

# Fotociclación intramolecular de *orto*-hidroxicinamatos: desde síntesis de cumarinas hasta polímeros fotodegradables

## INVESTIGACIÓN QUÍMICA

Sebastián Bonardd, Alex Abramov, José Juan Marrero-Tellado  
y David Díaz Díaz



S. Bonardd<sup>1,2</sup>



A. Abramov<sup>3</sup>



J. J. Marrero-Tellado<sup>1,2</sup>



D. Díaz<sup>1,2,3</sup>

**Resumen:** Las cumarinas poseen un gran interés debido principalmente a sus numerosas aplicaciones biológicas. Tanto el ácido *trans*-*o*-hidroxicinámico, como sus ésteres y amidas constituyen materiales de partida adecuados para la síntesis de cumarinas, lo cual requiere una isomerización previa *E-Z* del doble enlace seguida de una ciclación. Dicha isomerización puede llevarse a cabo, entre otros métodos, a través de un proceso fotoquímico en presencia de un sensibilizador, ya sea iniciado por luz UV o mediado por luz visible utilizando fotocatalizadores orgánicos o metales de transición y en ausencia de fotocatalizador aprovechando el desplazamiento batocrómico UV-Vis de *o*-hidroxicinamatos en condiciones básicas.

**Palabras clave:** Hidroxicinamatos, fotocátalisis, ciclación, cumarinas, polímeros.

**Abstract:** Coumarins are of great interest mainly due to their numerous biological applications. *Trans*-*o*-hydroxycinnamic acid, its esters and amides are suitable starting materials for the synthesis of coumarins, which requires prior *E-Z* isomerization of the double bond followed by a cyclization step. Such isomerization can be carried out, among other methods, through a photochemical process in the presence of a sensitizer, either initiated by UV light or mediated by visible light using organic or transition metal photocatalysts or in the absence of a photocatalyst taking advantage of a UV-Vis bathochromic displacement of *o*-hydroxycinnamates under basic conditions.

**Keywords:** Hydroxy cinnamates, photocatalysis, cyclization, coumarins, polymers.

<sup>1</sup> Departamento de Química Orgánica Universidad de La Laguna, Avda. Astrofísico Francisco Sánchez 3, 38206 La Laguna, Tenerife (Spain)

<sup>2</sup> Instituto Universitario de Bio-Orgánica Antonio González Universidad de La Laguna, Avda. Astrofísico Francisco Sánchez 2, 38206 La Laguna, Tenerife (Spain)

<sup>3</sup> Institute of Organic Chemistry University of Regensburg Universitätstr. 31, Regensburg 93053 (Germany)

C-e: [ddiazdiaz@ull.edu.es](mailto:ddiazdiaz@ull.edu.es)

Recibido: 02/03/2022

Aceptado 04/03/2022

## Introducción

La fotocátalisis orgánica bajo activación UV ha sido objeto de numerosos estudios durante varias décadas. Esto debido a que se trata de una metodología muy versátil para la construcción de una amplia variedad de enlaces,<sup>[1,2,3]</sup> muchos de los cuales son más difíciles de formar utilizando métodos tradicionales. Sin embargo, la luz UV constituye una fracción muy limitada de la luz solar (~5%). Por lo tanto, la utilización de una mayor fracción de la luz solar supondría un mejor aprovechamiento de esta fuente de energía y la posibilidad de reducir costes energéticos al no depender de fuentes artificiales. Este planteamiento ha contribuido significativamente al desarrollo de procesos fotocatalíticos potenciados con luz visible, proporcionando condiciones suaves de reacción y una alta tolerancia a la presencia de grupos funcionales.<sup>[4,5]</sup>

Dentro de las numerosas clases de compuestos que son accesibles a través de procesos fotocatalíticos están las cu-

marinas, compuestos orgánicos que pertenecen a la familia de las benzopironas.<sup>[6,7,8]</sup> Las cumarinas y sus derivados son conocidos principalmente por sus aplicaciones biológicas, como antitumorales,<sup>[9,10,11]</sup> antioxidantes,<sup>[12,13,14]</sup> anti-VIH,<sup>[15,16]</sup> así como por su utilización como sensibilizadores,<sup>[17,18]</sup> para sensores fluorescentes<sup>[19,20]</sup> y diodos emisores de luz.<sup>[21,22]</sup> Por este motivo, las cumarinas han inspirado el desarrollo de diversas rutas sintéticas para acceder a ellas.<sup>[23,24]</sup> En general, se pueden sintetizar con muy buenos rendimientos mediante lactonización del ácido *cis*-*o*-hidroxicinámico,<sup>[25]</sup> sus ésteres<sup>[26]</sup> y amidas.<sup>[27]</sup> La *cis*-2-hidroxicalcona también se cicla fácilmente para generar el correspondiente hemiacetal 2*H*-1-benzopirano.<sup>[28]</sup>

Por otra parte, el ácido *trans*-*o*-hidroxicinámico,<sup>[29]</sup> junto con sus ésteres<sup>[30]</sup> y amidas<sup>[31]</sup> también constituyen materiales de partida adecuados para la síntesis de cumarinas, aunque en este caso se requiere una isomerización previa *E*→*Z* del doble enlace.<sup>[32]</sup> Un método tradicional adoptado

para superar la barrera cinética y energética contra esta isomerización incluye el uso de altas temperaturas, tribromuro de boro y diversos nucleófilos.<sup>[33]</sup> Sin embargo, esta isomerización también puede llevarse a cabo fotoquímicamente a través de un sensibilizador,<sup>[34,35]</sup> ya sea iniciada por luz ultravioleta<sup>[36,37]</sup> o mediada por luz visible utilizando fotocatalizadores orgánicos<sup>[23,38]</sup> o de metales de transición.<sup>[33]</sup> Los sensibilizadores en su estado excitado triplete tienen mayor energía que la del estado excitado de los sustratos, lo que les hace ser eficientes para la isomerización a través de un cambio de geometría en la olefina que conduce a un intermedio reactivo en forma de zwitterión o dirradical.<sup>[39,40]</sup>

En esta contribución se repasan las principales estrategias fotoquímicas descritas hasta la fecha para acceder a compuestos cumarínicos y se describirá una de las aplicaciones más versátiles y recientes como es la fabricación de polímeros fotodegradables bajo irradiación con luz visible.

