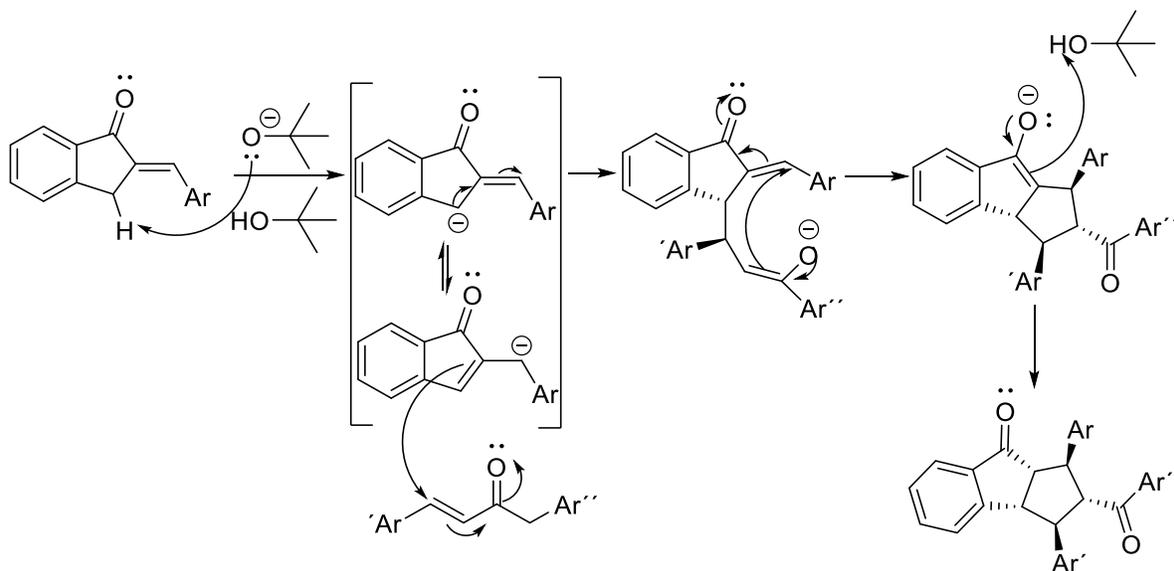


Figura 46. Mecanismo de la condensación Michael-Michael.

Métodos de síntesis de β -hidroxibencilidenindanonas

Las β -hidroxibencilidenindanonas son conocidas en la literatura y existen amplios reportes para su preparación dada sus importantes propiedades biológicas (Asche et al., 2005). Estas se sintetizan de manera general partir de la reacción en medio básico entre 1-indanonas, formiato de etilo y sus derivados, por lo cual siempre tienen como sustituyente en posición β un átomo de hidrogeno, al realizarse la síntesis a bajas temperaturas se obtiene el isómero Z (Mwakaboko et al, 2011).

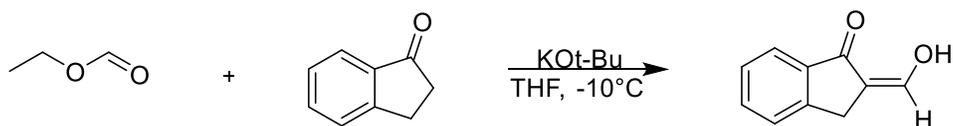


Figura 47. Reacción para formar β -hidroxibencilidenindanonas sin sustituyente.

Nuestro grupo de trabajo desarrolló un nuevo método general para la preparación de β -hidroxibencilidenindanonas pudiendo tener como sustituyentes en posición β grupos aromáticos y heteroaromáticos. La primera síntesis fue realizada a partir de *o*-ftalaldehído en presencia de acetofenonas en medio básico (Lozano González, Sánchez-Vergara, Álvarez-Toledano, et al. 2014).

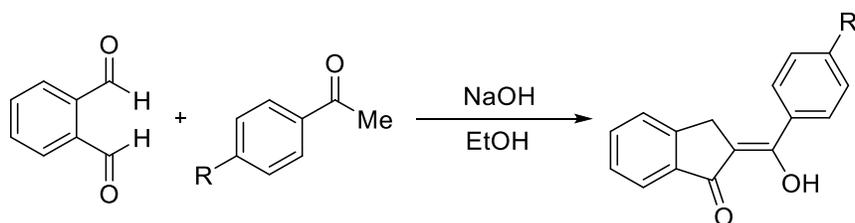


Figura 48. Síntesis de hidroxibencilidenindanonas.

El mecanismo de reacción de la metodología desarrollada por el grupo de Álvarez utiliza catálisis básica. El primer paso de la reacción es la eliminación del protón α de la acetofenona, que en su forma de carbanión ataca al ftalaldehído, que tras la eliminación de un hidrogeno α y una condensación intramolecular se obtiene un intermediario simétrico. Esta molécula experimenta una deshidratación seguida de una transposición de

hidrogeno 1,3, para formar la β -hidroxibencilidenindanona (Lozano-González, Sánchez-Vergara, Álvarez-Toledano, et al 2017).

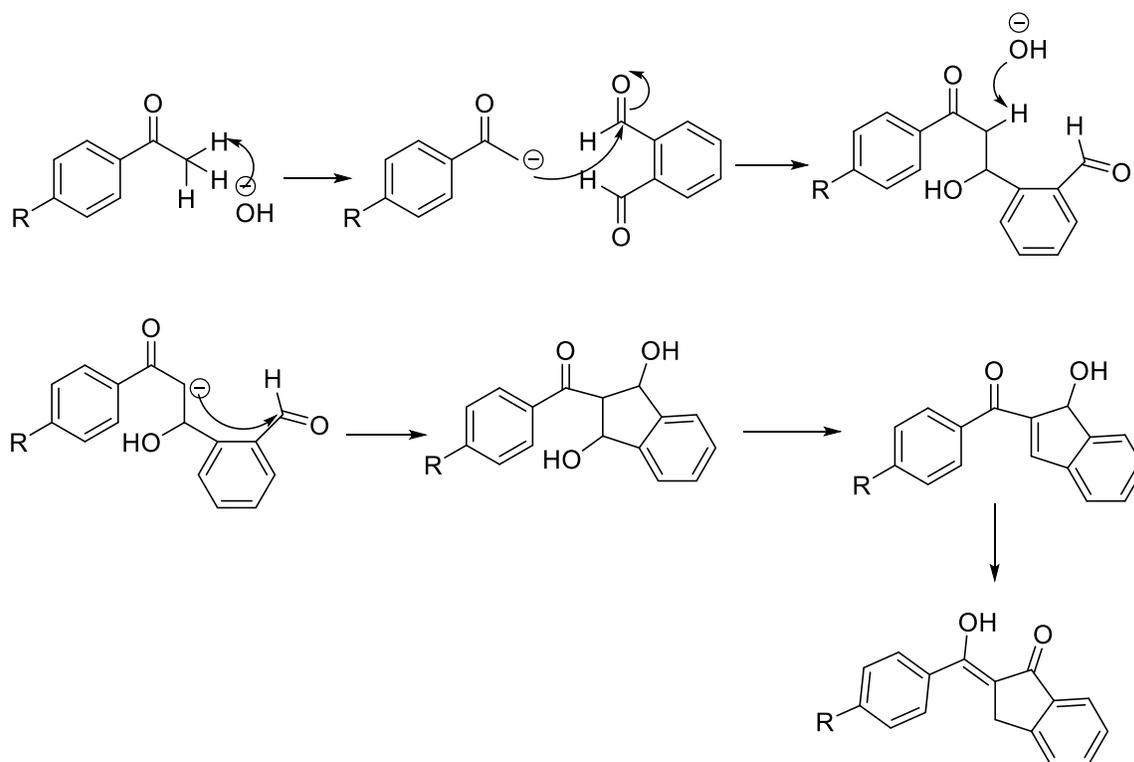


Figura 49. Mecanismo para la formación de hidroxibencilidenindanonas sustituidas.

