

TESE DE DOUTORAMENTO

**BENZAZEPINAS AZÓLICAS
MEDIANTE ACTIVACIONES C-H
CATALIZADAS POR METALES DE
TRANSICIÓN**

Nuria Martínez Yáñez

ESCOLA DE DOUTORAMENTO INTERNACIONAL

PROGRAMA DE DOUTORAMENTO EN CIENCIA E TENOXÍA QUÍMICA

SANTIAGO DE COMPOSTELA

2019



DECLARACIÓN DA AUTORA DA TESE

[Benzazepinas azólicas mediante activacións C-H catalizadas por
metales de transición]

Dna. Nuria Martínez Yáñez

Presento a miña tese, seguindo o procedemento axeitado ao Regulamento, e declaro que:

- 1) A tese abarca os resultados da elaboración do meu traballo.
- 2) De selo caso, na tese faise referencia ás colaboracións que tivo este traballo.
- 3) A tese é a versión definitiva presentada para a súa defensa e coincide coa versión enviada en formato electrónico.
- 4) Confirmo que a tese non incorre en ningún tipo de plaxio doutros autores nin de traballos presentados por min para a obtención doutros títulos.

En Santiago de Compostela, 15 de Xaneiro de 2020

Asdo. Nuria Martínez Yáñez



AUTORIZACIÓN DO DIRECTOR / TITOR DA TESE

[Benzazepinas azólicas mediante activaciones C-H catalizadas por
metales de transición]

D. Carlos Eugenio Saá Rodríguez, catedrático do departamento de química orgánica da Universidade de Santiago de Compostela.

D. Jesús Ángel Varela Carrete, profesor titular do departamento de química orgánica da Universidade de Santiago de Compostela

INFORMA/N:

Que a presente tese, correspóndese co traballo realizado por Dna. Nuria Martínez Yáñez, baixo a miña dirección, e autorizo a súa presentación, considerando que reúne os requisitos esixidos no Regulamento de Estudos de Doutoramento da USC, e que como director desta non incorre nas causas de abstención establecidas na Lei 40/2015.

En Santiago de Compostela, 15 de Xaneiro de 2020

Asdo. Carlos Eugenio Saá Rodríguez

Asdo. Jesús Ángel Varela Carrete



Agradecementos

A Carlos Saá e a Jesús Varela, directores desta tese, por darme a oportunidade de desenvolver este traballo de investigación, pola súa axuda, apoio e consellos ó longo desta etapa. A Martín Fañanás pola súa colaboración e polas ideas e axudas prestadas.

Ás unidades de apoio a investigación e aos técnicos do CiQUS.

Aos compañeiros de laboratorio cos que coincidín: Luz, Fermín, Carlos González, Leti, Edu, Isaac, Jaime Mateos, Rodri e Andrea. Quero agradecer especialmente a Ana, por axudarme dende o primeiro momento que cheguei o laboratorio e animarme a comezar esta viaxe, polos momentos que compartimos dentro e fora do laboratorio e por seguir estando ahí ano tras ano. Tamén, a Jaime Suárez, por ensinarme a parte máis inorgánica e polas tardes de tortilla e dardos.

Aos meus actuais compañeiros de laboratorio: a Damián, por ser único e irrepitible e estar sempre disposto a axudar, a Jesús, por amosar sempre un sorriso, ser tan positivo e como non, polas dotes de cantarín, a Sergio, o pupilo por excelencia, por ser tan pelota, a Andrés, por dedicarme unha canción e por último a Cartas e a Álvaro, por ser máis que compañeiros e compartir a maior parte desta aventura conmigo.

As miñas compañeirás do P1L3: Andrea, Isa, Noelia, Mainer e especialmente a Nuria e a Eva.

Tamén quero agradecer aos meus amigos químicos: Cris, Beni, Roi, Martín, Samu, Torres e como non a Andrea, Manuel e Alberto por formar parte da nosa pequena familia. A Tania, por ser do mellor que coñecín nesta etapa.

Aos membros da SXGQ, particularmente a Marta e a Saleta.

A miña familia, con mención especial a miña nai, polo seu apoio incondicional en todo momento, e a Joel e Judith, os pequenos da familia.

A lago, por estar sempre, escoitarme e apoiarme todos estes anos.

Por último, quero agradecer ás entidades financeiras dos proxectos de investigación: MINECO (CTQ2014-59015R, CTQ2017-87939R), ORFEO-CINQA (CTQ2016-81797-REDC) e Xunta de Galicia (GRC2014/032, ED431C 2018/04).





A meu pai



ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	7
1.1 Heterociclos nitrogenados benzofusionados de siete miembros	9
1.1.1 Benzazepinas	9
1.1.2 Benzodiazepinas	10
1.2 Síntesis de heterociclos nitrogenados benzofusionados de siete miembros	11
1.2.1 Métodos clásicos / estándar	11
1.2.2 Métodos catalíticos.....	13
1.3 Funcionalización de enlaces C-H	16
1.3.1 Mecanismos de activación C-H.....	16
1.3.1.1 <i>Adición oxidante</i>	17
1.3.1.2 <i>Metátesis de enlace σ</i>	17
1.3.1.3 <i>Sustitución electrófila</i>	18
1.3.1.4 <i>Activación C-H asistida por base (CMD)</i>	19
1.3.2 Grupos directores	20
1.4 Anulaciones oxidantes en la síntesis de heterociclos nitrogenados benzofusionados	23
1.4.1 Anulación oxidante (4+3) catalizada por metales de transición: síntesis de heterociclos nitrogenados benzofusionados de siete miembros.....	24
1.4.2 Anulación oxidante (5+2) catalizada por metales de transición: síntesis de heterociclos nitrogenados benzofusionados de siete miembros.....	26
2. 1,3-BENZODIAZEPINAS MEDIANTE ANULACIONES OXIDANTES ENTRE ARILGUANIDINAS Y ALQUINOS CATALIZADAS POR RODIO	31
2.1 Amidinas y guanidinas como grupos directores en anulaciones oxidantes	33
2.2 Objetivo	37
2.3 Estudio de la reactividad de arilguanidinas con alquinos catalizadas por Rh(III)	38

2.3.1	Reactividad de las arilguanidinas parcialmente cíclicas con alquinos en presencia de un catalizador de Rh(III)	38
2.3.1.1	<i>Preparación de los sustratos de partida 1a y 1b</i>	38
2.3.1.2	<i>Cicloadiciones de las arilguanidinas 1a y 1b con 3-hexino catalizado por Rh(III)</i>	39
2.3.2	Reactividad de arilguanidinas cíclicas con alquinos en presencia de un catalizador de Rh(III)	40
2.3.2.1	<i>Preparación de la arilguanidina 1c</i>	40
2.3.2.2	<i>Cicloadición de la arilguanidina 1c con alquinos catalizada por Rh(III)</i>	41
2.3.2.3	<i>Optimización de las condiciones de reacción</i>	42
2.3.3	Alcance y extensión de la reacción.....	44
2.3.3.1	<i>Preparación de las sustancias de partida</i>	44
2.3.3.2	<i>Reacciones de anulación oxidante (5+2) entre arilguanidinas cíclicas y alquinos catalizadas por Rh(III)</i>	45
2.3.3.3	<i>Reacciones de anulación oxidante (3+2) / (5+2) entre la arilguanidina 1b y el 3-hexino (2a) catalizadas por Rh(III)</i>	51
2.3.4	Estudios mecanísticos de la anulación oxidante (5+2) catalizada por Rh(III).....	53
2.3.4.1	<i>Estudio experimental del mecanismo de la reacción</i>	53
2.3.4.2	<i>Estudio del mecanismo de la reacción mediante cálculos DFT</i>	56
2.3.4.3	<i>Propuestas mecanísticas para la formación de la benzodiazepina 4ca y de la quinazolina 3aa</i>	64
2.3.5	Aplicaciones	66
2.4	Conclusiones	67
3.	2-BENZAZEPINAS MEDIANTE ANULACIONES OXIDANTES (5+2) DE BENCILAZOLES CON ALQUINOS CATALIZADAS POR METALES DE TRANSICIÓN	69
3.1	Azaazulenos y azepinas azólicas	71
3.2	Síntesis de benzazepinas azólicas	72

3.3 Síntesis de heterociclos nitrogenados mediante anulaciones oxidantes (4+2) de <i>N</i>-arilazoles y alquinos catalizadas por metales.....	76
3.4 Objetivo	80
3.5 Estudio de la reactividad entre derivados del 1-bencilpirrol y alquinos catalizada por metales	81
3.5.1 Preparación de las sustancias de partida	81
3.5.2 Estudio de la reactividad.....	81
3.6 Estudio de la reactividad entre derivados del 1-bencilimidazol y alquinos catalizada por metales	86
3.6.1 Estudio de la reactividad.....	86
3.7 Anulación oxidante (5+2) entre derivados del 1-bencilpirazol y alquinos catalizada por metales	88
3.7.1 Preparación de las sustancias de partida	88
3.7.2 Estudio de la reactividad. Optimización	88
3.7.3 Alcance y extensión de la reacción.....	93
3.7.3.1 <i>Preparación de las sustancias de partida</i>	93
3.7.3.2 <i>Reacciones de anulación oxidante (5+2) entre 1-arilpirazoles y alquinos catalizadas por paladio</i>	95
3.8 Anulación oxidante (5+2) catalizada por metales entre derivados del 1-benciltriazol y alquinos.....	99
3.8.1 Preparación de las sustancias de partida	99
3.8.2 Estudio de la reactividad.....	99
3.9 Propuesta mecanística	101
3.9.1 Mecanismo de la anulación oxidante (5+2) entre el 1-benzoilpirrol 10b y el difenilacetileno catalizada por Rh	101
3.9.2 Mecanismo de la anulación oxidante (5+2) entre el 1-bencilpirazol 10e y alquinos 2 catalizada por Rh(III)	102
3.10 Conclusiones.....	104
4. PARTE EXPERIMENTAL.....	105
4.1 Procedimientos generales.....	107

4.2	Preparación de los catalizadores.....	108
4.3	1,3-Benzodiazepinas mediante anulaciones oxidantes entre arilguanidinas y alquinos catalizadas por rodio	109
4.3.1	Síntesis de las sustancias de partida	109
4.3.2	Alcance y extensión de la reacción.....	116
4.3.2.1	<i>Procedimientos generales de ciclación.....</i>	<i>116</i>
4.3.2.2	<i>Ciclación de arilamidinas con alquinos</i>	<i>116</i>
4.3.3	Estudios mecanísticos	137
4.3.3.1	<i>Experimentos de deuteración</i>	<i>137</i>
4.3.3.2	<i>Estudio mecanístico.....</i>	<i>138</i>
4.3.4	Reacciones de derivatización de las 1,3-benzodiazepinas	140
4.3.5	Datos de la cristalografía de rayos X	142
4.3.5.1	<i>Rayos X de la 1,3-benzodiazepina 4cd</i>	<i>142</i>
4.3.5.2	<i>Rayos X de la 1,3-benzodiazepina 4ba</i>	<i>146</i>
4.4	2-Benzazepinas mediante anulaciones oxidantes de bencilazoles con alquinos catalizadas por metales de transición.....	149
4.4.1	Síntesis de las sustancias de partida	149
4.4.2	Alcance y extensión de la reacción.....	157
4.4.3	Datos de la cristalografía de rayos X	162
5.	ESPECTROS	167

Abreviaturas y acrónimos

Ac	acetilo
AcOEt	acetato de etilo
Ar	arilo
Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
ccf	cromatografía en capa fina
CMD	metalación - desprotonación concertada
Cp*	pentametilciclopentadieno
d	doblete
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
dd	doble doblete
ddd	doble doble doblete
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
DFT	<i>Density functional theory</i>
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
dt	doble triplete
EMAR	espectrometría de masas de alta resolución
equiv.	equivalentes
Et	etilo
Et ₂ O	éter dietílico
Et ₃ N	triethylamina
GD	Grupo Director
hex	hexano
<i>i</i> -PrOH	2-propanol
IQ	ionización química
<i>J</i>	constante de acoplamiento
m	multiplete
Me	metilo

MeOH	metanol
pf	punto de fusión
Ph	fenilo
Rdto	rendimiento
Rf	factor de retención
RMN	resonancia magnética nuclear
s	singulete
sat	saturada
sp	sustancia de partida
ta	temperatura ambiente
<i>t</i> -AmOH	2-metil-2-propanol
THF	tetrahidrofurano

Unidades / Símbolos

Å	Angstrom
°C	grado centígrado
Δ	calentamiento
δ	desplazamiento químico
g	gramo
Hz	hertzio
L	litro
M	molar
min	minuto
mol	mol
m/z	relación masa/carga
ppm	partes por millón

1. INTRODUCCIÓN





1.1 Heterociclos nitrogenados benzofusionados de siete miembros

Los núcleos heterocíclicos nitrogenados benzofusionados de siete miembros están presentes en numerosos compuestos naturales biológicamente activos y en agentes terapéuticos¹ con una fuerte actividad como neurotrópicos y neurolépticos.² Se pueden dividir según el número de nitrógenos en su estructura en benzazepinas y benzodiazepinas.

1.1.1 Benzazepinas

Las benzazepinas poseen un anillo heterocíclico nitrogenado de siete miembros (azepina) fusionado a un anillo bencénico. Se clasifican en 1-benzazepinas, 2-benzazepinas y 3-benzazepinas según la posición del átomo de nitrógeno en el anillo azepínico (Figura 1).

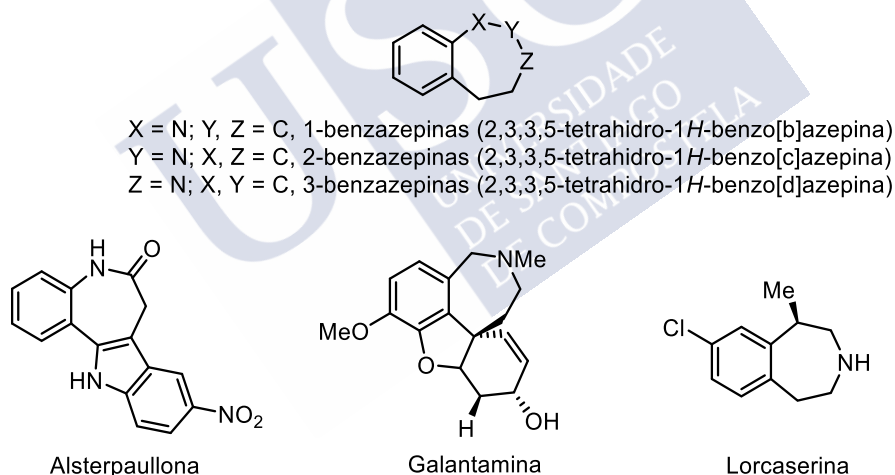


Figura 1. Núcleos de benzazepinas con actividad biológica / farmacológica

¹ a) Katrizky, A. R.; C. W. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Scriven E. F. V., Eds.; Elsevier, 1996. b) Li, J. J. *Heterocyclic Chemistry in Drug Discovery*, Wiley, 2013. c) Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. *T. J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257.

² Zhang, A.; Neumeyer, L. J.; Baldessarini, J. R. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 274.

La Alsterpaullona es una 1-benzazepina de la familia de las Paullonas.³ Actúan como inhibidores de la glucógeno sintasa, mostrando actividad antitumoral *in vitro*.⁴ La Galantamina, perteneciente a la familia de las 2-benzazepinas, es un fármaco que se utiliza para tratar enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer.⁵ La Lorcaserina, de la numerosa familia de las 3-benzazepinas es un medicamento indicado para tratar la obesidad.⁶

1.1.2 Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas poseen un anillo dinitrogenado de siete miembros (diazepina) fusionado a un anillo bencénico. El núcleo de 1,4-benzodiazepina forma parte de medicamentos psicotrópicos con efectos sedantes, ansiolíticos o anticonvulsivos para tratar episodios de ansiedad o de insomnio, como el Valium (principio activo del Diazepam) y el Lorazepam.^{7,8} Recientemente, se ha descubierto que las 1,3-benzodiazepinas poseen una gran actividad como antagonistas de la dopamina; es decir, se unen a un receptor celular evitando que el agonista llegue a realizar su función, permitiendo su uso terapéutico contra la enfermedad de Parkinson, comportamientos psicóticos u obesidad.⁹ Por otro lado, las 1,5-benzodiazepinas están indicadas para el tratamiento de diferentes tipos de epilepsia, como es el caso del Clobazam (Figura 2).¹⁰

³ Kimball, S. D.; Webster, K. R. In *Cell cycle kinases and checkpoint regulation in cancer*; Doherty, A. M., Ed.; Annual reports in medicinal chemistry; Academic: New York, **2001**; Vol. 36, P. 139.

⁴ Bremner, J. B.; Sengpracha, W. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5489.

⁵ Dinda, B. K.; Jana, A. K.; Mal, D. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3999.

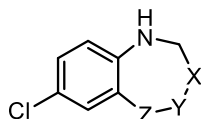
⁶ Fish, V. P.; Brown, D. A.; Evrad, E.; Roberts, R. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1871.

⁷ Sakhuja, R.; Shakoor, S. M. A.; Kumar, A. *Mini. Rev. Org. Chem.* **2014**, *11*, 55.

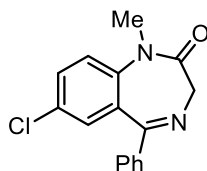
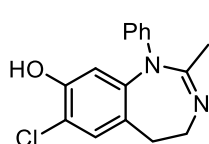
⁸ a) Greenblatt, D. J.; Shader, R. I.; Franke, K.; Maclaughlin, D. S; Harmatz, J. S.; Allen, M.D.; Werner, A.; Woo, E. *J. Pharm. Sci.* **1991**, *68*, 57. b) Calcaterra, N. E.; Barrow, J. C.; *Chem. Neurosci.* **2014**, *5*, 253.

⁹ Zhu, Z.; Sun, Z. Y.; Ye, Y.; McKittrick, B.; Greenlee, W.; Czarniecki, M.; Fawzi, A.; Zhang, H.; Lachowicz, J. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5218.

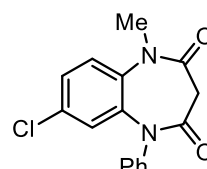
¹⁰ Gauthier, A. C.; Mattson, R. H. *CNS Neurosci Ther.* **2015**, *21*, 543.



X = N; Y, Z = C, 1,3-benzodiazepinas (2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*][1,3]diazepina)
 Y = N; X, Z = C, 1,4-benzodiazepinas (2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*e*][1,4]diazepina)
 Z = N; X, Y = C, 1,5-benzodiazepinas (2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*b*][1,4]diazepina)



Diazepam



Clobazam

Figura 2. Núcleos de benzodiazepinas con actividad biológica / farmacológica

1.2 Síntesis de heterociclos nitrogenados benzofusionados de siete miembros

1.2.1 Métodos clásicos / estándar

Dada la gran importancia farmacológica de las benzazepinas y benzodiazepinas, se han desarrollado una gran variedad de estrategias sintéticas clásicas / estándar a lo largo de las últimas décadas. En la mayoría de las aproximaciones se ha obtenido el anillo nitrogenado de siete miembros mediante ciclaciones intramoleculares o por expansión de anillo. En el Esquema 1 se muestran ejemplos de dichos procesos basados en ciclaciones radicalarias 7-endo,¹¹ condensaciones,¹² reacciones de Friedel-Crafts¹³ y reacciones con expansión de anillo.¹⁴

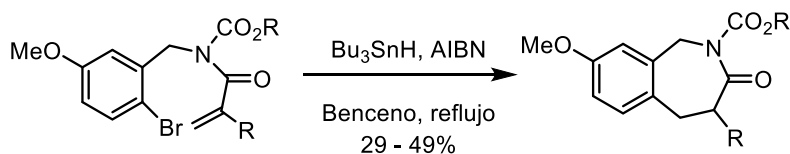
¹¹ a) Rodríguez, G.; Cid, M. M.; Saá, C.; Castedo, L.; Domínguez, D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2780. b) Kamimura, A.; Taguchi, Y.; Omata, Y.; M. Hagihara, M.; *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 4996. c) Kamimura A.; Taguchi, Y.; *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 2335. d) Kamimura, A.; So, M.; Kuratani, T.; Matsuura, K.; Inui, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 3193.

¹² Husain, S. M.; Frühlich, R.; Schepmann, D.; Wunsch, B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2788.

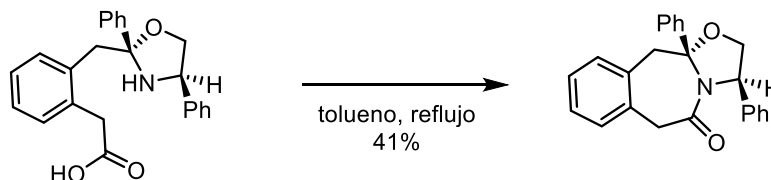
¹³ a) Li, W. D. -Z.; Wang, X. -W. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1211. b) Li, L.; Li, Z.; Wang, Q. *Helv. Chim. Acta*, **2009**, *92*, 2754.

¹⁴ a) Lantos, I.; Bhattacharjee D.; Eggleston, D. S. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 4147. b) Moody, C. J.; WarreLOW, G. J.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1*, **1986**, 1123. c) Moody, C. J.; WarreLOW, G. J.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1*, **1990**, 2929. d) Luo, H. -X.; Niu, Y. -H.; Cao, X. -P.; Ye, X. -S. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2893. e) Gini, A.; Bamberger, J.; Luis-Barrera, J.; Zurro, M.; Mas-Ballesté, R.; Alemán, J.; García-Mancheño, O. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 4049.

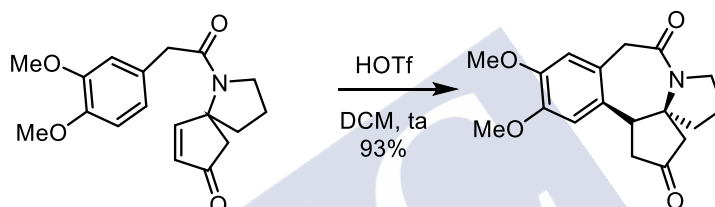
a) Ciclación radicalaria 7-endo



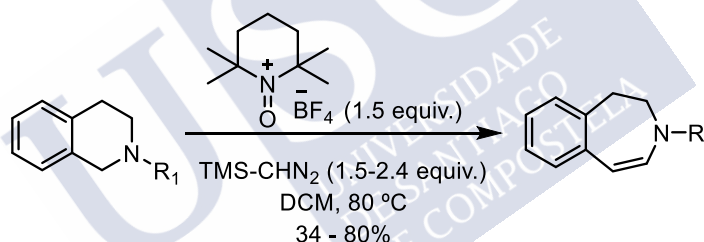
b) Condensación



c) Friedel-Crafts



d) Expansión de anillo



Esquema 1. Métodos clásicos / estándar de síntesis de benzazepinas

De la misma manera, las síntesis clásicas / estándar de benzodiazepinas han recurrido principalmente a la utilización de reacciones de ciclación entre aminas y derivados de ácidos carboxílicos¹⁵ o las variantes reductoras,^{16,17} tanto para la serie 1,4- como para la 1,3-. Cabe destacar también la obtención de 1,3-benzodiazepinas en

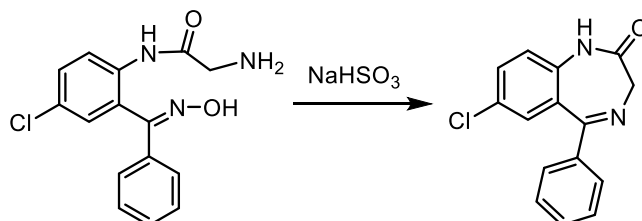
¹⁵ Battle, E.; Lizano, E.; Viñas, M.; Pujol, M. D. en "1,4-Benzodiazepines and New Derivatives: Description, Analysis and Organic Synthesis", IntechOpen 2018, chapter 5 (<http://dx.doi.org/10.5772/Intechopen.79879>).

¹⁶ a) Bose, D. S.; Jones, G. B.; Thurston, D. E. *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 751. b) Kamal, A.; Reddy, P.; Reddy, N. *Tetrahedron Letters*, **1996**, *37*, 2281.

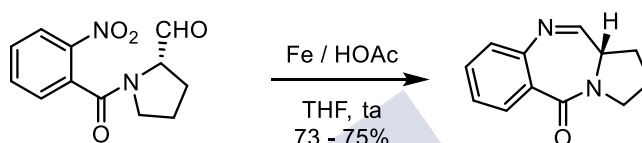
¹⁷ Zhu, Z.; Sun, Z. Y.; Ye, Y.; McKittrick, B.; Greenlee, W.; Czarniecki, M.; Fawzi, A.; Zhang, H.; Lachowicz, J. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5218.

reacciones de cicloadición 1,3-dipolares entre óxidos de 2-vinilquinazolininas y propiolatos¹⁸ (Esquema 2).

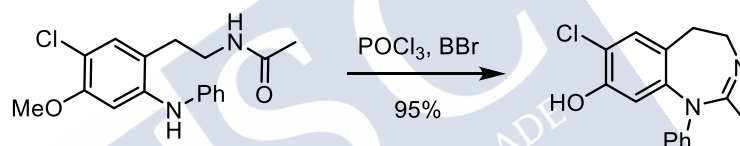
a) Condensación



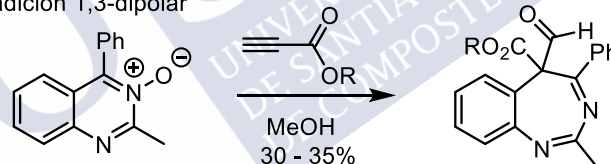
b) Condensación reductora



c) Condensación



d) Cicloadición 1,3-dipolar



Esquema 2. Métodos clásicos / estándar de síntesis de benzodiazepinas

1.2.2 Métodos catalíticos

Además de las metodologías clásicas de síntesis de 3-benzazepinas, en las últimas décadas se han desarrollado diversas ciclaciones intramoleculares catalizadas por metales de transición como acoplamientos de tipo Heck en alquilamidas,¹⁹ o

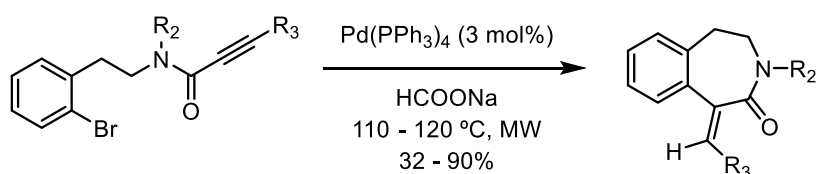
¹⁸ a) Heaney, F.; Lawless, E.; Mahon, M.; McArdle, P.; Cunningham, D. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2408.

b) D'Souza, A. M.; Spiccia, N.; Basutto, J.; Jokisz, P.; Wong, L. S.-M.; Meyer, A. G.; Holmes, A. B.; White, J. M.; Ryan, J. H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 486.

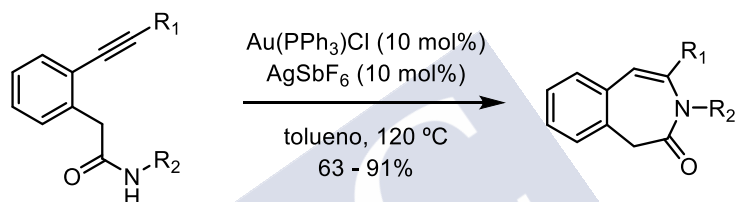
¹⁹ a) Ribiere, P.; Declerck, V.; Nedellec, Y.; Yadav-Bhatnagar, N.; Martinez J.; Lamaty, F.; *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 10456. b) Donets, P. A.; Van der Eycken, E. V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3017. c) Donets, P. A.; Goeman, J. L.; van der Eycken, J.; Robeyns, K.; Van Meervelt, L.; Van der Eycken, E. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 793.

hidroamidaciones y hidroaminaciones catalizadas por oro y osmio (Esquema 3).^{20,21} También cabe destacar la elegante aproximación a 3-benzazepinonas basada en un proceso de ciclación en cascada (proceso intermolecular + intramolecular) catalizado por rodio.²²

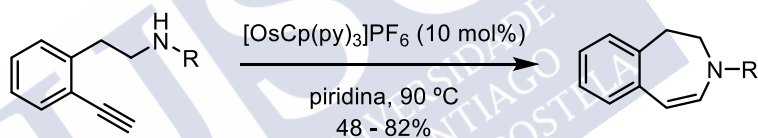
a) Reacción de Heck



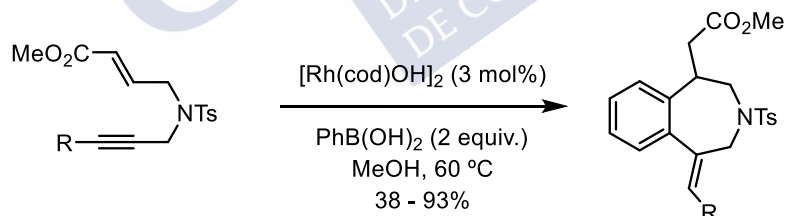
b) Hidroamidación catalizada por oro



c) Hidroaminación catalizada por osmio



d) Reacción en cascada



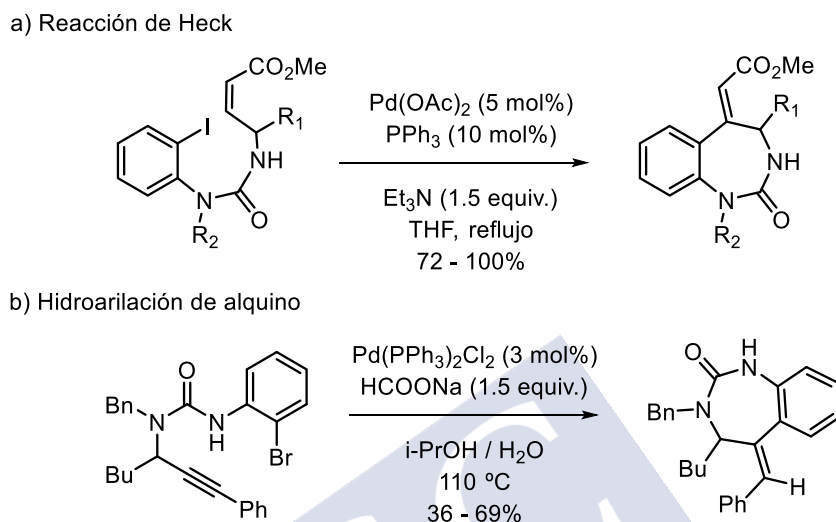
Esquema 3. Métodos catalíticos de síntesis de 3-benzazepinas

²⁰ a) Vieira, T. O.; Alper, H. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 485. b) Bradshaw, B.; Evans, P.; Fletcher, J.; Lee, A. T. L.; Mwashimba, P. G.; Oehrich, D.; Thomas, E. J.; Davies, R. H.; Allen, B. C. P.; K. J. Broadley, K. J.; Hamroun A.; Escargueil, C. *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, *6*, 2138. c) Zhang, L.; Ye, D.; Zhou, Y.; Liu, G.; Feng, E.; Jiang, H.; Liu, H. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3671.

²¹ Álvarez-Pérez, A.; González-Rodríguez, C.; García-Yebra, C.; Varela, J. A.; Oñate, E.; Esteruelas, M. A.; Saá, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13357.

²² Claraz, A.; Serpier, F.; Dorses, S. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 3410.

También se ha descrito la síntesis de 1,3-benzodiazepinas mediante ciclaciones intramoleculares catalizadas por metales de transición, como acoplamientos de tipo Heck²³ o hidroarilaciones intramoleculares de alquinos catalizadas por Pd(II) en ureas funcionalizadas (Esquema 4).²⁴



Esquema 4. Métodos catalíticos de síntesis de benzodiazepinas

La aplicación de la catálisis con metales de transición ha permitido lograr una mayor eficiencia, versatilidad y la posibilidad de aumentar la complejidad molecular de forma sencilla.²⁵ Un paso adelante hacia la sostenibilidad en la síntesis de benzazepinas implicaría la funcionalización de enlaces C-H catalizada por metales de transición.²⁶ Esta metodología evitaría la previa funcionalización de las sustancias de partida con la

²³ Hayashi, M.; Sai, H.; Horikawa, H. *Heterocycles*, **1998**, *48*, 1331.

²⁴ Wang, G.; Liu, C.; Li, B.; Wang, Y.; Van Hecke, K.; Van der Eycken, E. V.; Pereshivko, O. P.; Peshkov, V. A. *Tetrahedron*, **2017**, *73*, 6372.

²⁵ a) Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2873. b) Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4644. c) Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Chem. Rev.* **2011**, *105*, PR215-PR283.

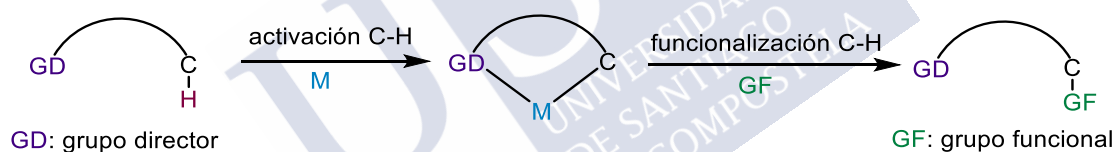
²⁶ Revisiones recientes sobre activación C-H: a) Chen, X.; Engle, K. M.; Guang, D. H.; Yu, J. Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094. b) Engle, K. M.; Mei, T. -S.; Wasa, M.; Yu, J. -Q. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 788. c) Gensch, T.; Hopkinson, M. N.; Glorius, F.; Wencel-Delord, J. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 2900. d) Gulías, M.; Mascareñas, J. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 11000. e) He, J.; Wasa, M.; Chan, K. S. L.; Shao, Q.; Yu, J. -Q. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8754. f) Yi, H.; Zhang, G.; Wang, H.; Huang, Z.; Wang, J.; Singh, A. K.; Lei, A. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9016.

consiguiente disminución en la generación de residuos y aumento en la economía atómica.²⁷

1.3 Funcionalización de enlaces C-H

La funcionalización directa de enlaces C-H catalizada por metales de transición se ha convertido en una poderosa herramienta en síntesis orgánica al proporcionar desconexiones originales de moléculas complejas a partir de materiales de partida simples.²⁸ Los metales de transición más empleados son los llamados “tardíos” comprendidos entre los grupos 8-11 como Pd, Ru, Rh, Pt, Ir, Cu y Fe.^{29,26b}

Las reacciones de funcionalización C-H presentan dos grandes inconvenientes a superar como son la baja reactividad de los enlaces C-H (energías de enlace $C_{sp^2}\text{-H} \approx 106 - 113 \text{ Kcal mol}^{-1}$ y $C_{sp^3}\text{-H} \approx 90 - 102 \text{ Kcal mol}^{-1}$) y el control de la selectividad. Una de las mejores estrategias para superar estos desafíos es el empleo de grupos directores que mediante su coordinación al metal permiten la activación y posterior funcionalización del enlace C-H (Esquema 5).³⁰



Esquema 5. Diagrama general de funcionalización C-H catalizada por metales

1.3.1 Mecanismos de activación C-H

De acuerdo con la definición realizada por Shilov, en la activación C-H el metal está directamente involucrado en la ruptura del enlace C-H formándose un enlace σ entre el metal y el carbono.³¹ Siguiendo este criterio, las activaciones C-H se pueden

²⁷ Anastas, P.; Warner J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, 1998.

²⁸ Chen, Z.; Wang, B.; Zhang, J.; Yu, W.; Liu, Z.; Zhang, Y. *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 1107.

²⁹ Hashiguchi, B. G.; Bischof, S. M.; Konnick, M. M.; Periana, R. A. *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 885.

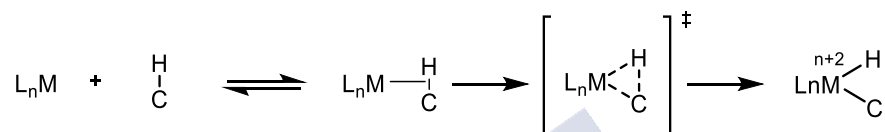
³⁰ Godula, K.; Sames, D. *Science*, **2006**, 312, 67.

³¹ Shilov, A. E.; Shul'pin, G.B. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2879.

clasificar según el mecanismo de ruptura del enlace C-H y formación del enlace M-C, que depende de la naturaleza del metal y de los aditivos empleados.³²

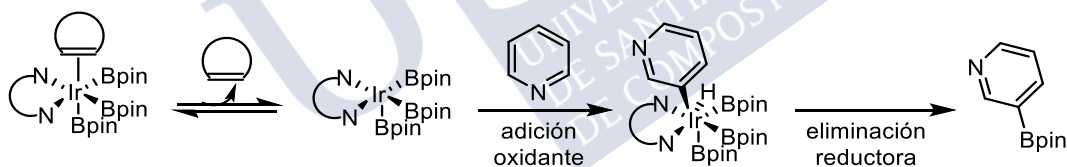
1.3.1.1 Adición oxidante

En este mecanismo, tras la coordinación del enlace C-H al metal, éste se inserta en el enlace C-H incrementando en dos unidades su estado de oxidación. Es típico de complejos metálicos ricos en electrones, con el metal en bajo estado de oxidación como el Fe, Ru, Os, Ir y Pt (Esquema 6).



Esquema 6. Mecanismo de activación C-H a través de adición oxidante

Un ejemplo de activación C_{sp2}-H a través de una adición oxidante es el descrito por Hartwig para la borilación en *meta* de piridinas (Esquema 7).³³ La piridina ocupa la vacante de coordinación necesaria para la activación C_{sp2}-H y el iridio incrementa su estado de oxidación en dos unidades pasando de Ir(III) a Ir(V).



Esquema 7. Mecanismo de adición oxidante para la formación de piridinas boriladas en *meta*

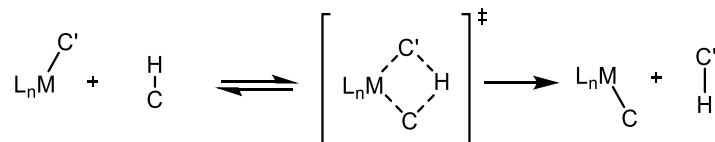
1.3.1.2 Metátesis de enlace σ

La característica fundamental de la activación C-H a través del mecanismo de metátesis de enlace σ (mecanismo de “cuatro centros”), es la formación concertada de los enlaces entre el metal y el carbono del C-H que se activa (M-C) y entre un ligando del metal y el H activado (C'-H). Eso conlleva la ruptura de los enlaces entre el metal y el ligando (M-C') y entre el enlace C-H en el estado de transición, sin cambio en el estado

³² Balcells, D.; Clot, E.; Eisenstein, O. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 749.

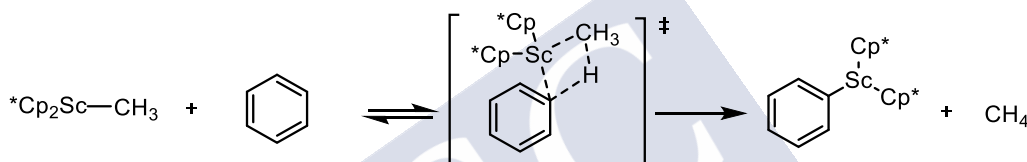
³³ a) Boller, T. M.; Murphy, J. M.; Hapke, M.; Ishiyama, T.; Miyaura, N.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14263. b) Larsen, M. A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4287.

de oxidación del metal (Esquema 8). Generalmente, se produce en complejos metálicos con enlaces M-R (R = alquilo) o M-H de metales de transición de los grupos 3 y 4 (lantánidos y actínidos).³⁴



Esquema 8. Mecanismo de activación C-H mediante metátesis de enlace σ

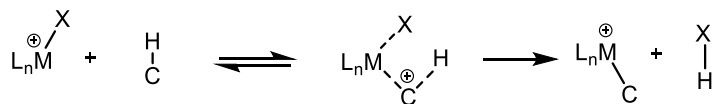
Basándose en estudios mecanísticos, Bercaw y colaboradores propusieron el mecanismo de metátesis de enlace σ para activaciones C_{sp^2} -H con los complejos de $ScCp^*_2CH_3$ (Esquema 9).³⁵



Esquema 9. Metátesis de enlace σ para la activación C_{sp^2} -H en arenos

1.3.1.3 Sustitución electrófila

El mecanismo de activación C-H mediante sustitución electrófila tiene lugar cuando el metal está en alto estado de oxidación, con sustratos ricos en electrones y en medios fuertemente polares. El intermedio que se forma es resultado del ataque nucleófilo del sustrato al centro metálico, actuando este como un ácido de Lewis (Esquema 10).

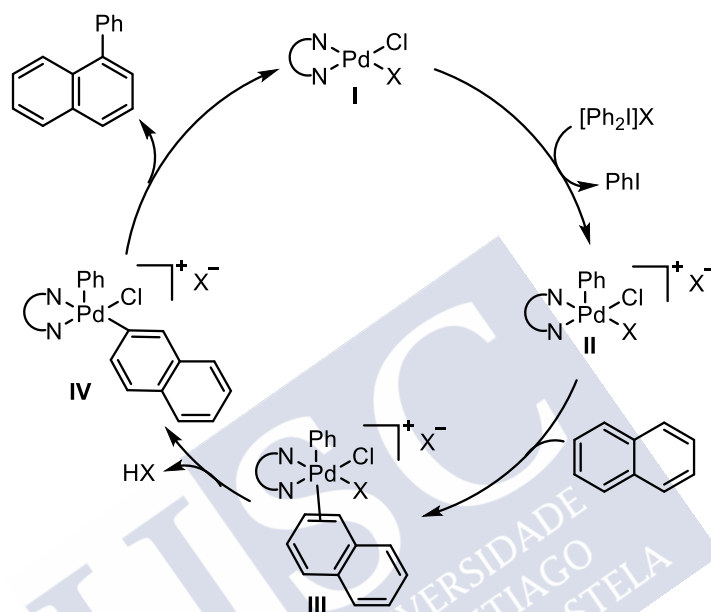


Esquema 10. Mecanismo de activación C-H mediante sustitución electrófila

³⁴ Gandeepan, P.; Müller, T.; Zell, D.; Cero, G.; Warratz, S.; Ackermann, L. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 2192.

³⁵ Thompson, M. E.; Baxter, S. M.; Bulls, A. R.; Burger, B. J.; Nolan, M. C.; Santarsiero, B. D.; Schaefer, W. P.; Bercaw, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 203.

Este mecanismo de activación C-H fue propuesto por Sanford en la arilación de naftalenos catalizada por Pd(II) (Esquema 11).³⁶ En primer lugar, se produce la oxidación de la especie I de Pd(II) a Pd(IV) para formar el intermedio II. A continuación, tiene lugar la coordinación π del Pd(IV) al naftaleno para formar la especie III. La paladación en III genera el intermedio IV que tras eliminación reductora da lugar al naftaleno arilado.



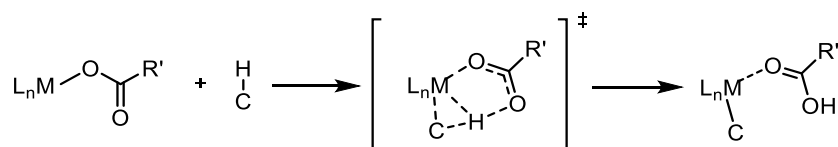
Esquema 11. Mecanismo de sustitución electrófila para la arilación de naftalenos

1.3.1.4 Activación C-H asistida por base (CMD)

La activación de enlaces C-H asistida por base, también llamado mecanismo CMD, tiene lugar de manera concertada al formarse el enlace entre el carbono del enlace C-H que se activa y el metal al mismo tiempo que la base (ligando carboxilato) arranca el protón con ruptura del enlace C-H (Esquema 12).³⁷

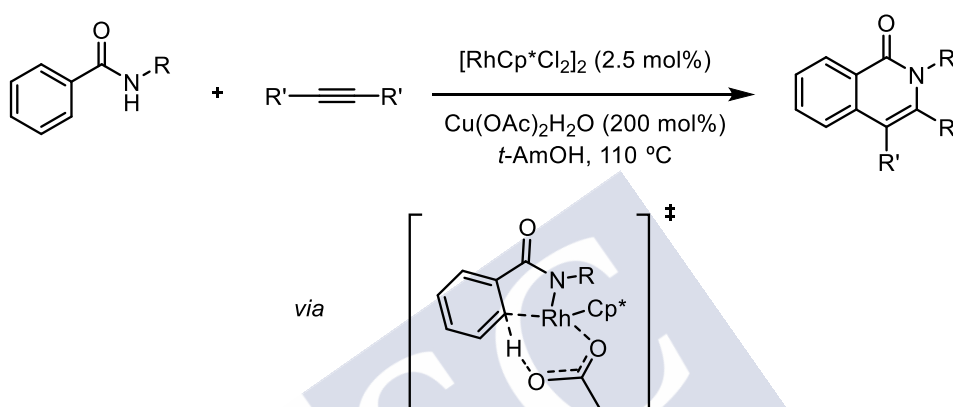
³⁶ Hickman, A. J.; Sanford, M. S. *ACS Catal.* **2011**, *1*, 170.

³⁷ Gensch, T.; Hopkinson, M. N.; Glorius, F.; Wencel-Delord, J. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 2900.



Esquema 12. Metalación asistida por base (ligando carboxilato)

Un mecanismo del tipo CMD fue propuesto por Rovis en la cicloadición oxidante de benzamidas y alquinos catalizada por rodio (Esquema 13).³⁸



Esquema 13. Mecanismo de CMD para la cicloadición oxidante de benzamidas y alquinos

1.3.2 Grupos directores

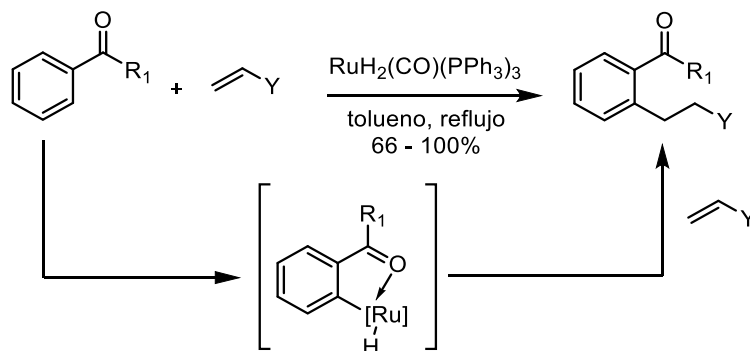
Como se mencionó anteriormente, el empleo de grupos directores es fundamental en la activación C-H al ser el responsable de la selectividad del proceso. La presencia de un heteroátomo con un par de electrones libres (base de Lewis) en el grupo director permite la coordinación de éste al centro metálico, facilitando su acercamiento al enlace C-H y su posterior ruptura.³⁹

El primer ejemplo de funcionalización C_{sp2}-H asistida por un grupo director fue descrito por Murai en el año 1993, para la *orto* alquilación de cetonas aromáticas (Esquema 14).⁴⁰

³⁸ Hyster, T. K.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10565.

³⁹ Colby, D. A.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147.

⁴⁰ Murai, S.; Kakiuchi, F.; Sekini, S.; Tanaka, Y.; Kamatani, A.; Sonoda, M.; Chatani, N. *Nature* **1993**, *366*, 529.



Esquema 14. Orto alquilación de cetonas aromáticas catalizada por rutenio

Los grupos directores se pueden clasificar dependiendo de la capacidad de coordinación al metal,⁴¹ es decir, del carácter base de Lewis del heteroátomo: i) grupos directores con coordinación débil a través del heteroátomo O como las cetonas,⁴² aldehídos⁴³ o ácidos carboxílicos⁴⁴ y ii) grupos directores con coordinación fuerte a través del heteroátomo N como aminas (sp^3),⁴⁵ iminas (sp^2),⁴⁶ amidas (sp^2),⁴⁷ o piridinas (sp^2)⁴⁸ (Esquema 15).

⁴¹ Gandeepau, P.; Ackermann, L. *Chem*, **2018**, *4*, 199.

⁴² Mo, F.; Dong, G. *Science*, **2014**, *345*, 68.

⁴³ Yeung, C. S.; Dong, V. M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215.

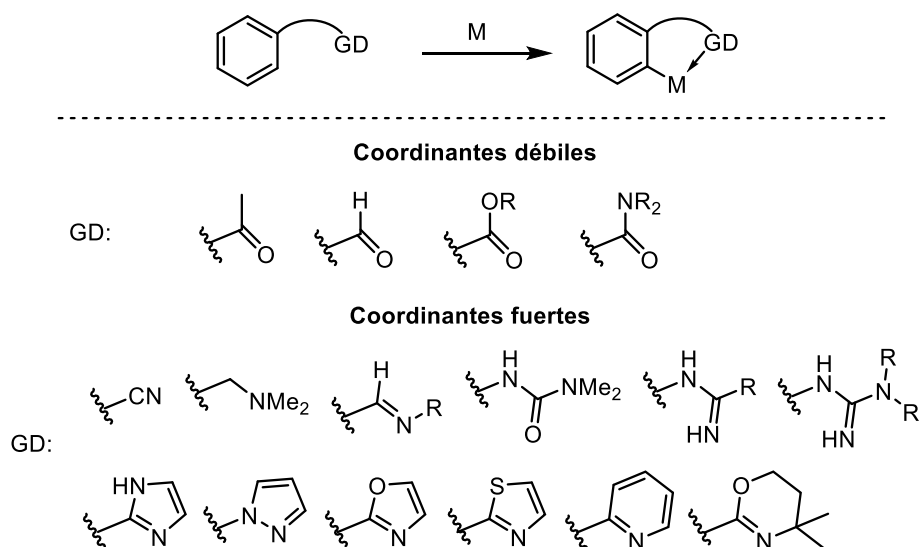
⁴⁴ Maehara, A.; Tsurugi, H.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1159.

⁴⁵ Zhang, G.; Yu, H.; Qin, G.; Huang, H. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4331.

⁴⁶ Wang, C.; Sun, H.; Fang, Y.; Huang, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5795.

⁴⁷ Hyster, T. K.; Ravis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10565.

⁴⁸ Neufeldt, S. R.; Sanford, M. S. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 936.



Esquema 15. Clasificación de grupos directores empleados en funcionalización C-H

Sin embargo, a pesar de esta clasificación, el poder de coordinación del grupo director viene determinado en gran medida por el tipo de reacción, la naturaleza del metal de transición, así como las condiciones exactas de la reacción. Por ejemplo, mientras que la coordinación de un grupo amino al metal de transición parece ser demasiado fuerte para permitir la recuperación del catalizador en un proceso catalítico, la acidificación del medio de reacción reduce la capacidad de coordinación del grupo amino, permitiendo funcionalizaciones directas.⁴⁹

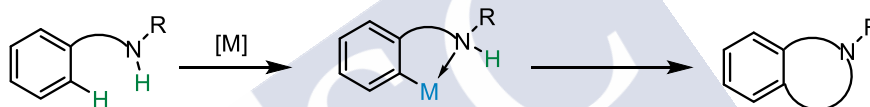
Una de las principales desventajas del uso de grupos directores es la dificultad para su eliminación tras la funcionalización C-H, por lo que lo ideal es que el grupo director del sustrato de partida se encuentre formando parte del núcleo del producto final.

⁴⁹ De Sarkar, S.; Liu, W.; Kozhushkov, S. I.; Ackermann, L. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 1461.

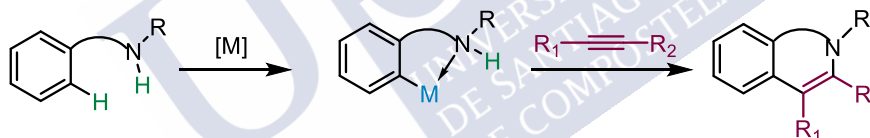
1.4 Anulaciones oxidantes en la síntesis de heterociclos nitrogenados benzofusionados

En la síntesis de azaheterociclos benzofusionados, una de las principales estrategias consiste en la formación de enlaces C-N a través de acoplamientos deshidrogenantes C-H/N-H (anulaciones oxidantes) catalizados por metales de transición, en las que el grupo nitrogenado puede actuar como grupo director en la etapa de activación C-H.⁵⁰ Estas anulaciones oxidantes, pueden ser intramoleculares (Esquema 16a) o intermoleculares (Esquema 16b), tras la inserción de una molécula insaturada (alquino, alqueno, etc) en el enlace C-M. En el caso de la variante intermolecular se suele indicar el tamaño del anillo formado mediante la participación atómica de los dos componentes: (4+2), (5+2), (4+3), etc.

(a) Anulación oxidante intramolecular



(b) Anulación oxidante intermolecular



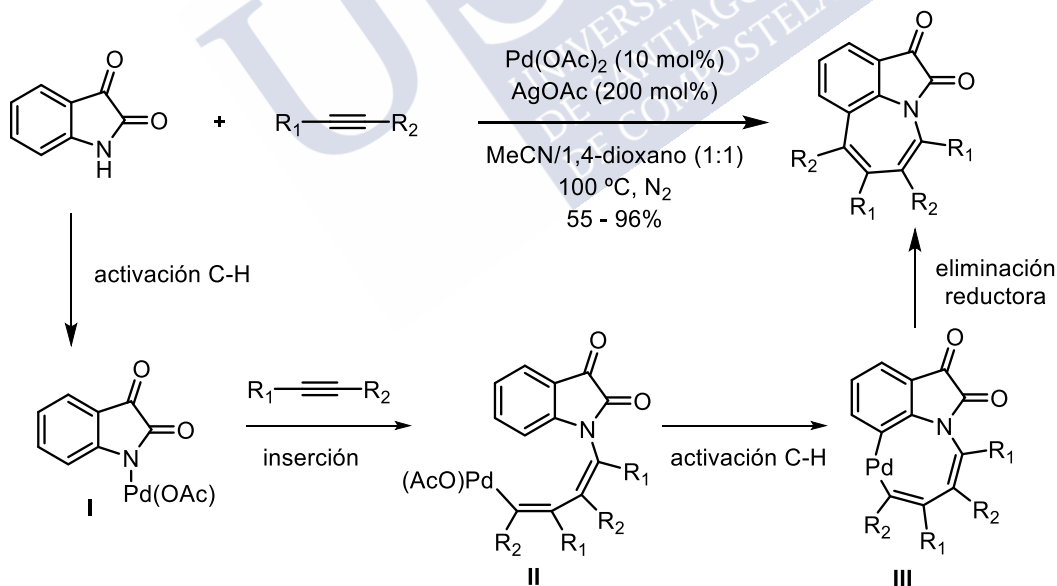
Esquema 16. Formación de azaheterociclos benzofusionados por anulaciones oxidantes catalizadas por metales de transición

⁵⁰ Song, G.; Wang, F.; Li, X. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3651.

1.4.1 Anulación oxidante (4+3) catalizada por metales de transición: síntesis de heterociclos nitrogenados benzofusionados de siete miembros

Se conocen muy pocos casos de anulaciones oxidantes (4+3) catalizadas por metales que permitan acceder de forma directa a azaheterociclos benzofusionados de siete miembros, probablemente debido a la dificultad de formación de metalaciclos de ocho miembros (intermedios energéticamente desfavorables). Dichos metalaciclos son los intermedios clave en la formación de azaheterociclos de siete eslabones por eliminación reductora en la etapa final.

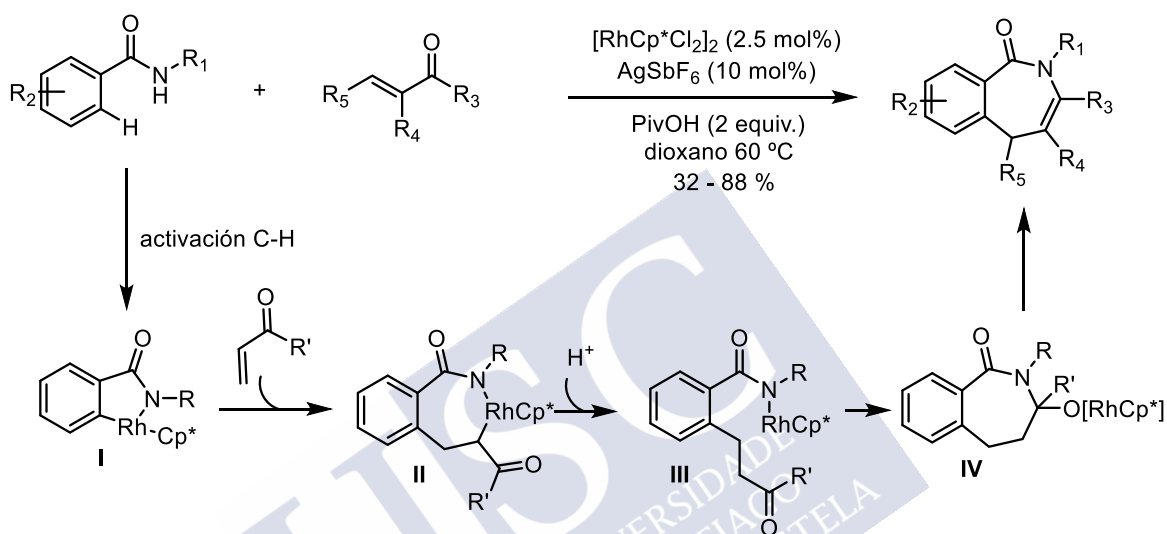
En el año 2013, el prof. Wang describió la formación de 1-benzazepinas isatínicas mediante una cicloadición (4+3) (anulación oxidante) catalizada por Pd(II) entre isatinas y alquinos (Esquema 17).⁵¹ El mecanismo propuesto comienza con la paladación de la isatina para dar el intermedio I, que experimenta una doble inserción de alquino para formar el intermedio II. Tras la activación del enlace C_{sp2}-H de la isatina, el paladaciclo de ocho eslabones III formado experimenta la eliminación reductora para dar lugar a la 1-benzazepina isatínica.



Esquema 17. Anulación oxidante (4+3) catalizada por Pd(II) entre isatinas y arilalquinos

⁵¹ Wang, L.; Huang, J.; Peng, S.; Liu, H.; Jiang, X.; Wang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1768.

También se describió un proceso tándem de síntesis de 2-benzazepinonas mediante la anulación oxidante (4+3) entre benzamidas y aldehídos α,β -insaturados catalizada por Rh(III) (Esquema 18).⁵² La anulación oxidante (4+3) deriva de la inserción del aldehído α,β -insaturado en el enlace C-Rh para formar el intermedio II. La protonólisis de II genera el carbonilo intermedio III. El enlace Rh-N formado se adiciona al carbonilo para formar la especie IV. La protonólisis final y posterior deshidratación da lugar a la 2-benzazepinona.



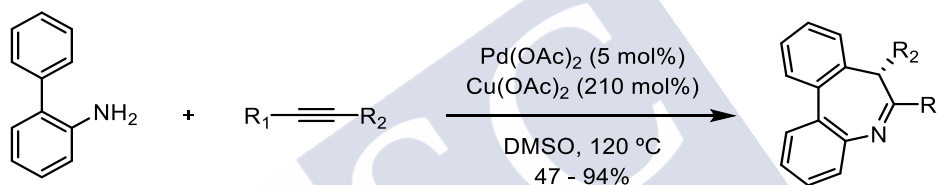
Esquema 18. Anulación oxidante (4+3) catalizada por Rh(III) entre benzamidas y aldehídos α,β -insaturados

⁵² Shi, Z.; Grohmann, C.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5393.

1.4.2 Anulación oxidante (5+2) catalizada por metales de transición: síntesis de heterociclos nitrogenados benzofusionados de siete miembros

En los últimos años se han descrito ejemplos de cicloadiciones (5+2) (anulaciones oxidantes) catalizadas por metales de transición entre sustratos nitrogenados y alquinos para la formación de benzazepinas y benzodiazepinas. Los sustratos nitrogenados empleados están fuertemente preorganizados (efecto Thorpe-Ingold favorable)⁵³ para efectuar la cicloadición al estar formando parte de sistemas biarílicos, cíclicos, etc.

Así, en el año 2015, el prof. Luan describió la síntesis de dibenzo[*b,d*]azepinas por cicloadición (5+2) entre *o*-arilanilinas y alquinos aromáticos catalizada por Pd(II) (Esquema 19).⁵⁴

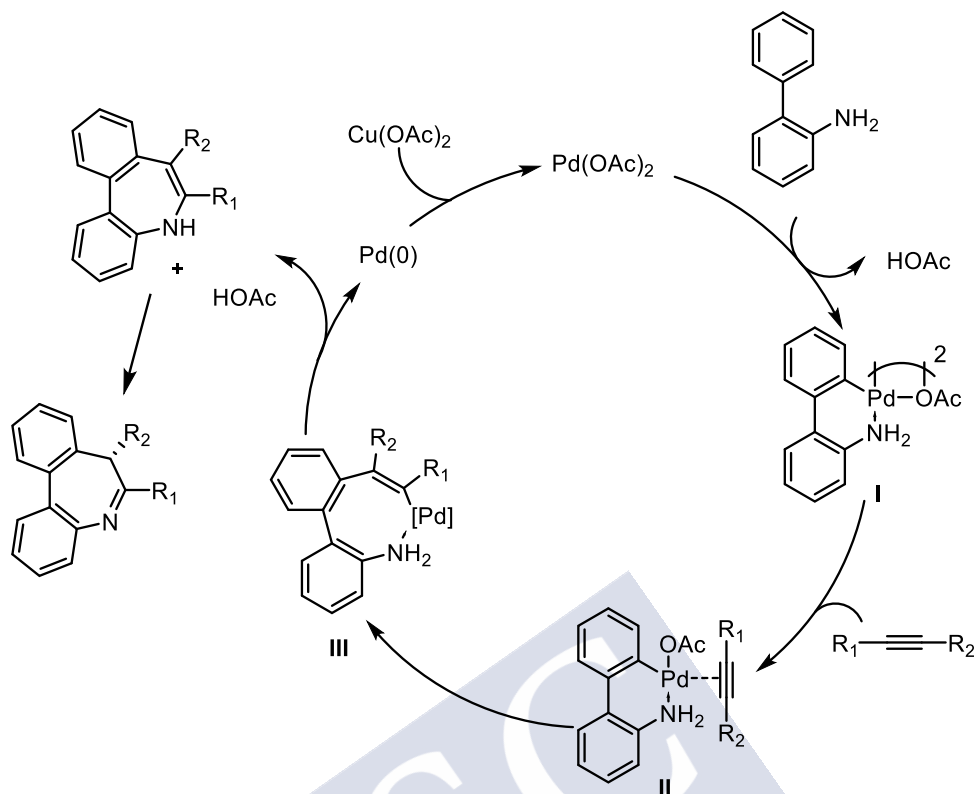


Esquema 19. Anulación oxidante (5+2) catalizada por Pd(II) entre *o*-arilanilinas y alquinos aromáticos

El mecanismo propuesto comienza con la activación C-H catalizada por el Pd(OAc)₂ y asistida por el grupo amino para formar el paladaciclo I (Esquema 20). Tras la coordinación del alquino se formaría el intermedio II por ruptura del complejo de paladio dimérico que experimenta una inserción migratoria del alquino para formar el intermedio III. Finalmente, la eliminación reductora conduce a la enamina que, tras su tautomerización, daría lugar a la formación del producto más estable termodinámicamente, la dibenzazepina. La especie catalítica se recupera tras oxidación del Pd(0) formado con Cu(OAc)₂.

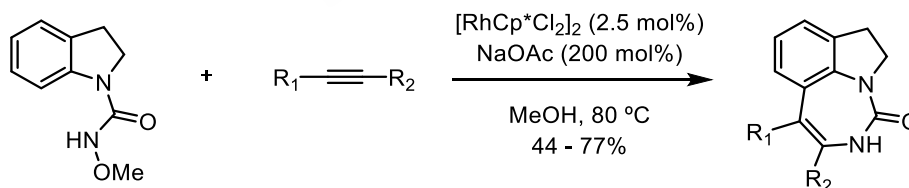
⁵³ a) Beesley, R. M.; Ingold, C. K.; Thorpe, J. F. *J. Chem. Soc., Trans.*, **1915**, 107, 1080. b) Shaw, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 1080.

⁵⁴ Zuo, Z.; Liu, J.; Nan, J.; Fan, L.; Sun, W.; Wang, Y.; Luan, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 15385.



Esquema 20. Mecanismo propuesto para la anulación oxidante (5+2) catalizada por Pd(II) entre *o*-arilanilinas y alquinos aromáticos

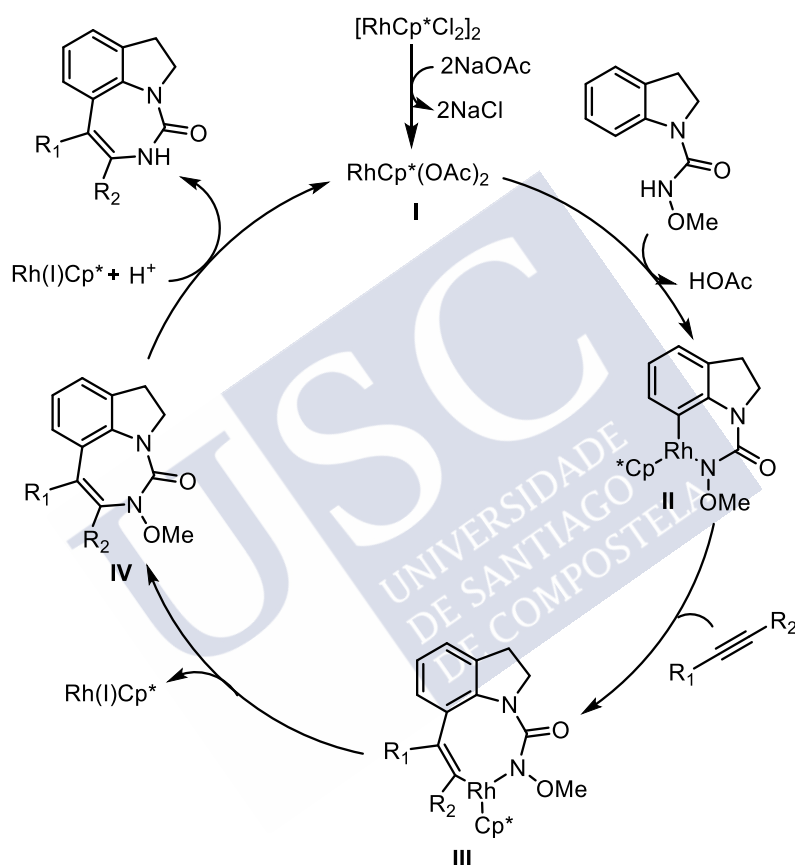
Igualmente, el grupo del prof. Zhou describió la síntesis de 1,3-benzodiazepinas mediante la anulación oxidante (5+2) de ureas indolínicas y alquinos catalizada por complejos de Rh(III). El grupo director empleado, la *N*-metoxiurea, actúa a la vez como oxidante interno (Esquema 21).⁵⁵



Esquema 21. Síntesis de 1,3- benzodiazepinonas mediante anulación oxidante (5+2) catalizada por Rh(III) entre ureas indolínicas y alquinos

⁵⁵ Wang, X.; Tang, H.; Feng, H.; Li, Y.; Yang, Y.; Zhou, B. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6238.

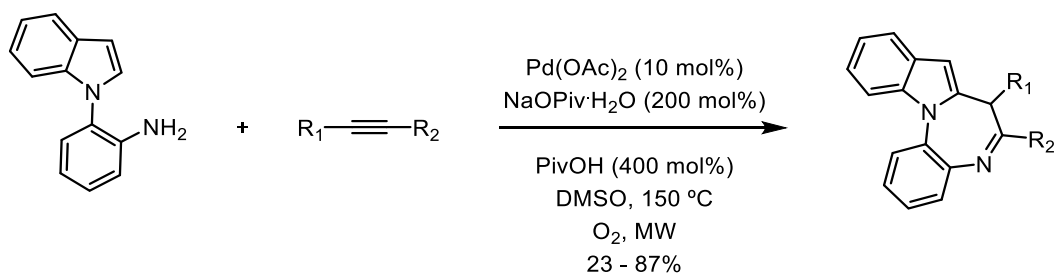
El ciclo catalítico propuesto se inicia con la formación de la especie catalítica activa, $\text{RhCp}^*(\text{OAc})_2$, que efectúa la activación del enlace $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ de la posición 7 del anillo de indolina para formar el rodaciclo de seis miembros **II**. Tras la coordinación e inserción del alquino en el enlace C-Rh se formaría el intermedio **III** que evoluciona a la urea metoxilada **IV** por eliminación reductora con la generación de la especie de Rh(I) . Finalmente, la adición oxidante del Rh(I) al enlace N-O y la posterior protonólisis libera la 1,3-benzodiazepina regenerando la especie catalítica activa de Rh(III) (Esquema 22).



Esquema 22. Mecanismo propuesto para la síntesis de 1,3-benzodiazepinonas mediante anulación oxidante (5+2) catalizada por Rh(III) entre ureas indolínicas y alquinos

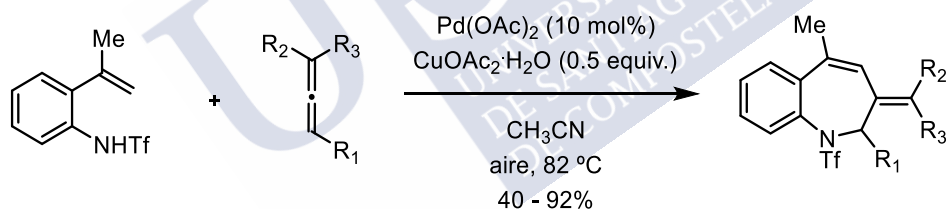
De forma análoga a la descrita por Luan,⁵⁵ en el año 2017, en el grupo del prof. Sun se describió la síntesis de 1,5-benzodiazepinas fusionadas con un anillo de indol mediante una anulación oxidante (5+2) catalizada por Pd(II) entre *o*-indoloanilinas y alquinos. En este caso, el N de la anilina actúa como grupo director para la activación

del enlace C_{sp2}-H de la posición 2 del anillo de indol, siendo la especie catalítica activa el complejo [Pd(OPiv)]⁺ generado *in situ* (Esquema 23).⁵⁶



Esquema 23. Anulación oxidante (5+2) catalizada por Pd(II) entre *o*-indoloanilinas y alquinos aromáticos

También se han descrito otras anulaciones oxidantes (5+2) empleando alenos o dienos en lugar de alquinos. En el año 2017, el grupo del prof. Mascareñas describió la anulación oxidante (5+2) entre *o*-alquenilanilidas y alenos para dar 1-benzazepinas con buenos rendimientos y con muy buena regio- y diastereoselectividad. La misma reacción, empleando *o*-alquenilanilinas, fue descrita por el grupo del prof. Zeng (Esquema 24).⁵⁷

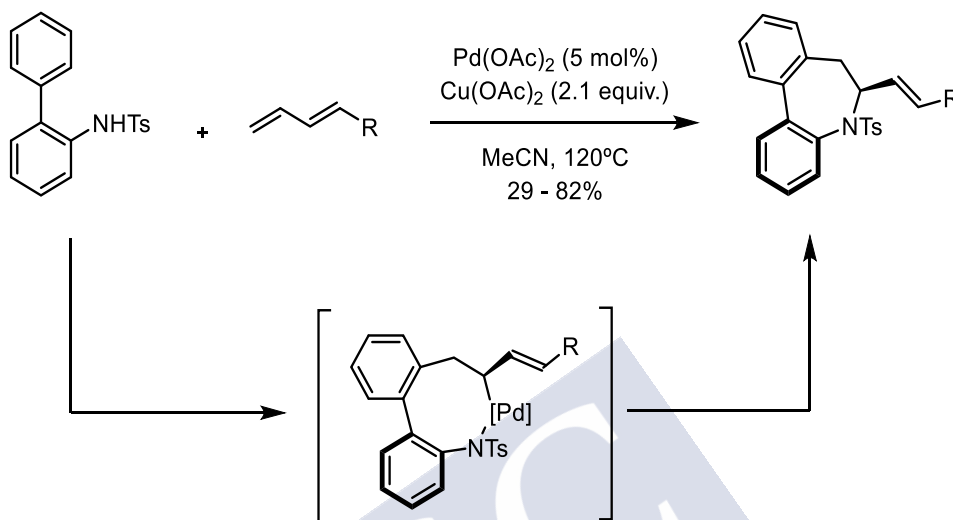


Esquema 24. Anulación oxidante (5+2) catalizada por Pd(II) entre *o*-alquenilanilidas y alenos

⁵⁶ Thikekar, T. U.; Sun, C. -M. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *358*, 3388.

⁵⁷ Cendon, B.; Casanova, N.; Comanescu, C.; Garcia-Fandino, R.; Seoane, A.; Gulias, M.; Mascareñas, J. L. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1674. (b) Wu, L.; Meng, Y.; Ferguson, J.; Wang, L.; Zeng, F. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4121.

En el mismo año, en el grupo del prof. Luan se describió la síntesis diastereoselectiva de dibenzo[*b,d*]azepinas mediante la anulación oxidante (5+2) catalizada por Pd(II) entre *o*-arilanilinas y dienos. La formación de la especie Pd-alilo es clave para explicar la formación del anillo azepínico (Esquema 25).⁵⁸



Esquema 25. Anulación oxidante (5+2) catalizada por Pd(II) entre *o*-arilanilidas y dienos

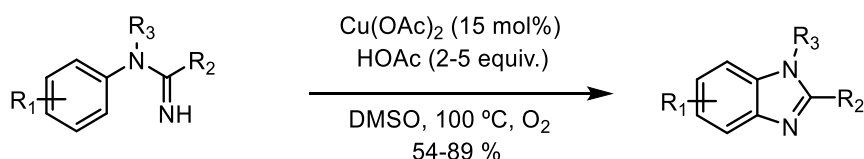
⁵⁸ Bai, L.; Wang, Y.; Ge, Y. Liu, J.; Luan, X. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1734.