## Síntesis fotoquímica de cumarinas

### Síntesis mediada por luz UV

La isomerización fotocatalítica de alquenos *E*, termodinámicamente estables, a los correspondientes isómeros *Z* menos estables ha sido objeto de numerosos estudios a lo largo de las últimas dos décadas. En 2002, Horaguchi y colaboradores<sup>[36]</sup> lograron la primera síntesis de cumarinas mediante isomerización fotoquímica de dobles enlaces empleando una lámpara de mercurio de alta presión de 400 W con un filtro Pyrex. Específicamente, los autores consiguieron sintetizar una serie de heterociclos de 6 miembros (aza-cumarinas y cumarinas) a partir de *trans*-*o*-aminocinamatos y *trans*-*o*-hidroxicinamatos (*trans*-*o*-HC), respectivamente, los cuáles pueden obtenerse rápidamente a partir de sintones comerciales o fácilmente disponibles.

En este estudio seminal se examinaron las fotorreacciones de distintos sustratos en acetonitrilo, benceno y metanol. Por ejemplo, en el caso del *trans*-*o*-hidroxicinamato de etilo (*trans*-**1**) en acetonitrilo durante 15 min (69%) se obtuvo la cumarina **3** (94% de rendimiento basado en el porcentaje de isomerización) (Figura 1). Análisis por <sup>1</sup>H RMN confirmó que la reacción procede a través del hemiacetal 2*H*-1-benzopirano intermedio **2**. Por otro lado, irradiación adicional (180 min) no aumentó el rendimiento del producto **3**. Los autores concluyeron en este estudio que el fotoequilibrio entre *trans*-**1** y *cis*-**1** se alcanza durante la irradiación y que *cis*-**1** se transforma en la cumarina deseada durante el procedimiento de aislamiento.

Es importante resaltar que una elección apropiada de los diferentes sustituyentes en el anillo de benceno permite ajustar el equilibrio hidrófilo / hidrófobo en los sustratos de partida, así como en el producto cumarínico después de la liberación del residuo alcohólico.<sup>[31,41,42]</sup> En este sentido, la longitud de onda máxima para la absorción de un fotón por parte de los *o*-hidroxicinamatos también se puede ajustar fácilmente en el límite de UV-Vis donde los cinamatos exhiben una fuerte absorción. En esta reacción el alcohol enmascarado, que es esencialmente

no fluorescente, se libera cuantitativamente tras la excitación fotónica del sustrato junto con el coproducto cumarínico, en una relación molar 1:1, que es fuertemente fluorescente. Cabe resaltar que el rendimiento cuántico de la fotoisomerización del doble enlace, que conduce a la liberación de la porción alcohólica después de la absorción de un fotón, se encuentra alrededor del 10%. Este valor resultó suficiente para este tipo de reacciones y está dentro del intervalo observado para muchos otros procesos fotoquímicos de relevancia.<sup>[36]</sup> En 2007 Jullien y colaboradores<sup>[37]</sup> demostraron la utilidad de la plataforma *o*-hidroxicinámica para aplicaciones biológicas mediante la formación de cumarinas y, consiguientemente, la liberación *in vivo* de restos etanólicos en embriones de pez cebra, mediante la técnica de absorción bi-fotónica al irradiar con dos fuentes láser de 750 nm.

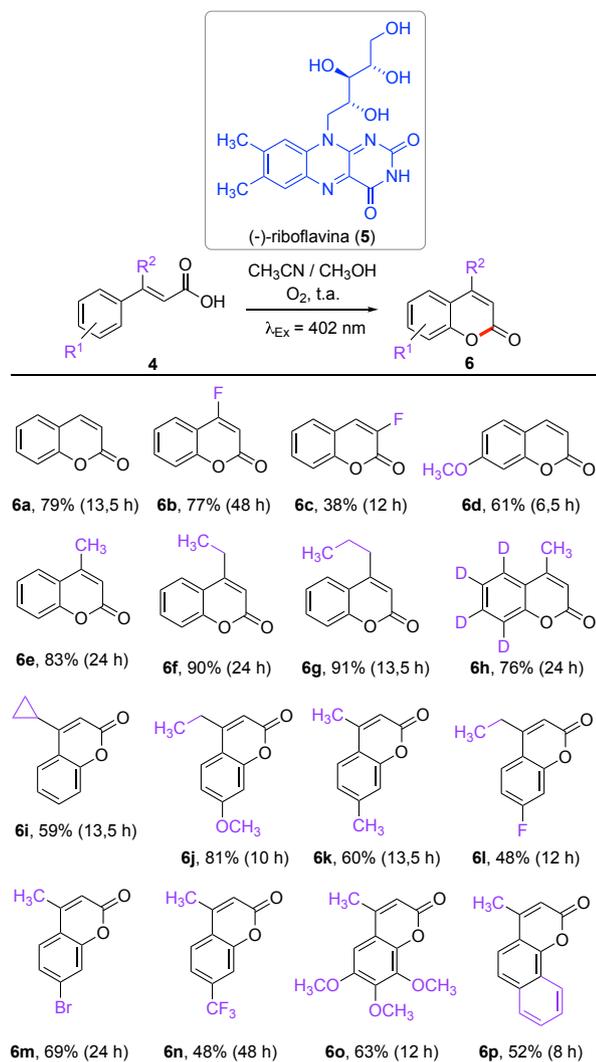
### Síntesis mediada por luz visible utilizando fotocatalizadores orgánicos

En 2016, Metternich y Gilmour publicaron una estrategia "one-pot" para convertir una serie de ácidos cinámicos sustituidos **4** con configuración *E* en las correspondientes cumarinas **6**, con buenos rendimientos, mediante irradiación en el límite del visible (402 nm) y en presencia de un fotocatalizador orgánico como la (-)-riboflavina (**5**) (5% en moles) (Figura 2).<sup>[23]</sup> Cabe recordar que la (-)-riboflavina es la Vitamina B2 y por lo tanto, es un fotocatalizador mucho menos tóxico que los basados en Ru o Ir. Este procedimiento aprovecha secuencialmente la isomerización *E*→*Z* de olefinas basada en la transferencia de energía (ET),<sup>[43]</sup> que fue seguida de una oxidación monolectrónica del grupo carboxilo, un ataque intramolecular del correspondiente radical al anillo aromático adyacente, y una rearomatización final.<sup>[44,45]</sup> Por lo tanto, el uso de dos modos de activación de la (-)-riboflavina permiten emular la ruta biogenética hacia el núcleo cumarínico, utilizando materiales de partida simples.<sup>[46]</sup> Cabe destacar que esta estrategia no requiere la pre-funcionalización del anillo de arilo antes de la etapa de ciclación. Un estudio de optimización reveló que la mezcla CH<sub>3</sub>CN : MeOH (1 : 1) constituye el medio de reacción de elección para este proceso,<sup>[43]</sup> con oxígeno molecular como oxidante limpio y eficaz.<sup>[47]</sup> En este caso los autores añadieron un segundo lote de fotocatalizador (5% en moles) después de 12 h con el objeto de compensar la fotodegradación de la (-)-riboflavina tras una exposición prolongada a la irradiación.<sup>[48]</sup>