Reacción de Suzuki-Miyaura

Las reacciones de acoplamiento carbono-carbono representan una de las revoluciones más importantes en la química orgánica y constituyen actualmente algunas de las reacciones más frecuentes en la química orgánica sintética. Su invención le valió a Akira Suzuki, Ei-ichi Negishi y Richard Heck el Premio Nobel de Química en 2010. Entre los diversos tipos de acoplamiento, el de Suzuki-Miyaura, habitualmente denominado «acoplamientos de Suzuki», es probablemente el que ofrece más posibilidades y amplia aplicabilidad. La química de Suzuki se basa en el acoplamiento catalizado con Pd(0) de un haluro de arilo o vinilo con un ácido borónico de arilo o vinilo.

Sus ventajas con respecto a reacciones similares residen en las condiciones de reacciones leves, la disponibilidad habitual de los materiales de inicio y su baja toxicidad (Miyaura, Yamada, Suzuki 1979).

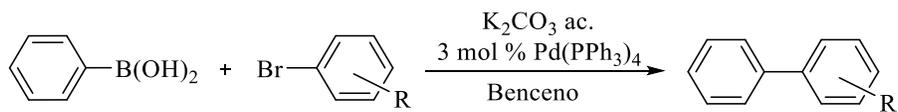


Figura 50. Reacción de Suzuki-Miyaura.

El mecanismo del acoplamiento de Suzuki consiste en una adición oxidativa mediante el complejo de Pd(0), que después experimenta una transmetalación, y como paso final una eliminación reductiva para terminar el ciclo catalítico (Zhang, Yang, Guo, et al 2021).

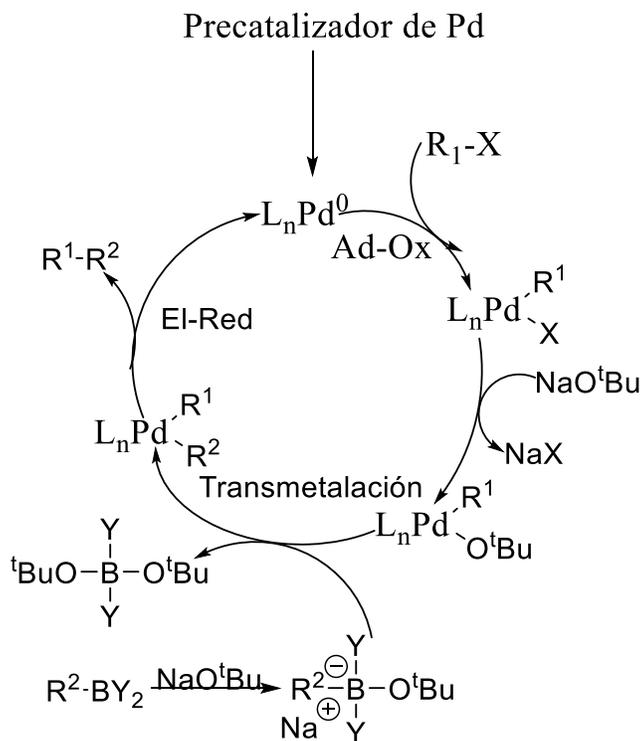


Figura 51. Mecanismo del acoplamiento de Suzuki-Miyaura.

Propiedades del pireno

El pireno, es una molécula poliaromática constituida por cuatro bencenos fusionados, lo que la dota de una gran carga de electrones π conjugados, que fácilmente genera radicales libres. Uno de sus derivados, el benzo[*a*]pireno es ampliamente conocido por su capacidad en la formación de radicales libres que se distribuyen en los sistemas biológicos mediante especies activadas de oxígeno (Villa, V. **2009**).

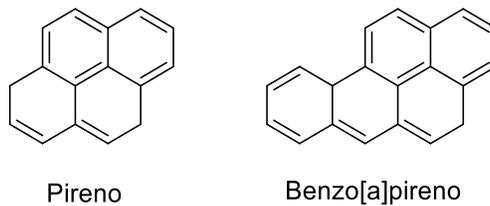


Figura 52. Ejemplo de moléculas poliaromáticas responsables del estrés oxidativo en organismos.

Como se menciona en el artículo de Bukowska, los mecanismos por los que el benzo(a)pireno contribuye al estrés oxidativo, es mediante una mezcla entre la disrupción en la actividad de enzimas antioxidantes y la reducción de otros antioxidantes moleculares. La formación de benzo[*a*]pireno está controlada por la citocromooxidasa CYP450, la interacción del benzo[*a*]pireno con la CYP450, puede formar epóxidos con propiedades carcinogénicas. Estos derivados se enlazan covalentemente al ADN formando aductos, que intervienen en la futura replicación causando mutagénesis (Bukowska, Duchnowicz 2022).