**2. 1,3-BENZODIAZEPINAS MEDIANTE ANULACIONES
OXIDANTES ENTRE ARILGUANIDINAS Y
ALQUINOS CATALIZADAS POR RODIO**



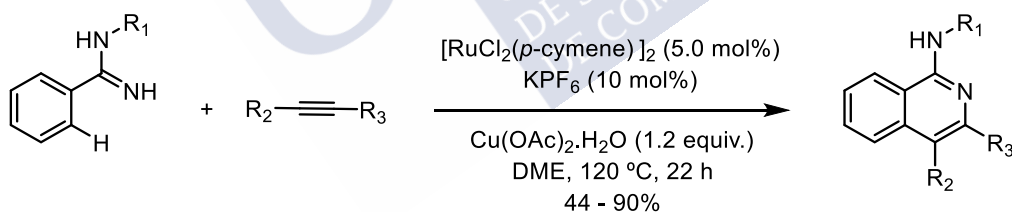
2.1 Amidinas y guanidinas como grupos directores en anulaciones oxidantes

Tanto los grupos funcionales amidina como guanidina han sido empleados como grupos directores para realizar activaciones C-H catalizadas por metales.³⁹ Por ejemplo, se han utilizado arilamidinas en reacciones de anulación oxidante intramolecular catalizadas por Cu para la síntesis de benzimidazoles (Esquema 26).⁵⁹



Esquema 26. Anulación oxidante intramolecular para la síntesis de benzimidazoles catalizada por Cu(II)

También se han empleado arilamidinas y arilguanidinas en reacciones de anulación oxidante intermolecular con alquinos catalizadas por metales de transición para formar heterociclos de seis eslabones.⁶⁰ Así, el grupo del prof. Ackermann describió la anulación oxidante catalizada por Ru(II) entre arilamidinas y alquinos para la síntesis de 1-aminoisoquinolinas (Esquema 27).⁶¹



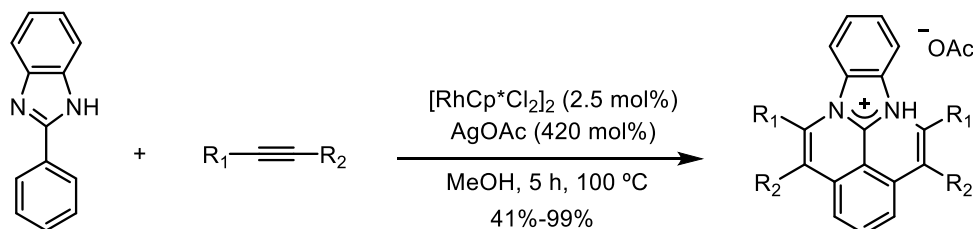
Esquema 27. Anulación oxidante (4+2) entre amidinas y alquinos para la síntesis de 1-aminoisoquinolinas catalizada por Ru(II)

⁵⁹ Brasche, G.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1932.

⁶⁰ a) Stuart, D. R.; Bertrand-Laperle, M.; Burgess, K. M. N.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16474. b) Hyster, T. K.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10565. c) Guimond, N.; Gouliaras, C.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6908. d) Mochida, S.; Umeda, N.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 744. e) Zhang, G.; Yu, H.; Qin, G.; Huang, H. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4331. Para el uso de *N*-hidroxibenzimidamidas en reacciones de activación C-H ver: Jayakumar, J.; Parthasarathy, K.; Chen, Y.-H.; Lee, T. -H.; Chuang, S. -C.; Cheng, C.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9889.

⁶¹ Li, J.; John, M.; Ackermann, L. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 5403–5408.

En nuestro grupo de investigación se describió la doble anulación oxidante (4+2) catalizada por Rh(III) entre 2-arylbenzimidazoles y alquinos, permitiendo el acceso a sales de diazabenzofluorantenio en excelentes rendimientos (Esquema 28).⁶²

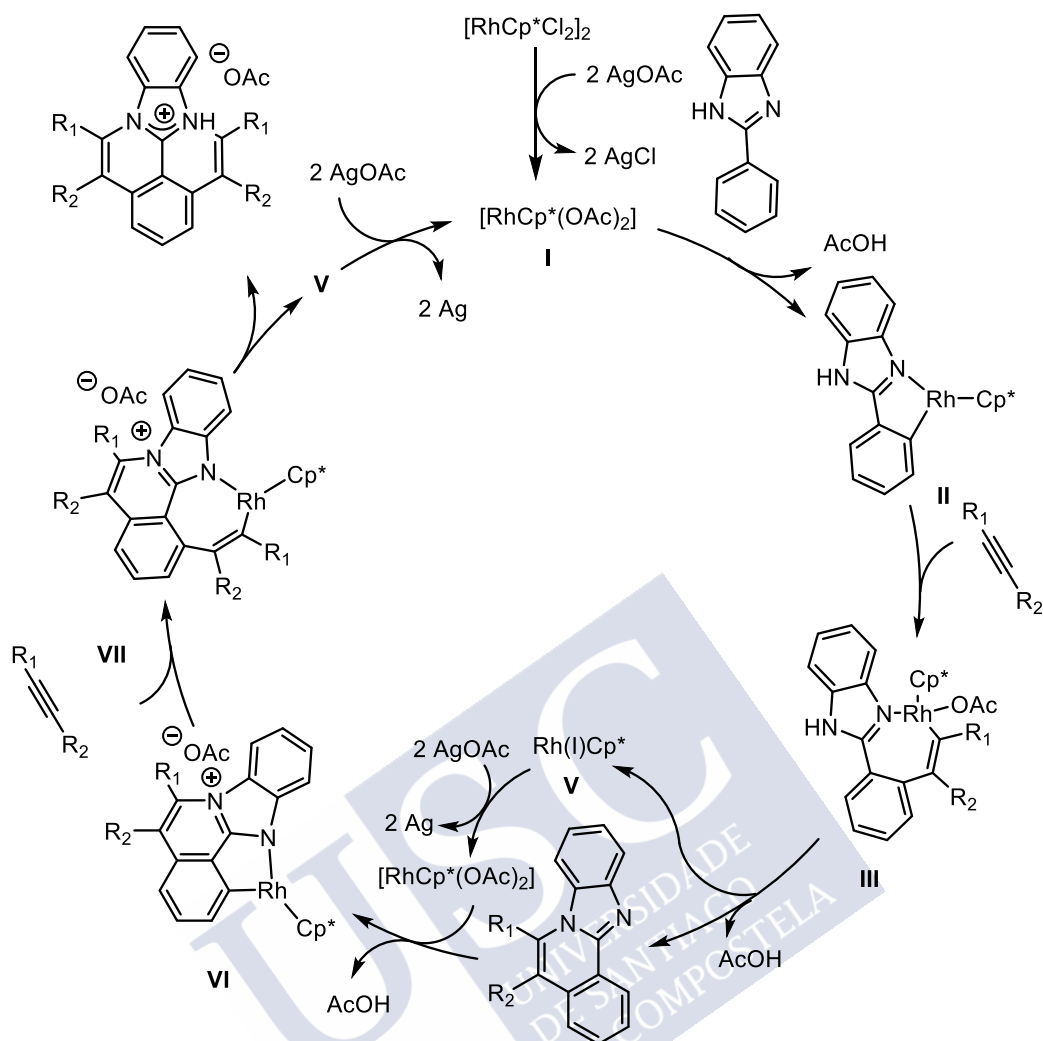


Esquema 28. Síntesis de diazafluorantenos mediante anulación oxidante (4+2) catalizada por Rh(III) entre 2-arylbenzimidazoles y alquinos

El mecanismo propuesto comienza con la formación de la especie activa de Rh(III) por reacción del dímero inicial con el AgOAc, seguido de la activación C_{sp2}-H del 2-arylbenzimidazol para dar lugar al intermedio **II**. Tras la inserción 1,2 del alquino en el enlace C-Rh y posterior eliminación reductora se obtiene el producto monociclado (benzo[4,5]imidazo[2,1-*a*]isoquinolina).⁶³ La reoxidación de la especie de Rh(I) generada a Rh(III) por el AgOAc, seguida de una nueva activación C_{sp2}-H daría lugar al intermedio catiónico isoquinolínico **VI**. La inserción 1,2 del alquino en el enlace C-Rh conduciría al rodaciclo **VII** que, tras eliminación reductora, daría lugar a la sal de diazafluorantenio. La especie de Rh(I) sería de nuevo reoxidada a la especie activa de Rh(III) por el AgOAc que comenzaría un nuevo ciclo catalítico (Esquema 29).

⁶² Villar, J. M.; Suárez, J.; Varela, J. A.; Saá, C. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1702.

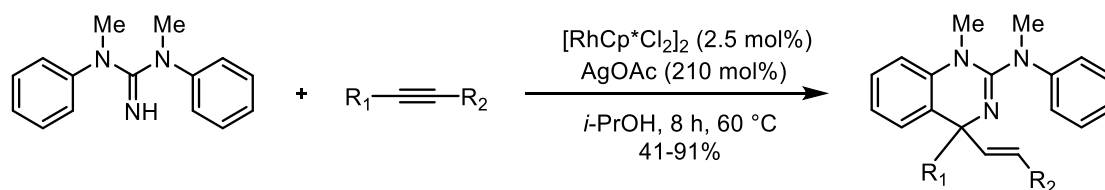
⁶³ a) Umeda, N.; Tsurugi, H.; Satoh, T.; Miura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4019. b) Umeda, N.; Hirano, K.; Satoh, T.; Shibata, N.; Sato, H.; Miura, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 13.



Esquema 29. Mecanismo propuesto para la doble anulación oxidante (4+2) entre 2-arilbenzimidazoles y alquinos catalizada por Rh(III)

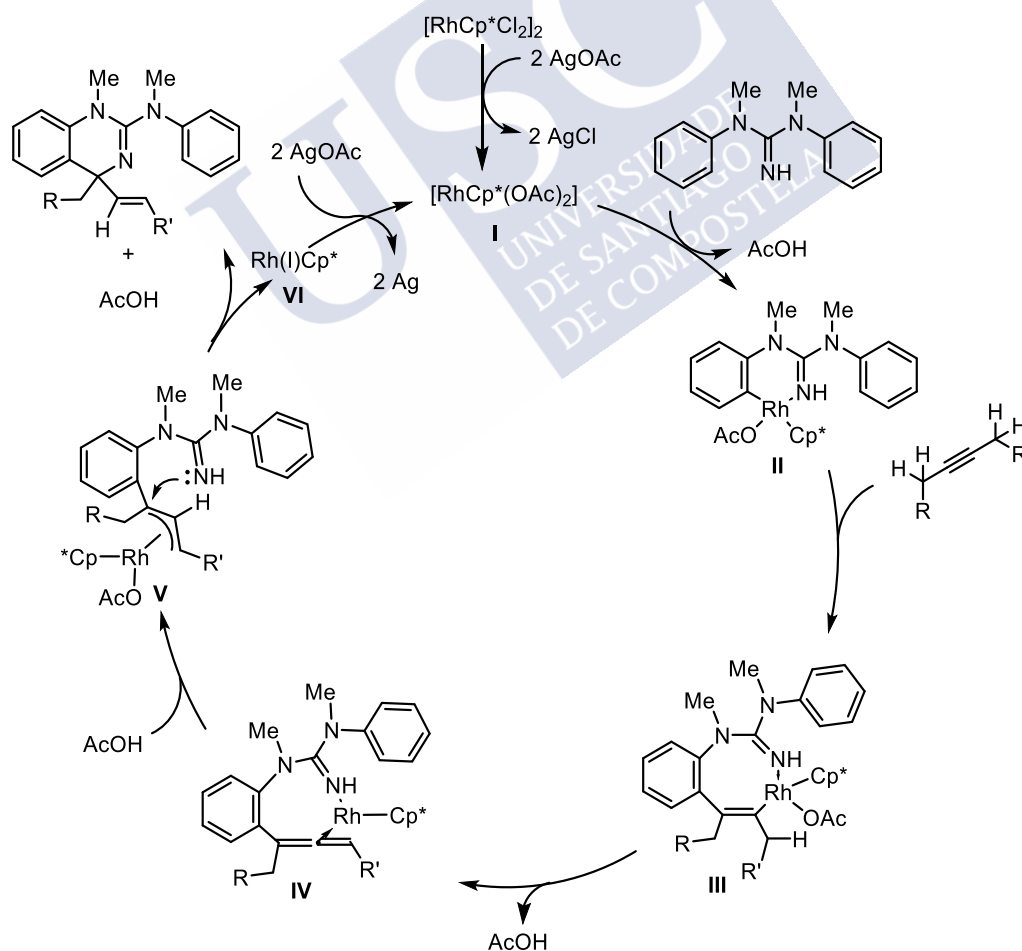
Además de los grupos funcionales dinitrogenados como las amidinas, también se han utilizado grupos trinitrogenados de tipo guanidina en reacciones anulación oxidante. Así, en nuestro grupo de investigación se describió la anulación oxidante catalizada por Rh(III) entre 1,3-difenil-1,3-dimetilguanidinas y alquinos alifáticos para obtener 1,4-dihidroquinazolinas disustituidas en la posición 4 (Esquema 30).⁶⁴

⁶⁴ Cajaraville, A.; Suárez, J.; Varela, J. A.; Saá, C. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 15157.



Esquema 30. Anulación oxidante (5+1) entre arilguanidinas y alquinos catalizada por Rh(III)

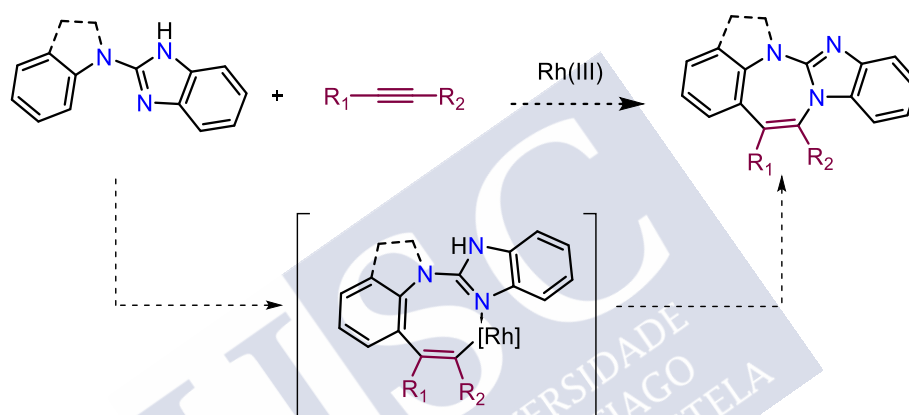
Análogamente al caso de las amidinas, la especie de Rh(III) catalíticamente activa **I** se coordina con el N imínico de la guanidina para dar lugar al rodaciclo de seis miembros **II** tras la activación del C_{sp^2} -H. Después de la inserción 1,2 del alquino en el enlace C-Rh se genera el rodaciclo de ocho eslabones **III**. La β -eliminación de hidrógeno genera el aleno **IV**, que tras la protonación en el carbono central, formaría el π -alilrodio **V**. Finalmente, el ataque nucleófilo de la imina a la posición más electrófila del intermedio **V** daría lugar a la 1,4-dihidroquinazolina con la recuperación de la especie de Rh(I) que se reoxida a Rh(III) en presencia de $AgOAc$ (Esquema 31).



Esquema 31. Mecanismo propuesto para la anulación oxidante (5+1) entre arilguanidinas y alquinos catalizada por Rh(III)

2.2 Objetivo

En las reacciones entre 1,3-difenil-1,3-dimetilguanidinas (arilguanidinas lineales) y alquinos catalizadas por Rh(III) habíamos obtenido 1,4-dihidroquinazolinas, productos de anulación oxidante (5+1). Como primer objetivo de este trabajo de tesis nos planteamos la síntesis de 1,3-benzodiazepinas mediante anulaciones oxidantes (5+2) catalizadas por Rh(III) entre arilguanidinas y alquinos. Para ello planteamos que el uso de arilguanidinas total o parcialmente cíclicas favorecerían el proceso de eliminación reductora en el rodaciclo de ocho eslabones formado, en lugar del proceso de β -eliminación observado anteriormente (Esquema 32).



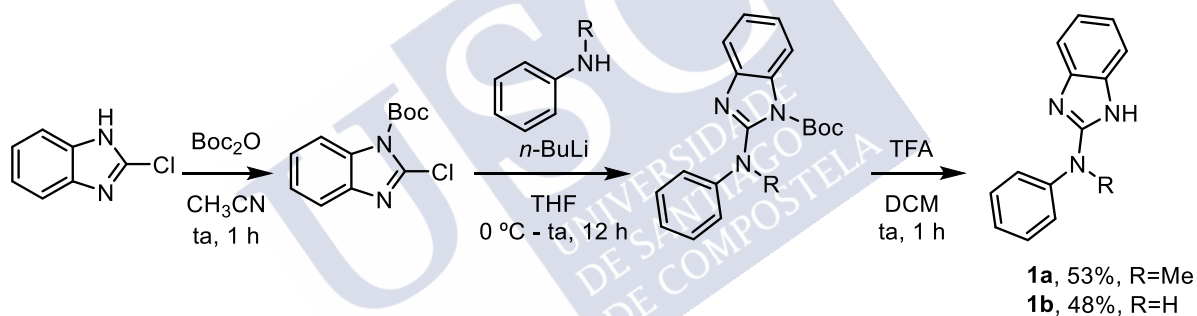
Esquema 32

2.3 Estudio de la reactividad de arilguanidinas con alquinos catalizadas por Rh(III)

2.3.1 Reactividad de las arilguanidinas parcialmente cíclicas con alquinos en presencia de un catalizador de Rh(III)

2.3.1.1 Preparación de los sustratos de partida **1a** y **1b**

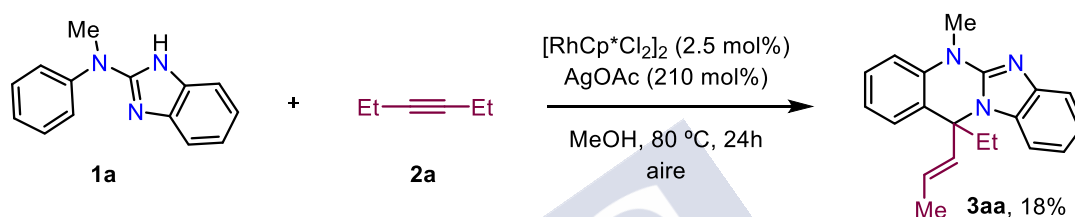
Para comenzar el estudio de las anulaciones oxidantes se prepararon dos arilguanidinas parcialmente cíclicas, en las que dos nitrógenos del grupo guanidina forman parte de un ciclo. Ambos sustratos se prepararon en una secuencia sintética de 3 etapas a partir del 1-clorobenzimidazol protegido como carbamato por reacción con el correspondiente amiduro. La desprotección final del benzimidazol con TFA dio lugar a las arilguanidinas **1a** y **1b** con un rendimiento global del 53 y 48%, respectivamente (Esquema 33).



Esquema 33. Síntesis de las arilguanidinas **1a** y **1b**

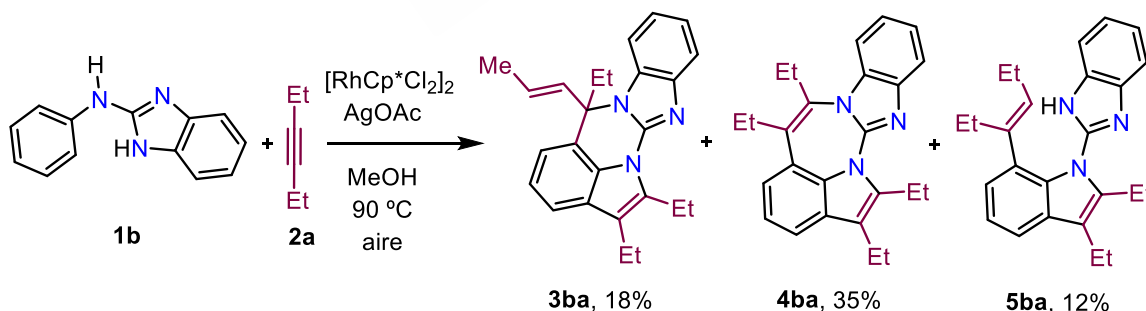
2.3.1.2 Cicloadiciones de las arilguanidinas **1a** y **1b** con 3-hexino catalizado por Rh(III)

Se comenzó el estudio de la reactividad de la arilguanidina **1a** con 3-hexino, empleando como catalizador 2.5 mol% de $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$, 2.1 equiv. de AgOAc como oxidante y MeOH (0.1M) como disolvente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y transcurridas 24 h se observó la formación de la 1,4-dihidroquinazolina **3aa** como único producto de reacción (cicloadición (5+1)) con un bajo 18% de rendimiento, recuperándose la arilguanidina **1a** que no ha reaccionado (Esquema 34).



Esquema 34

Para tratar de favorecer la deseada cicloadición (5+2) se probó la arilguanidina **1b** con un enlace NH adicional. Así, cuando se hizo reaccionar **1b** en las mismas condiciones de reacción se observó la formación de 3 productos, todos derivados de la doble inserción del alquino. El producto **3ba**, obtenido con un 18% de rendimiento, derivaría de una doble anulación oxidante (3+2) / (5+1); el producto **4ba**, obtenido con un 35%, derivaría de una doble anulación oxidante (3+2) / (5+2) y el vinilindol **5ba** (12%) derivaría de la anulación oxidante (3+2) para genera el indol seguido de una nueva funcionalización C-H en la posición 7 del anillo indólico (Esquema 35).⁶⁵



Esquema 35

⁶⁵ Funcionalización en C7 de indoles con Rh(III): a) Shi, J.; Yan, Y.; Li, Q.; Xu, H. E.; Yi, W. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 6483. b) Xu, L.; Zhang, C.; He, Y.; Tan, L.; Ma, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 321. c) Shah, T. A.; De Bhusan, P.; Pradhan, S.; Punniyamurthy, T. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 572.

La estructura de la 1,3-benzodiazepina indólica **4ba** se confirmó mediante el análisis por difracción de rayos X.

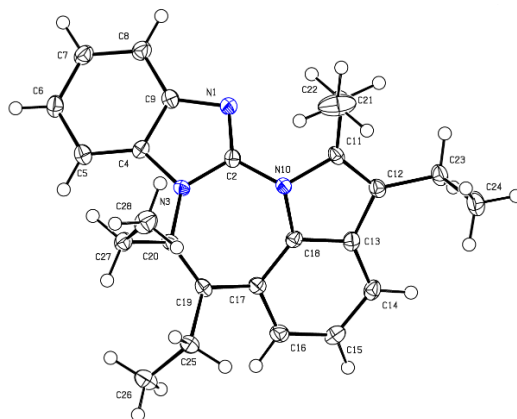


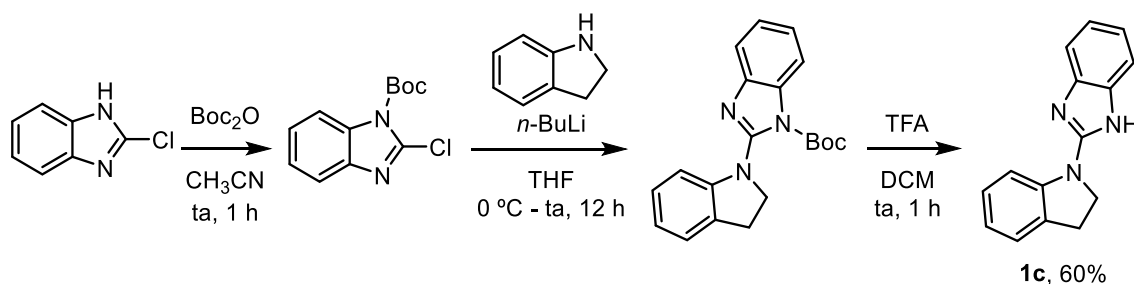
Figura 3. Estructura de rayos X de la 1,3-benzodiazepina **4ba**

Al observar la formación de la 1,3-benzodiazepina **4ba**, pensamos que el empleo de una guanidina totalmente cíclica (con el núcleo indol / indolina preformado) podría favorecer el transcurso de la reacción para lograr nuestro objetivo.

2.3.2 Reactividad de arilguanidinas cíclicas con alquinos en presencia de un catalizador de Rh(III)

2.3.2.1 Preparación de la arilguanidina **1c**

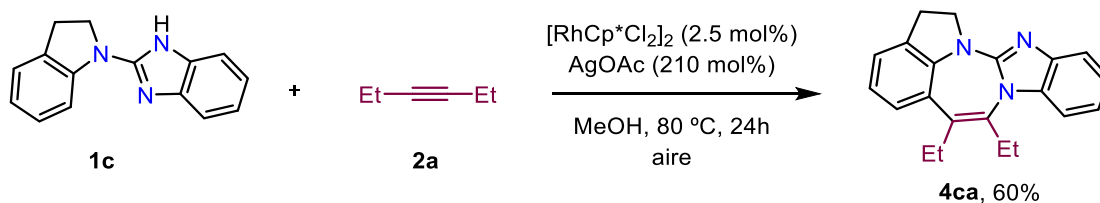
El sustrato **1c** se preparó en una secuencia sintética de 3 etapas a partir del 1-clorobenzimidazol protegido como carbamato por reacción con el correspondiente amiduro. La desprotección final del benzimidazol con TFA dio lugar a la arilguanidina cíclica **1c** con un rendimiento global del 60% (Esquema 36).



Esquema 36

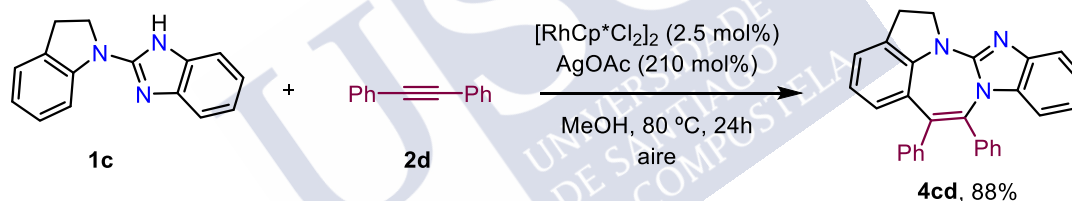
2.3.2.2 Cicloadición de la arilguanidina **1c** con alquinos catalizada por Rh(III)

De forma satisfactoria, al llevar a cabo la reacción entre la arilguanidina totalmente cíclica **1c** y el 3-hexino **2a**, en las condiciones catalíticas habituales, se obtuvo el producto de anulación oxidante (5+2), la 1,3-benzodiazepina **4ca**, con un 60% de rendimiento (Esquema 37).



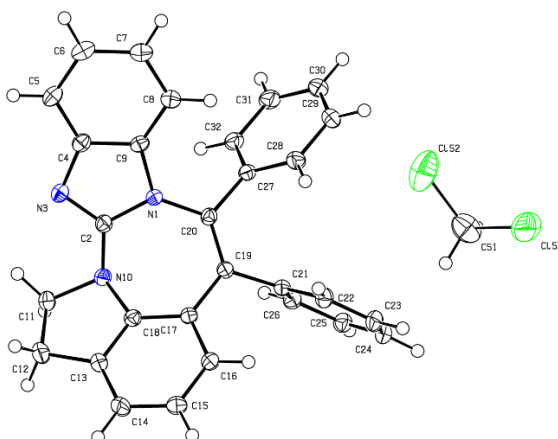
Esquema 37

Igualmente, cuando se hizo la reacción con el alquino aromático difenilacetileno (**2d**) se obtuvo la 1,3-benzodiazepina **4cd** con un excelente 88% de rendimiento (Esquema 38).



Esquema 38

La estructura de la 1,3-benzodiazepina **4cd** se confirmó mediante el análisis de difracción de rayos X.

Figura 4. Estructura de rayos X de la 1,3-benzodiazepina **4cd**

2.3.2.3 Optimización de las condiciones de reacción

A partir de los resultados anteriores, se procedió a optimizar las condiciones de reacción del Esquema 38, comenzando por la influencia de la temperatura y del disolvente. Así, mientras que a 60 °C solo se observaron trazas de **4cd**, a 90 °C no se obtuvieron mejoras en el rendimiento (Tabla 1, entradas 2 y 3). El empleo de disolventes polares próticos como el *i*-PrOH y el *t*-AmOH, polares apróticos como el CH₃CN y el DCE o apolares como el tolueno no mejoró el rendimiento de la reacción o resultó perjudicial (Tabla 1, entradas 4 - 8).

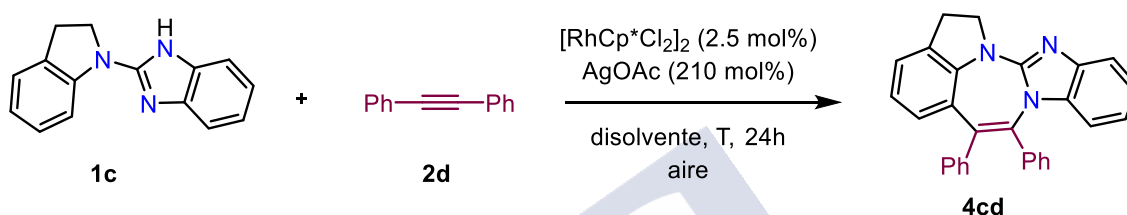


Tabla 1. Anulación oxidante (5+2) catalizada por Rh(III) entre la arilguanidina **1c** y el difenilacetileno **2d**: efecto de la temperatura y disolvente.

Entrada ^a	Temperatura (°C)	Disolvente	Rdto % (4cd)
1	60	MeOH	Trazas (<10%)
2	80	MeOH	88
3	90	MeOH	88
4	80	<i>i</i> -PrOH	25
5	80	<i>t</i> -AmOH	-
6	80	CH ₃ CN	-
7	80	DCE	18
8	80	Tolueno	-

^aCondiciones: **1c** (0.3 mmol), **2d** (0.3 mmol), [RhCp*Cl₂]₂ (2.5 mol%), AgOAc (210 mol%), disolvente (0.1M).

A continuación, se procedió a estudiar la influencia del catalizador. Se observó que mientras que el [IrCp*Cl₂]₂ y el [CoCp*(CO)I₂], metales del grupo 9 al igual que el rodio, no resultaron activos (Tabla 2, entradas 2 y 3), el catalizador de [RuCl₂(*p*-cymeno)]₂ sí dio lugar a la 1,3-benzodiazepina **4cd** en un moderado 48% (Tabla 2, entrada 4). Finalmente, el empleo de Pd(OAc)₂ tampoco resultó efectivo para esta transformación (Tabla 2, entrada 5).

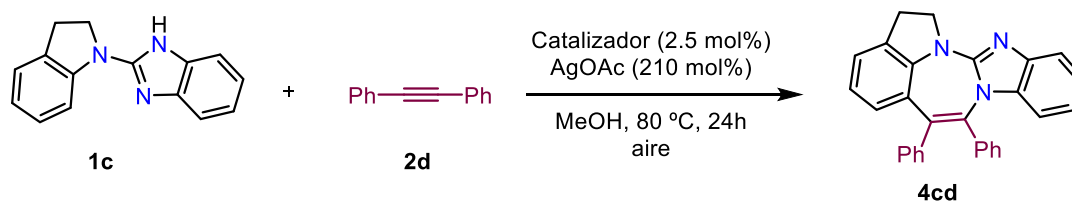


Tabla 2. Anulación oxidante (5+2) catalizada por Rh(III) entre la arilguanidina **1c** y el difenilacetileno **2d**: efecto del catalizador.

Entrada ^a	Catalizador	Rdto % (4cd)
1	[RhCp*Cl ₂] ₂	88
2	[IrCp*Cl ₂] ₂	-
3	[CoCp*(CO)I ₂]	-
4	[RuCl ₂ (<i>p</i> -cymene)] ₂	48
5 ^b	Pd(OAc) ₂	-

^aCondiciones: **1c** (0.3 mmol), **2d** (0.3 mmol), catalizador (2.5 mol%), AgOAc (210 mol%), MeOH (0.1M). ^b5 mol% de Pd(OAc)₂.

En último lugar, se optimizó el oxidante empleado para recuperar la especie catalítica activa. Cuando se empleó AgOTf en lugar de AgOAc se obtuvo el producto con un rendimiento del 70% (Tabla 3, entrada 2), mientras que con Cu(OAc)₂ se obtuvo un moderado 43% (Tabla 3, entrada 3). La combinación de H₂O₂ / NaOAc también dio lugar a la 1,3-benzodiazepina con un rendimiento del 46% (Tabla 3, entrada 4). Para nuestra sorpresa inicial, cuando se llevó a cabo la reacción únicamente bajo atmósfera de aire se aisló el producto con un rendimiento del 43% (Tabla 3, entrada 5), lo que parece indicar que el oxígeno puede actuar como oxidante sin necesidad de oxidante metálico. De forma satisfactoria, cuando se realizó la reacción bajo atmósfera de O₂ se obtuvo **4cd** con un excelente 93% de rendimiento (Tabla 3, entrada 6).

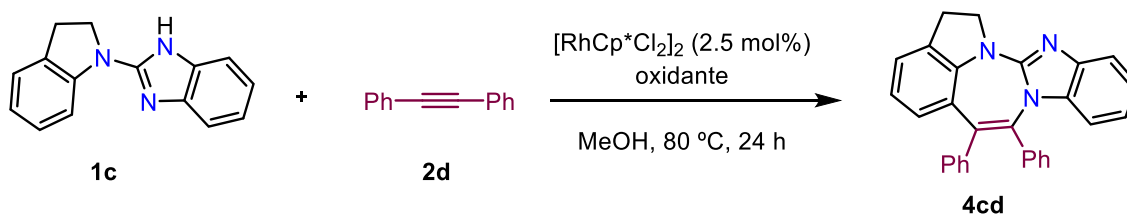


Tabla 3. Anulación oxidante (5+2) catalizada por Rh(III) entre la arilguanidina **1c** y el difenilacetileno **2d**: efecto del oxidante

Entrada ^a	Oxidante	Rdto % (4cd)
1	AgOAc / aire	88
2	AgOTf / aire	70
3	Cu(OAc) ₂ / aire	43
4	H ₂ O ₂ / NaOAc / aire	46
5	aire	43
6	O ₂	93

^aCondiciones: **1c** (0.3 mmol), **2d** (0.3 mmol), [RhCp*Cl₂]₂ (2.5 mol%), oxidante (210 mol%), MeOH (0.1M).

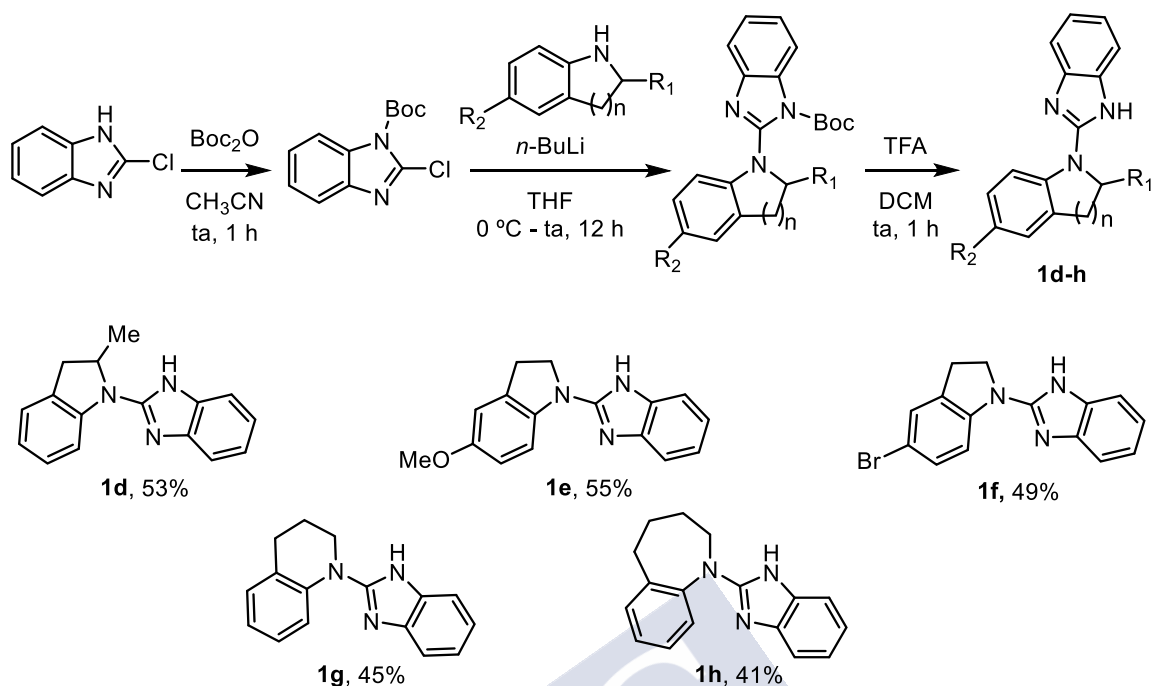
Así pues, tras los estudios de optimización se puede concluir que:

- Es necesario la utilización de MeOH como disolvente para que tenga lugar la cicloadición.
- La reacción también tiene lugar empleando Ru(II) como catalizador, aunque en rendimientos más bajos (Tabla 2, entrada 4).
- El empleo de O₂ da lugar a los mejores resultados (Tabla 3, entrada 6), evitando así el empleo de cantidades estequiométricas de oxidante.
- Se establecen dos condiciones óptimas de reacción: Condiciones **A**: [RhCp*Cl₂]₂ (2.5 mol%), AgOAc (210 mol%), MeOH (0.1M) y T = 80 °C; condiciones **B**: [RhCp*Cl₂]₂ (2.5 mol%), MeOH (0.1M), O₂ (1 atm) y T = 80 °C.

2.3.3 Alcance y extensión de la reacción

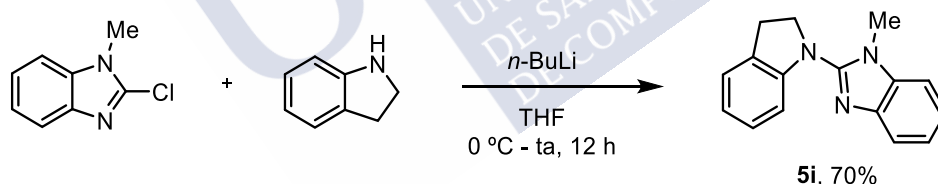
2.3.3.1 Preparación de las sustancias de partida

Para estudiar el alcance y limitaciones de la reacción se prepararon una serie de arilguanidinas cíclicas **1d-h** análogas a **1c**. Los sustratos **1d-h** se prepararon por acoplamiento del amiduro correspondiente con el 1-clorobenzimidazol protegido como carbamato y una posterior desprotección con TFA (Esquema 39).



Esquema 39

El derivado metilado **5i** se preparó directamente por acoplamiento entre el amiduro de la indolina y el 2-cloro-1-metil-1*H*-benzimidazol con un 70% de rendimiento (Esquema 40).



Esquema 40

2.3.3.2 Reacciones de anulación oxidante (5+2) entre arilguanidinas cíclicas y alquinos catalizadas por Rh(III)

Se realizó el estudio del alcance de la anulación oxidante (5+2) con diferentes alquinos, tanto alifáticos como aromáticos, en las condiciones de reacción optimizadas: **A**: [RhCp*Cl₂]₂ (2.5 mol%), AgOAc (210 mol%) y MeOH (0.1M) y **B**: [RhCp*Cl₂]₂ (2.5 mol%), MeOH (0.1M), O₂ (1 atm). Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 4.

Resultados

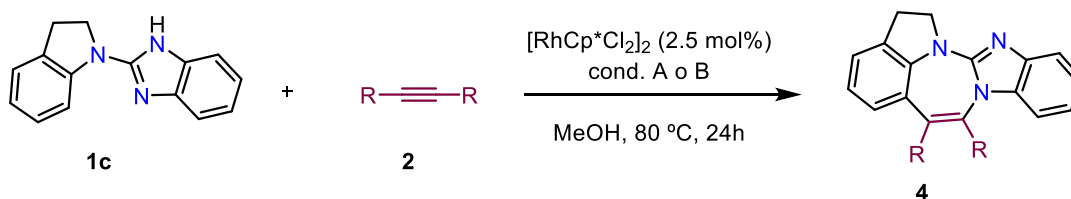
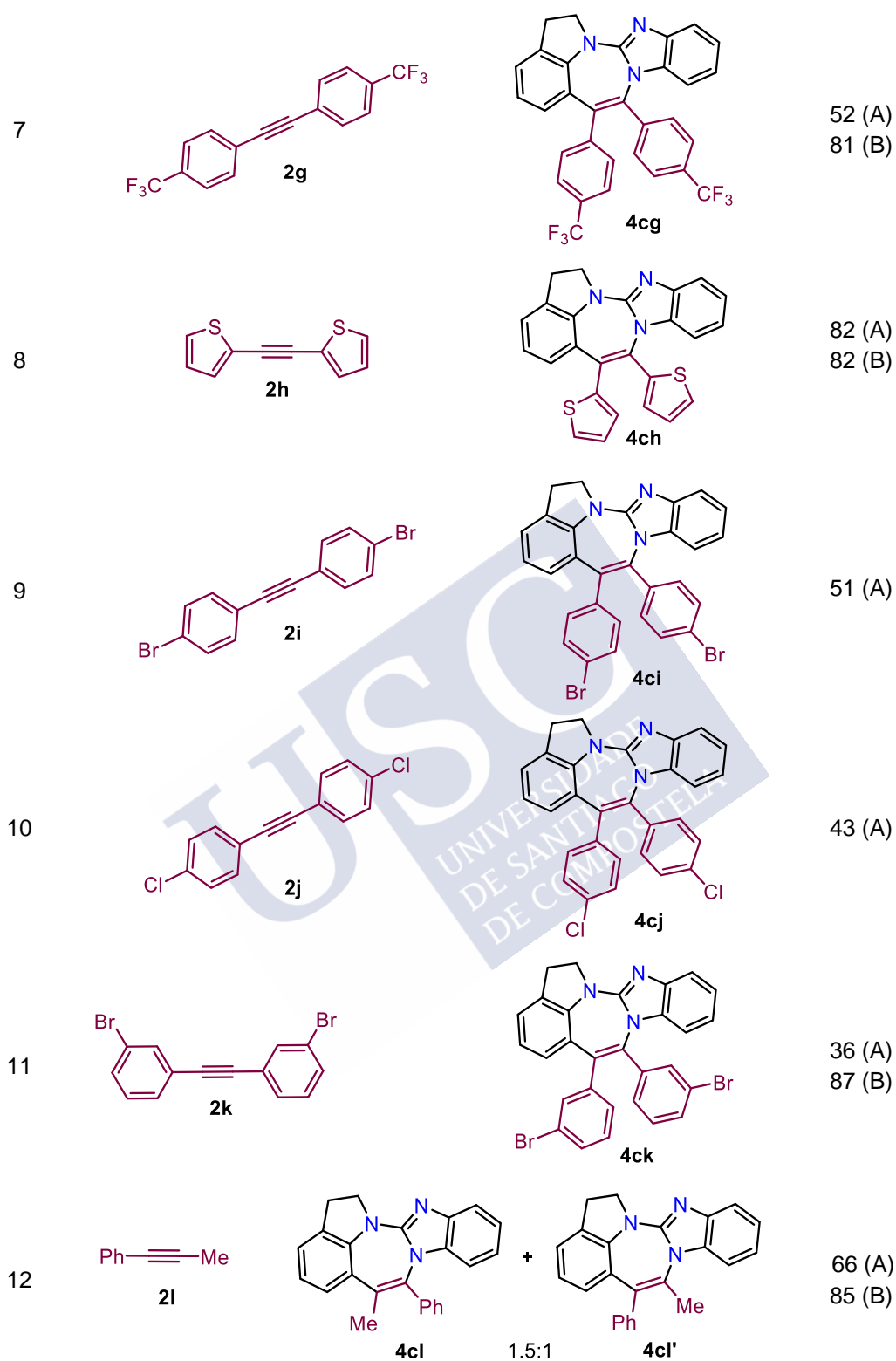


Tabla 4. Reacciones de anulación oxidante (5+2) entre la arilguanidina **1c** y alquinos **2** catalizadas por Rh(III).

Entrada	Alquino	Producto	Rdto % (condiciones) ^a
1	 2a	 4ca	60 (A) 85 (B)
2	 2b	 4cb	51 (A) 82 (B)
3	 2c	 4cc	47 (A) 81 (B)
4	 2d	 4cd	88 (A) 93 (B)
5	 2e	 4ce	70 (A)
6	 2f	 4cf	57 (A) 84 (B)

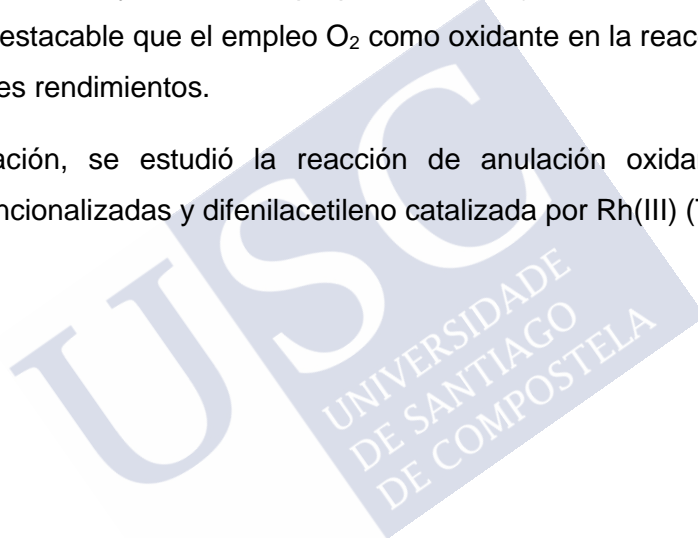


^aCondiciones A: **1c** (0.3 mmol), **2** (0.3 mmol), [RhCp*Cl₂]₂ (2.5 mol%), AgOAc (210 mol%), MeOH (3 mL). Condiciones B: **1c** (0.3 mmol), **2** (0.3 mmol), [RhCp*Cl₂]₂ (2.5 mol%), O₂ (1 atm), MeOH (3 mL).

De los resultados de la Tabla 4 se puede establecer que:

- La reacción tiene lugar en presencia de alquinos alifáticos como el 3-hexino, el 4-propino y el 5-butino obteniéndose las 1,3-benzodiazepinas **4ca-4cc** con buenos rendimientos (Tabla 4, entradas 1 - 3).
- Alquinos aromáticos sustituidos con grupos electrodonadores y grupos electroattractores y también el alquino heteroaromático **2h** participan en la reacción dando lugar a las 1,3-benzodiazepinas correspondientes con buenos a moderados rendimientos (Tabla 4, entradas 4 - 11).
- Curiosamente, al emplear un alquino asimétricamente disustituido (**2i**), la reacción no transcurrió con regioselectividad, obteniéndose una mezcla de los regioisómeros **4cl** y **4cl'** en una proporción 1.5:1 (Tabla 4, entrada 12).
- Es muy destacable que el empleo O₂ como oxidante en la reacción proporcione los mejores rendimientos.

A continuación, se estudió la reacción de anulación oxidante (5+2) entre arilguanidinas funcionalizadas y difenilacetileno catalizada por Rh(III) (Tabla 5).



Resultados

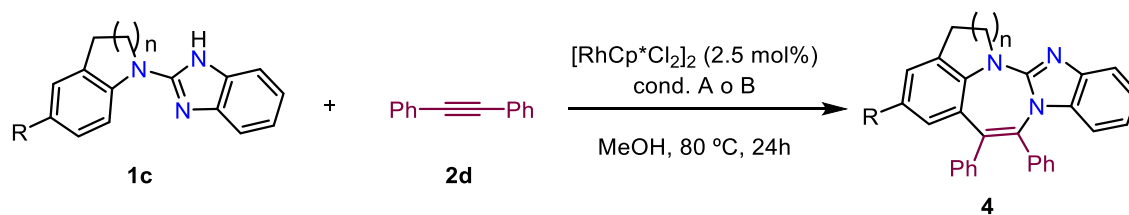


Tabla 5. Reacciones de anulación oxidante (5+2) catalizadas por Rh(III) entre las guanidinas **1d-i** y **2d**.

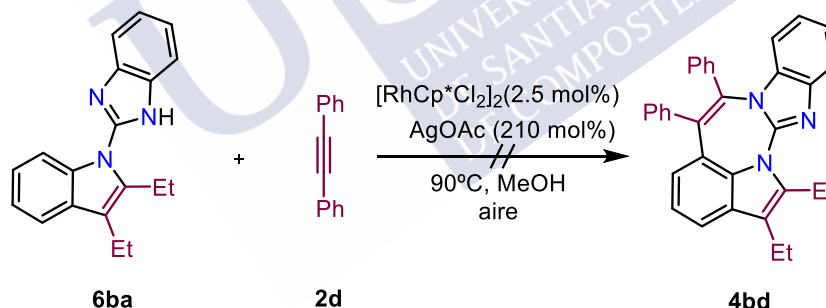
Entrada	Guanidina	Producto	Rdto % (condiciones) ^a
1			73 (A) 80 (B)
2			62 (A) 90 (B)
3			60 (A) 85 (B)
4		SP	-
5		SP	-
6		SP	-

^aCondiciones A: **1d-i** (0.3 mmol), **2d** (0.3 mmol), [RhCp*Cl₂]₂ (2.5 mol%), AgOAc (210 mol%), MeOH (3 mL). Condiciones B: **1d-i** (0.3 mmol), **2d** (0.3 mmol), [RhCp*Cl₂]₂ (2.5 mol%), O₂ (1 atm), MeOH (3 mL). SP: sustancia de partida.

De los resultados de la Tabla 5 se puede concluir que:

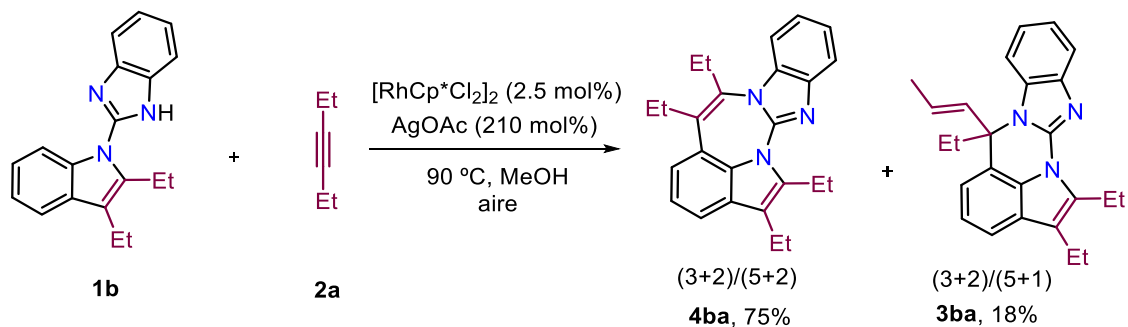
- La sustitución en la posición α de la indolina no afectó al transcurso de la reacción, obteniéndose la 1,3-benzodiazepina **4dd** con buenos rendimientos (entrada 1).
- La sustitución con grupos electrodonadores y electroattractores en la posición *para* del anillo bencénico de la indolina no afectó al transcurso de la reacción (entradas 2 y 3).
- El tamaño del anillo de la amina cíclica es determinante para que la reacción tenga lugar, puesto que los análogos de seis (tetrahydroquinolina) y siete miembros (tetrahydrobenzazepina) no dieron lugar a las 1,3-benzodiazepinas correspondientes (entradas 4 y 5).
- El NH del benzimidazol resultó crucial para esta transformación, ya que el sustrato **5i** (N-Me) no participó en la cicloadición, probablemente debido a la imposibilidad de la tautomería entre los átomos de nitrógeno (entrada 6).

Además, se llevó a cabo la reacción con el indol **6ba** en presencia del difenilacetileno **2d** en las condiciones optimizadas pero, desafortunadamente, no se observa el producto de cicloadición (5+2) (Esquema 41).



Esquema 41

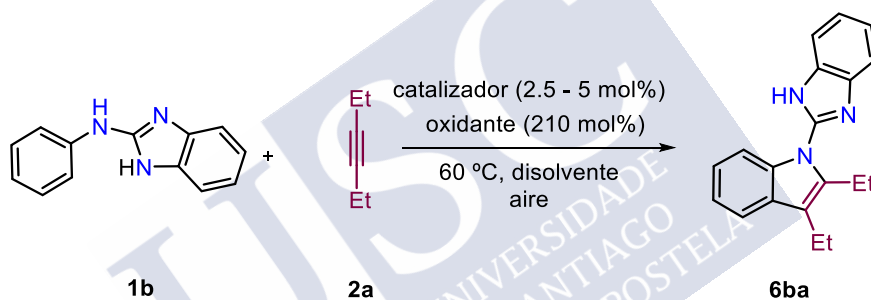
De forma muy satisfactoria, al realizar la reacción en presencia del 3-hexino **2a**, se obtuvo el producto de la anulación oxidante (5+2), la 1,3-benzodiazepina **4ba** con un buen 75% de rendimiento y la 1,4-dihidroquinazolina **3ba** con un 18% de rendimiento, derivada de la anulación oxidante (5+1) (Esquema 42).



Esquema 42

2.3.3.3 Reacciones de anulación oxidante (3+2) / (5+2) entre la arilguanidina **1b** y el 3-hexino (**2a**) catalizadas por Rh(III)

Primeramente, se comenzó por optimizar la reacción de anulación oxidante (3+2) entre la arilguanidina **1b** y 3-hexino.

Tabla 6. Anulación oxidante (3+2) entre **1b** y el 3-hexino (**2a**)

Entrada ^a	Catalizador	Oxidante	Disolvente	Rdto % (6ba)
1 ^b	$[RhCp^*Cl_2]_2$	AgOAc	MeOH	20
2	$[RhCp^*(OAc)_2]$	AgOAc	MeOH	30
3	$[RhCp^*(OAc)_2]$	AgOAc	<i>i</i> -PrOH	51
4 ^c	$[RhCp^*(OAc)_2]$	AgOAc	<i>t</i> -AmOH	trazas
5	$[RhCp^*(OAc)_2]$	AgOAc	DCE	29
6	$[RhCp^*(OAc)_2]$	AgOAc	THF	SP
7 ^d	$Pd(OAc)_2$	$Cu(OAc)_2$	MeOH	30
8 ^c	$[RhCp^*Cl_2]_2 / AgSbF_6$	$Cu(OAc)_2$	<i>t</i> -AmOH	trazas

^aCondiciones: **1b** (0.4 mmol), **2a** (0.4 mmol), catalizador (2.5 mol%), oxidante (210 mol%), disolvente (0.2 M), T = 60 °C. ^b 90 °C. ^c 120 °C. ^d 5 mol% $Pd(OAc)_2$.

De los resultados de la Tabla 6 se puede establecer que:

- Al disminuir la temperatura de la reacción a 60 °C se evita la segunda funcionalización C-H.
- El empleo de *i*-PrOH como disolvente en las condiciones catalíticas [RhCp*(OAc)₂] / AgOAc / 60 °C resultaron ser las mejores para esta transformación aislándose **6ba** en un 51% como producto mayoritario de cicloadición (entrada 3).
- El empleo de temperaturas más elevadas (*t*-AmOH, 120 °C), no favorecen la formación del producto deseado (entradas 4 y 8).

A continuación, se trató de optimizar la reacción tándem de doble anulación oxidante (3+2) / (5+2) de la arilguanidina **1b**. Se probaron diferentes catalizadores, disolventes y oxidantes cuyos resultados se muestran en la Tabla 7.

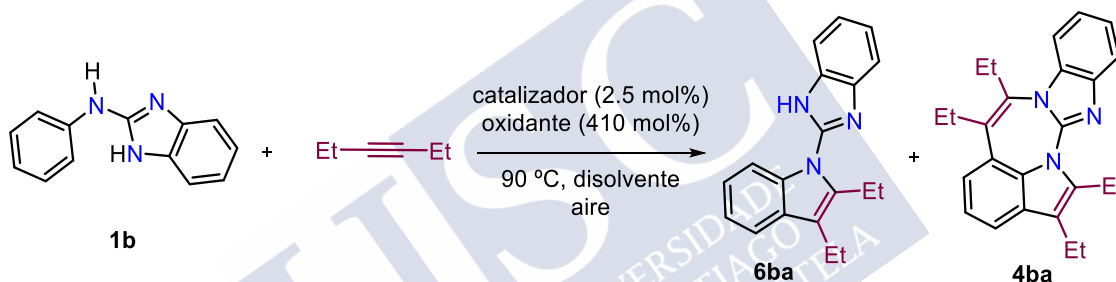


Tabla 7. Optimización de las condiciones de reacción para la doble anulación oxidante (3+2) / (5+2) entre **1b** y **2a** catalizada por Rh(III)

Entrada ^a	Catalizador	Oxidante	Disolvente	Rdto % (6ba / 4ba)
1 ^b	[RhCp*Cl ₂] ₂	AgOAc	MeOH	10 / 30
2	[RhCp*Cl ₂] ₂	AgOAc	MeOH	12 / 35
3	[RhCp*Cl ₂] ₂	AgOAc	<i>i</i> -PrOH	nd / 32
4	[RhCp*Cl ₂] ₂	AgOAc	<i>t</i> -AmOH	trazas / 0
5	[RhCp*Cl ₂] ₂	AgOAc	DCE	35 / 0
6	[RhCp*Cl ₂] ₂	Cu(OAc) ₂	MeOH	17 / 20
7	[RhCp*Cl ₂] ₂	AgOTf	MeOH	10 / 23
8	[RhCp*Cl ₂] ₂	O ₂	MeOH	SP
9	[RhCp*(MeCN) ₃](SbF ₆) ₂	AgOTf	MeOH	11 / 27
10	[RhCp*(OH ₂) ₃](OTf) ₂	AgOTf	MeOH	25 / 32
11	[IrCp*Cl ₂] ₂	AgOAc	MeOH	15 / 10

12	Pd(OAc) ₂	AgOAc	MeOH	30 / 0
----	----------------------	-------	------	--------

^aCondiciones: **1b** (0.4 mmol), **2a** (0.8 mmol), catalizador (2.5 mol%), oxidante (410 mol%), MeOH (0.2 M). ^b 60 °C. ^c **2d** en lugar de **2a**.

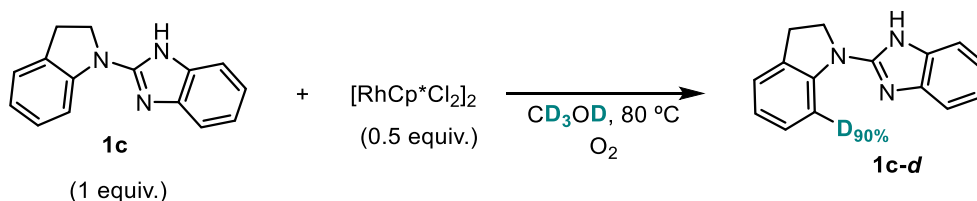
De los resultados de la Tabla 7 se desprende que:

- Los mejores resultados se obtuvieron al emplear [RhCp*Cl₂]₂ como catalizador, AgOAc como oxidante y MeOH como disolvente a 90 °C, con un 35% de rendimiento aislado de la 1,3-benzodiazepina indólica **4ba** (entrada 2).
- Al llevar a cabo la reacción en DCE como disolvente se aisló únicamente el indolobenzimidazol **6ba**, producto derivado de la cicloadición (3+2) entre **1b** y **2a** (entrada 5).
- El empleo de O₂ como oxidante no dio resultados positivos para esta transformación (entrada 8).
- Con el uso de dos catalizadores de Rh(III) catiónicos, [RhCp*(MeCN)₃](SbF₆)₂ y [RhCp*(OH₂)₃](OTf)₂ en combinación con AgOTf como oxidante se obtuvo la benzodiazepina **4ba** deseada, aunque en rendimientos más bajos (entradas 9 y 10).
- Con el catalizador de Pd(OAc)₂ se obtuvo exclusivamente el producto de monociclación **6ba** (entrada 12).

2.3.4 Estudios mecanísticos de la anulación oxidante (5+2) catalizada por Rh (III)

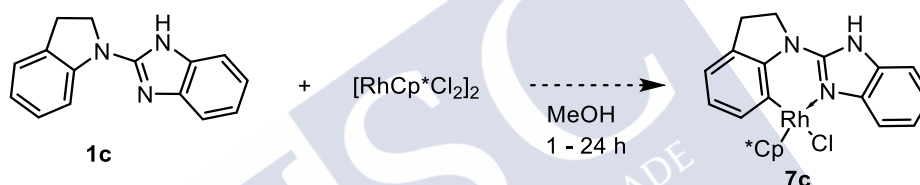
2.3.4.1 Estudio experimental del mecanismo de la reacción

Con el objetivo de obtener más información sobre el proceso de activación del enlace C_{sp2}-H, se calentó a 80 °C una disolución de la arilguanidina **1c** en metanol deuterado, en presencia del catalizador de Rh(III), observándose la incorporación de deuterio (90%) en la posición 7 esperada de la indolina, perceptible por la casi desaparición del doblete a 8.30 ppm correspondiente a ese protón en ¹H-RMN. Esto indica que la activación es reversible (Esquema 43).



Esquema 43

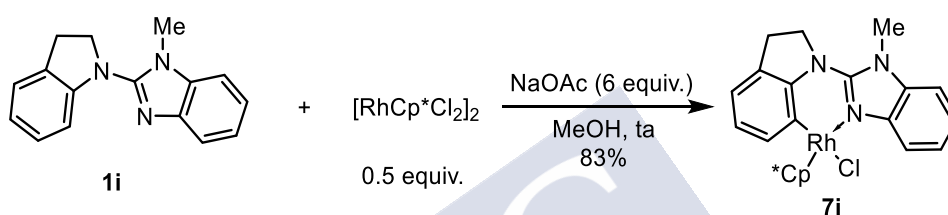
A continuación, se trató de aislar el rodaciclo de seis miembros resultante de la activación del enlace $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$. Para ello, se llevaron a cabo diferentes reacciones utilizando cantidades estequiométricas del complejo de Rh(III), diferentes temperaturas en ausencia (Tabla 8, entradas 1-3) o presencia de O_2 (Tabla 8, entradas 4-6) u otros aditivos como NaOAc y K_2CO_3 (Tabla 8, entradas 7-8). En ningún caso se observó la formación del rodaciclo **7c** recuperándose en todos los casos la arilguanidina **1c** inalterada.

Tabla 8. Reacción de **1c** con cantidades estequiométricas de $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$

Entrada ^a	Aditivo / Oxidante	T (°C)	Rdto %
1	-	ta	SP
2	-	40	SP
3	-	80	SP
4	O_2	ta	SP
5	O_2	40	SP
6	O_2	80	SP
7	NaOAc	ta - 80	SP
8	$\text{K}_2\text{CO}_3 / \text{O}_2$	80	SP

^aCondiciones: **1c** (0.1 mmol), $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ (0.05 mmol), $[\text{1c}] = 0.04\text{M}$. SP: sustancia de partida

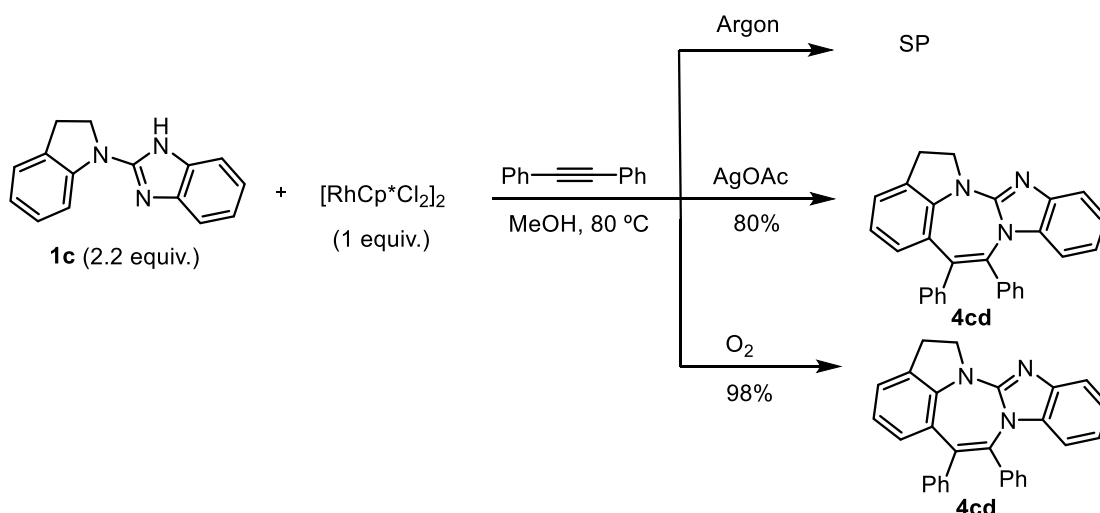
Dada la imposibilidad de aislar el rodaciclo **7c** a partir de la arilguanidina **1c**, decidimos intentar su aislamiento a partir de la arilguanidina metilada **1i**, evitando posibles problemas que la presencia del NH del benzimidazol (tautomería) pudiera causar. En este caso, observamos que cuando se lleva a cabo la reacción en presencia de una cantidad estequiométrica de $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ y 6 equivalentes de NaOAc en MeOH a temperatura ambiente se obtiene el complejo **7i** con un 83% de rendimiento. Su señal característica en ^1H -RMN es el singulete a 1.33 ppm que se corresponde con los cinco metilos del Cp^* . En ^{13}C -RMN se observa la aparición de un doblete a 141.6 ppm (d, $J = 30.7$ Hz) correspondiente al C unido al Rh (Esquema 44).⁶⁶



Esquema 44

Finalmente, se observó que al hacer la reacción estequiométrica entre la arilguanidina **1c** y el $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ en presencia de difenilacetileno en atmósfera inerte, la anulación oxidante (5+2) no tenía lugar recuperándose la arilguanidina **1c** (>90%). Sin embargo, al hacerla en presencia de un oxidante, AgOAc u O_2 , la reacción transcurre de forma muy eficiente (Esquema 45). Este resultado pudiera indicar que la etapa de eliminación reductora fuese endotérmica y que la reoxidación de Rh(I) a Rh(III) fuese la etapa clave de la reacción.

⁶⁶ Li, L.; Bresnnessel, W. -W.; Jones, W. -D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12414.



Esquema 45

2.3.4.2 Estudio del mecanismo de la reacción mediante cálculos DFT

En un esfuerzo para explicar la selectividad de la reacción entre la arilguanidina **1a** y la arilguanidina **1c** con el 3-hexino **2a** para formar el aducto de la anulación oxidante (5+1), la 1,4-dihidroquinazolina **3aa** o el aducto de la anulación oxidante (5+2), la 1,3-benzodiazepina **4ca**, se realizaron cálculos DFT para todo el proceso.⁶⁷

Se comenzó con la formación del rodaciclo de ocho eslabones **IV** a partir del complejo catiónico **I** derivado de la sustitución inicial de un ligando acetato en la especie catalíticamente activa $\text{RhCp}^*(\text{OAc})_2$ en las condiciones de reacción,⁶⁸ que se encuentran 5.8 (**1a**, línea azul) y 0.6 (**1c**, línea roja) Kcal mol^{-1} por debajo de la energía libre de las sustancias de partida correspondientes (Figura 5). La activación $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ del complejo **I** a través de un mecanismo CMD ($\Delta G^\ddagger = 6.4$ y $4.0 \text{ Kcal mol}^{-1}$) da lugar a los rodaciclos **II** ($\Delta G^\circ = 2.0$ y $-1.1 \text{ Kcal mol}^{-1}$). Los experimentos de deuteración en presencia de CD_3OD y O_2 mostraron una incorporación del 90% de deuterio en la posición 7 del sustrato **1c**.

A continuación, el alquino **2a** se coordina con los rodaciclos **II** para dar los complejos **III** ($\Delta G^\circ = 2.5$ y $0.8 \text{ Kcal mol}^{-1}$) que tras la inserción migratoria ($\Delta G^\ddagger = 12.2$ y $11.9 \text{ Kcal mol}^{-1}$) generan los rodaciclos de ocho miembros **IV** ($\Delta G^\circ = -12.8$ y $-9.0 \text{ Kcal mol}^{-1}$). En ellos destaca que el resto arilo de la indolina queda coordinado al Rh para completar $18e^-$ en su esfera de coordinación.

⁶⁷ Cálculos DFT realizados por el profesor Jesús A. Varela.

⁶⁸ a) Carr, K. J. T.; Davies, D. L.; Macgregor, S. A.; Singh, K.; Villa-Marcos, B. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2340. b) Davies, D. L.; Ellul, C. E.; Macgregor, S. A.; McMullin, C. L.; Singh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9659.

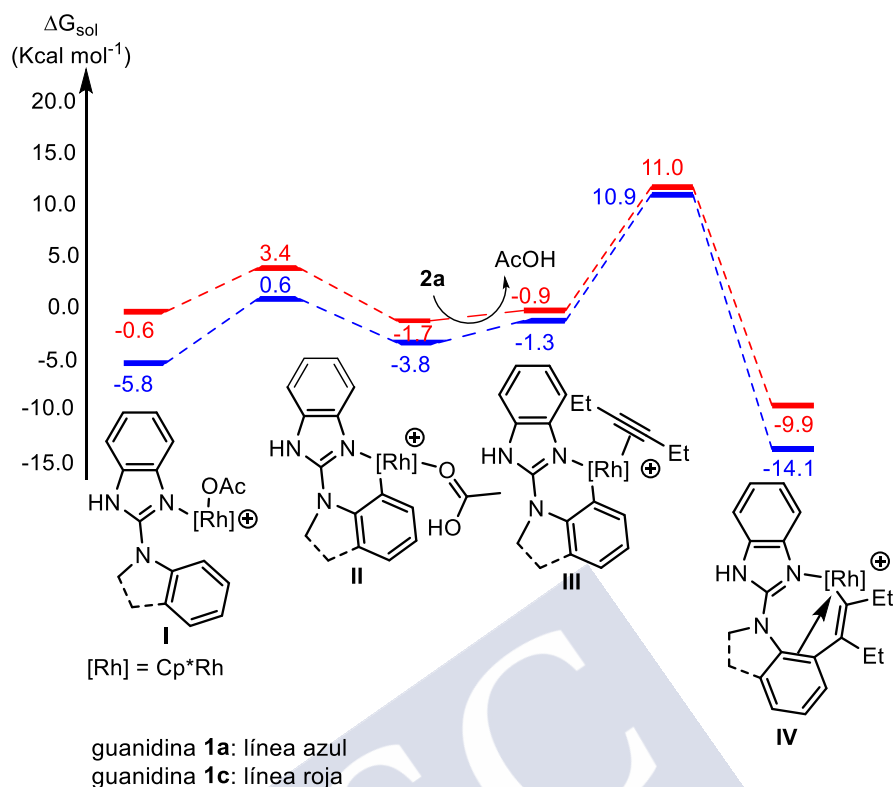


Figura 5. Perfil de energía libre para la formación de los rodaciclos de ocho miembros **IV** desde los complejos **I**. Las energías son relativas a la especie catalítica activa RhCp^{*}(OAc)₂ combinada con la de ambos sustratos.

La descoordinación del ligando fenilo para formar el complejo **V** seguido de la eliminación reductora directa proporciona la benzodiazepina **VI** coordinada con Rh(I) ($\Delta G^\ddagger = 29.5$ and 26.4 Kcal mol⁻¹, $\Delta G^\circ = 12.2$ y 10.2 Kcal mol⁻¹, Figura 6). La desprotonación y reoxidación exergónica de Rh(I) a Rh(III) con AgOAc daría lugar a las benzodiazepinas finales **4aa** y **4ca** ($\Delta G^\circ = -21.5$ y -16.2 Kcal mol⁻¹).

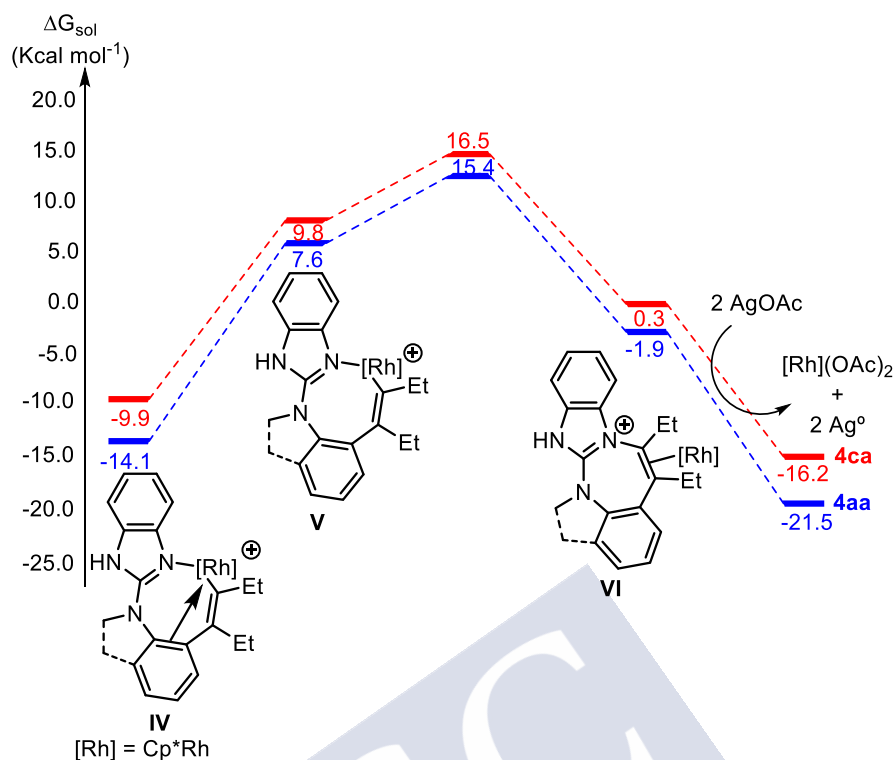


Figura 6. Perfil de energía libre para la formación de las benzodiazepinas **4aa** y **4ca** desde el rodaciclo de ocho miembros **IV** por eliminación reductora directa. Las energías son relativas a la especie catalítica activa $\text{RhCp}^*(\text{OAc})_2$ combinada con la de ambos sustratos.

