



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

“Síntesis de Azetidinas altamente funcionalizadas mediante reacciones de cicloadición [2+2] tipo aza Paternò-Büchi fotocatalizadas por Cu(I)”

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO

PRESENTA

FRANCISCO ALONSO REZA GONZALEZ

ASESOR

DR. DAVID CORONA BECERRIL



Toluca de Lerdo, Estado de México. Enero
2023

Contenido

Agradecimientos	6
Contenido	7
Índice de figuras, tablas, y esquemas	8
Figuras	8
Tablas	10
Esquemas	11
Acrónimos	12
Resumen	14
Abstract	14
Antecedentes	15
Azetidinas	15
Propiedades Químicas y Físicas	15
Presencia en la Naturaleza, Importancia y Aplicaciones	17
Métodos de Síntesis	19
Complejos Fotosensibles de Cobre	31
Estructura y Propiedades Fotofísicas	32
Reacciones fotoquímicas de complejos de cobre (I)	36
Justificación	39
Hipótesis	40
Objetivos	40
General	40
Específicos	40
Análisis y discusión de Resultados	41
Conclusiones	44
Referencias	45
Anexos	52
Propuesta metodológica para la síntesis de azetidinas	52
Caracterización del compuesto de coordinación imina-cúmulo de cobre (I) por difracción de rayos X de monocristal	55

Índice de figuras, tablas, y esquemas

Figuras

FIGURA 1	15
PRIMEROS TRES MIEMBROS DE LA SERIE ANÁLOGA DE AMINAS CÍCLICAS.....	15
FIGURA 2	16
ÁNGULO DIEDRO EN ANILLO DE AZETIDINA.....	16
FIGURA 3	18
MOLÉCULAS PRESENTES EN LA NATURALEZA QUE CONTIENEN ANILLOS DE AZETIDINA.....	18
FIGURA 4	19
FORMA GENERAL DE LAS REACCIONES DE CICLACIÓN VÍA NUCLEOFÍLICA.....	19
FIGURA 5	20
EJEMPLOS DE REACCIONES DE CICLACIÓN VÍA SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA REPORTADAS EN LA LITERATURA.....	20
FIGURA 6	21
EJEMPLOS DE REACCIONES DE CICLACIÓN DONDE LA ESTRUCTURA DE LA CADENA ES GENERADA IN SITU.....	21
FIGURA 7	22
REACCIONES DE CICLACIÓN CON CATALIZADORES DE METALES DE TRANSICIÓN Y ORGÁNICOS.....	22
FIGURA 8	23
REACCIONES DE EXPANSIÓN DE AZIRIDINAS PARA LA FORMACIÓN DE AZETIDINAS.....	23
FIGURA 9	24
REACCIONES DE EXPANSIÓN DE OTROS CICLOS DE TRES MIEMBROS	24
FIGURA 10	25
REACCIONES DE ELIMINACIÓN DE INSATURACIONES EN HETEROCICLOS PARA LA OBTENCIÓN DE AZETIDINAS.....	25
FIGURA 11	26
REACCIONES DE CONTRACCIÓN DE ANILLOS PARA SÍNTESIS DE AZETIDINA.....	26
FIGURA 12	27

REACCIONES DE FOTOCICLOADICIONES [2+2] DE IMINAS RESTRINGIDAS EN UN CICLO	27
FIGURA 13	29
REACCIONES DE FOTOCICLOADICIÓN [2+2] CON IMINAS NO CÍCLICAS	29
FIGURA 14	30
SÍNTESIS FOTOQUÍMICA DE AZETIDINAS MEDIANTE COMPLEJOS FOTOSENSIBLES DE IRIDIO	30
FIGURA 15	34
ALGUNAS ESTRUCTURAS POSIBLES EN CÚMULOS DE COBRE (I).....	34
FIGURA 16	36
COMPLEJOS DE COBRE (I) CON LIGANTES DE FENANTROLINA SUSTITUIDOS.....	36
FIGURA 17	38
USO DE COBRE(I) EN PASOS CLAVE EN LA SÍNTESIS DE ALGUNOS PRODUCTOS NATURALES	38

Tablas

TABLA 1	15
DISTANCIAS Y ÁNGULOS DE ENLACE DE LA AZETIDINA.....	15
TABLA 2	17
PUNTOS DE FUSIÓN Y EBULLICIÓN DE ALGUNAS AZETIDINAS REPRESENTATIVAS.....	17
TABLA 3	33
ESTADOS DE OXIDACIÓN Y ESTEREOQUÍMICA DEL COBRE	33
TABLA 4	55
DATOS CRISTALOGRAFICOS Y REFINAMIENTO DE LA ESTRUCTURA.....	55
TABLA 5	56
ATOMIC COORDINATES ($\times 10^4$) AND EQUIVALENT ISOTROPIC DISPLACEMENT PARAMETERS ($\text{Å}^2 \times 10^3$) FOR MO_133CBD19_0M.	56
TABLA 6	57
BOND LENGTHS [Å] AND ANGLES [°] FOR MO_133CBD19_0M.....	57
TABLA 7	60
ANISOTROPIC DISPLACEMENT PARAMETERS ($\text{Å}^2 \times 10^3$) FOR MO_133CBD19_0M	60
TABLA 8	61
HYDROGEN COORDINATES ($\times 10^4$) AND ISOTROPIC DISPLACEMENT PARAMETERS ($\text{Å}^2 \times 10^3$).....	61
FOR MO_133CBD19_0M.	61
TABLA 9	63
TORSION ANGLES [°] FOR MO_133CBD19_0M.	63

Esquemas

ESQUEMA 1	35
COMPARACIÓN DE TRANSICIONES ELECTRÓNICAS POSIBLES EN COMPLEJOS METÁLICOS DE CONFIGURACIÓN ELECTRÓNICA d^{10} Y d^6	35
ESQUEMA 2	43
REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA Y SIMPLIFICADA DEL COMPORTAMIENTO FOTOQUÍMICO DE LAS IMINAS	43
ESQUEMA 3	52
ESTRATEGIA DE SÍNTESIS DE AZETIDINAS.....	52
ESQUEMA 4	53
PROPUESTA DE MECANISMO DE FORMACIÓN DE ANIÓN RADICAL.....	53
ESQUEMA 5	54
SÍNTESIS DE AZETIDINAS MEDIANTE UN MECANISMO DE TRANSFERENCIA DE ENERGÍA	54

Acrónimos

1H RMN	Resonancia magnética de hidrógeno
ACAC	Acetilacetato
ACE	Enzima Convertora de Angiotensina
AIBN	Azobisisobutironitrilo
AL	Ácido de Lewis
Bn	Bencilo
CC	Transición electrónica centrada en el cúmulo
CCF	Cromatografía en capa fina
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
dtbppy	4,4'-Di-tert-butil-2,2'-dipiridil
HOMO	Orbital molecular ocupado de mayor energía
IC	Conversión interna
i-Pr	Isopropil
ISC	Cruce entre sistemas
LC	Transición electrónica centrada en el ligante
LUMO	Orbital molecular desocupado de menor energía
MC	Transición electrónica centrada en el metal

MLCT	Tranferencia de carga Metal al Ligante
Ph	Fenilo
ppy	Fenilpiridil
SET	Tranferencia de un solo electrón
TBDMS	Di-tert-butilmetilsilil
Tf	Trifluorometansulfonil
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Trimetilsilil
Ts	Paratoluensulfonil
XLCT	Transferencia de carga metal al ligante

Resumen

Las reacciones de fotocicloaddición [2+2] son herramientas muy útiles para generar estructuras cíclicas en pocos pasos mediante la formación de dos o más enlaces carbono-carbono, incluso carbono-heteroátomo.

La excitación vía fotoquímica conlleva de forma intrínseca a la necesidad de que las moléculas absorban la luz de forma eficaz; también implica que los fenómenos de desactivación favorezcan la reacción de fotocicloaddición. El grupo funcional imina tiene la capacidad de absorber radiación electromagnética; sin embargo, debido a los fenómenos de relajación que presenta, principalmente atribuidos a la isomerización E/Z, la reactividad de este grupo se encuentra limitada.

Es deseable el desarrollo de metodologías de síntesis de azetidinas que permitan las reacciones de fotocicloaddición sin limitarse a restringir de forma cíclica el grupo imina, a fin de obtener azetidinas monocíclicas sustituidas.

Se ha observado que los complejos de cobre (I) catalizan las reacciones de fotocicloaddición [2+2] en alquenos no conjugados; en el presente trabajo se realiza la revisión del estado de arte de los métodos de obtención de las azetidinas a partir de las reacciones de fotocicloaddición empleando diferentes metodologías. Se ha hecho especial énfasis en el uso de fotocatalizadores de Cu (I).

Abstract

The [2+2] photocycloaddition reactions represent a useful strategy to build molecular cyclic systems within few steps through carbon-carbon and carbon-heteroatom bond formation.

Photochemical reactions and photochemical excitation of molecules imply the absorption of light by the molecular system. It is also needed that deactivation pathways allow the molecule to bring on the photoproduct (cycloadduct). Imine group can absorb electromagnetic radiation; however, its main deactivation pathway goes through an E/Z isomerization reaction, limiting its photoreactivity.

Development of synthetic strategies which enable the access to monocyclic and highly substituted azetidines is desirable.

It has been described in literature that copper (I) complexes catalyze [2+2] photo cycloaddition reactions between non-conjugated alkenes, this work review the state of the art about azetidine synthesis through photocycloaddition reactions under different methodologies, it has been specially emphasized the use of Cu (I) photocatalysts.

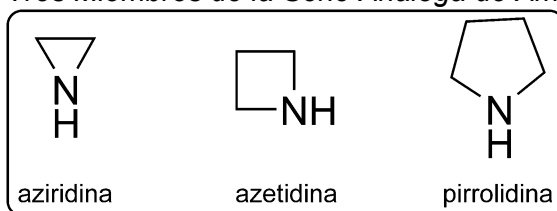
Antecedentes

Azetidinas

Las azetidinas son anillos de 4 miembros que pertenecen al grupo de las aminas, por lo que uno de los átomos que conforman el ciclo es nitrógeno (ver Figura 1). El alcano análogo que les corresponde en estructura es el ciclobutano. A pesar de tener un átomo de diferencia en el tamaño del ciclo comparadas con las aziridinas y con las pirrolidinas, las azetidinas presentan propiedades químicas y físicas distintas confiriéndoles de una reactividad y comportamiento químico únicos.

Figura 1

Primeros Tres Miembros de la Serie Análoga de Aminas Cíclicas



Fuente: adaptado de G. S. Singh (2020, p. 2).

Propiedades Químicas y Físicas

Las azetidinas han sido estudiadas por difracción de rayos X y por difracción de electrones a fin de obtener información sobre su conformación en el espacio, distancias y ángulos de enlace (ver Tabla 1), así como algunos parámetros energéticos. “El análisis estructural mostró que el anillo de la azetidina no es plano y los enlaces parecen ser 0.01 – 0.02 Å más largos que aquellos en las moléculas no cíclicas relacionadas, indicando tensión en el anillo” (Dorofeeva et al., 1973). La molécula de azetidina presenta un ángulo diedro entre los enlaces CCC y CNC de aproximadamente 37° (ver Figura 2) y una energía de inversión del ciclo de 5.27 kJmol⁻¹ (Lwowski, 1984). Valores similares a los del ciclobutano de 35° y 6.02 kJmol⁻¹ (Stone como se citó en Dorofeeva et al., 1973).

Tabla 1

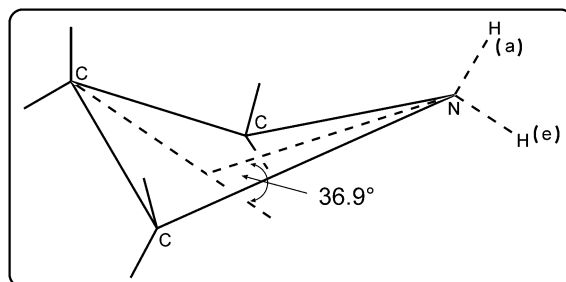
Distancias y Ángulos de Enlace de la Azetidina

Distancias de enlace / Å		Ángulos de enlace / grados	
N-C	1.48	CNC	92
C-C	1.55	CCC	87
C-H	1.11	CCN	86
N-H	1.02	HCH	110

Fuente: adaptado de Girija S. Singh (2020, p. 3).

Figura 2

Ángulo Diedro en Anillo de Azetidina



Fuente: tomado de Dorofeeva et al. (1973).

Las propiedades químicas que presentan las azetidinas son diversas, algunas de ellas muy similares a las de aziridinas y otras parecidas a las de pirrolidinas. Por ejemplo el hecho de que, a pesar de no ser moléculas planas como las aziridinas, la inversión del anillo provocada por los sustituyentes y la inversión propia del átomo de nitrógeno (fenómeno muy característico de estos heterociclos) aumentan el número de conformeros de diferentes energías que pueden existir (Lwowski, 1984).

Sin embargo, la sustitución en el anillo no solo aumenta el número de conformeros, también le confiere cierta estereoquímica (hasta tres centros asimétricos) de la cual dependen algunas propiedades que de acuerdo con Juaristi et al. (1983) “son propiedades *físicas* como el volumen molar, la acidez, la basicidad, el momento dipolar; propiedades *espectroscópicas* como absorciones en el ultravioleta, infrarrojo, en resonancia magnética nuclear, (...) y otras propiedades *termodinámicas*”(p. 12). Algunas de estas propiedades energéticas las resume G. S. Singh (2020) de la siguiente manera:

La energía de tensión anular de la azetidina ha sido determinada experimentalmente en 25.2 kcalmol⁻¹. Esta energía es muy cercana a la energía de tensión anular de la aziridina que es de 26.7 kcalmol⁻¹. En contraste, la energía de tensión anular de su homólogo superior es de 5.8 kcalmol⁻¹. Sin embargo, el pKa de del ion azetidinio (11.29) es más cercano al del ion pirrolidinio (11.31) que al del aziridinio (7.98). En términos de basicidad, se puede comportar como una amina secundaria (p. 3).

A pesar de poseer algunas similitudes con las aziridinas, las azetidinas son mucho más estables a la apertura del ciclo ya que se requieren condiciones más vigorosas para hacerlas reaccionar e incluso pueden someterse a separaciones por cromatografía (Paquette, 2014; Singh et al., 2008).

Davies y Storr (1984) señalan que “el anillo es térmicamente estable y no es reactivo ante agentes reductores. (...) El hecho de que muchas azetidinas son preparadas bajo condiciones básicas indica que la tensión anular no las vuelve especialmente lábiles” (p. 239).

Respecto a sus propiedades físicas, la azetidina “es un líquido incoloro con punto de ebullición de 62.5 °C/747 mmHg y es completamente miscible en agua” (Davies y Storr, 1984, p. 238). También se han reportado los datos de algunas azetidinas sustituidas (ver Tabla 2).

Tabla 2

Puntos de Fusión y Ebullición de Algunas Azetidinas Representativas

Azetidina	p. eb. / °C/Torr	p. f. / °C	Azetidina	p. eb. / °C/Torr	p. f. / °C
1-metil	40/735	-	1-bencil	78/5.5	-
2-metil	74/755	-	1- <i>p</i> -nitrofenil	-	119
3,3-dimetil	90-92	-	1- <i>t</i> -butil-2-ácido carboxílico	-	173-175
2,4,4-trimetil	86-88	-	1- <i>t</i> -butil-3-hidroxi	-	45-46
1,2,4,4-tetrametil	93-97	-	3,3-difenil	-	95-96
1-fenil	70/1	-			

Fuente: adaptado de Davies y Storr (1984).