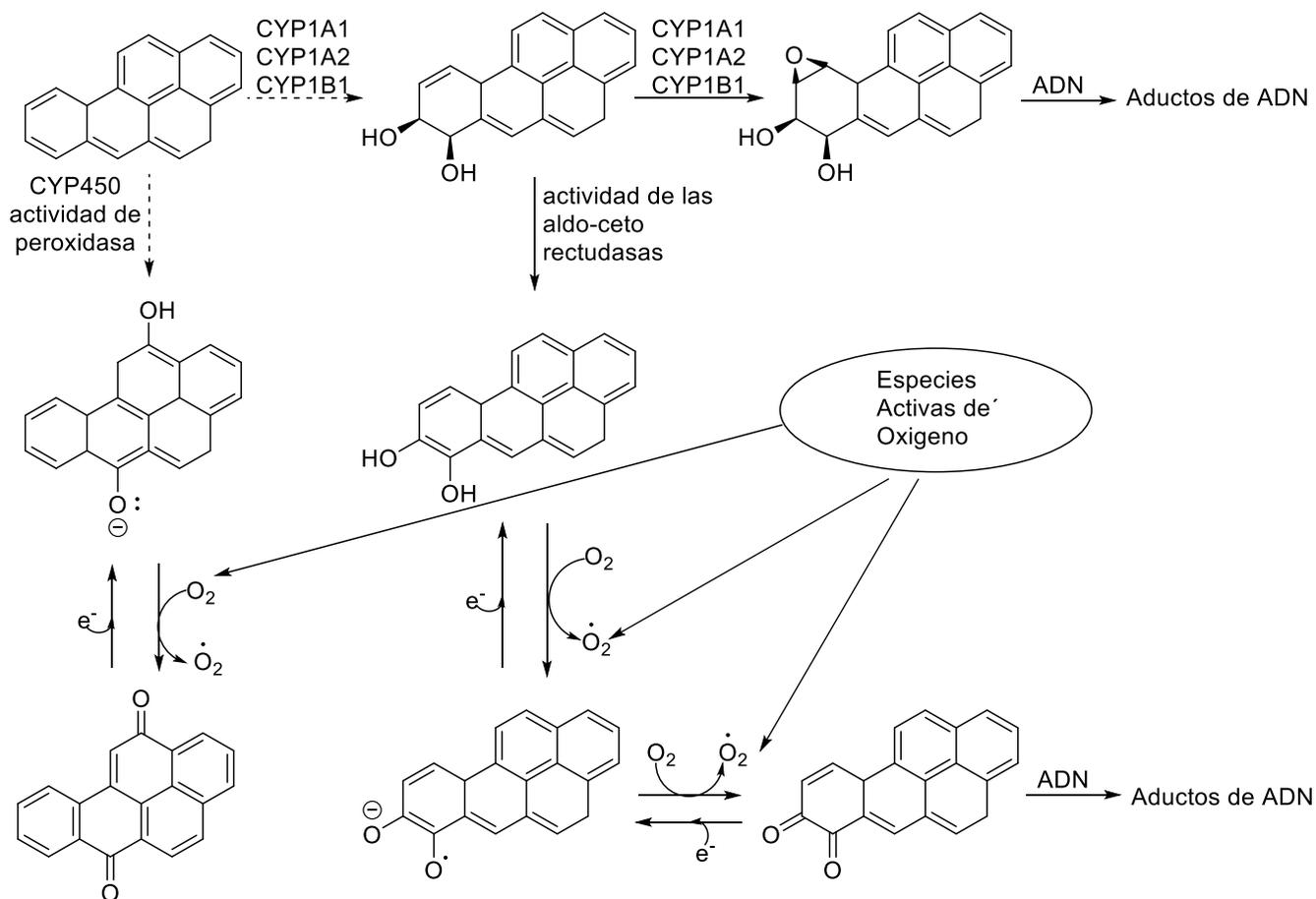


Figura 53. Ruta metabólica de la formación de aductos ADN-benzo(a)pireno.

Propiedades ópticas

El pireno tiene actividad fosforescente al encontrarse presente en agregados moleculares en estado sólido, o al encontrarse en polímeros como agente dopante. Un ejemplo de estas propiedades fue informado por Zhao, que en el 2020 realizó la síntesis de una poliimida funcionalizada con el grupo pireno **FIGURA 53**. El copolímero formado presentó emisión fosforescente a 391 nm, además de fluorescencia en presencia de iones Cu^{2+} a 420 nm con una concentración de 1×10^{-5} M (Zhao, Wu, Zhang, et al 2020).

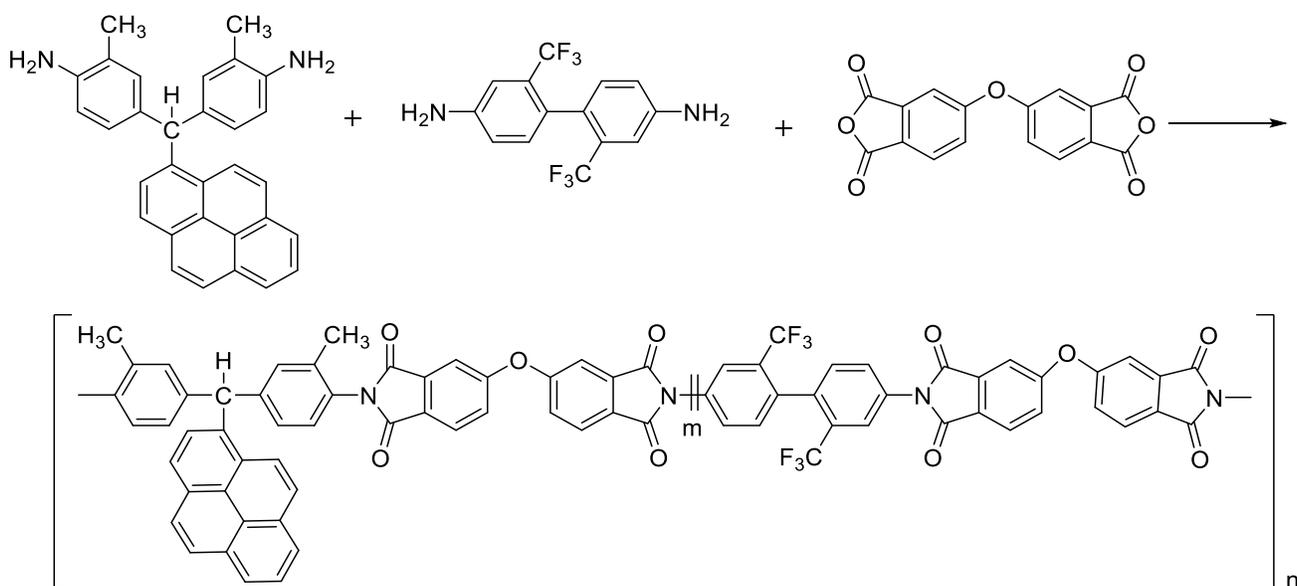


Figura 54. Copolímero con propiedades fotoluminiscentes.

Los polímeros dopados con pireno manifiestan fotoluminiscencia, que puede evidenciarse en el trabajo de Ito, quien realizó pruebas en un matriz de polivinilalcohol, variando la concentración del pireno en forma de bromuro de trimetil-(2-oxo-2-pireno-1-il-etil)-amonio. Los resultados de este análisis demostraron que el polímero tiene un corrimiento batocrómico directamente proporcional a la concentración de pireno (Ito, Kakiuchi, Sakano, et al 2010).

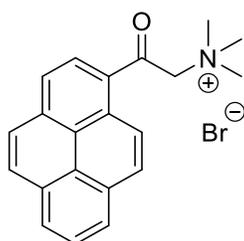


Figura 55. Estructura del derivado de pireno usado en las pruebas de fotoluminiscencia.

Por otro lado, las benzo[*a*]pironas han contribuido al avance en el uso de los sistemas poliaromáticos conjugados en el área de los dispositivos optoelectrónicos. El grupo de Zatsikha sintetizó un híbrido de BODIPY (borodipirrometano) y benzo[*a*]pireno, que tuvo las propiedades ópticas de absorción y emisión

Trabajo del grupo.

Como se mencionó previamente, nuestro grupo de investigación informó un método para la síntesis de hidroxibencilidenindanonas pudiendo presentar en posición β sustituyentes aromáticos y heteroaromáticos, las cuales tienen actividad citotóxica sobre diferentes líneas celulares cancerígenas, con buena actividad y selectividad sobre la línea celular U251, cáncer de la glía del sistema nervioso central, (Lozano-Gonzalez, Ramírez-Apan, Alvarez-Toledano, et al 2018).

Las β -hidroxibencilidenindanonas también han sido empleadas como ligantes para la formación de complejos con diferentes metales de transición, con los cuales se han preparado películas delgadas con propiedades semiconductoras. La reacción entre las β -hidroxibencilidenindanonas con nonacarbonilo de Fe(0), condujo la formación de un complejo de Fe(III), por medio de una reacción redox. (González, Sánchez-Vergara, Álvarez-Toledano, et al. 2014). Los complejos y ligantes también tuvieron propiedades anticancerígenas (Lozano-González, Sánchez-Vergara, Álvarez-Toledano, et al 2017).

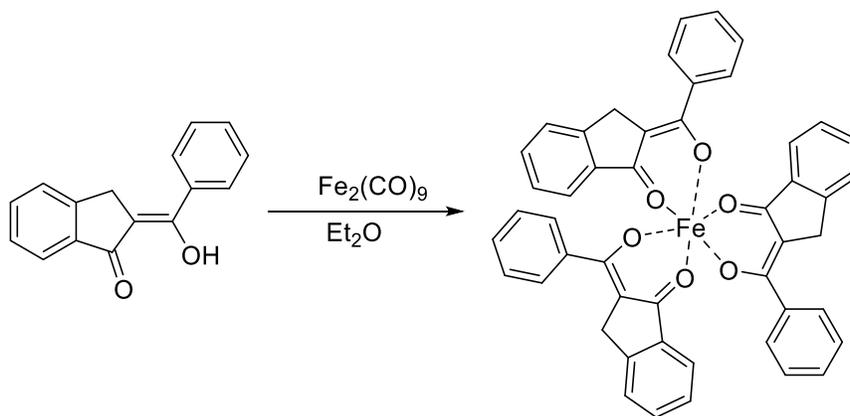


Figura 57. Reacción para la formación del complejo de hierro.

