

SÍNTESIS DE UN NUEVO DERIVADO INDÓLICO Y DETERMINACIÓN DE LOS ÍNDICES DE REACTIVIDAD FUKUI

Angelina Hormaza¹, Nancy Montes², Oscar Felipe Arbelaez³

¹ Angelina Hormaza, Ph.D en Ciencias Naturales, Profesor Asociado Universidad Nacional de Colombia - Sede Medellín, ¹ Grupo de Investigación en Síntesis, Reactividad y Transformación de Compuestos Orgánicos, SIRYTCOR, Calle 59A No 63-20, E-mail: ahormaza@unal.edu.co.

² Nancy Montes Valencia, MSc. en Ciencias – Químicas, E-mail: nmontes@unal.edu.co

³ Oscar Felipe Arbeláez, MSc. en Ciencias – Químicas, E-mail: ofarbela@unal.edu.co

RESUMEN

Un nuevo derivado indólico se obtuvo de forma inesperada a partir del indol-3-carboxaldehído y la *p*-cloroacetofenona, para su formación se sugiere un mecanismo en tres etapas, condensación de Claisen-Schmidt, reacción de electrociclación y finalmente un rearrreglo sigmatrópico. Valores teóricos de los índices locales de reactividad Fukui y distancias de enlace de los átomos involucrados en este último paso soportan el mecanismo propuesto. La elucidación estructural de este compuesto fue alcanzada por medio de técnicas espectroscópicas convencionales como la resonancia magnética nuclear (¹H- y ¹³C-RMN) y cromatografía de gases acoplada a masas. Los cálculos teóricos se realizaron al nivel de teoría B3LYP/6-31G(d) con el Programa Gaussian 03. El indol y sus derivados representan una importante familia de compuestos heterocíclicos debido a su amplio rango de actividad biológica, lo que ha motivado el desarrollo de distintas estrategias para su síntesis y posterior aplicación en medicina e investigación de nuevos productos farmacéuticos.

Palabras clave: derivado indólico, condensación de Claisen-Schmidt, elucidación estructural

Recibido 30 de Marzo de 2010. Aceptado 25 de Junio de 2010

Received: March 30, 2010 Accepted: June 25, 2010

SYNTHESIS OF A NEW INDOLIC DERIVATIVE AND DETERMINATION OF REACTIVITY FUKUI INDEXES

ABSTRACT

A new indolic derivative was unexpectedly obtained from indole-3-carboxaldehyde and p-chloroacetophenone, to its formation a three steps mechanism is suggested, Claisen-Schmidt condensation electrocyclic reaction and finally a sigmatropic rearrangement. Theoretical values of local reactivity Fukui indexes and bond distances of the atoms involved in this last step support the proposed mechanism. The structural elucidation of this compound was achieved by conventional spectroscopic techniques as nuclear magnetic resonance (¹H- and ¹³C-NMR,) and gas chromatography coupled to mass. Theoretical calculations were carried out at the B3LYP/6-31G(d) level of theory with Gaussian 03 Program. Indole and its derivatives represent an important family of heterocyclic compounds due to their wide range of biological activity, which has motivated the development of different strategies for their synthesis and subsequent application in medicine and research of new pharmaceutical products.

Keywords: Indolic derivative, Claisen-Schmidt condensation, spectroscopic characterization.

1. INTRODUCCIÓN

Los sistemas que contienen al anillo indólico son componentes estructurales fundamentales presentes en un gran número de productos naturales y sintéticos con amplio e interesante rango de actividad biológica [1,2].

Varios estudios reportan que la familia del indol incluye una gran cantidad de compuestos utilizados en medicina profiláctica o preventiva, diagnóstica y como agentes potencialmente terapéuticos [3-5].

Ejemplos importantes de algunos indoles naturales son la triptamina y la serotonina, los cuales están involucrados en el funcionamiento del sistema nervioso central en mamíferos [6]. Entre algunas de las valiosas propiedades encontradas para estos compuestos y sus derivados cabe destacar su actividad antiinflamatoria, analgésica [7], antitumoral [8], antibiótica, antihistamínica y anticonvulsiva [9]. Además, se ha confirmado que poseen un amplio espectro de actividad antiparasitaria, como el indol alcaloide apicidina que ha mostrado una potente actividad antimalárica [10].