Presencia en la Naturaleza, Importancia y Aplicaciones

Los heterociclos que contienen átomos de nitrógeno tienen gran aplicación dentro de áreas como medicina y agroquímica debido a la actividad biológica que presentan. Respecto de heterociclos de cuatro miembros, Brandi et al. (2008) señalan que:

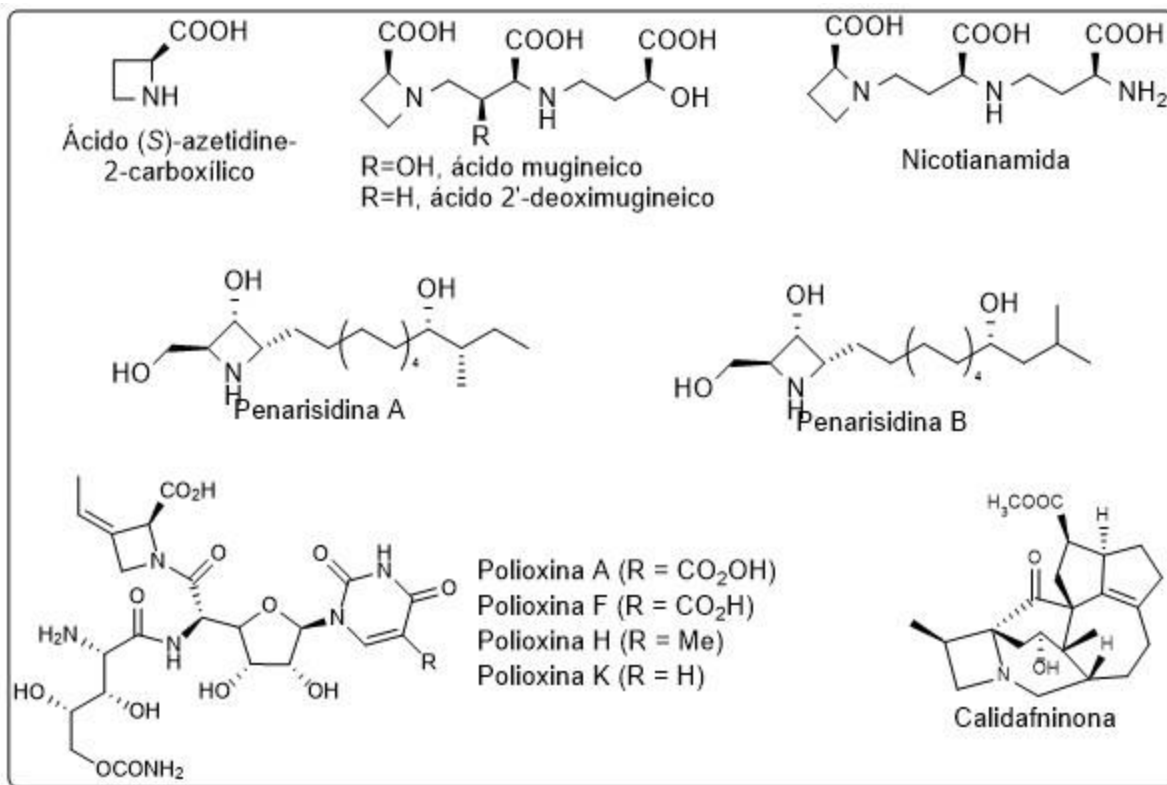
El mayor interés fue obviamente enfocado en las azetidín-2-onas (β -lactamas) por su rol clave en la actividad antibacterial. El poco interés en general en las azetidinas se debe probablemente a la naturaleza tensionada y la dificultad para formar el anillo de cuatro miembros. No obstante, una visión general en la literatura muestra que los derivados de estos anillos heterocíclicos poseen aplicaciones en química medicinal como herramientas farmacológicas, en peptidomimética como aminoácidos no naturales, y en numerosos productos naturales (p. 1).

De hecho, el primer metabolito encontrado que contuvo un anillo de azetidina es el ácido azetidín-2-carboxílico y fue aislado en 1955 de la especie *Convallaria majalis* (Lily del valle) y también se encuentra ampliamente distribuido en la especie *Liliaceae* (Leete, 1964). Pero no es el único compuesto que se encuentra en la naturaleza. Girija S. Singh (2020) reporta compuestos como

el ácido mugineico y el 2'-deoximugineico, nicotianamina, penarisidina A y B, calidafninona así como diversos derivados de la familia de las polioxinas. (ver Figura 3).

Figura 3

Moléculas Presentes en la Naturaleza Que Contienen Anillos de Azetidina



Fuente: adaptado de Di et al. (2007); Girija S. Singh (2020).

Respecto de la actividad biológica se han usado azetidinas como factores para promover el crecimiento de algunas bacterias; se encuentran como sustituyentes en derivados de carbapenem con actividad antibiótica, en dezinamidas con actividad antiepiléptica y en azelnidipinas con actividad antihipertensiva; se han observado azetidinas con propiedades inhibitorias contra la trombina, la proteína kinasa C, la enzima convertora de angiotensina (ACE); actividad antiviral contra el citomegalovirus humano y contra el virus de la malaria. (Singh, 2020, p. 5; Singh et al., 2008, p. 35).

Recientemente se han usado principios activos que contienen azetidinas para el tratamiento de melanoma metastásico (cobimetinib) y esclerosis múltiple (siponimod) (Ascierto et al., 2016; Hameed et al., 2017, p. 2). También han llamado la atención algunos compuestos con actividad antibiótica, como las licosamidas de azetidina, y antifúngica, como las polioxinas. (Isono et al., 2002; O'Dowd et al., 2008).

Dentro del desarrollo de fármacos el uso de azetidinas ha favorecido en algunos casos mayor estabilidad metabólica; este fenómeno se explica por el hecho de que los ciclos de cuatro miembros como la azetidina son menos lipofílicos que sus análogos más grandes (St. Jean y Fotsch, 2012, p. 1).

Métodos de Síntesis

Debido a que el anillo de azetidina posee carbonos potencialmente asimétricos, presenta tensión anular y puede adoptar diversas conformaciones, la síntesis de estos anillos suelen ser elaborados protocolos para obtener anillos altamente sustituidos. “Estas pueden ser clasificadas de forma sencilla como reacciones de ciclación, transformación de otros anillos heterocíclicos y reacciones de cicloadición” (Singh, 2020, p. 6).

Reacciones de Ciclación. Se considera la estrategia más importante para obtener azetidinas sustituidas y se realiza vía sustitución nucleofílica intramolecular (Becker et al., 2019, p. 1).

En términos generales consiste en la síntesis de un intermediario cuyo sustituyente en la posición uno sea el átomo de nitrógeno (N) y en la posición tres un grupo saliente (LG, por sus siglas en inglés) (ver Figura 4). Posteriormente se lleva a cabo la ciclación que da por terminada la formación del anillo de azetidina.

Figura 4

Forma General de Las Reacciones de Ciclación Vía Nucleofílica



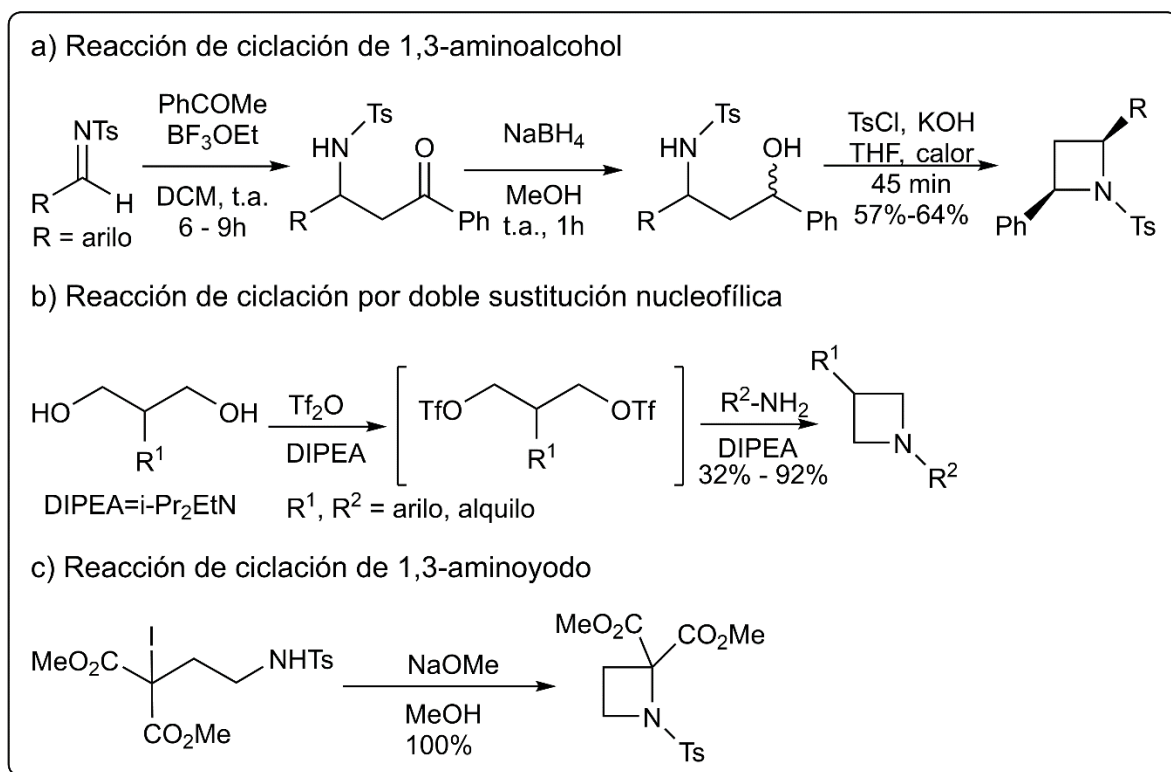
Fuente: inspirado en Becker et al. (2019, p. 1).

Las cadenas construidas comúnmente poseen grupos salientes del tipo alcoholes donde la metodología usual es transformarlos en éteres de sulfonato (ver Figura 5a) (Das et al., 2009). En caso de que la molécula tenga dos grupos alcohol, es posible transformar ambos en éteres de sulfonato para posteriormente hacerlos reaccionar con una amina primaria (ver Figura 5b) (Hillier y Chen, 2006).

También se ha descrito el uso de 1,3-aminohalogenuros de alquilo, los más comunes suelen ser cloro o bromo, sin embargo, llama la atención la síntesis reportada por Shono et al. (1988) con 1,3-aminoyoduros pues tiene la ventaja de ser cuantitativa (ver Figura 5c).

Figura 5

Ejemplos de Reacciones de Ciclación Vía Sustitución Nucleofílica Reportadas en la Literatura



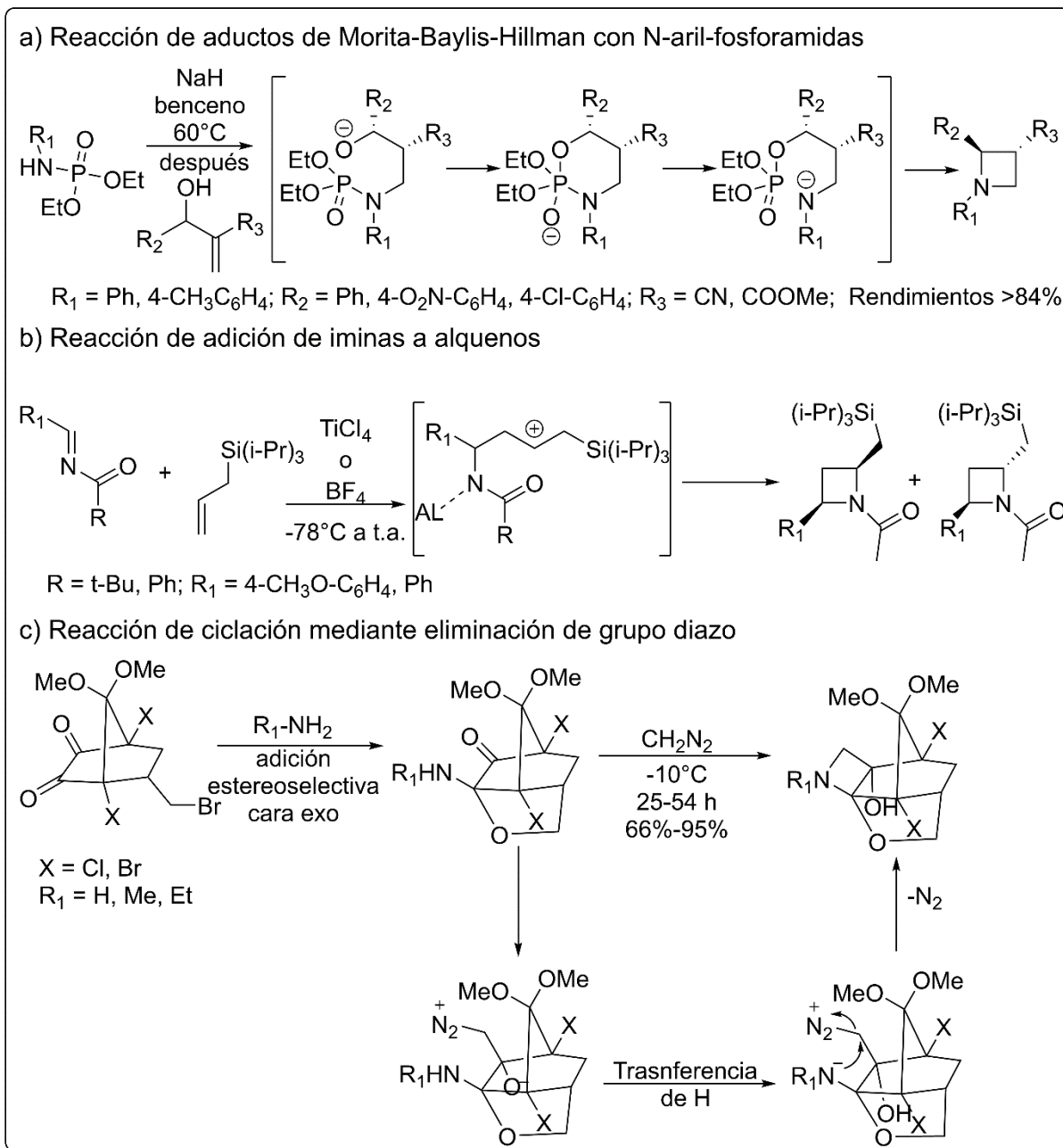
Nota: el rendimiento presentado en la última reacción de a) es el total

Fuente: adaptado de Brandi et al. (2008, p. 3990); Girija S. Singh (2020, p. 6).

Ejemplos de cadenas cuya configuración se genera *in situ* para favorecer la ciclación son aquellas donde los precursores son aductos de Morita-Baylis-Hillman y se hacen reaccionar con *N*-aril fosforamidas para generar anillos de azetidina (ver Figura 6a) (Yadav et al., 2008). Las adiciones a dobles enlaces carbono-carbono también pueden derivar en la configuración adecuada para llevar a cabo la ciclación (ver Figura 6b). También se ha reportado la adición de diazometano a α -aminocarbonilos como estrategia para generar el anillo de azetidina (ver Figura 6c) (Rao, 2018).

Figura 6

Ejemplos de Reacciones de Ciclación Donde la Estructura de la Cadena es Generada in Situ

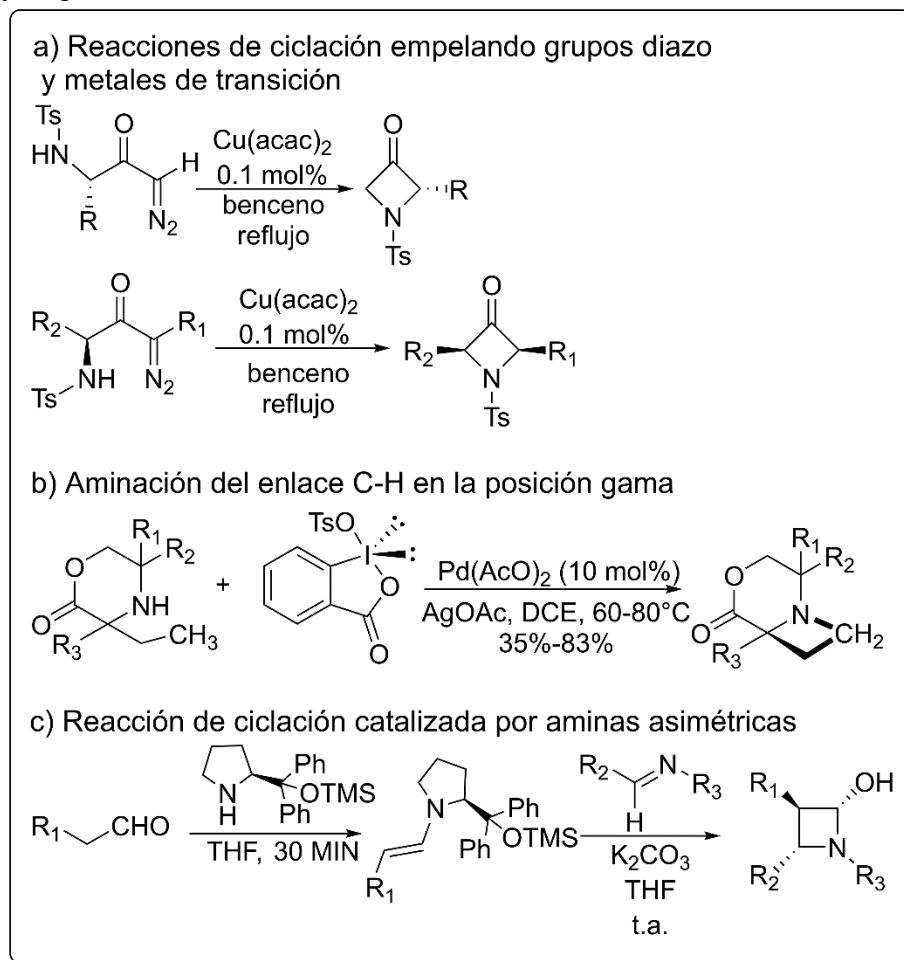


Fuente: adaptado de Brandi et al. (2008, p. 3994); Rao (2018); Yadav et al. (2008).

Los metales de transición también han servido como auxiliares en las reacciones de ciclación. De las metodologías desarrolladas destacan por su versatilidad aquellas que emplean compuestos diazo para generar especies carbenoides con catalizadores de cobre (ver Figura 7a) (Burtoloso y Correia, 2005; Wang et al., 1999) y aquellas que hacen uso de reacciones de aminación C-H con catalizadores de paladio para generar azetidinas enantiopuras (ver Figura 7b) (Nappi et al., 2018).

Figura 7

Reacciones de Ciclación con Catalizadores de Metales de Transición y Orgánicos



Fuente: adaptado de Burtoloso y Correia (2005); Nappi et al. (2018); Rai y Yadav (2013); Wang et al. (1999).