Con parte de los resultados anteriores, se solicitó y se concedió la patente: MX/a/2017/016450.

Las indanonas también han sido utilizadas para la formación de complejos de vanadio, con propiedades semiconductoras **FIGURA 58** (Lozano, Sánchez, Álvarez, et al 2014).

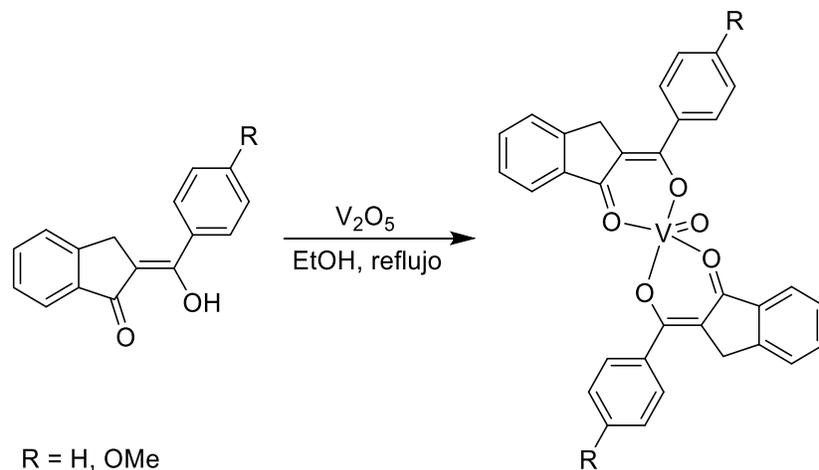


Figura 58. Complejos de β -hidroxibencilidenindanona con Vanadio.

Recientemente, el grupo de investigación amplió el estudio de las indanonas como ligantes para la formación de complejos de estaño. Estos complejos fueron incorporados en películas finas que mostraron propiedades semiconductoras, con potencial aplicación en el área de electrónica (Monzón-González, Sánchez-Vergara, Álvarez-Toledano, et al 2021).

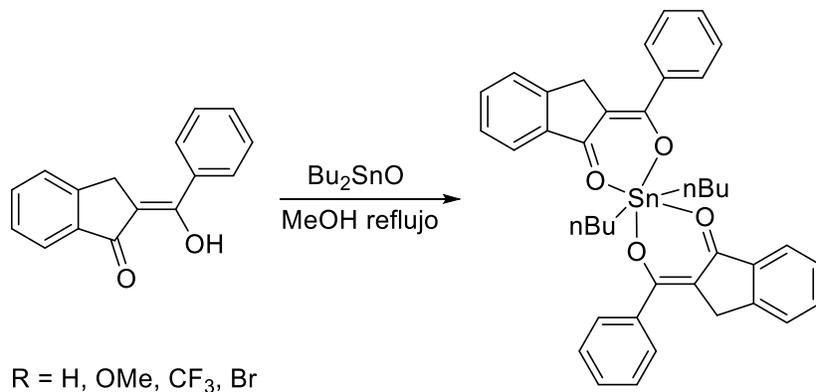


Figura 59. Complejos de estaño.

Tras observar las propiedades ópticas de los complejos sintetizados, el grupo de trabajo decidió expandir el alcance de las hidroxibencilidenindanonas hacia otros metales de transición, para lo que se formaron complejos de cobre con las hidroxibencilidenindanona e imidazopiridina, obteniéndose un complejo

mixto de Cu(II) con un grupo nitro coordinado al metal. Estos nuevos complejos también presentaron propiedades semiconductoras (Sánchez Vergara, Monzón-González, Álvarez Toledano, et al 2022).

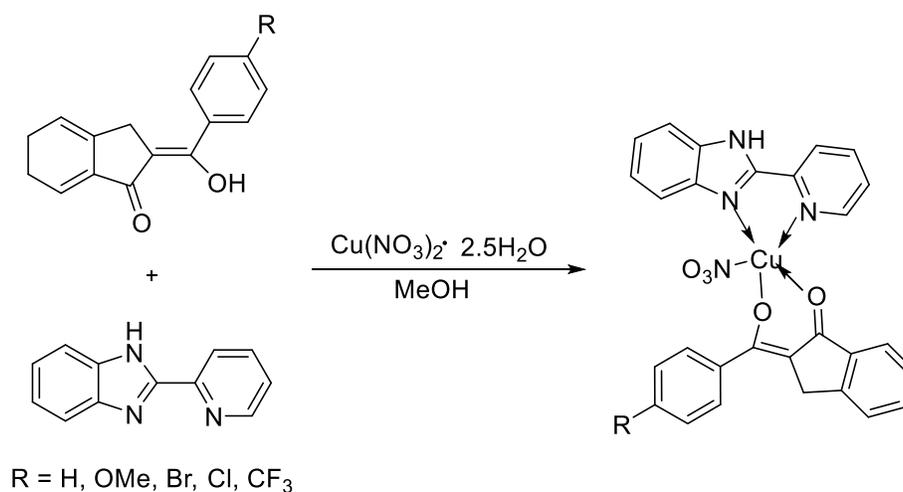


Figura 60. Complejos de cobre sintetizados.

En nuestro grupo de investigación también han sido empleadas las hidroxibencilidenindanonas para la formación de complejos quelato de boro, llamados del tipo BF₂bdks por sus siglas en inglés β-diketonates. Así, la reacción de las hidroxibencilidenindanonas en presencia del eterato de trifluoruro de boro, lleva a la formación de complejos de boro β-dicetonato (BF₂bdks) **FIGURA 61** (Monzón-González, Corona-Sánchez, Álvarez-Toledano, et al 2020).

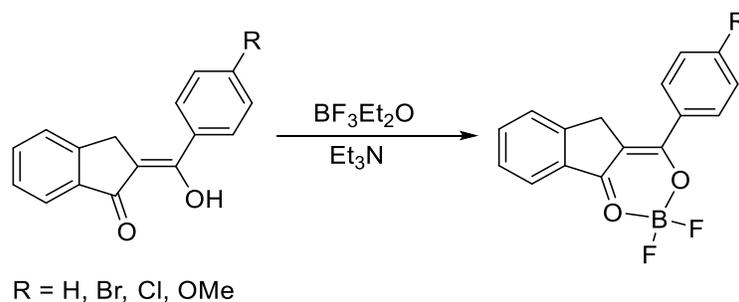


Figura 61. Síntesis de complejos BF₂bdks.

Estos complejos fueron caracterizados por métodos espectroscópicos y espectrométricos y por difracción de rayos X. Se sintetizaron complejos con diferentes sustituyentes en posición para del anillo aromático y se determinaron sus espectros de absorción al UV-Vis, de los ligantes y de los complejos, obteniéndose para los ligantes valores de longitud de onda del orden de 370 nm. Para los complejos se observó un ligero corrimiento hacia 380 nm. En cuanto a los espectros de emisión de los complejos de boro, se observó un máximo alrededor de 420 nm, con rendimientos cuánticos de hasta el 80% (Monzón-González 2017).

Hipótesis

Es conocido que tanto, el pireno como las hidroxibencilidenindanonas tienen propiedades fotoluminiscientes por lo tanto, es de esperarse que una hidroxibencilidenindanona unida a un sustituyente pireno, podrá mejorar las propiedades óptoluminiscientes de los complejos de tipo BF₂bdk's preparados previamente en el grupo de trabajo.