En definitiva, su notable actividad biológica explica la continua demanda de nuevos procedimientos sintéticos para la obtención de derivados del indol e indoles condensados con diferentes heterociclos [11,12], en los cuales se han implementado metodologías eficientes y versátiles para su obtención y se ha estudiado la reactividad y posible acción biológica de éste tipo de sustancias [13,14].

En concordancia con lo anteriormente expuesto y continuando con la línea de investigación de compuestos heterocíclicos biológicamente activos [15-17], en este artículo se reporta la obtención y caracterización de un nuevo derivado del anillo indólico con potencial actividad biológica.

Por otro lado, un análisis computacional fue realizado en el centro de reacción del compuesto carbonílico α , β -insaturado **3c**, para brindar un soporte al mecanismo de reacción propuesto. Específicamente se determinaron los índices locales de reactividad Fukui, parámetros de gran relevancia que correlacionan la posición en una molécula con su reactividad y por tanto, determinan los sitios con mayor nucleofilicidad y electrofilicidad, permitiendo elucidar los sitios más reactivos de las

moléculas [18].

Por su parte, la longitud de enlace constituye otro factor importante en la elucidación de las rutas mecanísticas. Cuando dos átomos sin carga se aproximan uno a otro, existe una distancia o separación óptima que es igual a la suma de los radios de Van der Waals de los núcleos interactuantes, dicha distancia se denomina longitud de enlace y tiene asociado un punto de energía mínima [19]. Esta propiedad geométrica fue determinada a los átomos que intervienen en el centro de reacción de la estructura **3c** y de su correspondiente estado de transición para respaldar el proceso de electrociclación que originó el derivado indólico **5**.

DETALLES COMPUTACIONALES

Los cálculos computacionales se realizaron al nivel de teoría semiempírica AM1 utilizando el paquete computacional Spartan-Pro para el análisis conformacional de reactivos, el estado de transición y el producto. Para sus posteriores optimizaciones se empleó el programa Gaussian 03 [20], al nivel de teoría B3LYP/6-31G(d). Para el cálculo de los índices locales de reactividad Fukui, se implementó el software diseñado por el Doctor Eduardo Chamorro Jiménez, integrante del Grupo de Físicoquímica Molecular de la Universidad Andrés Bello, Santiago de Chile.

2. CONTENIDO

2.1 Sección experimental

2.1.1 General

El nuevo producto obtenido **5** fue separado por medio de cromatografía de capa preparativa con cromatoplasmas de sílica gel marca Merck 60F-254 con 1 mm de espesor. El punto de fusión se determinó en un fusiómetro electrónico modelo IA9100 y no fue corregido.

Los espectros de resonancia magnética nuclear ^1H -y ^{13}C -RMN fueron tomados en un espectrofotómetro BRUKER AVANCE 400 MHz en el Laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear de la Universidad Nacional de Colombia - Sede Bogotá, empleando como solvente dimetilsulfóxido hexadeuterado ($\text{DMSO-}d_6$) y utilizando como patrón de referencia tetrametilsilano (TMS). Los espectros de masas fueron tomados en un cromatógrafo de gases acoplado a masas Agilent 6890, en el

Laboratorio de Análisis Instrumental de la Universidad Nacional de Colombia – Sede Medellín.

2.1.2 Etapa de síntesis

El producto indólico **5** fue obtenido a partir del indol-3-carboxaldehído **1** (102 mg, 0.703 mmol) y *p*-cloroacetofenona **2c** (99 mg, 0.64 mmol), los cuales fueron disueltos en 40 mL de etanol en un balón de reacción, al cual se adicionó de forma lenta 1.5 mL de una solución 1.5 N de NaOH y finalmente la mezcla se sometió a reflujo a una temperatura entre 70-75°C con agitación constante durante 14 horas. El progreso de la reacción se controló mediante cromatografía de capa fina (CCF) bajo luz ultravioleta (UV) proporcionada por una lámpara Entela UVGL-58.

La purificación del compuesto se llevó a cabo inicialmente por medio de recristalización con metanol y posteriormente a través de cromatografía de columna usando sílica gel como fase estacionaria y como eluyente una mezcla tolueno: acetato de etilo (1:1). Los solventes fueron rotaevaporados obteniendo como producto final 24 mg de **5** (12% de rendimiento) como un sólido de color naranja, cuyo punto de fusión fue de 190 °C. A diferencia de trabajos previos en el grupo [15-17], el rendimiento relativamente bajo obtenido en la presente investigación se atribuye a la alta estabilidad del aldehído indólico y a su baja solubilidad en los solventes orgánicos comúnmente utilizados.