La desprotonación del anillo de imidazol por el acetato para dar el complejo zwitteriónico **VII** seguido de la eliminación reductora directa daría lugar a la benzodiazepina **VIII** coordinada al $\text{Rh}(\text{I})$ ($\Delta G^\ddagger = 31.4$ y $28.4 \text{ Kcal mol}^{-1}$, $\Delta G^\circ = 11.5$ y $10.4 \text{ Kcal mol}^{-1}$, Figura 7). La desprotonación y reoxidación exergónica de $\text{Rh}(\text{I})$ a $\text{Rh}(\text{III})$ con AgOAc daría lugar a las benzodiazepinas finales **4aa** y **4ca** ($\Delta G^\circ = -21.5$ y $-16.2 \text{ Kcal mol}^{-1}$). Al transcurrir el perfil energético de la Figura 7 por un estado de transición de mayor energía que en el perfil de la Figura 6 se puede descartar este camino de reacción.

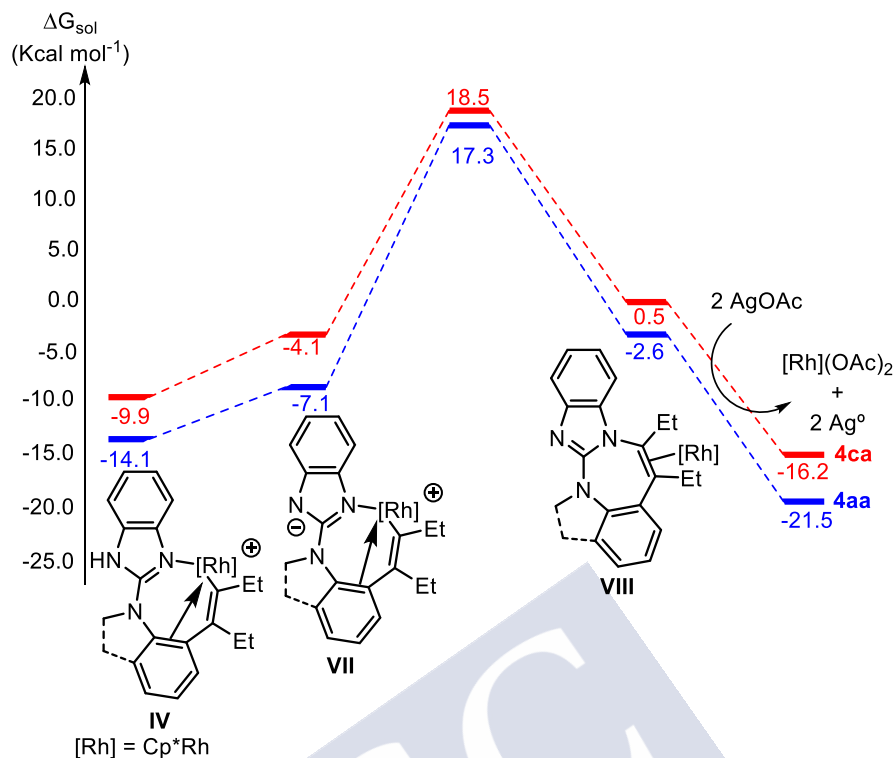


Figura 7. Perfil de energía libre para la formación de las benzodiazepinas **4aa** y **4ca** desde el rodaciclo de ocho miembros **IV** por eliminación reductora directa del complejo zwitteriónico **VII**. Las energías son relativas a la especie catalítica activa $\text{RhCp}^*(\text{OAc})_2$ combinada con la de ambos sustratos.

De un modo inesperado, los cálculos mostraron una nueva vía para la formación de las 1,3-benzodiazepinas, que podría derivar de una descoordinación inicial de la unidad de imidazol del centro metálico en **IV** para generar **IX**, seguido de un ataque nucleófilo del N imínico al enlace $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-Rh}$ para dar lugar al Rh(I) coordinado a la benzodiazepina **X** ($\Delta G^\ddagger = 20.9$ y 11.5 Kcal mol $^{-1}$, $\Delta G^\circ = 6.6$ y -0.1 Kcal mol $^{-1}$, Figura 8), en lugar de la eliminación reductora directa esperada⁶⁹ para la especie **IV** ($\Delta G^\ddagger = 29.5$ y 26.4 kcal mol $^{-1}$, $\Delta G^\circ = 12.2$ y 10.2 kcal mol $^{-1}$). La desprotonación y la reoxidación exérgica de las especies de Rh(I) a Rh(III) con AgOAc daría las benzodiazepinas finales **4aa** y **4ca** ($\Delta G^\circ = -21.5$ y -16.2 kcal mol $^{-1}$).

⁶⁹ Liu, L.; Wu, Y.; Wang, T.; Gao, X.; Zhu, J.; Zhao, Y. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5074.

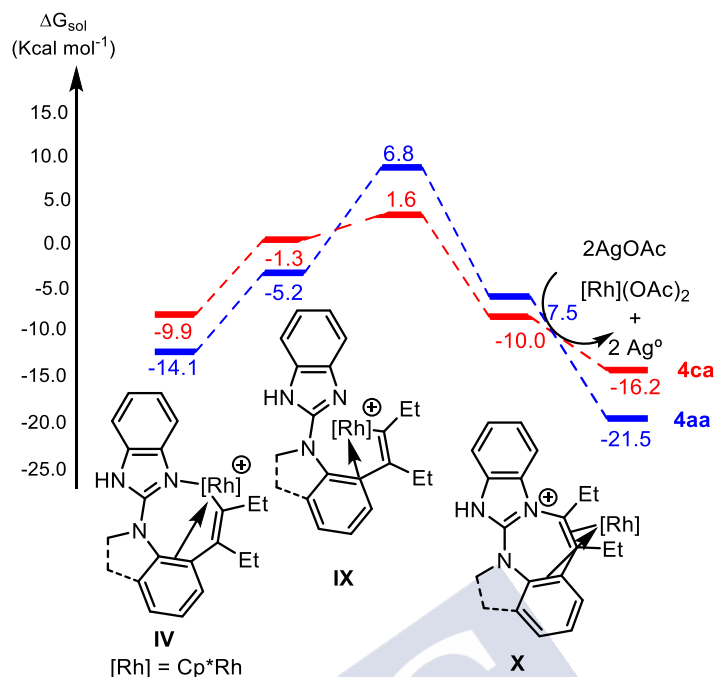


Figura 8. Perfil de energía libre para la formación de benzodiazepinas **4aa** y **4ca** a partir del rodaciclo de ocho miembros **IV**. Las energías son relativas a las especies catalíticas activas $\text{RhCp}^*(\text{OAc})_2$ combinadas con las de los sustratos relevantes.

Por otro lado, la formación de las 1,4-dihidroquinazolininas mediante anulación oxidante (5+1) comienza con la coordinación del acetato al rodaciclo catiónico de ocho eslabones **IV** para dar los complejos neutros **XI** ($\Delta G^\circ = 4.9$ y $11.5 \text{ Kcal mol}^{-1}$, Figura 9). La β -eliminación de hidrógeno asistida por el acetato daría lugar al aleno intermedio **XII** ($\Delta G^\ddagger = 11.1$ y $3.9 \text{ kcal mol}^{-1}$, $\Delta G^\circ = 7.2$ y $1.4 \text{ kcal mol}^{-1}$), que tras el intercambio de ligando genera los complejos de Rh **XIII** ($\Delta G^\circ = 5.0$ y $4.1 \text{ Kcal mol}^{-1}$). La protonación de **XIII** con ácido acético proporciona el π -alilo de Rh(III) neutro **XIV** ($\Delta G^\ddagger = 2.6$ y 3.7 , $\Delta G^\circ = -17.7$ y $-13.0 \text{ Kcal mol}^{-1}$). La descoordinación del acetato y la rotación conformacional del resto π -alilo proporciona los complejos catiónicos **XV** (El Rh(III) se estabiliza mediante una interacción agóstica con un enlace $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ del sustituyente etilo). Finalmente, el ataque nucleófilo del nitrógeno imínico al resto π -alilo ($\Delta G^\ddagger = 21.3$ y $21.1 \text{ Kcal mol}^{-1}$), la desprotonación y la reoxidación exergónica del Rh(I) a Rh(III) por AgOAc proporciona las quinazolininas **3aa** y **3ca** ($\Delta G^\circ = -24.9$ y $-18.8 \text{ Kcal mol}^{-1}$) para los procesos generales.

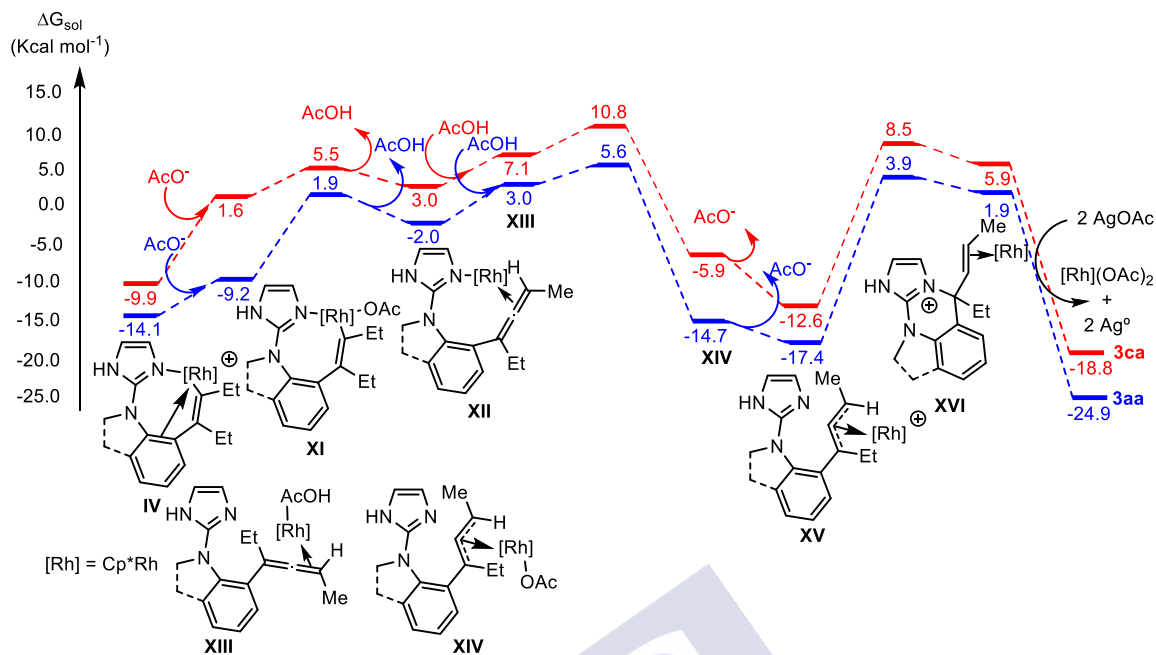


Figura 9. Perfil de energía libre completo para la formación de las quinazolinas **3aa** y **3ca** mediante anulación oxidante (5+1) a partir de los rodaciclos de ocho miembros **IV**. Las energías son relativas a las especies catalíticas activas $\text{RhCp}^+(\text{OAc})_2$ combinadas con las de los sustratos relevantes. El fenilo del anillo de la unidad de benzimidazol se omite por claridad.

Los cálculos muestran la preferencia por la anulación oxidante (5+2) para el sustrato cíclico **1c** que da lugar a la formación de las 1,3-benzodiazepinas ($\Delta\Delta G^\ddagger = 9.2 \text{ kcal mol}^{-1}$), mientras que se observa lo opuesto para el sustrato parcialmente cíclico **1a** que forma la dihidroquinazolina **3aa** ($\Delta\Delta G^\ddagger = 1.2 \text{ kcal mol}^{-1}$). Además, también muestran naturaleza fuertemente exergónica al emplear oxidante, bien AgOAc u O_2 , que facilitan las reacciones de anulación oxidante (5+2) y (5+1).

Estos resultados están plenamente de acuerdo con los resultados experimentales encontrados. Por lo tanto, la rigidez / planaridad de la unidad de indolina en el sustrato **1c** permitiría la formación del complejo **IX** con una disposición espacial apropiada entre los centros reactivos (0.52 \AA más cerca para **1c** que **1a** debido a la planaridad impuesta por el anillo de indolina, 15.4° contra 42.4°) que da lugar al heterociclo de siete miembros (Figura 10).

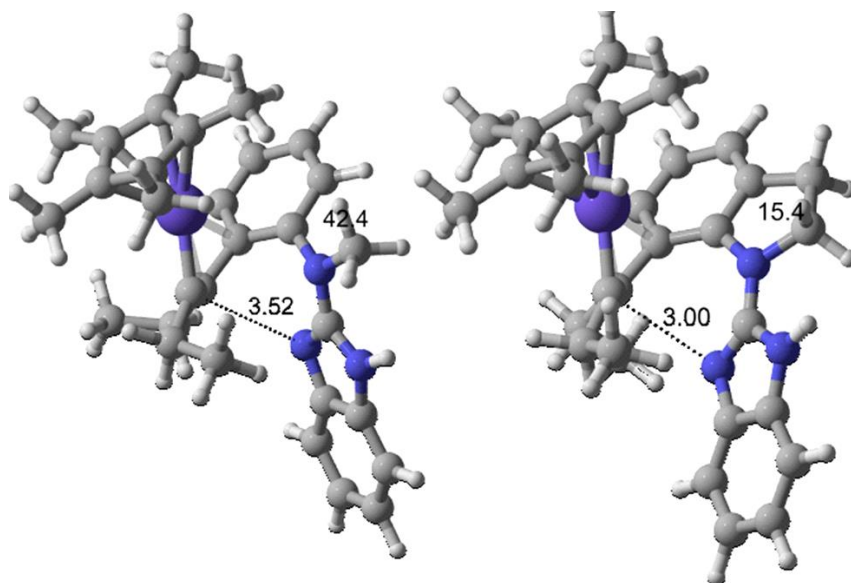


Figura 10. Geometrías calculadas para el intermedio **IX** en la guanidina **1a** y **1c**

Además, se realizaron cálculos DFT para la reacción con el empleo de O_2 como oxidante. Se comenzó con la activación C_{sp^2} -H del sustrato **1c** por un cloruro externo del complejo inicial **XVII** (Figura 11) para formar el intermedio **XVIII** ($\Delta G^\ddagger = 16.0 \text{ Kcal mol}^{-1}$, $\Delta G^\circ = 9.4 \text{ Kcal mol}^{-1}$). Esta activación C_{sp^2} -H resulta más sencilla que la activación C-H a través de metátesis de enlace σ desde el complejo catiónico **XVII'** (Figura 12), para formar el rodaciclo **XVIII'** ($\Delta G^\ddagger = 23.6 \text{ Kcal mol}^{-1}$, $\Delta G^\circ = 18.8 \text{ Kcal mol}^{-1}$). Seguidamente, el alquino **2a** se coordina al rodaciclo **XVIII** para dar el complejo **XIX** ($\Delta G^\circ = 7.7 \text{ Kcal mol}^{-1}$) que tras la inserción 1,2 del alquino ($\Delta G^\ddagger = 11.9 \text{ Kcal mol}^{-1}$) forma el intermedio clave de ocho eslabones **IV** ($\Delta G^\circ = 8.9 \text{ Kcal mol}^{-1}$). La descoordinación de la unidad de imidazol del centro metálico daría el complejo **V**, que tras el ataque nucleófilo del nitrógeno imínico al enlace C-Rh, da lugar a las benzodiazepinas protonadas **VI** ($\Delta G^\ddagger = 11.5 \text{ Kcal mol}^{-1}$, $\Delta G^\circ = -0.1 \text{ Kcal mol}^{-1}$). Por último, la desprotonación y reoxidación de Rh(I) a Rh(III) con O_2 libera la benzodiazepina final **4ca** ($\Delta G^\circ = -63.9 \text{ Kcal mol}^{-1}$). La alta exergonicidad de la reacción al emplear O_2 como oxidante en comparación con AgOAc ($\Delta G^\circ = -63.9$ contra $-16.2 \text{ Kcal mol}^{-1}$) podría ser la razón del incremento de rendimientos de las 1,3-benzodiazepinas y de la mayor facilidad para la recuperación de la especie activa de $RhCp^*Cl_2$ a pesar de presentar una barrera de activación C_{sp^2} más alta en comparación con $RhCp^*(OAc)_2$ ($\Delta G^\ddagger 16.0$ contra $4.0 \text{ Kcal mol}^{-1}$). Por otro lado, la ausencia del anión acetato en las condiciones de reacción evitaría la generación de alenos tipo **XII**, intermedio clave para la formación de los productos de cicloadición (5+1).

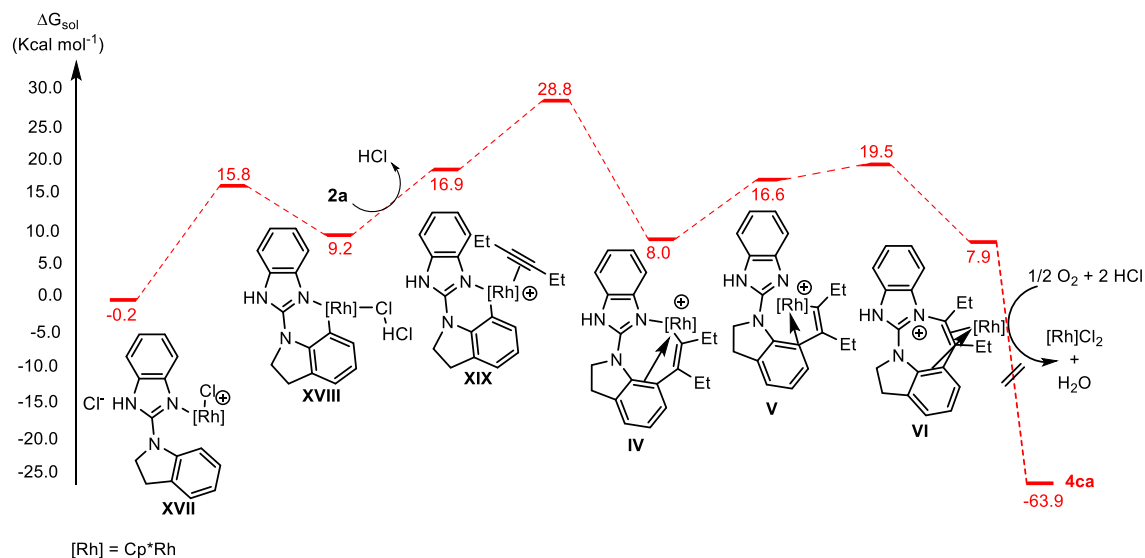


Figura 11. Perfil de energía libre para la formación de la benzodiazepina **4ca** desde **1c** usando RhCp^*Cl_2 como especie catalítica activa y O_2 como oxidante. Las energías son relativas a las especies catalíticamente activas RhCp^*Cl_2 combinadas con las de los sustratos relevantes.

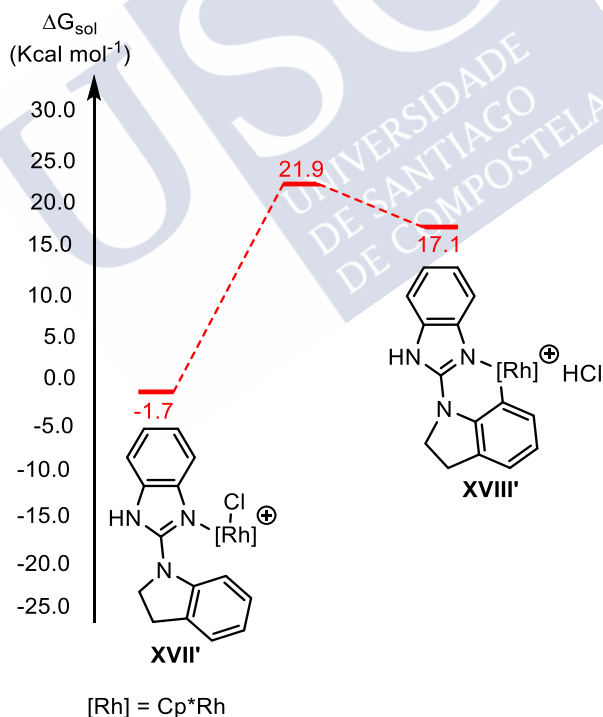
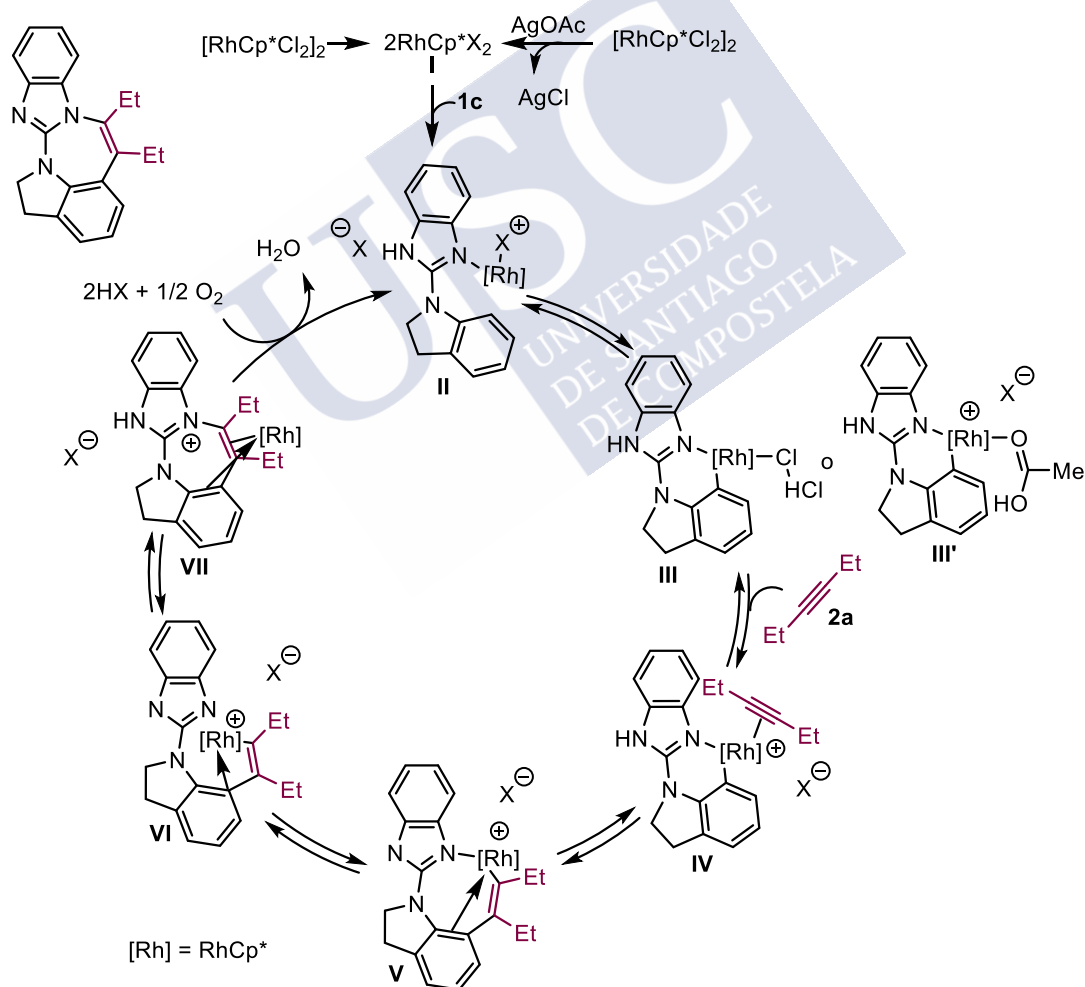


Figura 12. Perfil de energía libre para el proceso de activación $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ de **1c** mediante metátesis de enlace σ a partir de los complejos iniciales **XVII'** formados por la sustitución inicial de un ligando cloruro en la especie catalíticamente activa RhCp^*Cl_2 . Las energías son relativas a las especies catalíticas activas RhCp^*Cl_2 combinadas con las de los sustratos relevantes.

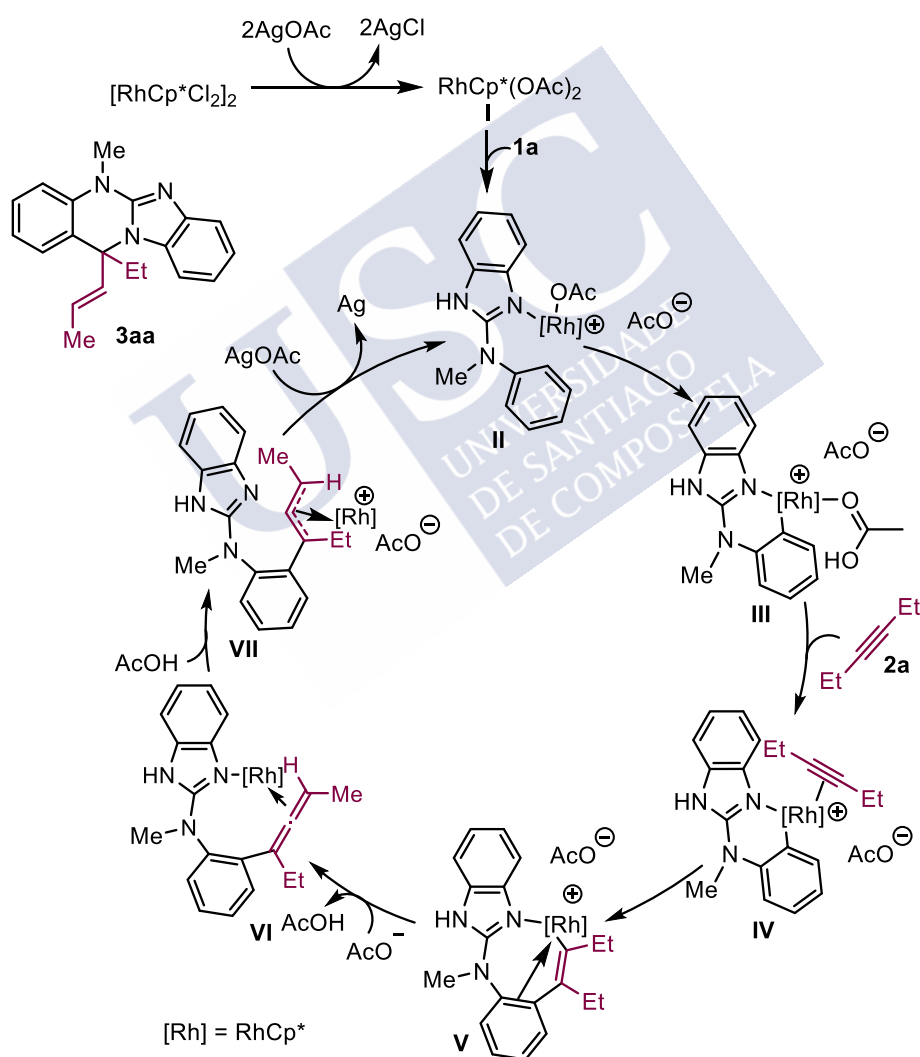
2.3.4.3 Propuestas mecanísticas para la formación de la benzodiazepina **4ca** y de la quinazolina **3aa**

A la vista de los resultados obtenidos experimentalmente y con los cálculos DFT se propuso el mecanismo mostrado en el Esquema 46. La reacción comienza con la coordinación de la arilguanidina **1c** a la especie activa de Rh(III) para generar **II**. Éste experimenta la activación C_{sp2}-H mediante sustitución aromática electrófila por un cloruro externo para formar el intermedio **III**, o una CMD para formar **III'**. Tras la coordinación e inserción 1,2 del alquino **2a** se formaría el rodaciclo de ocho miembros **V**. La descoordinación del imidazol del Rh, seguido del ataque nucleófilo del nitrógeno imínico al enlace C-Rh formaría la 1,3-benzodiazepina **VII**. Finalmente, la desprotonación y reoxidación de Rh(I) a Rh(III) en presencia de O₂ y HX liberaría la 1,3-benzodiazepina final **4ca**.



Esquema 46. Propuesta mecanística para la formación de 1,3-benzodiazepinas **4** mediante la anulación oxidante (5+2) entre arilguanidinas **1** y alquinos **2** catalizada por Rh(III)/O₂ o Rh(III)/AgOAc

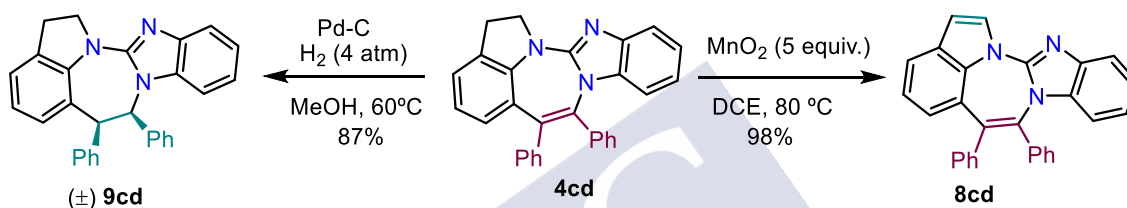
Para la formación de las 1,4-dihidroquinazolinas **3** mediante la anulación oxidante (5+1) catalizada por Rh(III) se propuso el mecanismo descrito en el Esquema 47. Tras formarse la especie activa de rodio **I**, la coordinación de la arilguanidina **1a** daría lugar al intermedio catiónico **II**. Éste experimenta la activación C_{sp²}-H a través de una CMD para generar **III**. Tras la coordinación e inserción 1,2 del alquino se formaría el rodaciclo catiónico de ocho miembros **V**. Tras la coordinación del acetato, la β-eliminación de hidrógeno asistida por el ligando acetato llevaría al aleno intermedio **VI**, que después de la protonación con HOAc generaría el π-alilo de Rh(III) catiónico **VII**. Por último, el ataque nucleófilo del N imínico al π-alilo daría lugar a la 1,4-dihidroquinazolina **3aa** y a la especie de Rh(I), que en presencia de AgOAc se reoxidaría a Rh(III).



Esquema 47. Propuesta mecanística para la formación de 1,4-dihidroquinazolinas **3** mediante la anulación oxidante (5+1) entre arilguanidinas **1a** y 3-hexino (**2a**) catalizada por Rh(III)

2.3.5 Aplicaciones

Para disponer de un acceso directo a anillos aromáticos *N*-dopados que contienen $[4n+2]$ electrones π con potenciales propiedades electroluminiscentes,⁷⁰ se llevaron a cabo reacciones redox con las 1,3-benzodiazepinas sintetizadas. En primer lugar, se trató la 1,3-benzodiazepina **4cd** con 5 equiv. de MnO_2 en DCE a 80 °C obteniéndose la indol-1,3-benzodiazepina **8cd** en rendimiento casi cuantitativo.⁷¹ Por otro lado, la hidrogenación de **4cd** en MeOH a 4 atm de presión dio lugar a la dihidro-1,3-benzodiazepina **9cd** en buen rendimiento.⁷² Estas condiciones afectaron únicamente a la enamina y no a la imina del benzimidazol (Esquema 48).



Esquema 48. Reacciones redox con 1,3-benzodiazepinas **4cd**

⁷⁰ a) Stępien, M.; Gonka, E.; Zyla, M.; Sprutta, N. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 3479. b) Narita, A.; Wang, X.-Y.; Feng, X.; Muellen, K. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 6616. c) Wang, X.; Sun, G.; Routh, P.; Kim, D.-H.; Huang, W.; Chen, P. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 7067.

⁷¹ Chandra, T.; Zou, S.; and Brown, K. L. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 7783.

⁷² Kang, G. A.; Lee, M.; Song, D.; Lee, H. K.; Ahn, S.; Park, C. H.; Lee, C. O.; Yun, C. S.; Jung, H.; Kim, P.; Ha, J. D.; Cho, S. Y.; Kim, H. R.; Hwang, J. Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 3992.

2.4 Conclusiones

- Se ha descrito un método eficiente para la anulación oxidante (5+2) entre arilguanidinas totalmente cíclicas y alquinos catalizado por Rh(III). El empleo de O₂ como oxidante resultó una alternativa sostenible al uso de cantidades estequiométricas de oxidantes metálicos como AgOAc, incrementando la eficiencia del proceso.
- La anulación oxidante (5+2) transcurre en buenos rendimientos con alquinos aromáticos, alifáticos, heteroaromáticos y alquinos asimétricamente disustituidos.
- La anulación oxidante (5+2) toleró la sustitución con diferentes grupos funcionales en el anillo de guanidina, en el anillo de indolina y en el anillo aromático del alquino.
- Además, se logró desarrollar una reacción tándem que incluye una anulación oxidante (3+2) seguida de otra (5+2) que permitió el acceso a núcleos de indol-benzodiazepina.
- Los cálculos computacionales revelaron que la formación de las 1,3-benzodiazepinas transcurre a través de una descoordinación inicial de la unidad de imidazol del centro metálico, seguido de un ataque nucleófilo del N imínico al enlace C_{sp2}-Rh, en vez de la eliminación reductora habitual.
- Por último, se han logrado preparar anillos nitrogenados con [4n+2] electrones π mediante reacciones redox con la 1,3-benzodiazepina **4cd**.



**3. 2-BENZAZEPINAS MEDIANTE ANULACIONES
OXIDANTES (5+2) DE BENCILAZOLES CON
ALQUINOS CATALIZADAS POR METALES DE
TRANSICIÓN**



3.1 Azaazulenos y azepinas azólicas

Los azulenos son compuestos isoméricos del naftaleno formados por la fusión de un anillo de ciclopentadieno y un anillo de cicloheptatrieno. Los azaazulenos son derivados del azuleno que contienen uno o más átomos de nitrógeno en el anillo de ciclopentadieno. Sin embargo, si uno de los átomos de nitrógeno está situado en cabeza de puente del sistema bicíclico, se nombra de forma general como azepina azólica (azepina pirrólica para el caso de anillo de cinco eslabones carbonado).

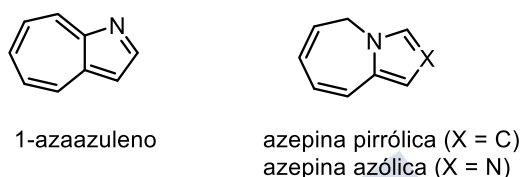


Figura 13. Estructura de 1-azaazuleno y de azepina pirrólica / azólica

Los núcleos azaazulénicos están presentes en compuestos con propiedades interesantes a nivel farmacéutico.⁷³ Concretamente, la estructura de 1-azaazuleno es habitual en fármacos que son agentes antialérgicos⁷⁴ o en intercaladores de ADN.⁷⁵ Las benzazepinas azólicas también están presentes en moléculas con actividad biológica,⁷⁶ como los inhibidores no estructurales de la proteína 5B (NS5B) y los antivirales empleados en el tratamiento de la hepatitis C crónica (contienen el núcleo pirroloazepina).⁷⁷ Este mismo núcleo está presente en la antramycin, un antibiótico antitumoral.⁷⁸ Otros núcleos, como el de imidazolobenzodiazepina, está presente en el flumazenil, un antagonista del receptor de las benzazepinas que se emplea para la sobredosis de benzazepinas (Figura 14).⁷⁹

⁷³ Nishiwaki, T.; Abe, N. *Heterocycles* **1981**, *15*, 547.

⁷⁴ Nagahara, M.; Nakano, J.; Miura, M.; Nakamura, T.; Uchida, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 2491.

⁷⁵ Abe, N.; Nabeshima, M.; Fujii, H.; Kakei, A.; Kageura, Y.; Konakahora, T. *Heterocycles* **2001**, *54*, 329.

⁷⁶ Hadjipavlou-Litina, D.; Garg, R.; Hansch, C. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3751.

⁷⁷ a) Cummings, M. D.; Lin, T. I.; Hu, L.; Tahri, A.; McGowan, D.; Amssoms, K.; Last, S.; Devogelaere, B.; Rouan, M. C.; Vijgen, L.; Berke, J. M.; Dehertogh, P.; Fransen, E.; Cleiren, E.; Van der Helm, L.; Fanning, G.; Van Emelen, K.; Nyanguile, O.; Simmen, K.; Raboisson, P.; Vendeville, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4637. b) Zhao, Y.; Yuan, Y.; Xu, M.; Zheng, Z.; Zhang, R.; Li, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 6328.

⁷⁸ a) Fotso, S.; Zabriskie, T. M.; Proteau, P. J.; Flatt, P. M.; Santosa, D. A.; Mahmud, T. J. *Nat. Prod.* **2009**, *72*, 690. b) Antonow, D.; Thurston, D. E. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2815.

⁷⁹ Huang, Q.; He, X.; Ma, C.; Liu, R.; Yu, S.; Dayer, C. A.; Wenger, G. R.; McKernan, R.; Cook, J. M. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 71.

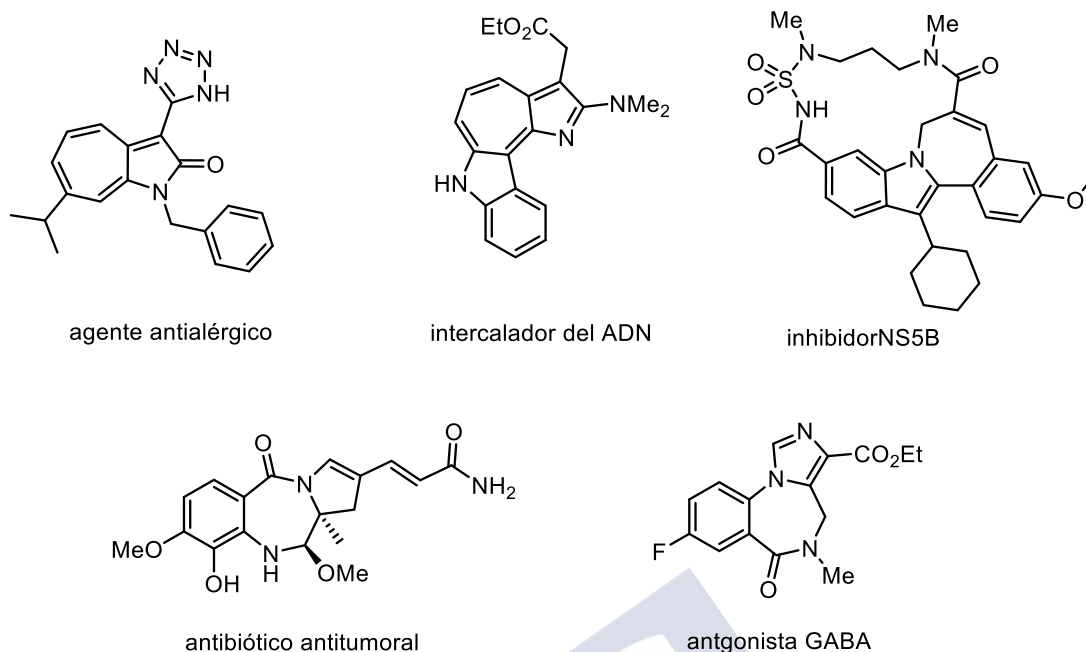


Figura 14. Compuestos bioactivos con estructuras azaazulénicas y benza- y benzodiazepinas azólicas

3.2 Síntesis de benzazepinas azólicas

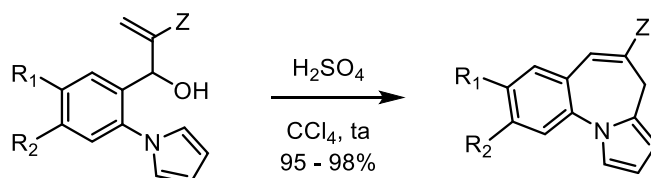
El diseño de la síntesis clásica / estándar de benzazepinas azólicas se ha centrado principalmente en reacciones intramoleculares para formar el anillo azepínico. Así, es habitual encontrarse con reacciones de Friedel-Crafts,⁸⁰ aminaciones intramoleculares con PIFA⁸¹ y reacciones de carbolitiación/adición de Michael (Esquema 49).⁸²

⁸⁰ Park, S. P.; Song, Y. S.; Lee, K. -J. *Tetrahedron*, **2009**, 65, 4703.

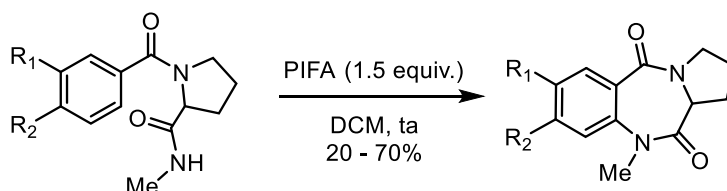
⁸¹ a) Correa, A.; Tellito, I.; Domínguez, E.; Moreno, I.; SanMartín, R. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2256. b) Pardo, L. M.; Tellito, I.; Domínguez, E. *Tetrahedron*, **2010**, 66, 5811.

⁸² a) García-Calvo, O.; Coya, E.; Lage, S.; Coldham, I.; Sotomayor, N.; Lete, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2462. b) Azcargota, A. R.; Coya, E.; Panaite, A. M.; Sotomayor, N. Lete, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2462.

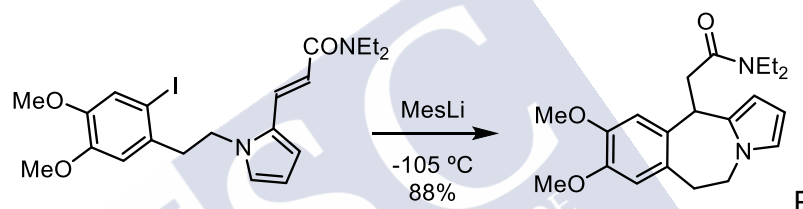
a) Reacción de Friedel Crafts



b) Aminación intramolecular con PIFA



c) Reacción de carbolitiación



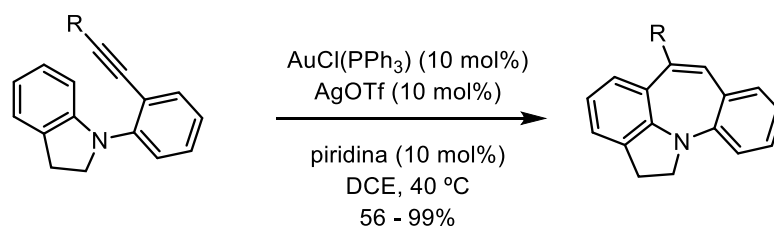
Esquema 49. Síntesis clásica / estándar de benzazepinas azólicas

Además de los métodos clásicos de ciclación, se han utilizado otras ciclaciones catalizadas por metales de transición, tanto intramoleculares como intermoleculares. Dentro de las estrategias intramoleculares destaca la ciclación de alquinos catalizado por complejos de Au(I) para acceder al núcleo de tetraindolobenzazepina (Esquema 50a)⁸³ y ciclaciones de tipo Heck para acceder a pirrolobenzazepinas (Esquema 50b).⁸⁴

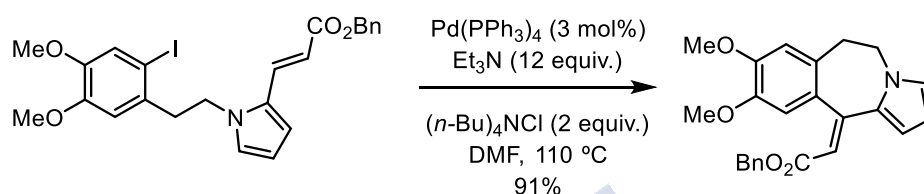
⁸³ Ito, M.; Inoue, D.; Kawasaki, R.; Kanyiva, K. S.; Shibata, T. *Heterocycles* **2017**, *94*, 2229.

⁸⁴ Coya, E.; Sotomayor, N.; Lete, E. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1853.

a) Ciclación intramolecular de alquinos catalizada por oro



b) Reacción de Heck



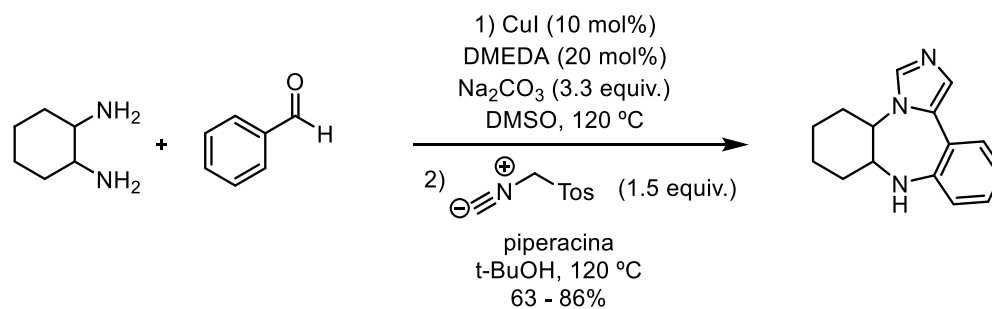
Esquema 50. Ciclaciones intramoleculares catalizadas por metales de transición para la síntesis de benzazepinas azólicas

Dentro de las ciclaciones intermoleculares catalizadas por metales de transición destaca la arilación - condensación catalizada por Cu(I) entre 1,2-diaminas cíclicas y benzaldehídos, seguido de una reacción de Van Leusen para acceder a los núcleos de imidazolobenzodiazepina (Esquema 51a)⁸⁵ y un proceso tándem de condensación de aminas primarias y benzaldehídos seguido de una ciclación redox neutra intramolecular catalizada por Fe(III) para acceder a pirrolobenzodiazepinas (Esquema 51b).⁸⁶

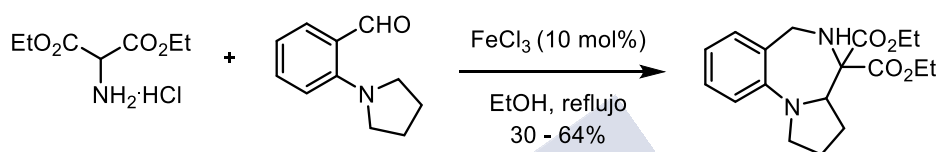
⁸⁵ Murugesu, V.; Harish, B.; Adishesu, M.; Nanubolu, J. B.; Suresh, S. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1309.

⁸⁶ Liu, S.; Zhao, T.; Qu, J.; Wang, B. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4094.

a) Tándem arilación - condensación catalizada por cobre - reacción de Van Leusen



b) Tándem condensación - ciclación



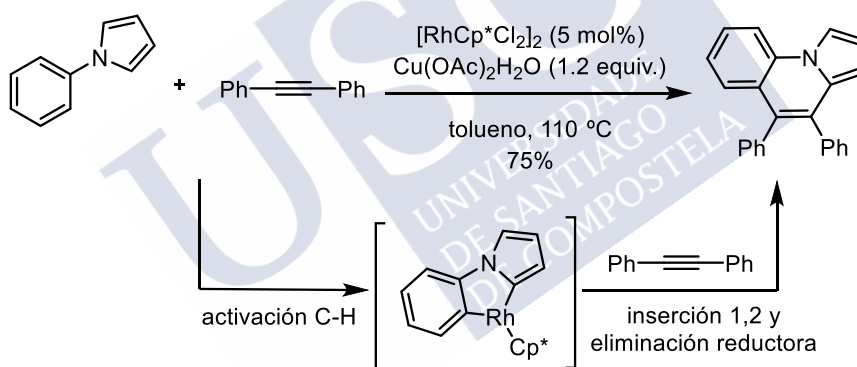
Esquema 51. Ciclaciones intermoleculares catalizadas por metales de transición para la síntesis de benzodiazepinas azólicas



3.3 Síntesis de heterociclos nitrogenados mediante anulaciones oxidantes (4+2) de *N*-arilazoles y alquinos catalizadas por metales

En los últimos años se han desarrollado diferentes estrategias sintéticas para la construcción de heterociclos nitrogenados de seis miembros mediante anulaciones oxidantes (4+2) catalizadas por metales.⁸⁷ De especial relevancia para este trabajo de tesis, son aquellas que involucran derivados de arilazoles (pirroles, imidazoles, pirazoles o triazoles) y alquinos, que permiten acceder a heterociclos nitrogenados de cinco y seis miembros benzofusionados.

En el año 2013, Chen describió la anulación oxidante (4+2) entre el 1-fenilpirrol y alquinos para dar pirroloquinolinas mediante catálisis de Rh(III) (Esquema 52).⁸⁸ Los autores propusieron como etapa clave la formación del rodaciclo de cinco miembros derivado de la activación C_{sp²}-H del pirrol mediante una CMD.

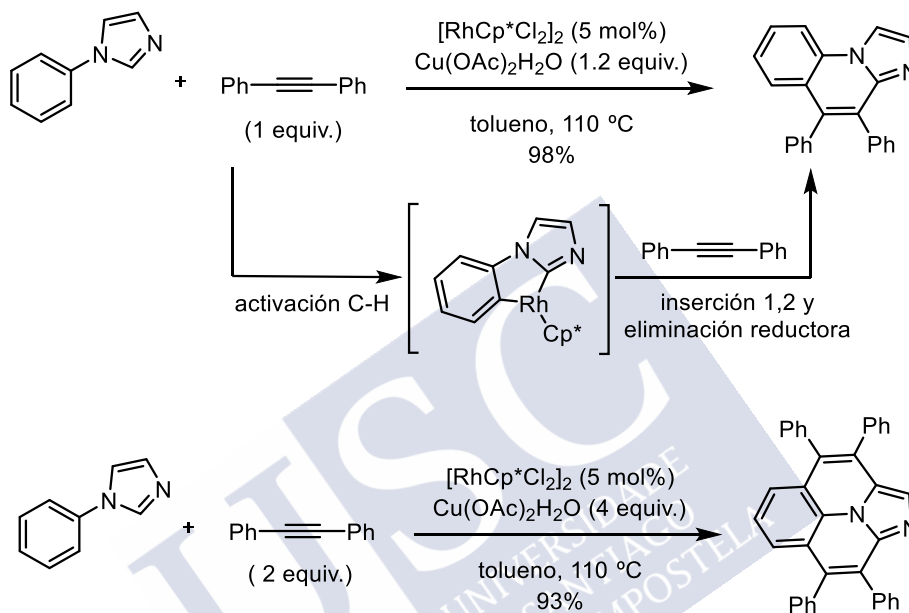


Esquema 52. Anulación oxidante (4+2) entre 1-fenilpirrol y alquinos catalizada por Rh(III)

⁸⁷ Síntesis de heterociclos nitrogenados de seis miembros mediante anulaciones oxidantes (4+2): a) Guimond, N.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12050. b) Morimoto, K.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2068. c) Morimoto, K.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 600. d) Wang, H.; Glorius, F. *Science*, **2012**, *338*, 479. e) Kim, D. -S.; Park, J. -W.; Jun, C. -H. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2667. f) Zhang, X.; Si, W.; Bao, M.; Asao, N.; Yamamoto, Y.; Jin, T. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4830. g) Morioka, R.; Nobushige, K.; Satoh, T.; Hirano, K.; Miura, M. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3130. h) Nishii, Y.; Bachon, A. -K.; Moon, S.; Bolm, C.; Miura, M. *Chem. Lett.* **2017**, *46*, 1347.

⁸⁸ Huang, J. -R.; Zhang, Q. -R.; Qu, C. -H.; Sun, X. -H.; Dong, L.; Chen, Y. -C. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1878.

Los derivados del fenilimidazol han sido ampliamente estudiados por varios grupos de investigación. De esta manera, se ha descrito la anulación oxidante (4+2) entre fenilimidazoles y alquinos catalizada por Rh(III) para dar imidazoquinolinas,⁸⁹ así como la doble anulación oxidante (4+2) con dos equivalentes de alquino, para dar benzoimidazoquinolizinas (HPA's N-dopados) (Esquema 53).⁹⁰ Los autores propusieron como etapa clave la formación del rodaciclo de cinco miembros por activación C_{sp2}-H del imidazol.

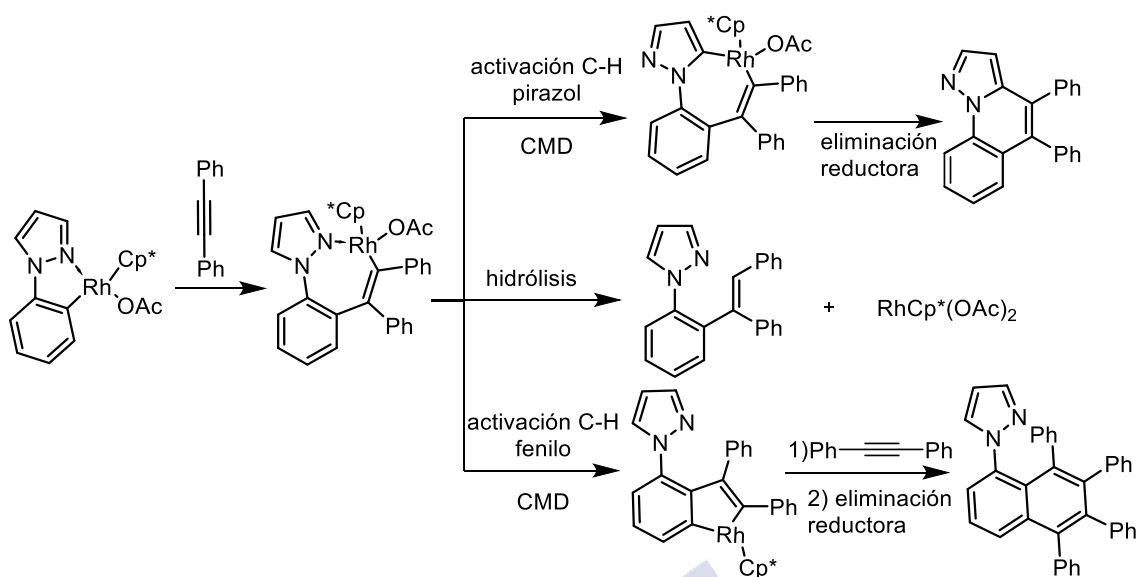


Esquema 53. Anulaciones oxidantes (4+2) entre fenilimidazoles y alquinos catalizadas por Rh(III)

El fenilpirazol también mostró una gran capacidad en reacciones de activación C_{sp2}-H catalizadas por Rh(III). En presencia de alquinos se obtuvo una mezcla de tres productos: la 4,5-difenilpirazoloquinolina, derivada de la anulación oxidante (4+2), el 2-vinil-1-pirazolilbenceno, derivado de la activación C-H, inserción del alquino y protonólisis y el 1-naftalenilpirazol, derivado de una anulación oxidante (2+2+2) entre el fenilpirazol y dos unidades de alquino. Los autores propusieron los intermedios rodacíclicos del Esquema 54 para explicar la formación de los productos de reacción.

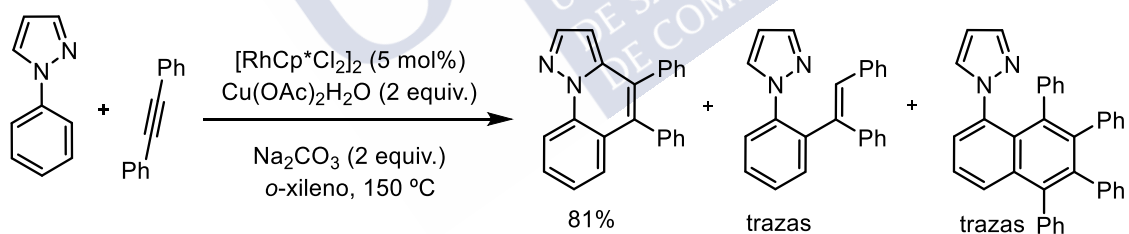
⁸⁹ a) Huang, J.-R.; Dong, L.; Han, B.; Peng, C.; Chen, Y. -C. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8896. b) Thenerukandiyil, R.; Dutta, C.; Choudhury, J. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 15529.

⁹⁰ Ge, Q.; Li, B.; Wang, B.; *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 1814.



Esquema 54. Mecanismo propuesto para la reacción entre fenilpirazoles y alquinos catalizada por Rh(III)

La reacción de anulación (4+2) se ve favorecida al aumentar la temperatura a 150 °C, obteniéndose la pirazoloquinolina con un 81% de rendimiento (Esquema 55).⁹¹ En el mecanismo destaca la activación del C_{sp2}-H pirazólico como camino prioritario de reacción frente a la activación del C_{sp2}-H del fenilo (mecanismo “roll over”).

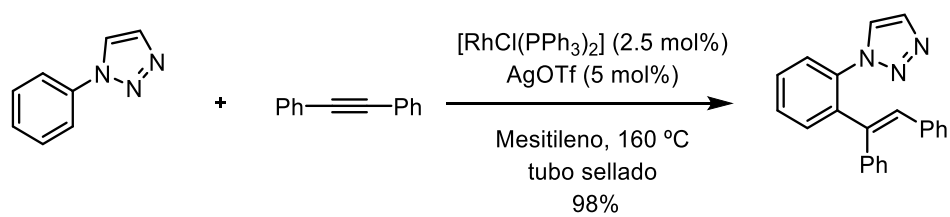


Esquema 55. Reactividad del fenilpirazol con alquinos catalizada por Rh(III)

Al contrario que los anteriores sustratos azólicos en los que se observó el producto de la anulación oxidante (4+2) con alquinos catalizado por Rh(III), en el caso del 1-feniltriazol se obtuvo el 2-vinil-1-triazolilbenceno derivado de la activación C-H, inserción del alquino y protonólisis con un 98% de rendimiento (Esquema 56).⁹²

⁹¹ Umeda, N.; Hirano, K.; Satoh, T.; Shibata, N.; Sato, H.; Miura, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 13.

⁹² Zhou, W.; Yang, Y.; Wang, Z.; Deng, G. *J. Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 251.

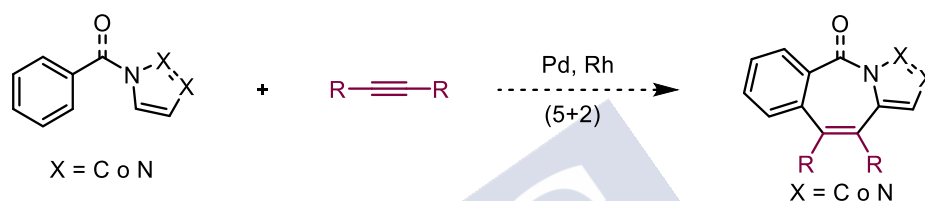


Esquema 56. Reactividad de feniltriazoles y alquinos catalizada por Rh(I)



3.4 Objetivo

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en el primer capítulo de la tesis, anulaciones oxidantes (5+2) entre arilguanidinas cíclicas y alquinos catalizadas por Rh(III) para obtener 1,3-benzodiazepinas y la ausencia de precedentes en cicloadiciones con sustratos bencilazólicos, nos planteamos como segundo objetivo de tesis la síntesis de 2-benzazepinas azólicas mediante anulaciones oxidantes (5+2) entre derivados de 1-bencilazoles y alquinos catalizadas por metales de transición (Pd, Rh) (Esquema 57).

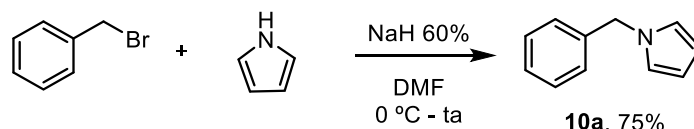


Esquema 57

3.5 Estudio de la reactividad entre derivados del 1-bencilpirrol y alquinos catalizada por metales

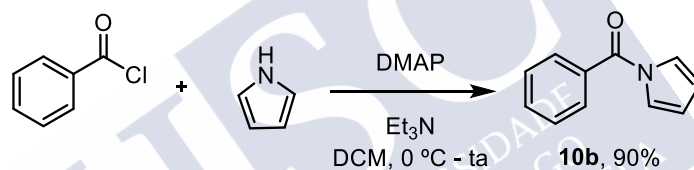
3.5.1 Preparación de las sustancias de partida

El 1-bencilpirrol **10a** se preparó en una sola etapa con un rendimiento del 75% por reacción del bromuro de bencilo con el pirrol en presencia de NaH (Esquema 58).



Esquema 58

De forma similar, la benzamida pirrónica **10b** se preparó con un 90% de rendimiento por reacción entre el pirrol y el cloruro de benzoilo (Esquema 59).



Esquema 59

3.5.2 Estudio de la reactividad

Comenzamos el estudio de la anulación oxidante (5+2) entre el 1-bencilpirrol **10a** y el difenilacetileno, empleando las condiciones anteriormente descritas para la anulación oxidante (4+2) catalizada por Rh(III) de fenilpirroles (Esquema 52), recuperándose la sustancia de partida inalterada (Tabla 9, entrada 1). Con el uso de AgOAc como oxidante, de bases como Na₂CO₃, de otro disolvente como el *m*-xileno a 150 °C (Tabla 9, entradas 2 - 4) no mejoró el resultado. Con el empleo de otros catalizadores como el Pd(OAc)₂ tampoco se observó reactividad recuperándose la sustancia de partida (Tabla 9, entradas 5 y 6). Estos resultados iniciales muestran la dificultad de lograr la activación C_{sp2}-H del anillo pirrónico en bencilpirroles, bien sea por sustitución electrófila aromática o por procesos CMD.

Resultados

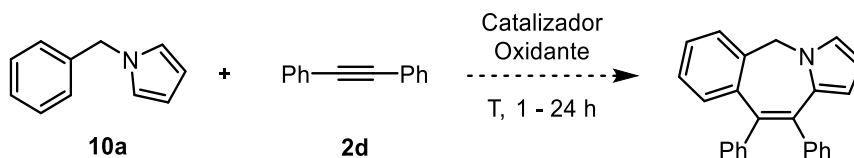
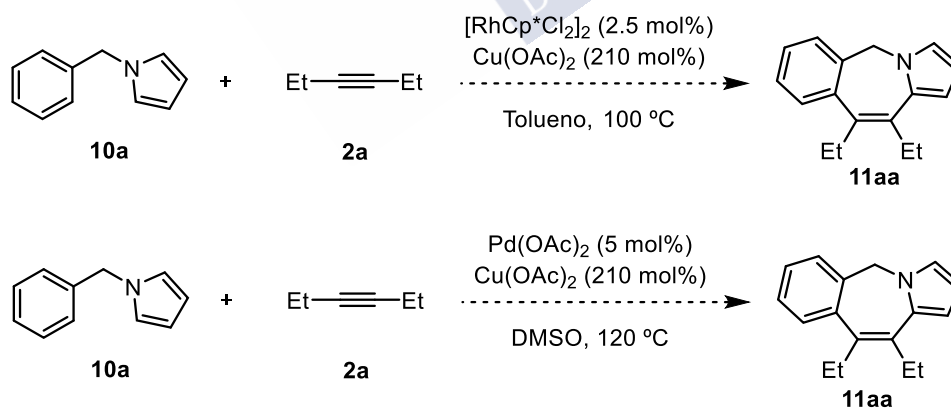


Tabla 9. Estudio de la reactividad entre el 1-bencilpirrol **10a** y difenilacetileno **2d** mediante catálisis metálica

Entrada ^a	Catalizador	Oxidante	Disolvente	Temperatura (° C)	Producto
1	[RhCp*Cl ₂] ₂	Cu(OAc) ₂	tolueno	100	SP
2	[RhCp*Cl ₂] ₂	AgOAc	tolueno	100	SP
3	[RhCp*Cl ₂] ₂	Cu(OAc) ₂ H ₂ O Na ₂ CO ₃	<i>m</i> -xileno	150	SP
4	[RhCp*Cl ₂] ₂	AgOAc	<i>m</i> -xileno	150	SP
5	Pd(OAc) ₂	Cu(OAc) ₂	DMSO	120	SP
6	Pd(OAc) ₂	AgOAc	DMSO	120	SP

^a Condiciones: **10a** (0.2 mmol), **2d** (0.2 mmol), catalizador (2.5 – 5 mol%), oxidante (210 mol%), disolvente (2 mL). SP: sustancia de partida.

Se realizó a continuación la reacción con un alquino alifático como el 3-hexino **2a** ya que, como vimos en el capítulo anterior, en algunas ocasiones el tipo de alquino es fundamental para que la reacción tenga lugar. Se realizaron dos pruebas, una en presencia del catalizador de Rh(III) y otra con el catalizador de Pd(II), recuperándose en ambos casos la sustancia de partida inalterada (Esquema 60).



Esquema 60

Se procedió a modificar el bencilimidazol incorporando un carbonilo en la posición bencílica para favorecer el proceso de activación del enlace C_{sp^2} -H por coordinación con el metal. Los resultados obtenidos empleando la benzamida pirrólica **10b** y el difenilacetileno **2d** en diferentes condiciones de reacción aparecen reflejados en la Tabla 10.

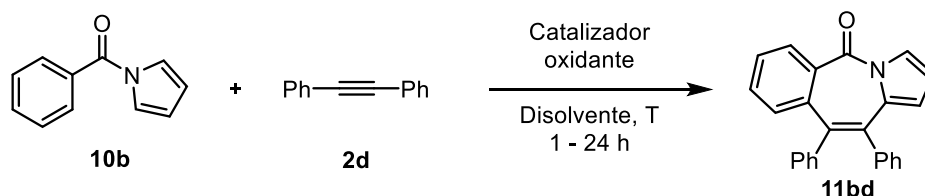


Tabla 10. Anulación oxidante (5+2) entre el benzoilpirrol **10b** y el difenilacetileno (**2d**) catalizada por metales

Entrada ^a	Catalizador	Oxidante	Disolvente	T (° C)	Rdto (%)
1	[RhCp*Cl ₂] ₂	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O Na ₂ CO ₃	<i>m</i> -xileno	150	10% + 60% (SP)
2	[RhCp*Cl ₂] ₂	AgOAc	tolueno	100	10% + 50% (SP)
3	Pd(OAc) ₂	AgOAc	tolueno	100	SP
4	[Ru(<i>p</i> -cimeno)Cl ₂] ₂	AgOAc	tolueno	100	SP
5	[CoCp*I ₂ CO]	AgOAc	tolueno	100	SP
6	[CoCp*Cl ₂] ₂	AgOAc	tolueno	100	SP
7	[IrCp*Cl ₂] ₂	AgOAc	DMSO	120	SP

^a Condiciones: **10b** (0.2 mmol), **2d** (0.2 mmol), catalizador (2.5 – 5 mol%), oxidante (210 mol%), disolvente (2 mL).

De los resultados de la Tabla 10 se desprende que:

- Al emplear las condiciones descritas por Miura para la ciclación (4+2) entre fenilpirazoles y alquinos aromáticos,⁹¹ se observa la formación del producto de anulación oxidante (5+2) en un bajo 10%, recuperándose el 60% de la sustancia de partida (Tabla 10, entrada 1).
- Cuando se disminuyó la temperatura a 100 °C con AgOAc como oxidante y tolueno como disolvente se obtuvo el mismo resultado (Tabla 10, entrada 2).
- El empleo del catalizador Pd(OAc)₂ no resultó efectivo para esta transformación (Tabla 10, entrada 3).
- El catalizador de [Ru(*p*-cimeno)Cl₂]₂ empleado en transformaciones con grupo director amida⁹³ no dio lugar al producto deseado (Tabla 10, entrada 4).

⁹³ Ackermann, L.; Wang, L.; Wolfram, R.; Lygin, A. V. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 728.

- Con los catalizadores $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2$ y $[\text{CoCp}^*\text{Cl}_2]_2$, del mismo grupo 9 que el catalizador de rodio, no se obtuvo el producto deseado recuperándose la sustancia de partida (Tabla 10, entradas 5-7).

En un intento de mejorar el rendimiento de la 2-benzazepina pirrólica **11bd** se probaron otros oxidantes, aditivos, disolventes y temperaturas con los resultados que se muestran en la Tabla 11.

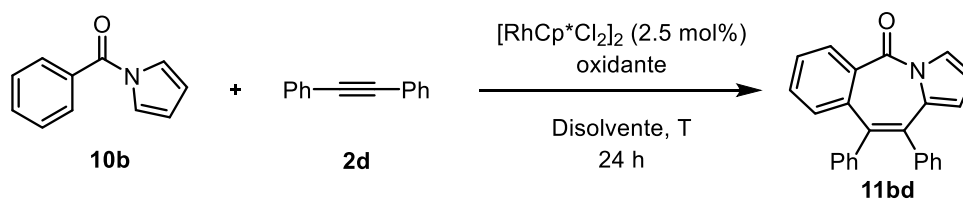


Tabla 11. Optimización de la anulación oxidante (5+2) entre el benzoilpirrol **10b** y el difenilacetileno (**2d**) catalizada por Rh(III)

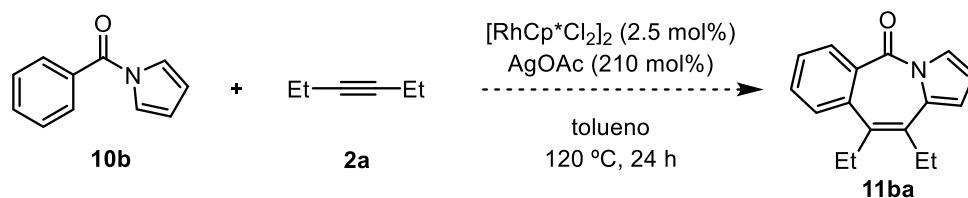
Entrada ^a	Oxidante	Disolvente	T (° C)	Producto
1	AgOAc	MeOH	90	SP
2	AgOAc	<i>t</i> -AmOH	120	SP
3	AgOTf	tolueno	100	SP
4	AgOAc K ₂ CO ₃	tolueno	100	SP
5	AgOAc Et ₃ N	tolueno	100	SP
6	AgOAc HOAc	tolueno	100	SP
7	O ₂	tolueno	120	SP

^a Condiciones: ^a**10b** (0.2 mmol), **2d** (0.2 mmol), catalizador (2.5 – 5 mol%), oxidante (210 mol%), disolvente (2 mL).

De los resultados de la Tabla 11 se puede observar que:

- Con el empleo de AgOAc como oxidante y MeOH como disolvente (condiciones usadas para obtener las 1,3-benzodiazepinas, (Tabla 11, entrada 1), *t*-AmOH a 120 °C (entrada 2) y AgOTf como oxidante y tolueno a 100 °C (entrada 3) solo se recuperó la sustancia de partida.
- Con el uso de AgOAc como oxidante y aditivos básicos o ácidos como el K₂CO₃, la Et₃N y el HOAc tampoco se observa reactividad (entradas 4-6).
- Finalmente, tampoco resultó efectivo el uso de O₂ como oxidante, recuperándose la sustancia de partida (entrada 7).

Finalmente, cuando se llevó a cabo la reacción usando un alquino alifático como el 3-hexino (**2a**) en las condiciones de reacción más favorables observadas hasta el momento, tampoco se observó ninguna reactividad, por lo que se decidió explorar otros sustratos nitrogenados con otras posibilidades de activación (Esquema 61).



Esquema 61



3.6 Estudio de la reactividad entre derivados del 1-bencilimidazol y alquinos catalizada por metales

Debido a la débil reactividad de los derivados pirrólicos en reacciones de anulación oxidante, decidimos explorar otros sustratos nitrogenados. Comenzamos por explorar el sustrato *N*-bencilimidazol ya que, como se ha visto anteriormente, el fenilimidazol reacciona de forma excelente en la anulación oxidante (4+2) con alquinos catalizadas por Rh(III).^{89,90}

3.6.1 Estudio de la reactividad

Se comenzó con el estudio de la anulación oxidante (5+2) entre el *N*-bencilimidazol **10c** y el difenilacetileno **2d** catalizada por Rh(III), Pd(II).

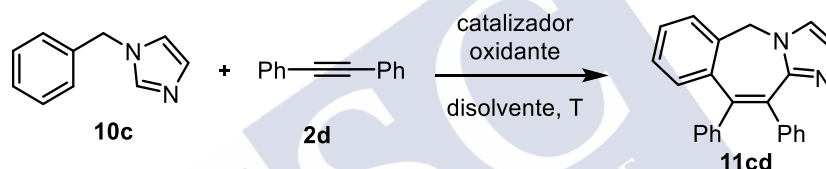


Tabla 12. Optimización de la anulación oxidante (5+2) catalizada por metales entre el 1-bencilimidazol **10c** y difenilacetileno (**2d**)

Entrada ^a	Catalizador	Oxidante	Disolvente	T (° C)	Rdto %
1	[RhCp*Cl ₂] ₂	AgOAc	tolueno	100	SP
2 ^b	[RhCp*Cl ₂] ₂	AgOAc	tolueno	100	SP
3	[RhCp*Cl ₂] ₂	AgOTf NaOAc	DCE	100	SP
4	[RhCp*Cl ₂] ₂	Cu(OAc) ₂ H ₂ O	tolueno	100	SP
3	[RhCp*Cl ₂] ₂	Cu(OAc) ₂ H ₂ O Na ₂ CO ₃	<i>m</i> -xileno	150	SP
6	Pd(OAc) ₂	Cu(OAc) ₂	DMSO	120	SP

^a Condiciones: **10c** (0.3 mmol), **2d** (0.2 mmol), catalizador (2.5 – 5 mol%), oxidante (210 mol%), disolvente (2 mL). ^b 3-hexino (**2a**) en lugar de difenilacetileno (**2d**).

De los resultados de la Tabla 12 se observa que:

- Con el uso de [RhCp*Cl₂]₂ como catalizador y AgOAc como oxidante con el alquino aromático **2d** (Tabla 12, entrada 1) o con el alquino alifático **2a** (entrada 2), ni usando NaOAc como aditivo en DCE (entrada 3) se observa el producto deseado, recuperándose la sustancia de partida inalterada.