En el campo de la organocatálisis se ha reportado el uso de aminas cíclicas asimétricas que catalizan la adición de alquenos a iminas en una reacción que se lleva a cabo a través de la formación de enaminas para activar el doble enlace carbono-carbono (ver Figura 7c); reacciones

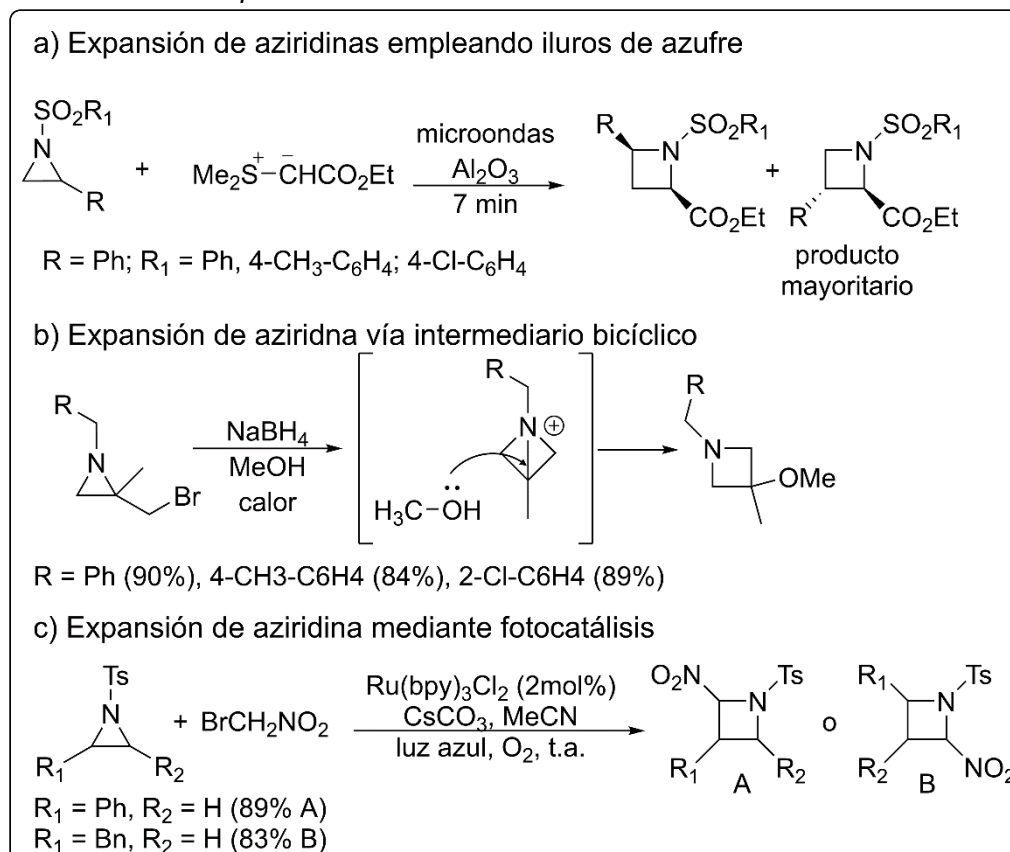
de este tipo podrían ser catalogadas como tipo cicloadiciones [2+2], sin embargo, al no seguir un mecanismo concertado es una reacción de adición-ciclación (Rai y Yadav, 2013).

Transformación de Otros Anillos. Se dan empleando reacciones de expansión y contracción de ciclos y heterociclos (aziridinas, oxiranos, pirrolidinonas, triazoles, triazinas) así como reacciones de reducción de azetinas y de 2- o 3-azetidionas.

La expansión de aziridinas se lleva a cabo empleando iluros de azufre capaces de abrir el heterocíclico de tres miembros y llevar a cabo la correspondiente ciclación, liberando dimetil sulfuro en el proceso (ver Figura 8a) (Malik et al., 2010). También se ha descrito el uso de 2-bromometil-aziridinas que en presencia de borohidruro de sodio genera un intermediario bicíclico capaz de experimentar adición nucleofílica para formar la azetidina correspondiente (ver Figura 8b) (Stanković et al., 2011). Mediante fotocatalisis con luz azul y en presencia de una sal de rutenio y nitrobromometano se da la expansión de aziridinas resultando en las 2-nitroazetidinas con buena regio y diastereoselectividad en condiciones suaves (ver Figura 8c).

Figura 8

Reacciones de Expansión de Aziridinas Para la Formación de Azetidinas

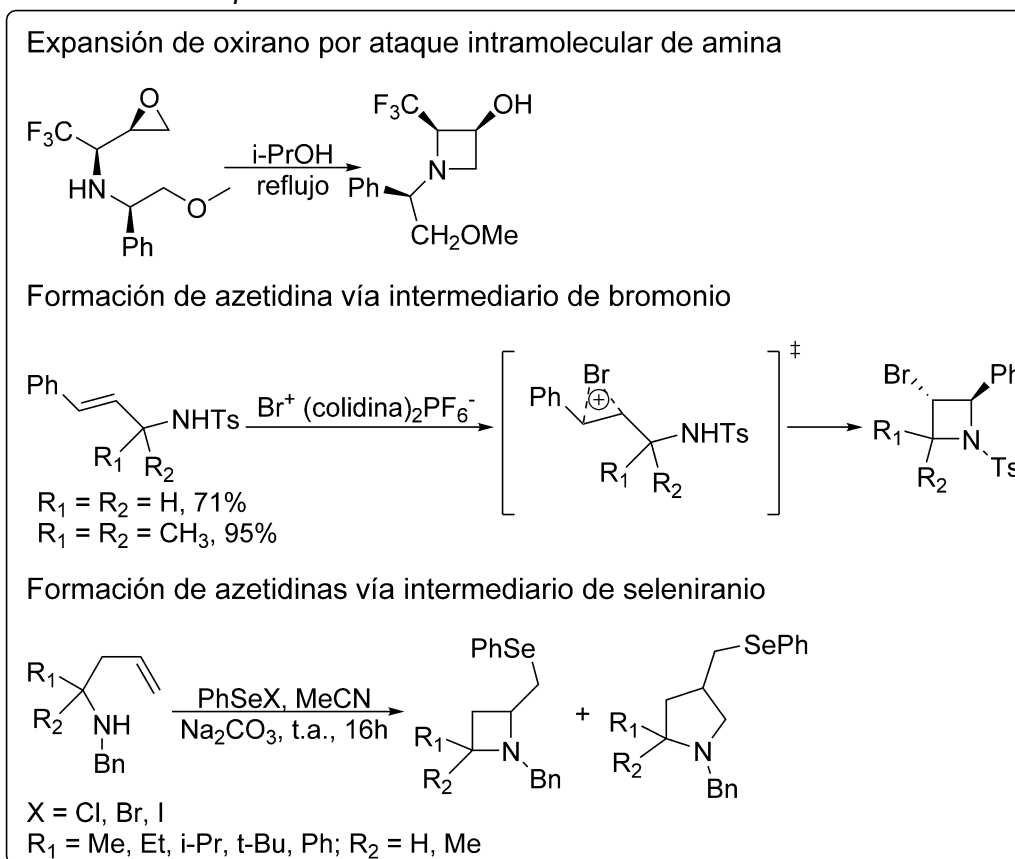


Fuente: adaptado de Malik et al. (2010); Stanković et al. (2011); Kapoor et al. (2017).

La expansión de otros ciclos de tres miembros también se ha reportado. Entre ellos se encuentra la ciclación de los N-alkil-aminometil-oxiranos en la síntesis de azetidín-2-oles. La generación *in situ* de intermediarios cíclicos de tres miembros de bromonio, iodonio y selenirano vía formación de carbocationes resulta en un anillo de azetidina cuando el átomo de nitrógeno se adiciona intramolecularmente a uno de los dos carbonos deficientes de densidad electrónica (ver Figura 9) (Brandi et al., 2008, p. 3992).

Figura 9

Reacciones de expansión de otros ciclos de tres miembros



Fuente: adaptado de Brandi et al. (2008).

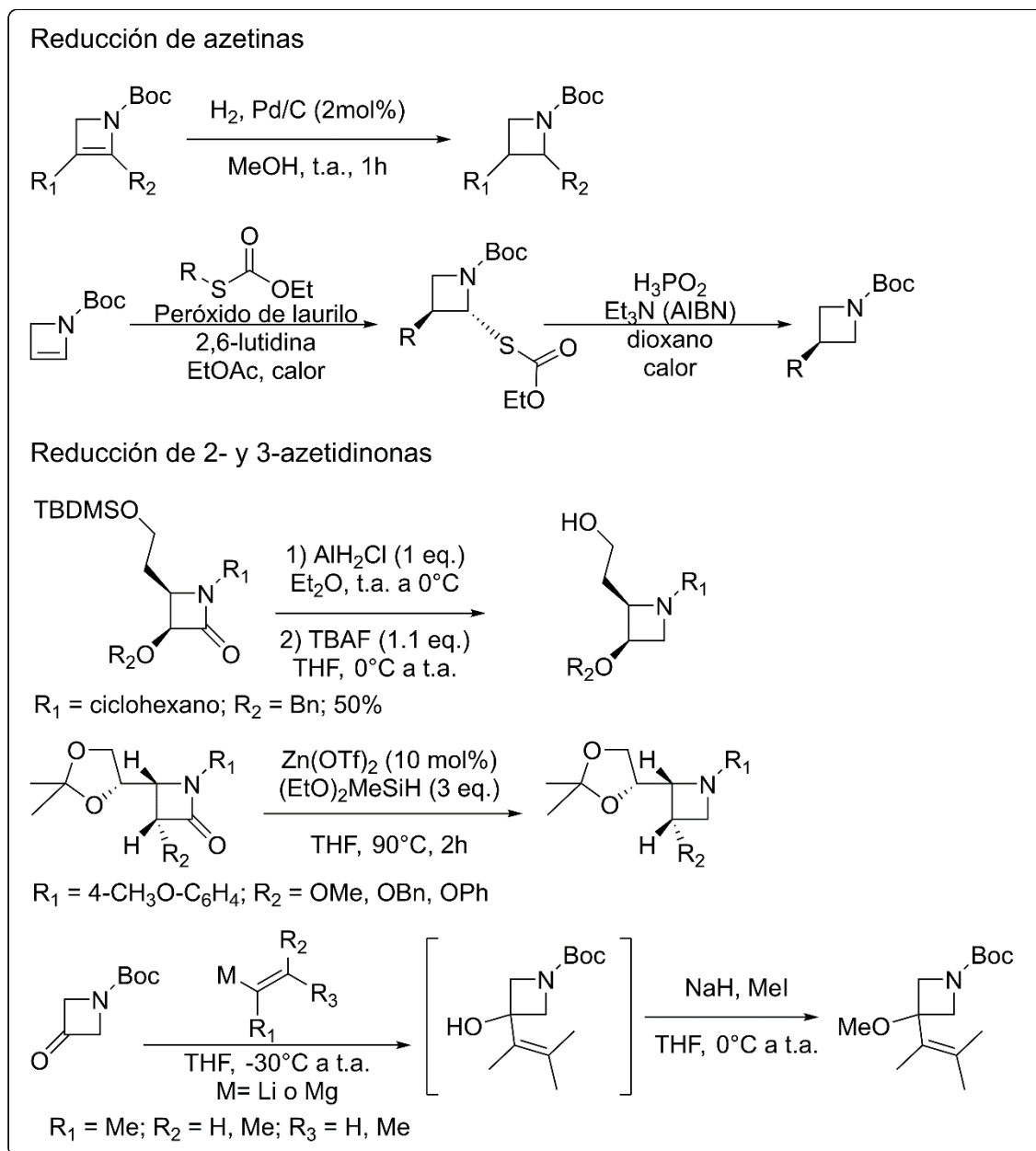
Por otra parte, los agentes reductores más empleados en la síntesis de azetidinas a partir de azetinas suelen ser la hidrogenación catalítica con paladio, hidruros de boro y sodio, e incluso la adición radicalaria de xantatos (ver Figura 10) (Singh, 2020, p. 33).

Para la reducción de 2- y 3-azetidionas se emplean hidruros de aluminio (cloroalanos) o DIBAL-H por ser considerados los más convenientes. También han encontrado aplicación algunos hidruros de boro y sodio e incluso los hidruros de silicio generados *in situ* en presencia de un catalizador de metálico, como zinc o rodio (ver Figura 10) (Singh, 2020, p. 37).

La adición de reactivos organometálicos al grupo carbonilo para formar un enlace carbono-carbono también ha encontrado aplicación haciendo uso de aleaciones de cobre/zinc o de reactivos organometálicos de litio y magnesio (ver Figura 10) (Singh, 2020, p. 41).

Figura 10

Reacciones de Eliminación de Insaturaciones en Heterociclos Para la Obtención de Azetidinas

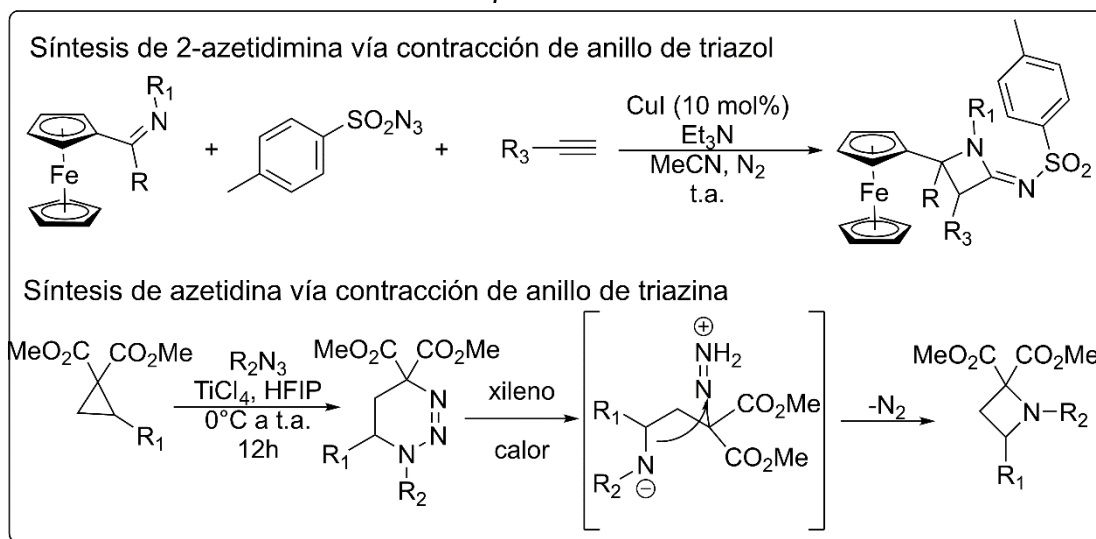


Fuente: adaptado de G. S. Singh (2020).

Cuando los heterociclos poseen el grupo funcional triazo, como los triazoles y las triazinas, se ha reportado la evolución de nitrógeno gaseoso como una etapa en la formación de azetidinas. Para el triazol, la transformación se da vía cetimina que reacciona con una imina para dar la 2-imin-azetidina correspondiente. Respecto a las triazinas, la transformación ocurre por la descomposición térmica del grupo triazo en un anion amiduro y un cation de diazonio, donde la etapa final de la reacción corresponde a la ciclación de la molécula con la eliminación de nitrógeno gaseoso (ver Figura 11) ((Singh, 2020, p. 28,42).

Figura 11

Reacciones de contracción de anillos para síntesis de azetidina



Fuente: adaptado de Girija S. Singh (2020).

Reacciones de Fotocicloadición [2+2]. Son una herramienta útil dentro de la síntesis orgánica para la obtención de ciclos y heterociclos de cuatro miembros puesto que facilitan el acceso a estructuras moleculares complejas a la vez que forman dos enlaces en una sola etapa (Sakamoto et al., 2016; Sarkar et al., 2020).

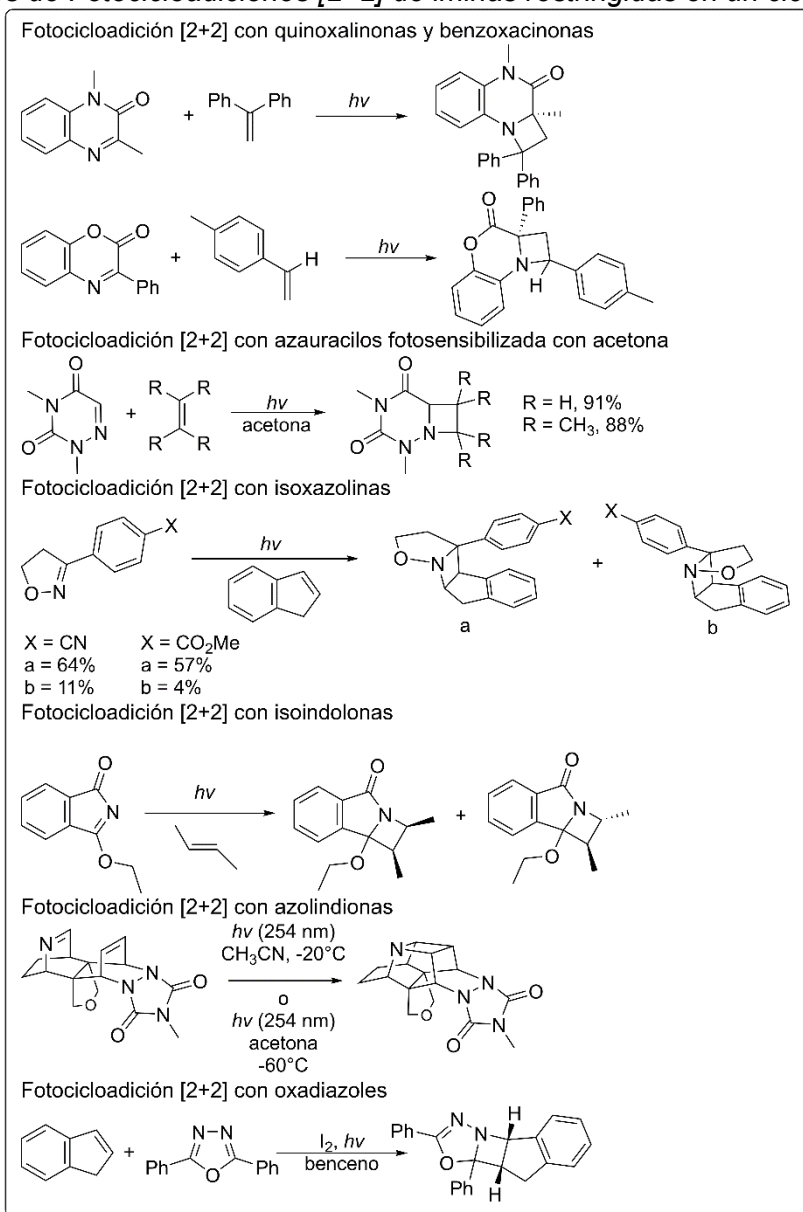
Las reacciones de este tipo se basan en la excitación fotoquímica de compuestos con dobles enlaces, por ejemplo, alquenos, carbonilos, tiocarbonilos e iminas que, al reaccionar con el alqueno correspondiente, forman un ciclo de cuatro miembros: ciclobutano, oxetano, tietano y azetidina respectivamente (Kumarasamy et al., 2017; Nishio y Omote, 1987).