2.2 Resultados y discusión

2.2.1 Mecanismo propuesto

Los compuestos carbonílicos α,β -insaturados **3a-b**, Figura 1, fueron obtenidos por medio de la reacción de condensación de Claisen-Schmidt entre acetofenonas *p*-sustituidas **2a-b** y el indol-3-carboxaldehído **1**, la elucidación estructural de estas moléculas, (**3a-b**) se ajustó perfectamente a los resultados esperados [21], sin embargo para el compuesto **3c** se obtuvieron señales que no correspondían a la esperada chalcona indólica **3c**, señalando la ocurrencia de una reacción o reacciones adicionales en el proceso. Apoyados en las distintas mediciones espectrales se concluye la formación inesperada de la molécula **5**, la cual no se ha reportado en la literatura y constituye el objeto de discusión del presente artículo.

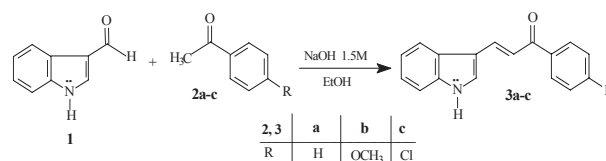


Figura 1. Reacción de condensación de Claisen-Schmidt para la obtención de las chalconas indólicas **3a-c**

La síntesis del compuesto **5** con núcleo indólico, se realizó mediante la reacción de condensación mencionada en el apartado anterior entre el indol-3-carboxaldehído **1** y la *p*-cloroacetofenona **2c**, para obtener inicialmente la esperada chalcona indólica **3c**.

El mecanismo propuesto que conduce a la molécula espectroscópicamente caracterizada **5**, consta de dos etapas adicionales; en la primera se sugiere una electrociclación [2+2] de la molécula **3c** dando lugar al intermedio **4**, el cual posteriormente a través de una migración sigmatrópica de hidrógeno [1,3-H] genera el producto final **5**, un derivado del indol, en el cual cabe resaltar que se restablece la aromaticidad del anillo indólico y por tanto sus propiedades intrínsecas de reactividad y actividad biológica. Las etapas descritas para esta ruta mecanística se esquematizan en la figura 2.

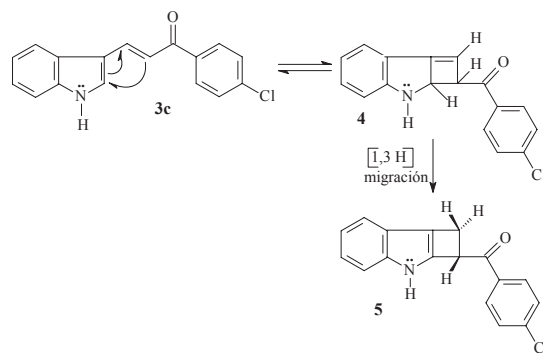


Figura 2. Mecanismo sugerido para la formación del derivado indólico **5**

2.2.2 Caracterización espectroscópica

• Análisis del espectro de ¹H-RMN

En el espectro ¹H-RMN del compuesto **5**, Figura 3, tomado en dimetilsulfóxido hexadeuterado (DMSO-d₆) se observan las siguientes señales; entre $\delta = 3.80 - 5.30$ ppm se aprecian tres multipletes correspondientes a la región alifática del ciclo buteno (CH₂-CH), entre $\delta = 7.50 - 8.20$ ppm se

registrar las señales de los protones aromáticos de los anillos indólico y arílico y la señal para el protón NH aparece como un singlete a $\delta = 8.88$ ppm identificando al anillo indólico.

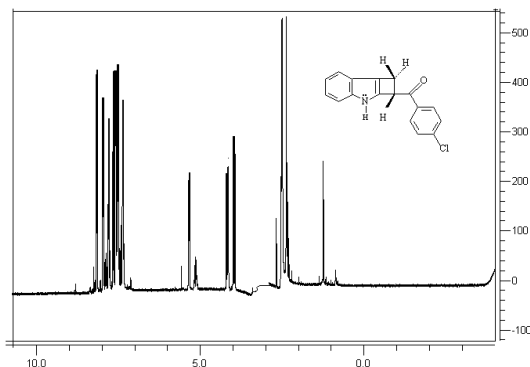


Figura 3. Espectro de ^1H -RMN del compuesto indólico **5**

La expansión de la región alifática del producto **5** muestra tres multipletes, Figura 4, que se atribuyen a los protones metilénicos (10CH_2) y al protón metínico 11CH .