- El uso de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ como oxidante (Tabla 12, entrada 4) en tolueno o con Na_2CO_3 como aditivo en *m*-xileno 150 °C (entrada 5) tampoco resultaron efectivas.
- Finalmente, con el uso de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ como catalizador y $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ como oxidante (entrada 6) se recuperó la sustancia de partida.

Para evaluar el efecto del carbonilo como grupo director que facilitase la activación $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$, se probó la reacción entre el 1-benzoilimidazol **10d** con el difenilacetileno (**2d**) bajo las mismas condiciones que el análogo **10c** (Tabla 13).

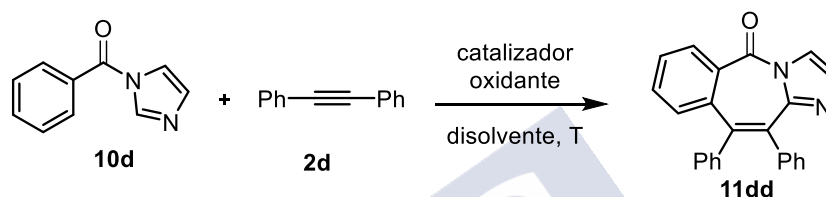


Tabla 13. Estudio de la reactividad entre el 1-benzoilimidazol **10d** y difenilacetileno (**2d**) catalizada por metales

Entrada ^a	Catalizador	Oxidante	Disolvente	T (° C)	Rdto %
1	$[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$	AgOAc	tolueno	100	SP
2 ^b	$[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$	AgOAc	tolueno	100	SP
3	$[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$	AgOTf NaOAc	DCE	100	SP
4	$[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$	$\text{Cu}(\text{OAc})_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ Na_2CO_3	<i>m</i> -xileno	150	SP
5	$[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$	$\text{Cu}(\text{OAc})_2\cdot\text{H}_2\text{O}$	tolueno	100	SP
6	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	DMSO	120	SP

^a Condiciones: **10d** (0.3 mmol), **2d** (0.2 mmol), catalizador (2.5 – 5 mol%), oxidante (210 mol%), disolvente (2 mL). ^b3-hexino en lugar de difenilacetileno.

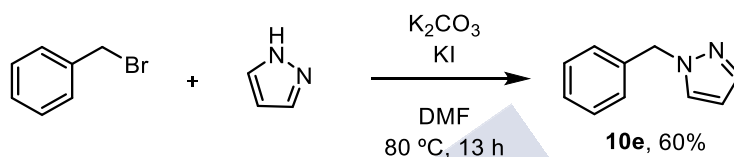
Desafortunadamente, no se observó ningún producto de cicloadición en las condiciones probadas.

3.7 Anulación oxidante (5+2) entre derivados del 1-bencilpirazol y alquinos catalizada por metales

A continuación se estudió la reactividad de los derivados de 1-bencilpirazol en la anulación oxidante (5+2) con alquinos catalizada por metales de transición.

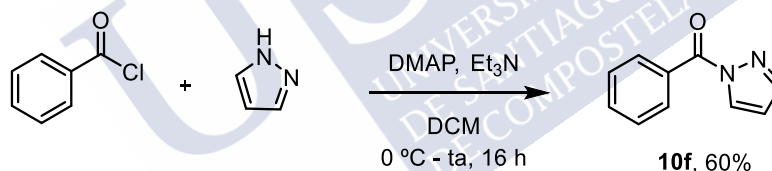
3.7.1 Preparación de las sustancias de partida

El 1-bencilpirazol **10e** se preparó con un rendimiento del 60% al hacer reaccionar el bromuro de bencilo con el pirazol en presencia de K_2CO_3 y KI (Esquema 62).



Esquema 62

También se preparó el *N*-benzoilpirazol **10f** al hacer reaccionar el cloruro de benzoilo con el pirazol en presencia de DMAP y Et_3N con un 60% de rendimiento (Esquema 63).



Esquema 63

3.7.2 Estudio de la reactividad. Optimización

Comenzamos el estudio de la reactividad de los derivados de pirazol con el 1-bencilpirazol **10e**, el difenilacetileno **2d** y el dímero de rodio, $[RhCp^*Cl_2]_2$ utilizando $AgOAc$ como oxidante en tolueno (Tabla 14, entrada 1) o *m*-xileno (entrada 2) como disolvente, sin observarse en ningún caso el producto de cicloadición. Con el empleo de $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ como oxidante en combinación con Na_2CO_3 como aditivo (Tabla 14, entrada 3) tampoco se obtuvo la 2-benzazepina, recuperándose la sustancia de partida inalterada. De forma muy satisfactoria, al cambiar el catalizador de Rh(III) por un catalizador de Pd(II) se obtuvo la 2-benzazepina pirazólica **11ed** con un 52% de rendimiento (Tabla 14, entrada 4).

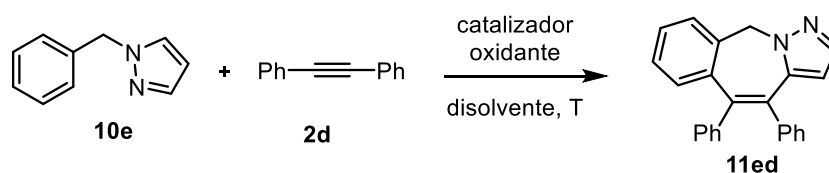


Tabla 14. Estudio de la anulación oxidante (5+2) entre el 1-bencilpirazol **10e** y el difenilacetileno (**2d**) catalizada por metales

Entrada ^a	Catalizador	Oxidante	Disolvente	T (° C)	Rdto %
1	[RhCp*Cl ₂] ₂	AgOAc	tolueno	100	SP
2	[RhCp*Cl ₂] ₂	AgOAc	<i>m</i> -xileno	150	SP
3	[RhCp*Cl ₂] ₂	Cu(OAc) ₂ H ₂ O Na ₂ CO ₃	<i>m</i> -xileno	150	SP
4	Pd(OAc) ₂	Cu(OAc) ₂	DMSO	120	52

^a Condiciones: **10e** (0.3 mmol), **2d** (0.2 mmol), catalizador (2.5 – 5 mol%), oxidante (210 mol%), disolvente (2 mL).

Hasta ahora todos los experimentos llevados a cabo con intentos de activar el C_{sp²}-H heteroaromático en *N*-bencilazoles por sustitución electrófila aromática han resultado negativos (fundamentalmente, con catalizadores electrofílicos de Rh). Los resultados contrastan con la facilidad de este tipo de activación C_{sp²}-H en *N*-fenilazoles, lo que pudiera ser debido a la influencia de la naturaleza electrónica del pirrol.

Con el resultado esperanzador de la entrada 4 se puede proponer / especular que para llevar a cabo anulaciones oxidantes (5+2) en derivados *N*-bencilazólicos es necesario realizar la primera activación C_{sp²}-H en el anillo bencénico y no en el anillo heteroaromático, para lo cual se necesita un grupo director coordinante (N_{sp²} de tipo piridínico).⁹⁴

⁹⁴ Stowers, K. J.; Fortner, K. C.; Sandford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18570.

La estructura del compuesto **11ed** se confirmó mediante el análisis de difracción de rayos X.

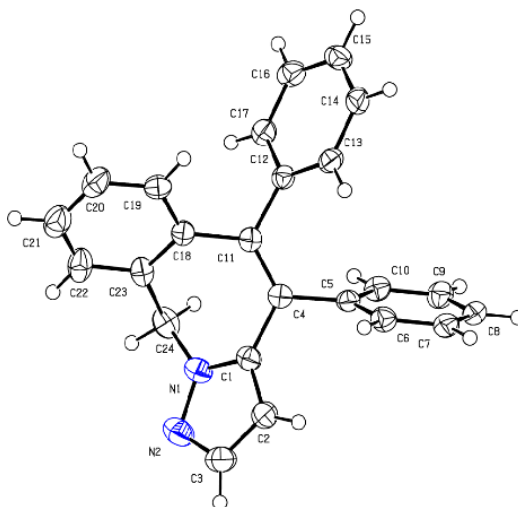


Figura 15. Estructura de rayos X de la 2-benzazepina pirazólica **11ed**

Con el fin de proseguir el estudio de la anulación oxidante (5+2) y de optimizar el rendimiento de la reacción, se llevaron a cabo pruebas diferentes disolventes, oxidantes y temperaturas cuyos resultados se muestran en la Tabla 15.

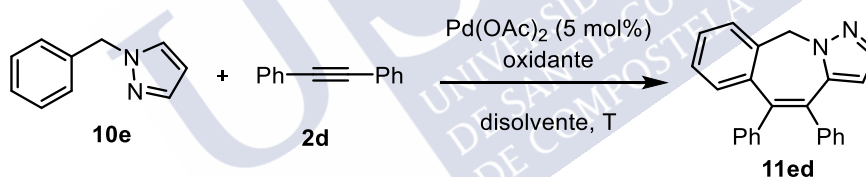


Tabla 15. Optimización de la anulación oxidante (5+2) entre el 1-bencilpirazol **10e** y el difenilacetileno (**2d**) catalizada por Pd(II)

Entrada ^a	Oxidante	Disolvente	T (° C)	Rdto %
1	AgOAc	DMSO	120	SP
2	Cu(OAc) ₂	CH ₃ CN	105	53
3 ^b	Cu(OAc) ₂ / O ₂	CH ₃ CN	105	67
4 ^c	Cu(OAc) ₂ / O ₂	CH ₃ CN	105	30
5 ^b	Cu(OAc) ₂ / O ₂	propionitrilo	120	SP
6 ^b	Cu(OAc) ₂ / O ₂	benzonitrilo	120	SP
7 ^b	Cu(OAc) ₂ / O ₂	CH ₃ CN 1,4-dioxano	105	53
8	CuCl ₂	CH ₃ CN	105	SP

^a Condiciones: **10e** (0.3 mmol), **2d** (0.2 mmol), Pd(OAc)₂ (5 mol%), oxidante (210 mol%), disolvente (2 mL). ^b 50 mol% de Cu(OAc)₂. ^c 25 mol% de Cu(OAc)₂.

De los resultados de la Tabla 15 se desprende que:

- Al reemplazar el oxidante $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ por AgOAc la reacción no tiene lugar (entrada 1).
- El empleo de otro disolvente polar como el CH_3CN en lugar de DMSO no afectó al transcurso de la reacción, obteniéndose **11ed** con un 53% de rendimiento (entrada 2).
- La cantidad de oxidante pudo reducirse al 50 mol% cuando se empleó O_2 como oxidante, aislándose **11ed** con un rendimiento del 67% (entrada 3).
- Al disminuir la cantidad de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ a 25 mol%, el rendimiento se redujo a un 30% (entrada 4).
- La utilización de disolventes de tipo nitrilo, como el propionitrilo o el benzonitrilo, a temperaturas más elevadas resultaron en pérdida total de reactividad recuperándose la sustancia de partida (entradas 5 y 6).
- El uso de la mezcla 1:1 de CH_3CN / 1,4-dioxano como disolventes dio a **11ed** en un 53% de rendimiento (entrada 7).
- Finalmente, el uso de CuCl_2 en lugar de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ como oxidante resultó infructuoso (entrada 8).

Tras este estudio se tomaron como condiciones óptimas de reacción las utilizadas en la Tabla 15, entrada 3: $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mol%), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (50 mol%), CH_3CN (0.1M), O_2 (1 atm) y $T = 105\text{ }^\circ\text{C}$.

A continuación, se procedió a estudiar la anulación oxidante (5+2) entre el benzoilpirazol **10f** y el difenilacetileno (**2d**). Se emplearon inicialmente las condiciones optimizadas para el bencilpirazol **10e** (Tabla 16, entrada 1). Para nuestra sorpresa inicial, la reacción no tuvo lugar, recuperándose sustancia de partida. A continuación, se hicieron pruebas modificando el catalizador, oxidante, disolvente y temperatura cuyos resultados se muestran en la Tabla 16.

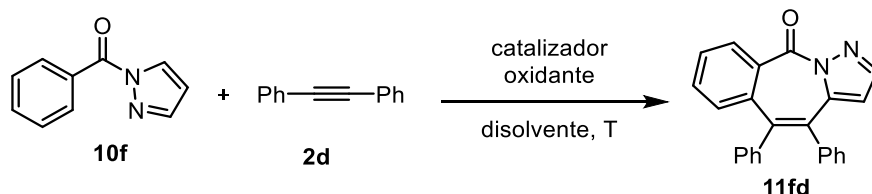


Tabla 16. Estudio de la reactividad entre el 1-benzoylpirazol **10f** y el difenilacetileno (**2d**) catalizada por Pd(II)

Entrada ^a	Catalizador	Oxidante	Disolvente	T (° C)	Producto
1 ^b	Pd(OAc) ₂	Cu(OAc) ₂ / O ₂	CH ₃ CN	105	SP
2	Pd(OAc) ₂	Cu(OAc) ₂	DMSO	120	SP
3	Pd(OAc) ₂	Cu(OAc) ₂	DMSO	150	SP
4	[RhCp*Cl ₂] ₂	AgOAc	tolueno	120	SP
5	[RhCp*Cl ₂] ₂	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O Na ₂ CO ₃	<i>m</i> -xileno	150	SP

^a Condiciones: **10f** (0.3 mmol), **2d** (0.2 mmol), Pd(OAc)₂ (5 mol%) o [RhCp*Cl₂]₂ (5 mol%), oxidante (210 mol%), disolvente (2 mL). ^b 50 mol% de Cu(OAc)₂.

De los resultados obtenidos en la Tabla 16 se puede establecer que:

- Al elevar la temperatura a 120 °C o 150 °C usando como disolvente DMSO no se observó ningún producto de cicloadición (entradas 2 y 3).
- Al llevar a cabo la reacción en las condiciones que dan lugar a la formación del anillo de siete miembros **11bd** a partir del benzoilpirrol **10b** (Tabla 10) tampoco se observó reacción de cicloadición (entradas 4 y 5).

Una posible explicación para la ausencia de reactividad del sustrato **10f**, derivaría de la posible formación de un quelato de cinco miembros, en el que el metal se encuentra coordinado al átomo de N y al átomo de O (Figura 16).

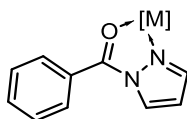
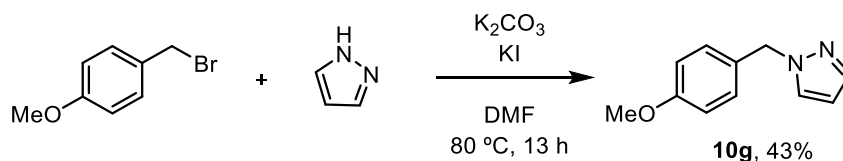


Figura 16. Posible quelato intermedio en la reacción del benzoilpirazol **10f** con metales de transición

3.7.3 Alcance y extensión de la reacción

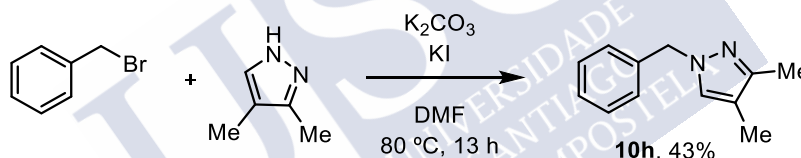
3.7.3.1 Preparación de las sustancias de partida

Para estudiar el alcance de la reacción se prepararon diferentes derivados del 1-bencilpirazol con sustitución en el anillo de benceno y en el anillo de pirazol. Así, el *p*-metoxibencil pirazol **10g** se preparó por reacción del 1-(bromometil)-4-metoxibenceno con el pirazol con un 43% de rendimiento (Esquema 64).



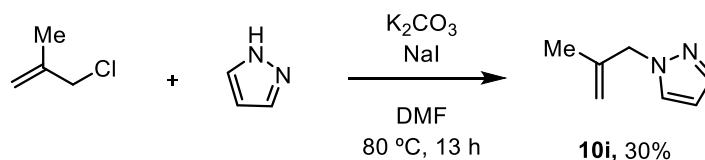
Esquema 64

Mediante un procedimiento similar se preparó el derivado dimetilado pirazólico **10h** con un rendimiento del 43% por reacción del bromuro de bencilo con el 3,4-dimetilpirazol en presencia de K_2CO_3 y KI a 80 °C (Esquema 65).



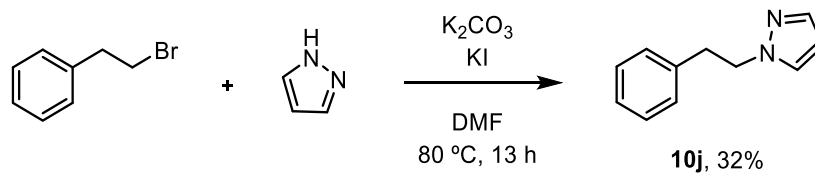
Esquema 65

El sustrato **10i**, que incorpora una olefina en lugar del anillo bencénico se preparó con un 30% de rendimiento por reacción entre el pirazol y el 3-cloro-3-metilpropeno en presencia de K_2CO_3 y NaI (Esquema 66).



Esquema 66

Finalmente, el fenetilpirazol **10j** se preparó con un 32% de rendimiento mediante reacción entre el (2-bromoetil)benceno y el pirazol en presencia de K_2CO_3 y KI (Esquema 66).



Esquema 67



3.7.3.2 Reacciones de anulación oxidante (5+2) entre 1-arilpirazoles y alquinos catalizadas por paladio

Se comenzó el estudio del alcance de la reacción variando el alquino utilizando las condiciones optimizadas: Pd(OAc)₂ (5 mol%), Cu(OAc)₂ (50 mol%), CH₃CN (0.1M), O₂ (1 atm) y T = 105 °C. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 17.

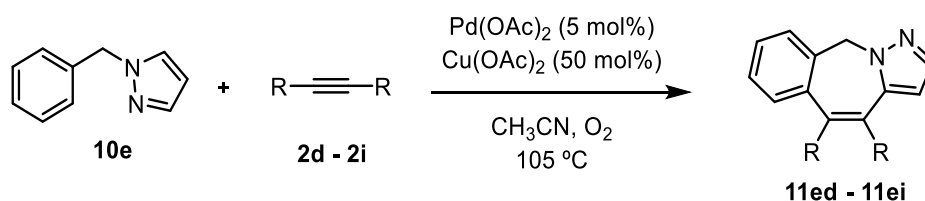





Tabla 17. Anulación oxidante (5+2) entre el 1-bencilpirazol **10e** y alquinos catalizada por Pd(II)

Entrada ^a	Alquino	Producto	Rdto %
1			67
2			53
3			44
4			46

5	 2h	-	SP
6	 2a	-	SP
7	 2l	-	SP

^a Condiciones: **10e** (0.3 mmol), **2** (0.2 mmol), Pd(OAc)₂ (5 mol%), Cu(OAc)₂ (50 mol%), CH₃CN (2 mL).

De los resultados de la Tabla 17 se desprende que:

- La reacción transcurre con rendimientos entre moderados y buenos al emplear alquinos con sustituyentes arilo (entradas 1-4). La reacción tolera sustitución en las posiciones *para* del anillo de benceno, ya sea con sustituyentes electrodonadores (entrada 2) o con sustituyentes electroattractores (entradas 3 y 4).
- El alquino con sustituyentes 2-tiéfeno (**2h**) inhibe totalmente la reacción (entrada 5).
- Alquinos alifáticos como el 3-hexino (**2a**) no participan en la reacción de cicloadición (entrada 6).
- El uso de un alquino asimétricamente disustituido con un fenilo y un alquilo (**2l**) tampoco dio lugar al anillo azepínico deseado (entrada 7).

A continuación se examinó el efecto del sistema bencilpirazol. Para ello se emplearon sustratos con sustitución en el anillo de benceno y en el anillo de pirazol. Además, también se probó si era posible la anulación oxidante (5+2) por activación de un C_{sp2}-H de olefina. Finalmente, se exploró la posibilidad de acceder a un ciclo de ocho miembros con el sustrato **10j**. Los resultados se muestran en la Tabla 18.

Resultados

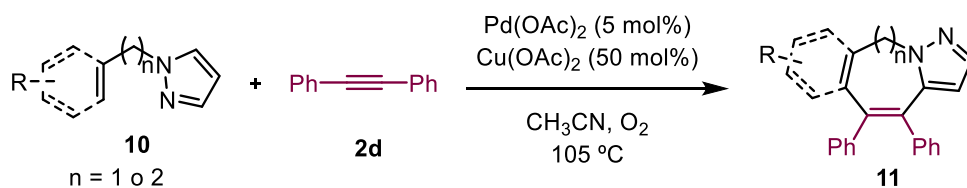


Tabla 18. Anulación oxidante (5+2) entre el bencilpirazoles **10g-j** y difenilacetileno catalizada por Pd(II)

Entrada ^a	Sustrato	Producto	Rdto %
1	<p style="text-align: center;">10g</p>	<p style="text-align: center;">11gd</p>	34
2	<p style="text-align: center;">10h</p>	<p style="text-align: center;">11hd</p>	43
3	<p style="text-align: center;">10i</p>	-	SP
4	<p style="text-align: center;">10j</p>	-	SP

^a Condiciones: **10** (0.3 mmol), **2d** (0.2 mmol), Pd(OAc)₂ (5 mol%), Cu(OAc)₂ (50 mol%), CH₃CN (2 mL).

De los resultados de la Tabla 18 se puede establecer que:

- La reacción tolera sustitución tanto en la posición *para* del anillo bencénico (entrada 1) como en el anillo de pirazol (entrada 2), obteniéndose los correspondientes pirazolobenzazepinas **11gd** y **11hd** con un 34% y un 43% de rendimiento, respectivamente.

- En las condiciones de reacción, el *N*-alilpirazol **10i** se recuperó inalterado (entrada 3), lo que pone de manifiesto la mayor dificultad de activar un C_{sp2}-H olefínico frente a un C_{sp2}-H aromático.⁹⁵
- El *N*-fenetilpirazol **10j** se recuperó inalterado en las condiciones habituales de reacción (entrada 4). Probablemente, la formación del paladaciclo de siete miembros por activación C_{sp2}-H está desfavorecido termodinámicamente (Figura 17).

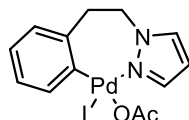


Figura 17. Paladaciclo resultante de la activación C-H de **10j**

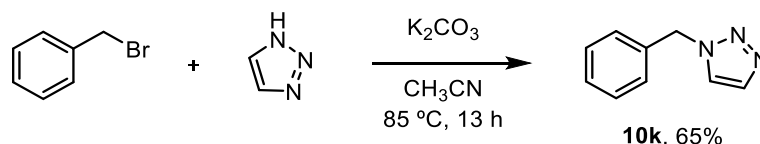


⁹⁵ Maraswami, M.; Loh, T. -C. *Synthesis* **2019**, 51, 1049.

3.8 Anulación oxidante (5+2) catalizada por metales entre derivados del 1-benciltriazol y alquinos

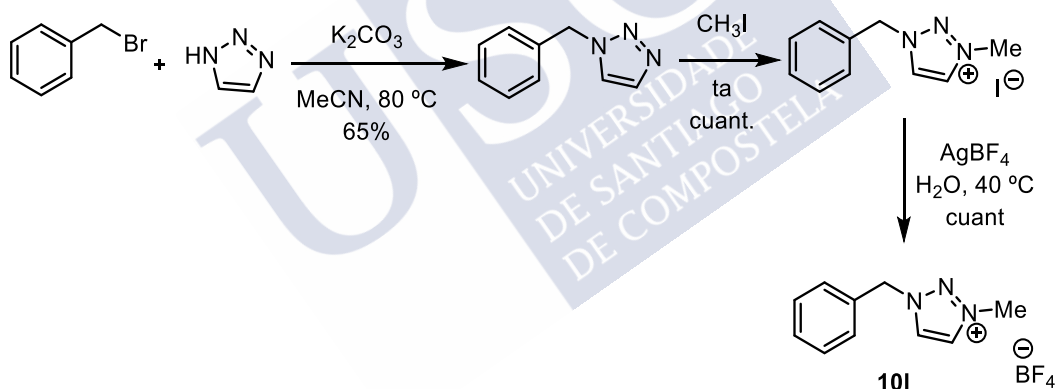
3.8.1 Preparación de las sustancias de partida

El 1-benciltriazol **10k** se preparó con un 65% de rendimiento a partir del bromuro de bencilo y el 1,2,3-triazol en presencia de K_2CO_3 en CH_3CN (Esquema 68).



Esquema 68

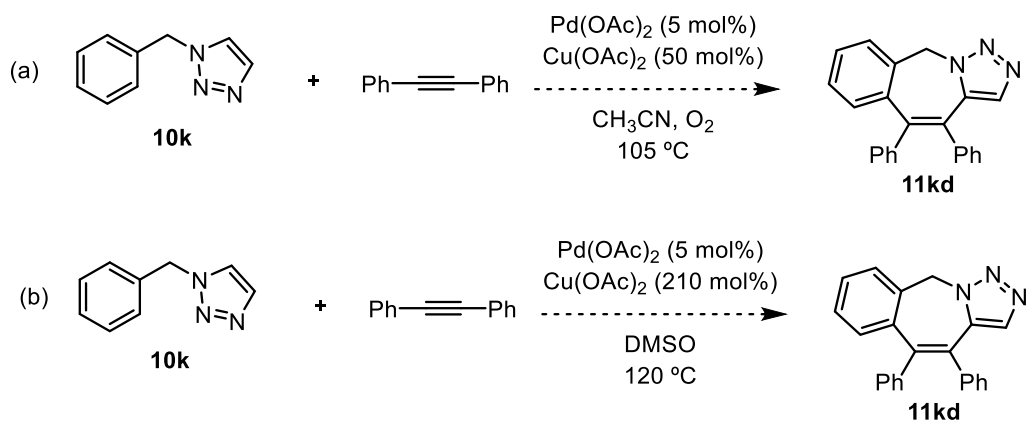
También se preparó la sal de triazolio **10l** de forma cuantitativa por tratamiento de **10k** con yodometano y un posterior intercambio del anión yoduro por tetrafluoroborato (Esquema 69).



Esquema 69

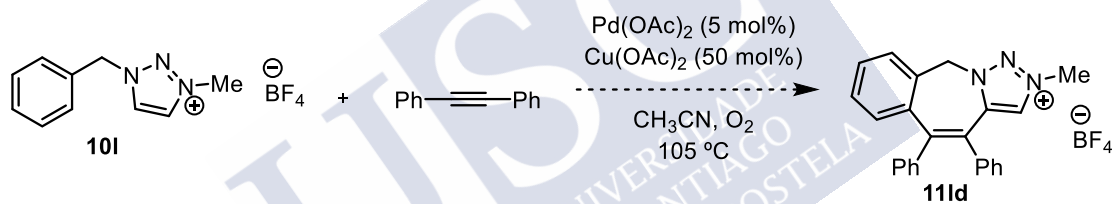
3.8.2 Estudio de la reactividad

Desafortunadamente, tanto el tratamiento del triazol **10k** en las condiciones optimizadas para el derivado de pirazol (Esquema 70a) como las más forzadas empleadas para la ciclación del pirrol a 120 °C usando DMSO como disolvente y 210 mol% de $Cu(OAc)_2$ como oxidante (Esquema 70b), resultaron infructuosas recuperándose la sustancia de partida inalterada.



Esquema 70

La falta de reactividad del sustrato **10k** puede ser debida a la coordinación del metal al N-3 del triazol, con el consiguiente envenenamiento del catalizador.⁹⁶ Con el fin de evitar esa coordinación se sometió la sal **10l** a las condiciones optimizadas de reacción, sin resultado positivo (Esquema 71).



Esquema 71

⁹⁶ Li, X. -G.; Liu, K.; Zou, G.; Liu, P. N. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7878.

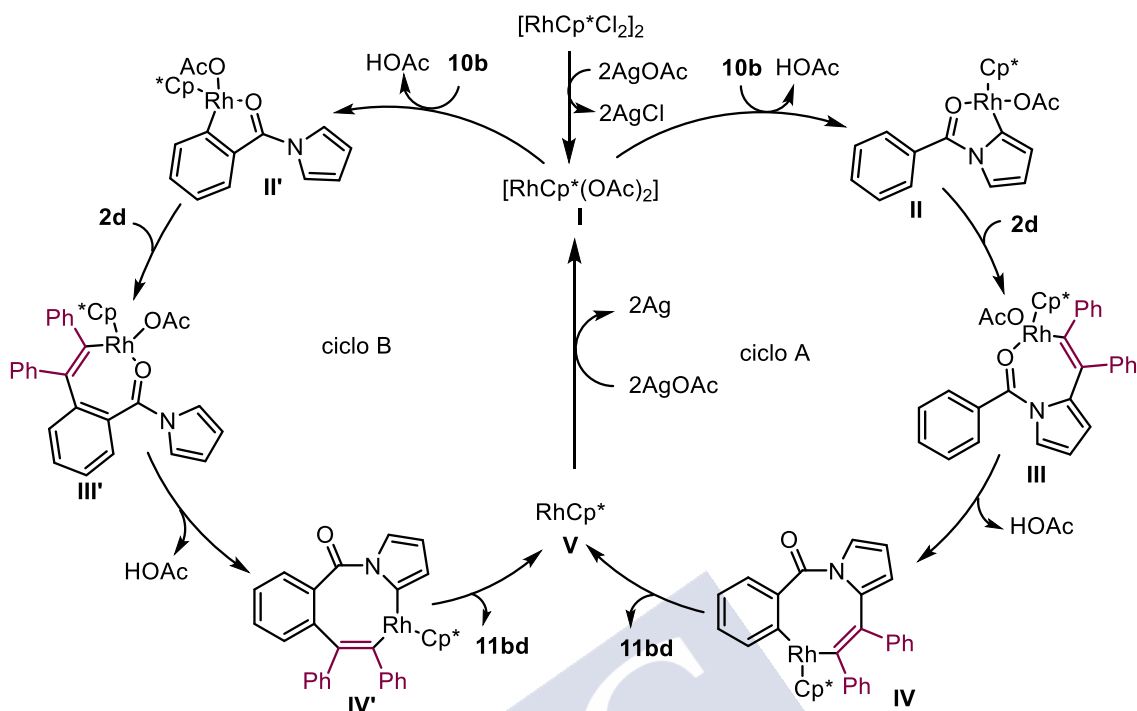
3.9 Propuesta mecanística

A la vista de los resultados obtenidos se propuso un mecanismo para la anulación oxidante (5+2) entre el 1-benzoilpirrol **10b** y alquinos catalizada por Rh(III) y otro para la anulación oxidante (5+2) entre el 1-bencilpirazol **10e** y alquinos catalizada por Pd(II).

3.9.1 Mecanismo de la anulación oxidante (5+2) entre el 1-benzoilpirrol **10b** y el difenilacetileno catalizada por Rh

El mecanismo comienza con la coordinación del grupo amida de **10b** con la especie catalítica **I**, generada a partir del complejo inicial de Rh(III) con AgOAc, seguido de la activación C_{sp2}-H en el anillo de pirrol para formar el rodaciclo **II**. La coordinación del alquino seguido de su inserción migratoria en el enlace C-Rh daría lugar al rodaciclo **III**. Ante la imposible eliminación reductora, el rodio se descoordina del carbonilo de la amida y activa el enlace C_{sp2}-H del anillo de benceno mediante una CMD formando el rodaciclo de ocho eslabones **IV**. Finalmente, la eliminación reductora en **IV** daría lugar a la benzazepina pirrólica obtenida **11bd** (Esquema 72).

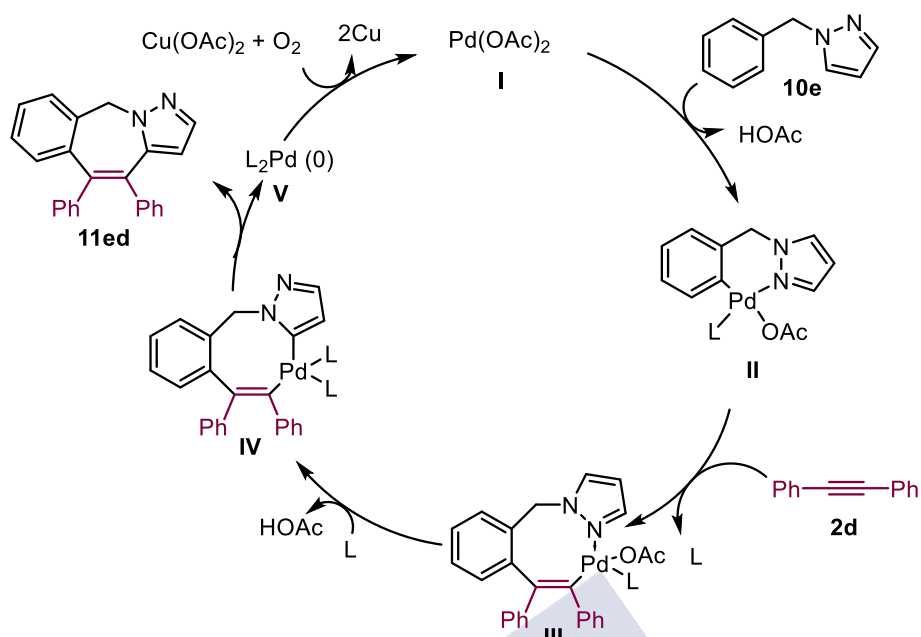
Alternativamente, siguiendo una serie de etapas similares al ciclo A del Esquema 72, pero comenzando con la activación del C_{sp2}-H bencénico (ciclo B) se llegaría al mismo resultado.



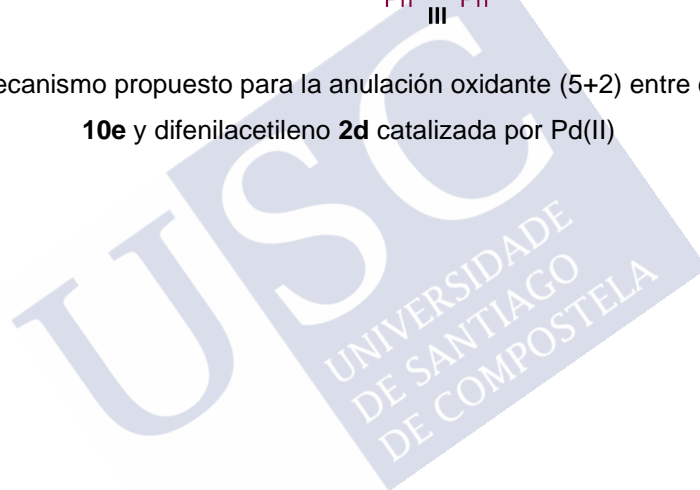
Esquema 72. Mecanismo propuesto para la anulación oxidante (5+2) entre el benzoilpirrol **10b** y el difenilacetileno **2d** catalizada por Rh(III)

3.9.2 Mecanismo de la anulación oxidante (5+2) entre el 1-bencilpirazol **10e** y alquinos **2** catalizada por Rh(III)

Teniendo en cuenta los trabajos de Miura sobre anulaciones oxidantes (4+2) con el fenilpirazol⁹¹ propusimos el siguiente mecanismo para la anulación oxidante (5+2) catalizada por Pd(II) entre el 1-bencilpirazol y alquinos **2** mostrado en el Esquema 73. Comienza con la coordinación del N_{sp^2} del pirazol al $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y la consiguiente formación del paladaciclo de seis miembros **II** tras la activación $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ de **10e** mediante una CMD. La coordinación e inserción 1,2 del alquino generararía el paladaciclo de ocho miembros **III**. Ante la imposible eliminación reductora, el N_{sp^2} pirazólico se descoordina del paladio lo que facilita la activación enlace $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ del anillo de pirazol (“roll-over”) para dar el nuevo paladaciclo de ocho eslabones **IV**. Finalmente, la eliminación reductora en **IV** daría lugar a la 2-benzazepina pirazólica obtenida **11ed**. La especie de Pd(0) se oxida en presencia de O_2 y el $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ regenerando la especie catalítica de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (Esquema 73).

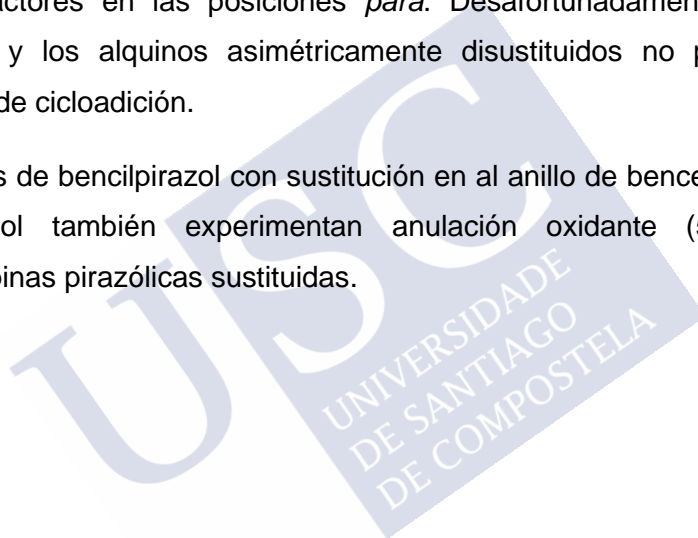


Esquema 73. Mecanismo propuesto para la anulación oxidante (5+2) entre el 1-bencilpirazol **10e** y difenilacetileno **2d** catalizada por Pd(II)



3.10 Conclusiones

- Se ha descrito una nueva estrategia sintética para acceder a benzazepinas azólicas basada en la anulación oxidante (5+2) entre bencilpirazoles y alquinos aromáticos catalizada por Pd(II). El mecanismo propuesto transcurre a través de dos activaciones C_{sp2}-H en el anillo bencénico y pirazólico (procesos CMD tipo “roll over”).
- La cantidad de oxidante metálico Cu(OAc)₂, se pudo reducir a 50 mol% al emplearlo en combinación con O₂.
- La reacción tolera alquinos aromáticos con sustituyentes electrodonadores y electroattractores en las posiciones *para*. Desafortunadamente, los alquinos alifáticos y los alquinos asimétricamente disustituidos no participan en la reacción de cicloadición.
- Derivados de bencilpirazol con sustitución en el anillo de benceno y en el anillo de pirazol también experimentan anulación oxidante (5+2) para dar benzazepinas pirazólicas sustituidas.



4. PARTE EXPERIMENTAL





4.1 Procedimientos generales

Las reacciones sensibles a la humedad se realizaron bajo atmósfera inerte utilizando argón desoxigenado y seco. Su secado se realizó mediante torres de material desecante (potasa, cloruro sódico anhidro, pentóxido de fósforo y tamices moleculares).

Los disolventes utilizados se adquirieron secos (sobre tamices moleculares, \geq 99.7% CG, para THF, Et₂O, CH₂Cl₂, PhMe, MeOH, *i*-PrOH, *t*-AmOH, DMF y DMSO.

Las reacciones a baja temperatura se llevaron a cabo en baños de hielo seco y un disolvente adecuado.

En las cromatografías en capa fina se emplearon placas de aluminio con gel de sílice 60 F254 Merck. Las manchas se visualizaron con luz UV (254 y 360 nm) o con una disolución reveladora de permanganato potásico (1.5 g de KMnO₄, 10 g de K₂CO₃ y 1.25 mL de NaOH al 10% en 200 mL de agua). En las cromatografías en columna a presión se empleó gel de sílice 60 (230-400 mesh ASTM) Merck.

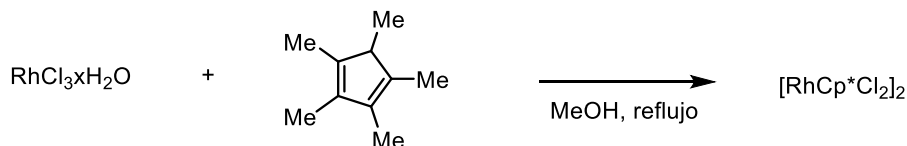
En el seguimiento de las reacciones se utilizó un equipo de Agilent de cromatografía de gases HP-6890N acoplado a un detector de masas HP-5973N, empleando las columnas DB-35MS y HP-5MS para el CG y una fuente de ionización química para el EM.

Los espectros de RMN se registraron en espectrómetros Bruker DPX-250 MHz, AMX-300 MHz, Varian Mercury 300 MHz, Varian Inova 400 MHz y Bruker WM-500 MHz. Se utilizaron como disolventes deuterados CDCl₃, DMSO-d₆ y CD₃OD indicándose en cada caso. Los desplazamientos químicos se expresaron en unidades δ , en ppm a campo bajo con respecto al tetrametilsilano o a la señal característica del disolvente y las constantes de acoplamiento *J* en Hz.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Büchi B-540.

4.2 Preparación de los catalizadores

- Preparación del catalizador $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$



En un matraz Schlenk, bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se preparó una disolución de $\text{RhCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (1.70 g, 7.8 mmol) y 1,2,3,4,5-pentametilciclopentadieno (2.50 mL, 16 mmol, 2.0 equiv) en MeOH (36 mL) agitándose a reflujo durante 12 h. Una vez pasado ese tiempo, se evaporó a sequedad. El sólido obtenido se lavó con dietiléter seco (3 x 15 mL) obteniéndose el catalizador $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ como un sólido rojizo (3.37 g, 73%).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1.61 (s, 30H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 94.3 (5 x C, $J = 9.2$ Hz), 9.5 (5 x CH_3).

- Preparación del catalizador $[\text{RhCp}^*(\text{OAc})_2]$



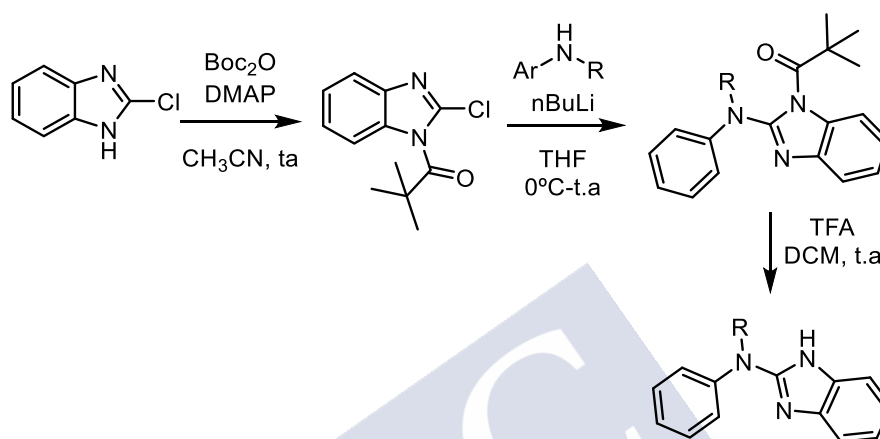
En un matraz Schlenk bajo atmósfera de argón y provisto de una barra magnética se introducen $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ (500 mg, 0.8 mmol) y AgOAc (534 mg, 3.2 mmol) y se disuelven en DCM (20 mL). La mezcla resultante se agita durante 2 días a temperatura ambiente, formándose un precipitado blanco de AgCl. La disolución sobrenadante se filtra mediante el uso de una cánula a otro matraz Schlenk. El residuo resultante se extrae con DCM seco y la disolución se concentra a sequedad obteniéndose el complejo $[\text{RhCp}^*(\text{OAc})_2]_2$ como un sólido naranja microcristalino (95%).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1.96 (s, 6H), 1.66 (s, 15H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 180.2 (2 x CO), 90.9 (5 x C, $J = 9.7$ Hz), 24.2 (2x CH_3), 9.1 (5 x CH_3).

4.3 1,3-Benzodiazepinas mediante anulaciones oxidantes entre arilguanidinas y alquinos catalizadas por rodio

4.3.1 Síntesis de las sustancias de partida

- Procedimiento general para la síntesis de las arilguanidinas



Para la protección del 1-clorobenzimidazol se siguió el procedimiento descrito en la bibliografía.⁹⁷ En un matraz de fondo redondo seco, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón se preparó una disolución de 2-clorobenzimidazol (6.3 mmol) y DMAP (0.69 mmol) en CH_3CN (50 mL). A continuación, se añadió el Boc_2O (6.9 mmol) y se dejó agitando a ta durante 1 h. Transcurrido el tiempo, se añadió H_2O (50 mL) y se extrajo con AcOEt (2 x 20 mL). La combinación de fases orgánicas se lavó con una disolución saturada de NaCl , se secó con MgSO_4 anhidro y se concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice empleando una mezcla de Hexano/ AcOEt (20:1) como eluyente, obteniéndose el benzimidazol protegido de forma cuantitativa (6.3 mmol).

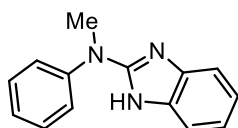
En un matraz de fondo redondo seco, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución de la arilamina (6.9 mmol) correspondiente en THF (40 mL). A continuación, se enfrió la disolución a 0°C y se añadió $n\text{-BuLi}$ (6.9 mmol) gota a gota y se mantuvo la agitación a temperatura ambiente durante 30 min. Transcurrido el tiempo, se añadió una disolución del benzimidazol (6.3 mmol) en THF (2 mL) y se continuó la agitación hasta la desaparición de la sustancia de partida (ccf), se lavó con NaCl , se extrajo con AcOEt (2 x 20 mL), se secó con MgSO_4 anhidro y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna

⁹⁷ Lipp, A.; Lahm, G.; Opaltz, T. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4890.

sobre gel de sílice usando una mezcla de Hex/AcOEt como eluyente para obtener las correspondientes arilamidinas protegidas.

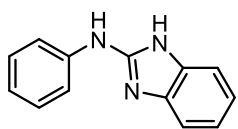
En un matraz de fondo redondo, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución de la arilamidina protegida (3.2 mmol) en DCM (16 mL) y se adicionó lentamente TFA (18.6 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la desaparición de la sustancia de partida (ccf), se añadieron 10 mL de una disolución acuosa de NaHCO₃, se extrajo con AcOEt (2 x 10 mL), se lavó con una disolución saturada de NaCl, se secó con MgSO₄ anhidro y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla de Hex/AcOEt como eluyente para obtener las correspondientes arilamidinas.

N-fenil-*N*-metil-1*H*-benzimidazol-2-amino (**1a**)



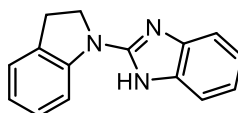
Sólido blanco (745 mg, 53%), **Rf** = 0.29 (Hex/AcOEt 1:1), **pf**: 189-191°C, **¹H-RMN** (300 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 11.30 (s, 1H), 7.67 – 7.22 (m, 4H), 7.33 – 7.16 (m, 3H), 7.01-6.88 (m, 3H), 3.50 (s, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 154.1 (C), 144.9 (2xC), 130.0 (3 x CH), 124.7 (CH), 123.6 (3 x CH), 119.9 (2 x CH), 112.8 (CH), 38.8 (N-CH₃). **EMAR** (IQ) calculada para C₁₄H₁₄N₃ [M+H]⁺: 224.1182 encontrada: 224.1180.

N-fenil-1*H*-benzimidazol-2-amina (**1b**)



Sólido blanco (632.3 mg, 48%), **Rf** = 0.25 (Hex/AcOEt 1:1), **pf**., **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.26 – 7.14 (m, 4H), 7.10 – 6.95 (m, 4H), 6.85 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H). **¹³C-NMR, DEPT** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 151.3 (C), 138.7 (C), 135.7 (2 x C), 129.2 (2 x CH), 123.6 (CH), 121.6 (2 x CH), 120.0 (2 x CH), 112.4 (2 x CH).

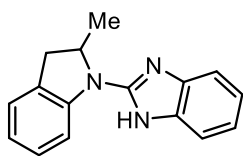
2-(indolin-1-il)-1*H*-benzimidazol (**1c**)



Sólido blanco (888mg, 60%), **Rf** = 0.31 (Hex/AcOEt 1:1), **pf**: 202-204°C, **¹H-RMN** (300 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 11.64 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 5.2, 3.1 Hz, 2H), 7.28 – 7.14 (m, 2H), 7.04 (dd, *J* = 5.7, 3.1 Hz, 2H), 6.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.15 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.26 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 155.8 (C), 149.0 (C), 135.8 (2 x C), 132.3 (2 x CH), 129.7 (2 x CH), 126.8 (C), 125.6 (2 x CH), 118.3 (2 x CH),

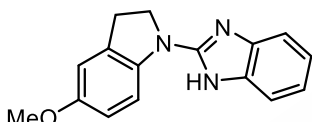
53.9 (CH₂), 32.6 (CH₂). **EMAR** (IQ) calculada para C₁₅H₁₄N₃ [M+H]⁺: 236.1182 encontrada: 236.1181.

2-(2-metilindolin-1-il)-1H-benzimidazol (1d)



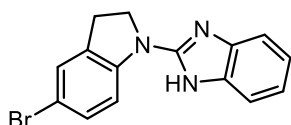
Sólido blanco (831 mg, 53%), **Rf** = 0.43 (Hex/AcOEt 1:1), **pf**: 163-165°C, **¹H-RMN** (300 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 11.64 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.60 – 7.28 (m, 2H), 7.21 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.92 (dd, *J* = 27.1, 19.8 Hz, 2H), 4.86 – 4.62 (m, 1H), 3.49 (dd, *J* = 15.8, 9.3 Hz, 1H), 2.78 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 1.28 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 155.0 (C), 148.0 (C), 134.6 (2 x C), 132.4 (2 x CH), 130.0 (2 x CH), 127.6 (C), 126.1 (2 x CH), 117.8 (2 x CH), 60.4 (CH), 40.2 (CH₂), 24.7 (CH₃). **EMAR** (IQ) calculada para C₁₆H₁₆N₃ [M+H]⁺: 250.1339; encontrada: 250.1337.

2-(5-metoxiindolin-1-il)-1H-benzimidazol (1e)



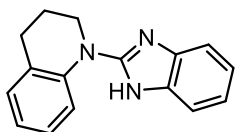
Sólido blanco (918 mg, 55%), **Rf** = 0.24 (Hex/AcOEt 1:1), **pf**: 223-225 °C, **¹H-RMN** (300 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 11.51 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 18.7 Hz, 2H), 7.13 – 6.92 (m, 2H), 6.90 – 6.71 (m, 2H), 4.13 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.24 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 159.4 (C), 155.9 (C), 148.7 (C), 142.8 (C), 138.2 (C), 137.3 (C), 125.8 (CH), 124.4 (CH), 120.8 (CH), 118.6 (CH), 116.9 (CH), 116.2 (CH), 114.4 (CH), 60.7 (CH₃), 54.1 (CH₂), 32.6 (CH₂). **EMAR** (IQ) calculada para C₁₆H₁₅N₃O [M+H]⁺: 266.1288 encontrada: 266.1286.

2-(5-bromoindolin-1-il)-1H-benzimidazol (1f)



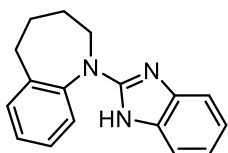
Sólido blanco (966 mg, 49%), **Rf** = 0.40 (Hex/AcOEt 1:1), **pf**: 206-208 °C, **¹H-RMN** (300 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 11.72 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 20.3 Hz, 4H), 7.01 (dt, *J* = 39.3, 19.7 Hz, 2H), 4.16 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.27 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 155.4 (C), 148.5 (C), 138.9 (2 x C), 134.9 (2 x CH), 132.4 (2 x CH), 125.4 (CH), 119.8 (2 x CH), 117.0 (2 x C), 54.1 (CH₂), 32.4 (CH₂). **EMAR** (IQ) calculada para C₁₅H₁₂N₃Br [M+H]⁺: 314.0287 encontrada: 314.0280.

1-(1H-benzimidazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**1g**)



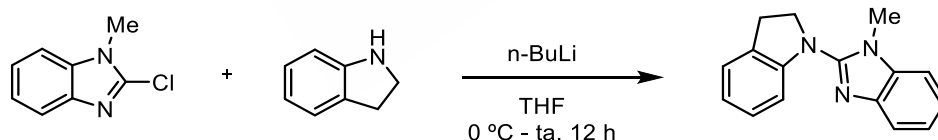
Sólido blanco (706 mg, 45%), **Rf** = 0.30 (Hex/AcOEt 1:1), **pf**: 205-207°C, **¹H-RMN** (300 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 11.66 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.01 – 6.95 (m, 2H), 6.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.87 – 3.82 (m, 2H), 2.75 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.95 – 1.91 (m, 2H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 152.8 (C), 139.6 (C), 138.6 (C), 128.9 (2 x CH), 127.9 (C), 126.5 (2 x CH), 121.6 (2 x CH), 120.3 (C), 119.7 (2 x CH), 47.2 (CH₂), 26.9 (CH₂), 22.6 (CH₂). **EMAR** (IQ) calculada para C₁₆H₁₆N₃ [M+H]⁺: 250.1339; encontrada: 250.1340.

1-(1H-benzimidazol-2-il)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzazepina (**1h**)



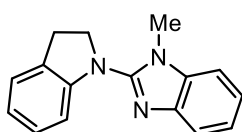
Sólido blanco (679 mg, 41%), **Rf** = 0.29 (Hex/AcOEt 1:1), **pf**: 208-210°C, **¹H-RMN** (300 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 10.83 (s, 1H), 7.46 (dd, *J* = 5.9, 3.2 Hz, 1H), 7.39 – 7.21 (m, 3H), 7.19 – 7.06 (m, 2H), 6.89 (dd, *J* = 5.5, 3.0 Hz, 2H), 3.91 - 3.72 (m, 2H), 2.75 - 2.64 (m, 2H), 1.88 – 1.77 (m, 2H), 1.75 - 1.55 (m, 2H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 153.9 (C), 143.3 (C), 140.5 (C), 130.5 (2 x CH), 127.6 (2 x CH), 127.5 (2 x CH), 127.0 (2 x CH), 121.0 (C), 119.5 (C), 49.5 (CH₂), 34.0 (CH₂), 28.7 (CH₂), 26.0 (CH₂). **EMAR** (IQ) calculada para C₁₇H₁₈N₃ [M+H]⁺: 264.1495; encontrada: 264.1495.

2-(indolin-1-il)-1-metil-1H-benzimidazol (**1i**)



En un matraz de fondo redondo seco, provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se preparó una disolución de indolina (821 mg, 6.9 mmol) correspondiente en THF (40 mL). A continuación, se enfrió la disolución a 0°C y se añadió n-BuLi (6.9 mmol) gota a gota y se mantuvo la agitación a temperatura ambiente durante 30 min. Transcurrido el tiempo, se añadió una disolución del 2-cloro-1-metilbenzimidazol (1 g, 6.3 mmol) en THF (2 mL) y se continuó la agitación hasta la desaparición de la sustancia de partida (ccf), se lavó con una disolución saturada de NaCl, se extrajo con AcOEt (2 x 20 mL), se secó con MgSO₄ anhidro y se concentró a

sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla de Hex/AcOEt como eluyente.

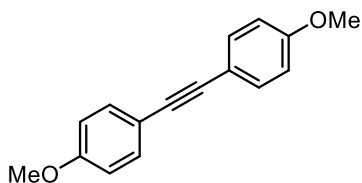


Sólido violeta (1.09 g, 70%), **Rf** = 0.60 (Hex/AcOEt 1:1), **pf**: 110-112°C, **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.74 – 7.62 (m, 1H), 7.36 – 7.21 (m, 4H), 7.11 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.18 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.22 (t, *J* = 8.2 Hz, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 152.3 (C), 147.1 (C), 141.7 (C), 135.5 (C), 130.8 (C), 127.3 (CH), 125.1 (CH), 122.2 (CH), 121.7 (CH), 120.9 (CH), 118.5 (CH), 110.3 (CH), 108.8 (CH), 53.0 (CH₂), 31.1 (CH₃), 28.8 (CH₂). **EMAR** (IQ) calculada para C₁₆H₁₆N₃ [M+H]⁺: 250.1339; encontrada: 250.1338.

- Procedimiento general para la síntesis de alquinos

Los alquinos **2e-2j** fueron preparados siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía.⁹⁸ En un matraz Schlenk de 100 mL provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón se introducen PdCl₂(PPh₃)₂ (0.3 mmol), CuI (1 mmol) y el correspondiente ioduro o bromuro de arilo (10 mmol). A continuación, se añade tolueno seco (50 mL), DBU (60 mmol), trimetilsililacetileno (5 mmol) y agua destilada (4 mmol). La reacción se protege de la luz y se agita a ta (X = I) o se calienta a 80 °C (X = Br) durante 18 h. Transcurrido el tiempo se añade Et₂O (50 mL) y H₂O destilada (50 mL). La fase orgánica se lava con 10% HCl (3 x 75 mL) y con una disolución saturada de NaCl (75 mL), se seca sobre MgSO₄ anhidro y se concentra a sequedad. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla de Hexano/AcOEt como eluyente.

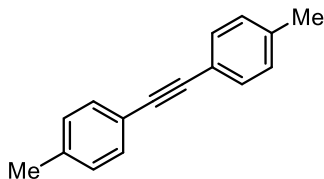
1,2-bis(4-metoxifenil)etino (**2e**)



Sólido amarillo (110 mg, 71%). **Rf** = 0.24 (Hex/AcOEt 95:5), **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.45 (d, *J* = 8.8, 4H), 6.87 (d, *J* = 8.8, 4H), 3.83 (s, 6H); **¹³C-RMN** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 159.6, 134.1, 115.4, 113.7, 88.11, 56.61.

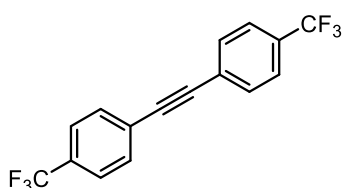
⁹⁸ Mio, M. J.; Kopel, L. C.; Braun, J. B.; Gadzikwa, T. L.; Hull, K. L.; Brisbois, R. G.; Markworth, C. J.; Grieco P. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3199-3202.

1,2-di-*p*-toliletino (**2f**)



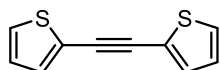
Sólido amarillo (125 mg, 93%). **Rf** = 0.48 (Hex/AcOEt 95:5), **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.42 (d, *J* = 7.8, 4H), 7.15 (d, *J* = 7.8, 4H), 3.37 (s, 6H); **¹³C-RMN** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 138.15, 132.40, 130.39, 120.34, 88.90, 20.53.

1,2-bis(4-(trifluorometil)fenil)etino (**2g**)



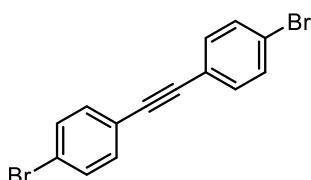
Sólido amarillo (117 mg, 93%), **Rf** = 0.33 (Hex/AcOEt 98:2), **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.66 (d, *J* = 9.5, 4H), 7.63 (d, *J* = 9.3, 4H); **¹³C-NMR** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 133.1, 130.9, 126.5, 124.4, 98.34, 90.10.

1,2-di(tiofen-2-il)etino (**2h**)



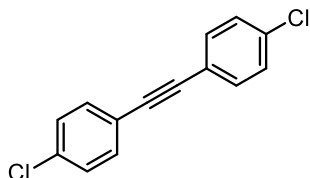
Sólido amarillo (66.9 mg, 88%), **Rf** = 0.24 (Hexano), **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.29 (m, 4H), 7.01 (m, 2H); **¹³C-NMR** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 133.1, 128.7, 127.9, 126.4, 86.15.

1,2-bis(4-bromofenil)etino (**2i**)



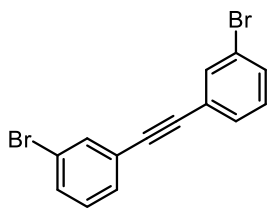
Sólido amarillo (119 mg, 89%), **Rf** = 0.23 (Hexano), **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.49 (d, *J* = 8.3, 4H), 7.38 (d, *J* = 8.3, 4H); **¹³C-RMN** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 133.0, 131.7, 122.8, 121.9, 89.4.

1,2-bis(4-clorofenil)etino (**2j**)



Sólido amarillo (97.4 mg, 99%), **Rf** = 0.28 (Hexano), **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.46 (d, *J* = 8.5, 4H), 7.33 (d, *J* = 8.5, 4H); **¹³C-RMN** (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 133.8, 129.7, 127.7, 121.4, 89.2.

1,2-bis(3-bromofenil)etino (**2k**)



Sólido amarillo (128 mg, 96%), $R_f = 0.22$ (Hexano), $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.67 (t, $J = 1.6$, 2H), 7.45 (m, 4H), 7.27 (t, $J = 8.0$, 2H); $^{13}\text{C-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 135.5, 131.2, 130.7, 130.4, 124.7, 122.4, 89.4.



4.3.2 Alcance y extensión de la reacción

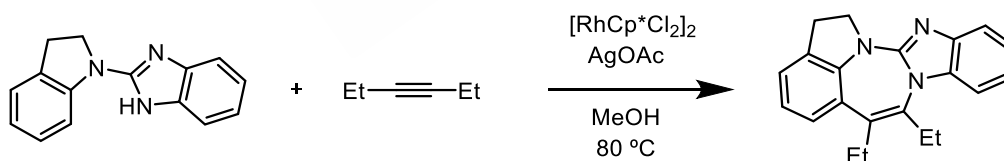
4.3.2.1 Procedimientos generales de ciclación

Condiciones A: En un tubo sellado provisto de una barra magnética se introducen $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ (0.0075 mmol, 2.5 mol%), AgOAc (0.63 mmol, 210 mol%), arilguanidina (0.3 mmol, 100 mol%), alquino (0.33 mmol, 110 mol%) y se disuelve en MeOH (3 mL). La mezcla resultante se calienta a 80 °C bajo atmósfera de aire durante 24 h hasta la desaparición de la sustancia de partida (ccf). El crudo de reacción se concentra a sequedad y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla de Hexano/AcOEt como eluyente para obtener las correspondientes 1,3-benzodiazepinas.

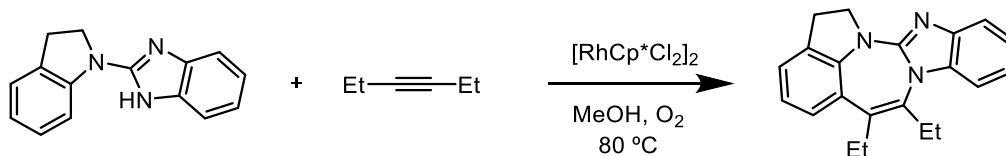
Condiciones B: En un tubo sellado provisto de una barra magnética se introducen $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ (0.0075 mmol, 2.5 mol%), arilguanidina (0.3 mmol, 100 mol%), alquino (0.33 mmol, 110 mol%) y se disuelve en MeOH (3 mL). La reacción se satura de O_2 mediante un globo y se calienta a 80 °C hasta la desaparición de la sustancia de partida (ccf). El crudo de reacción se concentra a sequedad y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla de Hexano/AcOEt como eluyente para obtener las correspondientes 1,3-benzodiazepinas.

4.3.2.2 Ciclación de arilamidinas con alquinos

- Ciclación de 2-(indolin-1-il)-1*H*-benzimidazol con 3-hexino

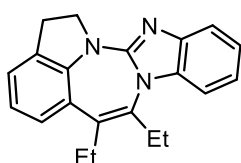


Se siguieron las condiciones generales de ciclación **A**, empleando 2-(indolin-1-il)-1*H*-benzimidazol (70.5 mg, 0.30 mmol), 3-hexino (27.1 mg, 0.33 mmol), $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ (3.1 mg, 0.0075 mmol), AgOAc (105.1 mg, 0.63 mmol), MeOH (3 mL) y se calentó a 80 °C. Transcurridas 24 h se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y ^1H -RMN). Se concentró a sequedad y se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice empelando una mezcla de Hex/AcOEt (3:1) obteniendo **4ca** como un aceite amarillo (57 mg, 60%).



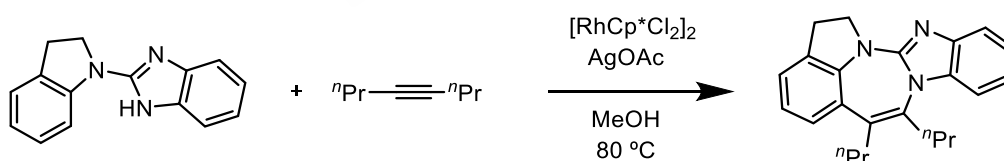
Se siguieron las condiciones generales de ciclación **B**, empleando 2-(indolin-1-il)-1*H*-benzimidazol (70.5 mg, 0.30 mmol), 3-hexino (27.1 mg, 0.33 mmol), [RhCp*Cl₂]₂ (3.1 mg, 0.0075 mmol) y MeOH (3 mL). La reacción se saturó de O₂ y se calentó a 80 °C. Transcurridas 24 h se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y ¹H-RMN). Se concentró a sequedad y se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice empelando una mezcla de Hex/AcOEt (3:1) obteniendo **4ca** como un aceite amarillo (80 mg, 85%).

6,7-diethyl-1,2-dihydrobenzo[4',5']imidazo[2',1':2,3][1,3]diazepino[6,7,1-hi]indol (**4ca**)

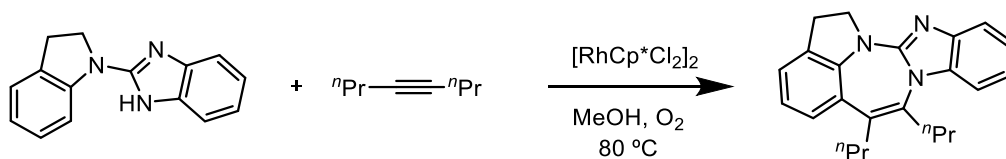


Rf = 0.50 (Hex/AcOEt 3:1), **¹H-RMN** (500 MHz, DMSO-d₆, 80°C), δ (ppm): 7.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 16.3, 7.6 Hz, 2H), 7.13 – 7.00 (m, 3H), 4.37 (s, 2H), 3.14 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 2.85 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.65 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.04 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.69 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (126 MHz, DMSO-d₆, 80°C), δ (ppm): 164.0 (C), 150.2 (C), 143.2 (C), 136.2 (C), 133.9 (C), 133.0 (C), 132.8 (C), 126.7 (C), 126.1 (CH), 124.9 (CH), 124.6 (CH), 122.3 (CH), 121.1 (CH), 117.8 (CH), 112.1 (CH), 48.4 (CH₂), 28.4 (CH₂), 25.8 (CH₂), 22.9 (CH₂), 14.6 (CH₃), 13.4 (CH₃). **EMAR** (IQ) calculada para C₂₁H₂₂N₃ [M+H]⁺: 316.1814; encontrada: 316.1828.

- Ciclación de 2-(indolin-1-il)-1*H*-benzimidazol con 4-propino

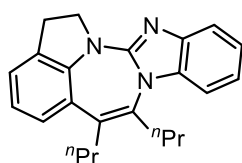


Se siguieron las condiciones generales de ciclación **A**, empleando 2-(indolin-1-il)-1*H*-benzimidazol (70.5 mg, 0.30 mmol), 4-propino (36.3 mg, 0.33 mmol), [RhCp*Cl₂]₂ (3.1 mg, 0.0075 mmol), AgOAc (105.1 mg, 0.63 mmol), MeOH (3 mL) y se calentó a 80 °C. Transcurridas 24 h se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y ¹H-RMN). Se concentró a sequedad y se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice empelando una mezcla de Hex/AcOEt (3:1) obteniendo **4cb** como un aceite amarillo (52.5 mg, 51%).



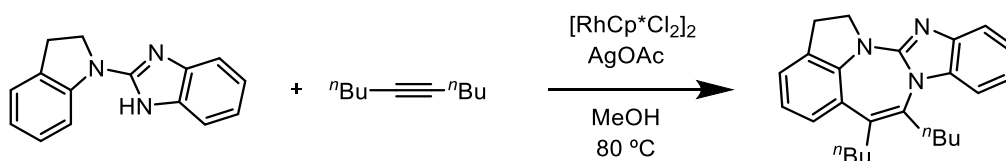
Se siguieron las condiciones generales de ciclación **B**, empleando 2-(indolin-1-il)-1*H*-benzimidazol (70.5 mg, 0.30 mmol), 4-propino (36.3 mg, 0.33 mmol), $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ (3.1 mg, 0.0075 mmol) y MeOH (3 mL). La reacción se saturó de O_2 y se calentó a 80 °C. Transcurridas 24 h se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y ^1H -RMN). Se concentró a sequedad y se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice empelando una mezcla de Hex/AcOEt (3:1) obteniendo **4cb** como un aceite amarillo (84 mg, 82%).

6,7-dipropil-1,2-dihidrobenzo[4',5']imidazo[2',1':2,3][1,3]diazepino[6,7,1-hi]indol (**4cb**)



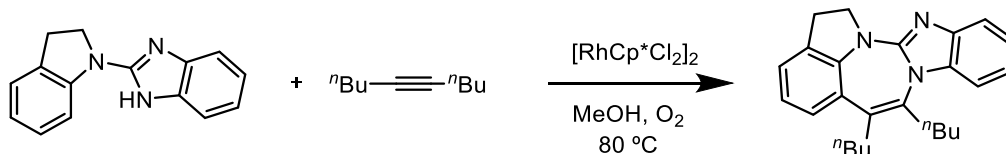
Rf = 0.47 (Hex/AcOEt 3:1), ^1H -RMN (500 MHz, DMSO-d_6 , 80°C), δ (ppm): 7.41 – 7.35 (m, 1H), 7.31 – 7.27 (m, 1H), 7.21 (dd, $J = 7.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.19 – 7.16 (m, 1H), 7.11 – 7.00 (m, 3H), 4.48 – 4.25 (m, 2H), 3.14 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.85 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.68 – 2.59 (m, 2H), 1.50 – 1.38 (m, 2H), 1.07 – 0.95 (m, 2H), 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.76 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN, DEPT (126 MHz, DMSO-d_6 , 80°C) δ 163.9 (C), 150.2 (C), 143.2 (C), 134.7 (C), 134.0 (C), 132.8 (C), 132.3 (C), 127.1 (C), 126.2 (CH), 124.8 (CH), 124.6 (CH), 122.2 (CH), 121.1 (CH), 117.8 (CH), 112.1 (CH), 48.6 (CH_2), 34.4 (CH_2), 31.4 (CH_2), 28.5 (CH_2), 22.8 (CH_2), 21.2 (CH_2), 14.1 (CH_3), 13.3 (CH_3). **EMAR** (IQ) calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 344.2127; encontrada: 344.2121.

- Ciclación de 2-(indolin-1-il)-1*H*-benzimidazol con 5-decino



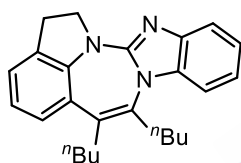
Se siguieron las condiciones generales de ciclación **A**, empleando 2-(indolin-1-il)-1*H*-benzimidazol (70.5 mg, 0.30 mmol), 5-decino (45.6 mg, 0.33 mmol), $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ (3.1 mg, 0.0075 mmol), AgOAc (105.1 mg, 0.63 mmol), MeOH (3 mL) y se calentó a 80 °C. Transcurridas 24 h se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y ^1H -RMN). Se concentró a sequedad y se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice

empelando una mezcla de Hex/AcOEt (3:1) obteniendo **4cc** como un aceite amarillo (52 mg, 47%).



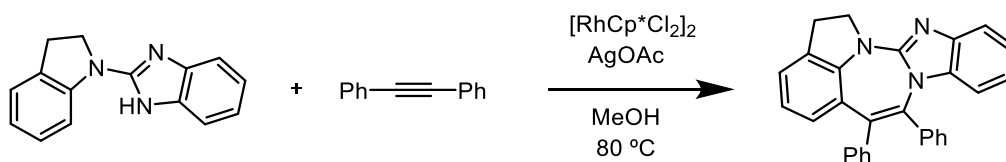
Se siguieron las condiciones generales de ciclación **B**, empleando 2-(indolin-1-il)-1*H*-benzimidazol (70.5 mg, 0.30 mmol), 5-decino (45.6 mg, 0.33 mmol), [RhCp*Cl₂]₂ (3.1 mg, 0.0075 mmol) y MeOH (3 mL). La reacción se saturó de O₂ y se calentó a 80 °C. Transcurridas 24 h se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y ¹H-RMN). Se concentró a sequedad y se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice empelando una mezcla de Hex/AcOEt (3:1) obteniendo **4cc** como un aceite amarillo (90 mg, 81%).

6,7-dibutil-1,2-dihidrobenzo[4,5]imidazo[2',1':2,3][1,3]diazepino[6,7,1-hi]indol (**4cc**)



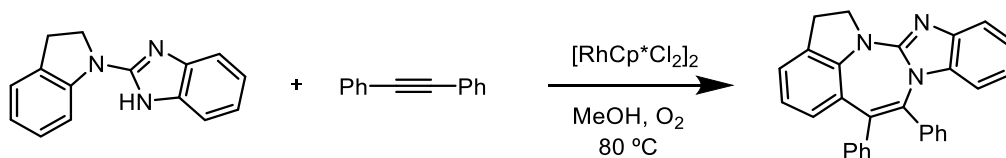
Rf = 0.60 (Hex/AcOEt 3:1), **¹H-RMN** (500 MHz, DMSO-d₆, 80°C), δ (ppm): 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 4.36 (s, 1H), 3.13 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 2.84 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.62 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.35 (dd, *J* = 14.7, 4.7 Hz, 4H), 1.22 – 1.13 (m, 2H), 1.01 – 0.92 (m, 2H), 0.88 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.68 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (126 MHz, DMSO-d₆, 80°C), δ (ppm): 164.0 (C), 150.1 (C), 143.2 (C), 134.8 (C), 134.0 (C), 132.8 (C), 132.2 (C), 127.1 (C), 126.1 (CH), 124.7 (CH), 124.6 (CH), 122.2 (CH), 121.0 (CH), 117.8 (CH), 112.2 (CH), 48.6 (CH₂), 32.3 (CH₂), 31.9 (CH₂), 30.4 (CH₂), 29.2 (CH₂), 28.5 (CH₂), 22.5 (CH₂), 21.7 (CH₂), 14.1 (CH₃), 13.9 (CH₃). **EMAR** (IQ) calculada para C₂₅H₃₀N₃ [M+H]⁺: 372.2434; encontrada: 372.2430.