La formación de los primeros tres ciclos mediante este enfoque está bien definida en la literatura, por ejemplo, la reacción Paternò-Büchi para la obtención de oxetano (Kumarasamy et al., 2017); sin embargo, el equivalente aza de la reacción Paternò-Büchi ha presentado algunos

inconvenientes por lo que se encuentra menos estudiada y desarrollada a pesar de ser la estrategia de síntesis más directa y eficiente para la obtención de azetidinas (Becker et al., 2019; Richardson et al., 2020).

Figura 12

Reacciones de Fotocicloadiciones [2+2] de iminas restringidas en un ciclo



Fuente: adaptado de Nishio y Omote (1987); Swenton, Hyatt (1974); Kawamura et al. (1985), Anderson et al., 1977; Fischer et al., 1986; Oe et al., 1977

Debido a los fenómenos de desactivación fotoquímicos que presenta el estado excitado del grupo imino, se dificulta aprovechar su reactividad para la reacción de fotocicloaddición a menos que se encuentre restringido o impedido (Sampedro et al., 2008).

El uso de fotosensibilizadores y fotocatalizadores es una técnica que ha permitido la síntesis de azetidinas a partir de moléculas que no tienen la capacidad de absorber a la longitud de onda a la que se irradia la reacción. Esta técnica aprovecha los fenómenos de transferencia de energía o de transferencia de carga que ocurren entre el fotosensibilizador o el fotocatalizador para llevar a las moléculas a los estados electrónicos excitados necesarios a fin de favorecer la reacción de cicloaddición. De ahí que se clasifiquen las reacciones como de irradiación directa o fotosensibilizadas.

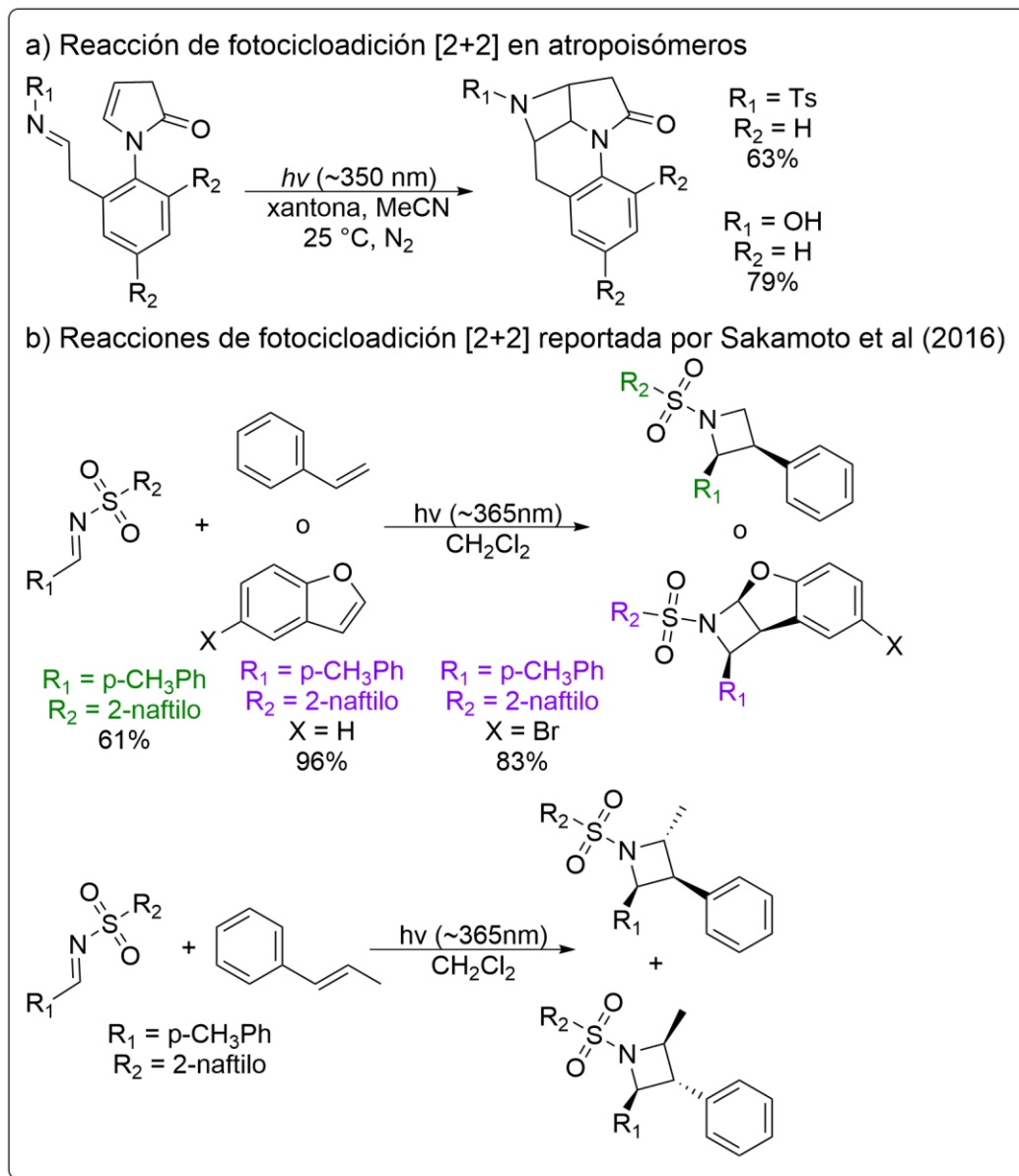
Se ha reportado el uso de iminas restringidas estéricamente para llevar a cabo este tipo de reacciones. Entre ellas destacan las iminas cíclicas como las quinoxalin-2-onas, 1,4-benzoxacin-2-onas, azauracilos, oxazolinonas e isoxazolinonas, isoindolonas, azolindionas y oxadiazoles tanto en irradiación directa como fotosensibilizadas con compuestos carbonílicos (ver Figura 12) (Nishio y Omote, 1987; Swenton y Hyatt, 1974; Kawamura et al., 1985; Anderson et al., 1977; Fischer et al., 1986; Oe et al., 1977).

Otro tipo de iminas restringidas estéricamente que han sido empleadas en reacciones tipo aza Paternò-Büchi son las reportadas por Kumarasamy et al. (2017): atropoisómeros no biarílicos que producen azetidinas fusionadas después de la excitación fotoquímica (ver Figura 13a).

A pesar de los estudios teóricos y la evidencia experimental que sugieren la importancia de la rigidez del grupo imino (Sampedro et al., 2008), se ha reportado la síntesis de azetidinas monocíclicas vía reacciones aza Paternò-Büchi, aunque de forma escasa. Tal es el caso de las tosil-aldiminas empleadas por Sakamoto et al. (2016) en reacciones con compuestos de alqueno tanto cíclicos (benzofurano) como acíclicos (estireno). Siendo el primer reporte de una reacción aza Paternò-Büchi que se da entre iminas no restringidas por un ciclo y que retiene la configuración inicial del alqueno, sugiriendo un mecanismo de tipo concertado (ver Figura 13b).

Figura 13

Reacciones de Fotocicloadición [2+2] Con Iminas no Cíclicas



Fuente: adaptado de Kumarasamy et al. (2017); Sakamoto et al. (2016).

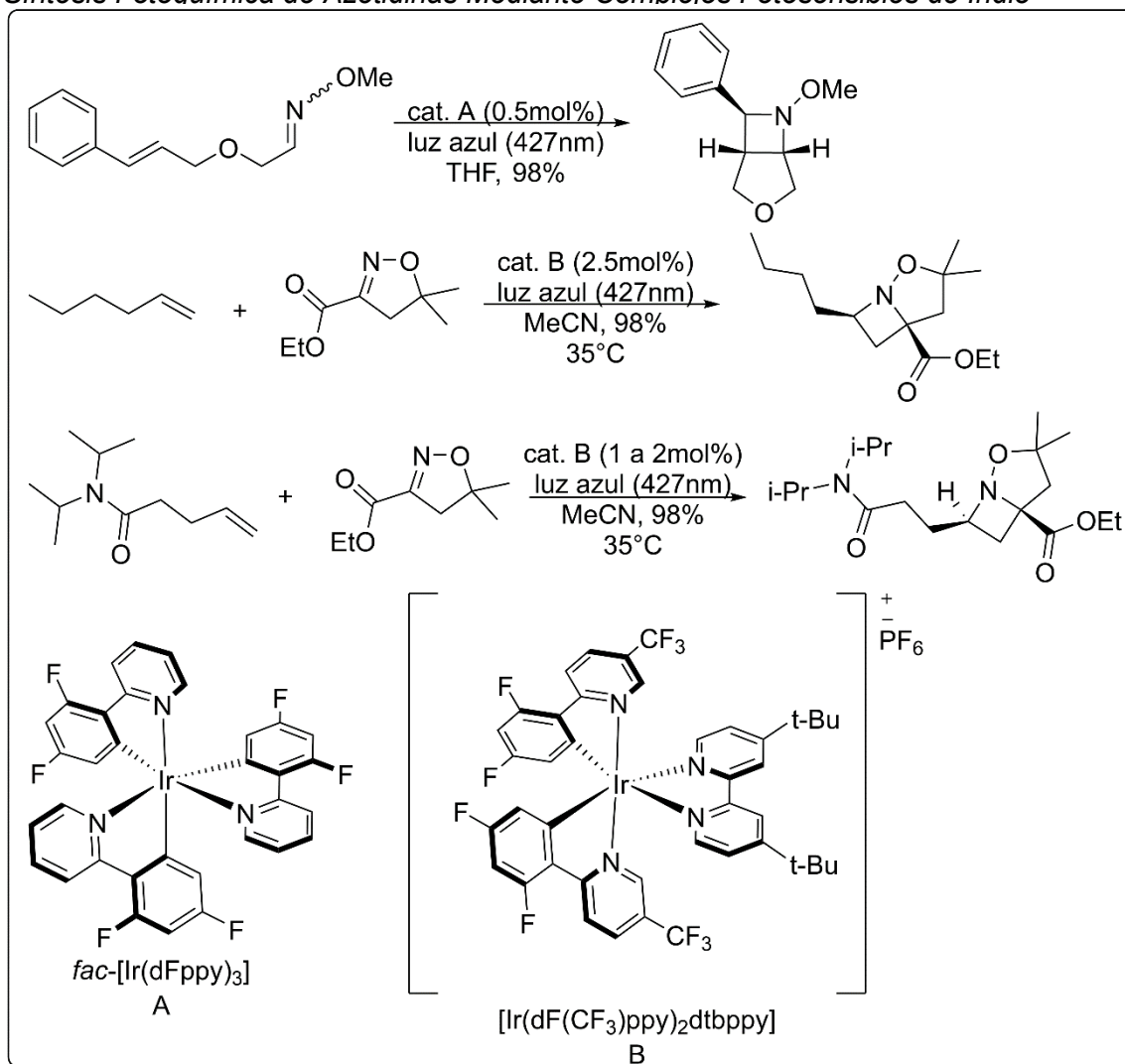
Becker et al. (2019) reportaron la cicloadición intramolecular de oximas acíclicas con alquenos para dar lugar a azetidinas fusionadas con ciclos de 5 miembros como ciclopentano y tetrahidrofurano (ver Figura 14) partiendo de la hipótesis de que “la activación selectiva de alquenos a su correspondiente estado excitado triplete podría llevar a un protocolo de reacción sencillo para reacciones aza Paternò-Büchi” (p. 2). Para la activación del alqueno se empleó un

fotocatalizador de iridio sensible a luz azul que mostró inducir el estado triplete al alqueno eficazmente.

El uso de fotosensibilizadores de iridio no se limitó a las reacciones aza Paternò-Büchi intramoleculares. Becker et al. (2020) también reportaron la cicloadición intermolecular entre una oxima cíclica y un alqueno basándose esta vez en la capacidad del complejo metálico fotosensible para generar el estado excitado triplete en la oxima.

Figura 14

Síntesis Fotoquímica de Azetidinas Mediante Complejos Fotosensibles de Iridio



Fuente: adaptado de (Becker et al., 2019, 2020)

Ambas metodologías permitieron generar más de 20 azetidinas altamente funcionalizadas con buenos a excelentes rendimientos, siendo uno de los avances más recientes y relevantes en la

síntesis fotoquímica de estas moléculas tanto en diastereoselectividad como en alcance de grupos funcionales.

Aún más reciente, Li et al. (2021) lograron la síntesis de azetidinas de forma enantioselectiva mediante la estrategia reportada previamente por Nishio y Omote (1987) Dasi et al. (2022) profundizaron en misma estrategia modificando el fotocatalizador para generar *in situ* la quinoxalinona mediante una reacción de oxidación aeróbica fotocatalítica. El mismo fotocatalizador activa entonces a la imina generada para permitir la cicloadición con estireno u otras olefinas sustituidas.

A pesar de que el comportamiento fotoquímico y fotofísico de los complejos de cobre ha sido estudiado y es ampliamente conocido (Iwamura et al., 2015) (ver sección siguiente), solo existe un aporte que describe el uso de fotocatalizadores de cobre (I) para la síntesis de azetidinas.

En esta estrategia fue posible sintetizar azetidinas mediante el uso de un compuesto de coordinación de hidrottris(pyrazolil)borato de cobre (I). Los compuestos sintetizados parten de iminas alifáticas derivadas tanto de aldehídos como de cetonas. En este sentido, la metodología desarrollada por Flores (2022) es la primera, hasta donde abarca el alcance de esta revisión, en lograr la síntesis de azetidinas a partir de iminas no restringidas cíclicamente.

El estudio del mecanismo de reacción reveló que la reacción procede por la activación de la olefina, con la previa formación del aducto de coordinación olefina-cobre. El alqueno es activado mediante una transferencia de carga del metal al ligante (ver sección siguiente). Finalmente el anión radical formado ataca a la imina para formar la azetidina correspondiente.

Complejos Fotosensibles de Cobre

Los compuestos de coordinación son conocidos por sus propiedades fotoquímicas, que pueden resultar en reacciones de fotodisociación, fotosustitución, fotoisomerización, fotorreducción o fotooxidación, por ejemplo. (...) En estado excitado los complejos son susceptibles de transferir su energía o carga a otras especies, como moléculas de disolvente, pares iónicos y otros desactivadores no enlazados (Stasicka, 2011, p. 296).

Algunos complejos metálicos fotosensibles de cromo, hierro y cobre estimulan la fotodegradación indirecta de moléculas resistentes a la fotólisis directa, permitiendo que especies químicas contaminantes incapaces de absorber luz puedan activarse o ser transformadas vía fotoquímica, siendo estos tres metales los más eficientes en la fotocatalisis ambiental (Stasicka, 2011, p. 330).

Sin embargo, existe otra tendencia distinta a la fotodegradación en el uso de fotocatalizadores: la síntesis de compuestos orgánicos.

Por ahora, los fotocatalizadores empleados más comunes están representados por complejos de metales de transición basados en rutenio (II) e iridio (III), teniendo las características deseadas para fotocátalisis como son fotoestabilidad, tiempo de vida largo de estados excitados, fuerte absorción en la región visible y potenciales redox altos. Sin embargo, el costo elevado, la potencial toxicidad y escasez de sus sales metálicas correspondientes son las principales desventajas de esta clase de catalizadores (Engl y Reiser, 2020, p. 1523).

Históricamente y a nivel biológico los complejos de cobre han jugado un papel importante tanto por su uso en materiales desde la antigüedad como por su comportamiento químico, fotofísico y fotoquímico, sobre todo recientemente en fotocátalisis con luz visible; partiendo de su presencia en metaloproteínas como la plastocianina, encargada de acoplar dos fotosistemas mediante transferencia de electrones en la fotosíntesis, hasta su utilidad en reacciones de fotocicloaddición entre alquenos (Armaroli et al., 2007; Sarkar et al., 2020).