La primera señal a $\delta = 3.97$ ppm aparece como un doble doblete con una constante de acoplamiento $J_{gem} = 4.0$ Hz y $J_{vec ax} = J_{ax} = 18$ Hz y es asignada para el protón Ha. La segunda señal a $\delta = 4.17$ ppm corresponde al protón H11 y se registra como un doble doblete con constantes de acoplamiento $J_{vec xa} = J_{xa} = 18.2$ Hz y $J_{vec xb} = J_{xb} = 9.2$ Hz. A un desplazamiento de $\delta = 5.34$ ppm se encuentra la señal para el protón Hb, también como un doble doblete con constantes de acoplamiento $J_{gem} = 4.0$ Hz y $J_{vec bx} = J_{bx} = 9.2$ Hz.

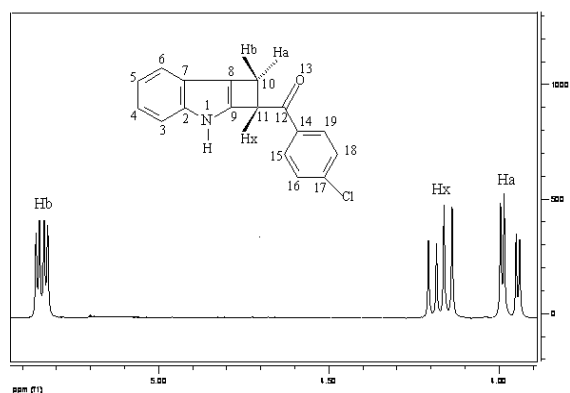


Figura 4. Expansión de la región alifática del espectro ^1H -RMN del compuesto **5**

La expansión de la región aromática se muestra en la Figura 5. A campo más alto, se observan tres señales, a $\delta = 7.36$ ppm un doblete para el protón H3, protegido por el efecto β del nitrógeno del núcleo indólico. A $\delta = 7.52$ ppm un triplete asignado al protón H5, ligeramente desplazado a campo más alto en comparación con el protón H4 debido a la menor influencia del nitrógeno del anillo indólico, a $\delta = 7.57$ ppm, los protones H16 y H18, los cuales son químicamente equivalentes y aparecen como multipletes levemente solapados. A campo ligeramente más bajo se registran cuatro señales, a $\delta = 7.67$ ppm un triplete correspondiente al protón H4, a $\delta = 7.79$ ppm un doblete perteneciente al H6 y finalmente los protones H15 y H19 del fragmento benzoilo aparecen como dobletes debido a su diferente ambiente químico, desplazados a campo más bajo debido al efecto de anisotropía del grupo carbonilo a $\delta = 7.96$ y $\delta = 8.17$ ppm, respectivamente.

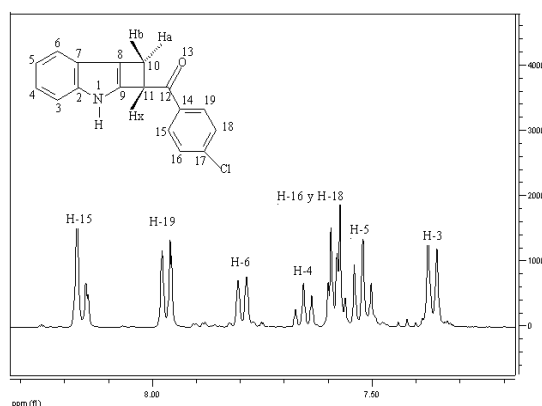


Figura 5. Expansión de la región aromática del espectro ^1H -RMN del compuesto **5**

• Análisis del espectro de ^{13}C

El espectro de ^{13}C -RMN fue tomado en dimetilsulfóxido hexadeuterado (DMSO-d_6) y muestra claramente señales de carbonos alifáticos y aromáticos. Entre las señales importantes se encuentra la que caracteriza al grupo carbonilo $\text{C}=\text{O}$, localizada a $\delta = 198$ ppm y que corresponde en este caso al carbono C12, a continuación se sugiere la ubicación de los seis carbonos cuaternarios y restantes señales registradas. El carbono halogenado C17 del anillo aromático en $\delta = 140$ ppm, a $\delta = 145$ ppm el C9, a $\delta = 138$ ppm el carbono C2, a $\delta = 137$ el carbono aromático C14 ppm, a $\delta = 135$ ppm el C7 y a $\delta = 133$ ppm el C8. Para los carbonos alifáticos se establece la siguiente ubicación, a $\delta = 68$ ppm el carbono

metínico (CH) C10 y a $\delta = 34$ ppm se ubica el carbono metilénico (CH₂) C11; Las señales restantes corresponden a los 8 carbonos aromáticos que se ubican en la región entre 124 y 131 ppm, en la Figura 6 se presenta el respectivo espectro.