Propuesta de trabajo

Se propone sintetizar la acetofenona 3 funcionalizada en posición para por el grupo pireno, por medio de una reacción de Suzuki-Miyaura entre el piren-4-ilborano 1 y la p-bromoacetofenona 2. **FIGURA 62.**

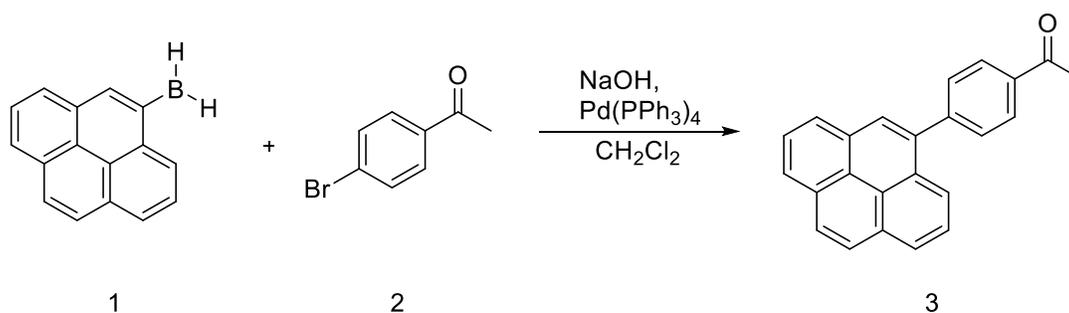


Figura 62. Reacción preliminar a la formación de indanona

El intermediario 3 conteniendo una metilcetona, deberá de acuerdo con los antecedentes de nuestro grupo, reaccionar en medio básico con el ftalaldehído 4 para formar la hidroxibencilidenindanona 5 funcionalizada con el grupo pireno. **FIGURA 63.**

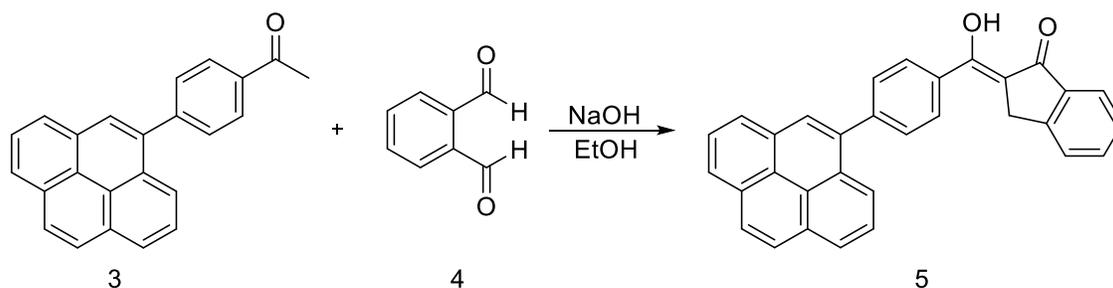


Figura 63. Formación del compuesto de hidroxibencilidenindanona.

Con la hidroxibencilidenindanona sustituida 5, se podrá sintetizar el complejo de boro 6 BF₂bdks, siguiendo la metodología previamente informada por el grupo, **FIGURA 64.**

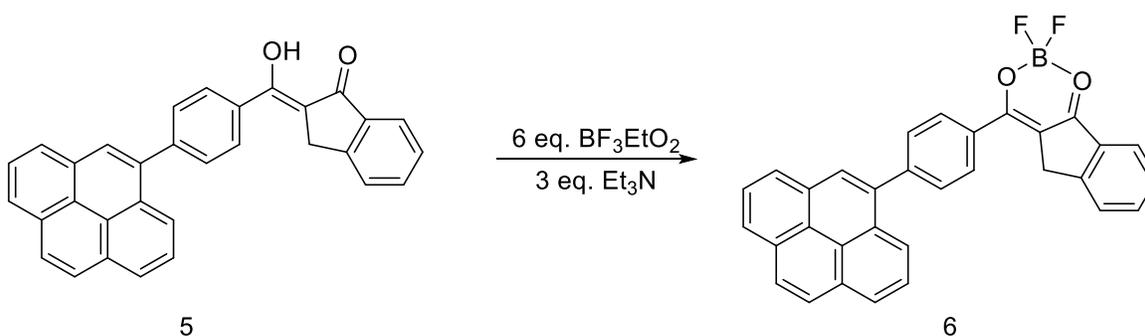


Figura 64. Complejo BF₂bdks a sintetizar.

Una vez sintetizado y caracterizado, tanto la indanona sustituida con el grupo pireno 5, cómo el complejo de boro 6, será necesario llevar a cabo, las pruebas de absorción y emisión al UV con el fin de corroborar la hipótesis de este trabajo, al compararse los resultados con la indanona y el complejo de boro sin el grupo pireno.

Conclusiones

La importancia de las indanonas en las que se centra este trabajo es ampliamente reconocida por el sector de los fármacos y productos naturales, en especial como moléculas activas en contra del mal de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y varios tipos de cáncer, en especial el de mama.

Otras aplicaciones útiles de las indanonas son sus propiedades ópticas; por ejemplo, la coelenterazina y su interacción biológica para formar la luciferina.

Después de ver la importancia y propiedades de las indanonas, se revisaron los métodos de obtención para las mismas. De esta manera comprendimos la riqueza que existe para la síntesis de indanonas.

En el presente trabajo se abordaron los avances realizados en el grupo de trabajo, en la síntesis y propiedades biológicas, además de optolumínicas de la familia de compuestos y complejos metálicos construidos con base en las β -hidroxibencilidenindanonas.

Con el objetivo de mejorar significativamente las propiedades de los complejos tipo BF₂bdks sintetizados previamente en el laboratorio, se propone que mediante la sinergia entre el grupo pireno y la hidroxibencilideindanona, se mejoren las propiedades fotofísicas de los complejos BF₂bdks, reportados previamente en nuestro laboratorio.

Referencias.

1. Ahmed, N. Synthetic Advances in the Indane Natural Product Scaffolds as Drug Candidates. *Studies in Natural Products Chemistry* **2016**, 383–434.
2. Asche, C.; Frank, W.; Albert, A.; Kucklaender, U. Synthesis, Antitumour Activity and Structure–Activity Relationships of 5H-Benzo[b]Carbazoles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2005**, *13* (3), 819–837.
3. Breslow, D. S.; Hauser, C. R. Condensations.1 Xi. Condensations of Certain Active Hydrogen Compounds Effected by Boron Trifluoride and Aluminum Chloride2. *Journal of the American Chemical Society* **1940**, *62* (9), 2385–2388.
4. Bukowska, B.; Duchnowicz, P. Molecular Mechanisms of Action of Selected Substances Involved in the Reduction of Benzo[a]Pyrene-Induced Oxidative Stress. *Molecules* **2022**, *27* (4), 1379.
5. Burdge, E. L., Nunez, M. V., & Spangler, L. A. (2000, February 15). Indanone herbicide compositions and use thereof.