Estructura y Propiedades Fotofísicas

Dentro de la tabla periódica el cobre se encuentra en el mismo grupo que la plata y el oro. Posee un electrón en el orbital $4s$ pero sus propiedades no son en nada similares a los metales alcalinos excepto en el estado de oxidación +1. La capa de orbitales $3d$ se encuentra llena, hecho que determina muchas de sus propiedades, comenzando con su participación en el enlace metálico, por ejemplo (Armaroli et al., 2007).

Sus estados de oxidación más comunes son Cu(I) y Cu(II), llegando a existir Cu(III), que es el estado de oxidación más alto conocido para este metal (ver Tabla 3) (Cotton y Wilkinson, 1980, p. 799). Tanto los complejos de Cu(I) y Cu(II) presentan actividad fotoquímica, sin embargo, los complejos de Cu(I) han tenido mayor atención “debido a sus propiedades fotoquímicas y fotofísicas intrínsecamente superiores” (Armaroli et al., 2007, p. 71).

Tabla 3*Estados de Oxidación y Estereoquímica del Cobre*

Estado de oxidación	Número de coordinación	Geometría
Cu^1, d^{10}	2	Lineal
	3	Plana
	4	Tetraédrica
		Distorsión planar
Cu^2, d^9	5	Bipirámide trigonal
	4	Cuadro plano
		Tetraédrico distorsionado
	6	Octaédrica
		Distorsión octaédrica
	7	Bipirámide pentagonal
Cu^3, d^8	8	Dodecaedro distorsionado
	4	Cuadro plano
	6	Octaédrica

Fuente: adaptado de Cotton y Wilkinson (1980, p. 799).

Los complejos de cobre (I) con una configuración d^{10} generalmente forman complejos tetraédricos o pseudo tetraédricos que son lábiles en solución (Roundhill, 1994, p. 49).

El hecho de que la capa de orbitales d se encuentre llena “excluye la estabilización de estos complejos vía campo ligante; por lo tanto la reactividad de los estados excitados de transferencia de carga determinan la fotoquímica de estos compuestos” (Horváth, 1994, p. 304). Otro efecto que tiene la capa de orbitales d llena en complejos de cobre (I) es eliminar la posibilidad de transiciones electrónicas de tipo centradas en el metal (*metal-centered*, MC). Este fenómeno sí

ocurre en complejos de Cu(II) y dado que este tipo de transiciones se caracterizan por tener tiempos de vida muy cortos su estudio no ha sido tan profundo (Armaroli et al., 2007).

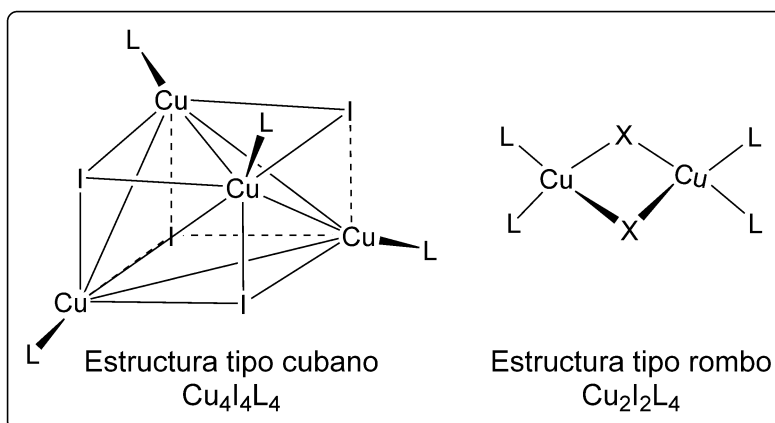
Los complejos de cobre (I) pueden ser clasificados en tres categorías principales: complejos aniónicos, cúmulos neutros y complejos catiónicos.

Los complejos aniónicos de halógenos no poseen orbitales π , por lo que su comportamiento fotofísico se da principalmente por transiciones de transferencia de carga del complejo al disolvente (CTTS por sus siglas en inglés) permitiendo que estos complejos presenten bandas de emisión en el ultravioleta (Horváth, 1994).

Los cúmulos de cobre (I) presentan diversas estructuras dependiendo de la estequiometría del medio al momento de formarse. Para ioduros y en presencia de piridinas, con la proporción 1:1:1 Cu:I:L es común observar la estructura tipo cubano ($\text{Cu}_4\text{I}_4\text{L}_4$). Para la estequiometría 1:1:2 Cu:I:L se favorece la estructura romboédrica Cu_2I_2 (ver Figura 15) (Armaroli et al., 2007).

Figura 15

Algunas Estructuras Posibles en Cúmulos de Cobre (I)



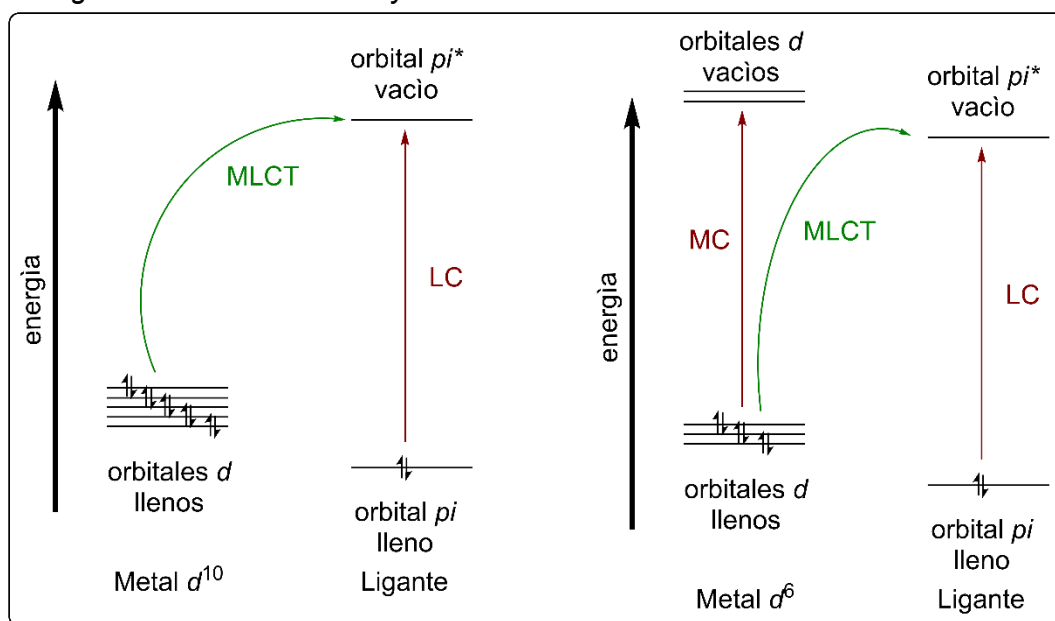
Fuente: adaptado de Cotton y Wilkinson (1980, p. 804).

El comportamiento fotofísico de los complejos de tipo Cu_2I_2 cuando el ligante es nitrogenado exhibe dos bandas en el espectro de emisión. La de mayor energía se ha asociado a una transferencia de carga del metal al ligante (*metal-to ligand-charge-transfer*, MLCT), la de menor energía se debe a una transferencia de carga del halógeno al ligante (XLCT). La energía de ambas depende de la temperatura, fenómeno denominado fotocromismo. Se ha evaluado la aplicación de complejos de este tipo en luminiscencia puesto que al modificar el ligante nitrogenado es posible modular la energía de las bandas de emisión desde el azul hasta el rojo en estado sólido (Araki et al., 2005).

Los complejos catiónicos tienen propiedades mucho más interesantes pues, a diferencia de los aniónicos que solo ocurren con halógenos o cianuros, poseen ligantes de compuestos orgánicos de aminas e iminas siendo estas últimas las que favorecen las propiedades fotoquímicas debido a que, al ser ligantes insaturados y, por lo tanto, poseer orbitales π , las transiciones MLCT son las únicas que se llevan a cabo por ser las de menor energía. Fenómeno completamente análogo a los complejos de rutenio (II) y de iridio (III) y que permite todas sus aplicaciones fotoquímicas (ver Esquema 1) (Armaroli et al., 2007).

Esquema 1

Comparación de Transiciones Electrónicas Posibles en Complejos Metálicos de Configuración Electrónica d^{10} y d^6



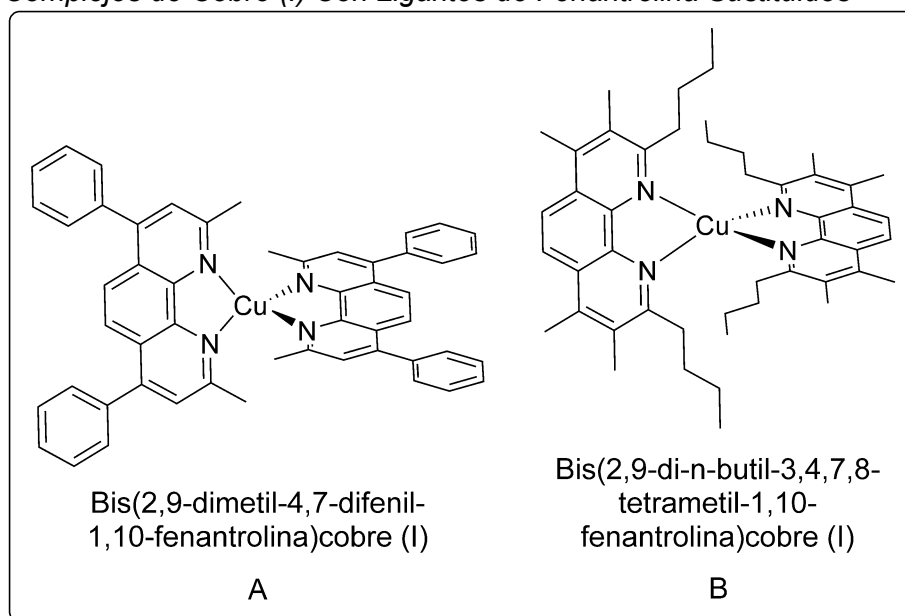
Fuente: adaptado de Armaroli et al. (2007, p. 74)

El estudio fotoquímico y fotofísico de los complejos catiónicos de cobre (I) se ha centrado en aquellos formados con fenantrolinas, bipyridinas y biquinolininas sustituidas puesto que presentan fuertes bandas de absorción en el rango del visible (Horváth, 1994).

Respecto a los complejos con fenantrolina se ha reportado de manera general la presencia de tres bandas en el espectro de absorción de las cuales solamente aquellas en la región visible son atribuidas totalmente a transiciones MLCT y cuya energía depende de los sustituyentes del ligante (principalmente en la posición dos y nueve) así como de la simetría del complejo. Al mismo tiempo complejos de este tipo presentan el fenómeno de luminiscencia en solución con longitudes de onda desde los 680 nm hasta 740 nm, principalmente en disolventes que son pobres donadores de electrones como diclorometano y con estados excitados cuyos tiempos de vida van desde 80 ns hasta 930 ns (complejo A y B respectivamente, ver Figura 16) (Armaroli et al., 2007).

Figura 16

Complejos de Cobre (I) Con Ligantes de Fenantrolina Sustituídos



Fuente: adaptado de (Armaroli et al., 2007, p. 79)

También se han descrito procesos de absorción no lineales, de dos fotones, en complejos de bis(2,9-dimetilfenantrolina) cobre (I) en diclorometano (Horváth, 1994).

Reacciones fotoquímicas de complejos de cobre (I)

Respecto a los complejos aniónicos, “la irradiación continua de complejos cloro y bromocupratos (I) en una solución ácida desaireada resultó en la producción de H₂ gas acompañado por la oxidación del centro metálico” (Horváth, 1994, p. 307). Se ha postulado la emisión de electrones hidratados por el medio de reacción para explicar este fenómeno, presente también en yodocupratos (I) (Horváth y Fendler, 1993).

Dado que los complejos catiónicos de cobre (I) presentan principalmente transiciones MLCT debido al bajo potencial de oxidación del centro metálico, estas especies se consideran potenciales reductores (Armaroli et al., 2007, p. 74).

Se han usado complejos de cobre (I) del tipo $[\text{Cu}(\text{dmp})(\text{PPh})_2]^+$ (donde dmp es 2,9-dimetil-1,10-fenantrolina) para llevar a cabo la reducción fotocatalítica de Cobalto (III), en un medio EtOH:H₂O 60:40 en volumen, mediante la excitación del estado MLCT del complejo de cobre (I) a 360 nm. También se ha reportado la reacción de acomplamiento de dibencilos a partir de sus 4-nitrobencilbromuros correspondientes usando bis[2,9-bis(4-anisil)-1,10-fenanantrolina]cobre (I) ($[\text{Cu}(\text{dap})_2]\text{Cl}$) como fotosensibilizador redox en diclorometano y en ausencia de oxígeno. Cuando hay oxígeno disuelto, se produce principalmente 4-nitrobenzaldehído. La oxidación de fenol a parabenzoquinona se lleva a cabo en presencia de complejos de cobre con fenantrolina o bipyridinas a 315 nm (Horváth, 1994, p. 320).

Algunos procesos electrocíclicos se llevan a cabo cuando se usa un complejo heteroléptico (de ligantes distintos) de fenantrolina y fosfina en la síntesis del heliceno con la ventaja de usar luz visible, evitando así las desventajas de la luz UV (Hernandez-Perez et al., 2012).

Reacciones de fotocicloaddición. De acuerdo con Ghosh (2003), en presencia de metales de transición los alquenos no conjugados pueden mostrar absorción de UV a 240 nm, permitiendo alcanzar los estados excitados necesarios para llevar a cabo las reacciones de fotocicloaddición [2+2] (p. 18-1).

Las fotocicloaddiciones [2+2] catalizadas por cobre(I) entre dos alquenos no conjugados involucra la coordinación de ambos alquenos en su estado basal con un átomo de cobre(I). La fotoexcitación del complejo bis-alqueno-Cu(I) genera un ciclobutano con la regeneración del catalizador de Cu(I). Que el Cu(I) forma complejos con alquenos fue evidenciado al aislar varios complejos Cu(I)-olefina (Ghosh, 2003, pp. 18-2).

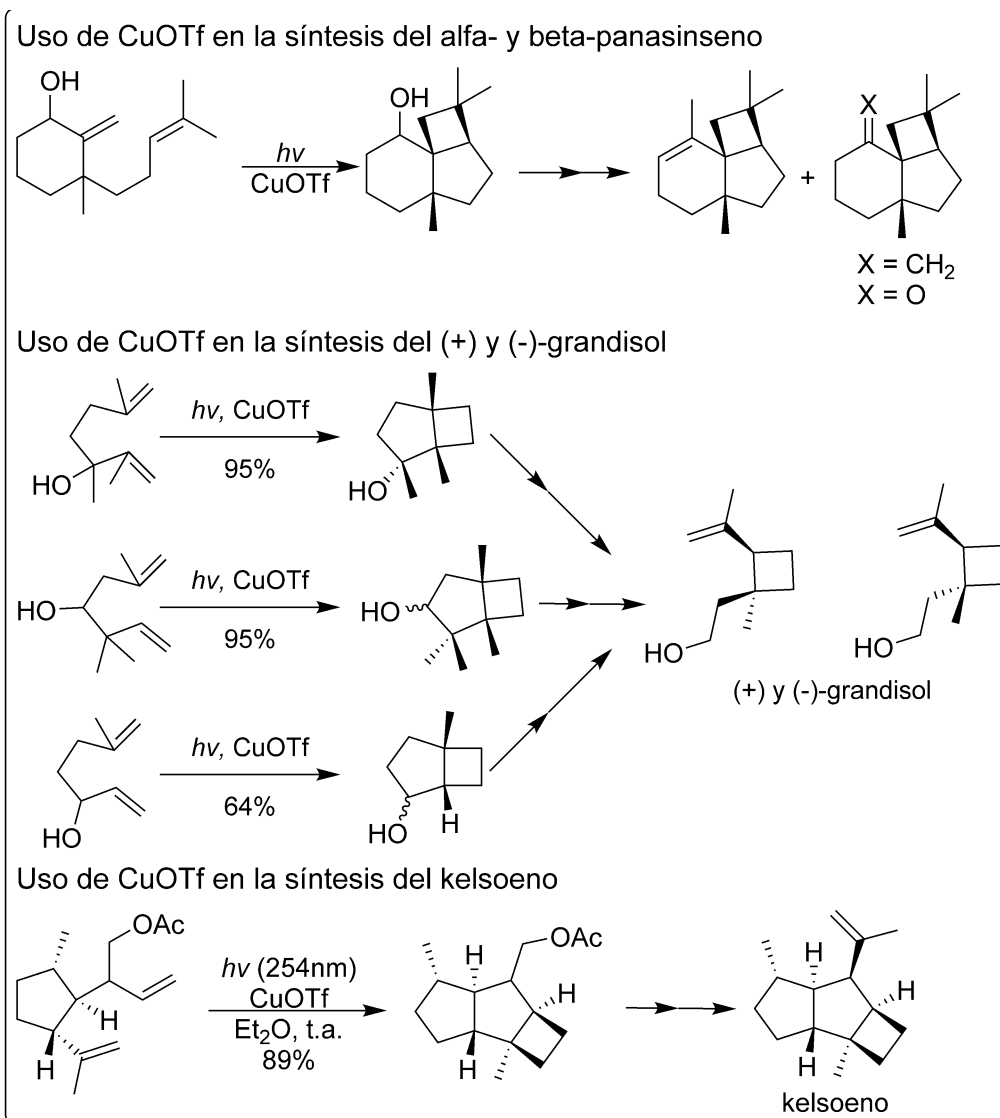
De las sales de cobre (I) empleadas, el complejo de trifluorometansulfonato de cobre (I) ha demostrado ser el más eficiente, llegando a ser empleado en reacciones de fotocicloaddición que han sido pasos clave para la síntesis de productos naturales como el grandisol, kelsoeno y panasinseno (ver Figura 17) (Sarkar et al., 2020, pp. 1319-1322).