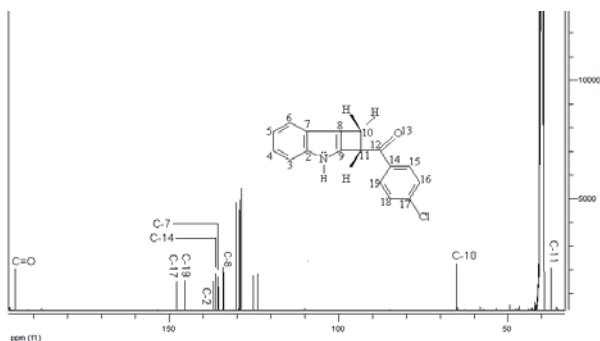


Figura 6. Espectro de ¹³C- RMN para el derivado indólico **5**

• Espectro de masas

El espectro de masas para este compuesto fue tomado utilizando un cromatógrafo de gases acoplado a masas. En el patrón de fragmentación aparecen cuatro picos; el del ión molecular con una relación a $m/z = 281$ correspondiente al peso molecular esperado y que corrobora la estructura del derivado indólico **5**, el pico debido a la pérdida del cloro a $m/z = 246$, el correspondiente a la ruptura α al carbonilo a $m/z = 170$ y el pico a $m/z = 115$ originado por la pérdida de la región alifática y el grupo carbonilo, Figura 7. El patrón de fragmentación planteado para este compuesto se presenta en la Figura 8.

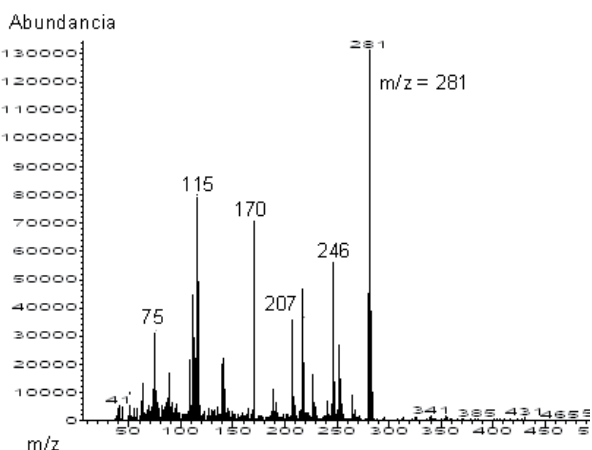


Figura 7. Espectro de masas para el producto **5**

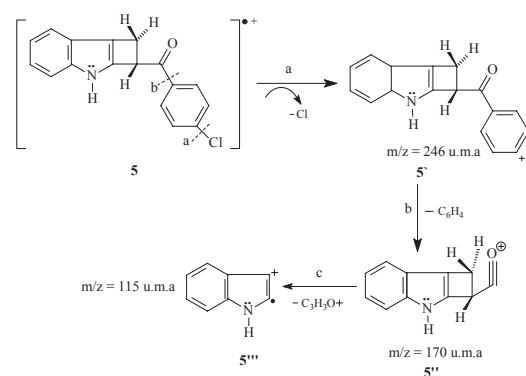


Figura 8. Patrón de fragmentación propuesto para el compuesto **5**

2.2.3 Cálculos computacionales

• Índices locales de reactividad Fukui

La función de Fukui $f(r)$ representa un cambio del potencial químico producido por una perturbación externa, mientras mayor sea este cambio, más reactivo será el sistema en el punto r , ya que se generará un gradiente de potencial químico que inducirá una mayor transferencia de carga, los sitios de mayor reactividad frente a una perturbación externa son aquellos que presentan un valor grande de $f(r)$ [22].

Yang y Mortier han proporcionado un método simple para calcular las funciones de Fukui condensadas alrededor de cada átomo [22], usando aproximaciones de diferencias finitas, de tal forma que la condensación sobre sitios específicos en la molécula produce los índices de Fukui, ecuaciones (1) y (2) :

$$f_x^- = [q_x(N) - q_x(N-1)] \quad (1)$$

$$f_x^+ = [q_x(N+1) - q_x(N)] \quad (2)$$

Donde q_x es la carga del átomo x en la molécula, N es el número de electrones, f_x^- es el índice de reactividad para átomos que realizan ataques electrofílicos y f_x^+ es el índice de reactividad para centros en los cuales ocurren adiciones nucleofílicas.