- Ciclación de 2-(indolin-1-il)-1*H*-benzimidazol con difenilacetileno



Se siguieron las condiciones generales de ciclación **A**, empleando 2-(indolin-1-il)-1*H*-benzimidazol (70.5 mg, 0.30 mmol), difenilacetileno (58.7 mg, 0.33 mmol), [RhCp*Cl₂]₂ (3.1 mg, 0.0075 mmol), AgOAc (105.1 mg, 0.63 mmol), MeOH (3 mL) y se

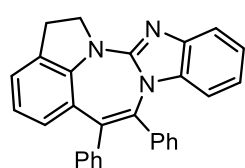
calentó a 80 °C. Transcurridas 24 h se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y ¹H-RMN). Se concentró a sequedad y se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice empelando una mezcla de Hex/AcOEt (1:1) obteniendo **4cd** como un sólido amarillo (109 mg, 88%).



Se siguieron las condiciones generales de ciclación **B**, empleando 2-(indolin-1-il)-1*H*-benzimidazol (70.5 mg, 0.30 mmol), difenilacetileno (59.7 mg, 0.33 mmol), [RhCp*Cl₂]₂ (3.1 mg, 0.0075 mmol) y MeOH (3 mL). La reacción se saturó de O₂ y se calentó a 80 °C. Transcurridas 24 h se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y ¹H-RMN). Se concentró a sequedad y se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice empelando una mezcla de Hex/AcOEt (1:1) obteniendo **4cd** como un sólido amarillo (115 mg, 93%).

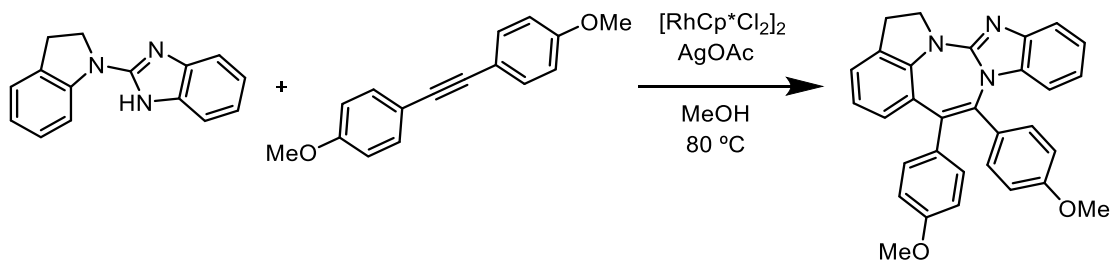
Experimento a escala de 1 mmol: En un tubo sellado de 50 mL provisto de barra magnética se introducen [RhCp*Cl₂]₂ (15.5 mg, 0.025 mmol) 2-(indolin-1-il)-1*H*-benzimidazol (235 mg, 1 mmol), difenilacetileno (195.8 mg, 1.1 mmol) y MeOH (10 mL). La reacción se saturó de O₂ y se calentó a 80 °C. Transcurridas 24 h se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y ¹H-RMN). Se concentró a sequedad y se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice empelando una mezcla de Hex/AcOEt (1:1) obteniendo **4cd** como un sólido amarillo (398 mg, 94%).

6,7-difenil-1,2-dihidrobenzo[4',5']imidazo[2',1':2,3][1,3]diazepino[6,7,1-hi]indol (**4cd**)



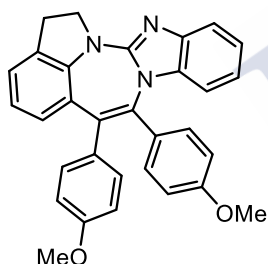
Rf = 0.69 (Hex/AcOEt 1:1), **pf**: 193-195 °C, **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 7.50 (t, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 7.29 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.23 (dd, *J* = 8.3, 5.9 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.10 – 7.02 (m, 5H), 7.02 – 6.97 (m, 2H), 6.89 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.64 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.27 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H). **¹³C NMR, DEPT** (101 MHz, CDCl₃): δ 162.0 (C), 148.4 (C), 139.2 (C), 136.1 (C), 135.1 (C), 134.4 (C), 133.4 (C), 132.6 (2 x C), 130.6 (2 x CH), 130.2 (2 x CH), 128.6 (CH), 128.0 (2 x CH), 127.7 (CH), 127.4 (2 x CH), 127.0 (CH), 125.9 (C), 124.9 (CH), 123.8 (CH), 121.9 (CH), 120.9 (CH), 117.2 (CH), 112.6 (CH), 48.9 (CH₂), 28.4 (CH₂). **HRMS** (CI) calculated for C₂₉H₂₂N₃ [M+H]⁺: 412.1814; found: 412.1821.

- Ciclación de 2-(indolin-1-il)-1*H*-benzimidazol con 1,2-bis (4-metoxifenil) etino



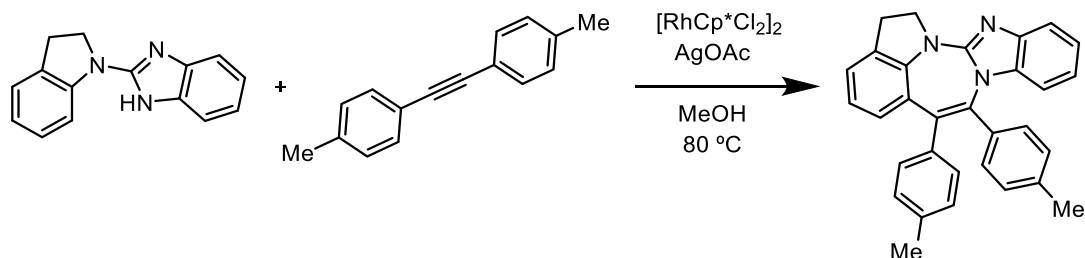
Se siguieron las condiciones generales de ciclación **A**, empleando 2-(indolin-1-il)-1*H*-benzimidazol (70.5 mg, 0.30 mmol), 1,2-bis (4-metoxifenil) etino (78.6 mg, 0.33 mmol), [RhCp*Cl₂]₂ (3.1 mg, 0.0075 mmol), AgOAc (105.1 mg, 0.63 mmol), MeOH (3 mL) y se calentó a 80 °C. Transcurridas 24 h se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y ¹H-RMN). Se concentró a sequedad y se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice empelando una mezcla de Hex/AcOEt (1:1) obteniendo **7ce** como un sólido amarillo (100 mg, 70%).

6,7-bis(4-metoxifenil)-1,2-dihidrobenzo[4',5']imidazo[2',1':2,3][1,3]diazepino[6,7,1-hi]índole (**4ce**)

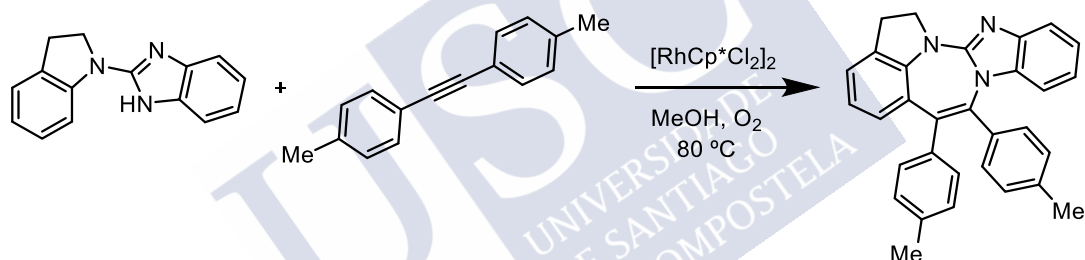


R_f = 0.57 (Hex/AcOEt 1:1), **pf**: 210-212°C, **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.45 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.23 – 7.19 (m, 2H), 7.05 (dd, *J* = 12.3, 3.8 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (dq, *J* = 6.6, 2.7 Hz, 3H), 6.85 (dd, *J* = 9.6, 5.5 Hz, 1H), 6.82 – 6.79 (m, 2H), 6.71 (dd, *J* = 8.0, 7.4 Hz, 1H), 6.59 – 6.53 (m, 2H), 6.27 – 6.20 (m, 1H), 4.58 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.22 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H). **¹³C-RMN, DEPT** (126 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 161.9 (C), 158.7 (C), 158.4 (C), 148.5 (C), 142.6 (C), 135.1 (C), 134.6 (C), 132.5 (C), 132.4 (C), 131.9 (C), 131.7 (2 x CH), 131.5 (2 x CH), 128.7 (C), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 126.6 (C), 124.7 (CH), 123.8 (CH), 121.9 (CH), 120.9 (CH), 117.1 (CH), 113.5, (2x CH), 112.9 (2 x CH), 55.2 (CH₃), 55.0 (CH₃), 48.9 (CH₂), 28.5 (CH₂). **EMAR** (IQ) calculada para C₃₁H₂₆N₃O₂ [M+H]⁺: 472.2025; encontrada: 472.2039.

- Ciclación de 2-(indolin-1-il)-1*H*-benzimidazol con 1,2-di-*p*-toliletileno

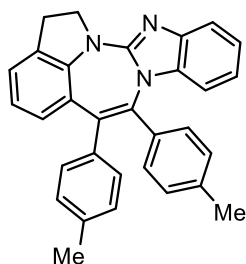


Se siguieron las condiciones generales de ciclación **A**, empleando 2-(indolin-1-il)-1*H*-benzimidazol (70.5 mg, 0.30 mmol), 1,2-di-*p*-toliletileno (68.0 mg, 0.33 mmol), [RhCp*Cl₂]₂ (3.1 mg, 0.0075 mmol), AgOAc (105.1 mg, 0.63 mmol), MeOH (3 mL) y se calentó a 80 °C. Transcurridas 24 h se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y ¹H-RMN). Se concentró a sequedad y se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice empelando una mezcla de Hex/AcOEt (1:1) obteniendo **4cf** como un sólido amarillo (75 mg, 57%).



Se siguieron las condiciones generales de ciclación **B**, empleando 2-(indolin-1-il)-1*H*-benzimidazol (70.5 mg, 0.30 mmol), 1,2-di-*p*-toliletileno (68.0 mg, 0.33 mmol), [RhCp*Cl₂]₂ (3.1 mg, 0.0075 mmol) y MeOH (3 mL). La reacción se saturó de O₂ y se calentó a 80 °C. Transcurridas 24 h se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y ¹H-RMN). Se concentró a sequedad y se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice empelando una mezcla de Hex/AcOEt (1:1) obteniendo **4cf** como un sólido amarillo (111 mg, 84%).

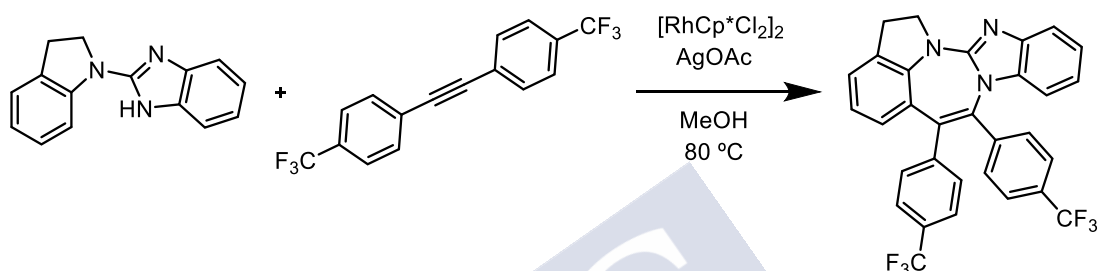
6,7-di-*p*-tolil-1,2-dihidrobenzo[4',5']imidazo[2',1':2,3][1,3]diazepino[6,7,1-*hi*]indol (**4cf**)



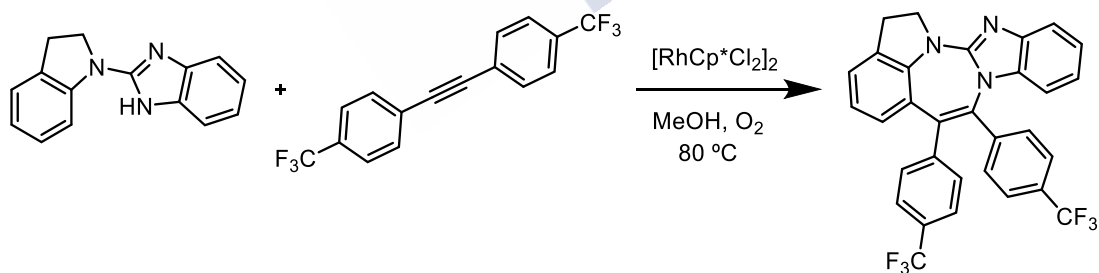
R_f = 0.66 (Hex/AcOEt 1:1), **pf**: 221-223°C, **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.45 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.22 – 7.18 (m, 2H), 7.10 – 7.05 (m, 3H), 7.01 – 6.96 (m, 1H), 6.95 – 6.89 (m, 3H), 6.87 – 6.82 (m, 3H), 6.73 – 6.68 (m, 1H), 6.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.60 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.23 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (126 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 162.2 (C), 148.5 (C), 142.6

(C), 137.4 (C), 136.5 (C), 136.4 (C), 135.1 (C), 134.7 (C), 133.3 (C), 133.1 (C), 132.5 (C), 130.5 (2 x CH), 130.1 (2 x CH), 128.8 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 128.2 (CH), 126.4 (C), 124.7 (CH), 123.8 (CH), 121.8 (CH), 120.8 (CH), 117.2 (CH), 112.8 (CH), 48.9 (CH₂), 28.5 (CH₂), 21.2 (CH₃), 21.2 (CH₃). **EMAR** (IQ) calculada para C₃₁H₂₆N₃ [M+H]⁺: 440.2121; encontrada: 440.2104.

- Ciclación de 2-(indolin-1-il)-1*H*-benzimidazol con 1,2-bis (4-(trifluorometil)fenil) etino



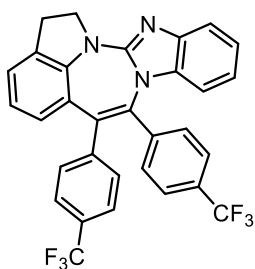
Se siguieron las condiciones generales de ciclación **A**, empleando 2-(indolin-1-il)-1*H*-benzimidazol (70.5 mg, 0.30 mmol), 1,2-bis (4- (trifluorometil) fenil) etino (103.6 mg, 0.33 mmol), [RhCp*Cl₂]₂ (3.1 mg, 0.0075 mmol), AgOAc (105.1 mg, 0.63 mmol), MeOH (3 mL) y se calentó a 80 °C. Transcurridas 24 h se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y ¹H-RMN). Se concentró a sequedad y se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice empelando una mezcla de Hex/AcOEt (1:1) obteniendo **4cg** como un sólido amarillo (85 mg, 52%).



Se siguieron las condiciones generales de ciclación **B**, empleando 2-(indolin-1-il)-1*H*-benzimidazol (70.5 mg, 0.30 mmol), 1,2-bis (4- (trifluorometil) fenil) etino (103.6 mg, 0.33 mmol), [RhCp*Cl₂]₂ (3.1 mg, 0.0075 mmol) y MeOH (3 mL). La reacción se saturó de O₂ y se calentó a 80 °C. Transcurridas 24 h se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y ¹H-RMN). Se concentró a sequedad y se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice empelando una mezcla de Hex/AcOEt (1:1) obteniendo **4cg** como un sólido amarillo (133 mg, 81%).

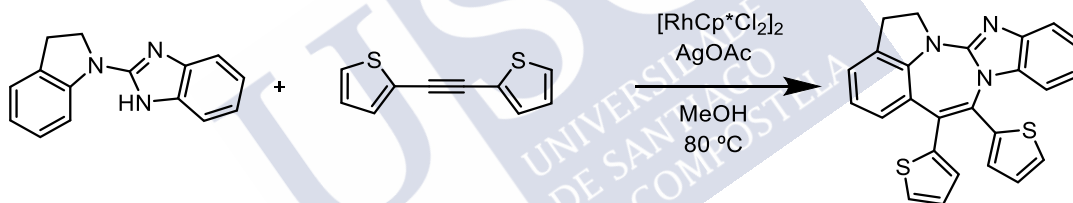
6-7-bis(4-trifluorometil)fenil)-1,2-dihidrobenzo[4',5']imidazo[2',1':2,3][1,3]diazepino

[6,7-hi]indol (**4cg**)

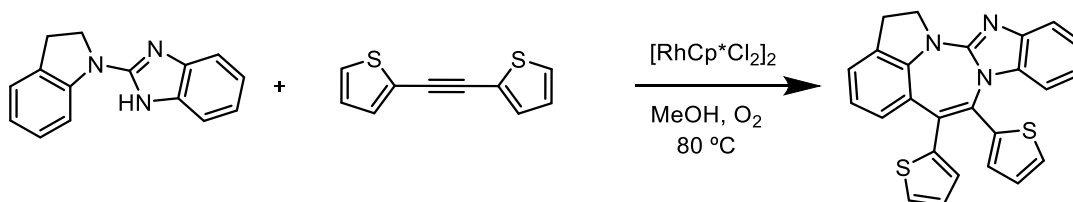


Rf = 0.66 (Hex/AcOEt 1:1), **pf**: 259-261°C, **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.57 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.46 (dd, *J* = 12.3, 7.9 Hz, 3H), 7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.13 (dd, *J* = 10.4, 4.6 Hz, 3H), 7.07 – 6.99 (m, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 15.1, 7.9, 5.3 Hz, 2H), 6.77 – 6.69 (m, 1H), 6.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.62 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.25 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H). **¹⁹F-RMN** (282 MHz, CDCl₃), δ (ppm): -62.80 (s), -63.04 (s). **¹³C-RMN, DEPT** (126 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 162.1 (C), 148.5 (C), 142.8 (C), 142.4 (C), 139.3 (C), 134.1 (C), 134.0 (C), 133.7 (C), 133.1 (C), 130.9 (2 x CH), 130.4 (2 x CH), 128.4 (CH), 125.6 (CH), 125.4 (C), 125.4 (CH), 125.3 (CH), 125.2 (C), 124.8 (C), 124.8 (CH), 124.7 (CH), 124.0 (CH), 122.4 (CH), 121.3 (CH), 117.6 (CH), 112.2 (CH), 49.0 (CH₂), 28.3 (CH₂). **EMAR** (IQ) calculada para C₂₉H₂₀N₃F₆ [M+H]⁺: 548.1556; encontrada: 548.1555.

- Ciclación de 2-(indolin-1-il)-1*H*-benzimidazol con 1,2-di(tiofen-2-il)etino

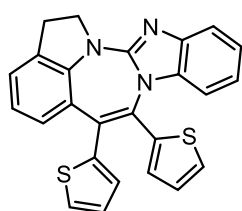


Se siguieron las condiciones generales de ciclación **A**, empleando 2-(indolin-1-il)-1*H*-benzimidazol (70.5 mg, 0.30 mmol), 1,2-di(tiofen-2-il)etino (62.7 mg, 0.33 mmol), [RhCp*Cl₂]₂ (3.1 mg, 0.0075 mmol), AgOAc (105.1 mg, 0.63 mmol), MeOH (3 mL) y se calentó a 80 °C. Transcurridas 24 h se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y ¹H-RMN). Se concentró a sequedad y se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice empelando una mezcla de Hex/AcOEt (1:1) obteniendo **4ch** como un sólido amarillo (104 mg, 82%).



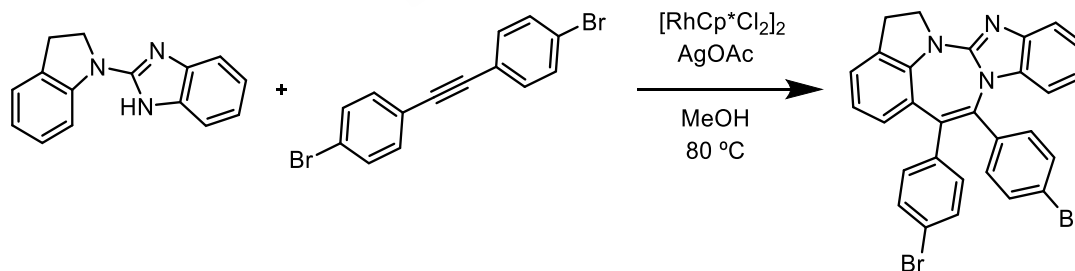
Se siguieron las condiciones generales de ciclación **B**, empleando 2-(indolin-1-il)-1*H*-benzimidazol (70.5 mg, 0.30 mmol), 1,2-di(tiofen-2-il)etino (62.7 mg, 0.33 mmol), [RhCp*Cl₂]₂ (3.1 mg, 0.0075 mmol) y MeOH (3 mL). La reacción se saturó de O₂ y se calentó a 80 °C. Transcurridas 24 h se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y ¹H-RMN). Se concentró a sequedad y se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice empelando una mezcla de Hex/AcOEt (1:1) obteniendo **4ch** como un sólido amarillo (104 mg, 82%).

6,7-di(tiofen-2-il)-1,2-dihidrobenczo[4',5']imidazo[2',1':2,3][1,3]diazepino[6,7,1-hi]indol (**4ch**)



Rf = 0.73 (Hex/AcOEt 1:1), **pf**: 163-165°C, ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.49 (dd, *J* = 4.7, 3.9 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 3.5, 1.2 Hz, 1H), 7.17 – 7.15 (m, 1H), 7.12 (dd, *J* = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 5.2, 3.5 Hz, 1H), 7.08 – 7.04 (m, 1H), 6.96 – 6.93 (m, 1H), 6.92 – 6.88 (m, 1H), 6.84 (ddd, *J* = 8.3, 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 5.1, 3.7 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 3.7, 1.2 Hz, 1H), 6.44 – 6.40 (m, 1H), 4.57 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.24 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H). ¹³C-RMN, DEPT (126 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 161.5 (C), 148.5 (C), 142.5 (C), 139.4 (C), 137.0 (C), 134.8 (C), 132.6 (C), 131.0 (C), 130.8 (CH), 130.7 (CH), 129.0 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 127.0 (C), 126.7 (CH), 125.9 (CH), 125.7 (C), 125.4 (CH), 123.9 (CH), 122.2 (CH), 121.1 (CH), 117.6 (CH), 112.3 (CH), 48.7 (CH₂), 28.5 (CH₂). **EMAR** (IQ) calculada para C₂₅H₁₈N₃S₂ [M+H]⁺: 424.0942; encontrada: 424.0956.

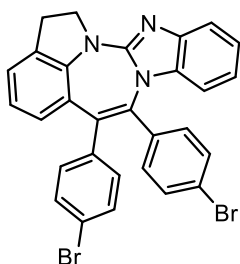
- Ciclación de 2-(indolin-1-il)-1*H*-benzimidazol con 1,2-bis(4-bromofenil)etino



Se siguieron las condiciones generales de ciclación **A**, empleando 2-(indolin-1-il)-1*H*-benzimidazol (70.5 mg, 0.30 mmol), 1,2-bis(4-bromofenil)etino (110.2 mg, 0.33 mmol), [RhCp*Cl₂]₂ (3.1 mg, 0.0075 mmol), AgOAc (105.1 mg, 0.63 mmol), MeOH (3 mL) y se calentó a 80 °C. Transcurridas 24 h se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y ¹H-RMN). Se concentró a sequedad y se purificó por columna

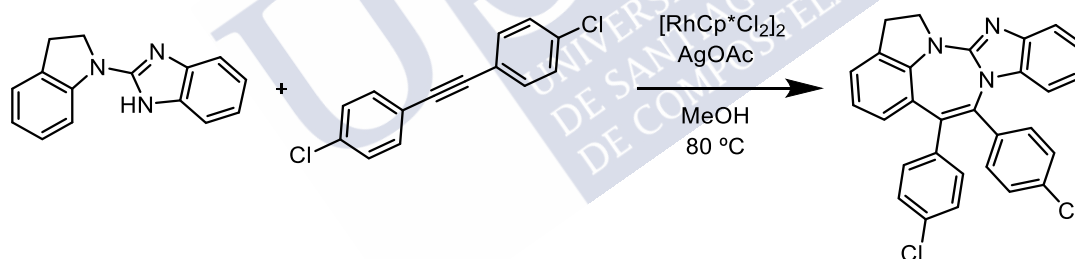
cromatográfica sobre gel de sílice empelando una mezcla de Hex/AcOEt (1:1) obteniendo **4ci** como un sólido amarillo (87 mg, 51%).

6,7-bis(4-bromofenil)-1,2-dihidrobenzo[4',5']imidazo[2',1':2,3][1,3]diazepino[6,7,1-hi]indol (4ci)



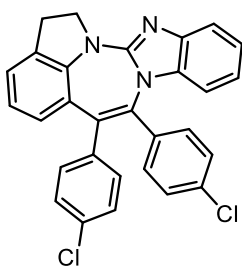
Rf = 0.66 (Hex/AcOEt 1:1), **pf**: 235-237°C, **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.46 – 7.44 (m, 1H), 7.44 – 7.43 (m, 1H), 7.42 – 7.41 (m, 1H), 7.22 – 7.20 (m, 1H), 7.20 – 7.18 (m, 1H), 7.18 – 7.17 (m, 1H), 7.17 – 7.15 (m, 1H), 7.12 – 7.08 (m, 1H), 7.03 – 6.99 (m, 1H), 6.88 – 6.84 (m, 4H), 6.74 (ddd, *J* = 8.3, 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.22 – 6.19 (m, 1H), 4.58 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.23 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H). **¹³C-RMN, DEPT** (126 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 162.0 (C), 148.5 (C), 142.6 (C), 137.9 (C), 134.9 (C), 134.2 (C), 134.1 (C), 132.9 (C), 132.8 (C), 132.1 (2 x CH), 131.7 (2 x CH), 131.5 (2 x CH), 131.0 (2 x CH), 128.5 (CH), 125.3 (CH), 125.2 (C), 123.9 (CH), 122.3 (CH), 122.2 (C), 121.6 (C), 121.2 (CH), 117.5 (CH), 112.5 (CH), 49.0 (CH₂), 28.4 (CH₂). **EMAR** (IQ) calculada para C₂₉H₂₀N₃Br₂ [M+H]⁺: 568.0024; encontrada: 567.9998.

- Ciclación de 2-(indolin-1-il)-1*H*-benzimidazol con 1,2-bis(4-clorofenil)etino



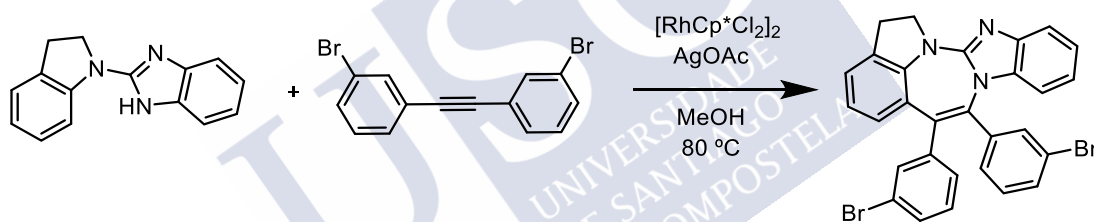
Se siguieron las condiciones generales de ciclación **A**, empleando 2-(indolin-1-il)-1*H*-benzimidazol (70.5 mg, 0.30 mmol), 1,2-bis(4-clorofenil)etino (81.2 mg, 0.33 mmol), [RhCp*Cl₂]₂ (3.1 mg, 0.0075 mmol), AgOAc (105.1 mg, 0.63 mmol), MeOH (3 mL) y se calentó a 80 °C. Transcurridas 24 h se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y ¹H-RMN). Se concentró a sequedad y se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice empelando una mezcla de Hex/AcOEt (1:1) obteniendo **4cj** como un sólido amarillo (62 mg, 43%).

6,7-bis(4-clorofenil)-1,2-dihidrobenzo[4',5']imidazo[2',1':2,3][1,3]diazepino[6,7,1-hi]indol (4cj)

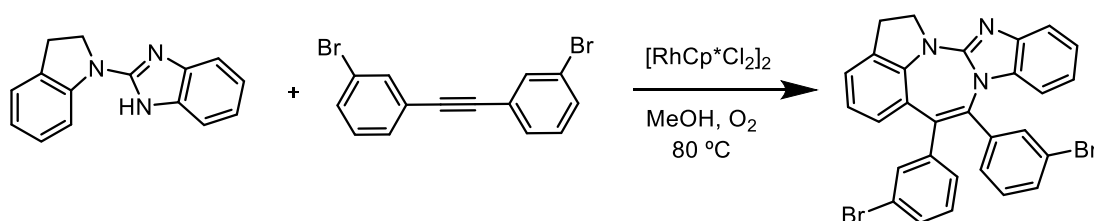


Rf = 0.70 (Hex/AcOEt 1:1), **pf**: 237-239°C, **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.48 – 7.44 (m, 1H), 7.36 – 7.32 (m, 1H), 7.30 – 7.22 (m, 3H), 7.14 – 7.10 (m, 1H), 7.08 – 7.04 (m, 2H), 7.04 – 7.00 (m, 1H), 6.96 – 6.93 (m, 2H), 6.87 (dd, *J* = 6.6, 3.3 Hz, 2H), 6.77 – 6.72 (m, 1H), 6.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.59 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.24 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H). **¹³C-RMN, DEPT** (126 MHz, CDCl₃): δ 162.0 (C), 148.5 (C), 142.8 (C), 137.4 (C), 134.4 (C), 134.3 (C), 134.2 (C), 133.9 (C), 133.3 (C), 132.9 (C), 132.8 (C), 131.9 (2 x CH), 131.4 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 128.4 (CH) 128.03 (2xCH), 125.3 (C), 125.2 (CH), 123.9 (CH), 122.2 (CH), 121.1 (CH), 117.5 (CH), 112.5 (CH), 48.9 (CH₂), 28.4 (CH₂). **EMAR** (IQ) calculada para C₂₉H₂₀N₃Cl₂ [M+H]⁺: 480.1034; encontrada: 480.1014.

- Ciclación de 2-(indolin-1-il)-1*H*-benzimidazol con 1,2-bis(3-bromofenil)etino



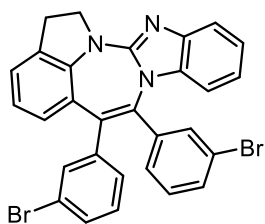
Se siguieron las condiciones generales de ciclación **A**, empleando 2-(indolin-1-il)-1*H*-benzimidazol (70.5 mg, 0.30 mmol), 1,2-bis(3-bromofenil)etino (110.2 mg, 0.33 mmol), [RhCp*Cl₂]₂ (3.1 mg, 0.0075 mmol), AgOAc (105.1 mg, 0.63 mmol), MeOH (3 mL) y se calentó a 80 °C. Transcurridas 24 h se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y ¹H-RMN). Se concentró a sequedad y se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice empleando una mezcla de Hex/AcOEt (1:1) obteniendo **4ck** como un sólido amarillo (61 mg, 36%).



Se siguieron las condiciones generales de ciclación **B**, empleando 2-(indolin-1-il)-1*H*-benzimidazol (70.5 mg, 0.30 mmol), 1,2-bis(3-bromofenil)etino (110.2 mg, 0.33

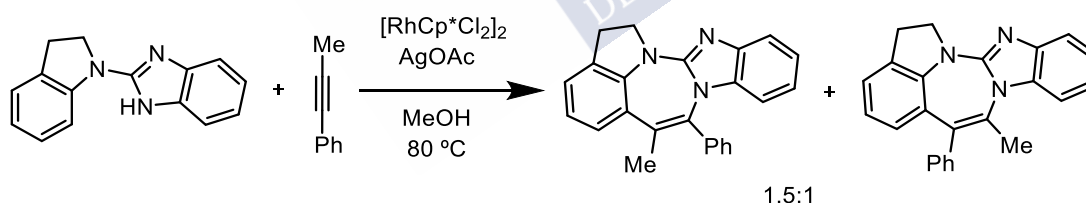
mmol), $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ (3.1 mg, 0.0075 mmol) y MeOH (3 mL). La reacción se saturó de O_2 y se calentó a 80 °C. Transcurridas 24 h se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y ^1H -RMN). Se concentró a sequedad y se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice empelando una mezcla de Hex/AcOEt (1:1) obteniendo **4ck** como un sólido amarillo (148 mg, 87%).

6,7-bis(3-bromofenil)-1,2-dihidrobenzo[4',5']imidazo[2',1':2,3][1,3]diazepino[6,7,1-hi]indol (4ck)

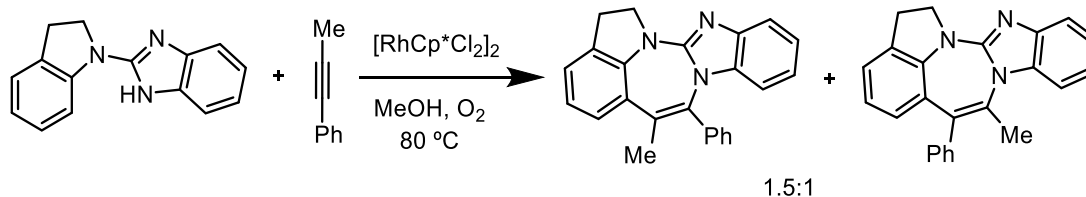


R_f = 0.60 (Hex/AcOEt 1:1), **pf**: 206-208°C, **^1H -RMN** (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.49 – 7.45 (m, 2H), 7.39 (ddd, J = 8.0, 1.6, 1.1 Hz, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 3H), 7.19 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.15 – 7.12 (m, 1H), 7.05 – 7.00 (m, 1H), 6.98 – 6.94 (m, 2H), 6.92 – 6.87 (m, 2H), 6.78 – 6.74 (m, 1H), 6.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.60 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.25 (t, J = 8.6 Hz, 2H). **^{13}C -RMN, DEPT** (126 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 161.9 (C), 148.5 (C), 142.8 (C), 140.7 (C), 137.7 (C), 134.2 (C), 134.0 (C), 133.3 (CH), 133.1 (CH), 133.0 (C), 132.9 (C), 131.2 (CH), 130.5 (CH), 129.7 (CH), 129.3 (CH), 129.2 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 125.4 (CH), 125.0 (C), 123.9 (CH), 122.4 (CH), 122.2 (C), 121.7 (C), 121.2 (CH), 117.5 (CH), 112.4 (CH), 49.0 (CH_2), 28.4 (CH_2). **EMAR** (IQ) calculada para $\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{Br}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 568.0018; encontrada: 568.0018.

- Ciclación de 2-(indolin-1-il)-1*H*-benzimidazol con 1-fenil-1-propino

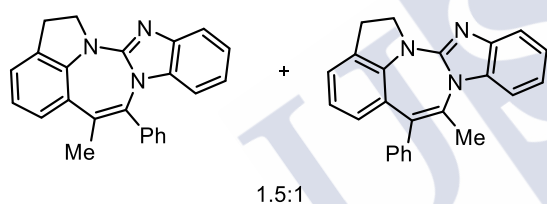


Se siguieron las condiciones generales de ciclación **A**, empleando 2-(indolin-1-il)-1*H*-benzimidazol (70.5 mg, 0.30 mmol), 1-fenil-1-propino (38.3 mg, 0.33 mmol), $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ (3.1 mg, 0.0075 mmol), AgOAc (105.1 mg, 0.63 mmol), MeOH (3 mL) y se calentó a 80 °C. Transcurridas 24 h se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y ^1H -RMN). Se concentró a sequedad y se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice empelando una mezcla de Hex/AcOEt (1:1) obteniendo **4cl** y **4cl'** como un aceite amarillo (69 mg, 66%).



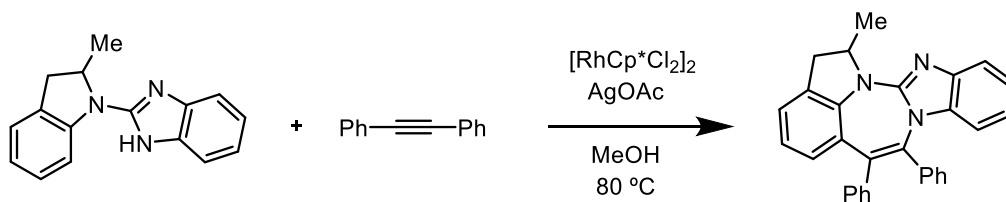
Se siguieron las condiciones generales de ciclación **B**, empleando 2-(indolin-1-il)-1*H*-benzimidazol (70.5 mg, 0.30 mmol), 1-fenil-1-propino (28.3 mg, 0.33 mmol), [RhCp*Cl₂]₂ (3.1 mg, 0.0075 mmol) y MeOH (3 mL). La reacción se saturó de O₂ y se calentó a 80 °C. Transcurridas 24 h se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y ¹H-RMN). Se concentró a sequedad y se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice empelando una mezcla de Hex/AcOEt (1:1) obteniendo **4cl** y **4cl'** como un aceite amarillo (79 mg, 75%).

7-fenil-6-metil-1,2-dihidrobenzo[4',5']imidazo[2',1':2,3][1,3]diazepino[6,7,1-hi]indol y 6-fenil-7-metil-1,2-dihidrobenzo[4',5']imidazo[2',1':2,3][1,3]diazepino[6,7,1-hi]índole (**4cl** y **4cl'**)

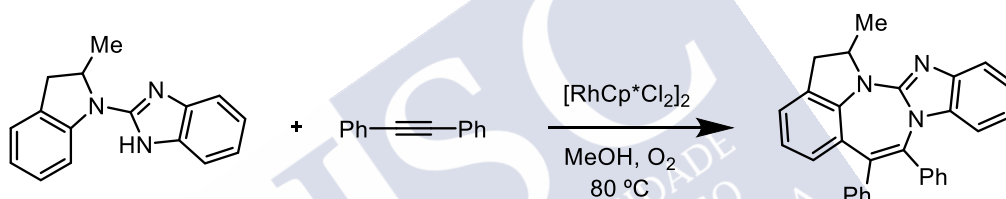


Rf = 0.65 (Hex/EtOAc 1:1), ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.52 – 7.49 (m, 1H, **5cl**), 7.45 – 7.40 (m, 2H, **5cl** and 1H, **5cl'**), 7.34 – 7.30 (m, 2H, **5cl'**), 7.29 – 7.26 (m, 2H, **5cl**), 7.25 – 7.22 (m, 2H, **5cl** and 2H, **5cl'**), 7.20 – 7.17 (m, 1H, **5cl'**), 7.17 – 7.12 (m, 1H, **5cl** and 1H, **5cl'**), 7.11 – 7.03 (m, 2H, **5cl**, 2H, **5cl'**), 6.96 (ddd, *J* = 7.9, 7.4, 1.1 Hz, 1H, **5cl'**), 6.80 (dd, *J* = 9.6, 5.6 Hz, 1H, **5cl**), 6.66 (ddd, *J* = 7.3, 5.7, 1.2 Hz, 1H, **5cl'**), 6.45 (dd, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 1H, **5cl**), 6.15 – 6.10 (m, 1H, **5cl'**), 4.65 – 4.39 (m, 2H, **5cl** and 2H, **5cl'**), 3.22 (dt, *J* = 15.2, 7.7 Hz, 2H, **5cl** and 2H, **5cl'**), 2.23 (s, 3H, **5cl'**), 2.19 (s, 3H, **5cl**). ¹³C-RMN, DEPT (126 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 162.3 (C), 162.0 (C), 149.1 (C), 148.8 (C), 143.3 (C), 142.2 (C), 140.5 (C), 139.6 (C), 136.4 (C), 134.5 (C), 133.9 (C), 133.3 (C), 133.2 (C), 132.4 (C), 132.2 (C), 130.8 (C), 130.5 (2 x CH), 130.2 (2 x CH), 128.9 (CH), 128.5 (2 x CH), 128.6 (CH), 128.1 (CH), 127.7 (2 x CH), 127.2 (C), 126.5 (CH), 126.2 (C), 124.8 (CH), 124.6 (CH), 124.2 (CH), 123.6 (CH), 122.3 (CH), 121.8 (CH), 121.0 (CH), 120.7 (CH), 117.6 (CH), 117.1 (CH), 112.4 (CH), 112.4 (CH), 48.8 (2 x CH₂), 28.5 (CH₂), 28.4 (CH₂), 21.2 (CH₃), 20.7 (CH₃). **EMAR** (IQ) calculada para C₂₄H₂₀N₃ [M+H]⁺: 350.1657; encontrada: 350.1642.

- Ciclación de 2-(2-metilindolin-1-il)-1*H*-benzimidazol con difenilacetileno

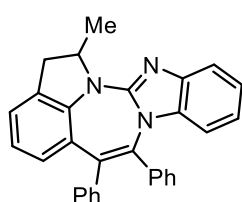


Se siguieron las condiciones generales de ciclación **A**, empleando 2-(2-metilindolin-1-il)-1*H*-benzimidazol (74.5 mg, 0.30 mmol), difenilacetileno (58.7 mg, 0.33 mmol), $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ (3.1 mg, 0.0075 mmol), AgOAc (105.1 mg, 0.63 mmol), MeOH (3 mL) y se calentó a 80 °C. Transcurridas 24 h se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y ^1H -RMN). Se concentró a sequedad y se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice empelando una mezcla de Hex/AcOEt (1:1) obteniendo **4dd** como un sólido amarillo (93 mg, 73%).



Se siguieron las condiciones generales de ciclación **B**, empleando 2-(2-metilindolin-1-il)-1*H*-benzimidazol (74.7 mg, 0.30 mmol), difenilacetileno (59.7 mg, 0.33 mmol), $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ (3.1 mg, 0.0075 mmol) y MeOH (3 mL). La reacción se saturó de O_2 y se calentó a 80 °C. Transcurridas 24 h se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y ^1H -RMN). Se concentró a sequedad y se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice empelando una mezcla de Hex/AcOEt (1:1) obteniendo **4dd** como un sólido amarillo (102 mg, 82%).

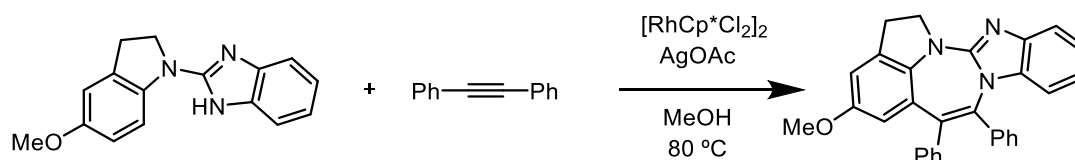
6,7-diphenyl-1-metil-1,2-dihidrobenczo[4',5']imidazo[2',1':2,3][1,3]diazepino[6,7,1-hi]indol (4dd)



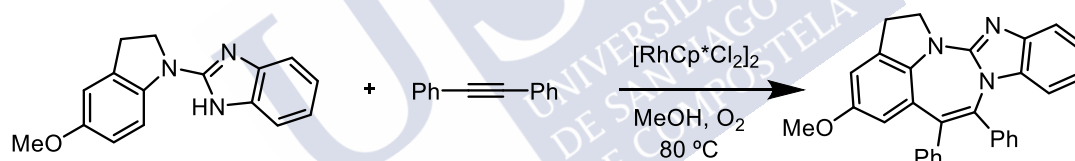
R_f = 0.69 (Hex/AcOEt 1:1), **pf**: 201-203°C, ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 – 7.26 (m, 4H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 7.10 – 6.95 (m, 8H), 6.90 – 6.84 (m, 1H), 6.71 (td, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.47 (dq, J = 13.2, 6.6, 4.8 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 16.0, 9.6 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 16.1, 4.6 Hz, 1H), 1.62 (d, J = 6.6 Hz, 3H). ^{13}C -RMN, DEPT (126 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 162.1 (C), 148.0 (C), 142.8 (C), 139.4 (C), 136.3 (C), 135.1 (C), 134.5 (C), 133.7 (C), 131.7

(C), 130.7 (2 x CH), 130.2 (2 x CH), 128.7 (CH), 128.0 (2 x CH), 127.7 (CH), 127.5 (2 x CH), 127.0 (CH), 126.0 (C), 125.0 (CH), 123.7 (CH), 121.9 (CH), 120.8 (CH), 117.2 (CH), 112.6 (CH), 56.3 (CH), 36.1 (CH₂), 22.6 (CH₃). **EMAR** (IQ) calculada para C₂₁H₂₂N₃ [M+H]⁺: 426.1965; encontrada: 426.1966.

- Ciclación de 2-(5-metoxindolin-1-il)-1*H*-benzimidazol con difenilacetileno

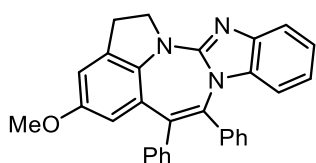


Se siguieron las condiciones generales de ciclación **A**, empleando 2-(5-metoxindolin-1-il)-1*H*-benzimidazol (79.5 mg, 0.30 mmol), difenilacetileno (58.7 mg, 0.33 mmol), [RhCp*Cl₂]₂ (3.1 mg, 0.0075 mmol), AgOAc (105.1 mg, 0.63 mmol), MeOH (3 mL) y se calentó a 80 °C. Transcurridas 24 h se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y ¹H-RMN). Se concentró a sequedad y se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice empelando una mezcla de Hex/AcOEt (3:1) obteniendo **4ed** como un sólido amarillo (82 mg, 62%).



Se siguieron las condiciones generales de ciclación **B**, empleando 2-(5-metoxindolin-1-il)-1*H*-benzimidazol (79.5 mg, 0.30 mmol), difenilacetileno (59.7 mg, 0.33 mmol), [RhCp*Cl₂]₂ (3.1 mg, 0.0075 mmol) y MeOH (3 mL). La reacción se saturó de O₂ y se calentó a 80 °C. Transcurridas 24 h se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y ¹H-RMN). Se concentró a sequedad y se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice empelando una mezcla de Hex/AcOEt (3:1) obteniendo **4ed** como un sólido amarillo (119 mg, 90%).

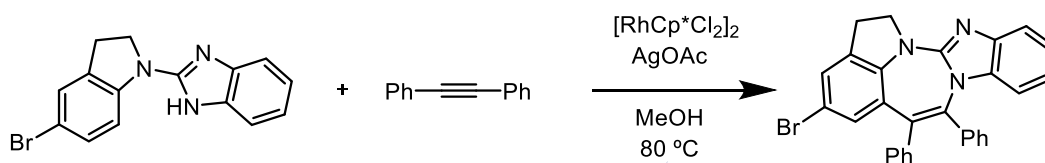
6,7-difenil-4-metoxi-1,2-dihidrobenzo[4',5']imidazo[2',1':2,3][1,3]diazepino[6,7,1-hi]indol (4ed)



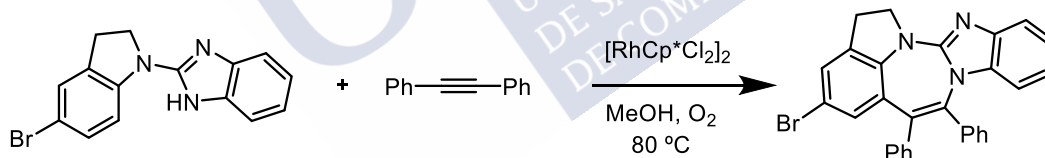
R_f = 0.65 (Hex/AcOEt 1:1), **pf**: 258-260°C, **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.49 – 7.44 (m, 1H), 7.33 (dd, *J* = 5.1, 3.2 Hz, 1H), 7.31 – 7.25 (m, 2H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 7.10 – 6.98 (m, 7H), 6.73 – 6.68 (m, 2H), 6.55 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* =

8.1 Hz, 1H), 4.61 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.23 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H). $^{13}\text{C-RMN}$, DEPT (126 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 162.7 (C), 156.6 (C), 142.8 (C), 141.9 (C), 139.1 (C), 136.2 (C), 135.6 (C), 134.6 (C), 133.9 (C), 133.1 (C), 130.5 (2 x CH), 130.2 (2 x CH), 128.1 (2 x CH), 127.8 (CH), 127.5 (2 x CH), 127.1 (CH), 126.5 (C), 121.9 (CH), 120.8 (CH), 117.2 (CH), 113.7 (CH), 112.6 (CH), 110.9 (CH), 55.7 (CH_3), 49.2 (CH_2), 28.9 (CH_2). EMAR (IQ) calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 442.1914; found: 442.1910.

- Ciclación de 2-(5-bromoindolin-1-il)-1H-benzimidazol con difenilacetileno

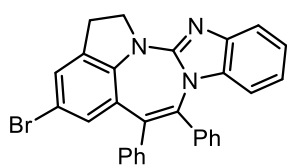


Se siguieron las condiciones generales de ciclación **A**, empleando 2-(5-bromoindolin-1-il)-1H-benzimidazol (93.9 mg, 0.30 mmol), difenilacetileno (58.7 mg, 0.33 mmol), $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ (3.1 mg, 0.0075 mmol), AgOAc (105.1 mg, 0.63 mmol), MeOH (3 mL) y se calentó a $80\text{ }^\circ\text{C}$. Transcurridas 24 h se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y $^1\text{H-RMN}$). Se concentró a sequedad y se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice empelando una mezcla de Hex/ AcOEt (3:1) obteniendo **4fd** como un sólido amarillo (88 mg, 60%).



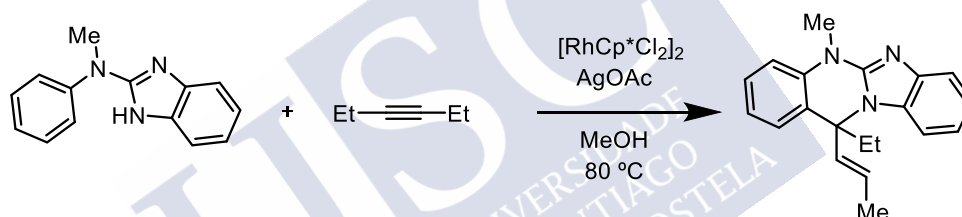
Se siguieron las condiciones generales de ciclación **B**, empleando 2-(5-bromoindolin-1-il)-1H-benzimidazol (93.9 mg, 0.30 mmol), difenilacetileno (59.7 mg, 0.33 mmol), $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ (3.1 mg, 0.0075 mmol) y MeOH (3 mL). La reacción se saturó de O_2 y se calentó a $80\text{ }^\circ\text{C}$. Transcurridas 24 h se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf y $^1\text{H-RMN}$). Se concentró a sequedad y se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice empelando una mezcla de Hex/ AcOEt (3:1) obteniendo **4fd** como un sólido amarillo (125 mg, 85%).

4-bromo-6,7-difenil-1,2-dihidrobenzo[4',5']imidazo[2',1':2,3][1,3]diazepino[6,7,1-hi]indol
(**4fd**)

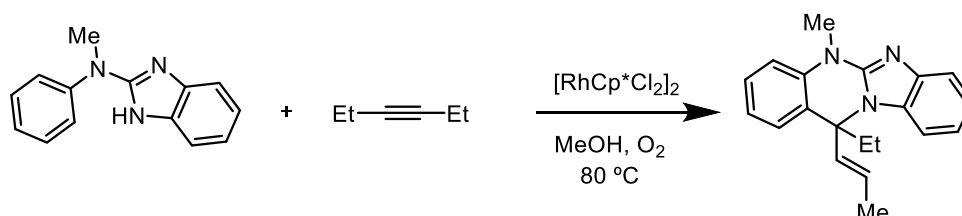


Rf = 0.64 (Hex/AcOEt 1:1), **pf**: 236-238°C, **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.46 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 4.4 Hz, 4H), 7.26 – 7.18 (m, 2H), 7.10 – 6.98 (m, 7H), 6.71 (ddd, *J* = 7.4, 5.5, 1.1 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.61 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.23 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H). **¹³C-RMN, DEPT** (126 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 161.5 (C), 147.7 (C), 142.6 (C), 138.6 (C), 136.2 (C), 135.9 (C), 134.8 (C), 134.5 (C), 132.1 (C), 131.0 (CH), 130.5 (2 x CH), 130.2 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (2 x CH), 127.5 (C), 127.3 (CH), 122.2 (CH), 121.1 (CH), 117.4 (CH), 116.4 (C), 112.7 (CH), 49.2 (CH₂), 28.3 (CH₂). **EMAR** (IQ) calculada para C₂₉H₂₁N₃Br [M+H]⁺: 490.0913; encontrada: 490.0916.

- Ciclación de *N*-fenil-*N*-metil-1*H*-benzimidazol-2-amino con 3-hexino



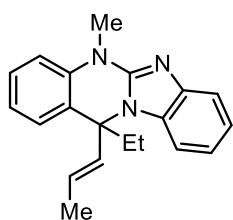
Se siguieron las condiciones generales de ciclación **A**, empleando *N*-fenil-*N*-metil-1*H*-benzimidazol-2-amino (66.9 mg, 0.30 mmol), 3-hexino (27.1 mg, 0.33 mmol), [RhCp*Cl₂]₂ (3.1 mg, 0.0075 mmol), AgOAc (105.1 mg, 0.63 mmol), MeOH (3 mL) y se calentó a 80 °C. Transcurridas 24 h se observó la formación de un producto sin conversión completa de la sustancia de partida (ccf y ¹H-RMN). Se concentró a sequedad y se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice empelando una mezcla de Hex/AcOEt (3:1) obteniendo **3ba** como un aceite amarillo (14 mg, 18%).



Se siguieron las condiciones generales de ciclación **B**, empleando *N*-fenil-*N*-metil-1*H*-benzimidazol-2-amino (66.9 mg, 0.30 mmol), 3-hexino (27.1 mg, 0.33 mmol), [RhCp*Cl₂]₂ (3.1 mg, 0.0075 mmol) y MeOH (3 mL). La reacción se saturó de O₂ y se

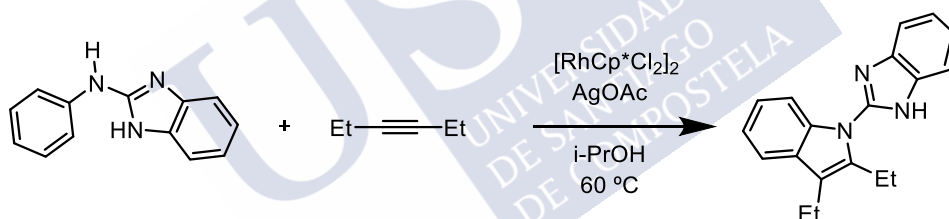
calentó a 80 °C. Transcurridas 24 h no se observó evolución de la sustancia de partida (ccf y $^1\text{H-RMN}$).

(*E*)-12-etil-5-metil-12-(prop-1-en-1-il)-5,12-dihidrobenzo[4,5]imidazo[2,1-b]quinazolina (**3ba**)



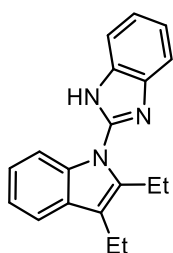
$R_f = 0.66$ (Hex/AcOEt 1:1), $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.54 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.33 – 7.29 (m, 1H), 7.19 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.17 – 7.13 (m, 1H), 7.04 – 6.98 (m, 2H), 6.96 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.08 – 5.94 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.75 – 2.67 (m, 1H), 2.00 (dq, $J = 14.5, 7.3$ Hz, 1H), 1.86 (dd, $J = 6.1, 1.2$ Hz, 3H), 0.49 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN, DEPT}$ (126 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 149.6 (C), 142.7 (C), 137.6 (C), 135.7 (CH), 132.8 (C), 128.5 (CH), 127.4 (CH), 126.4 (CH), 123.1 (C), 121.70 (CH), 121.4 (CH), 119.6 (CH), 116.9 (CH), 112.0 (CH), 111.7 (CH), 64.9 (C), 32.1 (CH₂), 31.9 (N-CH₃), 17.8 (CH₃), 7.6 (CH₃). **EMAR**(IQ) calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3$ [M+H]⁺: 304.1735; encontrada: 304.1737.

- Ciclación de *N*-fenil-1*H*-benzimidazol-2-amino con 3-hexino



En un vial de reacción seco y provisto de barra magnética se introducen $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ (3.1 mg, 0.0075 mmol), AgOAc (105.1 mg, 0.63 mmol), *N*-fenil-1*H*-benzimidazol-2-amino (62.7 mg, 0.30 mmol). Se disuelve en 1.5 mL de *i*-PrOH y se añade 3-hexino (24.6 mg, 0.30 mmol). La reacción se calienta a 60 °C. Transcurridas 24 h se concentró a sequedad y se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice empleando una mezcla de Hex/AcOEt (3:1) obteniendo **6ba** como un aceite incoloro (44.2 mg, 51%).

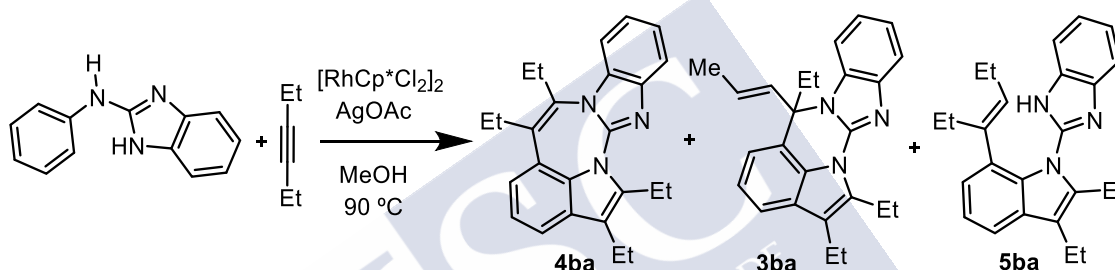
2-(2,3-dietil-1H-indol-1-il)-1H-benzimidazole (**6ba**)



Rf = 0.40 (Hex/AcOEt 3:1), **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 9.30 (s, NH, 1H), 7.79 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.34 – 7.30 (m, 2H), 7.20 – 7.16 (m, 2H), 3.01 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.78 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.04 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (101 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 138.2 (C), 136.8 (C), 129.0 (C), 123.2 (CH), 122.6 (CH), 122.4 (CH), 121.1 (CH), 119.9 (CH), 118.7 (CH), 117.2 (C), 110.5 (CH), 110.2 (CH), 18.1 (CH₂), 17.4 (CH₂), 15.4 (CH₃), 14.8 (CH₃).

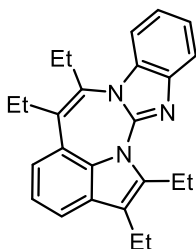
EMAR (IQ) calculada para C₁₉H₁₉N₃ [M+H]⁺: 290.1652; encontrada: 290.1653.

- Ciclación de *N*-fenil-1*H*-benzimidazol-2-amino con 3-hexino (2 equiv.)



En un tubo sellado seco y provisto de barra magnética se introducen [RhCp*Cl₂]₂ (3.1 mg, 0.0075 mmol), AgOAc (200.3 mg, 1.2 mmol), 2-fenilbenzimidazol (62.7 mg, 0.30 mmol). Se disuelve en 3 mL de MeOH y se añade 3-hexino (49.3 mg, 0.6 mmol). La reacción se calienta a 90 °C. Transcurridas 16 h, se observó la desaparición de la sustancia de partida (ccf, ¹H-RMN), se concentró a sequedad y se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice empleando una mezcla de Hex/AcOEt (3:1) obteniendo **4ba** como un aceite incoloro (39 mg, 35%), **3ba** como un aceite amarillo (20 mg, 18%) y **5ba** como un aceite incoloro (13 mg, 12%).

4,5,13,14-tetraetilbenzo[4,5']imidazo[2',1':2,3][1,3]diazepino[6,7,1-hi]indol (**4ba**)

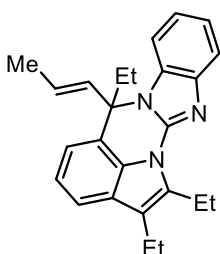


Rf = 0.62 (Hex/AcOEt 3:1), **¹H-RMN** (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) 7.59 – 7.53 (m, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 7.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.17 – 7.11 (m, 3H), 3.77 (s, 1H), 2.98-2.94 (m, 3H), 2.81 – 2.65 (m, 4H), 1.26 (q, *J* = 7.7 Hz, 6H), 1.13 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.99 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). **¹³C-RMN, DEPT** (101 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 156.2 (C), 146.0 (C), 143.0 (C), 142.5 (C), 134.7 (C), 134.3 (C), 133.0 (C), 132.1 (C), 125.2 (C),

123.5 (CH), 122.9 (C), 121.9 (CH), 121.6 (CH), 121.5 (CH), 118.7 (CH), 118.1 (CH), 111.5 (CH), 26.9 (CH₂), 23.9 (CH₂), 19.7 (CH₂), 17.6 (CH₂), 14.7 (CH₃), 14.6 (CH₃), 14.6

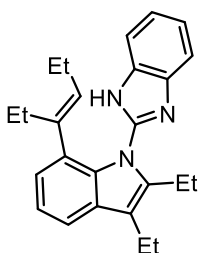
(CH₃), 14.6 (CH₃), 13.7 (CH₃). **EMAR** (IQ) calculada para C₂₅H₂₇N₃ [M+H]⁺: 370.2278; encontrada: 370.2279.

(E)-1,2,6-trietil-6-(prop-1-en-1-il)-6H-benzo[4,5]imidazo[2,1-b]pirrolo[3,2,1-ij]quinazolina (**3ba**)



R_f = 0.63 (Hex/AcOEt 3:1), ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.61 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.23 – 7.10 (m, 2H), 7.05 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.01 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 5.87 (dq, *J* = 15.7, 6.4 Hz, 1H), 3.42 – 3.28 (m, 2H), 2.92 – 2.76 (m, 1H), 2.76 – 2.66 (m, 2H), 2.20 – 2.01 (m, 1H), 1.74 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.43 – 1.31 (m, 3H), 1.29 – 1.20 (m, 3H), 0.44 – 0.30 (m, 3H). ¹³C-RMN, DEPT (101 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 144.8 (C), 142.8 (C), 138.3 (C), 135.1 (CH), 132.1 (C), 131.0 (C), 127.5 (C), 126.0 (CH), 122.8 (CH), 121.9 (CH), 121.8 (C), 121.0 (CH), 118.8 (CH), 118.5 (C), 118.1 (CH), 117.2 (CH), 112.2 (CH), 67.3 (C), 32.6 (CH₂), 19.2 (CH₂), 17.9 (CH₂), 17.7 (CH₃), 15.5 (CH₃), 14.9 (CH₃), 7.9 (CH₃). **EMAR** (IQ) calculada para C₂₅H₂₇N₃ [M+H]⁺: 370.2278; encontrada: 370.2278.

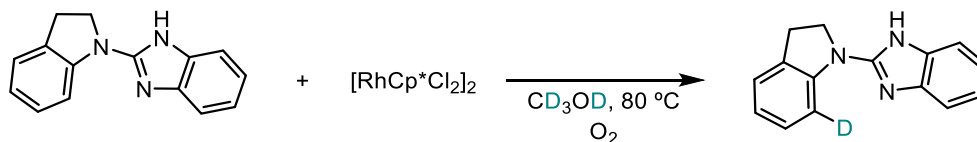
(E)-2-(2,3-dietil-7-(hex-3-en-3-il)-1H-indol-1-il)-1H-benzimidazol (**5ba**)



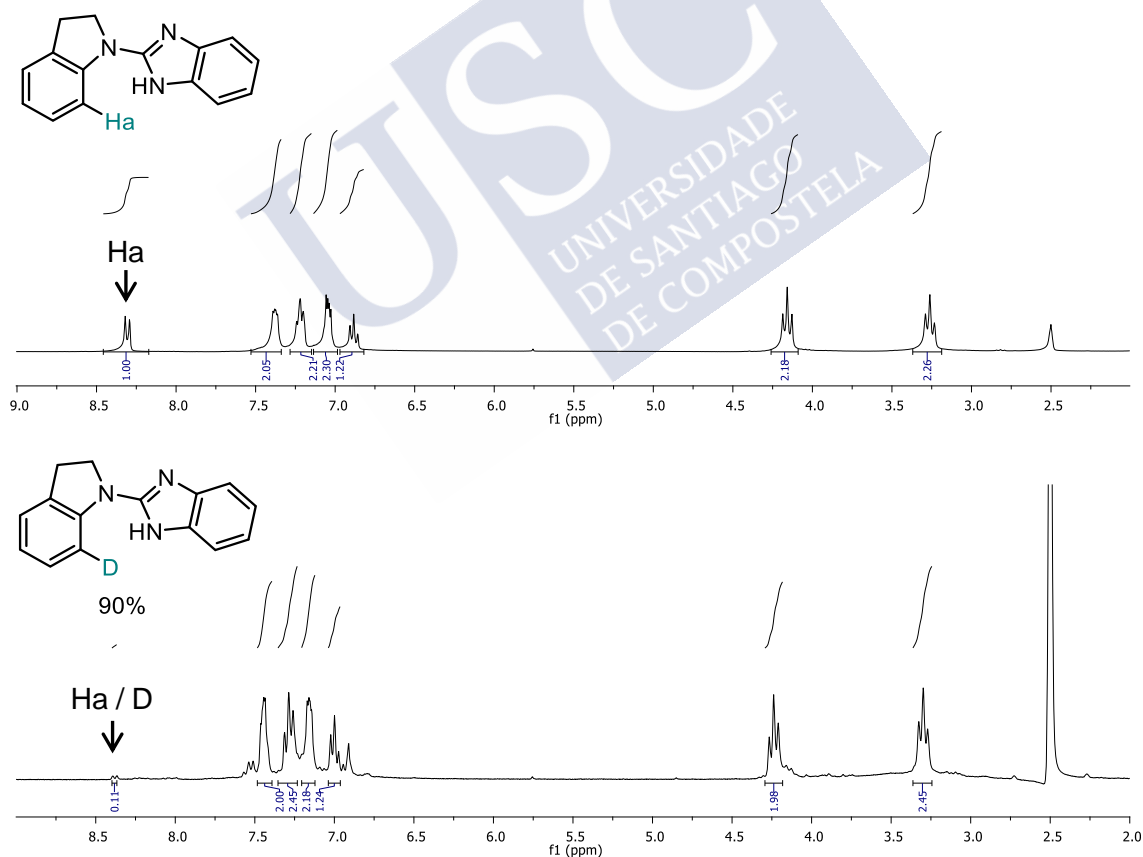
R_f = 0.64 (Hex/AcOEt 3:1), ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.90 (s, NH), 7.77 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 3H), 7.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.83 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.77 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.87 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.66 (dd, *J* = 14.8, 7.3 Hz, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H), 0.95 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.80 – 0.70 (m, 6H). ¹³C-RMN (101 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 144.8 (C), 141.6 (C), 140.7 (C), 139.9 (C), 134.2 (C), 132.2 (C), 131.6 (CH), 130.1 (C), 128.6 (C), 124.3 (CH), 123.3 (CH), 122.4 (CH), 120.7 (CH), 119.9 (CH), 117.2 (CH), 116.5 (C), 110.2 (CH), 24.0 (CH₂), 20.9 (CH₂), 18.1 (CH₂), 17.5 (CH₂), 15.4 (CH₃), 14.7 (CH₃), 14.1 (CH₃), 13.2 (CH₃). **EMAR** (IQ) calculada para C₂₅H₂₉N₃ [M+H]⁺: 372.2434; encontrada: 372.2434.

4.3.3 Estudios mecánicos

4.3.3.1 Experimentos de deutерación



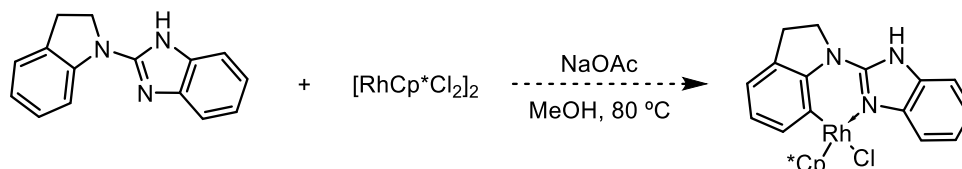
En un tubo sellado provisto de barra magnética se introducen $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ (31 mg, 0.05 mmol, 1 equiv.), 2-(indolin-1-il)-1*H*-benzimidazol (23.6 mg, 0.1 mmol, 2 equiv.) y se disuelve en CD_3OD (2.5 mL). La mezcla de reacción se saturó de O_2 y se calentó a 80 °C durante 12 h. Transcurrido el tiempo, el crudo de reacción se concentró a sequedad y se realizó un ^1H -RMN en DMSO-d_6 , observándose un 90% de deutерación en la posición esperada.



4.3.3.2 Estudio mecanístico

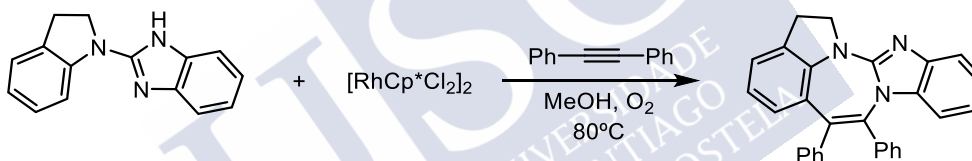
4.3.3.2.1 Estudio mecanístico con 2-(indolin-1-il)-1H-benzimidazol

- Estudio de la etapa de activación C-H

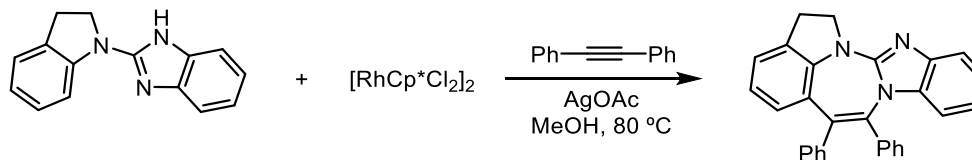


En un tubo sellado provisto de barra magnética se introducen $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ (30 mg, 0.05 mmol, 1 equiv.), 2-(indolin-1-il)-1H-benzimidazol (23.6 mg, 0.1 mmol, 2 equiv.), NaOAc (24.5 mg, 0.3 mmol, 6 equiv.) y se disuelve en MeOH (2.5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C. Se siguió la reacción por ^1H -RMN y ccf durante 24 h pero no se observó evolución de la sustancia de partida.

- Estudio de la inserción del alquino



En un tubo sellado provisto de barra magnética se introducen $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ (30 mg, 0.05 mmol, 1 equiv.), 2-(indolin-1-il)-1H-benzimidazol (23.6 mg, 0.1 mmol, 2 equiv.) y difenilacetileno (17.8 mg, 0.1 mmol, 2 equiv.). La reacción se disuelve en MeOH (2.5 mL), se satura de O_2 y se calienta a 80 °C. Transcurridas 12 h se observó la desaparición de la sustancia de partida (^1H -RMN, ccf), se concentró a sequedad y se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice empleando una mezcla de Hex/AcOEt (3:1) obteniendo **4cd** como un sólido amarillo (40.3 mg, 98%).

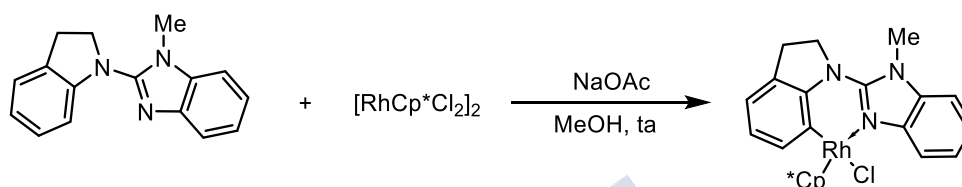


En un tubo sellado provisto de barra magnética se introducen $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ (30 mg, 0.05 mmol, 1 equiv.), AgOAc (35 mg, 0.21 mmol, 4.1 equiv.), 2-(indolin-1-il)-1H-benzimidazol (23.6 mg, 0.1 mmol, 2 equiv.) y difenilacetileno (17.8 mg, 0.1 mmol, 2

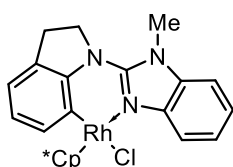
equiv.). La reacción se disuelve en MeOH (2.5 mL), y se calienta a 80 °C. Transcurridas 12 h se observó la desaparición de la sustancia de partida (¹H-RMN, ccf), se concentró a sequedad y se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice empleando una mezcla de Hex/AcOEt (3:1) obteniendo **4cd** como un sólido amarillo (32.9 mg, 80%).

4.3.3.2.2 Estudio mecanístico con 2-(indolin-1-il)-1-metil-1H-benzimidazol

- Estudio de la etapa de activación C-H



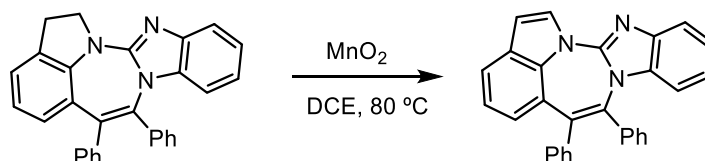
En un matraz Schlenk provisto de barra magnética se introducen [RhCp*Cl₂]₂ (30 mg, 0.05 mmol, 1 equiv.), 2-(indolin-1-il)-1-metil-1H-benzimidazol (24.9 mg, 0.1 mmol, 2 equiv.), NaOAc (24.6 mg, 0.3 mmol, 6 equiv.) y se disuelve en MeOH (2.5 mL). La reacción se agitó a ta durante 4 h cuando se observó la desaparición de la sustancia de partida (¹H-RMN, ccf), se concentró a sequedad y se purificó por columna cromatográfica sobre alumina Brockmann I neutra empleando DCM como eluyente, obteniendo el complejo **7i** como un sólido microcristalino naranja (43.4 mg, 83%).



¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.97 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.05 (td, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 4.28 (ddd, *J* = 10.2, 9.0, 4.5 Hz, 1H), 3.81 (q, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.72 (s, N-CH₃), 3.13 – 2.96 (m, 2H), 1.33 (s, 15H). **¹³C-RMN, DEPT** (126 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 149.8 (C), 144.4 (C), 141.6 (d, *J* = 30.7 Hz, C-Rh), 140.1 (C), 138.7 (CH), 136.0 (C), 124.4 (CH), 124.1 (C), 122.3 (CH), 120.9 (CH), 118.7 (CH), 118.6 (CH), 107.7 (CH), 95.1 (d, *J* = 6.5 Hz, CH), 49.1 (CH₂), 33.1 (CH₃), 29.3 (CH₂), 9.2 (5 x CH₃).

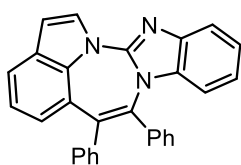
4.3.4 Reacciones de derivatización de las 1,3-benzodiazepinas

- Reacción de oxidación



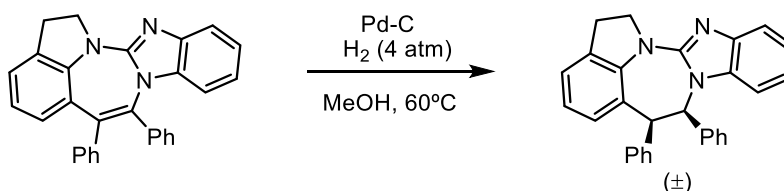
En un tubo sellado provisto de barra magnética y tamices moleculares de 4 Å se introducen MnO₂ (330.4 mg, 3.8 mmol), 1,3-benzodiazepina **7cd** (70 mg, 0.17 mmol) y DCE (7.4 mL). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C hasta la desaparición de la sustancia de partida (¹H-RMN, ccf), 16 h, se dejó alcanzar ta, se filtró sobre celita y se concentró a sequedad obteniendo el producto oxidado como un sólido blanco (68 mg, 98%).

4,5-difenilbenzo[4',5']imidazo[2',1':2,3][1,3]diazepino[6,7,1-hi]índol (**8cd**)



R_f = 0.76 (Hex/AcOEt 3:1), **pf**: 254-256 °C, **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.15 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.29 - 7.26 (m, 2H), 7.25 - 7.20 (m, 3H), 7.14 - 7.07 (m, 5H), 7.07 - 7.03 (m, 1H), 7.00 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.74 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H). **¹³C NMR, DEPT** (126 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 152.3 (C), 142.6 (C), 140.1 (C), 139.3 (C), 136.7 (C), 134.8 (C), 133.3 (C), 132.8 (C), 131.3 (C), 130.8 (2 x CH), 130.4 (2 x CH), 128.7 (CH), 128.1 (2 x CH), 127.8 (2 x CH), 127.6 (CH), 127.0 (CH), 126.0 (CH), 124.6 (C), 123.2 (CH), 122.6 (CH), 122.0 (CH), 121.1 (CH), 118.3 (CH), 113.8 (CH), 109.0 (CH). **EMAR** (IQ) calculada para C₂₉H₂₀N₃ [M+H]⁺: 410.1652; encontrada: 410.1640.

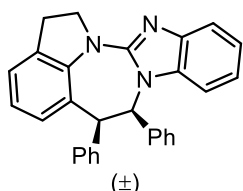
- Reacción de reducción



En un tubo sellado provisto de barra magnética se introducen 1,3-benzodiazepina **9cd** (35 mg, 0.09 mmol), 10% de Pd-C y MeOH (2.8 mL). La reacción se calentó a 60 °C en atmósfera de H₂ (4 atm). Transcurridas 72 h se observó la desaparición de la sustancia de partida (¹H-RMN, ccf). La mezcla de reacción se enfrió a ta, se filtró sobre

celita y se concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice empleando una mezcla de Hex/AcOEt (1:1) obteniendo el producto reducido como un sólido amarillo pálido (32 mg, 87%).

4,5-difenil-4,5,13,14-tetrahidrobenzo[4',5']imidazo[2',1':2,3][1,3]diazepino[6,7,1-hi]indol (9cd)



Rf = 0.52 (Hex/AcOEt 1:1), **pf**: 227-229 °C, **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.58 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 3H), 7.25 – 7.13 (m, 5H), 7.10 (t, *J* = 9.1 Hz, 3H), 7.04 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.74 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.84 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.94 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.81 (td, *J* = 10.7, 4.8 Hz, 1H), 4.57 (q, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.48 (dt, *J* = 17.0, 10.7 Hz, 1H), 3.28 (ddd, *J* = 17.0, 10.7, 4.8 Hz, 1H). **¹³C-RMN, DEPT** (126 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 150.0 (C), 141.2 (C), 141.1 (C), 138.5 (C), 137.7 (C), 135.0 (C), 131.6 (C), 130.7 (2 x CH), 129.6 (2 x CH), 128.7 (CH), 128.6 (2 x CH), 128.4 (CH), 128.4 (2 x CH), 127.9 (CH), 124.4 (CH), 123.2 (C), 122.1 (CH), 121.4 (CH), 120.1 (CH), 116.8 (CH), 108.2 (CH), 64.5 (CH), 53.1 (CH), 51.7 (CH₂), 27.9 (CH₂). **EMAR** (IQ) calculada para C₂₉H₂₃N₃ [M+H]⁺: 414.1965; encontrada: 414.1961.

4.3.5 Datos de la cristalografía de rayos X

4.3.5.1 Rayos X de la 1,3-benzodiazepina **4cd**

Se han obtenido cristales mediante evaporación lenta de una disolución del compuesto **4cd** en diclorometano / hexano apropiados para su resolución por difracción de rayos X. En este proceso, el compuesto **4cd** ha cristalizado con una molécula de diclorometano.

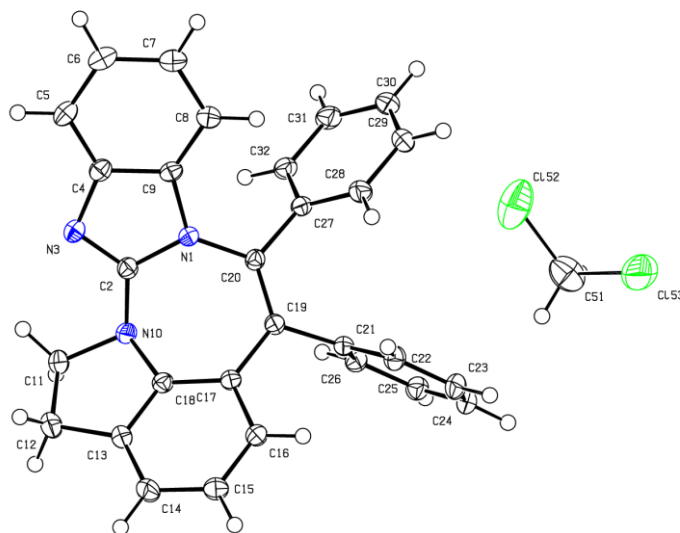


Figura 18. Estructura de Rayos X del compuesto **4cd**

Tabla 19. Datos cristalográficos del compuesto **4cd**

Código de identificación	17SRA003
Fórmula empírica	$2(C_{29}H_{21}N_3) CH_2Cl_2$
Masa molecular	907.90
Temperatura	100 K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P-1
Dimensiones de la celda unidad	$a = 9.6922(6) \text{ \AA}$ $\alpha = 78.553(3)^\circ$ $b = 10.5508(6) \text{ \AA}$ $\beta = 81.343(4)^\circ$ $c = 11.5705(7) \text{ \AA}$ $\gamma = 75.153(3)^\circ$

Volumen	1114.73(12) Å ³
Z	1
Densidad	1.352 Mg/m ³
Coeficiente de absorción	0.20 mm ⁻¹
F(000)	474
Tamaño del cristal	0.68 x 0.49 x 0.26 mm ³
Intervalo de θ para la adquisición de datos	1.8 – 30.6 °
Intervalo de h, k, l	-13<=h<=13, -15<=k<=15, -17<=l<=17
Reflexiones medidas	100077
Reflexiones independientes	6819 [R(int) = 0.047]
Integridad de $\theta = 30.590^\circ$	99.7%
Método de refinamiento	Full-matrix least-squares on F ²
Datos / restricciones / parámetros	6819 / 0 / 316
Bondad del ajuste F ²	1.081
Indices R finales	R1 = 0.0472 wR2 = 0.1287

Tabla 20. Coordenadas atómicas y parámetros de desplazamiento isotrópicos o equivalentes isotrópicos para **4ca** (Å²)

	x	y	z	Ueq
N1	0.50226 (10)	0.51963 (10)	0.27498 (9)	0.01716 (19)
C2	0.51916 (12)	0.64629 (12)	0.22350 (11)	0.0182 (2)
N3	0.61896 (11)	0.68349 (10)	0.26376 (9)	0.0203 (2)
C4	0.67325 (13)	0.57629(12)	0.34925 (11)	0.0197 (2)

Parte experimental

C5	0.77918 (13)	0.56539 (14)	0.42182 (11)	0.0228 (2)
C6	0.81478(14)	0.44873(14)	0.50173(12)	0.0249(3)
C7	0.74390(14)	0.34635(13)	0.51109(12)	0.0245(3)
C8	0.63572(13)	0.35698(12)	0.44093(11)	0.0215(2)
C9	0.60315(12)	0.47314(12)	0.35894(11)	0.0184(2)
N10	0.43689(11)	0.72074(10)	0.13461(9)	0.0195(2)
C11	0.46760(14)	0.85231(13)	0.07959(13)	0.0248(3)
C12	0.32759(15)	0.95706(14)	0.10208(14)	0.0302(3)
C13	0.21792(14)	0.87493(12)	0.14197(12)	0.0228(2)
C14	0.07028(14)	0.91409(13)	0.16223(14)	0.0277(3)
C15	0.99214(14)	0.81685(13)	0.19954(13)	0.0253(3)
C16	0.06084(13)	0.68322(12)	0.21450(11)	0.0201(2)
C17	0.21075(12)	0.64066(11)	0.19610(10)	0.0171(2)
C18	0.28550(12)	0.74031(12)	0.16019(11)	0.0182(2)
C19	0.28352(12)	0.49793(11)	0.20683(10)	0.0170(2)
C20	0.41575(12)	0.44443(11)	0.24156(10)	0.0170(2)
C21	0.20270(12)	0.41465(11)	0.16564(11)	0.0180(2)
C22	0.08969(13)	0.36955(13)	0.23741(12)	0.0221(2)

Parte experimental

C23	0.00457(14)	0.30731(13)	0.19172(12)	0.0250(3)
C24	0.03224(14)	0.28799(13)	0.07501(12)	0.0238(3)
C25	0.14745(14)	0.32865(13)	0.00360(12)	0.0226(2)
C26	0.23132(13)	0.39227(12)	0.04862(11)	0.0204(2)
C27	0.48386(12)	0.30029(12)	0.24900(11)	0.0183(2)
C28	0.41867(14)	0.20575(13)	0.32315(12)	0.0235(3)
C29	0.48405(15)	0.07098(13)	0.33216(13)	0.0275(3)
C30	0.61469(15)	0.02928(13)	0.26707(14)	0.0287(3)
C31	0.68029(14)	0.12299(13)	0.19338(13)	0.0269(3)
C32	0.61611(13)	0.25793(13)	0.18475(12)	0.0216(2)
C51	0.9933(4)	0.0332(4)	0.4448(3)	0.0462(8)
CI52	0.13867(18)	0.02998(19)	0.52093(15)	0.0697(4)
CI53	0.88051(18)	0.93932(18)	0.53328(17)	0.0762(6)

4.3.5.2 Rayos X de la 1,3-benzodiazepina **4ba**

Se han obtenido cristales mediante evaporación lenta de una disolución del compuesto **9ja** en diclorometano / hexano apropiados para su resolución por difracción de rayos X.

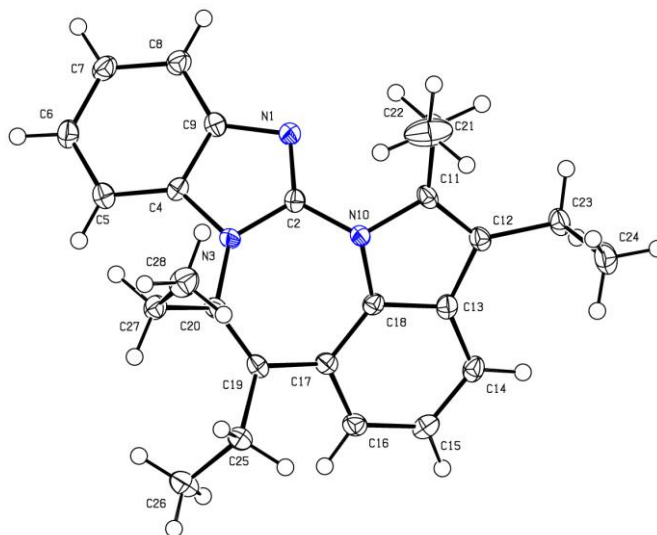


Figura 19. Estructura de Rayos X del compuesto **4ba**

Tabla 21. Datos cristalográficos del compuesto **4ba**

Código de identificación	shelx
Fórmula empírica	C ₂₅ H ₂₇ N ₃
Masa molecular	369.49
Temperatura	100 K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Ortorómbico
Grupo espacial	<i>Pbca</i>
Dimensiones de la celda unidad	a = 15.4475 (13) Å b = 8.2492 (5) Å c = 31.007 (2) Å
Volumen	3951.1 (5) Å ³
Z	8

Densidad	1.242 Mg/m ³
Coeficiente de absorción	0.07 mm ⁻¹
F(000)	1584
Tamaño del cristal	0.18 x 0.16 x 0.1 mm ³
Intervalo de θ para la adquisición de datos	2.6 – 22.1 °
Intervalo de h, k , l	-19<=h<=18, -10<=k<=8, -39<=l<=39
Reflexiones medidas	25882
Reflexiones independientes	4217 [R(int) = 0.089]
Integridad de $\theta = 26.774$ °	99.9%
Método de refinamiento	Full-matrix least-squares on F ²
Datos / restricciones / parámetros	4217 / 0 / 258
Bondad del ajuste F ²	1.01
Indices R finales	R1 = 0.0490 wR2 = 0.1195

Tabla 22. Coordenadas atómicas y parámetros de desplazamiento isotrópicos o equivalentes isotrópicos para **4ba** (Å²)

	x	y	z	Ueq
N1	0.59986 (11)	0.67567 (18)	0.41070 (4)	0.0182 (4)
C2	0.56619 (13)	0.5437 (2)	0.39483 (5)	0.0160 (4)
N3	0.56380 (11)	0.41296 (17)	0.42265 (4)	0.0162 (4)
C4	0.59927 (13)	0.4717 (2)	0.46124 (5)	0.0166 (4)
C5	0.60850 (13)	0.4041 (2)	0.50204 (5)	0.0205 (5)
C6	0.64825 (14)	0.4988 (2)	0.53324 (6)	0.0228 (5)

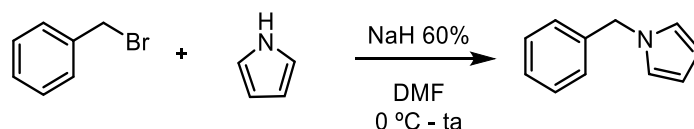
Parte experimental

C7	0.67646 (14)	0.6558 (2)	0.52431 (6)	0.0228 (5)
C8	0.66331 (14)	0.7258 (2)	0.48434 (6)	0.0222 (5)
C9	0.62304 (13)	0.6322 (2)	0.45278 (5)	0.0174 (4)
N10	0.53036 (11)	0.53032 (17)	0.35347 (4)	0.0162 (4)
C11	0.53587 (13)	0.6614 (2)	0.32336 (5)	0.0175 (4)
C12	0.45918 (14)	0.6761 (2)	0.30227 (5)	0.0183 (4)
C13	0.40060 (14)	0.5542 (2)	0.31918 (5)	0.0183 (4)
C14	0.31579 (14)	0.5121 (2)	0.30986 (5)	0.0205 (5)
C15	0.27958 (14)	0.3810 (2)	0.33153 (6)	0.0222 (5)
C16	0.32867 (13)	0.2860 (2)	0.35953 (5)	0.0200 (4)
C17	0.41489 (13)	0.3225 (2)	0.36903 (5)	0.0164 (4)
C18	0.44658 (13)	0.4637 (2)	0.34989 (5)	0.0159 (4)
C19	0.47297 (13)	0.2048 (2)	0.39050 (5)	0.0171 (4)
C20	0.54336 (13)	0.2463 (2)	0.41325 (5)	0.0174 (4)
C21	0.61921 (14)	0.7459 (2)	0.31533 (6)	0.0223 (5)
C22	0.68505 (17)	0.6394 (3)	0.29296 (8)	0.0469 (7)
C23	0.43813 (14)	0.7891 (2)	0.26597 (5)	0.0222 (5)
C24	0.44200 (16)	0.7109 (2)	0.22178 (6)	0.0286 (5)
C25	0.45427 (14)	0.0265 (2)	0.38155 (6)	0.0212 (5)
C26	0.40532 (15)	-0.0592 (2)	0.41780 (7)	0.0302(5)
C27	0.61252 (13)	0.1272 (2)	0.42669 (6)	0.0216 (5)

4.4 2-Benzazepinas mediante anulaciones oxidantes de bencilazoles con alquinos catalizadas por metales de transición

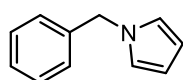
4.4.1 Síntesis de las sustancias de partida

- Síntesis de 1-bencil-1*H*-pirrol



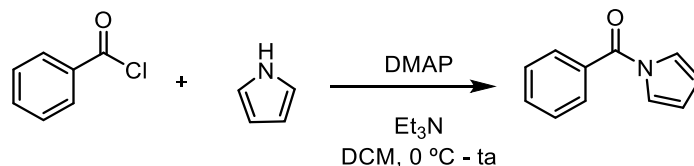
Se siguió el procedimiento descrito en la bibliografía.⁹⁹ En un balón de 10 mL provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se prepara una disolución de NaH 60% (132 mg, 3.3 mmol) en DMF seco (3 mL). La mezcla se enfría a 0 °C y se añade pirrol (208 μ L, 3 mmol) en DMF seco (1 mL) gota a gota. Transcurridos 30 min se añade el bromuro de bencilo (357 μ L, 3 mmol) gota a gota y se deja la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Transcurrido el tiempo, se añade H₂O y se extrae con una mezcla 1:1 de hexano / éter, se lava con H₂O, se seca con MgSO₄ y se concentra a sequedad. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando una mezcla de hexano / éter (5:95) como eluyente para obtener el producto como un aceite amarillo (360 mg, 75%).

1-bencil-1*H*-pirrol (**10a**)



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.48 – 7.31 (m, 3H), 7.21 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 6.79 (s, 2H), 6.30 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 5.15 (s, 2H). **¹³C-NMR, DEPT** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 138.3 (C), 128.8 (2 x CH), 127.7 (CH), 127.1 (2 x CH), 121.2 (2 x CH), 108.6 (2 x CH), 53.4 (CH₂).

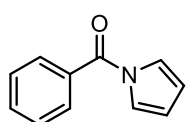
- Síntesis de fenil(1*H*-pirrol-1-il)metanona



⁹⁹ Taylor, J. E.; Jones, M. D.; Williams, J.; Bull, S. D. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5740.

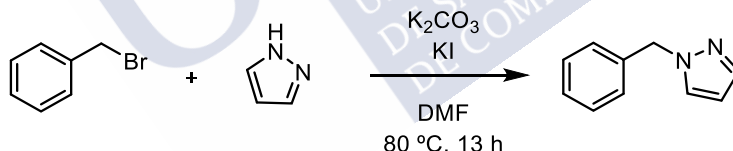
Se siguió el procedimiento descrito en la literatura.¹⁰⁰ En un balón de 10 mL provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se introducen: pirrol (346 μ L, 5 mmol), Et₃N (515 μ L, 3.7 mmol), DMAP (452 mg, 3.7 mmol) y se disuelve en DCM (2 mL). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió el cloruro de benzoilo (429 μ L, 3.7 mmol) lentamente. Se dejó agitando a temperatura ambiente durante 16h. Transcurrido el tiempo, se añadió H₂O (5 mL) y se extrajo con éter (3 x 5 mL). La combinación de las fases orgánicas se lavó con una disolución acuosa K₂S₂O₃, Na₂CO₃ (s) y H₂O, se secaron con MgSO₄ anhidro y se concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando una mezcla hexano / éter (95:5) como eluyente, obteniendo el producto como un aceite incoloro (570 mg, 90%).

fenil(1H-pirrol-1-il)metanona (10b)



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.77 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.62 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.31 (s, 2H), 6.37 (s, 2H). ¹³C-NMR, DEPT (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 167.7 (C), 133.3 (C), 132.3 (CH), 129.5 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 121.3 (2 x CH), 113.2 (2 x CH).

- Síntesis de 1-bencil-1H-pirazol



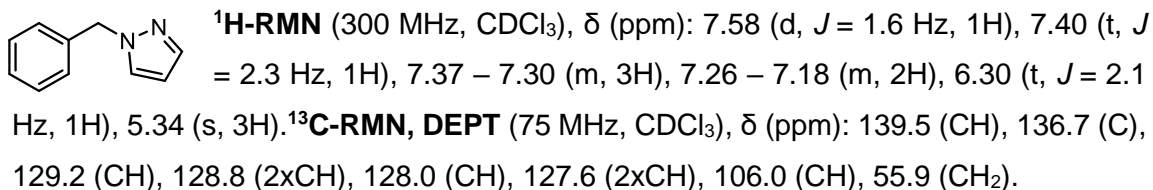
El 1-bencil-1H-pirazol se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía.¹⁰¹ En un balón de fondo redondo de 25 mL provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se introducen pirazol (858 mg, 12.6 mmol), bromuro de bencilo (1.0 mL, 8.4 mmol), K₂CO₃ (1.738 g, 12.6 mmol), KI (71.4 mg, 0.043 mmol) y se disuelve en DMF (10 mL). La reacción se calienta a 80 °C durante 13 h. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se añade H₂O (20 mL) y se extrae con AcOEt (50 mL). La fase orgánica se lava con H₂O (3 x 20 mL), se seca con Na₂SO₄ anhidro y se

¹⁰⁰ a) D'Silva, C.; Igbal, R. *Synthesis*, **1996**, 457. b) Kerr, W. J.; Lindsay, D. M.; Owens, P. K.; Reid, M.; Tuttle, T.; Campos, S. *ACS Catal.* **2017**, 7, 7182.

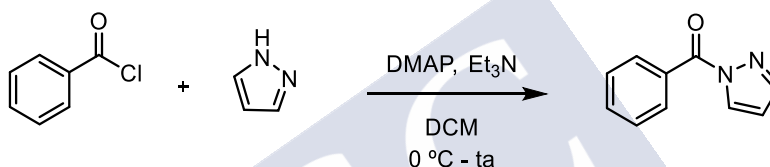
¹⁰¹ Wang, P.; Farmer, M. E.; Huo, X.; Jain, P.; Shen, P.-X.; Ishoey, M.; Bradner, J. E.; Wisniewski, S.R.; Eastgate, M. D.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 9269.

concentra a sequedad. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando una mezcla de Hexano / AcOEt (20:1) como eluyente, obteniendo el producto como un aceite incoloro (796 mg, 60%).

1-bencil-1H-pirazol (10e)

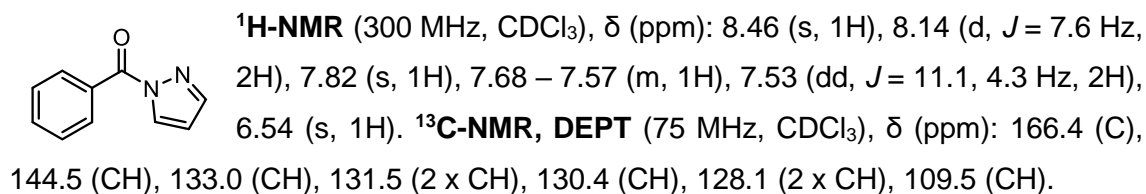


- Síntesis de fenil(1H-pirazol-1-il)metanona

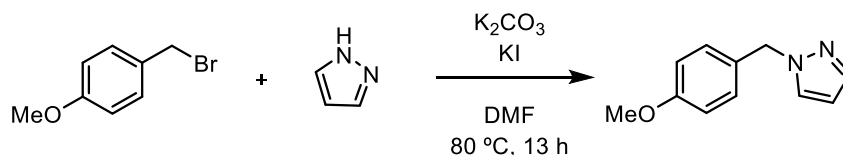


Se siguió el procedimiento descrito en la literatura.⁷⁴ En un balón de 10 mL provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se introducen: pirazol (919 mg, 13.5 mmol), Et₃N (1.04 mL, 10 mmol), DMAP (1.22 g, 10 mmol) y se disuelve en DCM (5.4 mL). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió el cloruro de benzoilo (974 µL, 10 mmol) lentamente. Se dejó agitando a temperatura ambiente durante 16h. Transcurrido el tiempo, se añadió H₂O (5 mL) y se extrajo con éter (3 x 5 mL). La combinación de las fases orgánicas se lavó con una disolución acuosa K₂S₂O₃, Na₂CO₃ (s) y H₂O, se secaron con MgSO₄ anhidro y se concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando una mezcla hexano / éter (95:5) como eluyente, obteniendo el producto como un aceite incoloro (1.04 g, 60%).

fenil(1H-pirazol-1-il)metanona (10f)

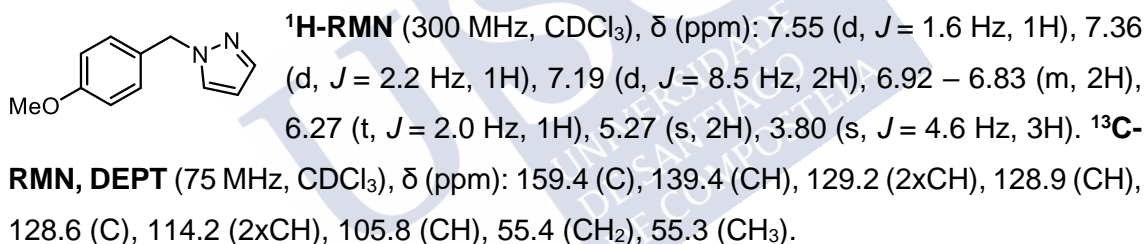


- Síntesis de 1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol

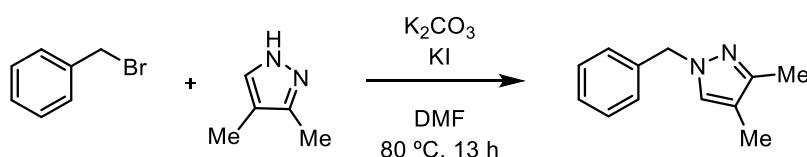


En un balón de fondo redondo de 25 mL provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se introducen pirazol (858 mg, 12.6 mmol), 1-(bromometil)-4-metoxibenceno (1.70 g, 8.4 mmol), K_2CO_3 (1.738 g, 12.6 mmol), KI (70 mg, 0.043 mmol) y se disuelve en DMF (10 mL). La reacción se calienta a 80 °C durante 13 h. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se añade H_2O (20 mL) y se extrae con AcOEt (50 mL). La fase orgánica se lava con H_2O (3 x 20 mL), se seca con Na_2SO_4 anhidro y se concentra a sequedad. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando una mezcla de Hexano / AcOEt (20:1) como eluyente, obteniendo el producto como un aceite incoloro (679 mg, 43%).

1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol (10g)



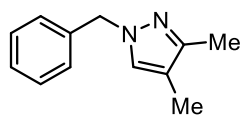
- Síntesis de 1-bencil-3,4-dimetil-1*H*-pirazol



En un balón de fondo redondo de 25 mL provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se introducen 3,4-dimetilpirazol (1.21 g, 12.6 mmol), bromuro de bencilo (1.0 mL, 8.4 mmol) (1.70 g, 8.4 mmol), K_2CO_3 (1.738 g, 12.6 mmol), KI (70 mg, 0.043 mmol) y se disuelve en DMF (10 mL). La reacción se calienta a 80 °C durante 13 h. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se añade H_2O (20 mL) y se extrae con AcOEt (50 mL). La fase orgánica se lava con H_2O (3 x 20 mL), se seca con Na_2SO_4 anhidro y se concentra a sequedad. El residuo resultante se purificó por

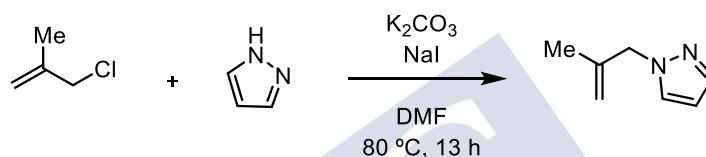
cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando una mezcla de Hexano / AcOEt (20:1) como eluyente, obteniendo el producto como un aceite incoloro (671 mg, 43%).

1-bencil-3,4-dimetil-1H-pirazol (10h)



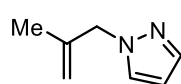
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.42 – 7.27 (m, 4H), 7.26 – 7.16 (m, 1H), 7.14 – 7.01 (m, 1H), 5.20 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.00 (s, 3H). **¹³C-NMR, DEPT** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 147.4 (C), 138.9 (C), 137.2 (C), 128.7 (2 x CH), 128.6 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 126.7 (CH), 55.5 (CH₂), 11.6 (CH₃), 8.4 (CH₃).

- Síntesis de 1-(2-metilalil)-1H-pirazol



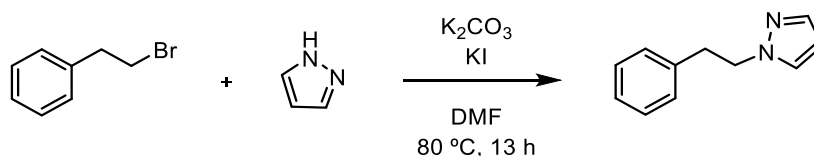
En un balón de fondo redondo de 25 mL provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón se introducen: 1H-pirazol (643 mg, 9.45 mmol), 3-cloro-2-metilpropeno (567 mg, 6.3 mmol), K₂CO₃ (1.3 g, 9.45 mmol), NaI (1.4 g, 9.45 mmol) y se disuelve en DMF (7.5 mL). La mezcla de reacción se calienta a 80 °C hasta la desaparición de la sustancia de partida (ccf). A continuación, se para la reacción y se deja alcanzar temperatura ambiente, se añade H₂O (20 mL) y se extrae con AcOEt (50 mL). La fase orgánica se lava con H₂O (3 x 20 mL), se seca con MgSO₄ anhidro y se concentra a sequedad. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando una mezcla de Hexano / AcOEt (20:1) como eluyente, obteniendo el producto como un aceite incoloro (231 mg, 30%).

1-(2-metilalil)-1H-pirazol (10i)



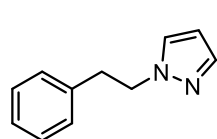
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.64 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.80 (s, 3H), 4.69 (s, 3H). **¹³C-NMR, DEPT** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 141.0 (C), 139.3 (CH), 129.4 (CH), 113.8 (CH₂), 105.7 (CH), 58.1 (CH₂), 19.8 (CH₃).

- Síntesis de 1-fenetil-1*H*-pirazol



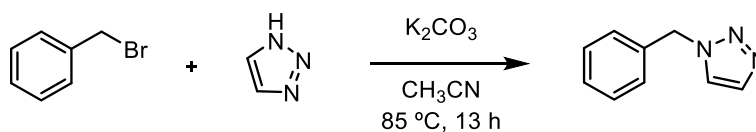
El 1-fenetil-1*H*-pirazol se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía. En un balón de fondo redondo de 25 mL provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se introducen pirazol (858 mg, 12.6 mmol), (2-bromoetil)benceno (1.2 mL, 8.4 mmol), K_2CO_3 (1.738 g, 12.6 mmol), KI (71.4 mg, 0.043 mmol) y se disuelve en DMF (10 mL). La reacción se calienta a 80 °C durante 13 h. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se añade H_2O (20 mL) y se extrae con AcOEt (50 mL). La fase orgánica se lava con H_2O (3 x 20 mL), se seca con Na_2SO_4 anhidro y se concentra a sequedad. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando una mezcla de Hexano / AcOEt (20:1) como eluyente, obteniendo el producto como un aceite incoloro (450 mg, 32%).

1-fenetil-1H-pirazol (10j)



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 7.64 – 7.51 (m, 1H), 7.35 – 7.23 (m, 3H), 7.21 – 7.16 (m, 1H), 7.11 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.03 (t, $J = 75.9$ Hz, 1H), 4.37 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). **$^{13}\text{C-NMR}$, DEPT** (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 139.4 (CH), 138.2 (C), 129.3 (CH), 128.7 (2 x CH), 128.6 (2 x CH), 126.7 (CH), 105.1 (CH), 53.6 (CH_2), 37.0 (CH_2).

- Síntesis de 1-bencil-1*H*-1,2,3-triazol

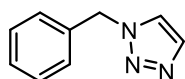


Se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía.¹⁰² En un balón de 50 mL provisto de barra magnética y bajo atmósfera de argón, se introducen triazol (1.72 mg, 25 mmol), bromuro de bencilo (855 mg, 5 mmol), K_2CO_3 (2.07 g, 15 mmol) y se disuelve en CH_3CN (20 mL). La reacción se calentó a 85 °C durante 13 h. Transcurrido el tiempo, se enfrió y se filtró sobre celita. Se añadió AcOEt y se lavó con una disolución saturada de NaHCO_3 , H_2O y NaCl . Se secó con MgSO_4 anhidro y se

¹⁰² Jamal, Z.; Teo, Y.-C. *RSC Adv.* **2016**, 6, 75449.

concentró a sequedad. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando una mezcla de Hexano / AcOEt (1:1) como eluyente, obteniendo el producto como un aceite incoloro (525 mg, 65%).

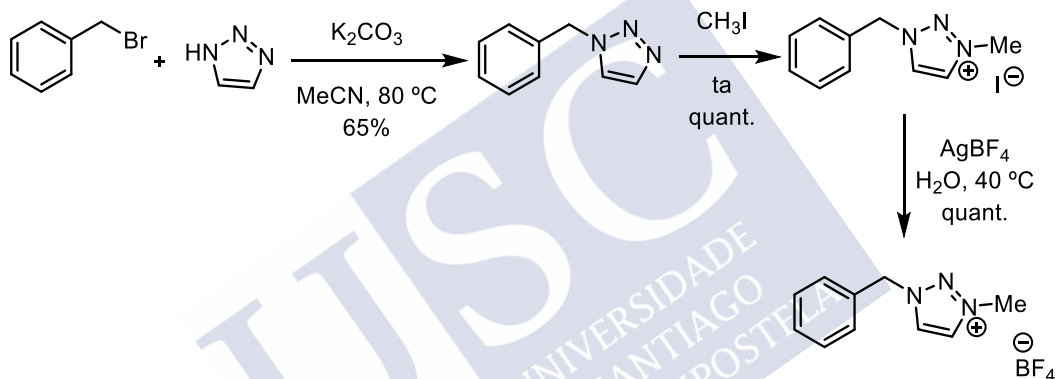
1-bencil-1H-1,2,3-triazol (10k)



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.70 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 3H), 7.30 – 7.20 (m, 2H), 5.56 (s, 3H). **¹³C-NMR, DEPT** (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 134.7 (CH), 134.2 (C), 129.1 (2 x CH), 128.7

(CH), 128.0 (2 x CH), 123.4 (CH), 53.9 (CH₂).

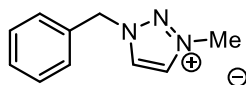
- Síntesis de tetrafluoroborato de 1-bencil-3-metil-1H-1,2,3-triazol



La sal de tetrafluoroborato de 1-bencil-3-metil-1H-1,2,3-triazol se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía.¹⁰³ Tras la preparación del fenilpirazol, a (490 mg, 2.89 mmol) de este se le añadieron (411 mg, 2.89 mmol) de yoduro de metilo y se calentó la reacción a 80 °C, en un tubo sellado. Transcurrida 1 h se concentró y se obtuvo la sal de yoduro en un rendimiento cuantitativo. A continuación, se disolvió la sal en agua (3 mL), se le añadió (562 mg, 2.89 mmol) de AgBF₄ y se calentó a 40 °C. Transcurridas 13 h, se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con DCM (2 x 10 mL), se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad, obteniendo el producto como un sólido blanco (468 mg, 62%).

¹⁰³ Jeong, Y.; Ryu, J.-S. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4183.

Tetrafluoroborato de 1-bencil-3-metil-1H-1,2,3-triazol (10I)

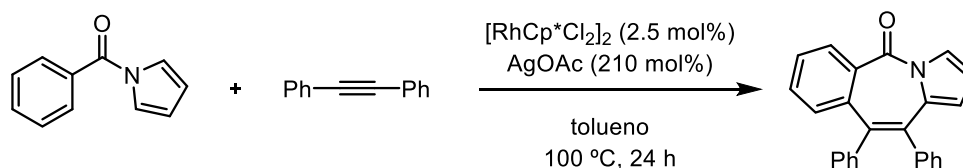


¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 8.55 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz), 8.48 (d, 1H, *J* = 1.6 Hz), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.45-7.42 (m, 3H), 5.72 (s, 2H), 4.36 (s, 3H). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 132.3 (C), 131.7 (CH), 130.9 (CH), 130.1 (CH), 129.6 (CH), 129.5 (CH), 57.5 (CH₂), 40.4 (CH₃).



4.4.2 Alcance y extensión de la reacción

- Ciclación de fenil(*1H*-pirazol-1-il)metanona con difenilacetileno

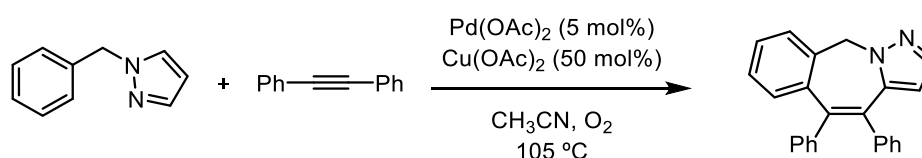


En un tubo sellado seco y provisto de barra magnética se introducen $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ (3.1 mg, 0.005 mmol), AgOAc (70.1 mg, 0.42 mmol), fenil(*1H*-pirazol-1-il)metanona (34.2 mg, 0.20 mmol) y difenilacetileno (35.6 mg, 0.20 mmol) y se disuelve en 2 mL de tolueno. La mezcla resultante se calienta a 100 °C bajo atmósfera de aire durante 24 h. El crudo de reacción se concentró a sequedad y se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice empleando una mezcla de Hex/AcOEt (3:1) obteniendo **11bd** como un aceite incoloro (7 mg, 10%).

10,11-difenil-5H-benzo[e]pirrolo[1,2-a]azepin-5-ona (**11bd**)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 8.65 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 8.08 (dd, $J = 3.3, 1.9$ Hz, 1H), 7.44 (dddd, $J = 17.0, 7.9, 7.1, 1.6$ Hz, 2H), 7.16 – 7.12 (m, 4H), 7.12 – 7.08 (m, 2H), 7.07 – 7.04 (m, 2H), 7.00 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.85 – 6.83 (m, 1H), 6.48 (t, $J = 3.4$ Hz, 1H), 6.01 (dd, $J = 3.6, 1.9$ Hz, 1H). **¹³C-NMR, DEPT** (126 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 165.7 (C), 142.1 (C), 141.8 (C), 137.7 (C), 134.6 (C), 133.5 (C), 133.3 (CH), 132.5 (C), 132.4 (CH), 131.8 (CH), 131.4 (C), 131.3 (CH), 131.2 (CH), 130.0 (CH), 128.1 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 126.6 (CH), 126.4 (CH), 126.3 (CH), 123.0 (CH), 120.2 (CH), 113.4 (CH). **EMAR** (IQ) calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 348.1383; encontrada: 348.1383.

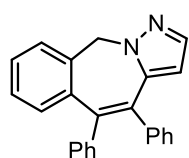
- Ciclación de 1-bencil-1*H*-pirazol con difenilacetileno



En un tubo sellado seco y provisto de barra magnética se introducen Pd(OAc)_2 (2.2 mg 0.01 mmol), Cu(OAc)_2 (18.1 mg, 0.1 mmol), 1-bencil-1*H*-pirazol (47.4 mg, 0.3 mmol) y difenilacetileno (35.6 mg, 0.2 mmol) y se disuelve en 2 mL de CH_3CN . La

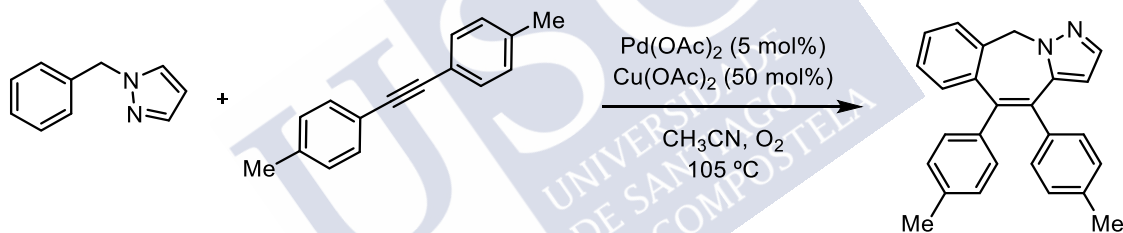
disolución resultante se satura con O₂ y se calienta a 105 °C. Transcurridas 24 h se observó la desaparición del alquino (ccf y ¹H-RMN). Se concentró a sequedad y se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice empelando una mezcla de Hex/AcOEt (4:1) obteniendo **11ed** como un aceite amarillo (45 mg, 67%).

4,5-difenil-10H-benzo[e]pirazolo[1,5-a]azepina (11ed)



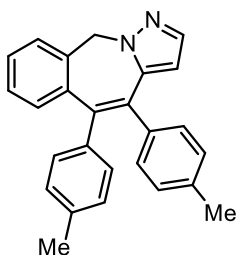
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.47 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.35 – 7.31 (m, 1H), 7.22 – 7.16 (m, 5H), 7.16 – 7.09 (m, 4H), 7.08 – 7.02 (m, 3H), 6.19 (s, 1H), 5.45 (s, 2H). **¹³C-NMR, DEPT** (126 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 141.8 (C), 141.2 (C), 141.1 (C), 139.1 (C), 138.2 (C), 135.4 (C), 132.5 (C), 131.0 (CH), 130.9 (2 x CH), 129.4 (2 x CH), 128.8 (CH), 128.7 (CH), 127.9 (2 x CH), 127.8 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (2 x CH), 127.6 (CH), 126.7 (CH), 126.7 (CH), 54.9 (CH₂). **EMAR** (IQ) calculada para C₂₄H₁₉N₂ [M+H]⁺: 335.1543; encontrada: 335.1544.

- Ciclación de 1-bencil-1*H*-pirazol con 1,2-di-*p*-toliletino



En un tubo sellado seco y provisto de barra magnética se introducen Pd(OAc)₂ (2.2 mg 0.01 mmol), Cu(OAc)₂ (18.1 mg, 0.1 mmol), 1-bencil-1*H*-pirazol (47.4 mg, 0.3 mmol) y 1,2-di-*p*-toliletino (41.2 mg, 0.2 mmol) y se disuelve en 2 mL de CH₃CN. La disolución resultante se satura con O₂ y se calienta a 105 °C. Transcurridas 24 h se observó la desaparición del alquino (ccf y ¹H-RMN). Se concentró a sequedad y se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice empelando una mezcla de Hex/AcOEt (4:1) obteniendo **11ef** como un aceite amarillo (38.5 mg, 53%).

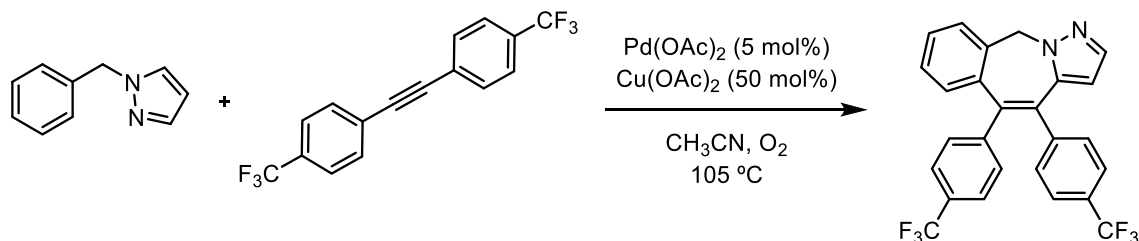
4,5-di-p-tolil-10H-benzo[e]pirazolo[1,5-a]azepina (11ef)



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.39 (s, 1H), 7.33 – 7.17 (m, 2H), 7.17 – 7.06 (m, 1H), 7.00 (s, *J* = 2.7 Hz, 2H), 6.95 – 6.90 (m, 3H), 6.90 – 6.83 (m, 4H), 6.09 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). **¹³C-NMR, DEPT** (126 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 141.5 (C), 139.4 (C), 138.9 (C), 138.1 (C), 137.7 (C), 136.2 (C), 135.4 (C), 131.9 (C), 131.1 (CH), 131.0 (CH), 130.8 (2 x CH), 129.2 (2 x CH),

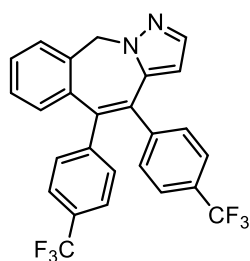
128.7 (2 x CH), 128.6 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 127.7 (2 x CH), 54.7 (CH₂), 21.2 (CH₃), 21.1 (CH₃). **EMAR** (IQ) calculada para C₂₆H₂₃N₂ [M+H]⁺: 363.1856; encontrada: 363.1856.

- Ciclación de 1-bencil-1H-pirazol con 1,2-bis(4-(trifluorometil)fenil)etino



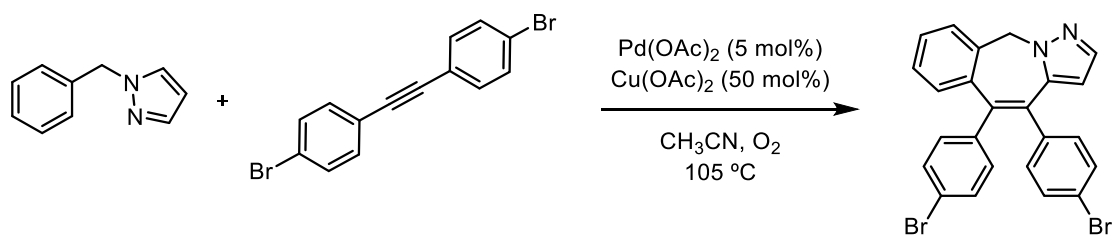
En un tubo sellado seco y provisto de barra magnética se introducen Pd(OAc)₂ (2.2 mg 0.01 mmol), Cu(OAc)₂ (18.1 mg, 0.1 mmol), 1-bencil-1H-pirazol (47.4 mg, 0.3 mmol) y 1,2-bis(4-(trifluorometil)fenil)etino (62.8 mg, 0.2 mmol) y se disuelve en 2 mL de CH₃CN. La disolución resultante se satura con O₂ y se calienta a 105 °C. Transcurridas 24 h se observó la desaparición del alquino (ccf y ¹H-RMN). Se concentró a sequedad y se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice empelando una mezcla de Hex/AcOEt (4:1) obteniendo **11eg** como un aceite amarillo (51 mg, 46%).

4,5-bis(4-(trifluorometil)fenil)-10H-benzo[e]pirazolo[1,5-a]azepina (**11eg**)



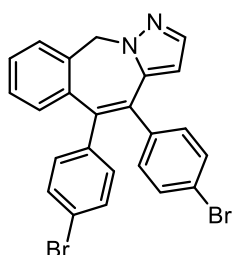
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.52 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.43 – 7.38 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.25 (dd, *J* = 11.6, 4.7 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.95 (dt, *J* = 7.3, 3.7 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.50 (s, 2H). **¹³C-NMR, DEPT** (126 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 144.9 (C), 144.1 (C), 140.3 (C), 137.9 (C), 135.4 (C), 131.8 (C), 131.1 (2 x CH), 130.8 (2 x CH), 129.7 (2 x CH), 129.4 (2 x CH), 129.3 (C), 129.1 (C), 128.2 (2 x CH), 128.1 (2 x CH), 125.25 (q, *J* = 3.7 Hz, CF₃), 124.84 (q, *J* = 3.6 Hz, CF₃), 122.8 (C), 54.9 (CH₂). **EMAR** (IQ) calculada para C₂₆H₁₇F₆N₂ [M+H]⁺: 471.1290; encontrada: 471.1289.

- Ciclación de 1-bencil-1H-pirazol con 1,2-bis(4-bromofenil)etino



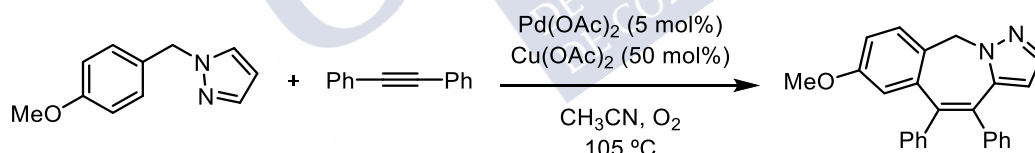
En un tubo sellado seco y provisto de barra magnética se introducen Pd(OAc)₂ (2.2 mg 0.01 mmol), Cu(OAc)₂ (18.1 mg, 0.1 mmol), 1-bencil-1*H*-pirazol (47.4 mg, 0.3 mmol) y 1,2-bis(4-bromofenil)etino (66.8 mg, 0.2 mmol) y se disuelve en 2 mL de CH₃CN. La disolución resultante se satura con O₂ y se calienta a 105 °C. Transcurridas 24 h se observó la desaparición del alquino (ccf y ¹H-RMN). Se concentró a sequedad y se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice empelando una mezcla de Hex/AcOEt (4:1) obteniendo **11ei** como un aceite amarillo (45.3 mg, 46%).

4,5-bis(4-bromofenil)-10H-benzo[e]pirazolo[1,5-a]jazepina (11ei)



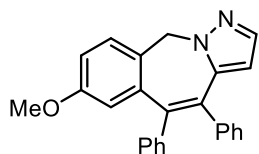
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.46 (dt, *J* = 12.7, 6.4 Hz, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 4H), 7.32 – 7.29 (m, 2H), 7.20 (td, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.07 – 7.04 (m, 2H), 6.96 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 6.94 – 6.90 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.41 (s, 2H). **¹³C-NMR, DEPT** (126 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 140.4 (C), 140.3 (C), 139.6 (C), 138.3 (CH), 138.2 (C), 135.4 (C), 132.5 (2 x CH), 131.5 (C), 131.4 (2 x CH), 131.2 (C), 131.0 (2 x CH), 130.9 (2 x CH), 130.8 (CH), 129.2 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 121.2 (C), 121.1 (C), 107.2 (CH), 54.8 (CH₂). **EMAR** (IQ) calculada para C₂₄H₁₇Br₂N₂ [M+H]⁺: 490.9753; encontrada: 490.9750.

- Ciclación de 1-(4-metoxibenzil)-1*H*-pirazol con difenilacetileno



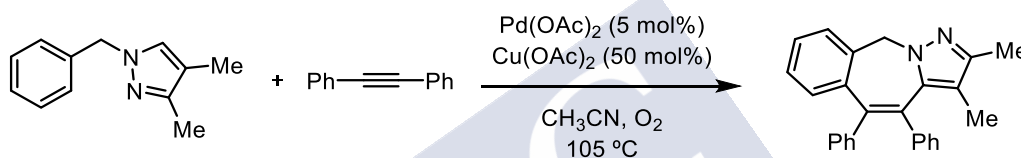
En un tubo sellado seco y provisto de barra magnética se introducen Pd(OAc)₂ (2.2 mg 0.01 mmol), Cu(OAc)₂ (18.1 mg, 0.1 mmol), 1-(4-metoxibenzil)-1*H*-pirazol (56.4 mg, 0.3 mmol) y difenilacetileno (35.6 mg, 0.2 mmol) y se disuelve en 2 mL de CH₃CN. La disolución resultante se satura con O₂ y se calienta a 105 °C. Transcurridas 24 h se observó la desaparición del alquino (ccf y ¹H-RMN). Se concentró a sequedad y se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice empelando una mezcla de Hex/AcOEt (4:1) obteniendo **11fd** como un aceite amarillo (24.7 mg, 34%).

4,5-difenil-7-metoxi-10H-benzo[e]pirazolo[1,5-a]azepina (**11fd**)



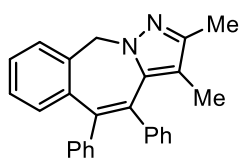
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.31 (dd, *J* = 14.0, 7.1 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 4.2 Hz, 4H), 7.05 (t, *J* = 5.8 Hz, 4H), 6.98 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 6.83 – 6.77 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.54 (s, 3H). **¹³C-NMR, DEPT** (126 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 158.9 (C), 141.6 (C), 141.2 (C), 141.1 (C), 140.3 (C), 130.8 (C), 129.4 (2 x CH), 128.9 (2 x CH), 128.4 (C), 127.9 (CH), 127.6 (2 x CH), 126.7 (2 x CH), 126.6 (2 x CH), 125.7 (CH), 125.6 (CH), 116.7 (CH), 113.9 (CH), 55.2 (CH₃), 54.2 (CH₂). **EMAR** (IQ) calculada para C₂₅H₂₁N₂O [M+H]⁺: 365.1648; encontrada: 365.1635.

- Ciclación de 1-benzil-3,4-dimetil-1*H*-pirazol con difenilacetileno



En un tubo sellado seco y provisto de barra magnética se introducen Pd(OAc)₂ (2.2 mg 0.01 mmol), Cu(OAc)₂ (18.1 mg, 0.1 mmol), 1-benzil-3,4-dimetil-1*H*-pirazol (55.8 mg, 0.3 mmol) y difenilacetileno (35.6 mg, 0.2 mmol) y se disuelve en 2 mL de CH₃CN. La disolución resultante se satura con O₂ y se calienta a 105 °C. Transcurridas 24 h se observó la desaparición del alquino (ccf y ¹H-RMN). Se concentró a sequedad y se purificó por columna cromatográfica sobre gel de sílice empelando una mezcla de Hex/AcOEt (4:1), obteniendo **11gd** como un aceite amarillo (31 mg, 43%).

4,5-difenil-2,3-dimetil-10H-benzo[e]pirazolo[1,5-a]azepina (**11gd**)



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.46 – 7.38 (m, 2H), 7.29 – 7.19 (m, 6H), 7.17 – 7.08 (m, 6H), 5.37 (s, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.32 (s, 3H). **¹³C-NMR, DEPT** (126 MHz, CDCl₃) δ 146.1 (C), 141.3 (C), 139.7 (C), 138.4 (C), 137.7 (C), 136.0 (C), 133.5 (C), 130.8 (2 x CH), 130.5 (2 x CH), 130.0 (CH), 128.7 (C), 128.3 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 127.3 (CH), 126.7 (2 x CH), 126.6 (2 x CH), 114.1 (C), 54.4 (CH₂), 11.5 (CH₃), 8.5 (CH₃). **EMAR** (IQ) calculada para C₂₆H₂₃N₂ [M+H]⁺: 363.1856; encontrada: 363.1854.

4.4.3 Datos de la cristalografía de rayos X

Se han obtenido cristales de mediante evaporación lenta de una disolución del compuesto **11ed** en diclorometano / hexano apropiados para su resolución por difracción de rayos X.

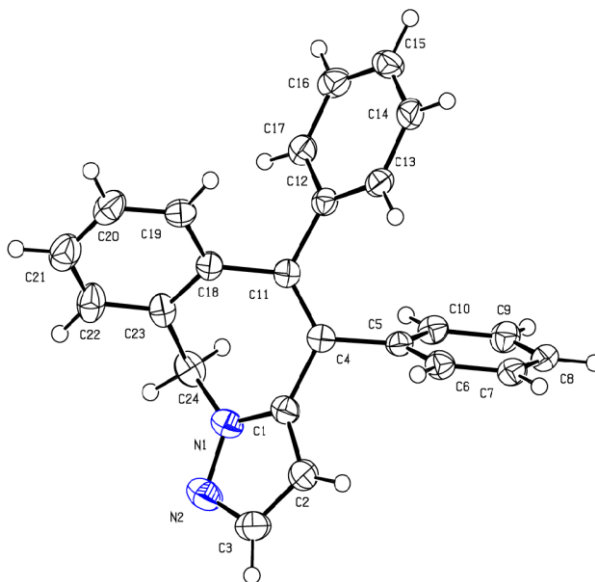


Figura 20. Estructura de Rayos X de la 2-benzazepina **11ed**

Tabla 23. Datos cristalográficos del compuesto **11ed**

Código de identificación	19SRA009	
Fórmula empírica	$C_{24}H_{18}N_2$	
Masa molecular	334.40	
Temperatura	100 (2) K	
Longitud de onda	0.71073 Å	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	P 21/c	
Dimensiones de la celda unidad	$a = 11.7992 (15) \text{ \AA}$ $b = 8.4308 (13) \text{ \AA}$ $c = 17.709 (2) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$ $\beta = 96.255 (5)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
Volumen	1751.1 (4) Å ³	

Z	4
Densidad	1.268 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	0.075 mm ⁻¹
F(000)	704
Tamaño del cristal	0.10 x 0.15 x 0.21 mm ³
Intervalo de θ para la adquisición de datos	2.68 – 27.10 °
Intervalo de h, k, l	-15<=h<=15, -10<=k<=10, -22<=l<=22
Reflexiones medidas	46281
Reflexiones independientes	3866 [R(int) = 0.0989]
Integridad de $\theta = 27.103$ °	99.9%
Método de refinamiento	Full-matrix least-squares on F ²
Datos / restricciones / parámetros	3866 / 52 / 237
Bondad del ajuste F ²	1.062
Indices R finales	R1 = 0.0604 wR2 = 0.1529

Tabla 24. Coordenadas atómicas y parámetros de desplazamiento isotrópicos o equivalentes isotrópicos para **11ed** (Å²)

	x	y	z	Ueq
C1	0.24556(18)	0.6590(3)	0.16582(11)	0.0291(5)
C2	0.30927(19)	0.7472(3)	0.11967(12)	0.0337(5)
C3	0.2376(2)	0.7757(3)	0.05270(13)	0.0419(6)
N2	0.13100(18)	0.7088(3)	0.05689(11)	0.0438(5)

Parte experimental

C4	0.27275(16)	0.6031(2)	0.24484(11)	0.0264(4)
N1	0.14091(15)	0.6401(2)	0.12735(10)	0.0338(4)
C5	0.33882(17)	0.7203(2)	0.29579(11)	0.0260(4)
C6	0.45432(17)	0.7489(3)	0.29033(12)	0.0313(5)
C7	0.51255(19)	0.8618(3)	0.33619(12)	0.0336(5)
C8	0.4567(2)	0.9476(3)	0.38786(12)	0.0353(5)
C9	0.3427(2)	0.9201(3)	0.39359(12)	0.0355(5)
C10	0.28433(18)	0.8072(3)	0.34778(12)	0.0308(5)
C11	0.23804(16)	0.4615(2)	0.27033(11)	0.0253(4)
C12	0.26514(17)	0.4099(2)	0.35117(11)	0.0263(4)
C13	0.37486(18)	0.4097(3)	0.38934(12)	0.0310(5)
C14	0.3937(2)	0.3543(3)	0.46371(13)	0.0368(5)
C15	0.3034(2)	0.3012(3)	0.50079(12)	0.0392(6)
C16	0.1949(2)	0.3003(3)	0.46334(12)	0.0364(5)
C17	0.17635(18)	0.3522(3)	0.38943(12)	0.0307(5)
C18	0.17415(16)	0.3413(2)	0.22128(11)	0.0264(4)
C19	0.20348(18)	0.1814(3)	0.22831(12)	0.0305(5)
C20	0.1479(2)	0.0712(3)	0.18172(13)	0.0419(6)

Parte experimental

C21	0.0643(2)	0.1115(3)	0.12729(14)	0.0456(6)
C22	0.03184(19)	0.2638(3)	0.12049(14)	0.0401(6)
C23	0.08395(17)	0.3803(3)	0.16662(11)	0.0301(5)
C24	0.04817(18)	0.5509(3)	0.15544(13)	0.0369(5)



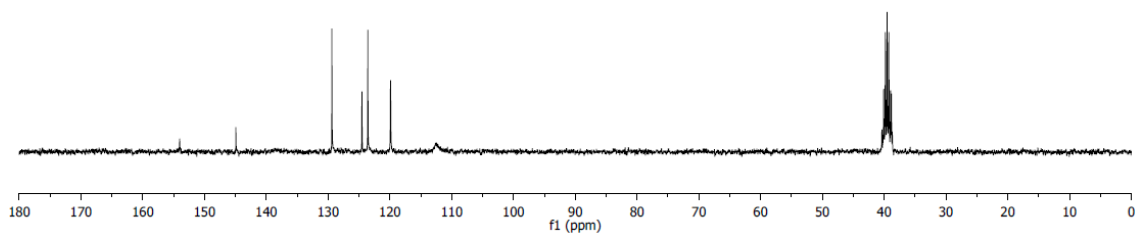
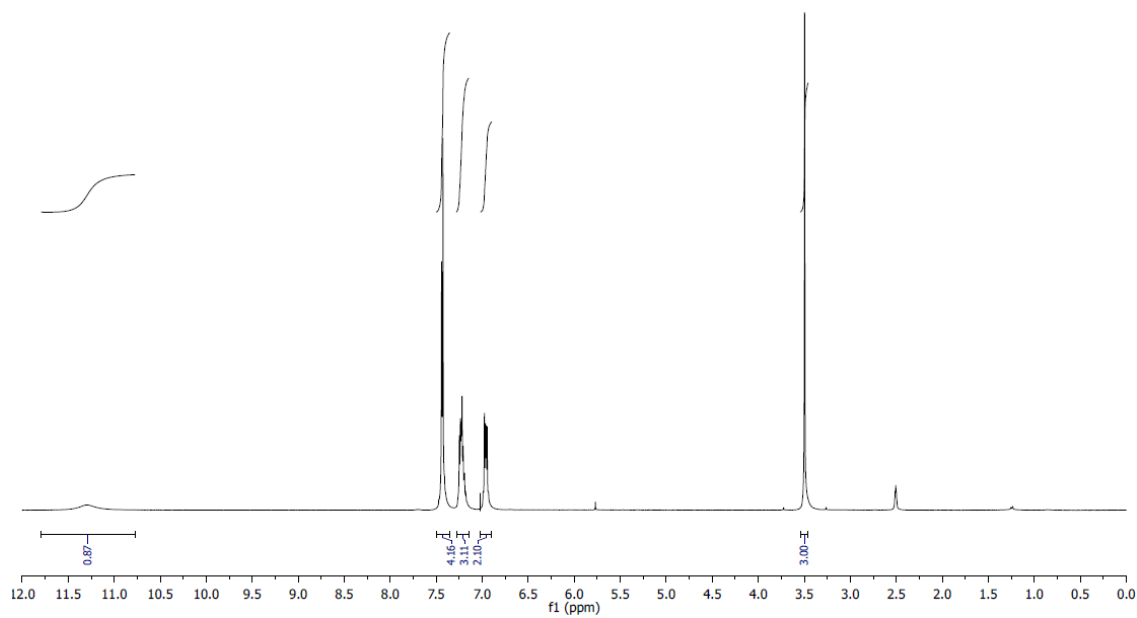
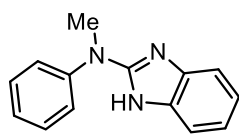


5. ESPECTROS

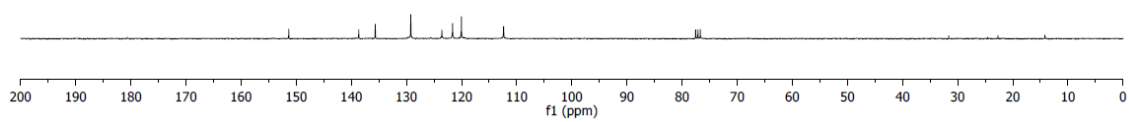
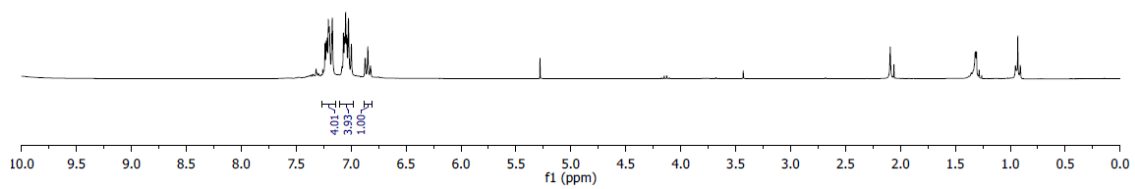
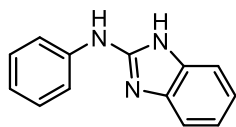




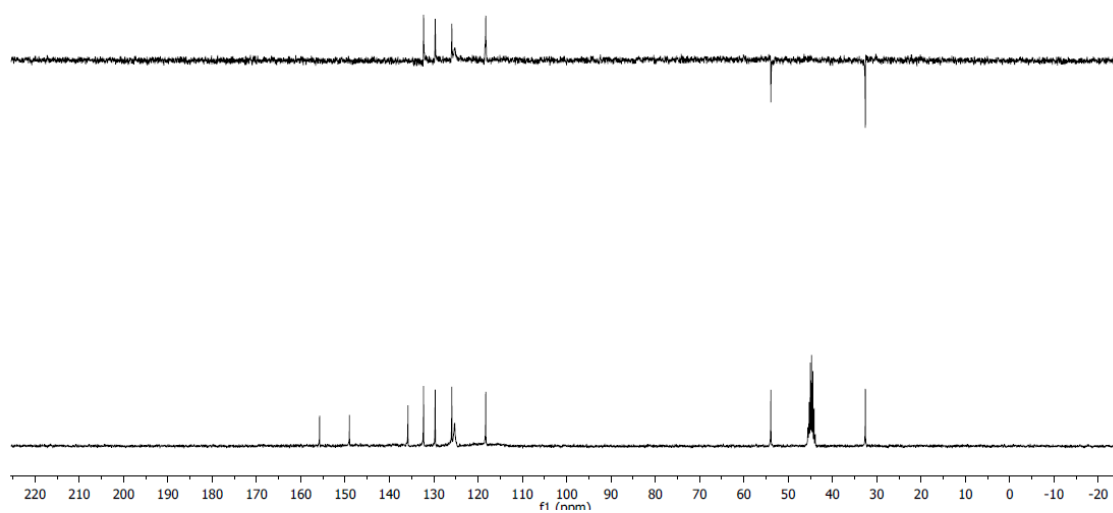
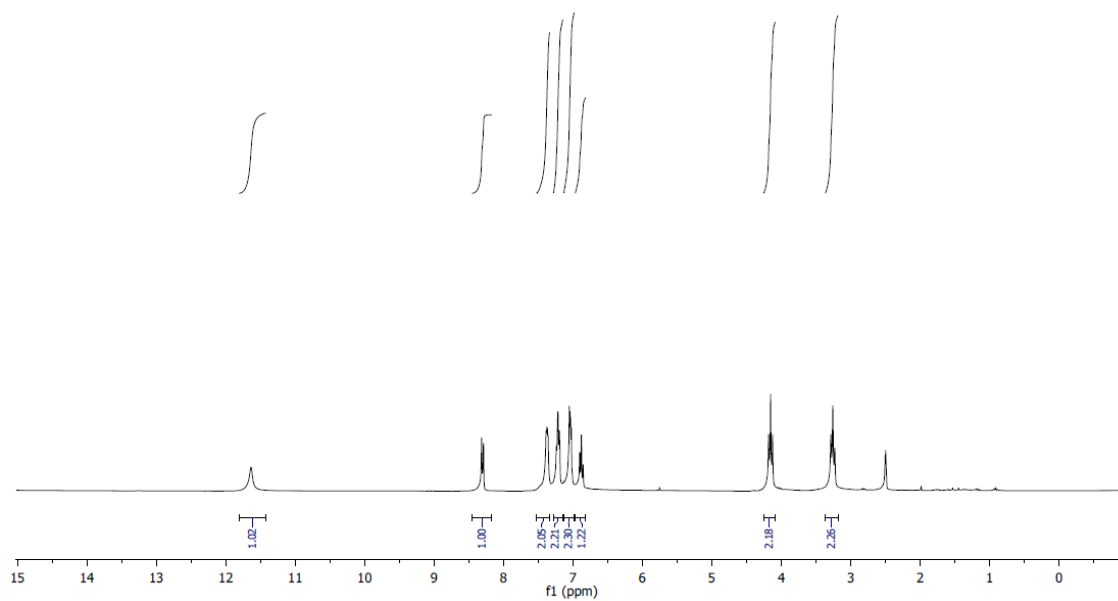
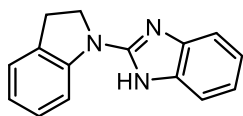
Espectros



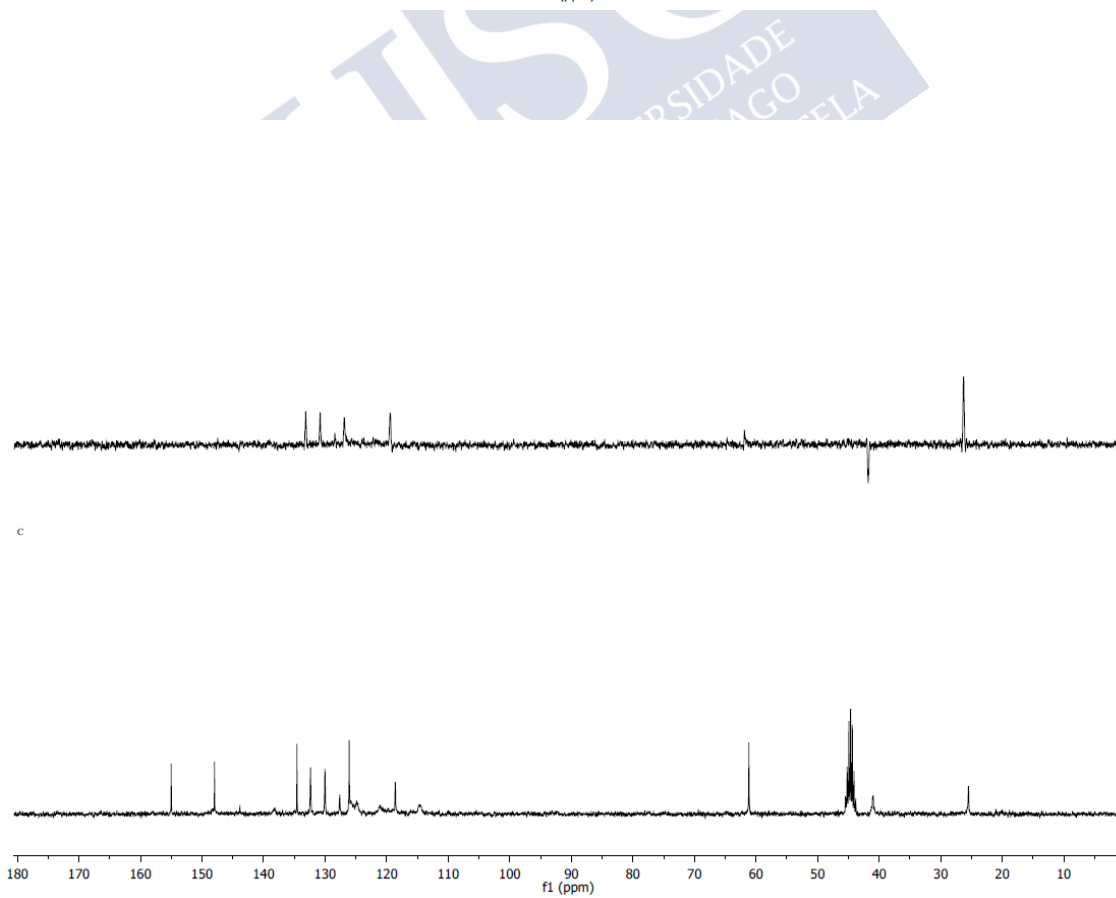
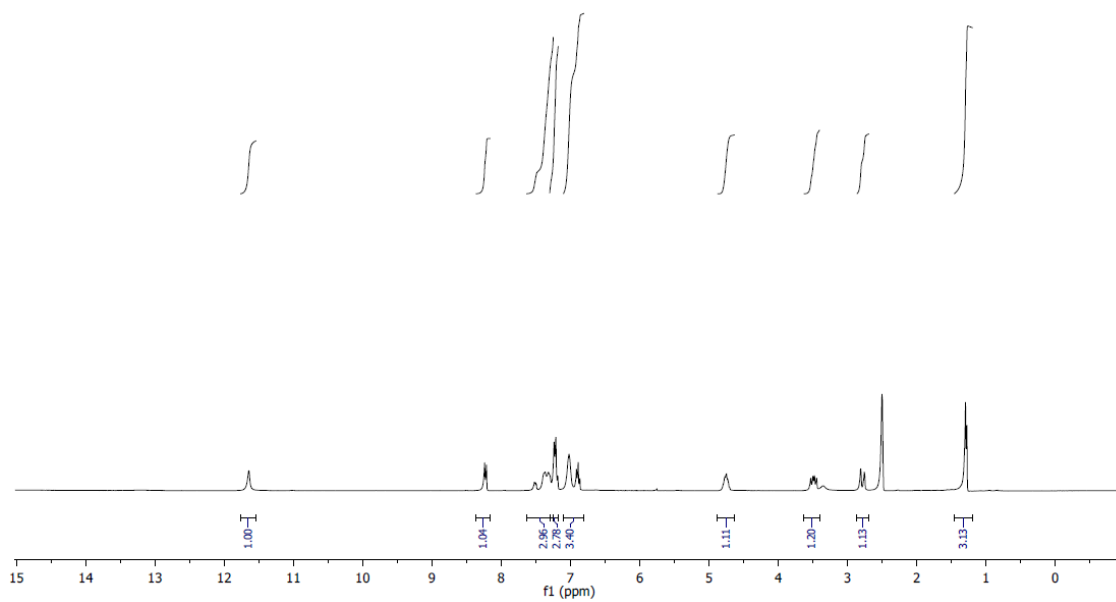
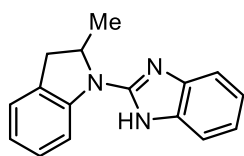
Espectros