A pesar de que las reacciones de fotocicloación [2+2] de alquenos con cobre (I) se llevan a cabo con luz UV debido a la naturaleza del complejo bis-alqueno-cobre (I) formado, son una herramienta sumamente útil en la obtención de ciclos de cuatro miembros; reactividad que puede ser extrapolada a reacciones de cicloación de otro tipo de dobles enlaces, tal como ocurre con el uso de complejos fotosensibles de iridio en la síntesis de ciclobutanos y también de azetidinas.

Figura 17

Uso de Cobre(I) en Pasos Clave en la Síntesis de Algunos Productos Naturales

Naturales



Fuente: adaptado de Sarkar et al. (2020)

Justificación

La síntesis de azetidinas mediante reacciones de cicloadición, así como la aplicación y el aprovechamiento de sus propiedades biológicas, se encuentra limitado por diversos factores. Entre ellos destacan el comportamiento fotoquímico de las iminas, el tipo de radiación electromagnética usada, la naturaleza del fotocatalizador o el alcance de grupos funcionales (Richardson et al., 2020). Todos estos factores, en conjunto, impiden desarrollar aplicaciones sintéticas robustas para la formación de estos heterociclos.

Es por ello por lo que el presente trabajo lleva a cabo una revisión sobre la síntesis de derivados de azetidinas a partir de diferentes metodologías, enfocando el problema hacia la estrategia sintética de cicloadiciones [2+2] fotocatalizadas por Cu (I). Se pretende comprender adecuadamente los fundamentos básicos de reactividad que limitan las reacciones de tipo aza Paternò-Büchi y que permitan en un futuro el desarrollo de metodologías más eficientes.

Hipótesis

La revisión del estado del arte sobre las azetidinas permitirá conocer las propiedades fisicoquímicas y biológicas, sus aplicaciones y sus métodos de síntesis; se estudiarán las estrategias sintéticas que involucran reacciones de cicloadición fotocatalizadas y sus limitantes, a fin de ampliar la perspectiva sobre el incremento reciente en el uso de estas herramientas para la construcción de azetidinas.

El conocimiento sintetizado en este trabajo facilitará el estudio y la propuesta de metodologías para la síntesis de azetidinas a través de reacciones de cicloadición [2+2] fotocatalizadas por Cu (I)

Objetivos

General

Examinar el conocimiento relacionado con las propiedades fisicoquímicas, biológicas y aplicaciones de los derivados de azetidinas, así como las estrategias que involucran reacciones de cicloadición fotocatalizadas por Cu (I).

Específicos

1. Recopilar información acerca de las propiedades fisicoquímicas y biológicas de las azetidinas.
2. Distinguir los principales métodos de síntesis de azetidinas descritos en la literatura.
3. Sintetizar las estrategias empleadas desde 2018 a 2022 para la construcción de azetidinas mediante reacciones de cicloadición [2+2] fotocatalizadas.
4. Resumir el comportamiento fotofísico y fotoquímico de los complejos de Cu (I) y su aplicación en las reacciones de fotocicloadición [2+2] para la síntesis de azetidinas.

Análisis y discusión de Resultados

Las azetidinas presentan propiedades químicas características de las aminas alifáticas. Sin embargo, la tensión anular que le confiere el anillo de 4 miembros las diferencia notablemente de sus análogos superior e inferior, así como de las aminas acíclicas.

Por ejemplo, el hecho de que la energía de tensión anular en la azetidina sea similar al de la aziridina mientras que el pKa del ion azetidinio es similar al del ion pirrolidinio permite dimensionar la reactividad que la azetidina puede presentar respecto a reacciones de apertura del heterociclo.

Sin embargo, las propiedades físicas y químicas de las azetidinas no dependen únicamente de la tensión anular asociada a ellas. La sustitución en el anillo de azetidina permite la aparición de hasta 3 centros estereogénicos y la estereoquímica y regioquímica, producto de la sustitución, modifica tanto la tensión anular como las conformaciones posibles para el heterociclo (Rykaczewski et al., 2022). Por lo tanto, se intuye que es posible modular la reactividad de algunas azetidinas con diferentes patrones de sustitución sobre el anillo.

A pesar de su presencia en diferentes productos naturales, y de la actividad biológica reportada para algunas azetidinas, es necesario resaltar la ausencia de estos heterociclos en la química medicinal, sobre todo si se compara con sus análogos superiores pirrolidina y piperidina. Aun cuando se ha demostrado que agregar o sustituir un ciclo/heterociclo de menor tamaño dentro de un fármaco mejora algunas propiedades farmacocinéticas. Resalta aún más el hecho de que las azetidinas son los exponentes principales cuando se habla de fármacos con heterociclos de cuatro miembros (Vitaku et al., 2014).

Esta clara falta de estudio y de aplicaciones se atribuye a la deficiencia en estrategias sintéticas eficientes que permitan acceder a azetidinas altamente funcionalizadas. De manera general la síntesis de azetidinas presenta ventajas e inconvenientes según el enfoque que se utilice.

Respecto a sus desventajas, las reacciones de ciclación y de modificación de otros heterociclos implica la construcción previa de la cadena y la necesidad de pasos adicionales, así como algunos factores estéricos que favorecen la formación de subproductos.

Si bien las reacciones de ciclación continúan siendo el enfoque principal, en años recientes se han explorado estrategias sintéticas que permitan abordar el problema de la sustitución de manera práctica.

Particularmente las fotocicloadiciones [2+2] constituyen la herramienta más importante para la construcción de estos heterociclos y ha destacado su uso en años recientes. La reacción que

involucra una olefina y una imina tiene por nombre aza Paternò-Büchi. Permite la formación de dos enlaces en un solo paso, los materiales de partida son accesibles y se pueden funcionalizar con facilidad además de que es posible predecir la estereoquímica del producto resultante.

Sin embargo, la reacción aza Paternò-Büchi tiene desventajas en cuanto a la reactividad de los sustratos: para que la fotocicloaddición [2+2] se lleve a cabo es necesario que la activación de los precursores se realice vía fotoquímica. El comportamiento fotofísico y fotoquímico de la imina requiere la presencia de fotocatalizadores para que la reacción ocurra, de lo contrario, la disipación de la energía absorbida por parte de la imina se dará mediante otros mecanismos.

Uno de los principales mecanismos de desactivación no radiativos que experimentan las iminas en estado excitado es la isomerización $E \rightarrow Z$ y $Z \rightarrow E$. De acuerdo con Kandappa (2021) este fenómeno puede darse desde el estado excitado S_1 así como mediante el estado T_1 . Sin embargo, particularmente en las iminas, la barrera energética para que el proceso de isomerización a temperatura ambiente ocurra es lo suficientemente baja como para que después de cierto tiempo en oscuridad, ambas formas se encuentren en equilibrio. En el Esquema 2 de detalla esquemáticamente el comportamiento fotoquímico de las iminas.

Las metodologías desarrolladas por el grupo de Schindler (Becker et al., 2019, 2020) representan un parteaguas en la síntesis de azetidinas por reacciones aza Paternò-Büchi, tanto por su versatilidad como por el alcance de grupos funcionales. Sin embargo, tal como se ha revisado, parten de oximas y generan anillos fusionados, dificultando la posterior funcionalización de las azetidinas. A pesar de sus limitantes, esas estrategias ha encontrado utilidad en la síntesis de materiales altamente energéticos basados en azetidinas (Rykaczewski et al., 2022).

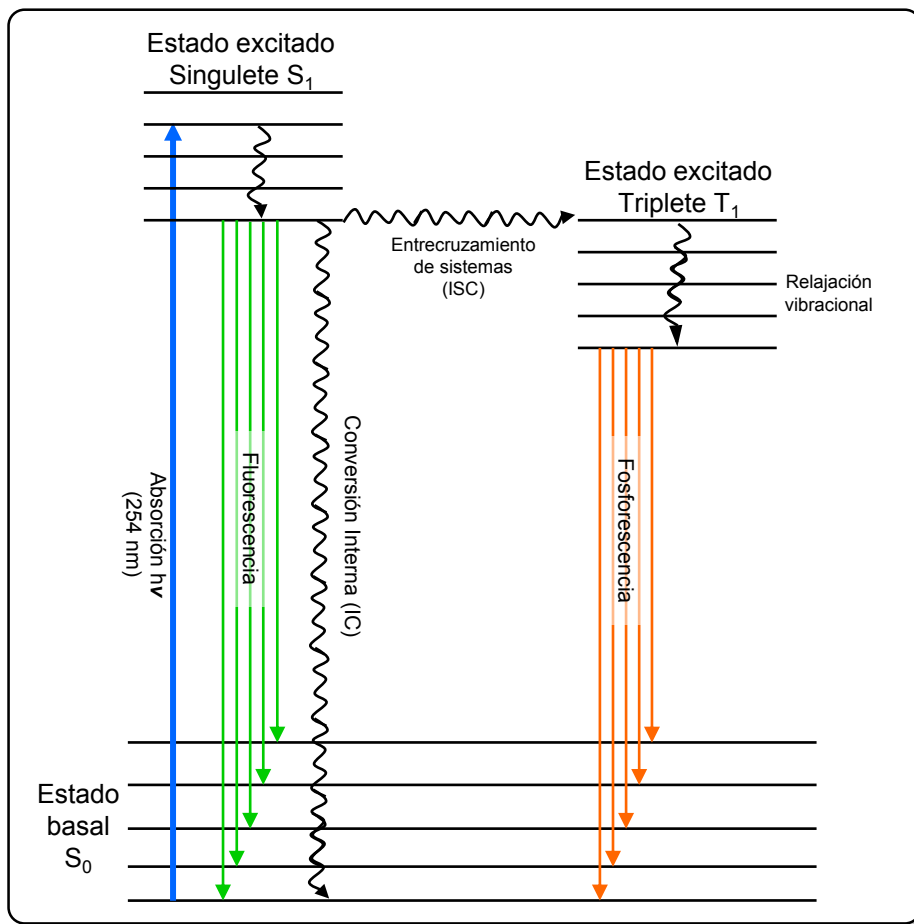
La búsqueda de fotocatalizadores más accesibles en costo y disponibilidad ha permitido el desarrollo de una metodología valiosa que involucra compuestos fotosensibles de cobre (I) (Flores et al., 2022). El valor de esta estrategia radica en el uso de aldiminas y cetiminas acíclicas siendo el primer reporte descrito en la literatura con iminas de esta naturaleza. Sin embargo también posee desventajas entre las que destacan la elevada proporción de catalizador (20 mol %) y la formación de anillos fusionados a la azetidina, que limita la aplicación sintética.

Los aportes más recientes se han centrado en desarrollar protocolos que empleen luz visible y al mismo tiempo puedan generar azetidinas sustituidas con buena estereoselectividad. Sin embargo, la aplicación de estos protocolos en la síntesis de compuestos con interés biológico y de productos naturales continúa siendo limitada por no tener un carácter general como ocurre

con las reacciones de cicloadición para la síntesis de ciclobutanos (Richardson et al., 2020, p. 7559).

Esquema 2

Representación esquemática y simplificada del comportamiento fotoquímico de las iminas



Conclusiones

- I. Las aplicaciones de azetidinas son escasas y limitadas.
- II. Existe una tendencia desde 2019 hacia la síntesis de azetidinas funcionalizadas mediante reacciones de fotocicloaddición [2+2].
- III. Dicha tendencia obedece a la necesidad de construir moléculas complejas con fragmentos de azetidina a partir de materias primas accesibles para estudiar sus aplicaciones biológicas y en materiales.
- IV. Los factores que limitan el desempeño de las reacciones tipo aza Paternò-Büchi se centran en la activación adecuada de los enlaces C=N y C=C.
- V. Los complejos de cobre (I) poseen las propiedades fotoquímicas y fotofísicas adecuadas para permitir su función como fotocatalizadores de la reacción aza Paternò-Büchi.
- VI. Es necesario profundizar en el desarrollo de metodologías que permitan obtener azetidinas monocíclicas altamente funcionalizadas mediante reacciones de cicloaddición [2+2] fotocatalizadas por Cu (I).

Referencias

- Anderson, D. R., Keute, J. S., Koch, T. H., y Moseley, R. H. (1977). Di-tert-butyl nitroxide quenching of the photoaddition of olefins to the carbon-nitrogen double bond of 3-ethoxyisoindolenone. *Journal of the American Chemical Society*, *99*(19), 6332-6340. <https://doi.org/10.1021/ja00461a027>
- Araki, H., Tsuge, K., Sasaki, Y., Ishizaka, S., y Kitamura, N. (2005). Luminescence Ranging from Red to Blue: A Series of Copper(I)-Halide Complexes Having Rhombic $\{Cu_2(\mu-X)_2\}$ (X = Br and I) Units with N-Heteroaromatic Ligands. *Inorganic Chemistry*, *44*(26), 9667-9675. <https://doi.org/10.1021/ic0510359>
- Armaroli, N., Accorsi, G., Cardinali, F., y Listorti, A. (2007). Photochemistry and Photophysics of Coordination Compounds: Copper. En V. Balzani y S. Campagna (Eds.), *Photochemistry and Photophysics of Coordination Compounds I* (pp. 69-115). Springer. https://doi.org/10.1007/128_2007_128
- Ascierto, P. A., McArthur, G. A., Dréno, B., Atkinson, V., Liskay, G., Di Giacomo, A. M., Mandalà, M., Demidov, L., Stroyakovskiy, D., Thomas, L., de la Cruz-Merino, L., Dutriaux, C., Garbe, C., Yan, Y., Wongchenko, M., Chang, I., Hsu, J. J., Koralek, D. O., Rooney, I., ... Larkin, J. (2016). Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): Updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, *17*(9), 1248-1260. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30122-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30122-X)
- Becker, M. R., Richardson, A. D., y Schindler, C. S. (2019). Functionalized azetidines via visible light-enabled aza Paternò-Büchi reactions. *Nature Communications*, *10*(1), Art. 1. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13072-x>
- Becker, M. R., Wearing, E. R., y Schindler, C. S. (2020). Synthesis of azetidines via visible-light-mediated intermolecular [2+2] photocycloadditions. *Nature Chemistry*, *12*(10), Art. 10. <https://doi.org/10.1038/s41557-020-0541-1>

- Brandi, A., Cicchi, S., y Cordero, F. M. (2008). Novel Syntheses of Azetidines and Azetidinones. *Chemical Reviews*, 108(9), 3988-4035. <https://doi.org/10.1021/cr800325e>
- Burtoloso, A. C. B., y Correia, C. R. D. (2005). Asymmetric synthesis of cis-2,4-disubstituted azetidin-3-ones from metal carbene chemistry. *Journal of Organometallic Chemistry*, 690(24), 5636-5646. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2005.07.016>
- Cotton, F. A., y Wilkinson, G. (1980). *Advanced Inorganic Chemistry A Comprehensive Text* (4th ed.). John Wiley & Sons.
- Das, B., Balasubramanyam, P., Veeranjanyulu, B., y Reddy, G. C. (2009, noviembre 13). *Simple and Efficient Access to N-Tosyl β -Amino Ketones and Their Conversion into 2,4-Disubstituted Azetidines[†]* (world) [Brief-report]. American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/jo901982n>
- Dasi, R., Villinger, A., y Brasholz, M. (2022). Photocatalytic Azetidine Synthesis by Aerobic Dehydrogenative [2 + 2] Cycloadditions of Amines with Alkenes. *Organic Letters*, 24(43), 8041-8046. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.2c03291>
- Davies, D. E., y Storr, R. C. (1984). 5.09—Azetidines, Azetines and Azetes. En A. R. Katritzky y C. W. Rees (Eds.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (Vol. 7, pp. 237-284). Pergamon. <https://doi.org/10.1016/B978-008096519-2.00115-6>
- Dorofeeva, O. V., Mastryukov, V. S., Vilkov, L. V., y Hargittai, I. (1973). Ring puckering of azetidine: An electron diffraction study. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 20, 772a-772a. <https://doi.org/10.1039/C3973000772A>
- Engl, S., y Reiser, O. (2020). Making Copper Photocatalysis Even More Robust and Economic: Photoredox Catalysis with [CuI(dmp)₂Cl]Cl. *European Journal of Organic Chemistry*, 2020(10), 1523-1533. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201900839>