Posteriormente, el mismo grupo mejoró este proceso para obtener las correspondientes cumarinas con muy buenos rendimientos (hasta un 94%), utilizando como fotocatalizador tiioxanten-9-ona (TX) (5% en moles) en acetonitrilo a 50 °C e irradiación a 402 nm.<sup>[38]</sup>

### Síntesis de cumarinas inducida por luz visible utilizando fotocatalizadores de metales de transición

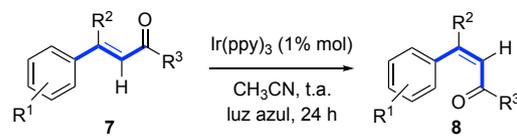
En 2014, Weaver y colaboradores describieron la isomerización *E*→*Z* de alquenos utilizando una fuente de LED azul a través de un mecanismo de bombeo fotoquímico, mediado por un fotocatalizador de metal de transición. Sin embargo,



**Figura 2.** Ruta fotocatalítica para la síntesis de cumarinas **6a-6p** catalizada por (-)-riboflavina. Condiciones de reacción: atmósfera de oxígeno, 0.1 mmol de sustrato ( $E/Z > 20:1$ ), temperatura ambiente,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_3\text{OH}$  (1:1), 5% en moles de fotocatalizador. Se añadió un 5% en moles adicionalmente cada 12 h. El tiempo de irradiación con luz UV (402 nm) se indica entre paréntesis.<sup>[23]</sup>

la aplicación de este método se limitó a un sistema de alilamina.<sup>[49]</sup> En 2017, Zhan y Li describieron la isomerización fotocatalítica  $E \rightarrow Z$  de olefinas activadas mediante luz visible en presencia de un fotocatalizador orgánico a temperatura ambiente.<sup>[33]</sup> Este estudio resultó clave para el desarrollo posterior de otras metodologías sintéticas. En concreto, los autores emplearon aquí el  $\text{fac-Ir}(\text{ppy})_3$  (5% en moles) como catalizador y luz azul para formar el isómero  $Z$  de una variedad de  $E$ -cinamatos **7** con rendimientos cuantitativos y con selectividades  $Z/E$  de modestas a buenas en la mayoría de los casos (Figura 3). Los productos **8** obtenidos mediante este procedimiento se purificaron mediante una simple filtración para eliminar el catalizador de la mezcla de reacción.

Experimentos control revelaron la necesidad del fotocatalizador para llevar a cabo la reacción. Con respecto al catalizador, el  $\text{fac-Ir}(\text{ppy})_3$  funcionó mejor en términos de



<b>7</b>	<b>8 : 7</b>
<b>7a</b> , $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$ , $\text{R}^3 = \text{OEt}$	75:25
<b>7b</b> , $\text{R}^1 = \text{F}$ , $\text{R}^2 = \text{H}$ , $\text{R}^3 = \text{OEt}$	77:23
<b>7c</b> , $\text{R}^1 = \text{OMe}$ , $\text{R}^2 = \text{H}$ , $\text{R}^3 = \text{OEt}$	74:26
<b>7d</b> , $\text{R}^1 = \text{Cl}$ , $\text{R}^2 = \text{H}$ , $\text{R}^3 = \text{OEt}$	74:26
<b>7e</b> , $\text{R}^1 = \text{CF}_3$ , $\text{R}^2 = \text{H}$ , $\text{R}^3 = \text{OEt}$	60:40
<b>7f</b> , $\text{R}^1 = \text{Br}$ , $\text{R}^2 = \text{H}$ , $\text{R}^3 = \text{OEt}$	71:29
<b>7g</b> , $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$ , $\text{R}^3 = \text{OMe}$	64:36
<b>7h</b> , $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$	54:46
<b>7i</b> , $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$ , $\text{R}^3 = \text{Ph}$	73:27
<b>7j</b> , $\text{R}^1 = \text{H}$ , $\text{R}^2 = \text{Me}$ , $\text{R}^3 = \text{OEt}$	90:10
<b>7k</b> , $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$ , $\text{R}^3 = \text{OEt}$	98:2
<b>7l</b> , $\text{R}^1 = \text{H}$ , $\text{R}^2 = \text{Et}$ , $\text{R}^3 = \text{OEt}$	92:8

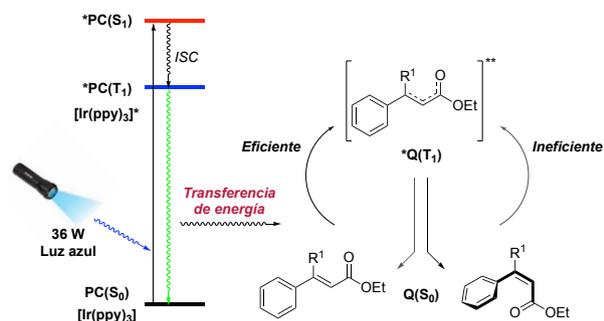
<b>7m</b>	54:46
<b>7n</b> , $\text{X} = \text{S}$	60:40
<b>7o</b> , $\text{X} = \text{O}$	51:49
<b>7p</b>	70:30

**Figura 3.** Isomerización fotocatalítica  $E \rightarrow Z$  de una selección de compuestos carbonílicos insaturados. Condiciones de reacción: sustrato insaturado (0,2 mmol),  $\text{fac-Ir}(\text{ppy})_3$  (0,002 mmol, 1% mol)  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2 mL), temperatura ambiente, 24 h, irradiación con luz azul. Las relaciones  $Z/E$  se determinaron mediante GC/MS.<sup>[33]</sup>

selectividad  $Z/E$  que su análogo de rutenio  $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ . Las distintas actividades catalíticas podrían relacionarse directamente con las diferentes energías del estado excitado triplete de los catalizadores, ya que el  $\text{fac-Ir}(\text{ppy})_3$  posee una mayor energía (494 nm, 57,8 kcal mol<sup>-1</sup>) que el  $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$  (615 nm, 46,5 kcal mol<sup>-1</sup>).<sup>[5,50]</sup> Esto permite una transferencia eficiente de energía al sustrato en el caso del catalizador de iridio. La mayor vida media del estado excitado también podría facilitar este proceso.<sup>[51]</sup> En este caso, el uso de la (-)-riboflavina solo mostró un efecto marginal sobre la selectividad de la isomerización bajo luz visible, en comparación con su efecto significativo bajo luz UV. Otros sensibilizadores orgánicos como el rosa de bengala tampoco funcionaron bien en esta estrategia.