6. Camps, P.; Formosa, X.; Galdeano, C.; Gómez, T.; Muñoz-Torrero, D.; Scarpellini, M.; Viayna, E.; Badia, A.; Clos, M. V.; Camins, A.; Pallàs, M.; Bartolini, M.; Mancini, F.; Andrisano, V.; Estelrich, J.; Lizondo, M.; Bidon-Chanal, A.; Luque, F. J. Novel Donepezil-Based Inhibitors of Acetyl- and Butyrylcholinesterase and Acetylcholinesterase-Induced β -Amyloid Aggregation. *Journal of Medicinal Chemistry* **2008**, 51 (12), 3588–3598.
7. Chan, L.; Das, S. K.; Reddy, T. J.; Poisson, C.; Proulx, M.; Pereira, O.; Courchesne, M.; Roy, C.; Wang, W.; Siddiqui, A.; Yannopoulos, C. G.; Nguyen-Ba, N.; Labrecque, D.; Bethell, R.; Hamel, M.; Courtemanche-Asselin, P.; L'Heureux, L.; David, M.; Nicolas, O.; Brunette, S.; Bilimoria, D.; Bédard, J. Discovery of Thiophene-2-Carboxylic Acids as Potent Inhibitors of HCV NS5B Polymerase and HCV Subgenomic RNA Replication. Part 1: Sulfonamides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2004**, 14 (3), 793–796.
8. Chan, L.; Pereira, O.; Reddy, T. J.; Das, S. K.; Poisson, C.; Courchesne, M.; Proulx, M.; Siddiqui, A.; Yannopoulos, C. G.; Nguyen-Ba, N.; Roy, C.; Nasturica, D.; Moinet, C.; Bethell, R.; Hamel, M.; L'Heureux, L.; David, M.; Nicolas, O.; Courtemanche-Asselin, P.; Brunette, S.; Bilimoria, D.; Bédard, J. Discovery of Thiophene-2-Carboxylic Acids as Potent Inhibitors of HCV NS5B Polymerase and HCV Subgenomic RNA Replication. Part 2: Tertiary Amides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2004**, 14 (3), 797–800.
9. Cheng, P. L., Fournari, P., & Tirouflet, J. (1963). recherches en serie heterocyclique. 7. synthese de chromanones et o-hydroxychalcones substituees sur les differents cycles. *Bulletin de la Societe Chimique de France*, (10), 2248.
10. Cheng, Y.; Peng, J.-H.; Li, Y.-J.; Shi, X.-Y.; Tang, M.-S.; Tan, T.-Y. n-Heterocyclic Carbene Catalyzed Reaction of Phthalaldehydes: Controllable Stereoselective Synthesis of Polyhydroxylated Spiro- and Fused Indenones Dictated by the Structure of NHC Catalysts. *The Journal of Organic Chemistry* **2011**, 76 (6), 1844–1851.
11. Cossy, J.; Belotti, D.; Maguer, A. Synthesis of Indatraline Using a Suzuki Cross-Coupling Reaction and a Chemoselective Hydrogenation: A Versatile Approach. *Synlett* **2003**, No. 10, 1515–1517.
12. Coyanis, E. M.; Panayides, J.-L.; Fernandes, M. A.; de Koning, C. B.; van Otterlo, W. A. L. Ring-Closing Metathesis for the Synthesis of Substituted Indenols, Indenones, Indanones and Indenes: Tandem RCM-Dehydrogenative Oxidation and RCM-Formal Redox Isomerization. *Journal of Organometallic Chemistry* **2006**, 691 (24-25), 5222–5239.
13. Cui, D.-M.; Zhang, C.; Kawamura, M.; Shimada, S. Synthesis of 1-Indanones by Intramolecular Friedel–Crafts Reaction of 3-Arylpropionic Acids Catalyzed by TB(OTf)₃. *Tetrahedron Letters* **2004**, 45 (8), 1741–1745.
14. da Silva Barbosa, J.; da Silva, G. V.; Constantino, M. G. One-Step Synthesis of Indanones through NBCL₅-Induced Friedel–Crafts Reaction. *Tetrahedron Letters* **2015**, 56 (32), 4649–4652.
15. Editorial, S. (2015). Índice de autor para 2013. *Actas de la Academia Rusa de Ciencias. Serie Geográfica*, (6), 141-144.
16. El-Gohary, N. S. Arylidene Derivatives as Synthons in Heterocyclic Synthesis. *OALib* **2014**, 01 (02), 1–47.
17. Faiz, S.; Yousaf, M.; Zahoor, A. F.; Naqvi, S. A.; Irfan, A.; Zaman, G. Synthetic Strategies toward the Synthesis of Polyphenolic Natural Products: Pauciflorol F and Isopauciflorol F: A Review. *Synthetic Communications* **2017**, 47 (12), 1121–1135.

18. Fillion, E.; Fishlock, D.; Wilsily, A.; Goll, J. M. Meldrum's Acids as Acylating Agents in the Catalytic Intramolecular Friedel–Crafts Reaction. *The Journal of Organic Chemistry* **2005**, 70 (4), 1316–1327.
19. Finkielstein, L. M.; Castro, E. F.; Fabián, L. E.; Moltrasio, G. Y.; Campos, R. H.; Cavallaro, L. V.; Moglioni, A. G. New 1-Indanone Thiosemicarbazone Derivatives Active against BVDV. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2008**, 43 (8), 1767–1773.
20. Gaonkar, S. L.; Vignesh, U. N. Synthesis and Pharmacological Properties of Chalcones: A Review. *Research on Chemical Intermediates* **2017**, 43 (11), 6043–6077.
21. Gezegen, H. Alternate Method for the Dimerization of 2-Benzylidene Inden-1-One Derivatives: Synthesis of 1,3-Diaryl-1,3,3a,8a-Tetrahydro-8h-Spiro[Cyclopenta[a]Indene-2,2'-Indene]-1',8(3'h)-Diones. *Cumhuriyet Science Journal* **2017**, 38 (3), 594–601.
22. Gezegen, H.; Tutar, U.; Hepokur, C.; Tüzün, G.; Atioğlu, Z.; Akkurt, M. Michael/Michael Addition Cascade of 2-Benzylidene-1-Indanones with Chalcones: Synthesis and Biological Evaluations of Novel Polycyclic Compounds. *ChemistrySelect* **2021**, 6 (36), 9625–9631.
23. Gilmore, R. C. Cyclization of Aryl-Aliphatic Esters with Phosphorus Pentoxide in Phosphoric Acid. *Journal of the American Chemical Society* **1951**, 73 (12), 5879–5880.
24. Givaudan SA 1214 Vernier (CH), **2022**. indanes and indanones and their use in perfumery.
25. Glisoni, R. J.; Cuestas, M. L.; Mathet, V. L.; Oubiña, J. R.; Moglioni, A. G.; Sosnik, A. Antiviral Activity against the Hepatitis C Virus (HCV) of 1-Indanone Thiosemicarbazones and Their Inclusion Complexes with Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **2012**, 47 (3), 596–603.
26. González, M. L.; Sánchez-Vergara, M. E.; Álvarez-Bada, J. R.; Chávez-Uribe, M. I.; Toscano, R. A.; Álvarez-Toledano, C. Synthesis and Optical Properties of Iron(III) Complexes of 2-Benzylidene-1-Indanone Derivative Thin Films. *J. Mater. Chem. C* **2014**, 2 (28), 5607–5614.
27. GUTHRIE, J. L.; RABJOHN, N. O. R. M. A. N. Some Reactions Effected by Means of Bromomagnesium t-Alkoxides¹. *The Journal of Organic Chemistry* **1957**, 22 (2), 176–179.
28. Higa, T.; Krubsack, A. J. Oxidations by Thionyl Chloride. 8. A Convenient Synthesis of Benzo[b]Thiophenes from Carboxylic Acids and Ketones. *The Journal of Organic Chemistry* **1976**, 41 (21), 3399–3403.
29. Hoshimoto, Y.; Hayashi, Y.; Suzuki, H.; Ohashi, M.; Ogoshi, S. Synthesis of Five- and Six-Membered Benzocyclic Ketones through Intramolecular Alkene Hydroacylation Catalyzed by Nickel(0)/n-Heterocyclic Carbenes. *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, 51 (43), 10812–10815.
30. Huang, L.; Miao, H.; Sun, Y.; Meng, F.; Li, X. Discovery of Indanone Derivatives as Multi-Target-Directed Ligands against Alzheimer's Disease. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, 87, 429–439.
31. Huang, Y.-S.; Liu, J.-Q.; Zhang, L.-J.; Lu, H.-L. Synthesis of 1-Indanones from Benzoic Acids. *Industrial & Engineering Chemistry Research* **2012**, 51 (3), 1105–1109.
32. Ito, F.; Kakiuchi, T.; Sakano, T.; Nagamura, T. Fluorescence Properties of Pyrene Derivative Aggregates Formed in Polymer Matrix Depending on Concentration. *Physical Chemistry Chemical Physics* **2010**, 12 (36), 10923.
33. Jadhav, G. V., & Kulkarni, V. G. (1951). borax as a new condensing agent for the preparation of chalkones. *Current Science*, 20(2), 42-43.