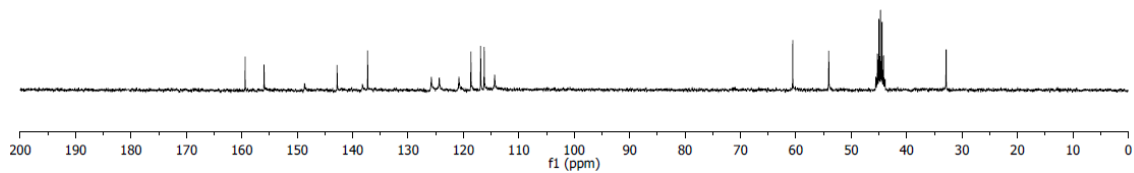
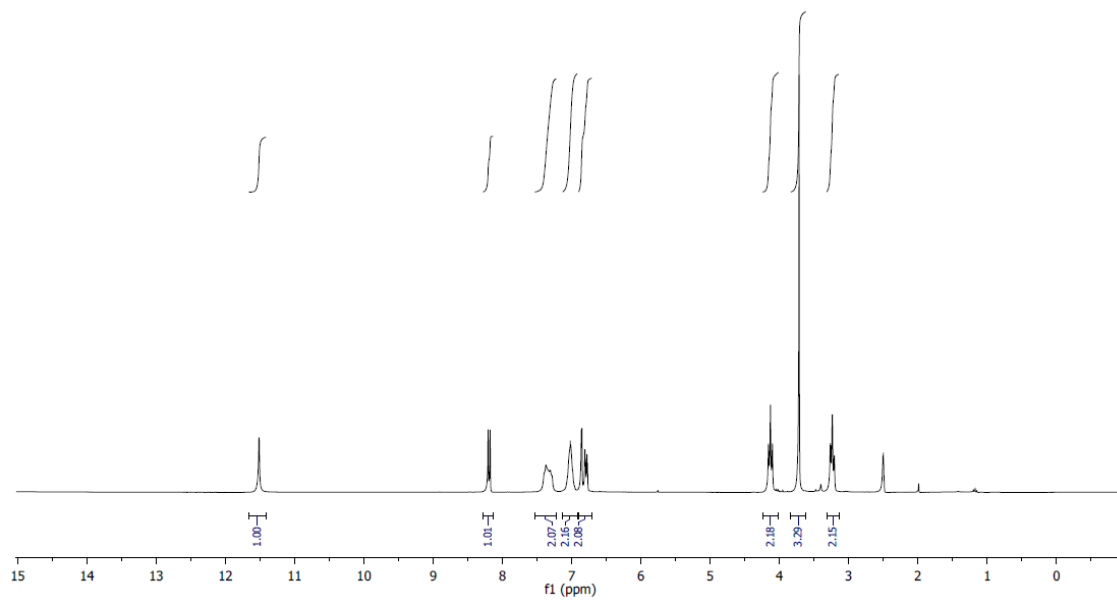
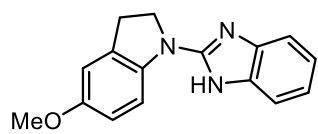
Espectros



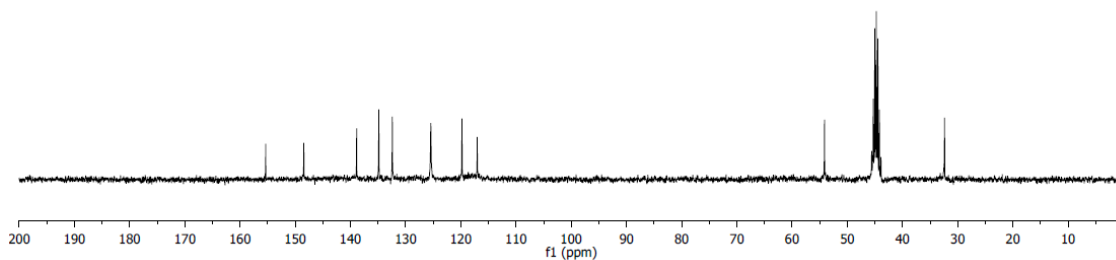
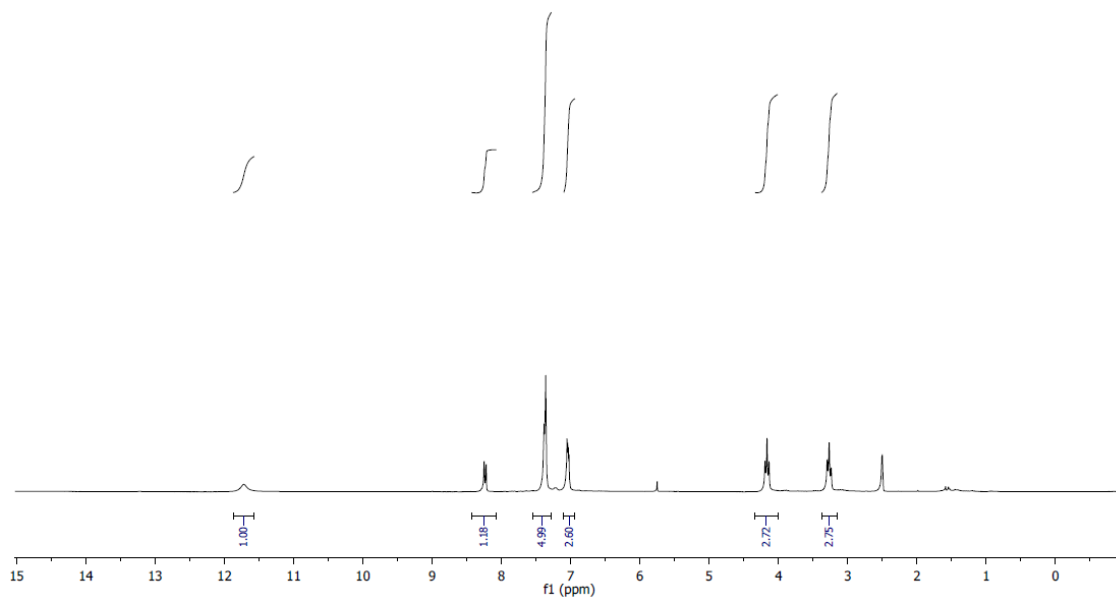
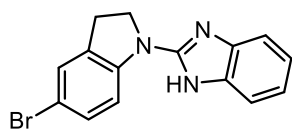
Espectros



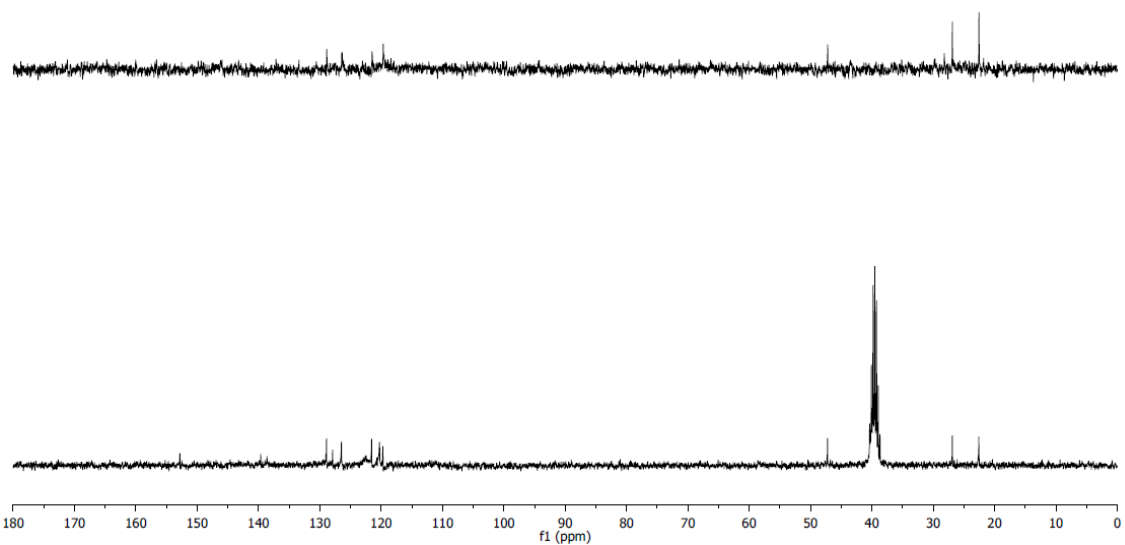
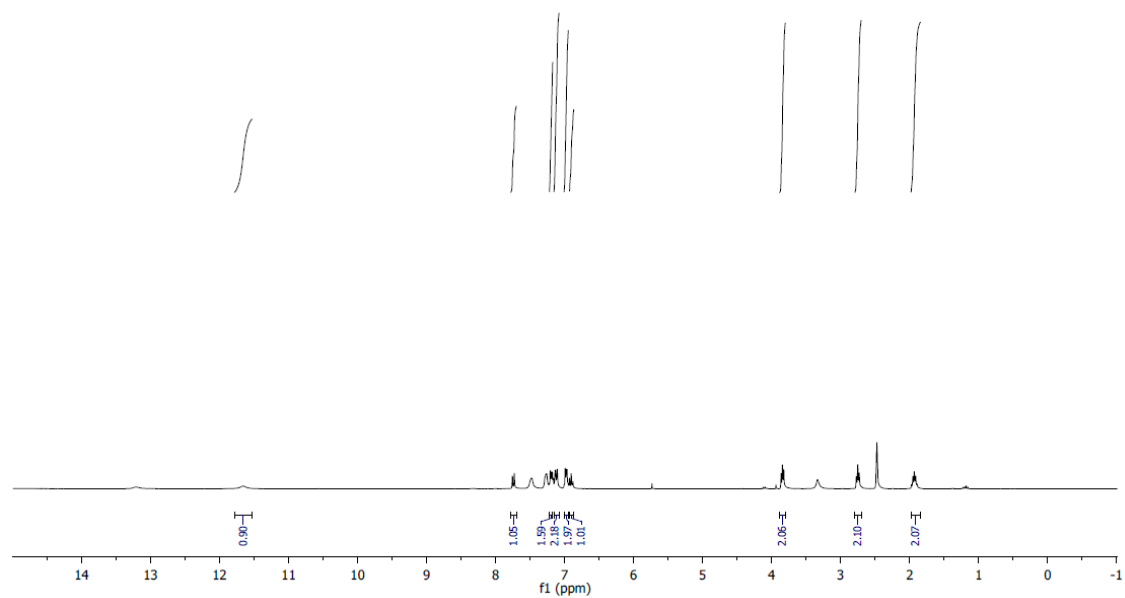
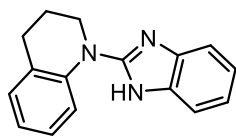
Espectros



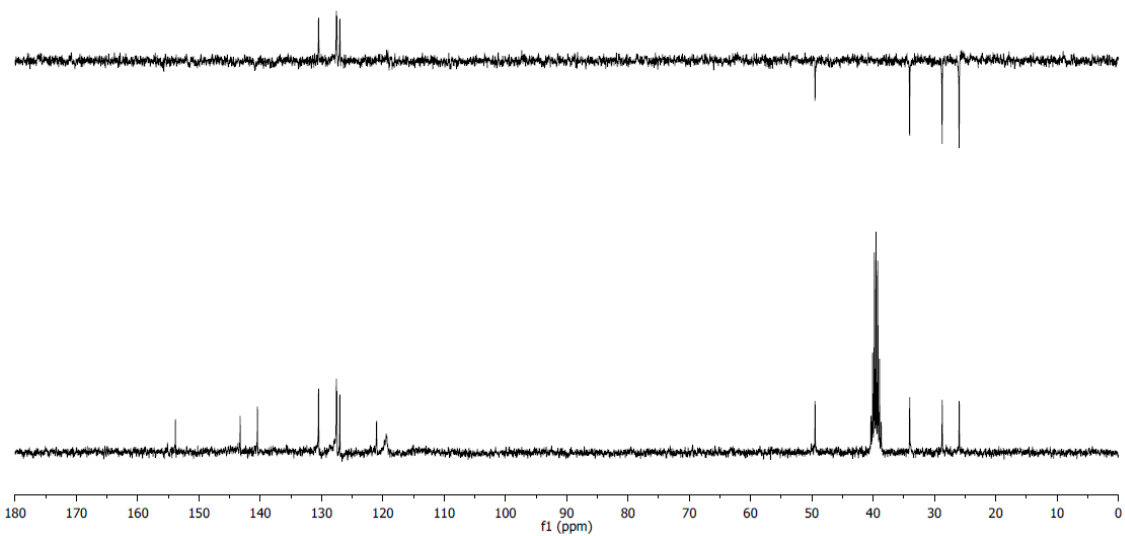
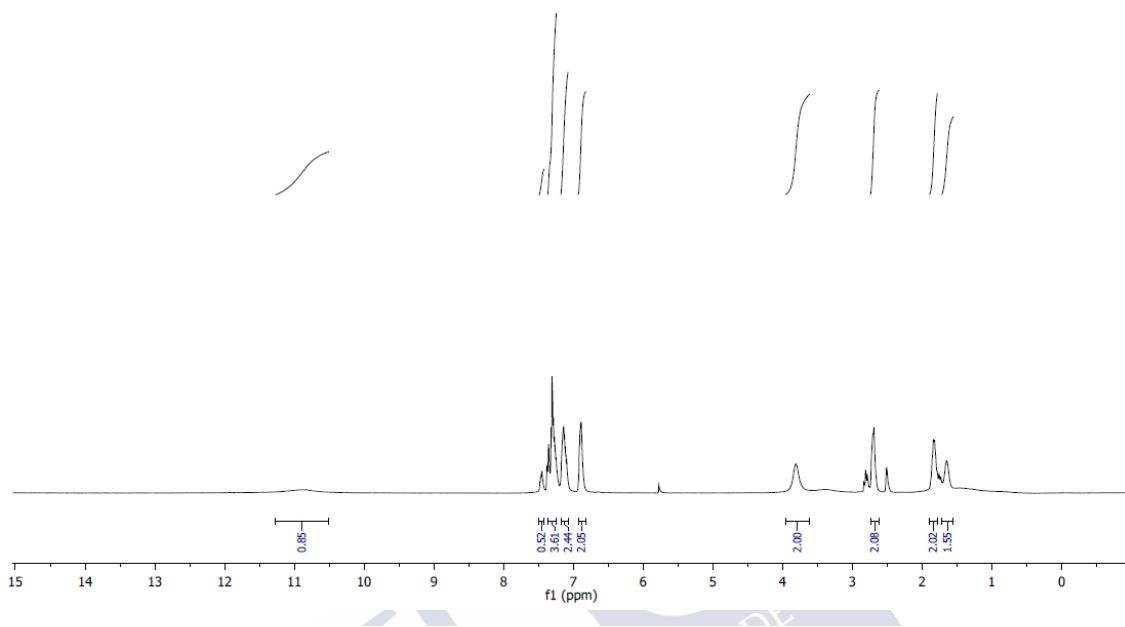
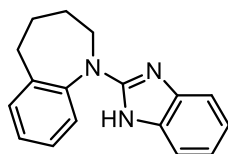
Espectros



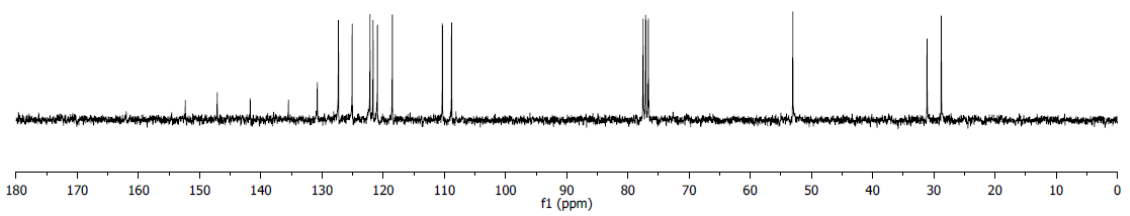
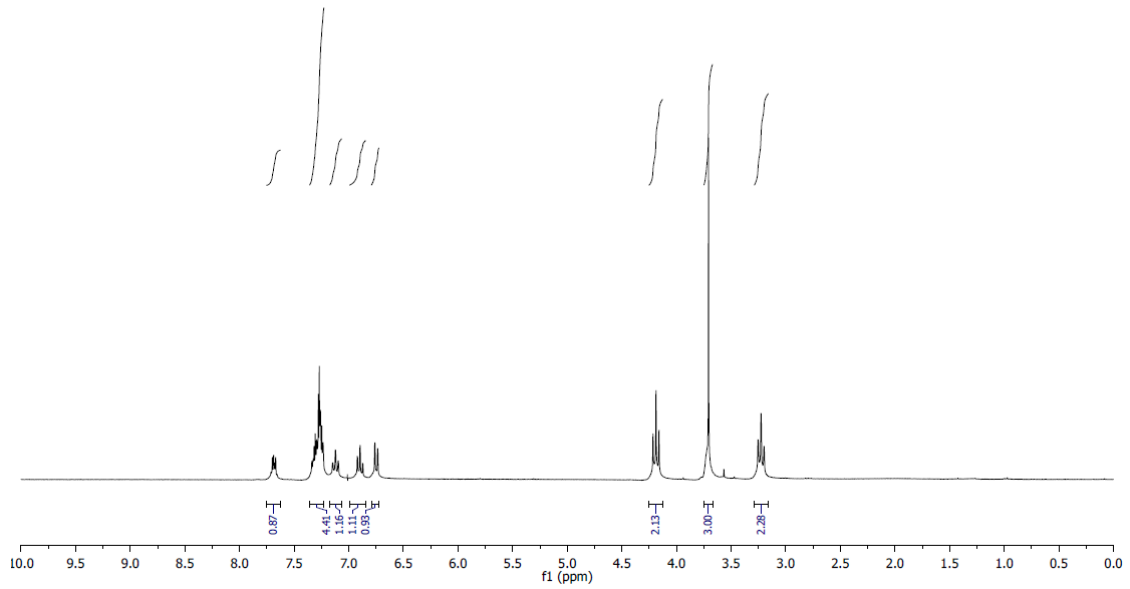
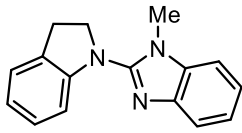
Espectros



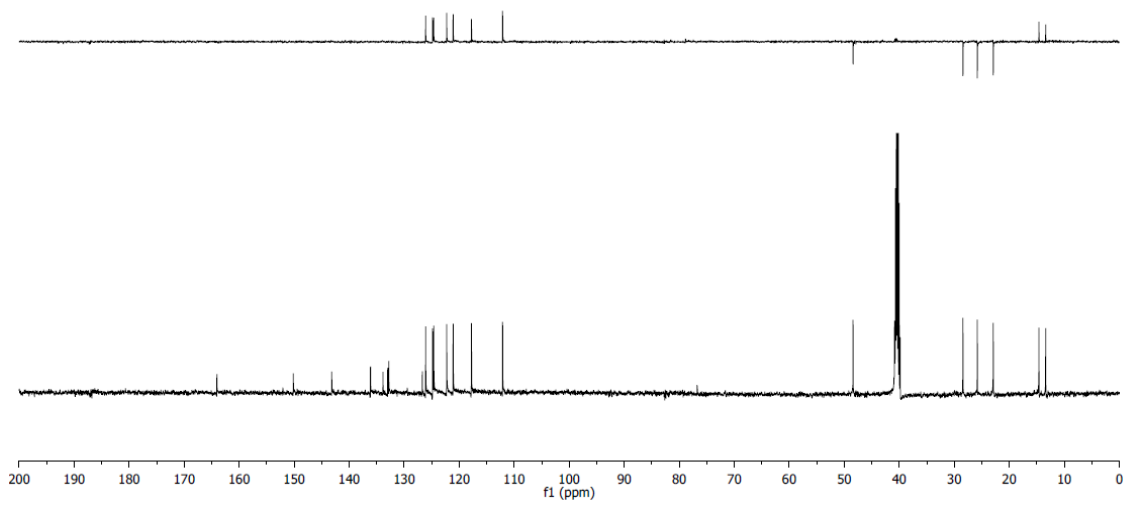
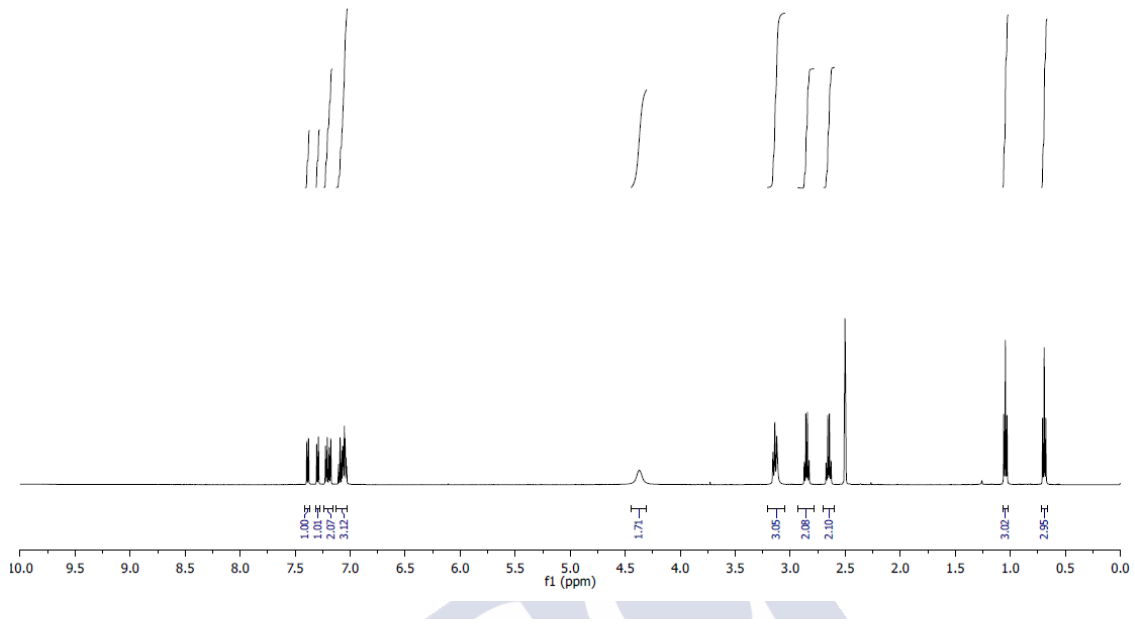
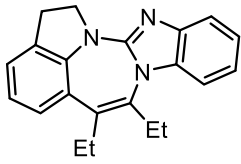
Espectros



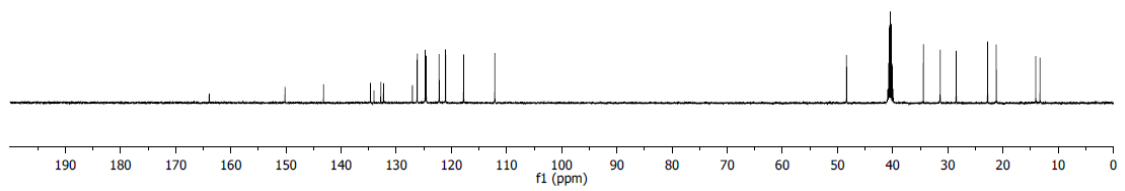
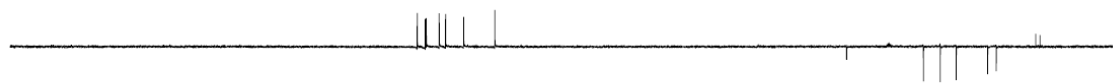
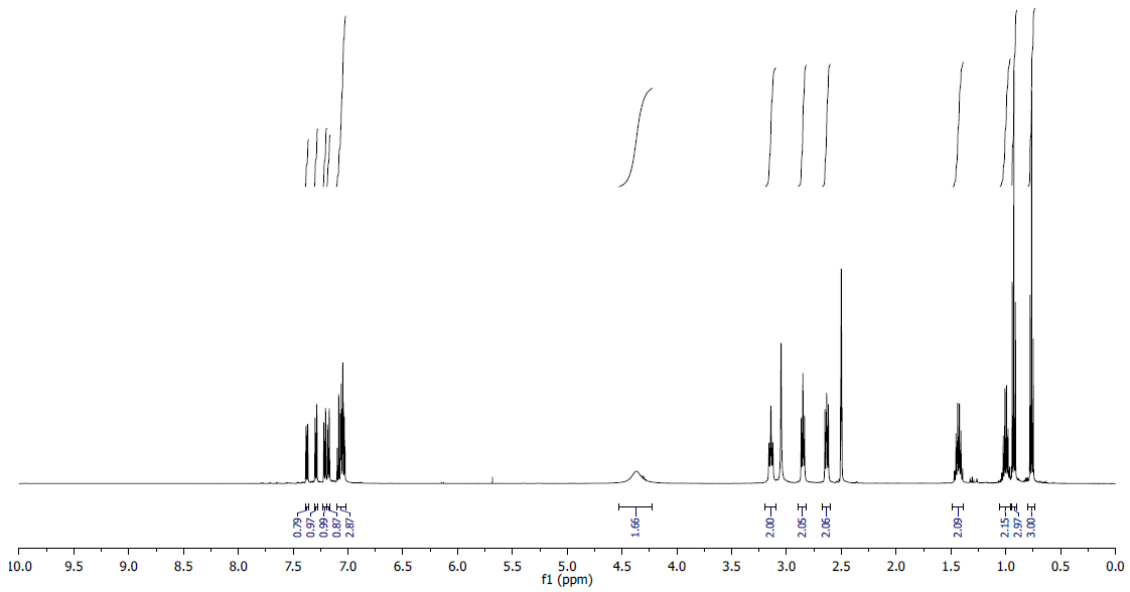
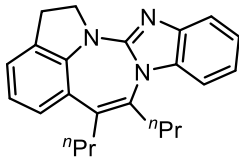
Espectros



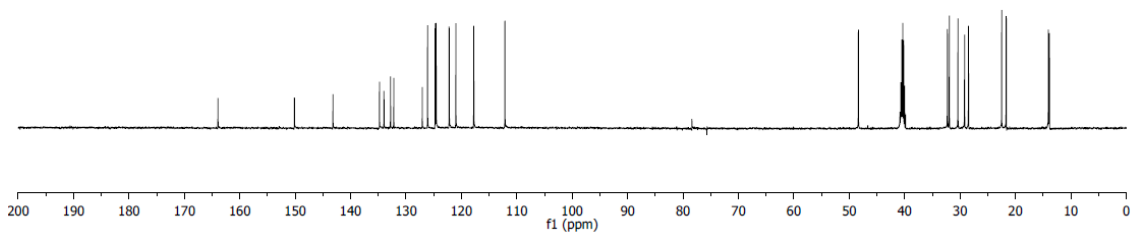
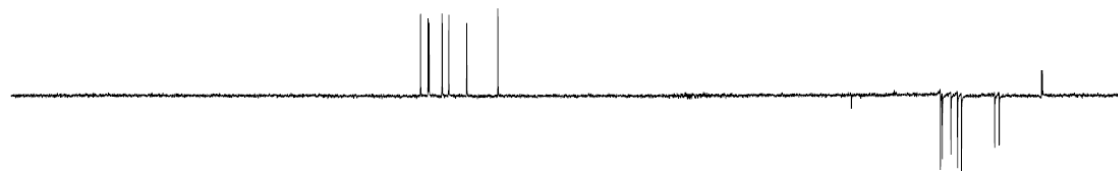
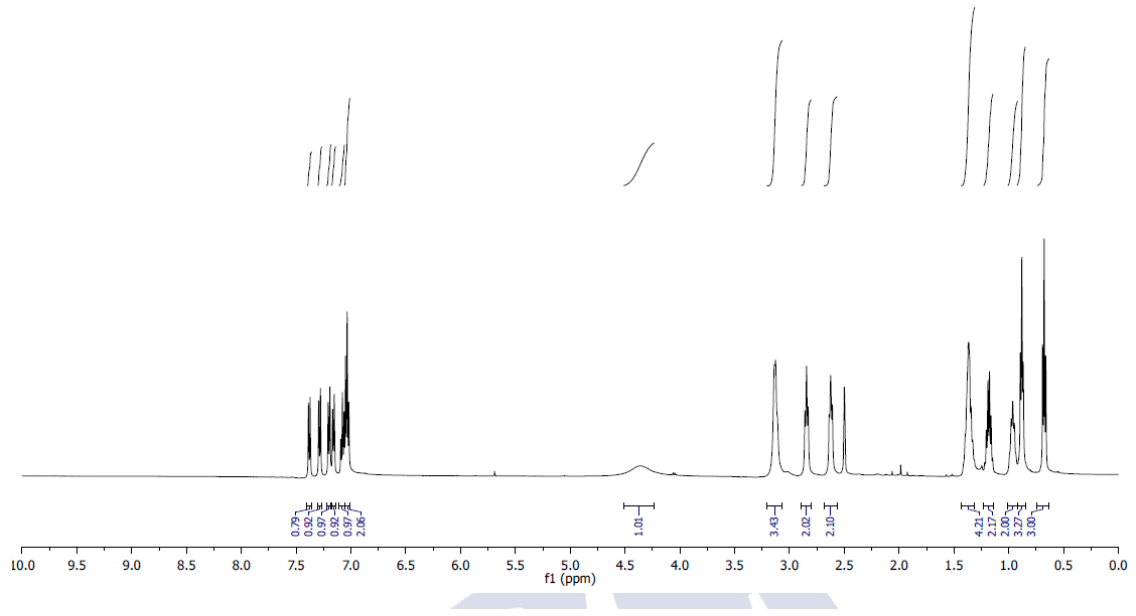
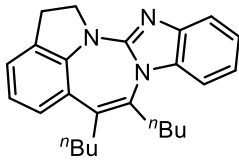
Espectros



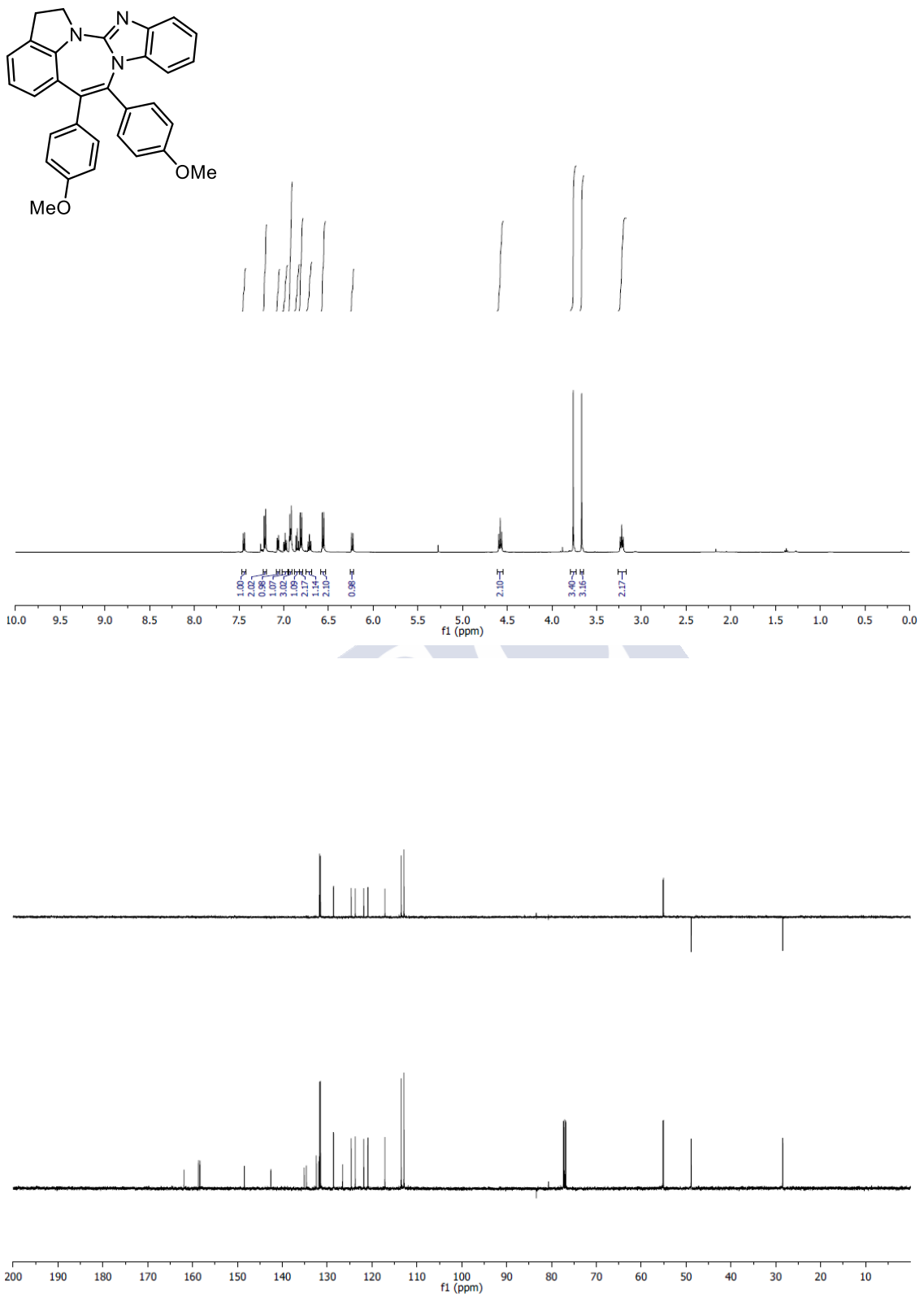
Espectros



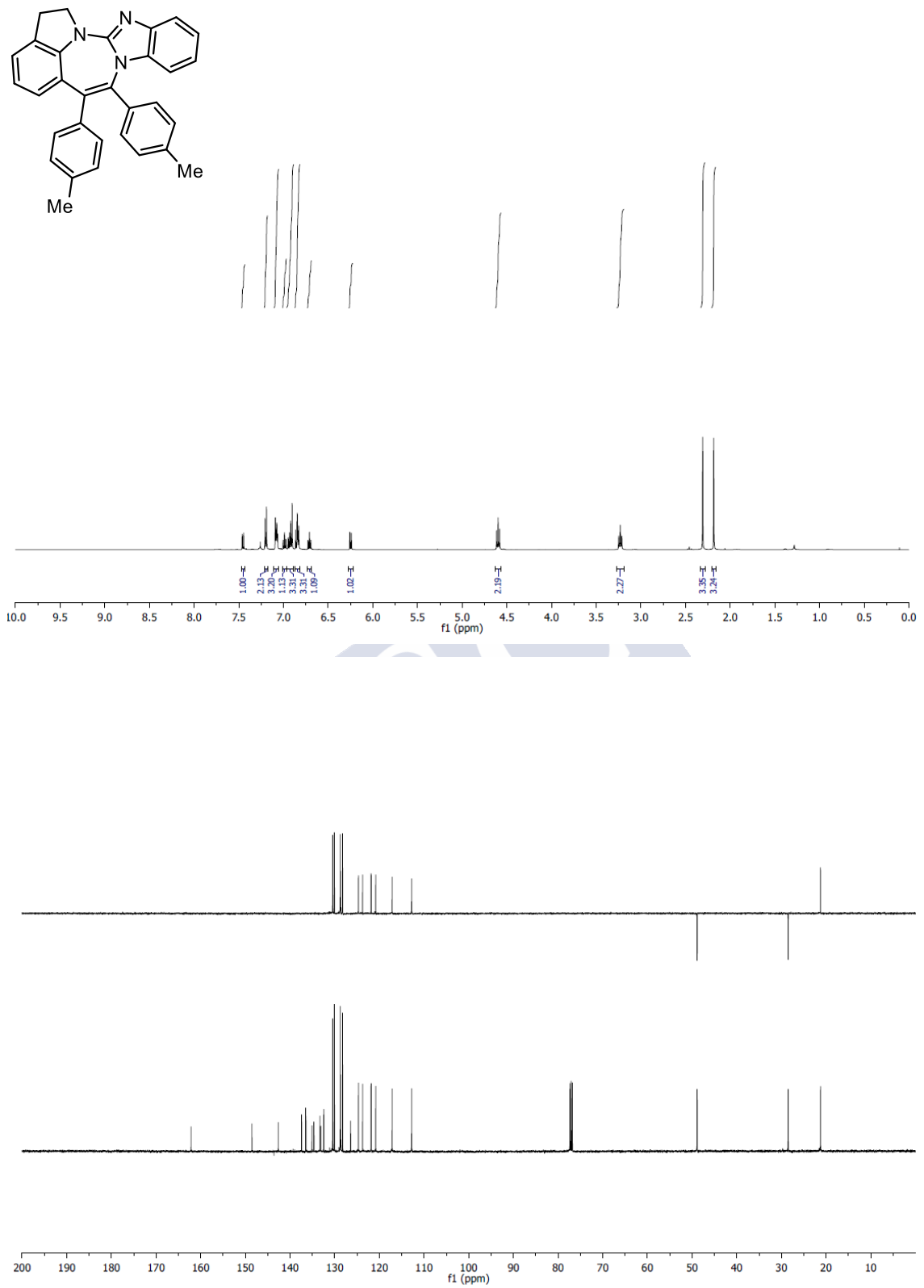
Espectros



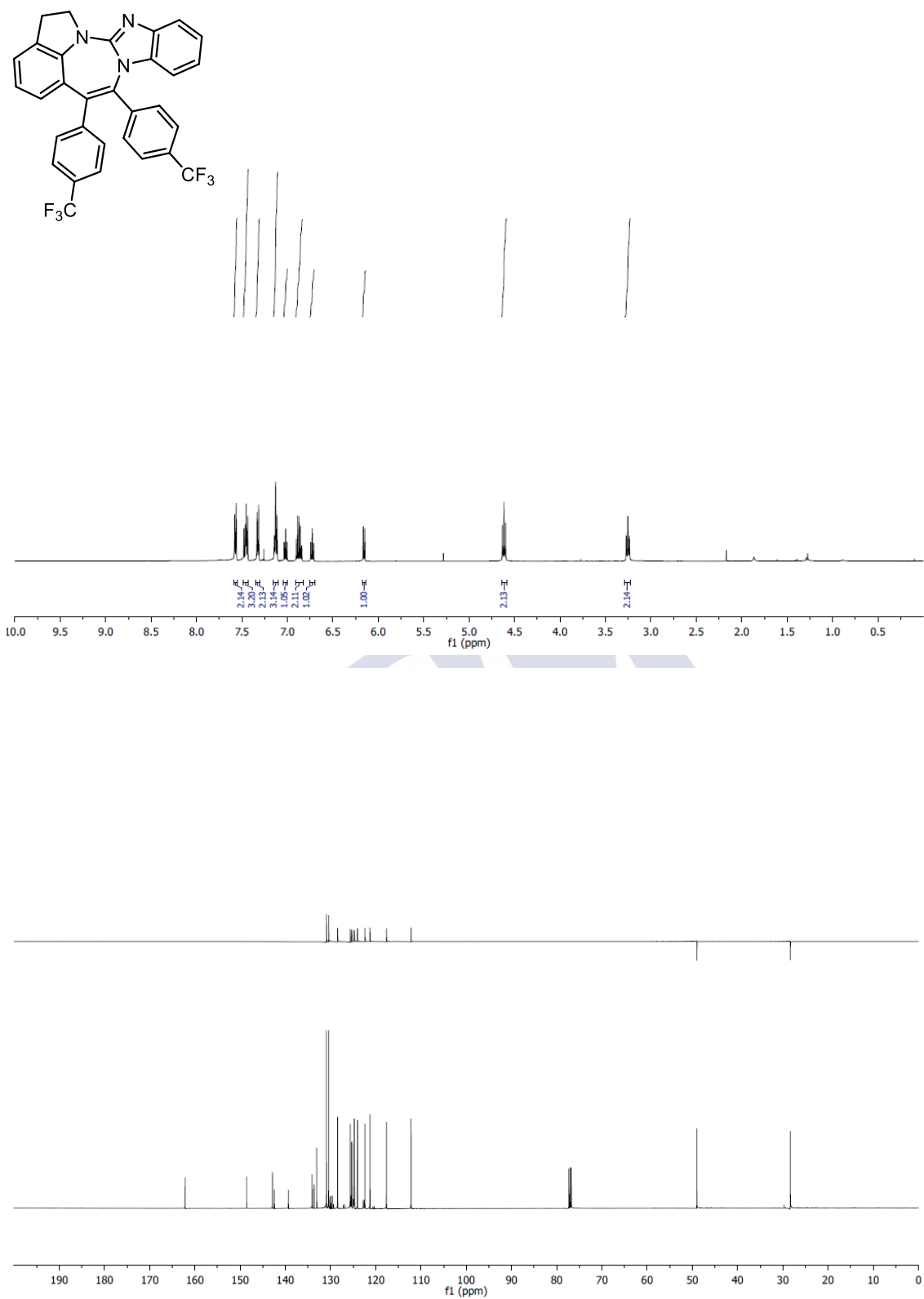
Espetros



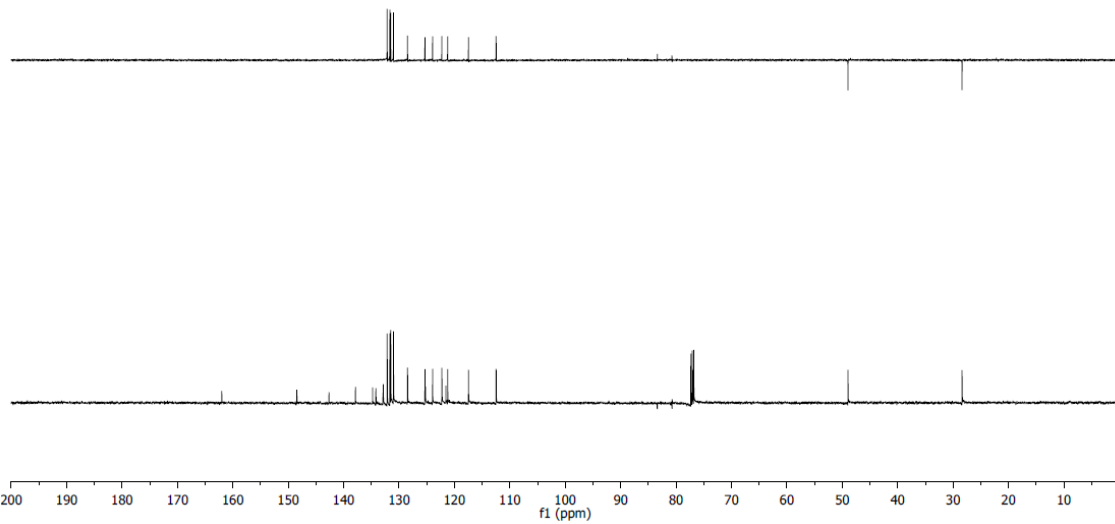
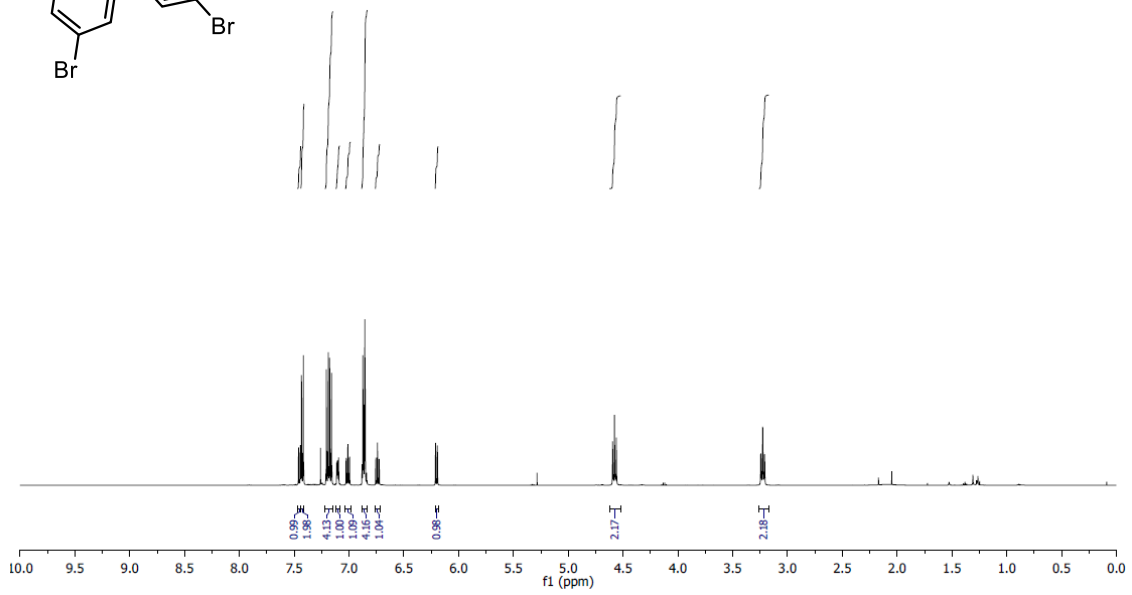
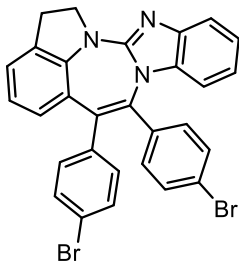
Espectros



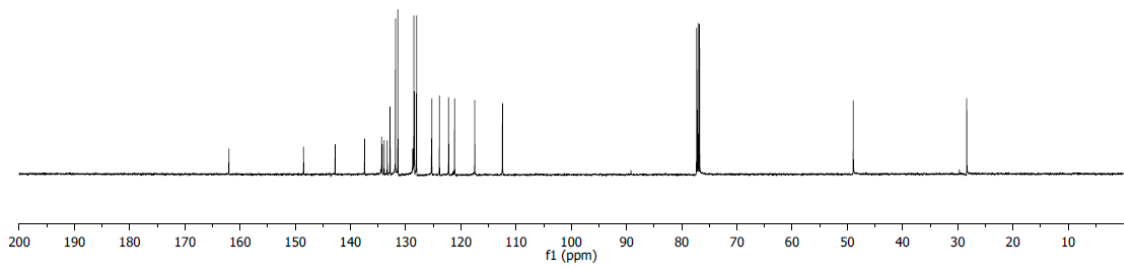
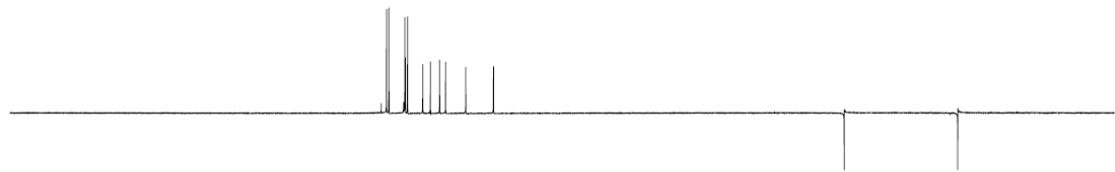
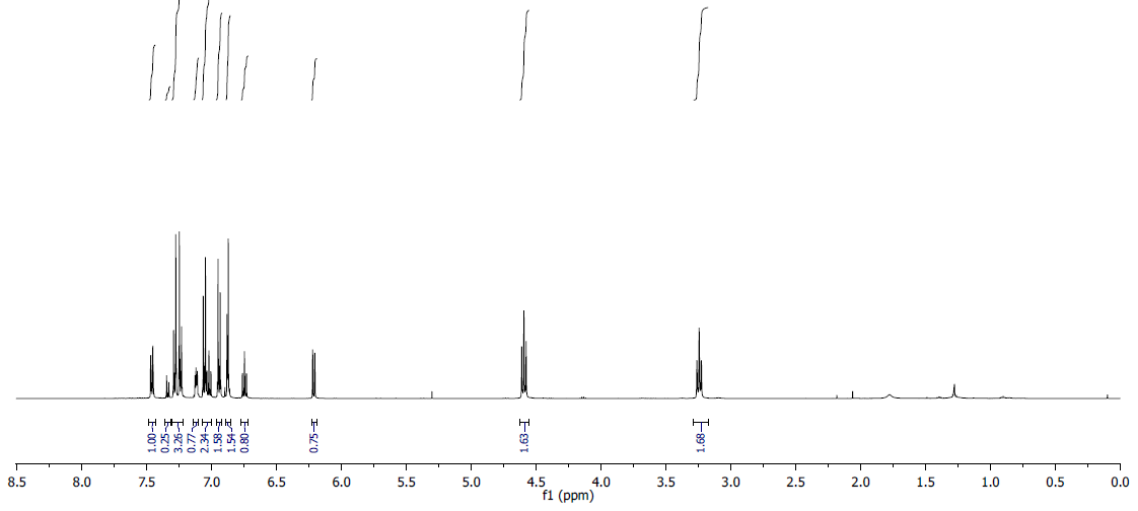
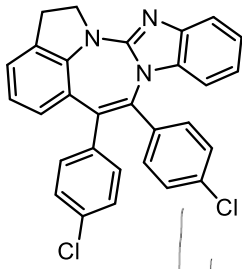
Espetros



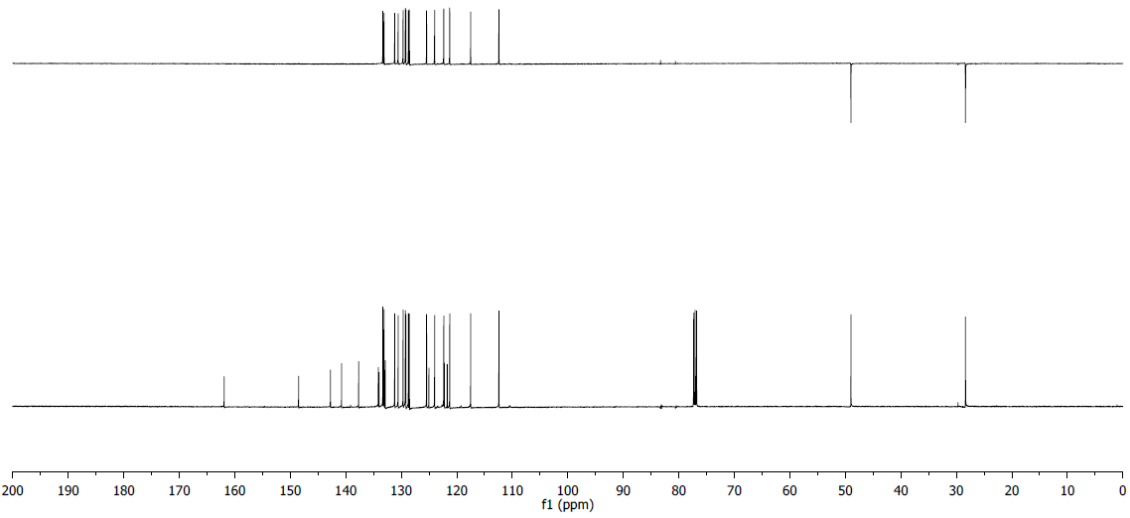
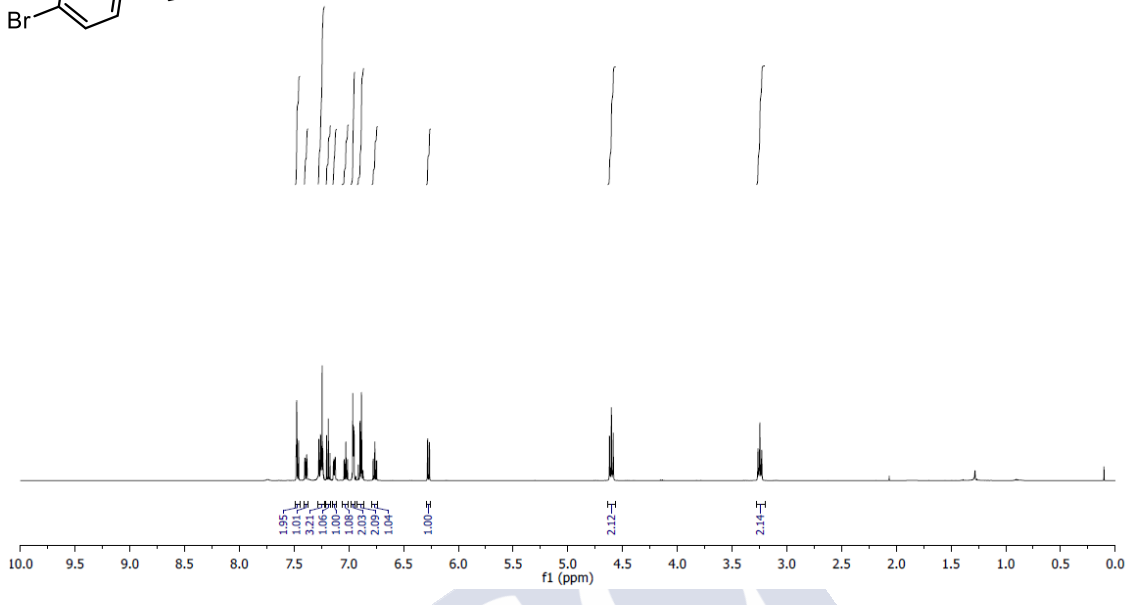
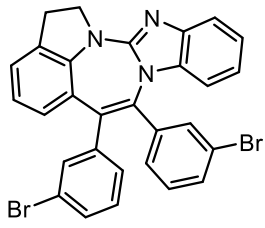
Espectros



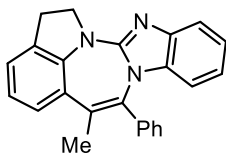
Espetros



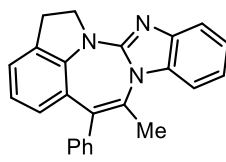
Espectros



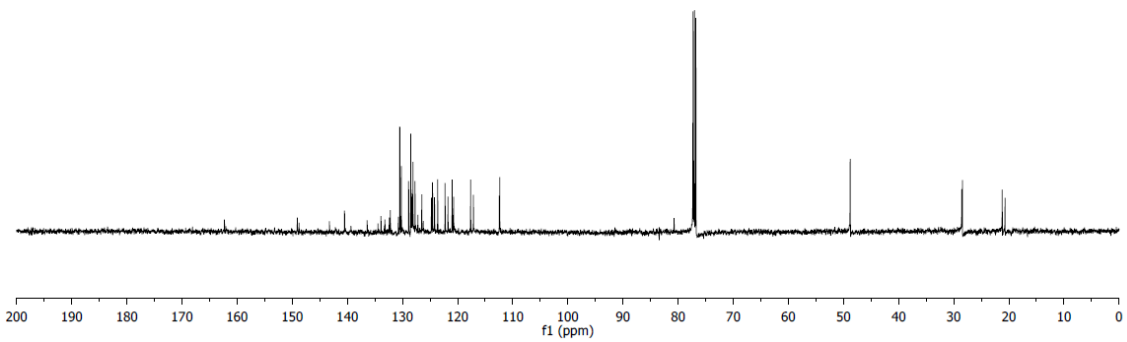
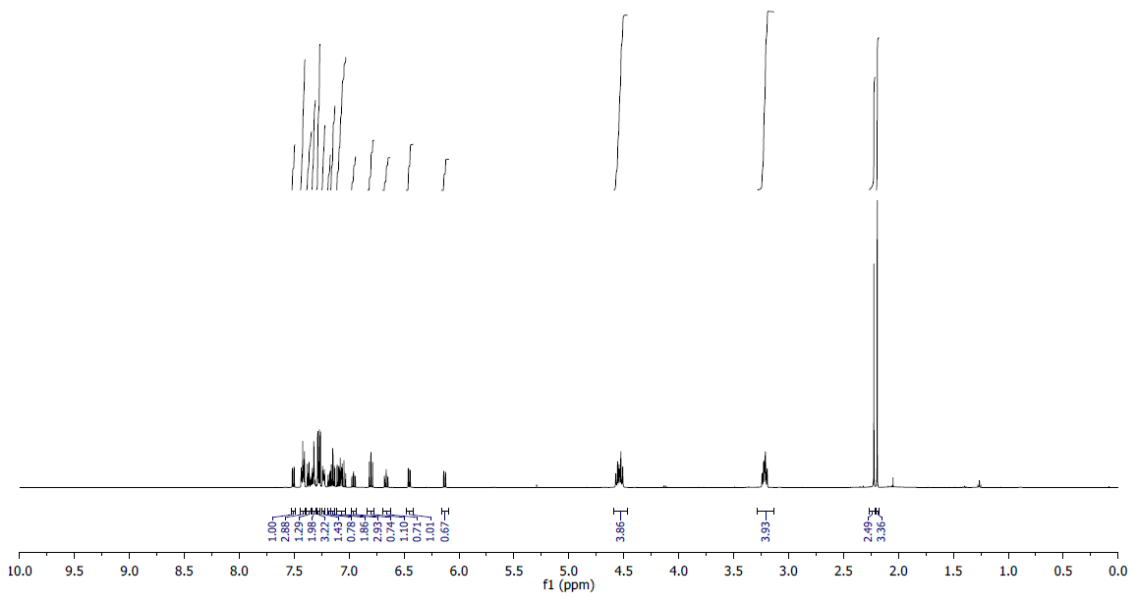
Espectros



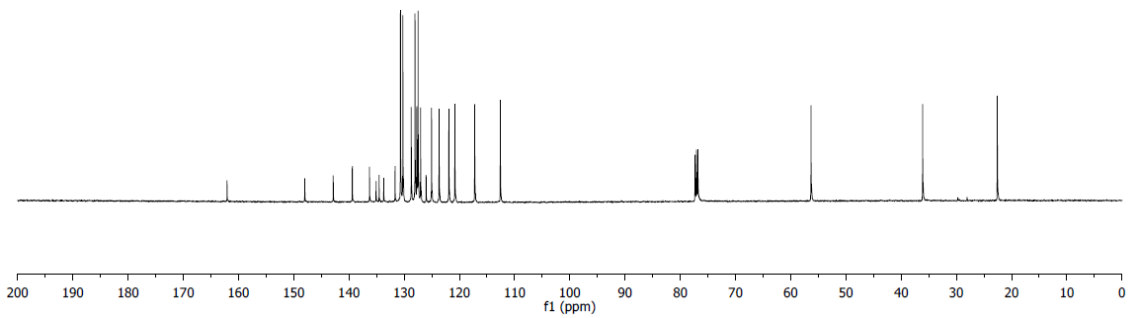
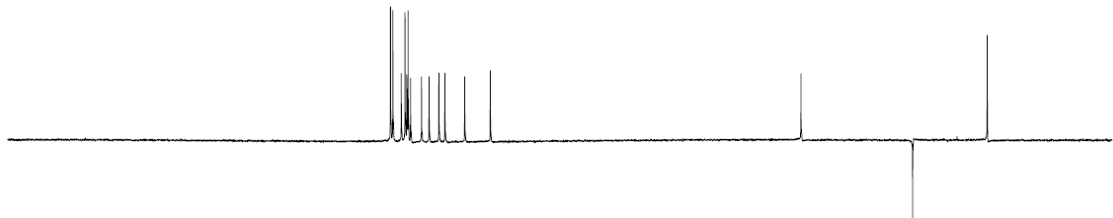
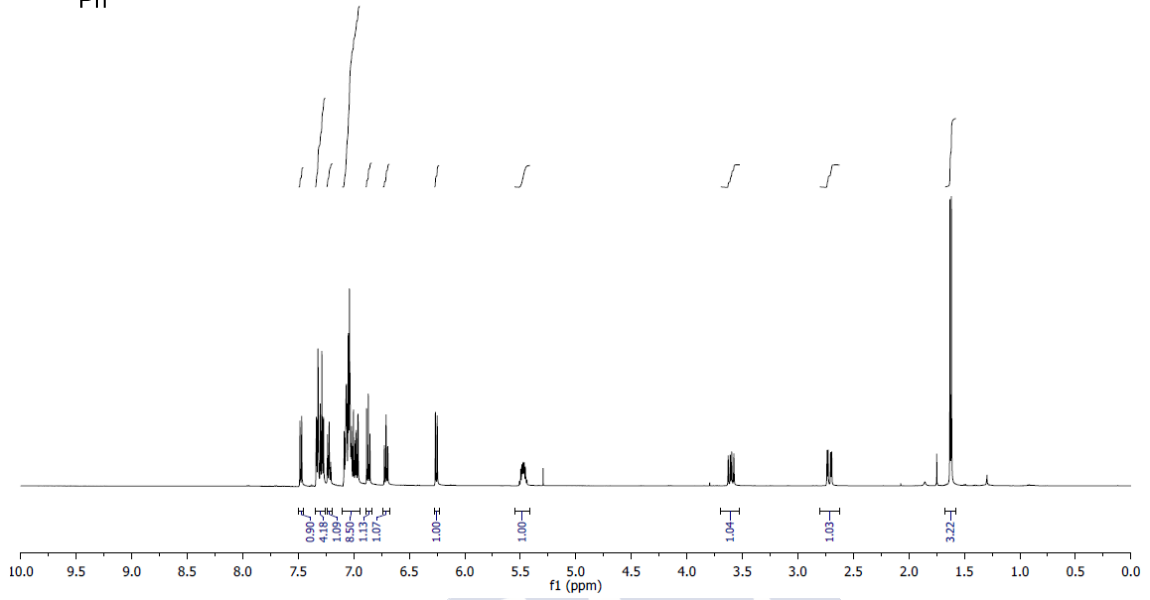
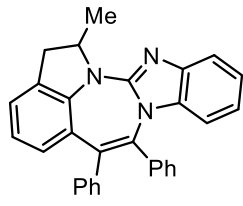
+



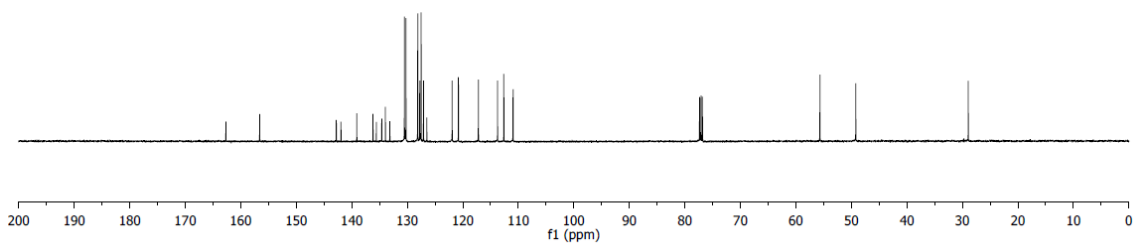
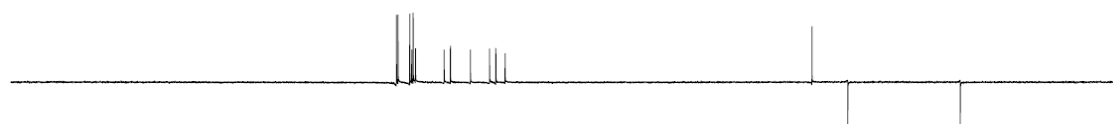
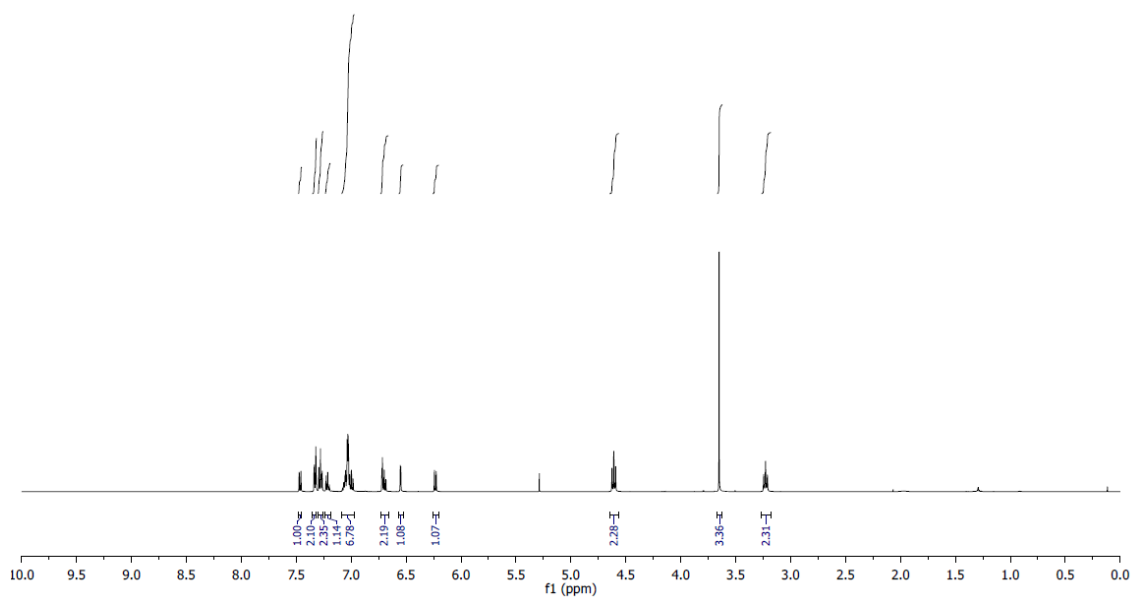
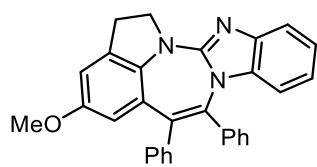
1.5:1



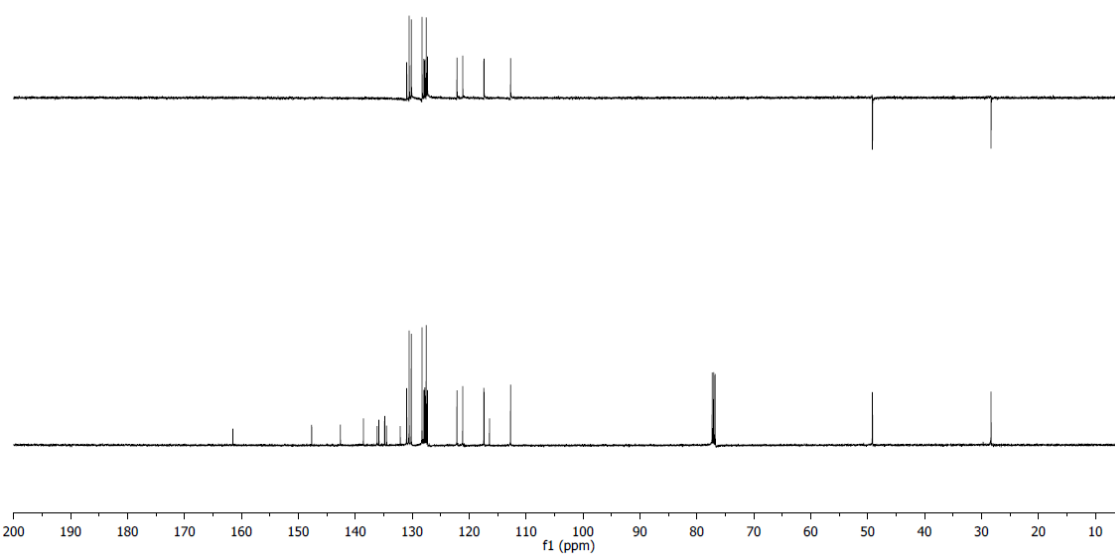
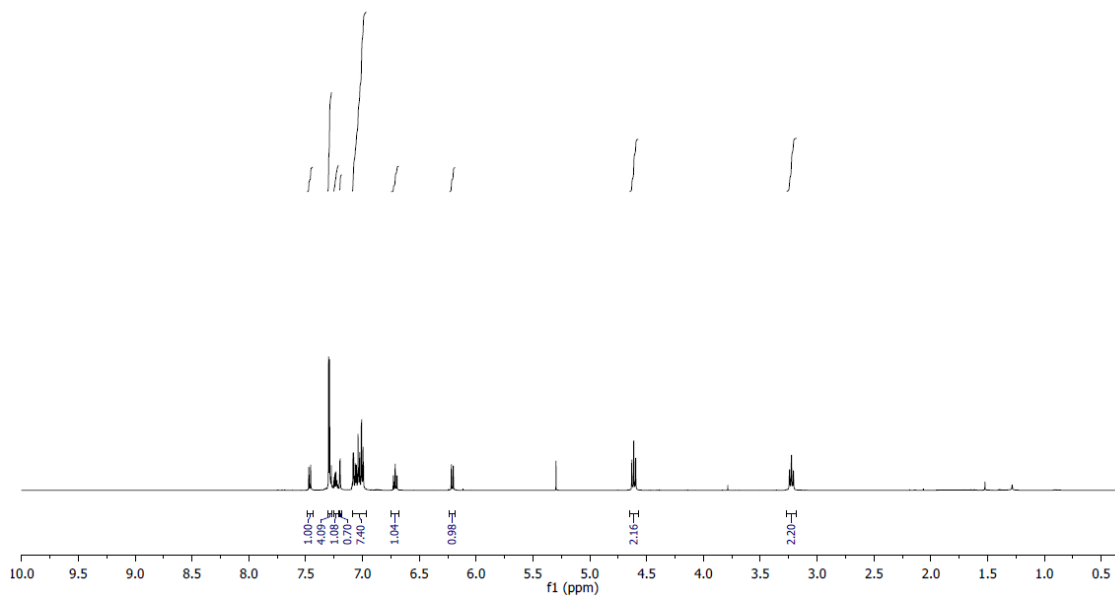
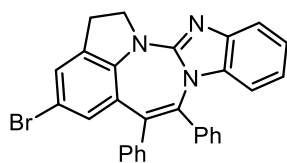
Espectros



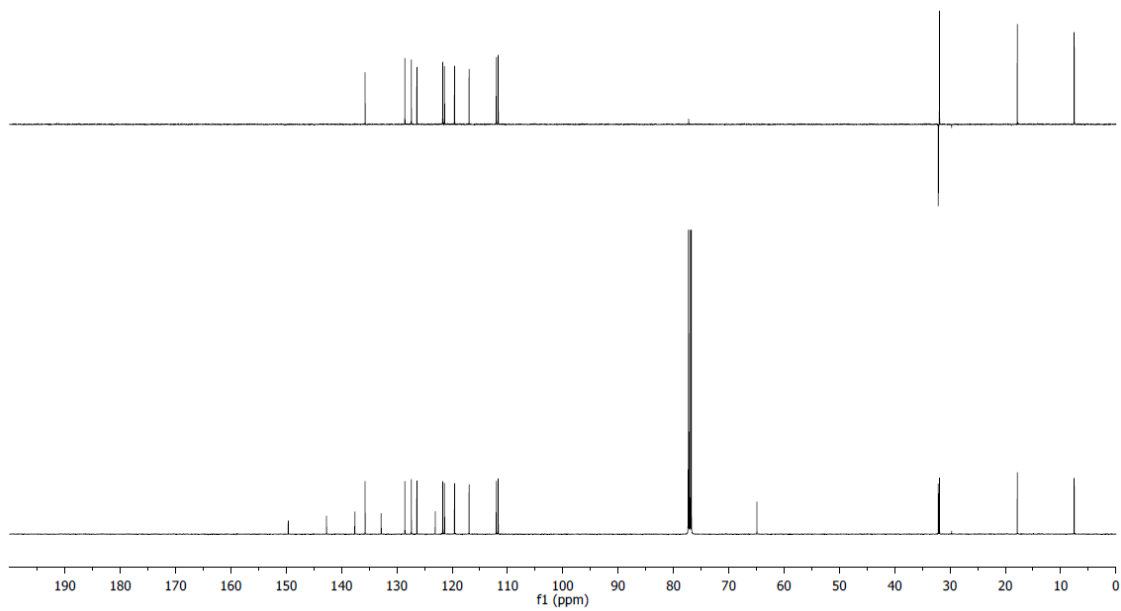
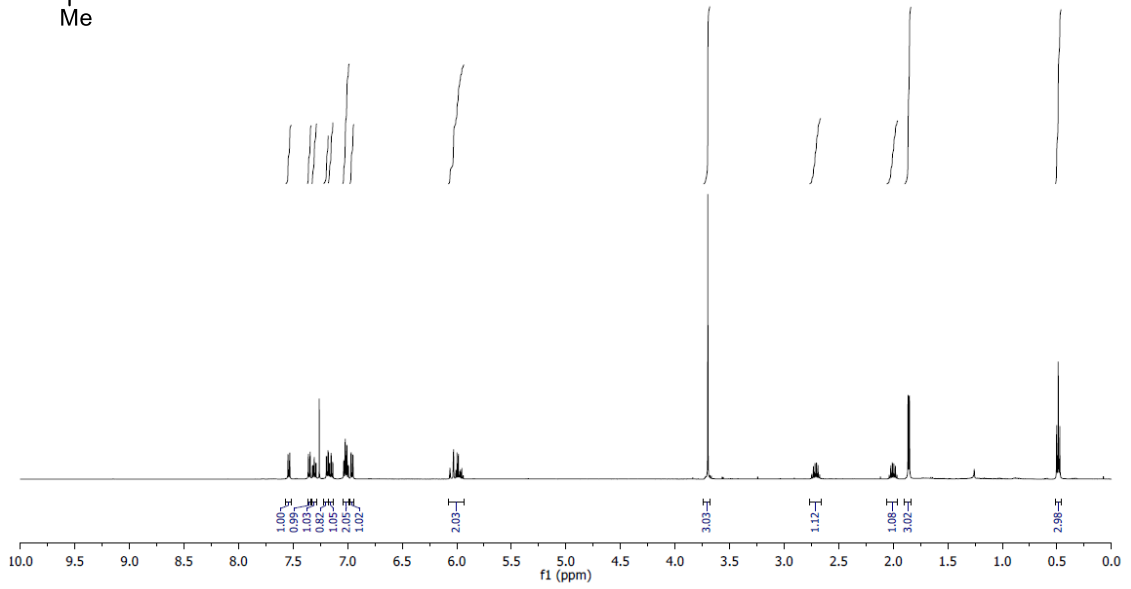
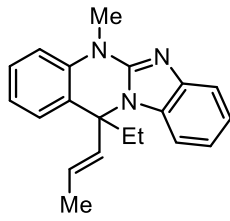
Espectros