Desde un punto de vista mecanístico, se ha propuesto que el proceso comienza con la absorción de un fotón por parte del fotocatalizador  $\text{PC}(\text{S}_0)$  en su estado fundamental singlete generando el correspondiente estado singlete excitado  $^*\text{PC}(\text{S}_1)$ , el cual se relaja al estado excitado triplete de energía más baja  $^*\text{PC}(\text{T}_1)$  a través de sucesivos y rápidos cruces entre sistemas (ISC, por sus siglas en inglés) (acoplamiento espín-orbital) y conversión interna (relajación vibracional) (Figura 4). Dado que la transición del estado excitado triplete al estado fundamental singlete está prohibida por espín, el estado excitado triplete  $^*\text{PC}(\text{T}_1)$  tiene una vida media razonablemente larga. En este punto, un proceso

de transferencia de un solo electrón (SET, por sus siglas en inglés) en la isomerización fotocatalítica  $E \rightarrow Z$  con luz visible se descartó ya que la adición de un reductor de sacrificio (p. ej., trimetilamina,  $N,N$ -diisopropiletilamina)<sup>[8,31]</sup> no facilitó esta transformación. Esto apoya el hecho de que se produzca un proceso de transferencia de energía entre el estado triplete fotoexcitado  $^*PC(T_1)$  y el estado triplete accesible de baja energía del sustrato, lo cual permite regenerar finalmente el estado fundamental del fotocatalizador.

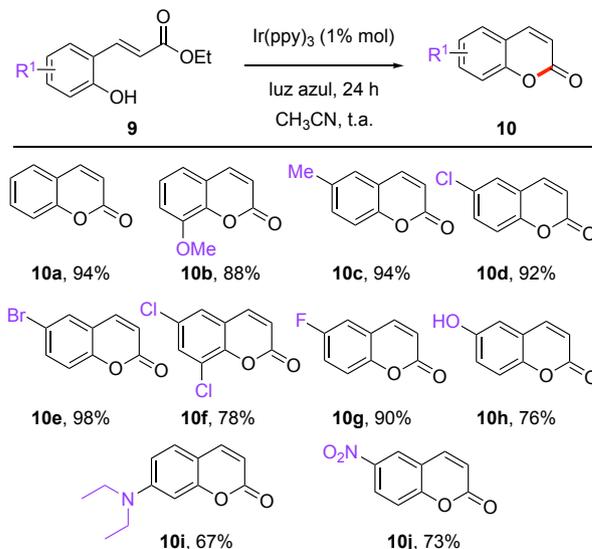


**Figura 4.** Mecanismo propuesto para la isomerización fotocatalítica  $E \rightarrow Z$  con luz visible.

Abreviaciones (por sus siglas en inglés): PC = fotocatalizador; Q = desactivador (sustrato); ISC: cruce entre sistema;  $S_0$  = estado fundamental singlete;  $S_1$  = primer estado excitado singlete;  $T_1$  = primer estado excitado triplete.<sup>[33]</sup>

En este proceso, la selectividad de la isomerización depende de las diferentes velocidades de fotoatenuación del fotocatalizador excitado por los dos isómeros (mayor en el caso del isómero  $E$ , lo que resulta en la acumulación del isómero  $Z$ ).<sup>[43,49]</sup> Esto está a su vez relacionado con las estructuras de los dos isómeros. La peor conjugación del isómero  $Z$  provoca que el estado triplete del mismo sea más energético y por ello la transferencia de energía desde el fotocatalizador excitado ( $T_1$ ) menos eficiente. El hecho de que el isómero  $E$  pueda excitarse mejor por transferencia de energía, facilita la formación del correspondiente triplete (con estructura de dirradical), el cuál puede girar fácilmente y relajarse para formar tanto el isómero  $E$  como el  $Z$ . La acumulación del isómero  $Z$  es consecuencia de su ineficiente excitación por transferencia de energía. Bajo las condiciones optimizadas, la mejor relación  $Z/E$  obtenida por los autores para la isomerización de *trans*- $o$ -hidroxicinamatos de etilo fue 75:25 en 24 h, si bien datos de GC / MS indicaron que el estado fotoestacionario podría alcanzarse en sólo 2 h. Uno de los aspectos más interesantes de este estudio radica en que la selectividad de la isomerización puede ajustarse mediante la introducción de más sustituyentes en el doble enlace o el anillo aromático, lo que afecta al grado de conjugación.

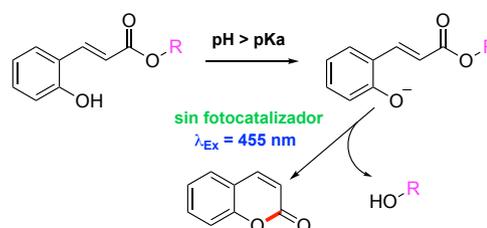
Finalmente, la aplicación sintética de esta metodología se demostró con una síntesis sencilla de cumarinas (Figura 5). Utilizando las condiciones de reacción optimizadas, la isomerización  $E \rightarrow Z$  de *trans*- $o$ -hidroxicinamatos sustituidos **9**, promovida por luz visible, y posterior lactonización dio lugar a los compuestos cumarínicos deseados **10a-10j** en 24 h con rendimientos muy altos.



**Figura 5.** Síntesis fotocatalítica de compuestos cumarínicos utilizando  $\text{Ir}(\text{ppy})_3$  como fotocatalizador y luz visible. Condiciones de reacción: *o*-HC (sustrato) (0.2 mmol), *fac*- $\text{Ir}(\text{ppy})_3$  (0.002 mmol, 1% en moles),  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2 mL), temperatura ambiente, 24 h, irradiación con luz azul. Los rendimientos indicados corresponden a productos aislados.<sup>[33]</sup>

### Síntesis de cumarinas sustituidas mediante luz visible en ausencia de fotocatalizador

En 2017, Wang, Zhai y colaboradores describieron la isomerización de dobles enlaces mediada por luz azul y su aplicación en la síntesis de quinolinas, compuestos estructuralmente similares a las cumarinas, en ausencia de fotocatalizador.<sup>[52]</sup> Más recientemente, nuestro grupo de investigación ha descrito una síntesis eficiente de cumarinas sustituidas a partir de *trans*-3-(2-hidroxifenil) acrilatos en condiciones básicas ( $\text{pH} > \text{pKa}$  del residuo fenólico  $\sim 10$ ) dentro de la región de luz visible del espectro y sin necesidad de emplear un fotocatalizador (Figura 6).<sup>[53]</sup>

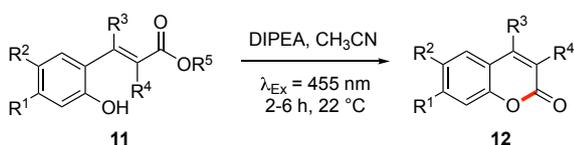


**Figura 6.** Estrategia sintética para la preparación de cumarinas mediante luz visible en ausencia de fotocatalizador.<sup>[53]</sup>