Con el propósito de buscar un soporte computacional al resultado experimental obtenido con la ciclación del producto **3c** hacia la formación del compuesto imprevisto **5**, se analizaron los índices locales de reactividad local Fukui sobre el

fragmento **C1-C4** en la chalcona indólica esperada **3c**, Figura 9, que está directamente implicado en el proceso de electrociclación que origina al intermedio **4**, cuya posterior migración sigmatrópica de hidrógeno [1,3-H] produce la estructura **5**.

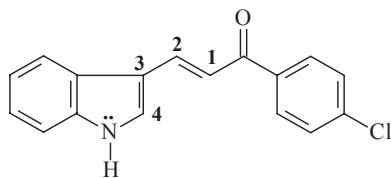


Figura 9. Fragmento **C1-C4** involucrado en la electrociclación de la chalcona indólica **3c**

En la Tabla 1, se puede observar que el índice de Fukui para adiciones electrofílicas en el átomo **C3**, tiene un valor de f_x^- (0.1845) el cual puede sugerir que un par electrónico se está deslocalizando en ese sentido para electrocyclarse. De modo similar, el centro donador **C4** tiene un índice de Fukui con un valor de f_x^- (0.1383), dicha carga negativa en éste átomo es un punto de apoyo para suponer que se favorezca un subsecuente proceso de electrociclación para la molécula **3c**, cuyo posterior rearrreglo sigmatrópico permite que se recupere la aromaticidad del anillo pirrólico para generar el derivado indólico **5**.

Tabla 1. Índices de Fukui donadores (f_x^-) y aceptores (f_x^+) en la molécula **3c** al nivel de teoría B3LYP/6-31G(d)

Molécula	C1/ f_x^-	C2/ f_x^+	C3/ f_x^-	C4/ f_x^-
3c	0.1910	0.2034	0.1845	0.1383

Además, se aprecia que el índice de Fukui para ataques electrofílicos con mayor valor corresponde al **C1** (f_x^-) (0.1910) y el menor índice de Fukui de los centros aceptores es el del carbono extremo **C4** (f_x^-) (0.1383), permitiendo sugerir un posible flujo de electrones entre estos carbonos.

• Distancia de enlace

El análisis de ésta variable fue realizado al derivado indólico **3c** y al estado de transición esperado de acuerdo al mecanismo sugerido, en el fragmento **C1-C4**, que está directamente involucrado en el proceso de electrociclación hacia la formación de la estructura **5**, Figura 10.

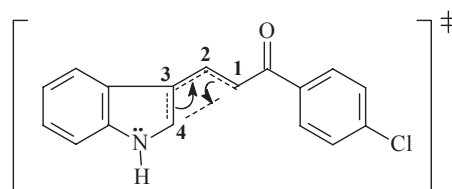


Figura 10. Estado de transición sugerido para el compuesto **3c**

Tabla 2. Distancias de enlace, para la chalcona **3c** y su estado de transición **3TS**, calculados al nivel de teoría B3LYP/6-31G(d)

Molécula	C1-C2	C2-C3	C3-C4	C4-C1
3c	1.354	1.440	1.380	3.135
3TS	1.464	1.376	1.458	1.976

En la Tabla 2, se registran las distancias atómicas, para el fragmento correspondiente a los carbonos **C1-C4**. Al comparar el enlace entre **C1-C2** y **C3-C4** en la chalcona indólica **3c** se tiene el valor esperado para un doble enlace (1.35 y 1.38 Å, respectivamente), cuyos valores aumentan a 1.46 Å en el estado de transición, señalando su elongación hacia un enlace sencillo. La distancia de enlace entre **C2-C3** es de 1.40 Å en el estado fundamental del compuesto **3c**, en tanto que en el estado de transición esta distancia experimenta un acortamiento 1.37 Å, permitiendo inferir la formación de un enlace doble.

El valor que más respalda la electrociclación de **3c** es la distancia atómica registrada entre **C1-C4**, cuya longitud decrece de 3.13 Å (estado fundamental) a 1.96 Å en el estado de transición. Esta disminución significativa de distancia sugiere una notable aproximación de estos átomos extremos, apoyando el mecanismo de ciclación propuesto.