34. Jayapal, M. R., Sreenivasa Prasad, K., & Sreedhar, N. Y. (2010). Synthesis and characterization of 2, 4-dihydroxy substituted chalcones using aldol condensation by SOCl₂/EtOH. *J Chem Pharm Res*, 2, 127-132.
35. Kabdulov, M. A.; Amsharov, K. Y.; Jansen, M. A Step toward Direct Fullerene Synthesis: C₆₀ Fullerene Precursors with Fluorine in Key Positions. *Tetrahedron* **2010**, 66 (45), 8587–8593.
36. Lawrence, N. J.; Armitage, E. S.; Greedy, B.; Cook, D.; Ducki, S.; McGown, A. T. The Synthesis of Indanones Related to Combretastatin A-4 via Microwave-Assisted Nazarov Cyclization of Chalcones. *Tetrahedron Letters* **2006**, 47 (10), 1637–1640.
37. Lozano, M.; Sánchez, M. E.; Álvarez, J. R.; Chávez, M. I.; Toscano, R. A.; Álvarez, C. J. *Mater. Chem. C* **2014**, 2, 5607-5614.
38. Lozano-Gonzalez, M.; Ramírez-Apan, M. T.; Nieto-Camacho, A.; Toscano, R. A.; Sanchez-Sandoval, A. L.; Alvarez-Toledano, C. Anticarcinogenic and Metal Chelation Properties of Novel Hydroxybenzylidene-1-Indanone Derivatives in the U-251 Glioblastoma Cell Line. *New Journal of Chemistry* **2018**, 42 (5), 3878–3884.
39. Lozano-González, M.; Sánchez-Vergara, M. E.; Alvarado-Beltrán, I.; Leyva-Esqueda, M.; Rivera, M.; Álvarez-Toledano, C. Synthesis and Evaluation of the Semiconductor Behavior in Vanadium Indanone Derivatives Thin Films. *Advances in Materials Physics and Chemistry* **2017**, 07 (02), 70–83.
40. Martínez, A.; Fernández, M.; Estévez, J. C.; Estévez, R. J.; Castedo, L. New '2-Phenylnaphthalene'-Mediated Synthesis of Benzo[b]Naphtho[2,3-d]Furan-6,11-Diones and 6-Oxa-Benzo[a]Anthracene-5,7,12-Triones: First Total Synthesis of 6-Oxa-Benzo[a]Anthracen-5-Ones. *Tetrahedron* **2005**, 61 (5), 1353–1362.
41. Mayer, F.; Müller, P. Über Eine Synthese Von α -Indanonen. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)* **1927**, 60 (10), 2278–2283.
42. Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. A New Stereospecific Cross-Coupling by the Palladium-Catalyzed Reaction of 1-Alkenylboranes with 1-Alkenyl or 1-Alkynyl Halides. *Tetrahedron Letters* **1979**, 20 (36), 3437–3440.
43. Monzón González, César Raúl, sustentante Síntesis y aplicaciones de hidroxibencilidenindanonas coordinadas a boro / **2017**.
44. Monzón-González, C. R.; Corona-Sánchez, R.; Vallejo Narváez, W. E.; Rocha-Rinza, T.; Sánchez-Vergara, M. E.; Toscano, R. A.; Álvarez-Toledano, C. Synthesis and Photophysical Properties of Conformationally Restricted Difluoroboron β -Diketonate Complexes of 1-Indanone Derivatives. *Tetrahedron* **2020**, 76 (38), 131457.
45. Monzón-González, C. R.; Sánchez-Vergara, M. E.; Vallejo Narváez, W. E.; Rocha-Rinza, T.; Hernández, M.; Gómez, E.; Jiménez-Sandoval, O.; Álvarez-Toledano, C. Synthesis and Characterization of Organotin(IV) Semiconductors and Their Applications in Optoelectronics. *Journal of Physics and Chemistry of Solids* **2021**, 150, 109840.
46. Mwakaboko, A. S.; Zwanenburg, B. Strigolactone Analogs Derived from Ketones Using a Working Model for Germination Stimulants as a Blueprint. *Plant and Cell Physiology* **2011**, 52 (4), 699–715.
47. Nagle, D. G.; Zhou, Y.-D.; Park, P. U.; Paul, V. J.; Rajbhandari, I.; Duncan, C. J.; Pasco, D. S. A New Indanone from the Marine Cyanobacterium *Lyngbya majuscula* That Inhibits Hypoxia-

- Induced Activation of the VEGF Promoter in HEP3B Cells. *Journal of Natural Products* **2000**, 63 (10), 1431–1433.
48. Nakamura, S.; Sugimoto, H.; Ohwada, T. Superacid-Catalyzed Intramolecular Cyclization Reaction of Arylcyanopropionate: Geminal Substitution Effect on Superelectrophilicity. *The Journal of Organic Chemistry* **2008**, 73 (11), 4219–4224.
 49. Nassar-Hardy, L.; Fabre, S.; Amer, A. M.; Fouquet, E.; Felpin, F.-X. Synthesis of Indanones by Sequential Heck-Reduction–Cyclization–Alkylation (HRCA) Reactions. *Tetrahedron Letters* **2012**, 53 (3), 338–341.
 50. Negishi, E.; Zhang, Y.; Shimoyama, I.; Wu, G. Carbonylative Cyclization via Intramolecular Trapping of Acylmetal Derivatives by Carbon Nucleophiles Catalyzed by Late Transition Metals. *Journal of the American Chemical Society* **1989**, 111 (20), 8018–8020.
 51. Nel, M. S.; Petzer, A.; Petzer, J. P.; Legoabe, L. J. 2-Benzylidene-1-Indanone Derivatives as Inhibitors of Monoamine Oxidase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2016**, 26 (19), 4599–4605.
 52. Petriguet, J.; Roisnel, T.; Grée, R. Application of the Intramolecular Isomerisation–Aldolisation from Allylic Alcohols and Allylic Silyl Ethers to the Synthesis of Indanones and Indenones. *Chemistry - A European Journal* **2007**, 13 (26), 7374–7384.
 53. Prakash, G. K.; Paknia, F.; Vaghoo, H.; Rasul, G.; Mathew, T.; Olah, G. A. Preparation of Trifluoromethylated Dihydrocoumarins, Indanones, and Arylpropanoic Acids by Tandem Superacidic Activation of 2-(Trifluoromethyl)Acrylic Acid with Arenes. *The Journal of Organic Chemistry* **2010**, 75 (7), 2219–2226.
 54. Price, C. C.; Lewis, F. M. A-Hydrindone. *Journal of the American Chemical Society* **1939**, 61 (9), 2553–2554.
 55. Rampa, A.; Mancini, F.; De Simone, A.; Falchi, F.; Belluti, F.; Di Martino, R. M.; Gobbi, S.; Andrisano, V.; Tarozzi, A.; Bartolini, M.; Cavalli, A.; Bisi, A. From Ache to BACE1 Inhibitors: The Role of the Amine on the Indanone Scaffold. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2015**, 25 (14), 2804–2808.
 56. Rinehart, Jr., K.; Gustafson, D. Notes- α -Indanone from β -Propiolactone. *The Journal of Organic Chemistry* **1960**, 25 (10), 1836–1836.
 57. Sağlık, B. N.; Iğın, S.; Özkay, Y. Synthesis of New Donepezil Analogues and Investigation of Their Effects on Cholinesterase Enzymes. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2016**, 124, 1026–1040.
 58. Sánchez Vergara, M. E.; Monzón-González, C. R.; Gómez Gómez, M.; Salcedo, R.; Corona-Sánchez, R.; Toscano, R. A.; Álvarez Toledano, C. Indanone-Based Copper(Ii) Molecular Materials as Potential Semiconductors for Optoelectronic Devices. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2022**, 2022 (16).
 59. Sánchez-Larios, E.; Holmes, J. M.; Daschner, C. L.; Gravel, M. NHC-Catalyzed Spiro Bis-Indane Formation via Domino Stetter–Aldol–Michael and Stetter–Aldol–Aldol Reactions. *Organic Letters* **2010**, 12 (24), 5772–5775.
 60. Seltzer, B. Donepezil: A Review. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* **2005**, 1 (3), 527–536.
 61. Shajari, N.; Ramazani, A. Synthesis of Heterocyclic Pentavalent Phosphorus Compounds from Phosphite Derivatives and Indane-1,2,3-Trione. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* **2010**, 185 (9), 1850–1857.