Utilizando el compuesto **11a** como sustrato modelo (Tabla 1) se demostró que el producto cumarínico **12a** no se forma bajo irradiación a 455 nm sin la adición de base (DIPEA) o en presencia de una base sin irradiación (entradas 1, 2). Sin embargo, la conversión de la reacción fue cuantitativa cuando se usaron cantidades subestequiométricas de DIPEA (20% en moles, entrada 3) o  $t\text{-BuOK}$  (20% en moles, entrada 4). Estos resultados están de acuerdo con los

datos obtenidos mediante espectroscopía UV-Vis de **11a**,<sup>[53]</sup> que muestran un desplazamiento batocrómico desde 390 nm hasta 470 nm al pasar de condiciones ácidas (pH 2,1) a básicas (pH 11,8). En las condiciones optimizadas, los sustratos **11b-11g** también se transformaron con alto rendimiento en las correspondientes cumarinas **12b-12g** tras la irradiación a 455 nm (Tabla 1), junto con un cambio batocrómico tras la adición en DIPEA. Sorprendentemente, los sustratos **11f** y **11g**, se convirtieron casi cuantitativamente en los compuestos deseados **12f** y **12g** sin signos de reactividad cruzada que podrían haber sido causados por la presencia del doble o triple enlace adicional.

**Tabla 1.** Síntesis de cumarinas sustituidas mediada por luz visible en ausencia de fotocatalizador. Los rendimientos se indican entre paréntesis.<sup>[53]</sup>



<b>11a/12a:</b> R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = R <sup>3</sup> = R <sup>4</sup> = H; R <sup>5</sup> = Et	(92 %)
<b>11b/12b:</b> R <sup>1</sup> = OH; R <sup>2</sup> = R <sup>3</sup> = R <sup>4</sup> = H; R <sup>5</sup> = Et	(93 %)
<b>11c/12c:</b> R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = R <sup>3</sup> = H; R <sup>4</sup> = Me; R <sup>5</sup> = Et	(96 %)
<b>11d/12d:</b> R <sup>1</sup> = OH; R <sup>2</sup> = R <sup>3</sup> = H; R <sup>4</sup> = Me; R <sup>5</sup> = Et	(99 %)
<b>11e/12e:</b> R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = R <sup>4</sup> = H; R <sup>3</sup> = Me; R <sup>5</sup> = Et	(80 %)
<b>11f/12f:</b> R <sup>1</sup> = R <sup>2</sup> = R <sup>3</sup> = H; R <sup>4</sup> = CH <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub> ; R <sup>5</sup> = Et	(98 %)
<b>11g/12g:</b> R <sup>1</sup> = OCH <sub>2</sub> CCH; R <sup>2</sup> = R <sup>3</sup> = R <sup>4</sup> = H; R <sup>5</sup> = CH <sub>2</sub> CCH	(98 %)

Entrada[a]	Sustrato	Condiciones	Conversión (%) [b]
1	11a	Sin DIPEA	N.R.
2	11a	DIPEA, sin irradiación	N.R.
3	11a	DIPEA	100
4	11a	t-BuOK en lugar de DIPEA	100

[a] Condiciones de reacción: 0.25 mmol **11a-11g**, DIPEA (20% en moles) en 1 mL de CH<sub>3</sub>CN. Irradiación con  $\lambda = 455$  nm durante 2-6 h. [b] Basado en <sup>1</sup>H RMN. Abreviaciones: DIPEA = *N,N*-dimisopropiletilamina; N.R. = no se detectó reacción.

### Aplicación a la síntesis de polímeros fotodegradables

Desde el inicio de la ciencia de los polímeros, los químicos han trabajado para diseñar macromoléculas sensibles a estímulos externos, las cuales han acaparado un gran interés tanto académico como industrial. La exposición de estos polímeros a cambios ambientales tales como temperatura, pH, potencial redox, enzimas, voltaje, gas, fuerza mecánica y luz provoca alteraciones en las propiedades fisicoquímicas, lo que conduce a cambios en las dimensiones, estados de agregación, interacciones y estructuras.<sup>[54,55]</sup> En este contexto, los polímeros escindibles por luz tienen un valor prometedor<sup>[56]</sup> para muchas aplicaciones incluyendo la liberación controlada de fármacos,<sup>[57]</sup> liberación de biomacromoléculas, nanocontenedores y materiales autorreparables.<sup>[58,59,60,61]</sup> Estos sistemas con fotorespuesta no solo producen menos subproductos ya que no hay reactivos adi-

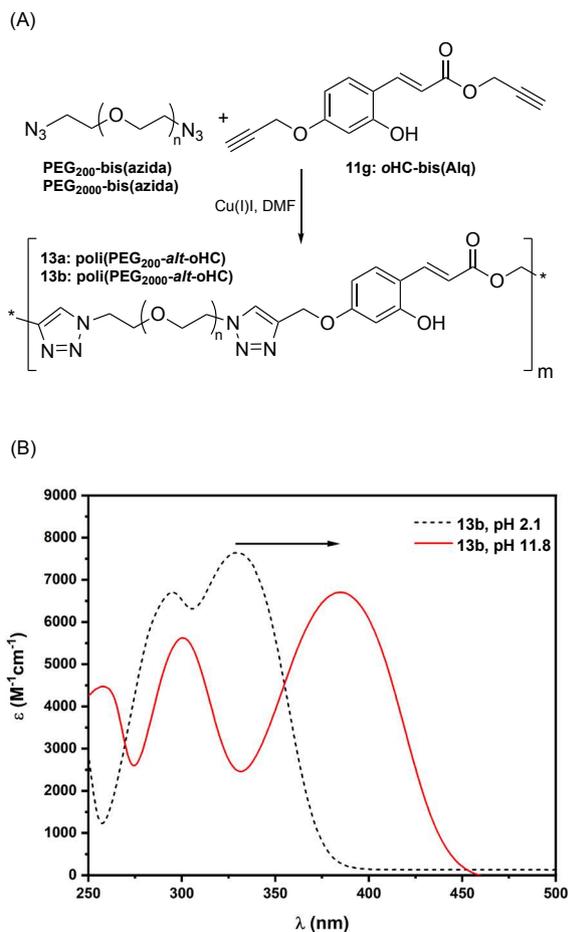
cionales involucrados, sino que también permiten el ajuste de parámetros relevantes como la intensidad de la luz o el tiempo de irradiación y la longitud de onda.<sup>[56,62]</sup>

En general, los polímeros fotodegradables contienen grupos fotosensibles bien en la cadena lateral o bien en la cadena principal. Estos cromóforos pueden desprenderse del polímero, iniciando así el proceso de degradación, mediante irradiación a una longitud de onda adecuada. Hasta la fecha, los grupos fotoescindibles que se suelen conectar a la cadena principal en este tipo de polímeros son el ácido truxílico (TRA) y el *o*-nitrobenzilo (ONB), los cuales se degradan en cinamatos y *o*-nitrosobenzilaldehídos (OBA), respectivamente.<sup>[56]</sup> Sin embargo, las aplicaciones biológicas de estos polímeros son limitadas debido a la necesidad de irradiación UV para su fotodegradación. Un proceso más biocompatible con materiales biológicos implicaría poder llevar a cabo este proceso de forma controlada y activándolo directamente con luz visible.