3. CONCLUSIONES

Se determinaron las condiciones de reacción adecuadas para la formación de un nuevo derivado indólico a partir de indol-3-carboxaldehído y la *p*-cloroacetofenona; su separación y purificación se alcanzó por medio de cromatografía preparativa y la elucidación estructural fue confirmada a través de la información espectral de resonancia magnética nuclear (^1H - y ^{13}C -RMN) y el peso molecular.

La obtención del derivado indólico **5**, se explica como resultado de la particular reactividad química e influencia del sustituyente cloro en el producto intermedio **4**. Para su generación se sugiere tras la formación de la chalcona esperada **3c**, un proceso de electrociclación [2+2], cuyo intermedio experimenta un rearrreglo sigmatrópico [1,3-H], que permite el restablecimiento de la aromaticidad en el anillo indólico.

Los valores de los índices locales de reactividad Fukui para adiciones electrofílicas (f_x^-) en los carbonos **C1** y **C4**, del derivado indólico **3c**, permiten inferir la posible ocurrencia de un proceso de electrociclación que conduce al producto obtenido **5**.

La longitud de enlace entre los átomos que participan directamente en la ciclación desde la chalcona indólica **3c** hasta el compuesto **5**, es el parámetro computacional que brinda mayor soporte a la tendencia descrita para esta molécula hacia un posterior proceso de electrociclación, dado el acortamiento observado entre sus carbonos extremos **C1** y **C4**.

Dada la naturaleza del compuesto sintetizado, que incluye en su estructura el anillo indólico y el sustituyente cloro, se sugiere evaluar la actividad biológica, en particular la actividad antifúngica o citotóxica.

4. AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan sus agradecimientos a la Dirección de Investigación de la Universidad Nacional de Colombia – Sede Medellín, DIME por el apoyo económico a través del proyecto código 20101007131, así como al Laboratorio de Fisicoquímica Orgánica, al Laboratorio de Análisis Instrumental - Sede Medellín y al Laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear de la Universidad Nacional de Colombia - Sede Bogotá.

5. REFERENCIAS

[1] Jorapur, Y., Jeong, J. y Chi, D. *Potassium Carbonate as a Base for the N-alkylation of Indole and Pyrrole in Ionic Liquid*, Tetrahedron Lett., **2006**, 47, 2435-2438.

[2] Yoko, K., Masao, T., Jun, Y., Tomoko, T., Seiji, H. y Junko, K. *Pharmaceutical and Pharmacological Evaluations of "Indometacin M Ointment" as a Pharmacy Preparation*, Jpn. J. Pharm. health Care. Sci., **2008**, 34, 174-180.

[3] Csomós, P., Fodor, L., Bernáth, G., Csámpai, A. y Sohár, P. *Synthesis of 4-Thiaharmalan Analogue 4-aryl-1,3-thiazino[5,6-b]indole Derivatives by Prevention Rearrangements to Position two of the Indole Moiety*, Tetrahedron., **2008**, 64, 8646-8651.

[4] Gul, W. y Hamann, M. T. *Indole Alkaloid Marine Natural Products: An Established Source of Cancer Drug Leads with Considerable Promise for the Control of Parasitic, Neurological and other Diseases*, Life Sci., **2005**, 78, 442 – 453.

[5] Hsu, J.C., Dev, A., Wing, A., Brew, C.T., Bjeldanes, L.F. y Firestone, G.L. *Indole-3-carbinol Mediated Cell Cycle Arrest of LNCaP Human Prostate Cancer Cells Requires the Induced Production of Activated p53 Tumor Suppressor Protein*, Biochem. Pharmacol., **2006**, 72, 1714-1723.

[6] Blaser, G., Sanserson, J.M., Batsanov, A.S. y Howard, J.A. *The Facile Synthesis of a Series of Tryptophan Derivatives*, Tetrahedron Lett., **2008**, 49, 2795-2798.

[7] Radwan, M., Ragab, E., Sabry, N. y El-shenawy, S. *Synthesis and Biological Evaluation of New 3-substituted Indole Derivatives as Potential Anti-inflammatory and Analgesic Agents*, Bioorg. Med. Chem., **2007**, 15, 3832-3841.

[8] Lindhagen, E., Rickardson, L., Elliott, G., Leoni, L., Nygren, P., Larsson, R. y Aleskog, A. *Pharmacological Profiling of Novel Non-COX-Inhibiting Indole-pyran Analogues of Etodolac Reveals High Solid Tumour Activity of SDX-308 in Vitro*, Invest new drugs., **2007**, 25, 297-303.