62. Shih, H.; Deng, L.; Carrera, C. J.; Adachi, S.; Cottam, H. B.; Carson, D. A. Rational Design, Synthesis and Structure–Activity Relationships of Antitumor (E)-2-Benzylidene-1-Tetralones and (E)-2-BENZYLIDENE-1-INDANONES. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2000**, 10 (5), 487–490.
63. Shintani, R.; Yashio, K.; Nakamura, T.; Okamoto, K.; Shimada, T.; Hayashi, T. Rhodium-Catalyzed Asymmetric Synthesis of Indanones: Development of a New “Axially Chiral” Bisphosphine Ligand. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, 128 (9), 2772–2773.
64. Shoppee, C. W.; Lack, R. E. Intramolecular Electrocyclic Reactions. Part I. Structure of ‘Bromohydroxyphorone’: 3-Bromo-5-Hydroxy-4,4,5,5-Tetramethylcyclopent-2-Enone. *J. Chem. Soc. C* **1969**, No. 10, 1346–1349.
65. Singh, A.; Fatima, K.; Srivastava, A.; Khwaja, S.; Priya, D.; Singh, A.; Mahajan, G.; Alam, S.; Saxena, A. K.; Mondhe, D. M.; Luqman, S.; Chanda, D.; Khan, F.; Negi, A. S. Anticancer Activity of Gallic Acid Template-Based Benzylidene Indanone Derivative as Microtubule Destabilizer. *Chemical Biology & Drug Design* **2016**, 88 (5), 625–634.
66. Štefane, B.; Grošelj, U.; Svete, J.; Požgan, F. Asymmetric Bio- and Chemoreduction of 2-Benzylidenecyclopentanone Derivatives. *Acta Chimica Slovenica* **2017**, 727–736.
67. Sun, X.; Admane, P.; Starosolski, Z. A.; L Eriksen, J.; V. Annapragada, A.; Tanifum, E. Structure-Guided Design, Synthesis, and Evaluation of 1-Indanone and 1,3-Indandione Derivatives as Ligands for Misfolded α -Synuclein Aggregates. **2021**.
68. Tatsuta, H. Asymmetrische Synthese. II. Asymmetrische Synthese Von Oxy-Flavanon Aus Oxy-Chalkon. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1941**, 16 (9), 327–329.
69. Turek, M., Szczęśna, D., Koprowski, M., & Bałczewski, P. Synthesis of 1-indanones with a broad range of biological activity. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 13, **2017**, 451–494.
70. Van Greunen, D. G.; Cordier, W.; Nell, M.; van der Westhuyzen, C.; Steenkamp, V.; Panayides, J.-L.; Riley, D. L. Targeting Alzheimer's Disease by Investigating Previously Unexplored Chemical Space Surrounding the Cholinesterase Inhibitor Donepezil. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2017**, 127, 671–690.
71. Villa, V. Efecto Del Brócoli Y Sulforafano En Dieta De Tilapia (*Oreochromis niloticus*) Sobre El Estrés Oxidativo Provocado Por Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos. (thesis). programa de posgrado en ciencias con orientación en biotecnología marina, Ensenada, Baja California. (**2009**).
72. Vulupala, H. R.; Sajja, Y.; Bagul, P. K.; Bandla, R.; Nagarapu, L.; Benerjee, S. K. Potent ACE Inhibitors from 5-Hydroxy Indanone Derivatives. *Bioorganic Chemistry* **2018**, 77, 660–665.
73. Wessig, P.; Glombitza, C.; Müller, G.; Teubner, J. Photochemical Preparation of Highly Functionalized 1-Indanones. *The Journal of Organic Chemistry* **2004**, 69 (22), 7582–7591.
74. Wu, C.; Nakamura, H.; Murai, A.; Inouye, S. Chemical Studies on the Chiral Indanone Derivatives as the Inhibitor of Renilla Luciferase. *Tetrahedron* **2001**, 57 (47), 9575–9583.
75. Y., W., C., Z., H., W., & X., Y. (2015, September 16). Synthetic method of 5-chloro-1-indanone.
76. YAMATO, T.; HIDESHIMA, C.; PRAKASH, G. K.; OLAH, G. A. Cheminform Abstract: Organic Reactions Catalyzed by Solid Superacids. Part 5. Perfluorinated Sulfonic Acid Resin (Nafion-H) Catalyzed Intramolecular Friedel-Crafts Acylation. *ChemInform* **2010**, 22 (43).

77. Yang, Y.; Wang, X.; Ye, X.; Wang, B.; Bao, X.; Wang, H. Advances of α -Activated Cyclic Isothiocyanate for the Enantioselective Construction of Spirocycles. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2021**, *19* (21), 4610–4621.
78. Yu, H.; Kim, I. J.; Folk, J. E.; Tian, X.; Rothman, R. B.; Baumann, M. H.; Dersch, C. M.; Flippen-Anderson, J. L.; Parrish, D.; Jacobson, A. E.; Rice, K. C. Synthesis and Pharmacological Evaluation of 3-(3,4-Dichlorophenyl)-1-Indanamine Derivatives as Nonselective Ligands for Biogenic Amine Transporters. *Journal of Medicinal Chemistry* **2004**, *47* (10), 2624–2634.
79. Zabadal, M.; Pelliccioli, A. P.; Klán, P.; Wirz, J. 2,5-Dimethylphenacyl Esters: a Photoremovable Protecting Group for Carboxylic Acids. *The Journal of Physical Chemistry A* **2001**, *105* (45), 10329–10333.
80. Zatsikha, Y. V.; Blesener, T. S.; King, A. J.; Healy, A. T.; Goff, P. C.; Didukh, N. O.; Blank, D. A.; Kovtun, Y. P.; Nemykin, V. N. Fully Conjugated Pyrene–Bodipy and Pyrene–Bodipy–Ferrocene Dyads and Triads: Synthesis, Characterization, and Selective Noncovalent Interactions with Nanocarbon Materials. *The Journal of Physical Chemistry B* **2020**, *125* (1), 360–371.
81. Zhang, L.; Yang, C.; Guo, X.; Mo, F. Research Progress of Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reaction Mechanism. *Chinese Journal of Organic Chemistry* **2021**, *41* (9), 3492.
82. Zhao, X.; Wu, Q.; Zhang, S.; Wei, H.; Wang, R.; Wang, C. Synthesis, Processability and Photoluminescence of Pyrene-Containing Polyimides. *Journal of Materials Research and Technology* **2020**, *9* (6), 14599–14608.