En este contexto, nuestro grupo de investigación ha aplicado con éxito la estrategia descrita en el punto anterior a la síntesis de polímeros fotodegradables.<sup>[53]</sup> En concreto, se preparó el polímero poli(PEGn-*alt*-*o*HC) **13a** con cadenas cortas de PEG200 para permitir el análisis detallado del polímero y su producto de degradación mediante análisis de <sup>1</sup>H RMN. La síntesis se llevó a cabo mediante una reacción tipo "click" entre el *o*HC-bis(Alq) **11g** y PEGn-diazidas (Figura 7A). De una forma análoga, también se llevó a cabo la síntesis del polímero **13b** soluble en agua que presenta cadenas de PEG2000 (Mw = 56,3k; PDI = 2,2). Mediante espectroscopía UV-Vis se confirmó la capacidad de la molécula para absorber luz visible tras el cambio de pH, observándose un desplazamiento batocrómico. A valores de pH ácidos, el valor de  $\lambda_{max}$  se encontró a 330 nm, mientras que en condiciones básicas se observó desplazado a 384 nm (Figura 7B).

La fotociclización del monómero **11g** y el polímero **13a** para generar las correspondientes cumarinas **12g** (ver Tabla 1) y **14a** en presencia de DIPEA se pudo analizar mediante espectroscopía de <sup>1</sup>H RMN, monitoreando para **13a** la desaparición de los metilenos de unión (Figura 8, círculos azul / rojo) y la aparición de los protones benzoílicos de la unidad triazol escindida en **14a**. Estos estudios demostraron que la escisión completa para ambos compuestos se logró dentro de los 40 min de irradiación a 455 nm de luz LED. La fotodegradación del polímero soluble en agua **13b**, y por lo tanto, potencialmente relevante para aplicaciones biológicas, se investigó posteriormente a cinco valores de pH diferentes (pH = 2,1, 5,5, 6,5, 7,4 y 9,2), seleccionados específicamente para simular los encontrados a nivel digestivo, pH ácido intracelular, células cancerosas, pH fisiológico y colón, respectivamente. El valor de pKa para **13b** se estableció en 8,6 mediante espectroscopía UV-Vis.<sup>[53]</sup> Cabe mencionar que el polímero **13b** no mostró signos de descomposición por <sup>1</sup>H RMN cuando se almacenó en la oscuridad durante 10 meses o expuesto a la luz del día en un tubo Eppendorf durante 5 días.

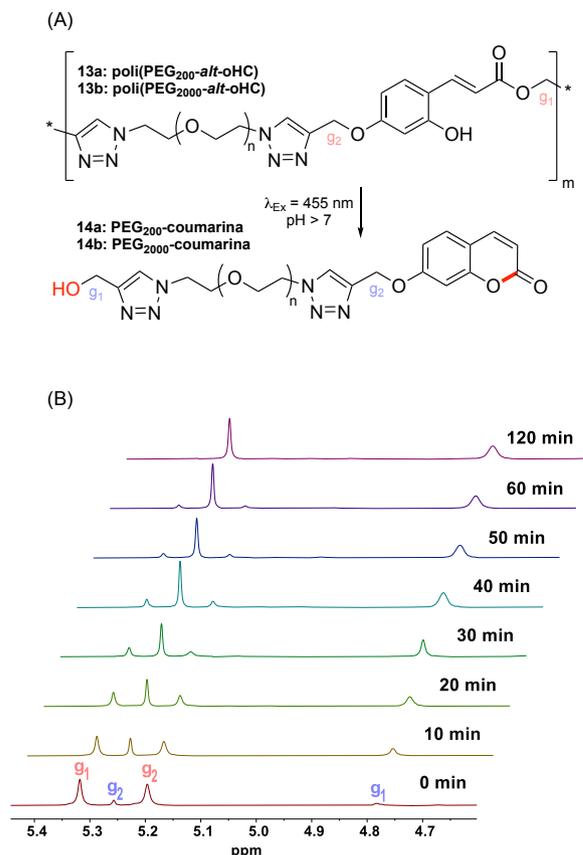
Es importante destacar que el proceso de fotodegradación también puede monitorizarse mediante espectroscopía UV-Vis, espectroscopía de fluorescencia o mediante cromatografía.



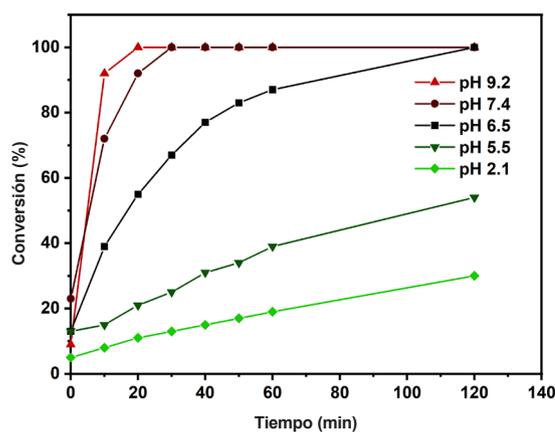
**Figura 7.** (A) Síntesis y fotodegradación mediada por luz visible de **13a** / **13b**. Condiciones de reacción: **11g**, PEG<sub>n</sub>-bis (azida), CuI, DMF, 70 °C, 16 h. (B) Espectros UV-Vis de **13b** en tampón HCl / KCl 0,1 M (pH 2,1) y tampón Britton-Robinson 0,1 M (pH 11,8). Adaptado con permiso de la ref. [53] (CC-BY-4.0).

tografía por permeación de gel (GPC).<sup>[53]</sup> De acuerdo con el estudio modelo descrito anteriormente (ver Tabla 1), la fotodegradación de **13b** a la cumarina **14b** correspondiente depende del pH, alcanzando una conversión completa después de 20 min a pH 9,2, después de 30 min a pH fisiológico 7,4 y después de 120 min a pH 6,5. Por el contrario, a pH 2,1, solo se alcanzó una conversión del 30% después de 120 min de irradiación (Figura 9).