- Fischer, G., Fritz, H., y Prinzbach, H. (1986). An intramolecular imine/ene—Photo-[2+2]-cycloaddition reaction. *Tetrahedron Letters*, 27(11), 1269-1272. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)84235-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)84235-5)
- Flores, D. M., Neville, M. L., y Schmidt, V. A. (2022). Intermolecular 2+2 imine-olefin photocycloadditions enabled by Cu(I)-alkene MLCT. *Nature Communications*, 13(1), Art. 1. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30393-6>
- Ghosh, S. (2003). Copper(I)-Catalyzed Inter- and Intramolecular [2+2] Photocycloaddition Reactions of Alkenes. En W. Horspool y F. Lenci (Eds.), *CRC HANdbook of Organic Photochemistry and Photobiology* (2nd ed., pp. 18-1-18-22). CRC Press.
- Hameed, A., Javed, S., Noreen, R., Huma, T., Iqbal, S., Umbreen, H., Gulzar, T., y Farooq, T. (2017). Facile and Green Synthesis of Saturated Cyclic Amines. *Molecules*, 22(10), Art. 10. <https://doi.org/10.3390/molecules22101691>
- Hernandez-Perez, A. C., Vlassova, A., y Collins, S. K. (2012). Toward a Visible Light Mediated Photocyclization: Cu-Based Sensitizers for the Synthesis of [5]Helicene. *Organic Letters*, 14(12), 2988-2991. <https://doi.org/10.1021/ol300983b>
- Hillier, M. C., y Chen, C. (2006). A One-Pot Preparation of 1,3-Disubstituted Azetidines. *The Journal of Organic Chemistry*, 71(20), 7885-7887. <https://doi.org/10.1021/jo061147x>
- Horváth, O. (1994). Photochemistry of copper(I) complexes. *Coordination Chemistry Reviews*, 135-136, 303-324. [https://doi.org/10.1016/0010-8545\(94\)80071-5](https://doi.org/10.1016/0010-8545(94)80071-5)
- Horváth, O., y Fendler, J. H. (1993). Photochemistry of iodocuprate(I) complexes: Formation and scavenging of hydrated electrons. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 71(1), 33-37. [https://doi.org/10.1016/1010-6030\(93\)87005-8](https://doi.org/10.1016/1010-6030(93)87005-8)
- Isono, K., Asahi, K., y Suzuki, S. (2002, mayo 1). *Polyoxins, antifungal antibiotics. XIII. Structure of polyoxins* (world). American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/ja01054a045>

- Iwamura, M., Takeuchi, S., y Tahara, T. (2015). Ultrafast Excited-State Dynamics of Copper(I) Complexes. *Accounts of Chemical Research*, 48(3), 782-791. <https://doi.org/10.1021/ar500353h>
- Juaristi, E., Eliel, E. L., Lehmann, P. A., y Dominguez, X. A. (1983). *Tópicos modernos de estereoquímica* (1a ed.). Editorial Limusa.
- Kandappa, S. K., Valloli, L. K., Ahuja, S., Parthiban, J., y Sivaguru, J. (2021). Taming the excited state reactivity of imines – from non-radiative decay to aza Paternò–Büchi reaction. *Chemical Society Reviews*, 50(3), 1617-1641. <https://doi.org/10.1039/D0CS00717J>
- Kawamura, Y., Kumagai, T., y Murai, T. (1985). Photocycloaddition reaction of 3-aryl-2-isoxazolines with indene. Generation of [2+2] cycloadduct stereoisomers. *Chemistry Letters*, 14(12), 1937-1940. <https://doi.org/10.1246/cl.1985.1937>
- Kumarasamy, E., Kandappa, S. K., Raghunathan, R., Jockusch, S., y Sivaguru, J. (2017). Realizing an Aza Paternò–Büchi Reaction. *Angewandte Chemie International Edition*, 56(25), 7056-7061. <https://doi.org/10.1002/anie.201702273>
- Leete, Edward. (1964). The Biosynthesis of Azetidine-2-carboxylic acid. *Journal of the American Chemical Society*, 86(15), 3162-3162. <https://doi.org/10.1021/ja01069a045>
- Li, X., Großkopf, J., Jandl, C., y Bach, T. (2021). Enantioselective, Visible Light Mediated Aza Paternò–Büchi Reactions of Quinoxalinones. *Angewandte Chemie International Edition*, 60(5), 2684-2688. <https://doi.org/10.1002/anie.202013276>
- Lwowski, W. (1984). 5.01—Structure of Small and Large Rings. En A. R. Katritzky y C. W. Rees (Eds.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (pp. 1-16). Pergamon. <https://doi.org/10.1016/B978-008096519-2.00107-7>
- Malik, S., Nadir, U. K., y Pandey, P. S. (2010). Microwave-Assisted Regioselective Synthesis of trans-1-Arenesulfonyl-2-ethoxycarbonyl-3-phenylazetidines. *Synthetic Communications*, 40(11), 1631-1638. <https://doi.org/10.1080/00397910903136100>

- Nappi, M., He, C., Whitehurst, W. G., Chappell, B. G. N., y Gaunt, M. J. (2018). Selective Reductive Elimination at Alkyl Palladium(IV) by Dissociative Ligand Ionization: Catalytic C(sp³)-H Amination to Azetidines. *Angewandte Chemie International Edition*, 57(12), 3178-3182.
<https://doi.org/10.1002/anie.201800519>
- Nishio, T., y Omote, Y. (1987). Photocycloaddition of quinoxalin-2-ones and benzoxazin-2-ones to aryl alkenes. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 0, 2611-2615.
<https://doi.org/10.1039/P19870002611>
- O'Dowd, H., Lewis, J. G., Trias, J., Asano, R., Blais, J., Lopez, S. L., Park, C. K., Wu, C., Wang, W., y Gordeev, M. F. (2008). Novel antibacterial azetidine lincosamides. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18(8), 2645-2648. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.03.032>
- Oe, K., Tashiro, M., y Tsuge, O. (1977). Photochemistry of heterocyclic compounds. 5. Photochemical reaction of 2,5-diaryl-1,3,4-oxadiazoles with indene. *The Journal of Organic Chemistry*, 42(9), 1496-1499. <https://doi.org/10.1021/jo00429a002>
- Paquette, L. A. (2014). *Fundamentos de Química Heterocíclica*. Editorial Limusa S.A. De C.V.
- Rai, A., y Yadav, L. D. S. (2013). An organocatalytic approach to stereoselective synthesis of 2-hydroxyazetidines and 2-hydroxypyrrolidines. *Tetrahedron Letters*, 54(24), 3127-3131.
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.04.013>
- Rao, G. H. M. (2018). A Novel Diazomethane-Mediated Synthesis of Azetidine-Embedded Tetracyclic Ketal Systems. *Synthesis*, 50(10), 2094-2098. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1609363>
- Richardson, A. D., Becker, M. R., y Schindler, C. S. (2020). Synthesis of azetidines by aza Paternò-Büchi reactions. *Chemical Science*, 11(29), 7553-7561. <https://doi.org/10.1039/D0SC01017K>
- Roundhill, D. M. (1994). Photochemistry of Complexes of First-Row Transition Metals. En D. M. Roundhill (Ed.), *Photochemistry and Photophysics of Metal Complexes* (pp. 25-65). Springer US.
https://doi.org/10.1007/978-1-4899-1495-8_2

- Rykaczewski, K. A., Becker, M. R., Anantpur, M. J., Sausa, R. C., Johnson, E. C., Orlicki, J. A., Bukowski, E. J., Sabatini, J. J., y Schindler, C. S. (2022). Photochemical Strategies Enable the Synthesis of Tunable Azetidine-Based Energetic Materials. *Journal of the American Chemical Society*, *144*(41), 19089-19096. <https://doi.org/10.1021/jacs.2c08191>
- Sakamoto, R., Inada, T., Sakurai, S., y Maruoka, K. (2016). [2 + 2] Photocycloadditions between the Carbon–Nitrogen Double Bonds of Imines and Carbon–Carbon Double Bonds. *Organic Letters*, *18*(24), 6252-6255. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b03003>
- Sampedro, D., Soldevilla, A., Campos, P. J., Ruiz, R., y Rodríguez, M. A. (2008). Regio- and Stereochemistry of [2 + 2] Photocycloadditions of Imines to Alkenes: A Computational and Experimental Study. *The Journal of Organic Chemistry*, *73*(21), 8331-8336. <https://doi.org/10.1021/jo8015242>
- Sarkar, D., Bera, N., y Ghosh, S. (2020). [2+2] Photochemical Cycloaddition in Organic Synthesis. *European Journal of Organic Chemistry*, *2020*(10), 1310-1326. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201901143>
- Shono, T., Matsumura, Y., Katoh, S., y Ohshita, J. (1988). A New Anodic C–N Bond Forming Reaction Useful to Formation of Aziridine, Azetidine, and Pyrrolidine Rings. *Chemistry Letters*, *17*(6), 1065-1068. <https://doi.org/10.1246/cl.1988.1065>
- Singh, G. S. (2020). Chapter One—Advances in synthesis and chemistry of azetidines. En E. F. V. Scriven y C. A. Ramsden (Eds.), *Advances in Heterocyclic Chemistry* (Vol. 130, pp. 1-74). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/bs.aihch.2019.10.001>
- Singh, G. S., D'hooghe, M., y De Kimpe, N. (2008). 2.01 - Azetidines, Azetines and Azetes: Monocyclic. En A. R. Katritzky, C. A. Ramsden, E. F. V. Scriven, y R. J. K. Taylor (Eds.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III* (pp. 1-110). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-008044992-0.00201-7>

- St. Jean, D. J., y Fotsch, C. (2012). Mitigating Heterocycle Metabolism in Drug Discovery. *Journal of Medicinal Chemistry*, 55(13), 6002-6020. <https://doi.org/10.1021/jm300343m>
- Stanković, S., Catak, S., D'hooghe, M., Goossens, H., Abbaspour Tehrani, K., Bogaert, P., Waroquier, M., Van Speybroeck, V., y De Kimpe, N. (2011). Synthesis of 3-Methoxyazetidines via an Aziridine to Azetidine Rearrangement and Theoretical Rationalization of the Reaction Mechanism. *The Journal of Organic Chemistry*, 76(7), 2157-2167. <https://doi.org/10.1021/jo102555r>
- Stasicka, Z. (2011). Chapter 7 - Transition metal complexes as solar photocatalysts in the environment: A short review of recent development. En R. van Eldik y G. Stochel (Eds.), *Advances in Inorganic Chemistry* (Vol. 63, pp. 291-343). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385904-4.00004-4>
- Swenton, J. S., y Hyatt, J. A. (1974). Photosensitized cycloadditions to 1,3-dimethyl-6-azauracil and 1,3-dimethyl-6-azathymine. Imine linkage unusually reactive toward photocycloaddition. *Journal of the American Chemical Society*, 96(15), 4879-4885. <https://doi.org/10.1021/ja00822a027>
- Vitaku, E., Smith, D. T., y Njardarson, J. T. (2014). Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals. *Journal of Medicinal Chemistry*, 57(24), 10257-10274. <https://doi.org/10.1021/jm501100b>
- Wang, J., Hou, Y., y Wu, P. (1999). Intramolecular N-H insertion of α -diazocarbonyls catalyzed by Cu(acac)₂: An efficient route to derivatives of 3-oxoazetidines, 3-oxopyrrolidines and 3-oxopiperidines. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 16, 2277-2280. <https://doi.org/10.1039/A903722E>
- Yadav, L. D. S., Srivastava, V. P., y Patel, R. (2008). The first application of the Baylis-Hillman reaction in azetidine chemistry: A convenient synthesis of azetidine-3-carbonitriles/carboxylates. *Tetrahedron Letters*, 49(39), 5652-5654. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.07.069>

Anexos

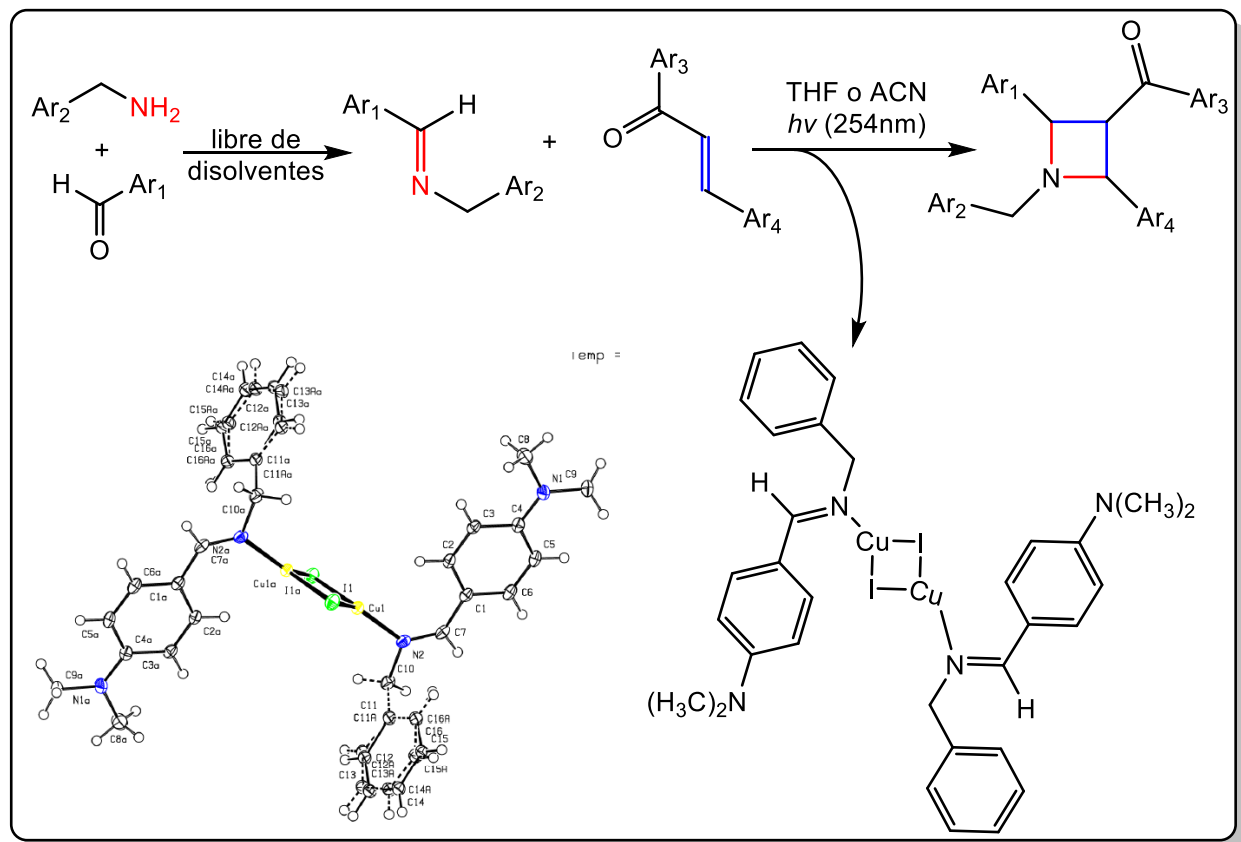
Propuesta metodológica para la síntesis de azetidinas

Recientemente en el laboratorio de síntesis orgánica se logró aislar un complejo binuclear de cobre (I). De acuerdo con la revisión del estado del arte en la síntesis de azetidinas, el cúmulo de cobre (I) aislado puede poseer actividad fotocatalítica para la síntesis de azetidinas.

Es por ello por lo que se propone la estrategia de síntesis de azetidinas en el Esquema 3.

Esquema 3

Estrategia de Síntesis de Azetidinas



En esta propuesta se aborda la síntesis de azetidinas a partir de aldminas derivadas de arenos y compuestos carbonílicos α,β -insaturados.

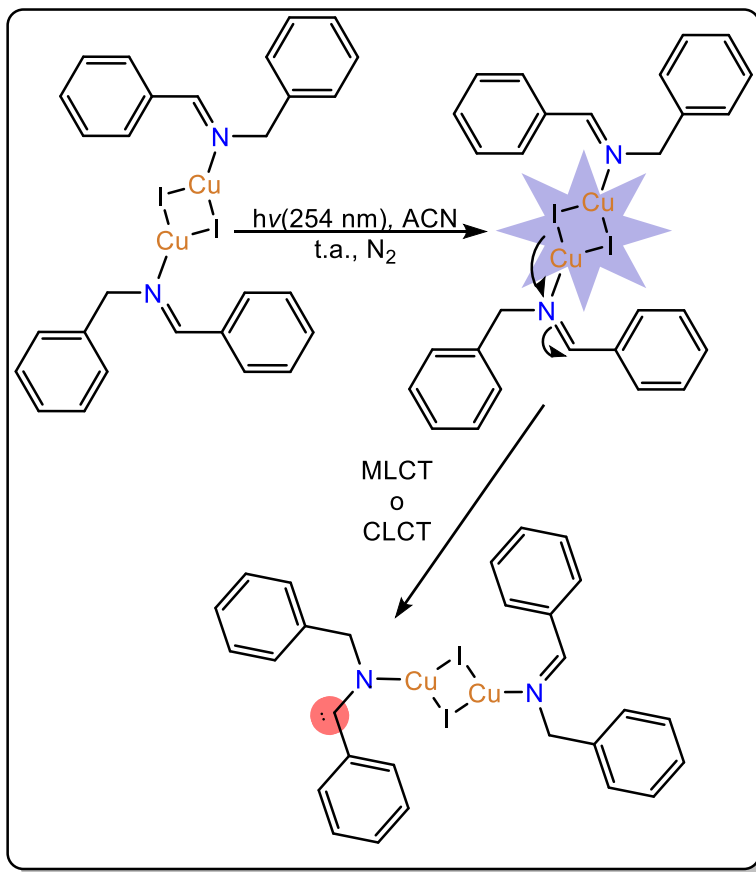
Mientras que Flores et al. (2022) realiza la activación del alqueno para su posterior reacción con la imina a través de la formación de un compuesto de coordinación alqueno-cobre, la metodología señalada en el Esquema 3 sugiere la posible activación de la imina de manera similar a la

propuesta de Becker (2020) solo que a través del compuesto de coordinación formado con el cúmulo de ioduro de cobre (I)

Esta activación ocurriría mediante un proceso de transferencia de carga del metal al ligante o del cúmulo al ligante (ver Esquema 4) y la formación de la azetidina se daría mediante el ataque al compuesto carbonílico α,β -insaturado en posición 4.