[9] Sinha, D., Tiwari, A., Singh, S., Shukla, G., Mishra, P., Chandra, H. y Mishra, A. *Synthesis, Characterization and Biological Activity of Schiff Base Analogues of Indole-3-carboxaldehyde*, Eur. J. Med. Chem., **2008**, 43, 160-165.

[10] Agarwal, A., Srivastava, K., Puri, S.K. y Chauhan, P.M. *Synthesis of Substituted Indole Derivatives as a New Class of Antimalarial Agents*, Bioorg. Med. Chem. Lett., **2005**, 15, 3133-3136.

- [11] Miyata, O., Takeda, N., Kimura, Y., Takemoto, Y., Tohna, N., Miyata, M. y Naito, T. *Efficient Synthesis of Indoles Using [3,3]-sigmatropic Rearrangement of N-trifluoroacetyl Enehydrazines*, *Tetrahedron.*, **2006**, 62, 3629-3647.
- [12] Kaspar, L.T. y Ackermann, L. *Three-component Indole Synthesis Using Ortho-dihaloarenes*, *Tetrahedron.*, **2005**, 61, 11311–11316.
- [13] Silveira, C., Mendes, S.R., Wolf, L. y Martins, G.M. *The Use of Anhydrous CeCl₃ as a Catalyst for The Synthesis of 3-sulphenyl Indoles*, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 2014-2016.
- [14] Barbero, N., San Martín, R. y Domínguez, E. *Divergent Synthesis of Isoindolo[1,2-a]indole through Copper-Catalysed C- and N-arylations*, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 2129-2131.
- [15] Vanegas, L.N. *Diseño de una Propuesta Sintética para la Obtención de Compuestos Pirrólicos y Estudio Cinético de su Termólisis [Tesis Pregrado]*. Medellín: Universidad Nacional, 2007.
- [16] Arbeláez, O. F. *Síntesis de Derivados Pirrólicos y Estudio Teórico del Efecto Hammett de Diferentes Sustituyentes [Tesis M.Sc.]*. Medellín: Universidad Nacional, 2008.
- [17] Hormaza, A. y Hinneschiedts, M. *Gekreuzt Conjugate Oligomer from Pyrrol-, Benzol - and Carbonyl building block*, *Tetrahedron.*, **2004**, 60, 229-233.
- [18] Fuentealba, P., Chamorro, E. y Cárdenas, C. *Further Exploration of the Fukui Function, Hardness and Other Reactivity Indices and Its Relationships Within the Kohn–Sham Scheme*, *Int. J. Quant. Chem.*, **2007**, 107, 37-45.
- [19] Carey, S. *Advanced Organic Chemistry Reactions and Synthesis, Part B, 4th Edn*; Plenum Press: Virginia, 1990.
- [20] Trucks, M. J. *et al.* Gaussian 03, Revision C.02, Frish, Gaussian, **2004**, Inc. Wallingford CT.
- [21] Datos espectroscópicos para la chalcona **3a**: MS: 247(M+1); p.f 180 (d) °C; ¹H RMN (MeOH-d₄, 400 MHz): δ (ppm), 9.25 (s, 1H, NH), 8.20 (s, 1H, o-H, Ar-H), 8.10 (s, 1H, o-H, Ar-H), 7.29 (m, 2H, m-H, Ar-H), 7.60 (s, 1H, p-H, Ar-H), 7.59 (d, 1H, H_α, J = 15.6 Hz), 8.13 (d, 1H, H_β, J = 15.2 Hz), 8.03 (m, 1H, anillo indólico), 7.87 (s, 1H, anillo indólico), 7.66 (d, 1H, anillo indólico), 7.55 (m, 1H, anillo indólico), 7.51 (m, 1H, anillo indólico). ¹³C RMN (MeOH-d₄, ppm): 194 (C=O), 145 (1C, C_α), 120 (1C, C_β), 130, 139, 128 (3C, C_γ anillo indólico), 137 (1C, C_γ, Ph), 115, 121, 123, 125 (5C, CH anillo indólico), 127, 128, 135 (5C, CH, Ph).
- [22] Chamorro, E., Chattaraj, P. y Fuentealba, P. *Variation of the Electrophilicity Index Along the Reaction Path*, *J. Phys. Chem.*, **2003**, 36, 7068-7072.