Finalmente, esta estrategia puede utilizarse para el desarrollo de sistemas fotodegradables solubles en agua para la liberación controlada de fármacos. Como prueba de concepto, se llevó a cabo la síntesis de los polímeros **15a** y **15b** (Figura 10) mediante la combinación de polietilenglicol metilado (Mn = 2000), para mejorar la solubilidad en agua, y un núcleo de *o*-hidroxicinamato con el objetivo de liberar las porciones de fenol y difenilmetanol respectivamente. La selección de estos polímeros permite simular tanto fármacos fenólicos (p. ej., propofol, tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD), morfina, buprenorfina, nalbufina, etorfina, etc.) como fármacos que contienen un alcohol bencílico (p.



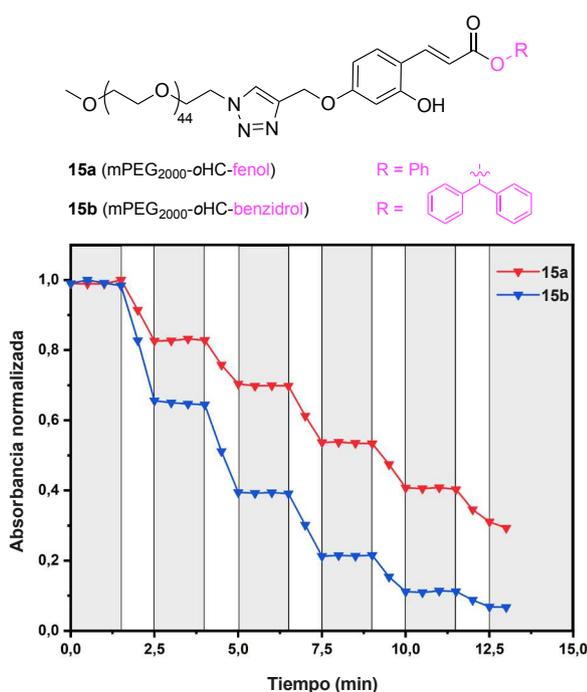
**Figura 8.** (A) Fotociclación de **13b**. (B) Reacción anterior dependiente del tiempo monitorizada mediante espectroscopía de <sup>1</sup>H RMN a través de la evolución de las señales de los metilenos (g<sub>1</sub> / g<sub>2</sub>). Adaptado con permiso de la ref. [53] (CC-BY-4.0).



**Figura 9.** Fotodegradación de **3b** a diferentes valores de pH usando tampón carbonato 0,1 M (pH 9,2), tampón PBS 0,01 M (pH 7,4, 6,5 y 5,5) y tampón HCl / KCl 0,1 M (pH 2,1). Valores determinados por <sup>1</sup>H RMN. Adaptado con permiso de la ref. [53] (CC-BY-4.0).

ej., terfenadina, ancimídol, fesoterodina, mefloquina, quinoofantrina, etc.). Los polímeros **15a** y **15b** se irradiaron con luz visible de manera intermitente a pH fisiológico 7,4 en tampón PBS 0,01 M. En principio, la liberación de la

porción alcohólica de **15a** o **15b** solo debería ocurrir a través de una fotoisomerización *trans-cis* inicial seguida del proceso de ciclación, debiendo detenerse cuando se interrumpa la irradiación y solo reanudarse cuando se vuelva a aplicar el estímulo de luz. Este comportamiento se demostró monitoreando la absorbancia de **15a** / **15b** en respuesta a períodos de irradiación con luz a  $\lambda = 455$  nm, así como en la oscuridad como experimento control. De hecho, cuando se aplicó irradiación durante 1 min, se observó una rápida disminución de la señal característica del fenolato a 391 nm en los espectros de absorbancia, lo que indica la formación de la cumarina con la liberación simultánea del correspondiente alcohol. Además, cuando se apagó la fuente de luz durante 2 min, el proceso también se detuvo ya que no se observaron cambios en la absorbancia durante ese tiempo (Figura 10).



**Figura 10.** Absorción UV normalizada de **15a** / **15b** a 391 nm después de la irradiación con luz visible ( $\lambda = 455$  nm) en tampón PBS 0,01 M (pH = 7,4) de forma intermitente. Adaptado con permiso de la ref. [53] (CC-BY-4.0).

## Conclusiones

Las interesantes propiedades biológicas de muchos compuestos cumarínicos han motivado durante las últimas décadas el desarrollo de varias metodologías sintéticas para acceder a ellos de una forma eficiente. Tanto el ácido *trans*-o-hidroxicinámico, como sus ésteres y amidas constituyen materiales de partida adecuados para la síntesis de cumarinas, lo cual requiere una isomerización previa *E*→*Z* del doble enlace seguida de una ciclación. Dicha isomerización puede llevarse a cabo, entre otros métodos, a través de un proceso fotoquímico mediado por un fotocatalizador, orgánico o derivado de

metales de transición, o usando luz ultravioleta en ausencia de fotocatalizador. Esta última estrategia permite obtener una gran variedad de cumarinas con rendimientos casi cuantitativos aprovechando un desplazamiento batocrómico UV→Vis de o-hidroxicinamatos en condiciones básicas. Esta metodología ha permitido la preparación de polímeros fotosensibles que experimentan una fotoescisión controlada bajo exposición a luz visible a un pH ligeramente básico. Los avances resumidos en este trabajo abren una nueva puerta para el diseño de materiales fotodegradables para distintas aplicaciones incluyendo, entre otras, la liberación controlada de fármacos.

## Agradecimientos

Los autores agradecen al Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades de España por una ayuda Beatriz Galindo en la categoría Senior (David Díaz Díaz, BEGAL18/00166), proyecto PID2019-105391GB-C21 (David Díaz Díaz), y un contrato Juan de la Cierva-Formación (Sebastián Bonarrrd, FJC2019-039515-I). Los autores también agradecen a NANOTec, INTech, Cabildo de Tenerife y ULL por las instalaciones de los laboratorios.