Esquema 4

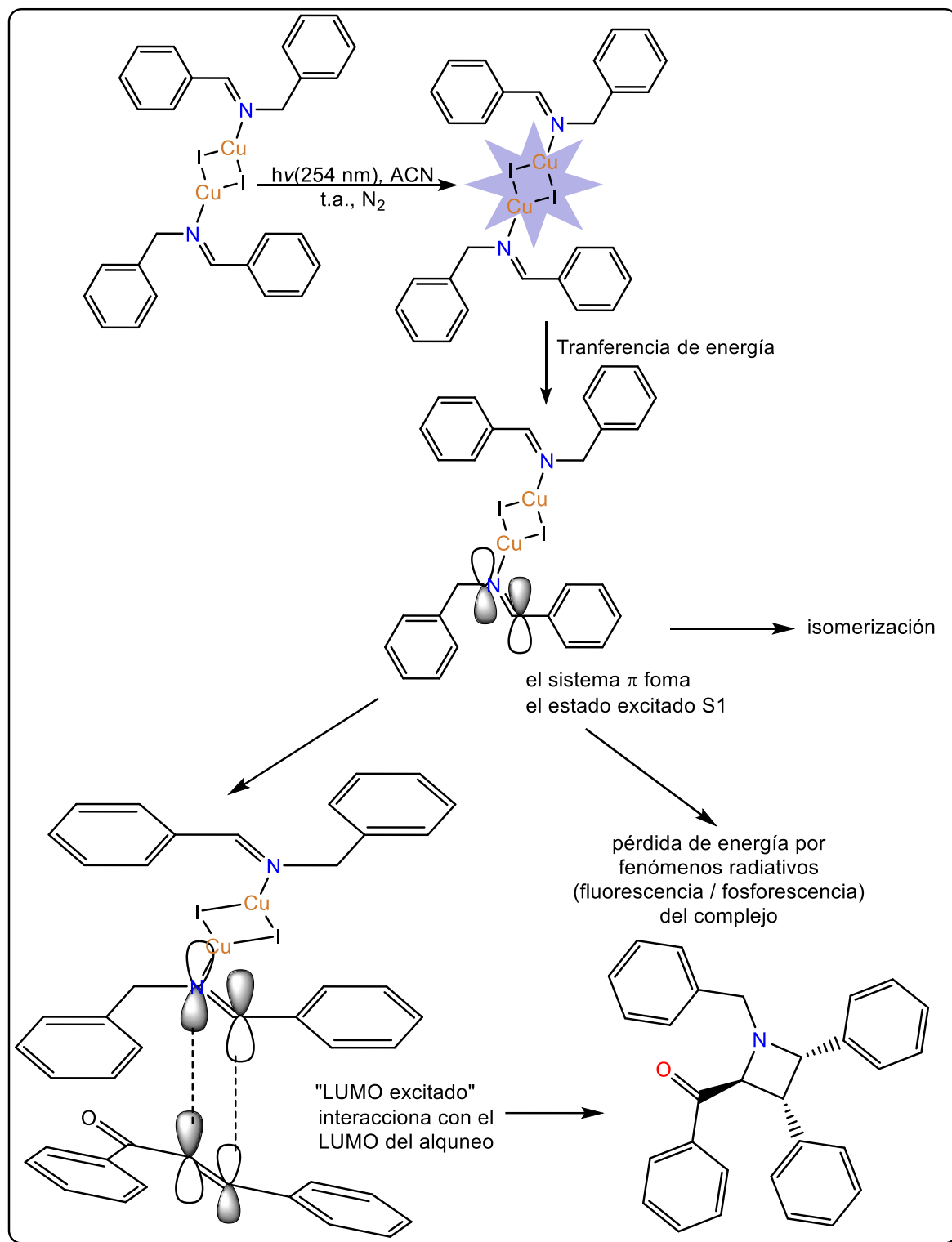
Propuesta de mecanismo de formación de anión radical



También es posible que el cúmulo de cobre (I) permita un proceso de transferencia de energía hacia el ligante para favorecer la formación de un diradical. El ataque sobre el compuesto α,β -insaturado en un siguiente paso terminaría por formar el anillo de azetidina en un proceso de tipo pericíclico (ver Esquema 5)

Esquema 5

Síntesis de azetidinas mediante un mecanismo de transferencia de energía



Caracterización del compuesto de coordinación imina-cúmulo de cobre (I) por difracción de rayos X de monocristal

Tabla 4

Datos cristalográficos y refinamiento de la estructura

Identification code	mo_133CBD19_0m	
Empirical formula	C ₃₂ H ₃₆ Cu ₂ I ₂ N ₄	
Formula weight	857.53	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2 ₁ /n	
Unit cell dimensions	a = 9.6756(4) Å b = 11.1390(4) Å c = 14.8764(6) Å	a = 90°. b = 96.4989(8)°. g = 90°.
Volume	1593.02(11) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.788 Mg/m ³	
Absorption coefficient	3.300 mm ⁻¹	
F(000)	840	
Crystal size	0.279 x 0.261 x 0.251 mm ³	
Theta range for data collection	2.393 to 27.493°.	
Index ranges	-12 ≤ h ≤ 7, -14 ≤ k ≤ 14, -19 ≤ l ≤ 19	
Reflections collected	14992	
Independent reflections	3658 [R(int) = 0.0210]	
Completeness to theta = 25.242°	99.80%	
Absorption correction	None	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	3658 / 391 / 238	
Goodness-of-fit on F ²	1.038	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0174, wR2 = 0.0413	
R indices (all data)	R1 = 0.0189, wR2 = 0.0420	
Extinction coefficient	n/a	
Largest diff. peak and hole	0.542 and -0.361 e.Å ⁻³	

Tabla 5

Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for *mo_133CBD19_0m*.

	x	y	z	U(eq)
I(1)	5937(1)	1366(1)	4143(1)	23(1)
Cu(1)	3818(1)	443(1)	4712(1)	20(1)
N(1)	1504(2)	5384(1)	6865(1)	23(1)
N(2)	1813(2)	612(1)	4325(1)	18(1)
C(1)	1102(2)	2315(2)	5207(1)	17(1)
C(2)	2401(2)	2671(2)	5647(1)	18(1)
C(3)	2545(2)	3661(2)	6200(1)	18(1)
C(4)	1371(2)	4375(2)	6346(1)	18(1)
C(5)	63(2)	4001(2)	5924(1)	22(1)
C(6)	-56(2)	3010(2)	5373(1)	21(1)
C(7)	884(2)	1310(2)	4597(1)	18(1)
C(8)	2842(2)	5705(2)	7346(1)	29(1)
C(9)	276(2)	6028(2)	7085(1)	28(1)
C(10)	1305(2)	-318(2)	3668(1)	22(1)
C(11)	1441(9)	5(8)	2690(3)	19(1)
C(12)	1374(6)	-852(6)	1988(5)	20(1)
C(13)	1349(5)	-512(8)	1085(4)	20(1)
C(14)	1381(5)	699(8)	851(3)	19(1)
C(15)	1457(7)	1568(6)	1529(4)	19(1)
C(16)	1495(10)	1212(9)	2434(6)	19(1)
C(11A)	1440(14)	42(11)	2708(5)	19(1)
C(12A)	1394(10)	-946(9)	2143(7)	20(1)
C(13A)	1409(8)	-767(10)	1227(7)	20(1)
C(14A)	1461(8)	388(12)	882(5)	19(1)
C(15A)	1515(10)	1367(9)	1464(6)	19(1)
C(16A)	1512(15)	1205(13)	2394(9)	19(1)

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

Tabla 6*Bond lengths [Å] and angles [°] for mo_133CBD19_0m.*

I(1)-Cu(1)	2.5241(3)
I(1)-Cu(1)#1	2.6326(3)
Cu(1)-N(2)	1.9685(14)
Cu(1)-Cu(1)#1	2.5502(4)
N(1)-C(4)	1.361(2)
N(1)-C(8)	1.451(2)
N(1)-C(9)	1.456(2)
N(2)-C(7)	1.288(2)
N(2)-C(10)	1.469(2)
C(1)-C(2)	1.406(2)
C(1)-C(6)	1.407(2)
C(1)-C(7)	1.442(2)
C(2)-C(3)	1.374(2)
C(3)-C(4)	1.424(2)
C(4)-C(5)	1.410(2)
C(5)-C(6)	1.372(3)
C(10)-C(11A)	1.504(6)
C(10)-C(11)	1.519(5)
C(11)-C(16)	1.401(8)
C(11)-C(12)	1.411(7)
C(12)-C(13)	1.393(5)
C(13)-C(14)	1.394(4)
C(14)-C(15)	1.394(5)
C(15)-C(16)	1.400(7)
C(11A)-C(16A)	1.381(11)
C(11A)-C(12A)	1.382(10)
C(12A)-C(13A)	1.379(7)
C(13A)-C(14A)	1.388(7)
C(14A)-C(15A)	1.390(7)
C(15A)-C(16A)	1.397(10)
Cu(1)-I(1)-Cu(1)#1	59.235(8)

N(2)-Cu(1)-I(1)	132.40(4)
N(2)-Cu(1)-Cu(1)#1	162.18(4)
I(1)-Cu(1)-Cu(1)#1	62.502(9)
N(2)-Cu(1)-I(1)#1	106.00(4)
I(1)-Cu(1)-I(1)#1	120.765(8)
Cu(1)#1-Cu(1)-I(1)#1	58.263(9)
C(4)-N(1)-C(8)	120.31(15)
C(4)-N(1)-C(9)	120.47(15)
C(8)-N(1)-C(9)	118.20(15)
C(7)-N(2)-C(10)	116.18(14)
C(7)-N(2)-Cu(1)	131.70(12)
C(10)-N(2)-Cu(1)	111.83(11)
C(2)-C(1)-C(6)	116.77(16)
C(2)-C(1)-C(7)	124.85(16)
C(6)-C(1)-C(7)	118.38(15)
C(3)-C(2)-C(1)	122.01(16)
C(2)-C(3)-C(4)	120.73(16)
N(1)-C(4)-C(5)	121.24(16)
N(1)-C(4)-C(3)	121.47(16)
C(5)-C(4)-C(3)	117.29(16)
C(6)-C(5)-C(4)	120.93(16)
C(5)-C(6)-C(1)	122.23(16)
N(2)-C(7)-C(1)	127.50(16)
N(2)-C(10)-C(11A)	112.6(5)
N(2)-C(10)-C(11)	114.3(4)
C(16)-C(11)-C(12)	116.6(5)
C(16)-C(11)-C(10)	119.9(6)
C(12)-C(11)-C(10)	123.2(6)
C(13)-C(12)-C(11)	121.7(4)
C(12)-C(13)-C(14)	120.3(4)
C(13)-C(14)-C(15)	119.5(4)
C(14)-C(15)-C(16)	119.5(5)
C(15)-C(16)-C(11)	122.4(7)
C(16A)-C(11A)-C(12A)	122.7(8)
C(16A)-C(11A)-C(10)	125.8(10)

C(12A)-C(11A)-C(10)	111.4(9)
C(13A)-C(12A)-C(11A)	118.9(6)
C(12A)-C(13A)-C(14A)	120.3(6)
C(13A)-C(14A)-C(15A)	119.8(6)
C(14A)-C(15A)-C(16A)	120.7(8)
C(11A)-C(16A)-C(15A)	117.6(10)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 $-x+1, -y, -z+1$

Tabla 7*Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for mo_133CBD19_0m.*The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
I(1)	22(1)	21(1)	25(1)	5(1)	1(1)	1(1)
Cu(1)	16(1)	20(1)	22(1)	-4(1)	-2(1)	3(1)
N(1)	17(1)	26(1)	26(1)	-5(1)	2(1)	4(1)
N(2)	19(1)	17(1)	18(1)	2(1)	-3(1)	-1(1)
C(1)	15(1)	19(1)	17(1)	6(1)	2(1)	0(1)
C(2)	15(1)	20(1)	18(1)	4(1)	3(1)	3(1)
C(3)	13(1)	24(1)	18(1)	3(1)	1(1)	1(1)
C(4)	17(1)	20(1)	19(1)	4(1)	5(1)	2(1)
C(5)	14(1)	24(1)	27(1)	3(1)	3(1)	4(1)
C(6)	12(1)	25(1)	26(1)	4(1)	0(1)	0(1)
C(7)	15(1)	20(1)	19(1)	7(1)	-2(1)	-2(1)
C(8)	20(1)	31(1)	35(1)	-11(1)	3(1)	-2(1)
C(9)	25(1)	31(1)	29(1)	-3(1)	2(1)	12(1)
C(10)	23(1)	14(1)	26(1)	2(1)	-5(1)	-1(1)
C(11)	14(1)	20(1)	22(1)	-4(1)	-1(1)	1(1)
C(12)	16(1)	20(1)	23(1)	-4(1)	0(1)	1(1)
C(13)	18(1)	21(1)	22(1)	-5(1)	1(1)	1(1)
C(14)	15(1)	20(1)	22(1)	-4(1)	2(1)	-1(1)
C(15)	16(1)	20(1)	22(1)	-5(1)	3(1)	-1(1)
C(16)	15(1)	20(1)	21(1)	-4(1)	1(1)	-1(1)
C(11A)	14(1)	20(1)	22(1)	-5(1)	0(1)	1(1)
C(12A)	16(1)	20(1)	22(1)	-4(1)	0(1)	1(1)
C(13A)	17(1)	20(1)	23(1)	-4(1)	1(1)	0(1)
C(14A)	16(1)	20(1)	21(1)	-5(1)	3(1)	0(1)
C(15A)	16(1)	20(1)	22(1)	-4(1)	3(1)	-1(1)
C(16A)	15(1)	20(1)	22(1)	-4(1)	1(1)	-1(1)

Tabla 8

*Hydrogen coordinates (x 104) and isotropic displacement parameters (Å²x 10³)
for mo_133CBD19_0m.*

	x	y	z	U(eq)
H(2)	3202	2212	5559	21
H(3)	3439	3872	6488	22
H(5)	-747	4441	6024	26
H(6)	-950	2787	5093	25
H(7)	-54	1143	4369	22
H(8A)	3540	5748	6918	43
H(8B)	3119	5097	7807	43
H(8C)	2770	6488	7637	43
H(9A)	-269	6296	6525	42
H(9B)	564	6728	7460	42
H(9C)	-292	5496	7417	42
H(10A)	313	-478	3730	26
H(10B)	1827	-1069	3820	26
H(10C)	315	-486	3730	26
H(10D)	1837	-1067	3809	26
H(12)	1346	-1681	2135	24
H(13)	1310	-1108	627	24
H(14)	1350	929	235	23
H(15)	1483	2396	1378	23
H(16)	1560	1812	2891	23
H(12A)	1353	-1734	2382	23
H(13A)	1384	-1437	831	24
H(14A)	1458	508	249	23
H(15A)	1555	2156	1226	23
H(16A)	1557	1869	2797	23

Tabla 9*Torsion angles [°] for mo_133CBD19_0m.*

C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	-1.2(2)
C(7)-C(1)-C(2)-C(3)	177.96(16)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-0.3(3)
C(8)-N(1)-C(4)-C(5)	175.46(17)
C(9)-N(1)-C(4)-C(5)	7.2(3)
C(8)-N(1)-C(4)-C(3)	-5.1(3)
C(9)-N(1)-C(4)-C(3)	-173.37(17)
C(2)-C(3)-C(4)-N(1)	-177.53(16)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	1.9(2)
N(1)-C(4)-C(5)-C(6)	177.33(17)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-2.1(3)
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	0.7(3)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	1.0(3)
C(7)-C(1)-C(6)-C(5)	-178.22(16)
C(10)-N(2)-C(7)-C(1)	-177.49(16)
Cu(1)-N(2)-C(7)-C(1)	9.3(3)
C(2)-C(1)-C(7)-N(2)	-3.1(3)
C(6)-C(1)-C(7)-N(2)	176.06(17)
C(7)-N(2)-C(10)-C(11A)	97.4(6)
Cu(1)-N(2)-C(10)-C(11A)	-88.1(6)
C(7)-N(2)-C(10)-C(11)	98.1(4)
Cu(1)-N(2)-C(10)-C(11)	-87.3(4)
N(2)-C(10)-C(11)-C(16)	-24.3(5)
N(2)-C(10)-C(11)-C(12)	162.5(4)
C(16)-C(11)-C(12)-C(13)	-0.7(2)
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	172.8(7)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-0.4(2)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	0.9(4)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	-0.3(5)
C(14)-C(15)-C(16)-C(11)	-0.8(5)
C(12)-C(11)-C(16)-C(15)	1.3(4)
C(10)-C(11)-C(16)-C(15)	-172.4(7)

N(2)-C(10)-C(11A)-C(16A)	-23.5(8)
N(2)-C(10)-C(11A)-C(12A)	160.5(4)
C(16A)-C(11A)-C(12A)-C(13A)	-0.5(3)
C(10)-C(11A)-C(12A)-C(13A)	175.7(9)
C(11A)-C(12A)-C(13A)-C(14A)	-0.4(2)
C(12A)-C(13A)-C(14A)-C(15A)	0.8(5)
C(13A)-C(14A)-C(15A)-C(16A)	-0.3(7)
C(12A)-C(11A)-C(16A)-C(15A)	1.0(6)
C(10)-C(11A)-C(16A)-C(15A)	-174.6(11)
C(14A)-C(15A)-C(16A)-C(11A)	-0.6(7)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 -x+1,-y,-z+1