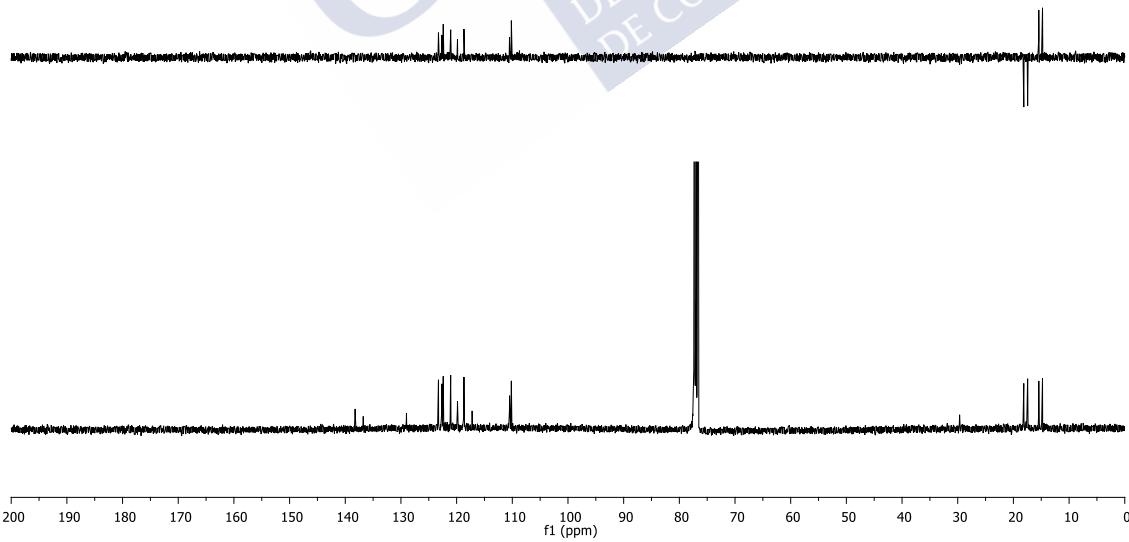
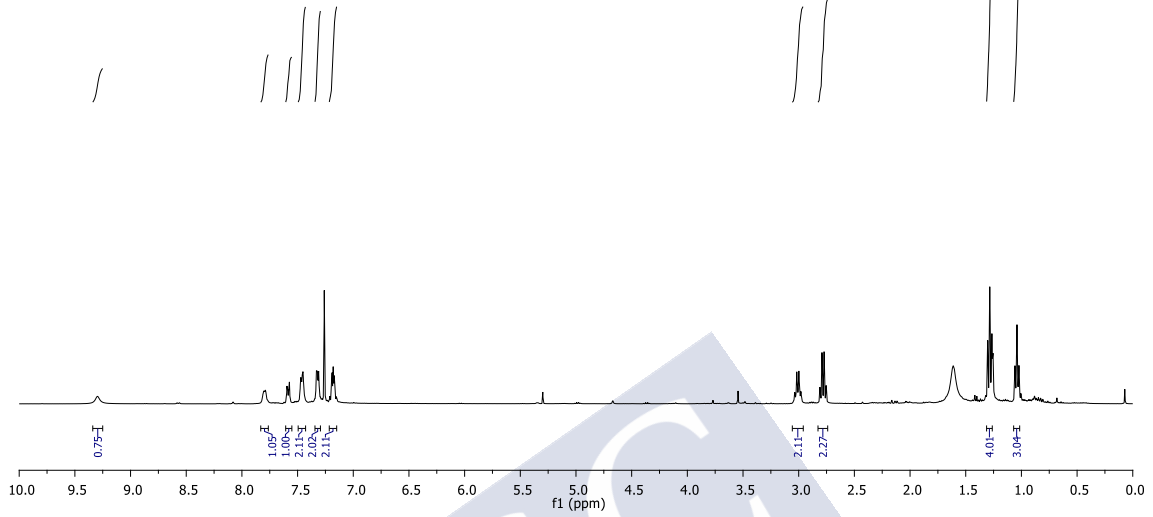
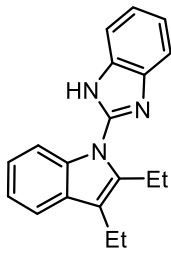
Espectros



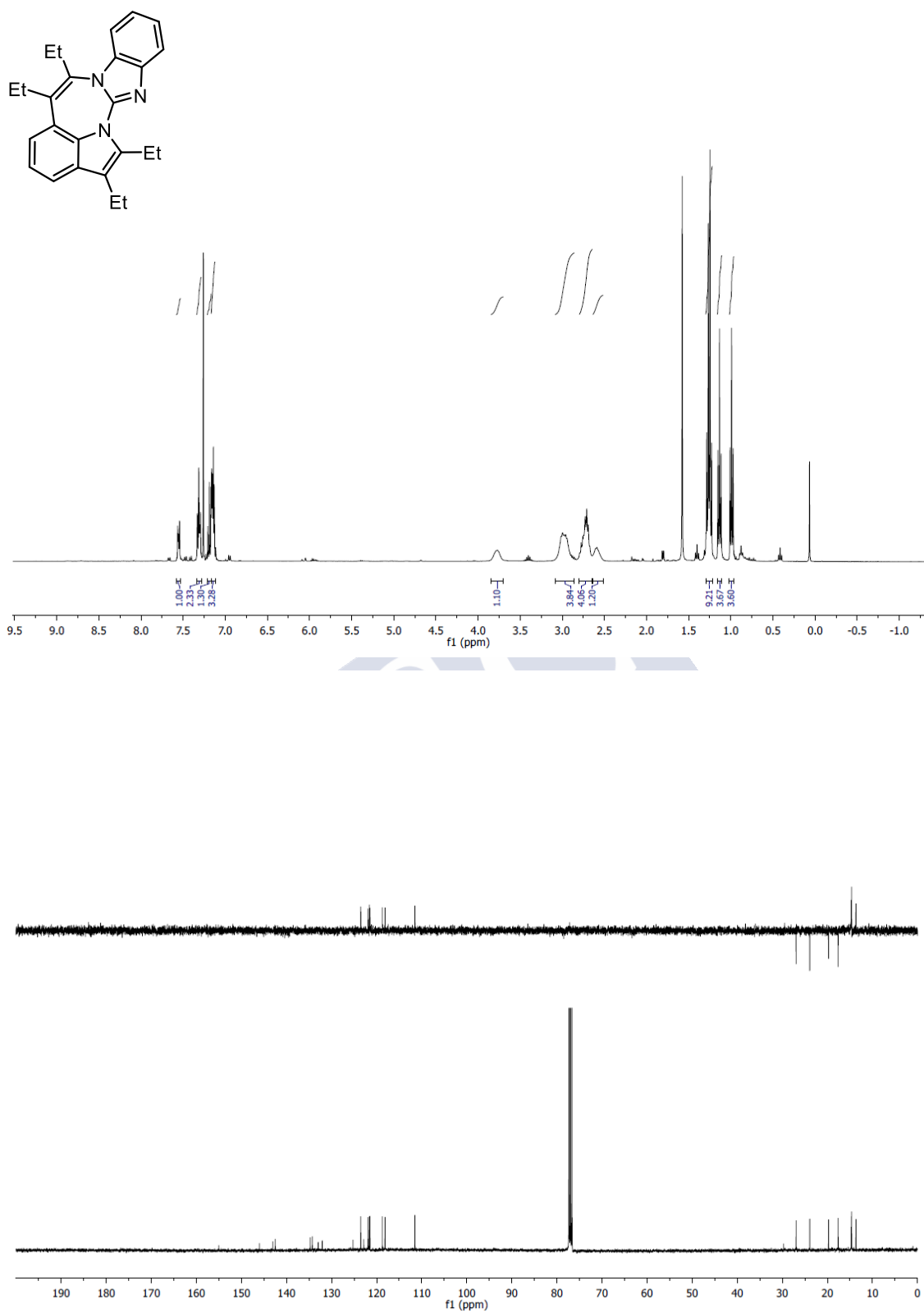
Espectros



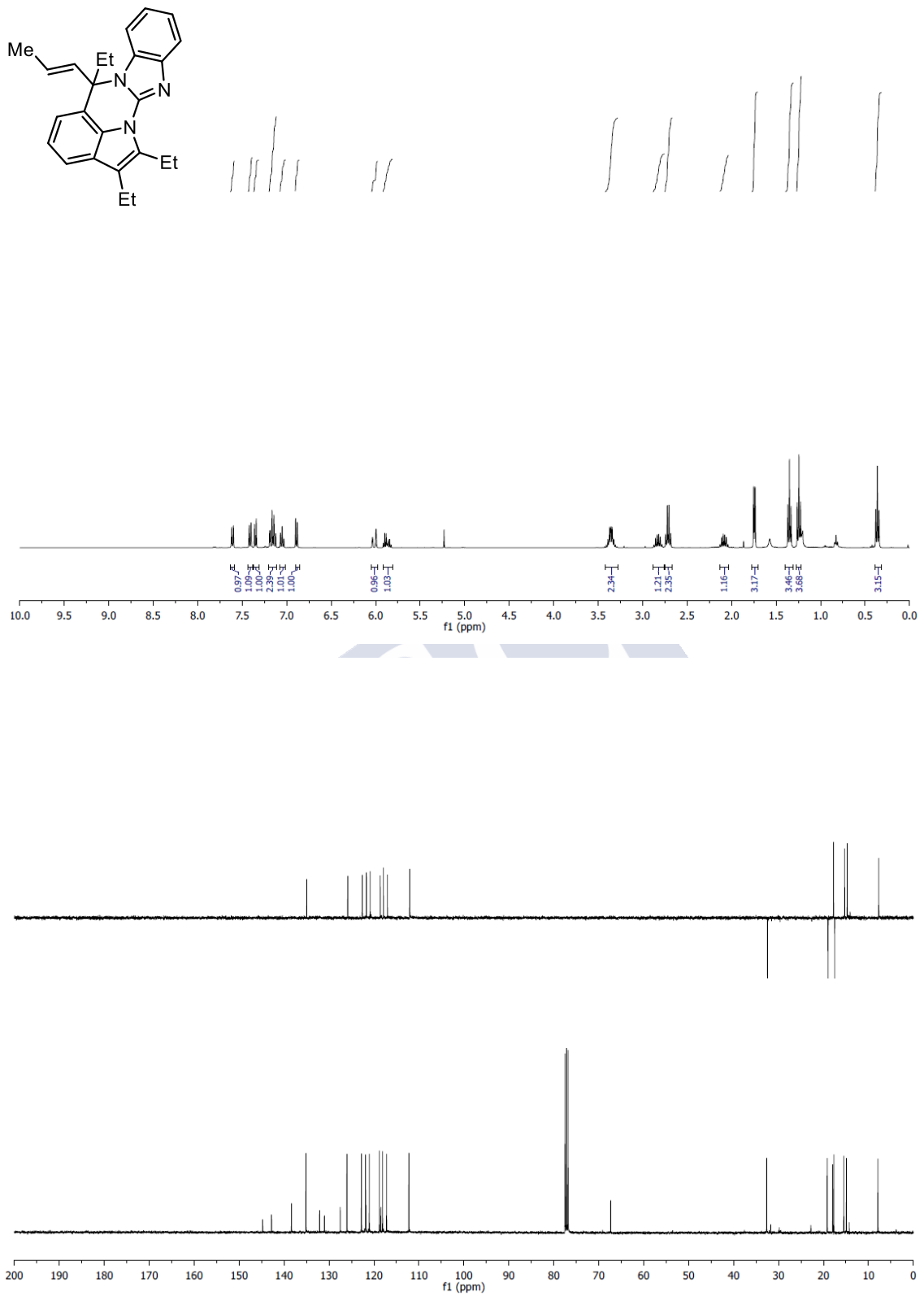
Espectros



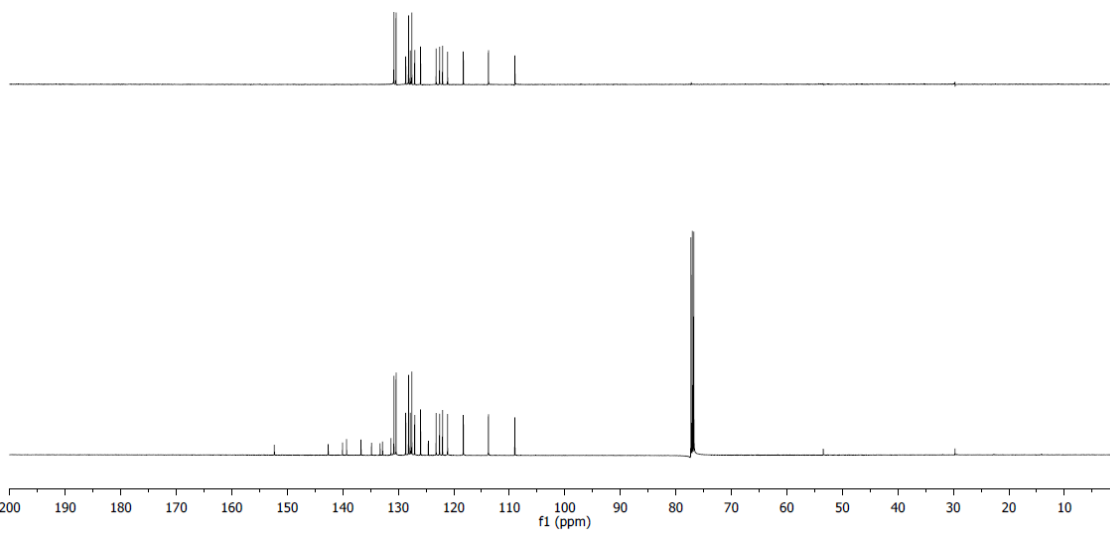
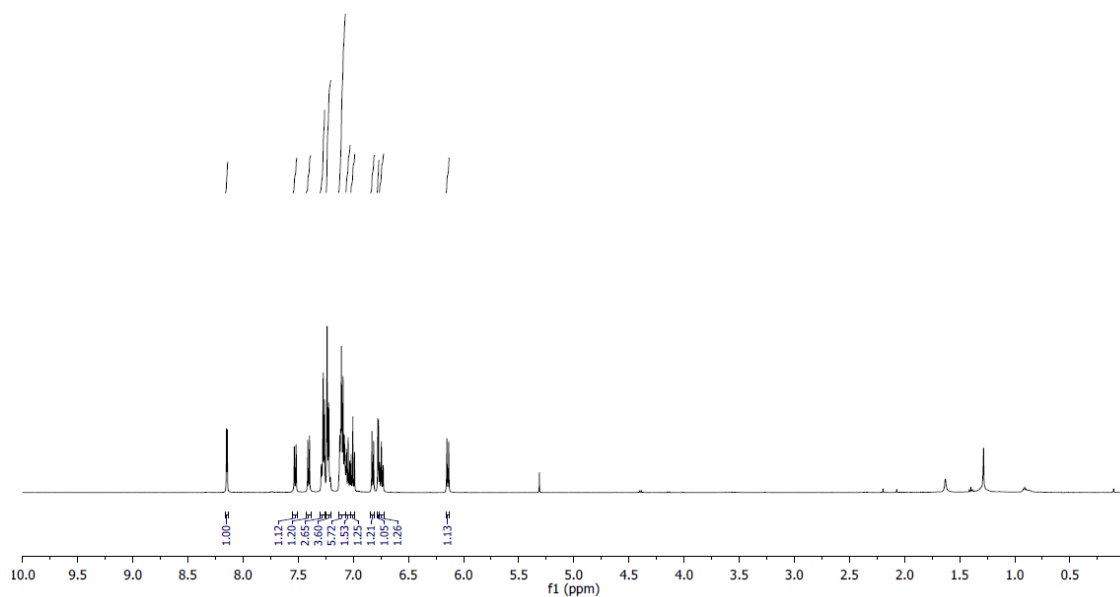
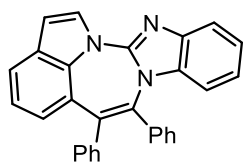
Espectros



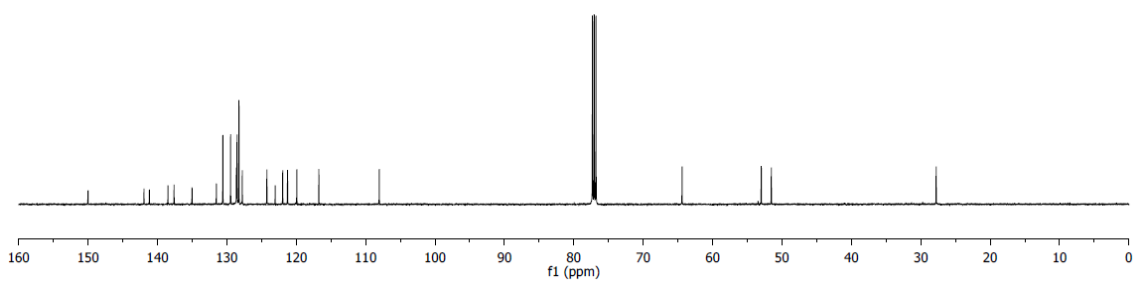
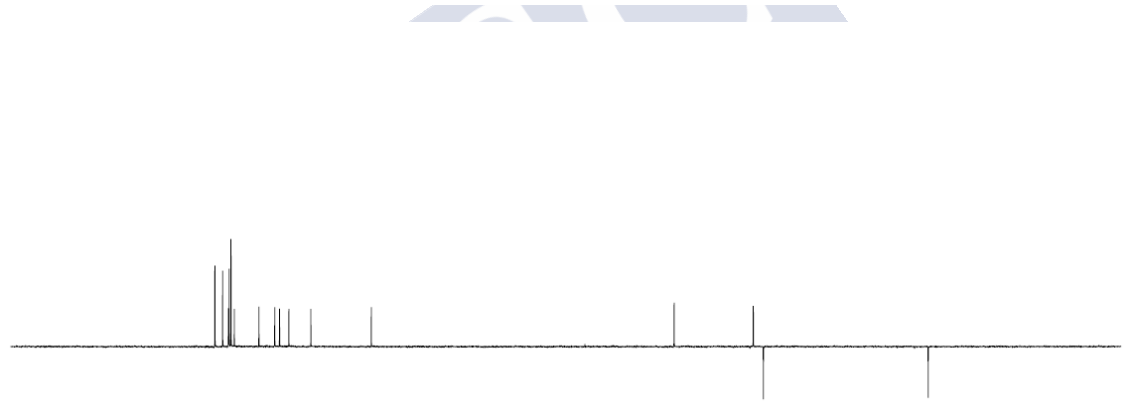
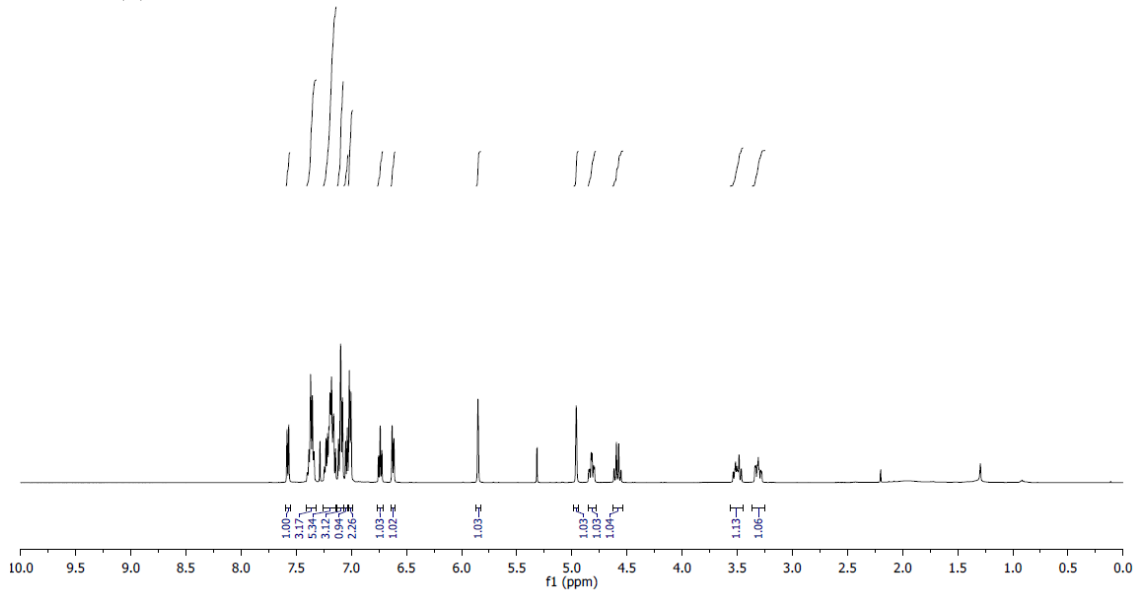
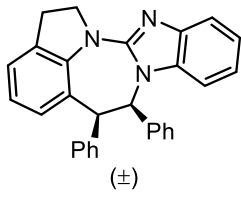
Espectros



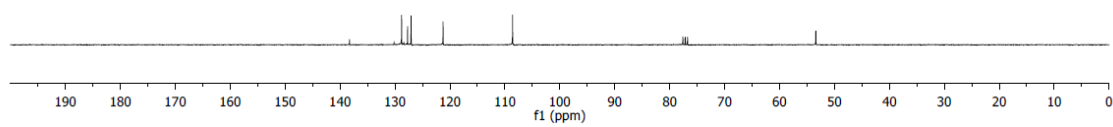
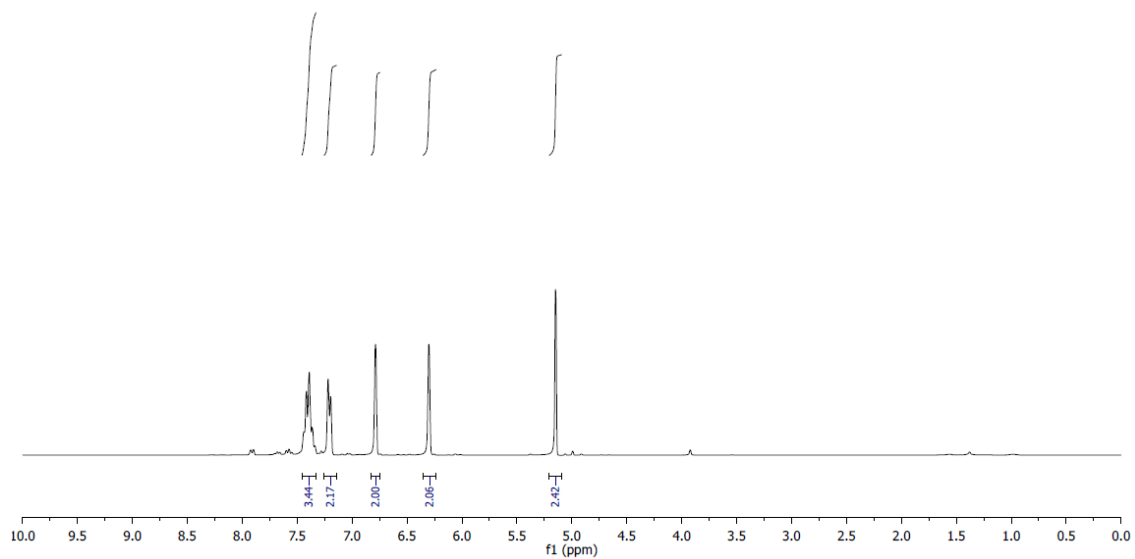
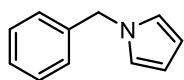
Espectros



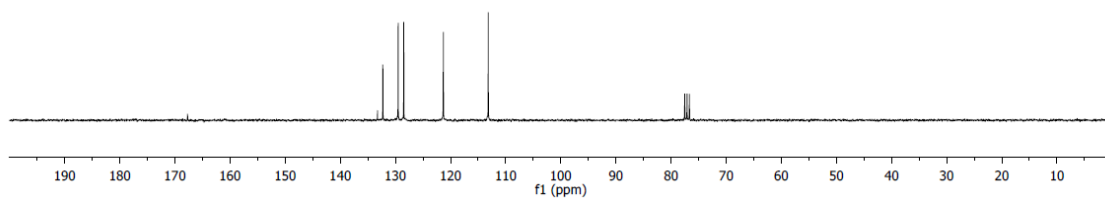
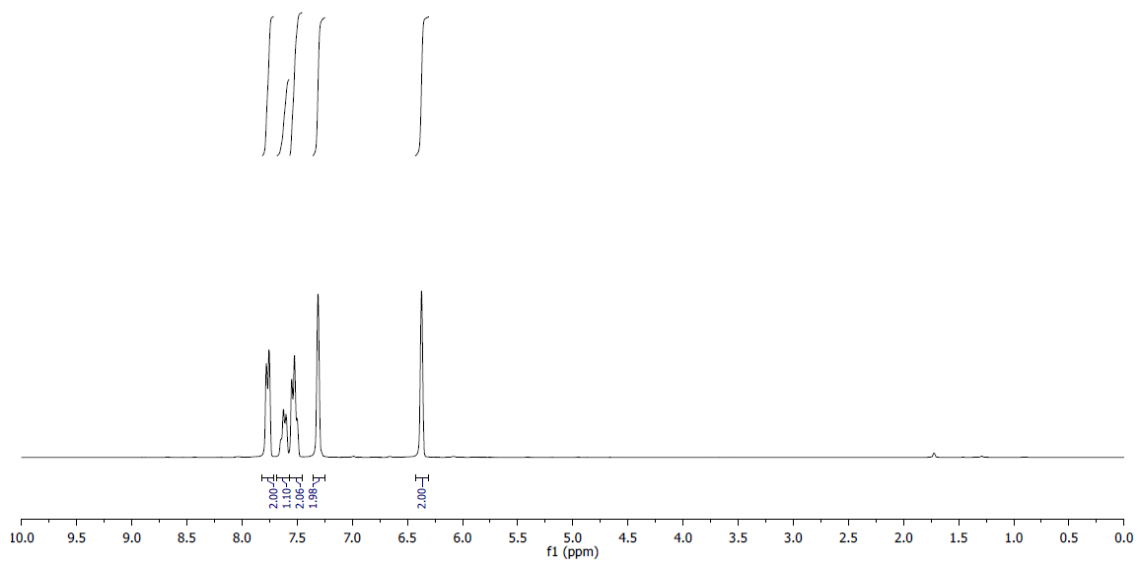
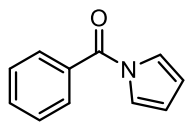
Espectros



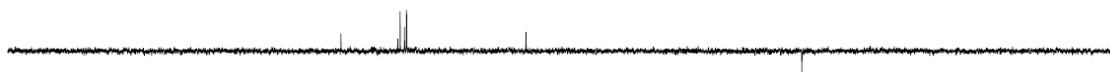
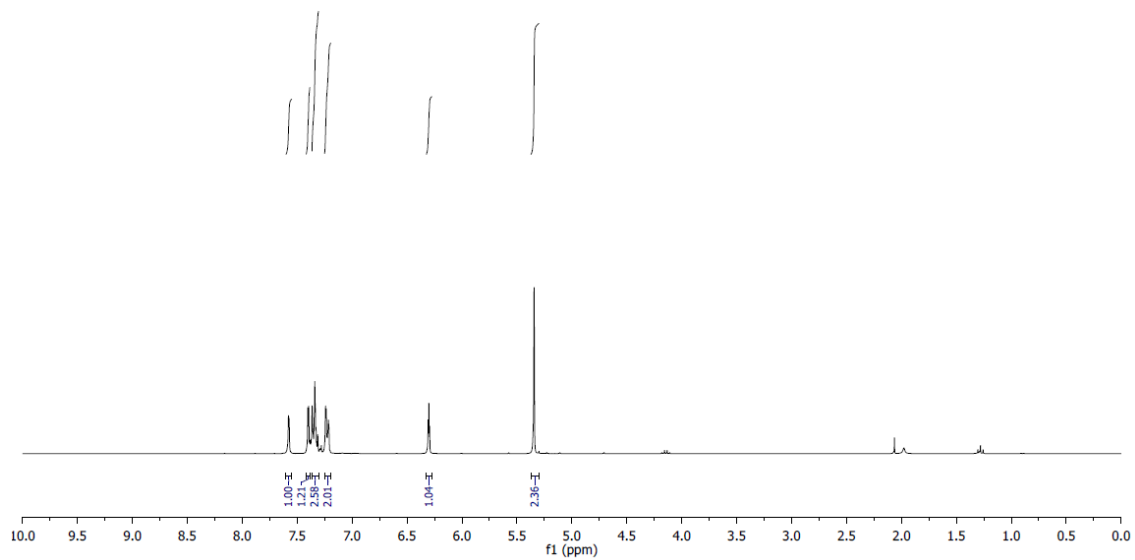
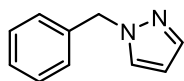
Espectros



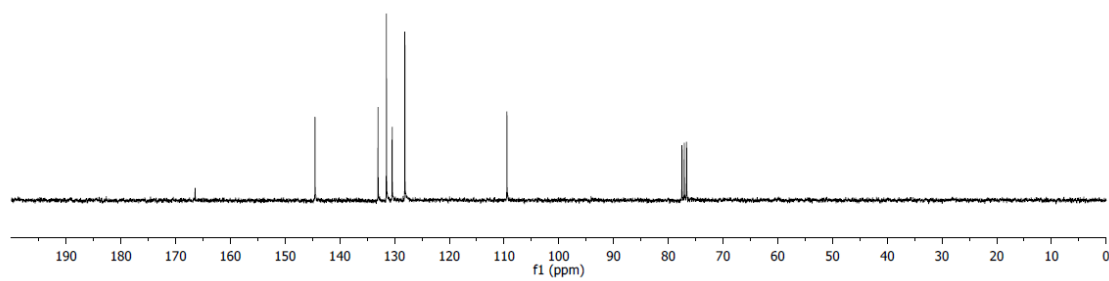
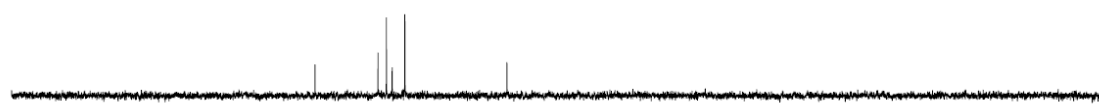
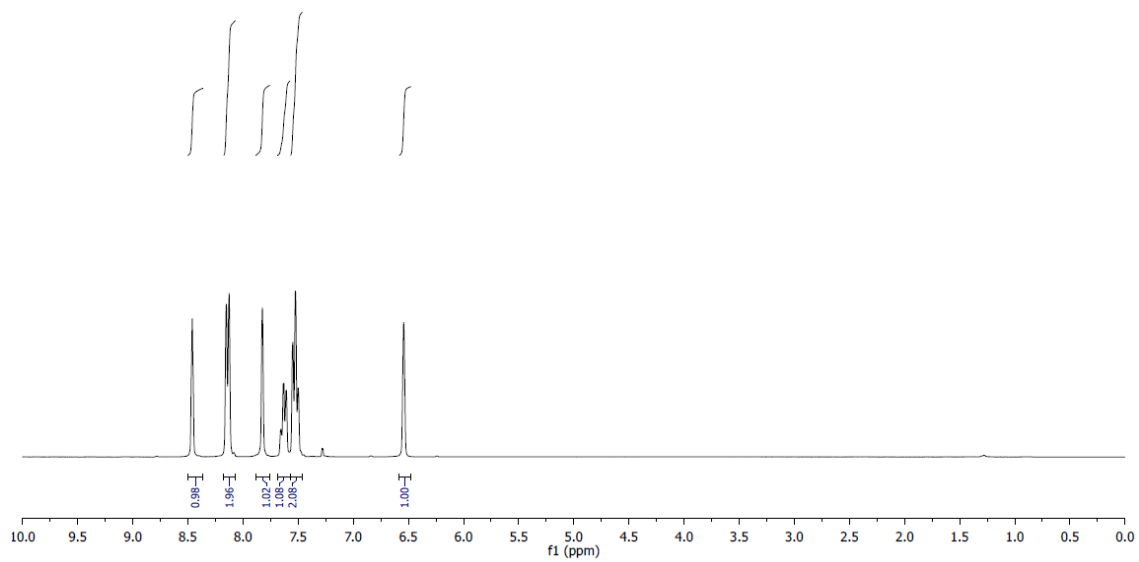
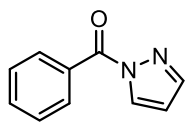
Espectros



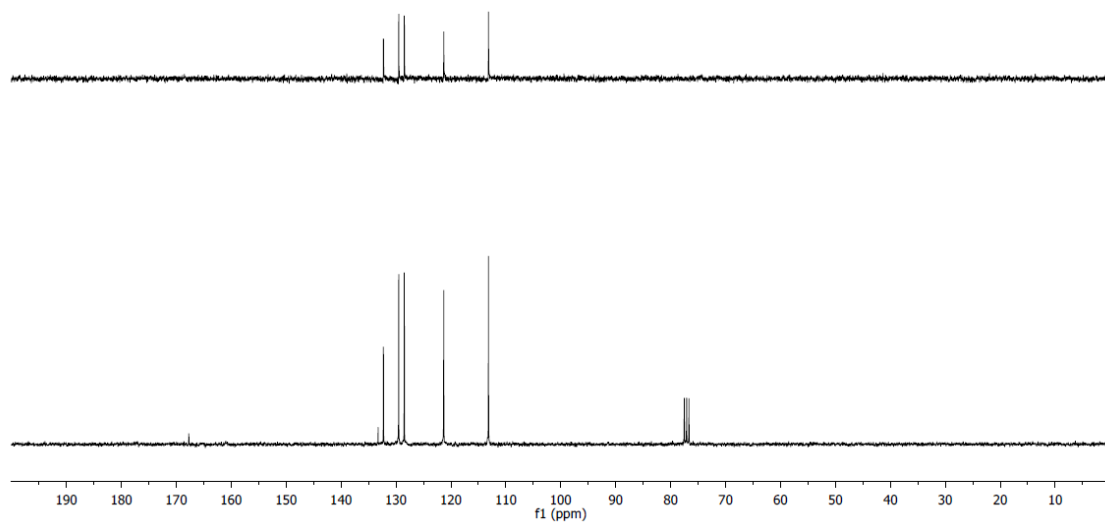
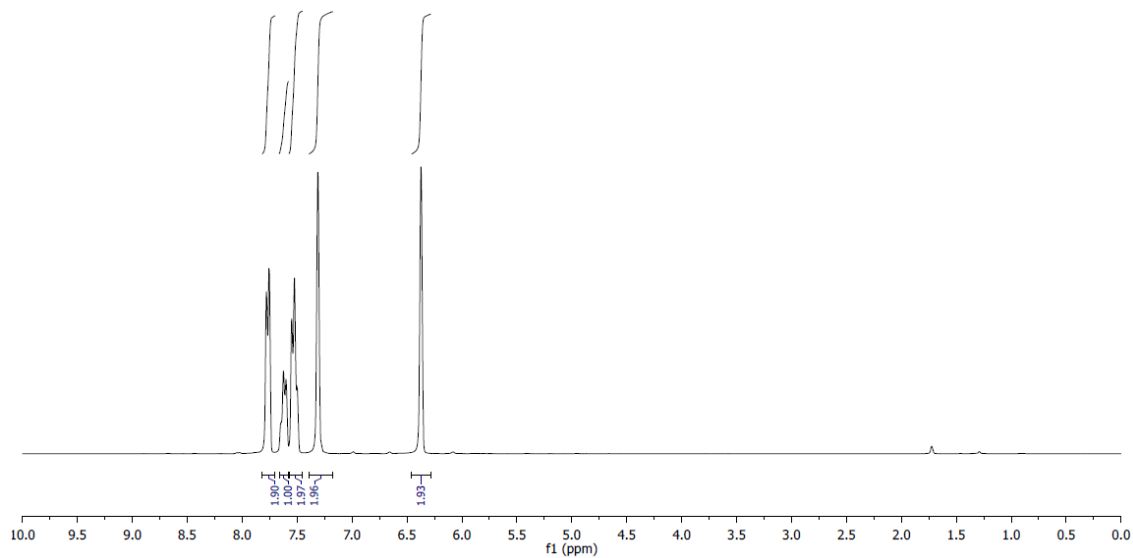
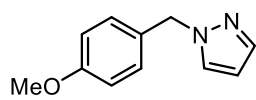
Espectros



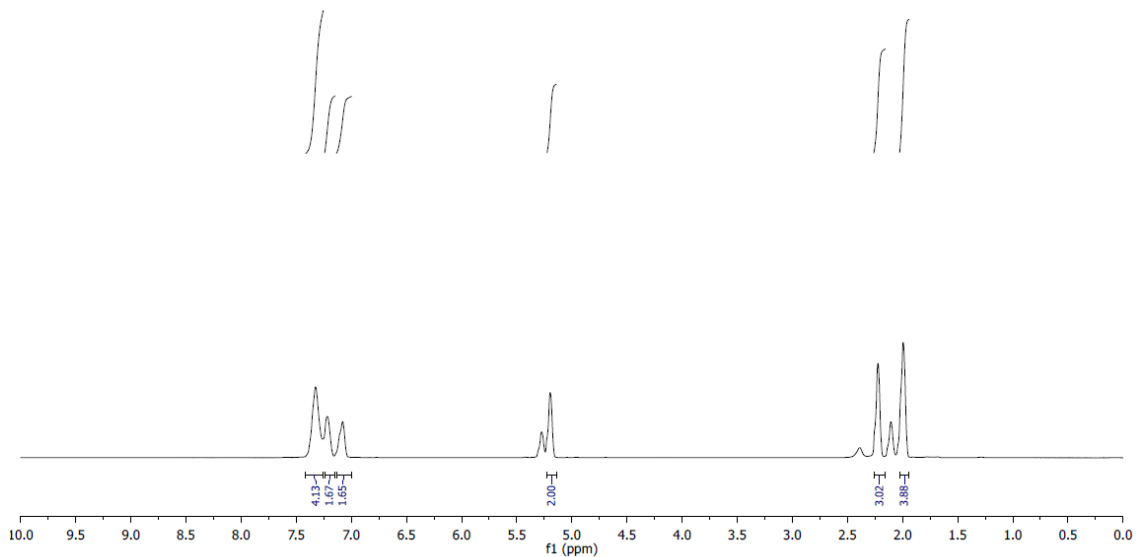
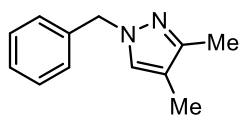
Espectros



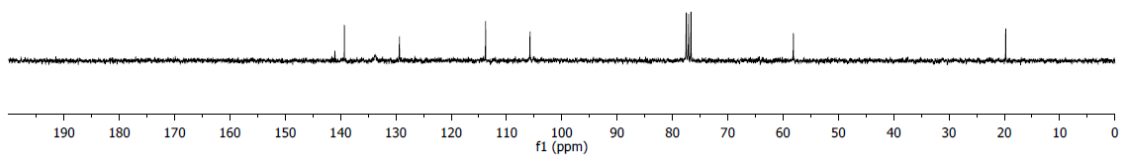
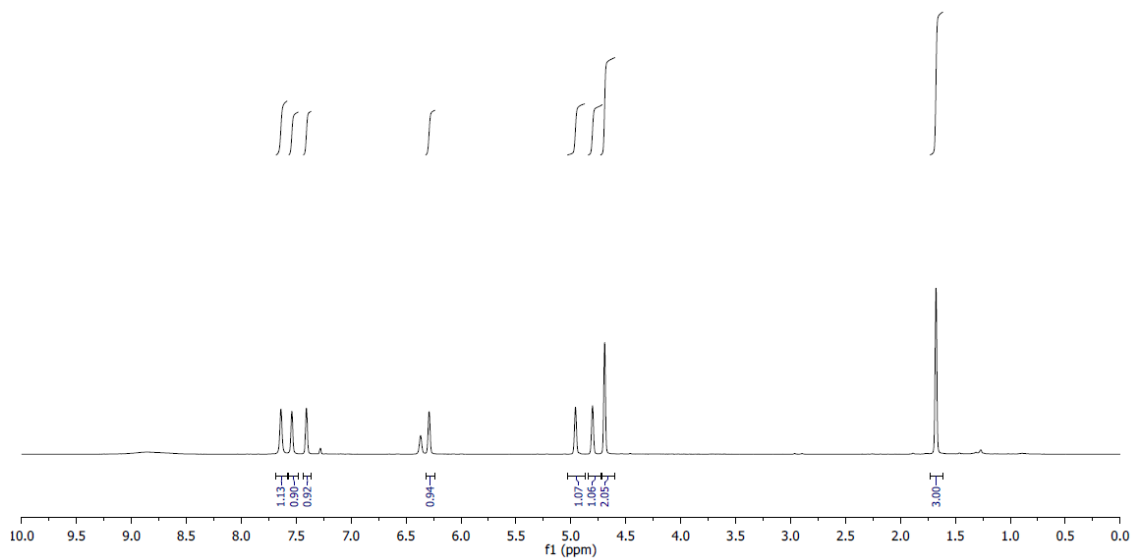
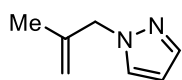
Espectros



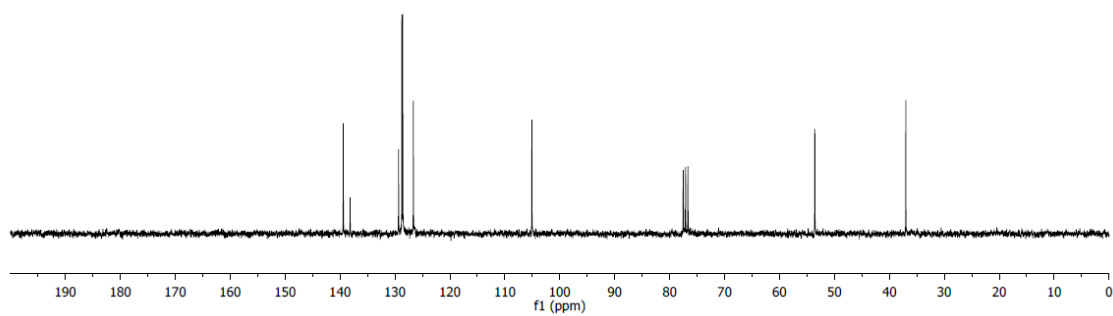
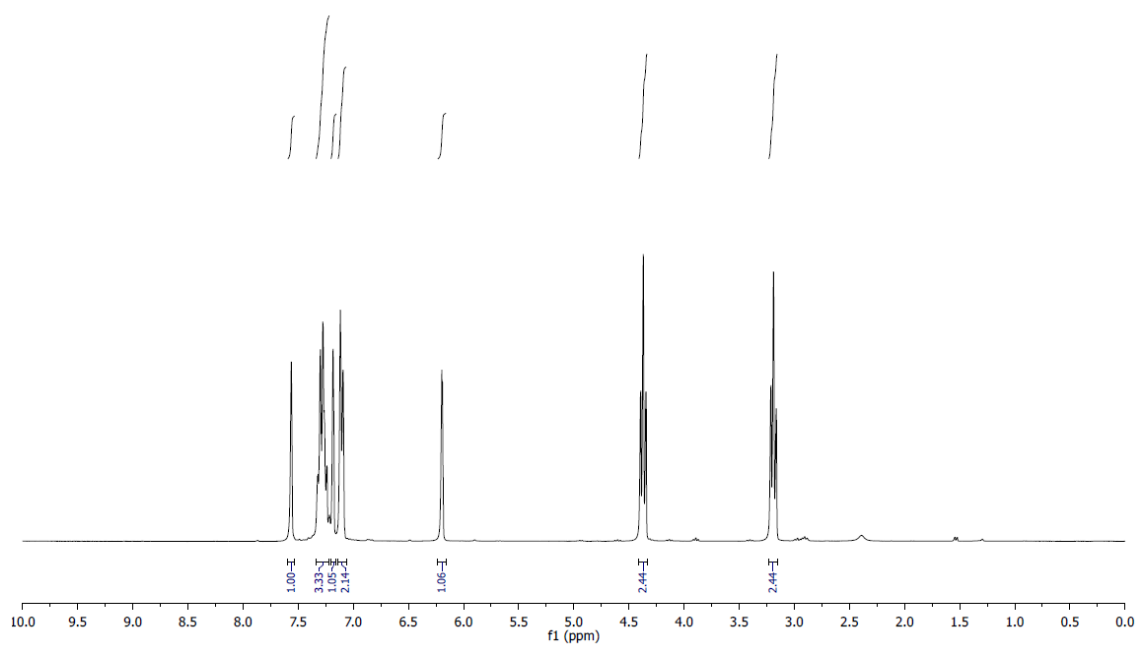
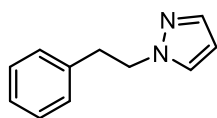
Espectros



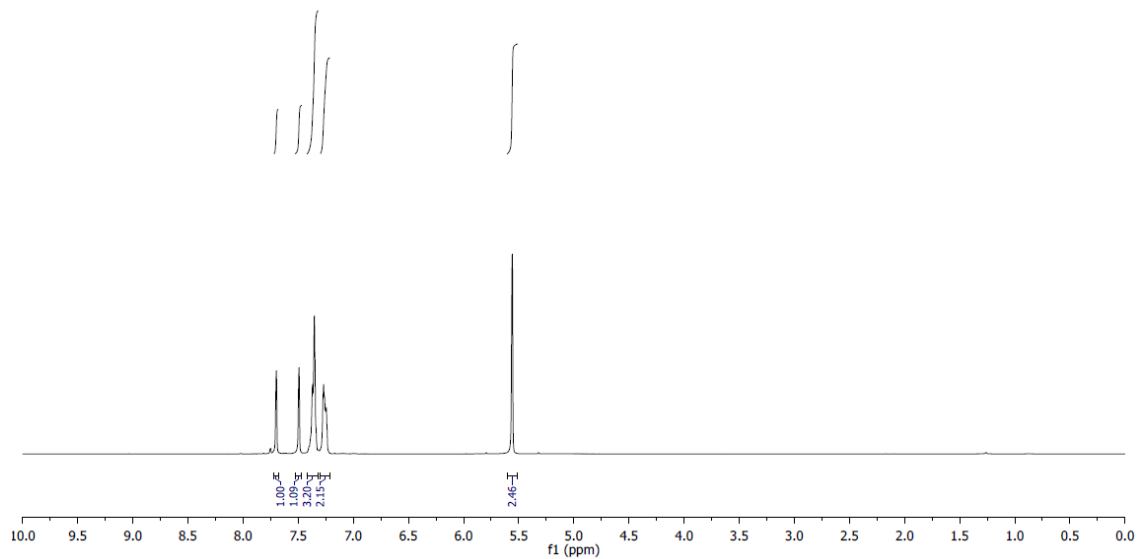
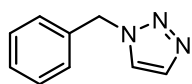
Espectros



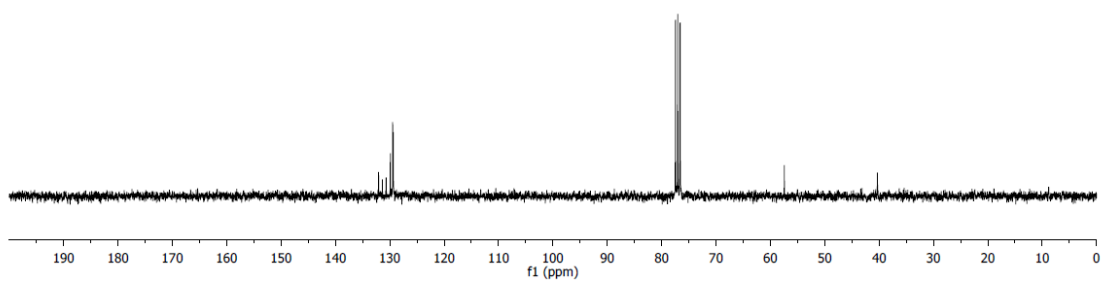
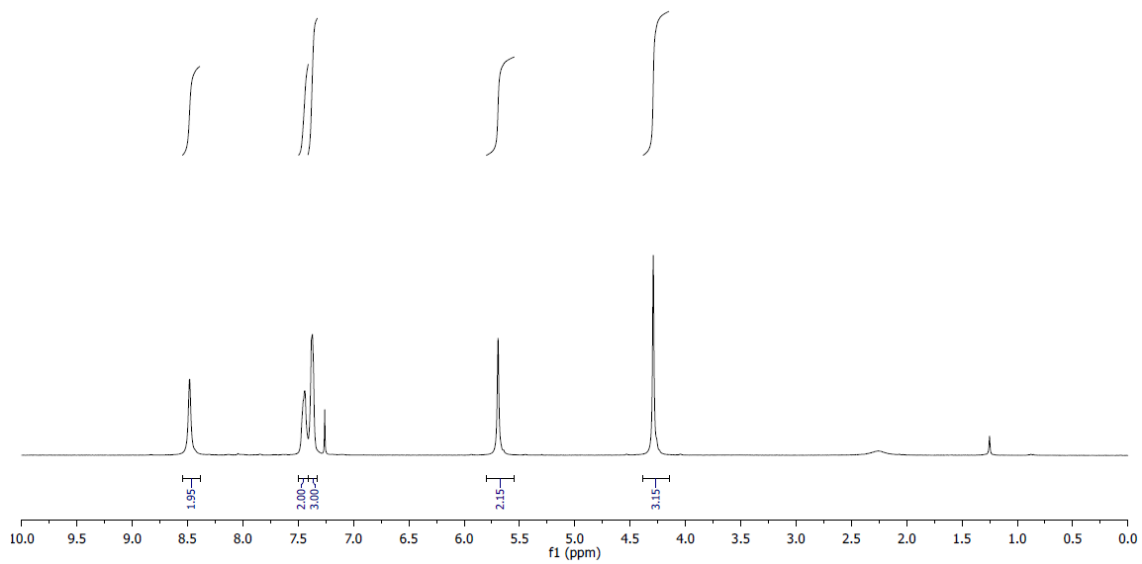
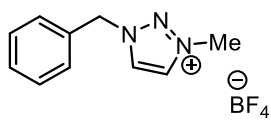
Espectros



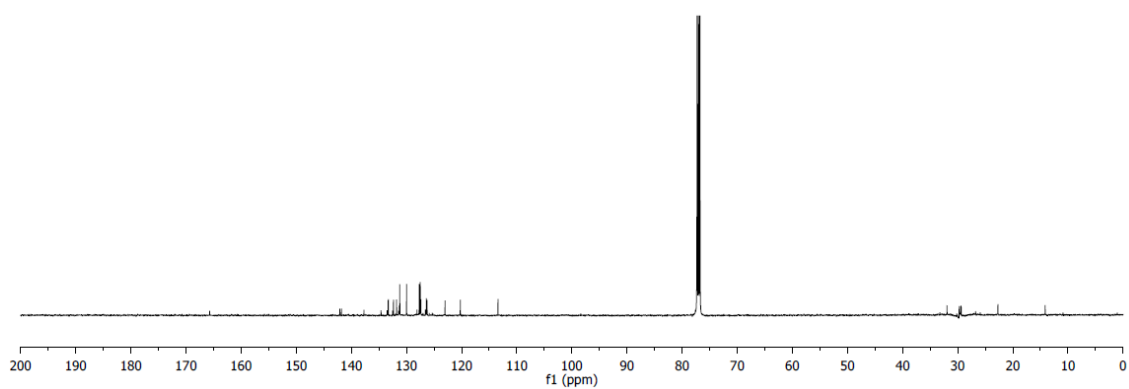
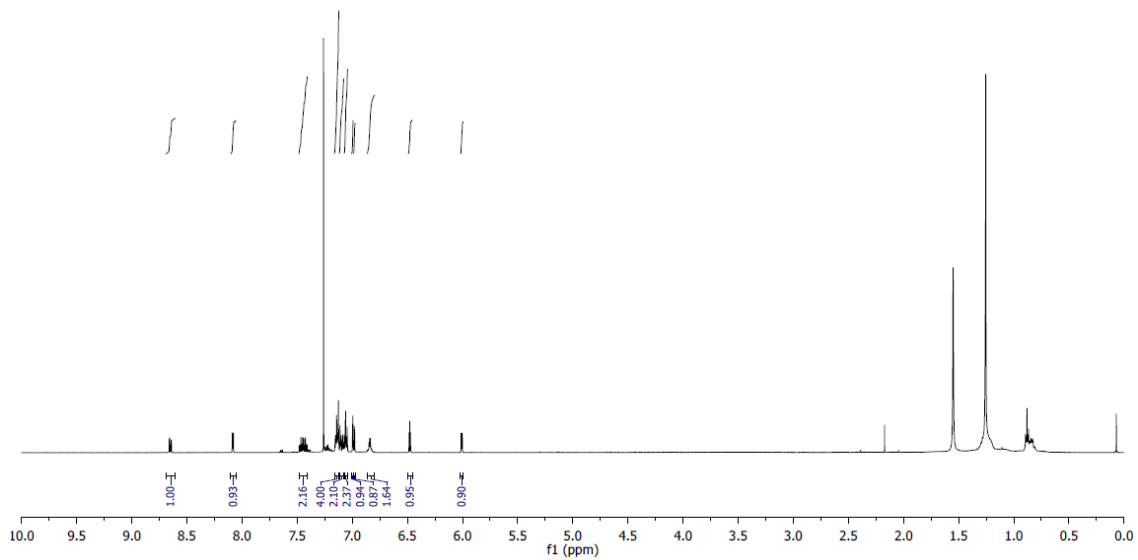
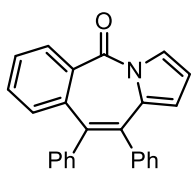
Espectros



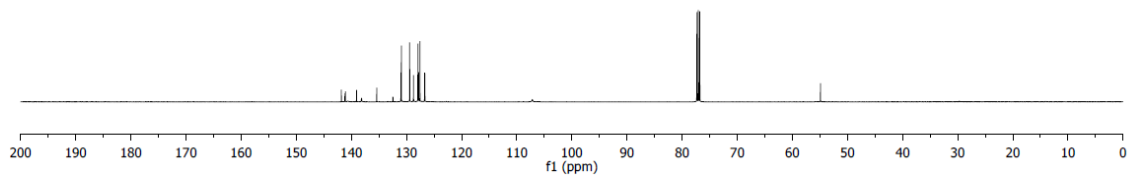
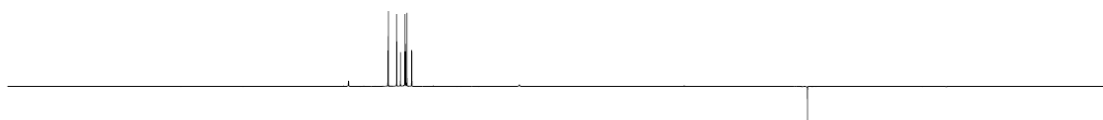
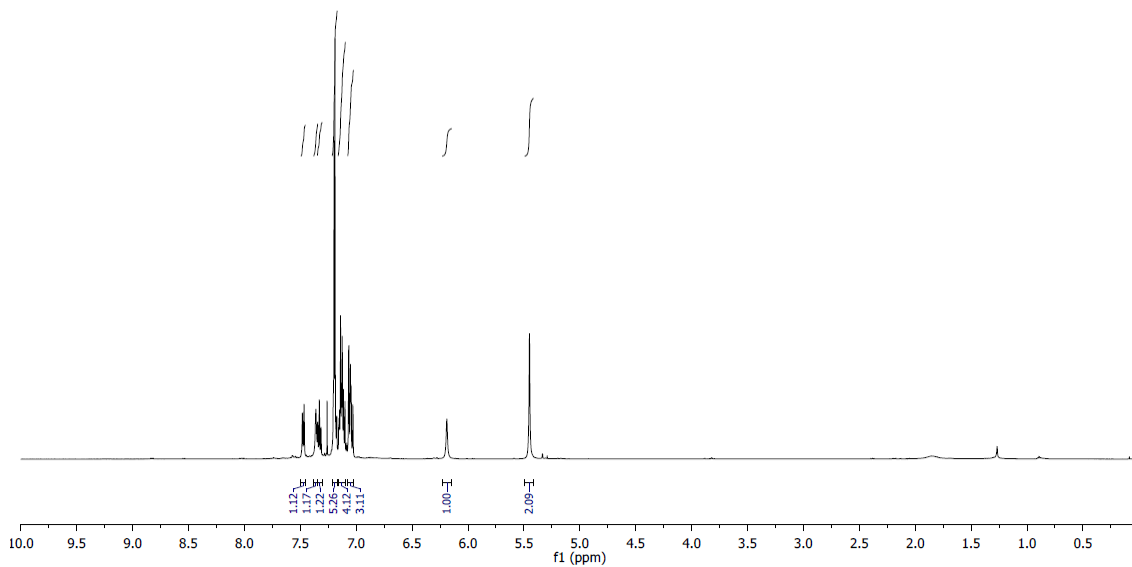
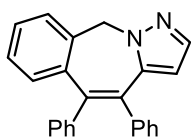
Espectros



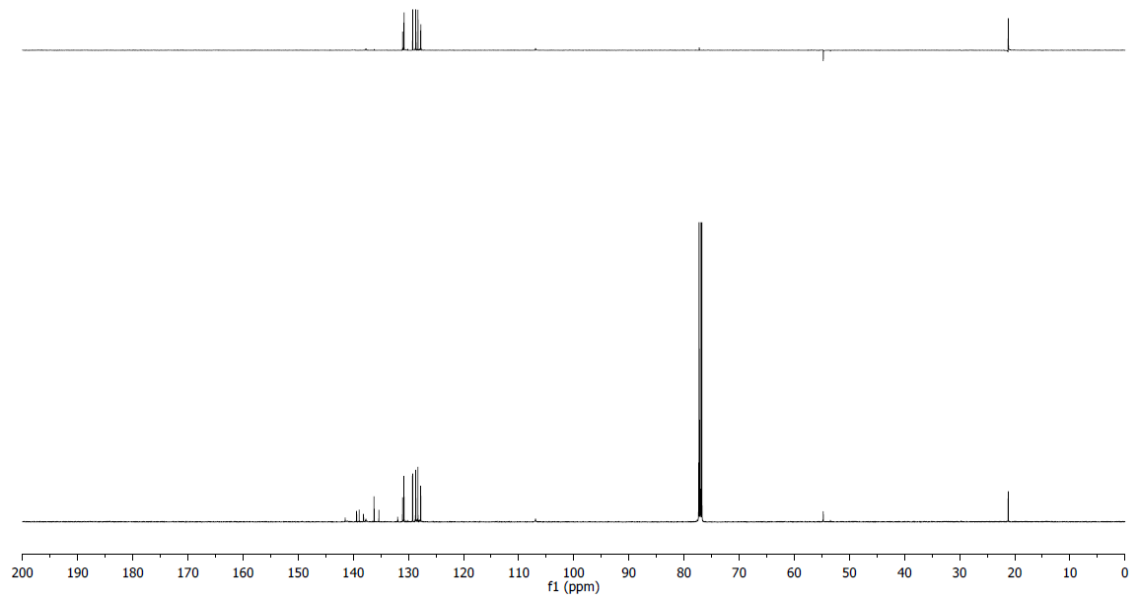
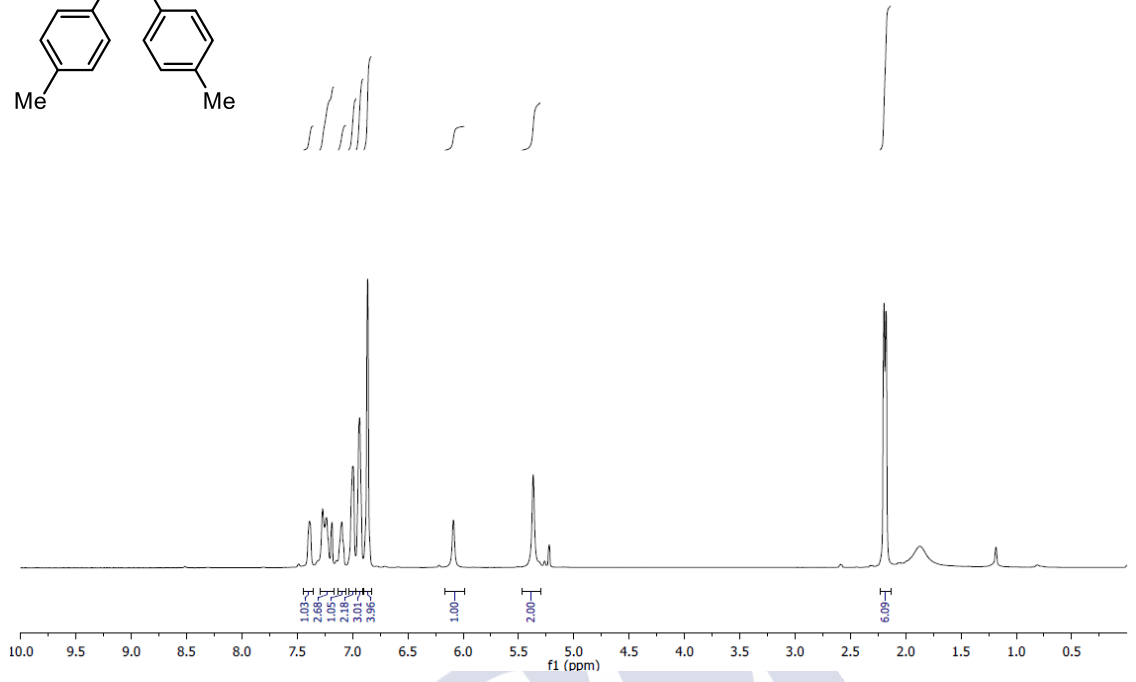
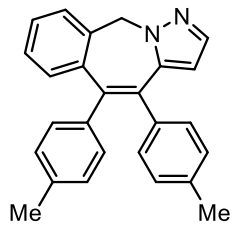
Espectros



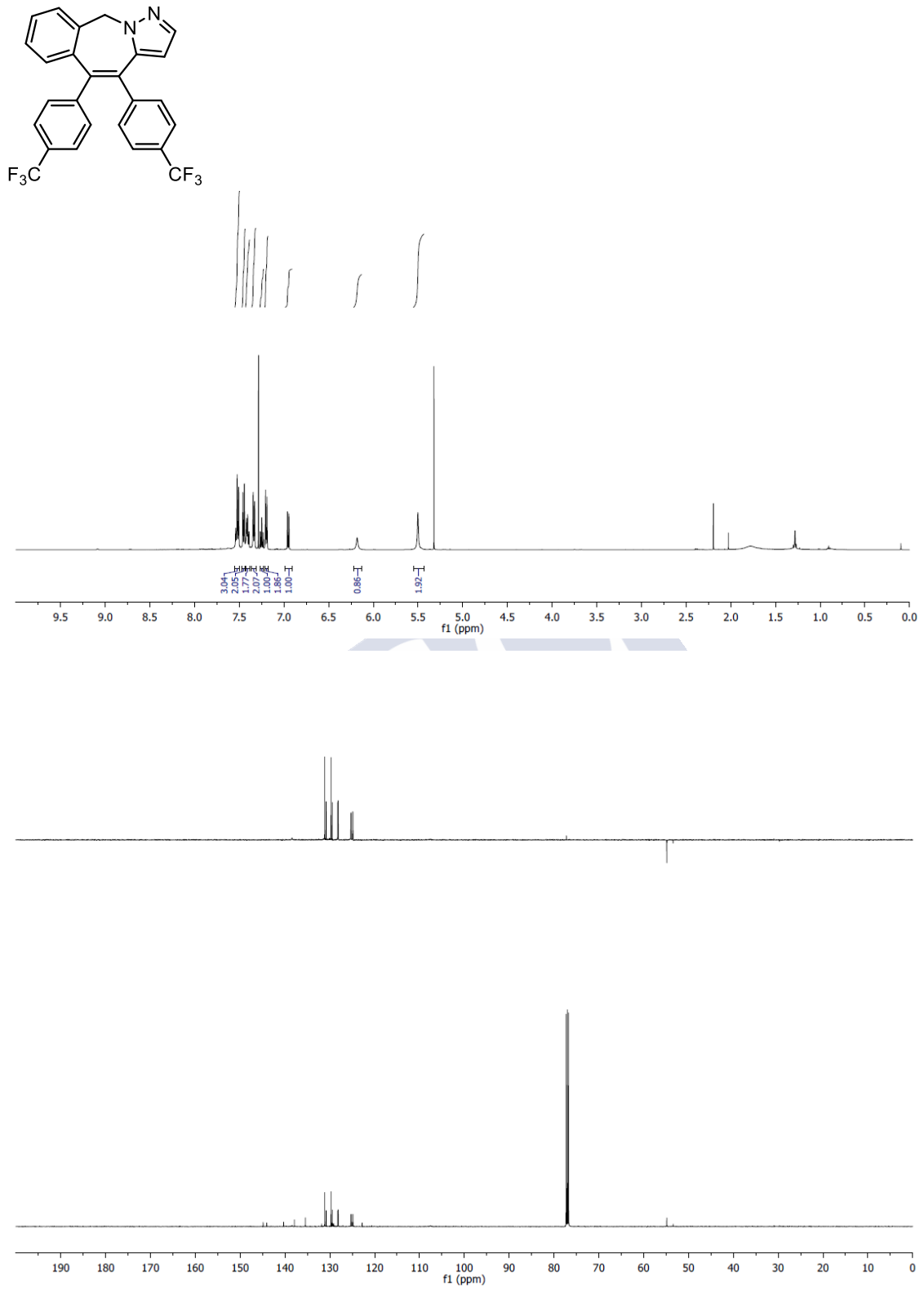
Espectros



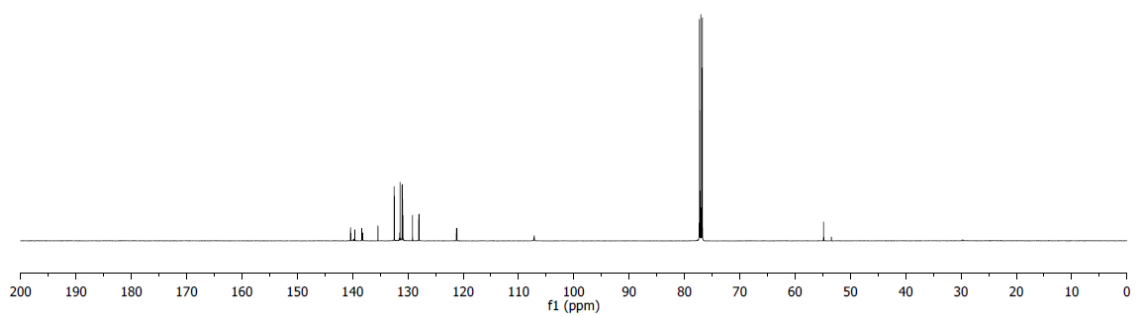
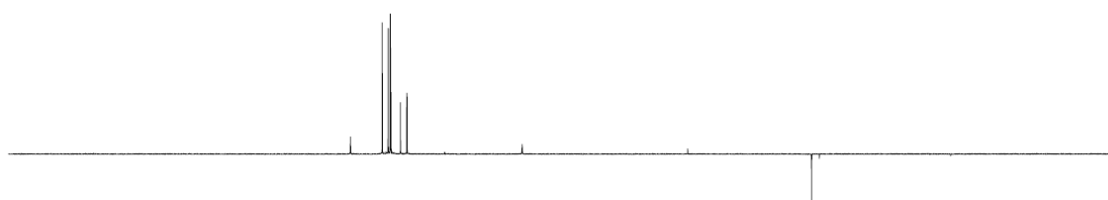
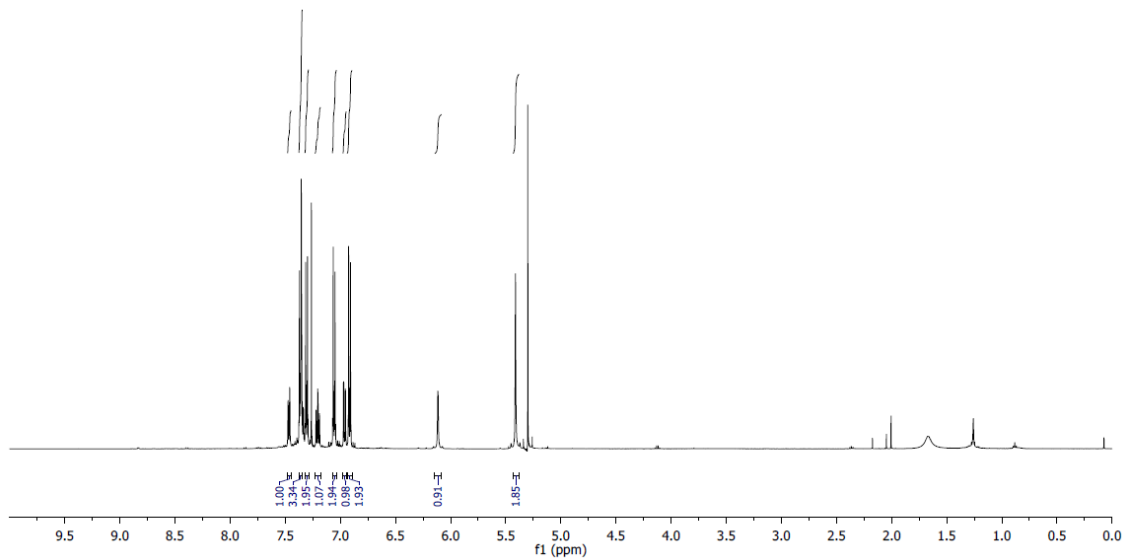
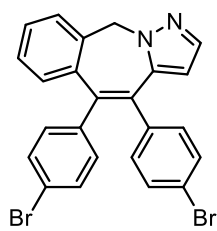
Espectros



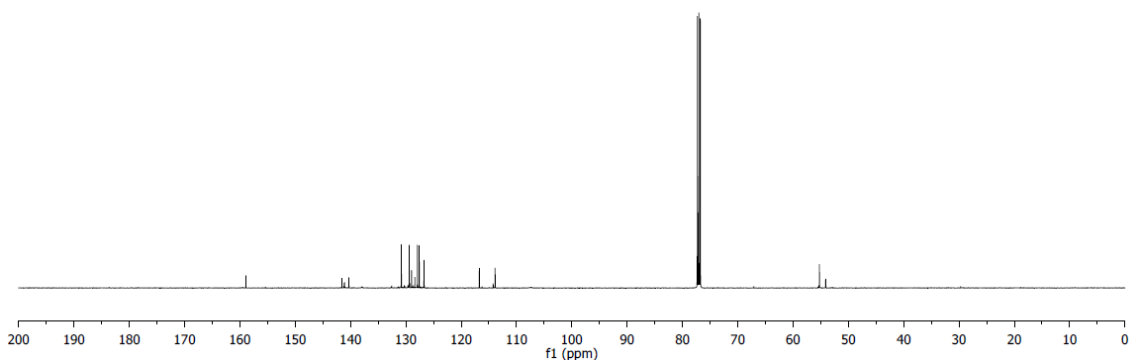
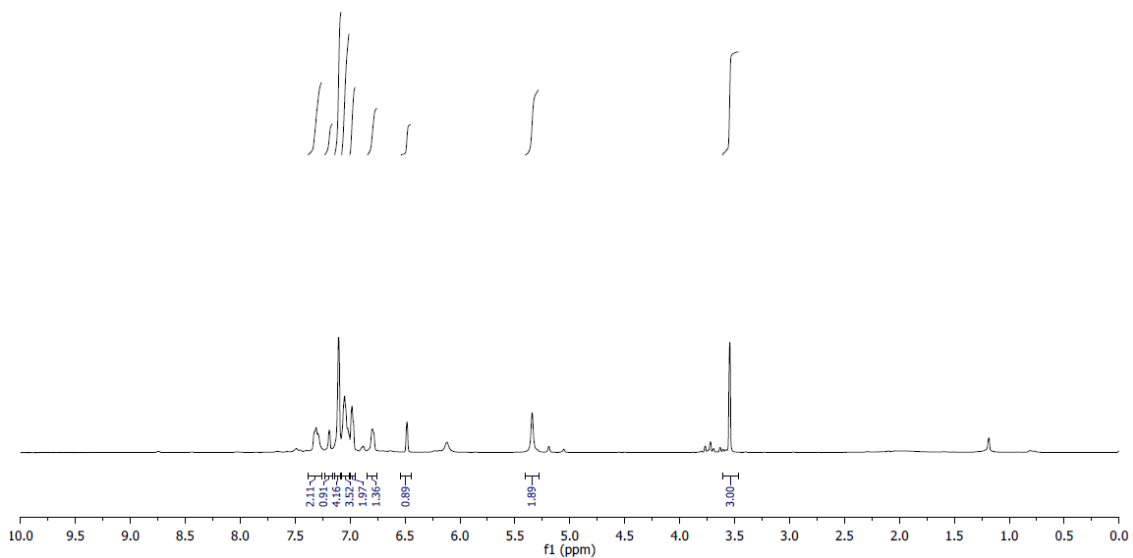
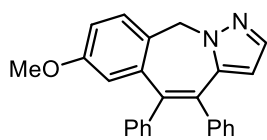
Espectros



Espectros



Espectros



Espectros