## Bibliografía

- [1] J. J. Snyder, F. P. Tise, R. D. Davis, P. J. Kropp, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3609-3611.
- [2] C. Dugave, L. Demange, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2475-2532.
- [3] T. Koike, M. Akita, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1937-1945
- [4] K. Zeitler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9785-9789.
- [5] M. H. Shaw, J. Twilton, D. W. MacMillan, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6898-6926.
- [6] S. Ahadi, M. Zolghadr, H. R. Khavasi, A. Bazgir, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 279-286.
- [7] K. B. Manjappa, J.-M. Lin, D.-Y. Yang, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7648-7656.
- [8] R. F. Guíñez, M. J. Matos, S. Vazquez-Rodriguez, L. Santana, E. Uriarte, C. Olea-Azar, J. D. Maya, *Future Med. Chem.* **2013**, *5*, 1911-1922.
- [9] M. Kumar, R. Singla, J. Dandriyal, V. Jaitak, *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2018**, *18*, 964-984.
- [10] M. M. Liu, X. Y. Chen, Y. Q. Huang, P. Feng, Y. L. Guo, G. Yang, Y. Chen, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 9343-9356.
- [11] M. A. Musa, J. S. Cooperwood, M. O. F. Khan, *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 2664-2679.
- [12] G. Borges Bubols, D. Da Rocha Vianna, A. Medina-Remon, G. von Poser, R. Maria Lamuela-Raventos, V. Lucia Eifler-Lima, S. Cristina Garcia, *Mini Rev. Med. Chem.* **2013**, *13*, 318-334.
- [13] M. A. Salem, M. I. Marzouk, A. M. El-Kazak, *Molecules* **2016**, *21*, 249.
- [14] G. Mazzone, N. Malaj, A. Galano, N. Russo, M. Toscano, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 565-575.
- [15] L. Xie, Y. Takeuchi, L. M. Cosentino, A. T. McPhail, K. H. Lee, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 664-671.
- [16] D. Yu, M. Suzuki, L. Xie, S. L. Morris-Natschke, K.-H. Lee, *Med. Res. Rev.* **2003**, *23*, 322-345.

- [17] J. Zhou, Q. Liu, W. Feng, Y. Sun, F. Li, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 395-465.
- [18] S. Ji, H. Guo, W. Wu, W. Wu, J. Zhao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8283-8286.
- [19] X. Liu, J. M. Cole, Z. Xu, *J. Phys. Chem. C* **2017**, *121*, 13274-13279.
- [20] T. Shiraishi, H. Kagechika, T. Hirano, *New J. Chem.* **2015**, *39*, 8389-8396.
- [21] T. Song, G. Zhang, Y. Cui, Y. Yang, G. Qian, *CrystEngComm* **2016**, *18*, 8366-8371.
- [22] Z. Feng, Y. Yu, X. Yang, D. Zhong, D. Song, H. Yang, X. Chen, G. Zhou, Z. Wu, *Inorg. Chem.* **2019**, *58*, 7393-7408.
- [23] J. B. Metternich, R. Gilmour, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1040-1045.
- [24] F. Boeck, M. Blazejak, M. R. Anneser, L. Hintermann, Beilstein *J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1630-1636.
- [25] R. Hershfield, G. L. Schmir, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8032-8040.
- [26] R. A. McClelland, R. Somani, A. J. Kresge, *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 2260-2267.
- [27] B. Bang, H. Zhang, W. Wang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 945-950.
- [28] F. Pina, M. Maestri, V. Balzami, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1999**, 107-114.
- [29] H. Horiuchi, H. Shirase, T. Okutsu, R. Matsushima, H. Hiratsuka, *Chem. Lett.* **2000**, 96-97.
- [30] D. N. Nicolaides, K. C. Fylaktakidou, K. E. Litinas, S. G. Adamopoulos, *J. Heterocyclic Chem.* **1998**, *35*, 91-96.
- [31] B. Wang, A. Zheng, *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 715-718.
- [32] T. Neveselý, M. Wienhold, J. J. Molly, R. Gilmour, *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 2650-2694.
- [33] K. Zhan, Y. Li, *Catalysts* **2017**, *7*, 337-345.
- [34] S. S. Hepperle, Q. B. Li, A. L. L. East, *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 10975-10981.
- [35] R. F. Guignard, L. Petit, S. Z. Zard, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4178-4181.
- [36] T. Horaguchi, N. Hosokawa, K. Tanemura, T. Suzuki, *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, *39*, 61-67.
- [37] N. Gagey, P. Neveu, C. Benbrahim, B. Goetz, I. Aujard, J. B. Baudin, L. Jullien, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9986-9998.
- [38] T. Neveselý, C. G. Daniliuc, R. Gilmour, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9724-9728.
- [39] J. B. Metternich, R. Gilmour, *Synlett* **2016**, *27*, 2541-2552.
- [40] J. B. Metternich, D. G. Artiukhin, M. C. Holland, M. von Bremen-Kühne, J. Neugebauer, R. Gilmour, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9955-9977.
- [41] A. D. Turner, S. V. Pizzo, G. Rozakis, N. A. Porter, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 244-250.
- [42] H. Li, J. H. Yang, N. A. Porter, *J. Photochem. Photobiol. A* **2005**, *169*, 289-297.
- [43] J. B. Metternich, R. Gilmour, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11254-11257.
- [44] C. Feldmeier, H. Bartling, K. Magerl, R. M. Gschwind, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1347-1351.
- [45] J. Dadova, S. Kümmel, C. Feldmeier, J. Cibulkova, R. Pazout, J. Maixner, R. M., Gschwind, B. König, R. Cibulka, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 1066-1075.
- [46] P. A. Wender, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 433-440.
- [47] P. F. Heelis, *Chem. Soc. Rev.* **1982**, *11*, 15-39.
- [48] M. A. Sheraz, S. H. Kazi, S. Ahmed, Z. Anwar, I. Ahmad, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1999-2012.
- [49] J. D. Weaver, K. Singh, S. Staig, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5275-5278.
- [50] C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. MacMillan, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322-5363.
- [51] C. B. Kelly, N. R. Patel, D. N. Primer, M. Jouffroy, J. C. Tellis, G. A. Molander, *Nat. Protoc.* **2017**, *12*, 472-492.
- [52] X. Chen, S. Qiu, S. Wang, H. Wang, H. Zhai, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 6349-6352.
- [53] A. Abramov, B. Maiti, I. Keridou, J. Puiggali, O. Reiser, D. Díaz Díaz, *Macromol. Rapid Commun.* **2021**, *42*, 2100213.
- [54] C. Lu, M. W. Urban, *Prog. Polym. Sci.* **2018**, *78*, 24-46.
- [55] X. Fu, L. Hosta-Rigau, R. Chandrawati, J. Cui, *Chem* **2018**, *4*, 2084-2107.
- [56] O. Bertrand, J. F. Gohy, *Polym. Chem.* **2017**, *8*, 52.
- [57] A. Paul, M. Bera, P. Gupta, N. D. P. Singh, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 7689-7693.
- [58] B. Yan, J. C. Boyer, D. Habault, N. R. Branda, Y. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16558-16561.
- [59] J.-M. Schumers, C.-A. Fustin, J.-F. Gohy, *Macromol. Rapid Commun.* **2010**, *31*, 1588-1607.
- [60] D. Habault, H. Zhang, Y. Zhao, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7244-7256.
- [61] N. Fomina, C. L. McFearin, M. Sermsakdi, J. M. Morachis, A. Almutairi, *Macromolecules* **2011**, *44*, 8590-8507.
- [62] Q. Yan, D. Han, Y. Zhao, *Polym. Chem.* **2013**, *4*, 5026-5037.